

Міністерство охорони здоров'я України
Запорізький державний медичний університет
Національний медичний університет імені
О.О. Богомольця

Загальна фармакологія

Запоріжжя

2016

УДК 615(075.8)

Р е ц е н з е н т и:

Зав. кафедрою клінічної фармакології та клінічної фармації Національного медичного університету імені О.О. Богомольця, доктор медичних наук, професор Хайтович М.Д.

Професор кафедри терапії і геріатрії НМАПО імені П.Л. Шупика, доктор медичних наук, професор Приходько В.Ю.

Загальна фармакологія: Підручник / І.С. Чекман, І.Ф. Беленічев, Н.О. Горчакова, В.Д. Лук'янчук, Н.В. Бухтіярова, Моргунцова С.А.. – Запоріжжя, Київ, 2016. – 210 с.

Підручник з загальної фармакології складено відповідно до навчальної програми з фармакології для студентів вищих медичних навчальних закладів III – IV рівнів акредитації. Матеріал підручника відзначається оптимальним обсягом, раціональною структурою, чіткістю, логічністю, послідовністю й лаконічністю викладу. Заслуговує на увагу те, що традиційний матеріал подано на рівні найсучасніших досягнень науки і практики із застосуванням термінології за новими міжнародними номенклатурами.

Рекомендований для студентів всіх медичних факультетів вищих медичних навчальних закладів III – IV рівнів акредитації.

Підручник затверджено Центральною методичною радою ЗДМУ Протокол № 3 від 15 жовтня 2015

З М І С Т

1. Вступ

- 1.1. Фармакологія в системі медичних, фармацевтичних і біологічних наук
- 1.2. Історія лікознавства і фармакології

2. Фармакодинаміка. Молекулярні механізми первинної фармакологічної реакції.

- 2.1. Головні терміни фармакодинаміки
- 2.2. Механізми дії лікарських засобів
- 2.3. Взаємодія рецепторів і лігандів (ліків)
- 2.4. Головні типи рецепторів
 - 2.4.1. Рецептори, які здійснюють прямий контроль за функцією іонних каналів
 - 2.4.2. Рецептори, які діють через систему G-білків
 - 2.4.3. Рецептори, які здійснюють прямий контроль за функцією ефекторного ферменту
 - 2.4.4. Внутрішньоклітинні рецептори
 - 2.4.5. «Запасні» рецептори
- 2.5. Інші механізми дії ліків
- 2.6. Основні вторинні месенджери
 - 2.6.1. ЦАМФ
 - 2.6.2. Кальцій і фосфоінозитиди
 - 2.6.3. цГМФ
- 3. Взаємодія лікарського засобу і організму
 - 3.1. Фактори, що зумовлені лікарським засобом
 - 3.2. Чинники, що зумовлені організмом
 - 3.3. Вплив зовнішнього середовища на взаємодію організму і лікарських засобів
- 4. Фармакокінетика
 - 4.1. Значення фармакокінетики для медичної практики
 - 4.2. Головні терміни фармакокінетики

- 4.3. Шляхи введення лікарських засобів в організм
- 4.4. Вивільнення ліків з лікарської форми
- 4.5. Всмоктування (абсорбція) лікарських засобів в організмі
- 4.6. Фактори, що впливають на всмоктування лікарських засобів в травному каналі
- 4.7. Всмоктування лікарських засобів при парентеральному (позасудинному) способі введення
- 4.8. Фармакокінетичні параметри, що характеризують процес всмоктування
- 4.9. Зв'язування лікарських засобів з білками крові, тканин
- 4.10. Розподіл лікарських засобів в органах і тканинах
- 4.11. Проникнення лікарських засобів через біологічні бар'єри
- 4.12. Біотрансформація (метаболізм) лікарських засобів
 - 4.12.1. Мікросомальне окиснення
 - 4.12.2. Немікросомальне окиснення
 - 4.12.3. Реакції кон'югації (комплексоутворення)
 - 4.12.4. Позапечінкові шляхи біотрансформації
- 4.13. Виведення лікарських засобів з організму
- 4.14. Індивідуальні особливості фармакокінетики ліків
- 4.15. Вплив захворювань нирок, печінки на фармакокінетику лікарських засобів
- 4.16. Принципи фармакокінетичної оптимізації лікарської терапії
5. Механізми взаємодії лікарських засобів з рецепторами
6. Види дії лікарських засобів
7. Побічна дія лікарських засобів
8. Способи (принципи) дії та типи дії лікарських засобів
9. Молекулярні механізми фармакологічної реакції
10. Залежність фармакологічного ефекту від дози лікарського засобу
11. Залежність фармакологічного ефекту від лікарської форми
12. Комбінована дія лікарських засобів

13. Зв'язок між концентрацією (дозою) лікарського засобу та фармакодинамічним ефектом
- 13.1. Криві «концентрація (доза)–ефект» та зв'язування агоністів з рецепторами
- 13.2. Спряження рецептора з ефектором та «надлишкові рецептори»
14. Несумісність лікарських засобів
15. Види фармакотерапії
16. Принципи пошуку нових лікарських засобів
17. Номенклатура лікарських засобів
18. Державний експертний центр МОЗ України
19. Рекомендована література

1. ВСТУП

1.1. Фармакологія в системі медичних, фармацевтичних і біологічних наук

Фармакологія (від грец. pharmakon ліки або отрута і logos наука) – наука, що вивчає дію лікарських засобів та інших біологічно активних речовин на організм людини і тварин. Видатний український учений академік О.І. Черкес дав таке визначення фармакології: "Фармакологія – це наука про фізіологічні і біохімічні механізми дії ліків, про їх фізико-хімічні властивості, про шляхи введення в організм, розподіл, виведення, дозування, про всі питання взаємодії організму і ліків".

На сучасному етапі розвитку фармакологічної науки число існуючих лікарських засобів сягає тисяч, а знання з фармакології є вагомим внеском у професійну освіту кожного лікаря. Адже щодня лікар будь-якої спеціальності повинен вирішувати складне завдання – обрати, з урахуванням особливостей даного конкретного пацієнта, із великого арсеналу лікарських засобів той, що є найефективнішим та найменш токсичним з метою зменшення ризику його негативного впливу на організм. Це потребує глибокого розуміння, насамперед, фармакодинамічних та фармакокінетичних характеристик того чи іншого лікарського засобу.

Термін "ліки" є похідними французького слова *drogue* (суха трава) і під цим терміном мають на увазі будь-яку речовину, яка може бути використана з метою:

- 1) діагностики,
- 2) профілактики,
- 3) лікування,
- 4) регуляції народжуваності.

Фармакологія як наука розвивається стрімкими темпами. Щорік досліджуються сотні тисяч хімічних сполук. З них в клінічній практиці використовуються лише десятки нових високоактивних лікарських

препаратів. З кожним роком уточнюються механізми дії вже відомих засобів, розширюються або звужуються показання і протипоказання для їх застосування.

Для практичної медицини значення фармакології надзвичайно велике. У результаті створення величезного арсеналу високоефективних препаратів фармакологія та, зокрема, фармакотерапія, стали універсальним методом лікування хворих на більшість захворювань.

Фармакологія тісно пов'язана з фармацевтичними науками: **фармацевтичною хімією** – наукою про хімічну будову і фізико-хімічні властивості лікарських речовин; **фармакогнозією** – наукою про сировину рослинного та тваринного походження для отримання лікарських засобів, технологією лікарських форм.

Одне з важливих завдань фармакології – створення нових високоефективних лікарських засобів на основі продуктів хімічного і напівхімічного синтезу, сировини природного походження (рослини, тканини, органи тварин, мінерали, продукти життєдіяльності мікроорганізмів і грибів), на основі генно-інженерних технологій, нанотехнологій та квантово-фармакологічних досліджень, а також вивчення механізмів їхньої дії з наступним впровадженням у практичну медицину.

Фармакологія, як фундаментальна наука вивчає основні закономірності взаємодії хімічних, у тому числі лікарських засобів з біологічними системами організму.

Фармакологічні дослідження проводяться на біологічних системах різної складності – на цілому організмі, на окремих клітинах, субклітинних утвореннях, рецепторах, ферментах, компонентах отомембрани та ін. Зміни функціонування біологічної системи є проявом біологічної дії (активності) хімічної або лікарської речовин.

Природничонаукова основа фармакології – це насамперед фізіологія і біохімія, а також деякі хімічні, медичні і загальнобіологічні науки: патологічна фізіологія, мікробіологія, фізична хімія, біофізика, фізика, клінічна біохімія та ін.

Без засвоєння цих дисциплін неможливо вірно орієнтуватися у тих складних процесах, які відбуваються в організмі людини і тварин, а отже призначати ті чи інші лікарські засоби з лікувальною або профілактичною метою. У свою чергу фармакологія є основою сучасної терапії, зокрема фармакотерапії.

Знання фармакології є безперечно важливим для лікаря будь-якої спеціальності. Більшість лікарських засобів – це високоактивні речовини з чіткою спрямованістю дії і найменша неточність у призначенні їх може спричинити серйозні порушення в організмі хворого. Якісні відмінності у фармакології ґрунтуються або на різній кількості, або на різній хімічній будові лікарських засобів.

Більшість фармакологічних засобів призначаються для лікувально-профілактичних цілей, тому їх називають ліками. Але немало серед них і таких, які у порівняно невеликих дозах здатні завдати організму шкоди або привести до смерті. Це так звані отрути. Необхідно відмітити, що немає наукових даних, на підставі яких можна було б свідомо провести межу між лікарськими і нелікарськими фармакологічними речовинами і навіть тими, які зважаючи на їх здатність завдавати шкоди організму, називаються отрутами.

Токсична і лікувальна дія будь-якого фармакологічного засобу залежить від низки умов. Так, один і той же фармакологічний засіб, вживаний в різних дозах і різним способом, при різній температурі, різному стані організму може мати або лікувальний ефект або токсичний. Так, препарат атропін, будучи застосований у токсичних дозах, чинить згубну дію, а в малих, так званих терапевтичних дозах, має значну лікувальну дію. Дози морфіну, які у дитини старшого віку викликають лікувальний ефект, спричиняють у грудних дітей смертельну дію, оскільки вони зважаючи на анатомо-фізіологічні особливості дуже чутливі до морфіну.

В даний час закони взаємодії живого організму і отрути вивчає особлива наука - **токсикологія** (від грецького *toxicon* - отрута; *logos* - наука). А отрутою можуть бути будь-які хімічні речовини, що викликають шкідливі,

небезпечні або навіть смертельні зміни в організмі як тварин, так і людини. Кількісне визначення і розпізнавання отрут, вивчення умов, при яких вони здатні викликати ці небезпечні зміни, а також лікування отруень складають предмет даної науки (токсикології).

Часто перед лікарем стоїть складне завдання – вибрати з великого арсеналу лікарських засобів не тільки найефективніший, а й найменш токсичний препарат, а також зменшити ризик прояву негативної дії. Це вимагає глибокого розуміння того, що один і той же препарат за неоднакових умов (наприклад, за різних доз, чинників зовнішнього середовища, станів організму та ін.) може виявити ефект лікувальний або токсичний. Так, атропін, морфін, дигоксин у порівняно невеликих – терапевтичних дозах виявляють лікувальний ефект, але із збільшенням дози діють токсично.

Відомий з цього приводу вислів видатного лікаря і природознавця епохи Відродження Парацельса "Dosa sola facit venenum" ("Тільки доза робить речовину отруйною"), проголошений ним ще у XVIст., став постулатом в розвитку уявлення про токсичну і терапевтичну дію лікарських засобів.

Фармакологія охоплює три основні розділи: теоретичну (загальну), експериментальну і клінічну фармакологію

Теоретична (загальна) фармакологія вивчає основні закономірності взаємодії організму і лікарських речовин, обґрунтовує методи дослідження нових біологічно активних сполук і раціональне застосування вже відомих лікарських засобів, а також створює теорії і концепції щодо механізмів дії і фармакологічної активності цих речовин.

Експериментальна фармакологія вивчає вплив біологічно активних речовин і лікарських засобів на організм тварин в умовах експерименту, виконує роль сполучної ланки між теоретичною і клінічною фармакологією. Сьогодні вивчення дії лікарських речовин в інтактних лабораторних тварин і в умовах експериментальної патології проводиться згідно з міжнародними стандартами, що мають назву GLP (Good laboratory practice).

Для проведення досліджень при створенні нових або поглибленому

вивченні відомих лікарських засобів сучасна фармакологія широко використовує різні методи: біохімічні (активність ферментів, стан обміну білків, вуглеводів, ліпідів), електрофізіологічні (зміни біопотенціалу мембран, визначення іонних токів), морфологічні та гістохімічні із застосуванням світлової та електронної мікроскопії, фізико-хімічні (рН-потенціометрія, спектрофотометрія, колориметрія, електронний парамагнітний і ядерний магнітний резонанс), імунорадіологічні, радіолігандні, флуоресцентне зондування тощо.

Успіхам сучасної фармакології сприяло застосування методів математичного моделювання, які дають можливість проникати в найтонші механізми дії лікарських речовин, оцінювати їх кількісно та якісно (питання фармакокінетики, теорії рецепторів тощо).

Останнім часом розроблено велику кількість методик конструювання, пошуку і створення лікарських засобів, серед яких найпродуктивнішими слід вважати скринінг (від. англ. screen - просіювати) та комп'ютерне моделювання молекул потенційно фармакологічно активних сполук. Складовими частинами її є фізико-хімічна, квантова, біохімічна, молекулярна та фізіологічна фармакологія.

Біохімічна фармакологія з'ясовує зміни в обміні речовин під впливом лікарських засобів

Молекулярна фармакологія аналізує особливості взаємодії лікарських засобів з рецепторами¹ організму.

Фізіологічна фармакологія здійснює аналіз функціональних змін органів і систем, що виникають під впливом лікарських речовин.

Фізико-хімічна фармакологія вивчає фізико-хімічні процеси (комплексоутворення, адсорбція, каталіз), що лежать в основі взаємодії лікарських засобів з компонентами біомембрани.

¹ Під рецепторами розуміють молекулярні структури (наприклад, на клітинній оболонці), які характеризуються вибірковою спорідненістю до певних речовин і здатні вступати з ними у взаємодію.

Квантова фармакологія застосовує принципи теоретичної хімії, квантової фізики і квантової механіки та методи комп'ютерного моделювання для дослідження молекулярної структури лікарських засобів, механізмів їх взаємодії з рецепторами та іншими біомолекулами організму для встановлення первинної фармакологічної реакції медикаментів, а також цілеспрямованого синтезу оригінальних препаратів з метою більш раціонального застосування у клінічній практиці.

За понад 20-літній період розвитку квантової фармакології можна визначити такі основні положення цього напрямку:

- Дослідження просторової та електронної структури молекули лікарських засобів;
- Встановлення зв'язку між хімічною структурою та фармакологічною активністю (QSAR);
- Роль розчинника в механізмі дії препаратів;
- Визначення фармакофорів лікарських засобів;
- Розробка *de novo* дизайну засобів для лікування різних захворювань;
- Білок-лігандні взаємодії під час реакції між фізіологічно активними речовинами препаратів та біомолекулами;
- Дослідження первинних механізмів дії лікарських засобів.

Для встановлення структури молекули лікарських засобів використовують сучасні комп'ютерні програми, які реалізують різні методи напівемпіричних та неемпіричних розрахунків. Для дослідження просторової будови молекул застосовують методи молекулярної механіки (molecular mechanics), неемпіричні (*ab initio*), напівемпіричні (*semi-empirical*) та методи теорії функціонала густини (density functional theory).

У методі молекулярної механіки атоми молекули розглядаються як ньютонівські частинки, які взаємодіють один з одним за допомогою потенціальних полів, що задаються емпірично. Потенціальна енергія молекули у цьому методі залежить від довжини зв'язків, величини валентних

і торсійних кутів і нековалентних (Ван-дер-Ваальсових, електростатичних) взаємодій. Враховується також можливість утворення внутрішньомолекулярних водневих зв'язків. У цих розрахунках сили, що діють на атоми, представляють у вигляді функцій координат атомів.

Найширше в молекулярній механіці застосовують системи параметрів MM+, MM3, CHARMM і AMBER. Система параметрів MM+ розроблялась для широкого спектра сполук і враховує потенціальні поля, сформовані всіма атомами молекули. Це дає змогу гнучко модифікувати параметри розрахунку залежно від конкретного завдання. Повніша система параметрів AMBER в сучасній квантовій фармакології здебільшого застосовується для конформаційних досліджень білків і нуклеїнових кислот. Так з її допомогою проведено моделювання серотонінового, опіатного, пуринового рецепторів, протеази ВІЛ та цитохрому P450.

Електронну структуру досліджуваних молекул (власне, квантово-хімічні параметри) можна розраховувати, використовуючи *неемпіричні методи*. На відміну від молекулярно-механічних і напівемпіричних, неемпіричний (*ab initio*) метод Хартрі–Фока не потребує для проведення розрахунків знань про емпіричні характеристики атомів, які використовуються в напівемпіричних методах. Проте *ab initio* метод передбачає набагато більше обчислювальних ресурсів, а ніж метод молекулярної механіки чи напівемпіричні методи. Особливо це стосується оптимізації просторової будови молекул, проведення молекулярно-динамічних розрахунків, побудови ІЧ-спектрів тощо.

Значно важче кількісно виразити структуру молекули лікарського засобу. Над розв'язанням цієї проблеми хіміки, фізики, фізико-хіміки та математики працювали протягом багатьох років і змогли зробити суттєвий внесок у вирішення цієї проблеми, завдяки впровадженню у наукові дослідження методу кількісної залежності “структура – активність” – Quantitative Structure-Activity Relationship (QSAR), який широко застосовується науковцями світу при проведенні досліджень в хімічній,

фізико-хімічній, фармацевтичній, фармакологічній, токсикологічній галузях. Метод QSAR використовує так звані квантово-хімічні дескриптори – структурні параметри молекули лікарського засобу, які одержують на основі квантово-хімічних розрахунків.

За допомогою квантово-хімічних досліджень встановлені основні структурні, енергетичні та електронні характеристики молекули кофеїну. Основними реакційними центрами молекули є атоми кисню та азоту; за хімічною структурою молекула кофеїну відносяться до м'яких реагентів; центрами протонування та утворення водневих зв'язків в молекулі кофеїну є атоми кисню та атом азоту N₁₂. Найбільш активно проявляється взаємодія молекули кофеїну з м'якими речовинами лужного характеру – лужними амінокислотами, ненасиченими і ароматичними сполуками. Встановлені квантово-фармакологічні властивості кофеїну можуть бути основою молекулярних механізмів його потенціюючої протибольової дії відносно калієвої солі 2,4-дихлорбензойної кислоти.

Нанофармакологія вивчає фізико-хімічні, фармакодинамічні, фармакокінетичні властивості розроблених на основі нанотехнологій нанопрепаратів, показання, протипоказання до їх застосування, можливі побічні ефекти.

Загальні фізико-хімічні властивості наночастинок, що зумовлюють таке активне їх дослідження та впровадження у практичну діяльність людини.

1. Як уже відмічалось основна властивість наноматеріалів суттєво змінюється внаслідок зменшення їх розмірів, тому більшість атомів міститься на поверхні і поведінка цих поверхневих атомів змінює їх хімічні, фізичні, фізико-хімічні, біологічні, фармакологічні властивості. Крім того електрони атомів стиснуті (ущільнені) в меншому, ніж зазвичай, просторі також змінюють властивості наночастинок. Наночастинки легше проникають у людський організм завдяки великій площі поверхні на одиницю маси в порівнянні з макророзмірними частинками [120, 720].

2. Поверхневий натяг і поверхнева енергія наночастинок зумовлюють їх різнобічні властивості. Величина поверхневого натягу, поверхневої енергії, розміри наночастинок впливають на термодинамічні властивості таких наноструктур, а також умови їх фазових перетворень. У наночастинках виникають фази, які не існують у даній речовині в іншому стані. Зі зменшенням розміру частинки поверхнева енергія зростає [93, 100].
3. Перехід від макророзмірів до наночастинок супроводжується зміною міжатомних відстаней та періодів кристалічної решітки, що зумовлює виникнення своєрідних властивостей наноструктур [107].
4. Головною причиною змін термодинамічної характеристики нанокристалів порівняно зі звичайними розмірами речовини є зміни границь фонового спектра, тобто зміни функції розподілу частот атомних коливань, що в науковій літературі називають „функцією розподілу частот”. Однією із найбільш досліджених властивостей наночастинок є їх теплоємність, яка в 3–10 разів більша за такий показник у цих металів звичайного розміру [43].
5. Для наночастинок характерні магнітні властивості. Особливості магнітних властивостей наночастинок зумовлені дискретністю їх електронних і фонових станів. Однією з таких особливостей є осциляційна залежність сприйнятливості наночастинок парамагнітних металів від напруги магнітного поля [590].
6. Важливий показник – оптичні властивості наночастинок. Розсіювання і поглинання світла у наночастинок порівняно з макроскопічними розмірами цього матеріалу відрізняються [444].
7. У 1988 р. французьким учений Альберт Фер і німецьким учений Петер Грюнберг відкрили нове фізичне явище – ефект гігантського магнітоопору (gigant magnetoresistance). Суть цього відкриття полягає в тому, що незначна зміна магнітного поля спричиняє виражену зміну електричного опору всієї системи. Практична реалізація цього

фізичного явища сприяла розробці комп'ютерних нанотехнологій одержання твердих дисків, що значно зменшело їхні розміри та збільшило ємність.

Основні вимоги до нанопрепаратів такі:

1. Такий наномедикамент має виявляти значно більш виражену лікувальну дію порівняно з подібним препаратом, що застосовується у медичній практиці.
2. Нанопрепарат повинен спричинювати менше побічних ефектів, ніж аналогічний лікарський засіб.
3. Нанопрепарат має бути стабільним і зберігати хімічну структуру на протязі певного часу згідно вимог Фармакопеї.
4. Нанопрепарати не повинні негативно впливати на клініко-фармакологічні властивості застосовуваних у медичній практиці медикаментів.
5. Фармакоеконімічні показники нанопрепаратів мають бути позитивними.
6. Лікарська форма нанопрепаратів зручна для застосування.
7. Технологія виробництва нанопрепарату доступна, екологічно чиста, економічно вигідна.

Фармакологічні та фармацевтичні основи розробки лікарських засобів (нанопрепаратів) полягають у тому, що наночастинки органічних і неорганічних сполук можуть бути:

1. Субстанцією для створення принципово нових медикаментів як продуктів нанотехнологій. До таких субстанцій можна віднести фулерени, дендримери, ліпосоми, нанометали (срібло, мідь, залізо, цинк та ін.).
2. Новим напрямом розробки нанопрепаратів є утворення комплексу між відомими медикаментами і наночастинками (ліпосоми, нанотрубки, дендримери, фулерени). Це сприятиме глибшому проникненню таких комплексних медикаментів до патологічного

процесу, зумовлюючи ефективну фармакотерапію захворювання.

Наприклад, комплекс медикаментів з органоспецифічними пептидами або антитілами. Така наночастинка може бути носієм протипухлинного препарату. При введенні в організм такий комплексний медикамент розпізнає пухлину, взаємодіє з нею за допомогою антитіл, а потім спричиняє загибель злоякісних клітин.

Наприклад, на наночастинку заліза наносять протипухлинний препарат і за допомогою зовнішнього магніту концентрують у ділянці патологічного злоякісного процесу.

3. Наночастинки (фулерени, дендримери, ліпосоми та ін.) мають бути переносниками лікарських засобів. Наприклад, фулерени взаємодіють із ДНК, розпізнають дефектні гени і сприяють заміні таких мутантних структур.
4. Застосування наночастинок з метою зменшення токсичності та побічної дії лікарських засобів. Наприклад, препарат ліподокс містить ліпосоми, в які введений протипухлинний препарат доксорубіцин. Така комбінація значно зменшує токсичність доксорубіцину.
5. Наночастинка-переносник відкриває принципово інші шляхи введення медикаменту в організм: інгаляційний, нашкірний.

Одна з важливих властивостей наночастинок – бути переносником фізіологічно активних речовин, ксенобіотиків та лікарських засобів. Найчастіше застосовують такі наночастинки: альбумін, ліпосоми, поліетиленглікольовмісні структури, фулерени, дендримери, хітозан, нанотрубки та інші. Використання біокон'югованих наночастинок дає змогу селективно діяти на пухлинні клітини, вивільняти та накопичувати лікарські засоби у необхідних місцях

Нанофармація досліджує технології розробки лікарських форм нанопрепаратів для ефективного застосування у медичній практиці.

Важливим для експериментальної фармакології є вивчення дії лікарських речовин на моделях патологічних станів або захворювань експериментальних (лабораторних) тварин. Значний внесок у систематичне вивчення дії лікарських речовин при різних патологічних процесах зробили російські (М.П. Ніколаєв, С.В. Анічков, В.В. Закусов, М.В. Лазарєв, А.В. Вальдман, М.Д. Машковський) та українські (О.І. Черкес, М.С. Харченко, Р.В. Рудий, Н.М. Дмитрієва, С.М. Кіт, Ю.І. Іванов) та інші вчені. Для визначення досліджень у цьому напрямку ними був введений терміни "патологічна фармакологія", "фармакологія патологічних процесів". Сьогодні вивчення дії лікарських речовин у інтактних лабораторних тварин і в умовах експериментальної патології проводиться за міжнародними стандартами, що отримали назву GLP (*good laboratory practicy*).

Терапевтична дія лікарських засобів реалізується шляхом впливу її на ті чи інші біоструктури організму. Розкриття суті цього впливу дозволяє уявити механізм дії лікарських засобів і прогнозувати побічні ефекти. Для проведення досліджень при створенні нових або поглибленому вивченні відомих лікарських засобів сучасна фармакологія широко використовує різні методи: квантово-хімічні, біохімічні (активність ферментів, стан обміну білків, вуглеводів, ліпідів); електрофізіологічні (зміни біопотенціалу мембран вимірювання іонних токів); морфологічні та гістохімічні із застосуванням світлової й електронної мікроскопії; фізико-хімічні (рН – потенціометрія, колориметрія, електронний парамагнітний і ядерний магнітний резонанс); імунорадіологічні; радіолігандні; флуоресцентне зондування та ін. У свою чергу, фармакологічні методи широко використовуються в різних галузях медицини, передусім у біохімії, фізіології та патологічній фізіології.

Успіхам сучасної фармакології сприяло застосування методів математичного моделювання, які дають можливість провести об'єктивний аналіз отриманих експериментальних даних, оцінити їх кількісно та якісно (питання фармакокінетики, теорії рецепторів та ін.).

Останнім часом розроблено багато підходів до пошуку і створення лікарських засобів, серед яких найпродуктивнішими слід вважати квантово-хімічний та

скринінг (від англ. *Screen* – просіювати) та моделювання молекул фармакологічно активних сполук. Результатом є створення ефективних лікарських засобів, близьких за будовою до медіаторів, гормонів, метаболітів та інших біогенних регуляторів, і накопичення великої кількості матеріалу про зв'язок між хімічною структурою і біологічною (фізіологічною) дією різних хімічних речовин. Принцип моделювання сполук з різною спрямованістю фармакологічної дії став значним кроком уперед порівняно з емпіричним (від грец. *empeiria* – дослід) шляхом пошуку лікарських засобів. Використовуючи сучасні комп'ютерні методи та квантово-хімічні розрахунки, фармакологи у співдружності з хіміками намагаються на основі накопичених відомостей про залежність структура – дія створити принципово нові сполуки з заданими фармакологічними властивостями.

Експериментальні дослідження біологічно активної речовини (виявлення специфічної активності порівняно з еталонними препаратами², встановлення токсичної дії) закінчуються складанням попередньої програми (протоколу) клінічних досліджень. Матеріали щодо фармакологічної активності, токсичності, канцерогенних, тератогенних й мутагенних властивостей досліджуваної речовини, економічна довідка про її вартість і можливість виробництва, зразки препарату у лікарських формах, тощо надсилають в уповноважений Міністерством охорони здоров'я експертний орган, який після розгляду даних доклінічного вивчення речовини і позитивної оцінки дає дозвіл на її клінічне випробування.

Прогрес фармакології неминує позначається і на клінічних дисциплінах. Добре відомо, яке значення для хірургії мало впровадження засобів для наркозу, місцевих анестетиків, міорелаксантів, гангліоблокаторів. Виділення і синтез гормональних засобів істотно змінили результати лікування хворих з ендокринною патологією. Якісно новий етап в розвитку психіатрії пов'язаний з відкриттям психотропних засобів, зокрема, лікування хворих з психозами неможливо уявити без нейролептиків. Ефективне

² Лікарські речовини (фармакологічні стандарти або препарати порівняння) з відомими фармакологічними або токсикологічними властивостями, з якими порівнюються речовини під час доклінічних і клінічних досліджень.

лікування бактеріальних інфекцій стало можливим лише після винайдення антибіотиків, сульфаніламідних препаратів та інших засобів хіміотерапії інфекційно-запального генезу. Трансплантацію органів вдалося здійснити, перш за все, у зв'язку із створенням потужних імунодепресивних засобів (глюкокортикоїди, цитостатики). Перераховані приклади свідчать про ключову роль фармакології в сучасній медицині.

Клінічна фармакологія вивчає вплив лікарських речовин на організм людини. Згідно з визначенням ВООЗ, клінічна фармакологія вивчає взаємодію ліків з організмом людини в умовах патології. Цю галузь науки розвивали Ю.О. Петровський, Б.Є. Вотчал, К.М. Лакін, Я.Б. Максимович, М.П. Скакун та ін. Завданням клінічної фармакології є дослідження нових і переоцінка відомих препаратів, удосконалення лікарської терапії, розроблення методів ефективнішого і безпечнішого використання лікарських засобів.

Під час клінічного дослідження нової лікарської речовини для визначення її фармакотерапевтичної дії (виключення психогенного чинника) використовують плацебо (від лат. *placeo* – подобаюсь), тобто фармакологічно індиферентну речовину, яка за зовнішнім виглядом та смаком імітує досліджувану. При цьому хворого не слід інформувати про властивості речовини, яку він приймає. Такий метод дослідження називають *сліпим*. Лікувальну дію досліджуваної речовини вважають доведеною, якщо вона істотно переважає ефект плацебо, який може бути у 25 – 30% випадків. Сьогодні більш адекватним вважають *подвійний сліпий метод*, коли в невідомій для хворого і лікаря послідовності чергують введення лікарської речовини і плацебо. Про застосування такого методу повідомляють третю особу (наприклад, керівника дослідження). Такий підхід дозволяє невілювати суб'єктивність як з боку хворого, так і з боку лікаря в процесі клінічних випробувань.

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

Створення високоефективних знеболювальних, психотропних, протипухлинних, гормональних, протимікробних лікарських засобів сприяло вдосконаленню анестезіології, психіатрії, ендокринології, сприяло підвищенню рівня хіміотерапії при онкологічних, інфекційних та інших захворюваннях.

Реакція, організму на введення лікарських речовин не завжди однотипна і залежить від генетичних чинників, які визначають характер метаболічних процесів. Спадкові (типові й нетипові) реакції організму при взаємодії його з лікарськими засобами вивчає *фармакогенетика*. Різні системи організму генетично детерміновані і скоординовані з імунною системою. Тому застосування лікарських засобів може тією чи іншою мірою впливати на імунітет, виявляючись у вигляді імуностимуляції чи імунодепресії. Це привело до виникнення в 60-х роках імунофармакології, яка вивчає вплив на імунітет як лікарських речовин, так і різних хімічних сполук (ксенобіотиків).

В процесі становлення суміжних медико-біологічних наук фармакологія, збагачуючись їх досягненнями і ґрунтуючись на своєму досвіді, справляє істотний вплив на їх розвиток. Наприклад, завдяки успіхам ембріології, педіатрії, геронтології і геріатрії (від грец. *geron* – старий і *iatreia* – лікування) почали широко розроблятися питання *вікової фармакології*, зокрема таких її галузей, як перинатальна фармакологія (досліджує вплив лікарських засобів на плід від 24 тижнів до пологів і на новонародженого до 4 тижнів); педіатрична фармакологія (вивчає особливості дії лікарських засобів на дитячий організм); геріатрична фармакологія (вивчає особливості дії лікарських засобів на організм у похилому та старечому віці, обґрунтовує принципи застосування і дозування їх, веде пошук лікарських засобів, здатних запобігти або зменшити передчасне старіння організму, а також займається лікуванням і профілактикою хронічних захворювань в осіб похилого і старечого віку). Вікова фармакологія має велике значення для розуміння основ взаємодії лікарських речовин і організму.

Радіаційна фармакологія стала складовою частиною радіобіології і радіаційної медицини, яка поряд з вивченням дії відомих лікарських засобів на організм людини і тварин при ураженні іонізуючим випромінюванням проводить

пошук нових вискоелективних радіопротекторів (лікарські речовини, які підвищують стійкість організму до іонізуючого випромінювання і застосовуються для профілактики променевої хвороби) та речовин, що сприяють виведенню радіонуклідів.

У процесі становлення космічної медицини виникла *космічна фармакологія*. Виявилось, що в умовах невагомості може спостерігатися перебудова обміну речовин (зміна мінерального складу кісткової тканини, водно-сольовий дисбаланс) і неврогуморальної регуляції, порушення функціонального стану серцево-судинної системи та ін. Таким чином, завданням космічної фармакології є створення лікарських засобів, призначених для профілактики і корекції несприятливого впливу на організм людини космічних факторів, а також підвищення розумової і фізичної активності космонавтів.

Фармакотерапія (від грец. *pharmacos* – ліки, отрута, зілля; *therapeia* – лікування) – науково обгрунтоване застосування лікарських засобів для лікування конкретного захворювання з урахуванням особливостей перебігу, тривалості хвороби, форми і стадії патологічного процесу, патогенетичних механізмів розвитку хвороби, супутніх захворювань. Фармакотерапія має на увазі лікування окремих захворювань (інфаркт міокарда, виразкова хвороба), клінічна фармакологія віддає перевагу характеристиці лікарського засобу (інсулін, гепарин).

В ХХ ст. відокремились нові розділи фармакологічної науки. Фітотерапія (від грец. *phytos* – рослина) вивчає дію на організм фізіологічно активних речовин рослин. Токсикологія (грец. *toxicon* – отрута, *logos* – наука) вивчає механізм токсичної дії лікарських засобів і розробляє методи упередження та лікування отруєнь ліками та інших ускладнень фармакотерапії. Хіміотерапія вивчає застосування "хіміотерапевтичних засобів" для лікування і профілактики інфекційних, паразитарних, онкологічних та ін. захворювань.

1.2. Історія лікознавства і фармакології.

Історія застосування лікарських засобів така ж стародавня, як і історія людства. Джерелами їх для первісної людини були рослини, мінерали та харчові продукти. На жаль, до нас дійшло дуже мало відомостей про склад лікарських засобів давнини. Проте відомо, наприклад, що неандертальці в період мустьєрської культури (близько 100 – 45 тис. років тому) використовували лікарські рослини (очевидно, ті, що інстинктивно розпізнавали тварини), а також засоби тваринного походження (тваринний жир, суміш його з попелом тощо). Є підстави припускати, що неандертальці володіли деякими медичними навичками. Вони почали застосовувати для лікування вогонь (обкурювання людей та одягу) і воду.

Історики вважають, що в цей період, у зв'язку із зародженням нових культур, з'явилися перші ворожбити і чаклуни, які займалися також лікуванням. З розширенням суспільства на класи, за часів рабовласницького ладу, лікувальна справа відокремилась у самостійну професію. Стародавні медики залишили нащадкам багато рукописних праць, що тепер є джерелом відомостей про рівень лікознавства тих часів. Лікарі стародавніх країн Єгипту, Індії, Китаю описали лікування хворих різними засобами рослинного, тваринного та мінерального походження.

Чималі значення про лікарські засоби були накопичені в стародавньому Єгипті. Відомості про це дійшли до нас з папірусів. Найповнішим і найкраще збереженим є папірус Еберса, названий за прізвищем німецького єгиптолога, який знайшов його в 1873 році під час розкопок у Фівах. Датовано цей папірус приблизно XVII ст. до н.е. На 110 сторінках у ньому описано 250 захворювань і 874 способи їх лікування, зокрема, застосування лікарських рослин (ялівцю, гранату, акації, кропу, кмину, часнику, ромашки, полину, очерету, лотоса, блювотного горіха – чилібухи, рицини та ін.). З речовин природного походження згадано оцет, вино, терпентин; з мінеральних речовин – сірку, селітру, сполуки сурми, натрію хлорид, малахіт, мідь, алебастровий порошок, вугілля тощо; із засобів

тваринного походження – молоко кіз, мозок, печінку і кров тварин, бичачу і рибу, жовч, мед.

Засоби боротьби проти хвороб описані також у Берлінському папірусі (назва за місцем зберігання), який було знайдено серед руїн Мемфіса. На 21-й сторінці цього лікарського poradnika наведено понад 170 рецептів лікарських засобів у різних формах: примочок, пластирів, промивань, мазей, відварів, пілюль. Використовували й складні лікарські засоби, що іноді складалися з десятків компонентів.

Найдавнішим джерелом вивчення медицини і лікознавства Індії є Аюрведа ("знання життя") – додаток до священних книг віруючих індусів – вед. Відомо три редакції Аюрведи: найдавніша належить лікареві Атрейї, пізніше тексти вед об'єднали і склали до них коментарі лікарів Чарака і Сушрута. Аюрведу створено очевидно, в IX – III ст. до н.е., згодом її не раз доповнювали. В Аюрведі описано багато хвороб і понад 1000 лікарських рослин, засобів тваринного походження (молоко, сало, тестикули, кров, жовч, мозок ссавців, птахів, риби), мінеральних речовин (мідь, залізо, миш'як, сурма). Велику славу серед давніх індійських лікарів мала ртуть, її вважали засобом проти багатьох хвороб. "Лікар, який обізнаний з цілющими властивостями коріння – людина; який знає силу молитов – пророк; а той, хто знає дію ртуті – бог", - записано в Аюрведі. Ртуть та її солі застосовували для лікування хворих на сифіліс; парами ртуті знищували шкідливих комах. Ґрунтовно викладено в Аюрведі способи лікування ран (за допомогою пов'язок, просякнутих оліями, заливанням ран киплячими рідинами, припікання їх розпеченими предметами), а також використання п'явок, проносних і блювотних засобів.

За найдавніших часів зародилася китайська медицина. У пам'ятках давньокитайської письменності є багато відомостей медичного характеру. У збірнику пісень "Шицзін" (XI – VI ст. до н.е.), "Трактаті про внутрішнє" ("Нейцзін", VI ст. до н.е.), книзі "Чжоуські ритуали" (XI – VII ст. до н.е.) описано перебіг хвороб і способи лікування. Здавна в Китаї застосовували голкотерапію та припікання; як лікарські засоби використовували женьшень, опій, морські

водорості, квітки камелії та персиків, папороть, лимонник, камфору, іпекакуану, кокони шовкопряда, печінку морських риб, сурму, ртуть, свинець, срібло, мідь та ін. Найдавнішою в світі своєрідною фармакопеею є "Трактат про коріння і трави" ("Шень-нуна", між XI і V ст. до н.е.), де описано 365 лікарських рослин.

У медицині стародавнього Тибету асортимент лікарських засобів досягав 1000 назв. Тибетські лікарі широко застосовували ревінь, валеріану, м'яту, солодку, мед, кумис, вино, солі важких металів тощо.

Високорозвиненою була культура доколумбової Америки. Задовго до прибуття сюди європейців індіанці використовували кору хінного дерева для лікування хворих на малярію, шанобливо називаючи її "кіна кіна" (кора гір), листя й кору дерева родини черешневих при захворюванні на дизентерію (мабуть, лікувальний ефект зумовлювався наявністю у рослині в'язучої речовини – таніну), а також наперстянку та багато інших рослин (1200 видів).

Великий внесок у лікарську справу зробили народи стародавніх Греції та Риму. Давньогрецький історик Пліній твердив, що промивні (проносні) засоби і кровопускання вперше почали застосовувати в Греції. Греки спостерігали проносний ефект у кіз після поїдання чемериці, тож грецькі лікарі призначали цю рослину як проносний засіб.

Вперше спробу систематизувати відомості про лікарські засоби зробив славнозвісний давньогрецький лікар, реформатор античної медицини Гіппократ (бл.460-377 рр. до н.е.).

Гіппократ вважав, що організм людини містить у собі чотири рідини: кров, слиз, жовту і чорну жовч. Порушення рівноваги між цими рідинами призводить до хвороби. Це найвне з позицій сучасної науки уявлення для свого часу було кроком вперед, оскільки пояснювало лікування хворих не впливом надприродних сил, а лікарськими засобами.

У стародавньому Римі вчення Гіппократа розвинув видатний лікар, один з класиків античної медицини Клавдій Гален (близько 130-200 рр. н.е.). Він встановив, що лікувальний ефект виявляє не сама рослина або її частина (листок, квітка, кора, корінь та ін.), а наявні в ній активні речовини. Гален запропонував

добувати їх з рослинної сировини шляхом настоювання на вині, оліях, оцті, розробив способи виготовлення настоек, екстрактів, мазей, пластирів, порошоків з рослин. Такі препарати й досі називають *галеновими*.

Розглядаючи історію лікознавства, слід згадати ім'я лікаря і ботаніка I ст. н.е. Педанія Діоскорида, про якого Гален сказав: "Діоскорид... краще за всіх стародавніх виклав вчення про лікувальні засоби". У книзі "*Materia medica*" Діоскорид описав понад 500 видів рослин із зазначенням різними мовами їхніх назв, особливостей, місць поширення. Він розробив класифікацію рослин за морфологічними (ботанічними) ознаками. Праці Діоскорида були посібниками для ботаніків і лікарів у середні віки і в пізніші часи.

Занепад античної культури, що прискорився падінням Римської імперії (476 р.), негативно позначився на розвитку різних галузей науки, зокрема лікознавства. В епоху середньовіччя поряд з лікарськими засобами, широко використовувалися талісмани, амулети, які, як вважалося мали силу відвертати хвороби й допомагати недужим.

Вчення про лікарські засоби розвинули середньовічні арабські лікарі. Високий рівень медицини арабського Сходу значною мірою визначила багата на славні традиції медицина народів Середньої Азії. У VIII ст. Середню Азію завоювали араби й вона увійшла в єдиний арабський халіфат. Найвизначнішими представниками медицини народів Середньої Азії з часів середньовіччя були Абу Алі Ібн-Сіна Ібн-Абдалаха (Авіценна) і Аль-Біруні. Авіценна (980-1037) відіграв величезну роль у розвитку медицини, зокрема лікознавства. Його книгами протягом кількох сторіч широко користувалися лікарі Сходу і Заходу. У "Каноні лікарської науки", а також у спеціальних працях з лікознавства ("Книга про ліки при серцевих хворобах", "Про властивості цикорію", "Про властивості оцту") він висвітлив не тільки властивості тих чи інших лікарських засобів, а й способи застосування їх при різних хворобах. У другій книзі "Канону лікарської науки" Авіценна подав відомості про 810 лікарських засобів, одержаних з рослин, мінералів, тканин тварин.

Серед праць іншого видатного вченого середньовічного Сходу Аль-Біруні (973-бл.1050) значний інтерес становить "фармакогнозія", в якій описано понад 1000 лікарських засобів. Цінність цієї праці полягає в тому, що крім опису лікарських рослин та різних препаратів, у ній наведено їхні назви кількома мовами. Це дає можливість точно встановити, про які саме лікарські рослини й речовини писав Аль-Біруні, а також скласти уявлення про асортимент лікарських засобів, що використовувалися в той період у різних країнах.

Добре розвиненим було лікознавство в Київській Русі, про що свідчать різноманітні історичні джерела. Київська Русь мала широкі міжнародні зв'язки – із Західною Європою, Візантією, Сирією, Іраном, Індією, Китаєм, іншими країнами. Давньоруські книжники були обізнані з медичними творами античних авторів, а також візантійців, вірмен, сирійців. Відомості з лікознавства знаходимо в поширених у Київській Русі перекладених і оригінальних лікарських порадниках, працях природничого характеру, літературних пам'ятках – патериках, "житіях", "словах", літописних зведеннях, збірниках законоположень, "травниках", "зіллях" тощо.

Найдавніша збережена пам'ятка писемності Київської Русі – "Ізборник Святослава". Цей збірник літературних творів складено в 1073 і 1076 рр. для великого князя київського Святослава Ярославовича. Другий "Ізборник" складено на основі тлумачних і оригінальних рукописів великокнязівської бібліотеки. Серед різноманітних повчань в ньому подано найзагальніші відомості про розвиток і старіння організму, причини захворювань, способи лікування. З тлумачних праць інтерес викликає "Шестиднев" Іоанна Болгарського (1263 р.), що містить короткі відомості з анатомії та лікарської ботаніки за творами Діоскорида і Теофраста.

Велику увагу приділяли рослинним барвникам. Часто знавці секретів приготування фарб – художники – відзначалися лікарським умінням. Так, талановитий живописець чернець Києво-Печерської лаври Алімпій (XI – початок XII ст.) був відомий і як цілитель "прокажених" (під проказою розуміли найрізноманітніші шкірні хвороби).

Арсенал лікарських форм, що їх застосовували лікарі за часів Київської Русі, був досить багатим: порошки ("порохи"), мазі ("масти", "мазуни"), настої і відвари ("питие", "зелье"). "Лечьци" виготовляли "горошки" (прообраз пілюль), які слід було класти хворому під язик. Використовували камені для припікання, призначали ванни з різних трав. Лікарське "зелье" зберігали в спеціальних "погребах" (тогочасних аптеках). Більшість лікарських засобів призначали для вживання натще, рідко – "всыть". Були призначення з "распростертием на 40 дни" і навіть на два місяці.

Одним з найвизначніших представників культури доби раннього Відродження в Європі був лікар і хімік Філіп-Ауреол-Теофраст-Бомбаст фон Гогенгейм (1493-1541), відомий як Парацельс (тобто більший за Цельса – уславленого вченого-медика Стародавнього Риму). Для лікознавства діяльність Парацельса мала істотне значення в трьох аспектах. По-перше, він почав широко застосовувати для лікування солі важких металів і металоїдів: заліза, ртуті, сірки, миш'яку та ін.). По-друге, розвинув вчення про дозування лікарських речовин: "Усе є отрута і ніщо не позбавлене отруйності, тільки доза робить отруту непомітною", – вказував він. По-третє, виступаючи проти схоластики в медицині, Парацельс брав за основу роботи лікаря спостереження і досвід: "Теорія лікаря – досвід, ніхто не може стати лікарем без науки й досвіду".

У XVI – XVIII ст. наукове лікознавство поповнилось низкою ефективних препаратів рослинного походження з арсеналу народної медицини країн Європи, Азії та Америки.

У другій половині XVIII ст. були видані ґрунтовні праці з лікознавства видатного українського вченого Н.М. Амбодика-Максимовича, вихованця Києво-Могилянської Академії. Його книга "Врачебное веществословие, или описание целительных растений" була присвячена лікарським рослинам, містила ботанічний атлас рослин.

Сучасна ж фармакологія як галузь науки сформувалася порівняно недавно - вона розвинулася завдяки експериментам на тваринах, вперше проведеним

Francois Magendi/Франсуа Мажанді (1783-1855) і Claude Bernard/Клод Бернар (1813-1878).

Значні зміни в розвитку лікознавства відбулися на зламі XVIII – XIX ст. У першій половині XIX ст. починається активне становлення фармакологічної науки, яка набуває експериментальної бази і розвивається у співдружності з біологією, хімією та фізіологією. В цей період були одержані в чистому вигляді рослинні алкалоїди: морфін, стрихнін, хінін, кофеїн та ін. Тоді ж впроваджені деякі синтетичні хімічні речовини, зокрема ефір (1846) і хлороформ (1847) як засоби для наркозу.

Перші роботи з експериментальної фармакології були виконані в Росії професором Петербурзької медико-хірургічної академії О.П. Нелюбіним (1785-1858). У 1847 р. Р. Бухгейм (1820-1879) організував у Дерптському (тепер Тарту) університеті першу лабораторію експериментальної фармакології, де вивчали вплив лікарських засобів, особливо солей металів, на організм тварин. Згодом експериментальний метод дослідження був застосований в інших наукових і навчальних центрах. Викладач Казанського університету, згодом професор Московського університету О.А. Соколовський (1822-1891) у 1858 р. опублікував експериментальну працю "Про дію різних засобів на нервову систему відносно теорії Дюбуа-Реймона з заспокоєння і збудження нервів". У Київському університеті св. Володимира В.І. Дибковський (1830-1870) захистив у 1861 р. дисертацію "Фізіологічні дослідження отрут, що специфічно впливають на серце".

Значний внесок у розвиток експериментальної фармакології в Росії зробили Є.В. Пелікан (1824-1884), І.М. Догель (1830-1916), В.К. Анреп (1852-1919).

У 1886 – 1890 рр. експериментальну лабораторію при терапевтичній клініці С.П. Боткіна очолював молодий вчений фізіолог І.П. Павлов (1849-1936), який виконав дослідження впливу препаратів адонісу, конвалії, строфанту, лобелії, чемериці, препаратів калію, літію, цезію, рубідію тощо на роботу серця та інших органів. Працюючи на посаді керівника кафедри фармакології Військово-медичної академії, а також у фізіологічних лабораторіях Інституту

експериментальної медицини, І.П. Павлов своїми дослідженнями сприяв розвитку фармакології, якій він надавав дуже великого значення і про роль якої висловлювався так: "Фармакологія як медична доктрина... річ надзвичайно важлива. Міркуючи взагалі, абстрагуючись від деталей, слід визнати, що перший щодо універсальності лікувальний прийом – уведення лікарських речовин у людський організм. Адже хоч який-би був випадок, навіть акушерський, хірургічний, майже ніколи не обходиться без того, щоб разом із застосовуваними спеціальними заходами не було введено в організм ліків. Зрозуміло, що точне вивчення цього універсального інструменту лікаря має, або повинно мати, величезне значення".

Основоположником фармакології в Росії був М.П. Кравков (1865-1924), який багато зробив для вивчення лікарських засобів, що діють на нервову та серцево-судинну системи, ендокринні органи. У дослідну практику ним було впроваджено метод ізольованих органів. Учні М.П. Кравкова – М.П. Ніколаєв (1893 – 1949), М.І. Граменицький (1882-1942), Г.Л. Шкавера (1884-1953), С.В. Анічков (1892-1981), В.В. Закусов (1903-1986) – стали відомими вченими. Значний внесок у розвиток фармакології зробили О.О. Лихачов (1866-1942), який вивчав вплив лікарських засобів на теплообмін у людини, М.В. Вершинін (1867-1951) – досліджував лікарські речовини рослинного походження і впровадив у медичну практику камфору, добуту з ялицевої олії, О.П. Орехов (1881-1939) і В.І. Скворцов (1879-1959), які виділили з рослин і вивчили значну кількість алкалоїдів з вираженою фармакологічною активністю.

У другій половині ХІХ ст. відбувався подальший розвиток фармакології як експериментальної науки. У цей час у розвинених країнах Європи набуло значних масштабів промислове виробництво лікарських засобів. Хіміки і фармакологи почали інтенсивно працювати в галузі синтезу нових препаратів. Це збагатило фармакологію новими класами лікарських речовин: снодійними, жарознижувальними, дезінфікуючими тощо. Спрямованому синтезу нових лікарських засобів сприяло розкриття хімічної структури алкалоїдів. Особливо великих успіхів на той час досягла фармакологія в Німеччині. Слід відзначити великі за-

слуги німецького вченого О. Шмідеберга (1838-1921), який уперше поставив завдання вивчити дію на організм різних хімічних речовин незалежно від їхнього лікувального впливу, й підкреслив важливість вивчення особливостей взаємодії між ліками і тканинними структурами.

Осередками розвитку фармакології в Україні в XIX – на початку XX ст. були кафедри фармакології медичних факультетів університетів Харкова, Києва, Одеси, Львова.

Співробітники кафедри фармакології Харківського університету Г.Г. Корітарі (1805-1890), Є.С. Гордієнко (1812-1897), І.М. Станкевич (1832-1929), М.Л. Залеський (1827-1892), С.Я. Попов (1850-1914), Я.Я. Постоєв (1864-1929) вивчали властивості речовин рослинного і тваринного походження. Нині кафедра вивчає особливості впливу лікарських засобів в умовах гіподинамії.

Кафедру фармакології Київського університету було організовано в 1842 р. З 1868 по 1870 р. її очолював видатний учений і педагог В.І. Дибковський, який заклали основи фармакології серцево-судинної системи. Посібником для кількох поколінь студентів та лікарів були його "Лекції з фармакології". В них на високому науковому рівні подано класифікацію лікарських засобів, обґрунтовано закономірності взаємодії лікарських речовин і організму, охарактеризовано вплив різних препаратів на ту чи іншу систему. В лекціях також розглянуто питання загальної фармакології, зокрема залежність дії лікарських речовин від їх фізико-хімічних властивостей, від стану організму. Учні В.І. Дибковського вивчали фармакодинаміку атропіну, апоморфіну, деяких органічних сполук, виконали оригінальні дослідження з загальної фармакології.

Після В.І. Дибковського кафедрою фармакології у Києві завідували П.П. Сущинський, Е.Г. Гейбель. Останній видав курс лекцій з фармакології (1881), а також відредагував російський переклад "Підручника з фармакології" Р. Бухгейма. У 1898 р. керівником кафедри був обраний Ю.П. Лауденбах. При ньому наукова лабораторія кафедри збільшила обсяг наукових досліджень. У 1908 р. Ю.П. Лауденбах опублікував роботу "Про дію зміїної отрути й протизміїної сироватки на

серце і кровоносні судини". Він вивчав також вплив токсинів на кров і матку, продовжував розробку питань загальної фармакології.

У 1925 р. кафедру фармакології Київського медичного інституту очолив Г.Л. Шкавера (1884-1953), учень М.П. Кравкова, який вивчав фармакологію гормональних препаратів. З 1944 до 1971 р. кафедрою завідував О.І. Черкес (1894-1974), який створив велику наукову школу фармакологів. Академік О.І. Черкес та його учні вивчали фармакологію серцевих глікозидів, засобів, що впливають на вегетативну нервову систему, знижують артеріальний тиск. Розроблений за його пропозицією препарат *унітіол* широко застосовують при отруєннях ртуттю, миш'яком свинцем, препаратами серцевих глікозидів, а також при захворюваннях нервової системи. Йому належать класичні монографії з питань токсичності отруйних речовин. Основним напрямком наукової діяльності академіка О.І.Черкеса була біохімічна фармакологія, засновником якої він став не тільки в Україні, але у світі.

Кафедру фармакології Одеського університету організував у 1902 р. професор П.Я. Борисов (1864 -1916), який вивчав вплив грязей одеських лиманів і ропних ванн на організм людини. З 1920 до 1928 р. кафедрою завідував Д.М. Лавров (1867-1929), а з 1928 до 1958 р. – С.В. Циганов (1890 -1958). У цей період на кафедрі вивчали фармакологію органопрепаратів, кровозамінників, препаратів лікарських рослин. Професор Я.Б. Максимович (1919 -1985), завідувач кафедри з 1960 до 1985 р., розробив основні положення фармакології метаболітів, що сприяло вивченню вітамінних, гормональних препаратів, засобів з амінокислот.

Дослідження колективу кафедри фармакології у Львові були спрямовані на вивчення препаратів, які використовують при захворюваннях органів травлення, нервової системи, порушеннях обміну речовин, а також на питання фітотерапії (В. Соберанський, 1860 –1902; Л. Попельський, 1865 – 1920; Ю.О. Петровський, 1905 –1957; А.А. Гаврилюк, 1901 –1972).

Розвитку неврофармакології сприяли роботи українських учених Я.Б. Максимовича (Одеса), Г.О. Батрака (19 - 198) (Дніпропетровськ), колективів кафедр фармакології медичних вузів Харкова і Донецька. Харківські фармакологи, крім

того успішно вивчають питання тканинної терапії. Роботи науковців кафедри фармакології Івано-Франківського медичного університету присвячені серцево-судинним засобам, засобам що впливають на вегетативну нервову систему (Ф.В.Ковшар, 1899 –1968), Буковинського медичного університету – снодійним (С.П. Закривидорога, (1898 –1970), діуретичним (Ю.І. Іванов, 1935 – 1998) засобам, Тернопільського (М.П. Скакун, 1924 – 2005) – засобам, що впливають на функції печінки і органів травлення та Луганського медичного університетів (І.Х. Пасічник) – антигіпоксичним та антидотним препаратам.

Традиційним напрямком наукових досліджень фармакологів України залишається вивчення серцево-судинних, протизапальних, протиаритмічних, антидотних засобів (Вінницький, Запорізький медичні університети, медичні факультети Ужгородського та Сумського університетів).

На кафедрі фармакології Кримського медичного інституту протягом тривалого часу вивчають протиалергічні засоби, сульфаніламідні препарати, препарати, що впливають на мозковий кровообіг, лікарські рослини Криму (М.С.Шварсалон, 1894-1969, В.П. Баскакова, 1828-1998, П. Фомочкін, 1935 – 2006).

Важлива роль у розвитку фармакології в Україні належить науково-дослідним інститутам. У 1934 р. було створено науково-дослідну установу, якій згодом присвоєно назву Київський (з1992 р. Український) науково-дослідний інститут фармакології і токсикології АМН України. У цьому інституті розроблено антидоти (унітіол, аллоксим тощо), ряд протизапальних і протипухлинних засобів (М.І.Луганський, О.І.Черкес, П.В.Родіонов та ін.). Істотний внесок зробили колективи Харківського науково-дослідного інституту хімії і технології лікарських форм (тепер Державний центр лікарських засобів), де працювали фармакологи В.П.Тутаєв, М.А.Ангарська, а також Харківського Національного фармацевтичного університету (В.П. Сало).

У ХХ ст. фармакологія досягла великих успіхів. Значного розвитку набула фармакотерапія, з'явився новий розділ – хіміотерапія. Початок хіміотерапії було покладено П. Ерліхом, який у 1909 р. запропонував сальварсан для лікування

хворих на сифіліс. Медицина на той час збагатилася синтетичними протималярійними (плазмохін), протимікробними (сульфаніламід), протитуберкульозними, протипротозойними засобами. Нову еру в розвитку фармакології відкрили антибіотики. Першим з них був пеніцилін. З'ясування хімічної будови антибіотиків дало можливість добувати їх синтетичним шляхом. У першій половині ХХ ст. в медичну практику впроваджено гормональні препарати гіпофіза, щитовидної залози, статевих органів, кори надниркових залоз, а також інсулін.

Завдяки розвитку вчення про вітаміни арсенал лікарських засобів поповнився вітамінними препаратами, які застосовуються з лікувальною та профілактичною метою. Вчення про медіатори, основу якого заклали англійський фізіолог і фармаколог Г. Дейл і австрійський фізіолог О. Леві, сприяло створенню нових високоактивних фармакологічних засобів, які діють на синапси. Поступово формувалася і такий розділ, як психофармакологія. Протягом останніх десятиріч онкологічна практика збагатилася препаратами протипухлинної дії. Успіхам фармакології сприяла співдружність з суміжними дисциплінами – синтетичною хімією, біохімією, фізичною хімією, біофізикою, фізіологією, мікробіологією, патологією. Важливим завданням сучасної фармакології є дослідження механізму дії фізіологічно активних речовин, особливо вибіркового впливу їх на різні органи і системи. У сучасному фармакологічному дослідженні широко застосовуються фізіологічні, біохімічні, фізико-хімічні, гістохімічні методи, а також електронна осцилографія, електронна мікроскопія, методи мічених (радіоактивних) атомів, ядерно-магнітного резонансу. Багато уваги приділяється встановленню залежності між хімічною структурою і дією речовин з потенційними лікувальними властивостями.

Нарис з історії лікознавства доцільно доповнити деякими відомостями про розвиток фармації. Ця галузь медичних і хімічних знань своїм корінням сягає у далеку давнину. Згадки про застосування свіжих рослин для лікування хворих зустрічаємо в творах Гіппократа, Діоскорида, Галена, Авіценни, Парацельса та ін.

У період середньовіччя значний вплив на розвиток фармації мала алхімія. Саме алхіміки розробили методи, які й тепер застосовують для виготовлення лікарських засобів (перегонка, фільтрування, кристалізація, дистиляція тощо).

Як самостійна наукова галузь фармація сформувалася у XVIII ст. Фармацевти одержали з рослин морфін, вератрин, стрихнін, бруцин, хінін, кофеїн, кодеїн та багато інших біологічно активних речовин.

Розвитку фармації в Україні сприяло утворення в Києві першого у Східній Європі вищого навчального закладу – Києво-Могилянської академії, яка дала путівку в життя цілій плеяді українських учених, що заклали основи для розвитку багатьох галузей медицини взагалі і лікознавства, зокрема.

"Багато найліпших, найдієвіших ліків, так само як добра та здорова їжа, готується з рослин", - навчав своїх учнів професор, вихованець Києво-Могилянської академії Нестор Максимович Амбодик-Максимович. Пізніше його учень, випускник Києво-Могилянської академії Іван Лепехін повернувся після довготривалих експедицій до Академії з найбагатшою на той час колекцією лікарських рослин. І. Лепехін детально описав не тільки ботанічні, а й лікувальні властивості кожної рослини.

У Росії збирання і культивування лікарських рослин у XVIII ст. проводив Аптекарський приказ. Було закладено аптекарські городи в Петербурзі і в Лубнах. У 80-х роках XVIII ст. аптекар Іван Гейтер відкрив у Києві першу аптеку. Аптекар Т.Є. Ловиц (1757 –1804) виявив абсорбційну властивість вугілля.

У XX ст. поряд з фармацією розвивається фармацевтична промисловість. У Росії і в Україні проводяться дослідження з фармацевтичної хімії, фармакогнозії, технології лікарських форм. Істотний внесок у цю справу зробили українські вчені М.О. Валяшко, П.О. Петюнін, Д.Г. Колесніков, М.А. Ангарська (Харків), М.М. Туркевич (Львів) та ін.

Центром, який координує дослідження в галузі фармакології, є Національна академія наук України і академія медичних наук України. До її складу входять учені, відомі своїм внеском у створення і впровадження нових лікарських засобів

(О.В. Кірсанов, Г.І. Деркач, П.С. Пелькіс, О.В. Богатський, Б.Г. Болдирів, В.М. Марковський, В.В. Фролькіс).

Характерною рисою наукових досліджень у галузі лікознавства стає намагання використовувати природні ресурси України для забезпечення потреб населення в лікарських засобах. Головні зусилля спрямовані на пошук нових лікарських препаратів для боротьби з серцево-судинними захворюваннями, злоякісними пухлинами, радіаційним ураженням організму. Особлива увага приділяється розвитку вікової фармакології з урахуванням особливостей дії лікарських засобів на організм хворих дитячого та старечого віку.

Лікарський засіб (син. медикамент, препарат) – це фармакологічний засіб природного, синтетичного або напівсинтетичного походження, що має властивість попереджати виникнення патологічного процесу або викликати лікувальний ефект при захворюваннях та офіційно **дозволений до застосування** для лікування хворих уповноваженим на то органом держави (В Україні – Державний експертний цент МОЗ України).

Лікарський препарат – це лікарський засіб у вигляді певної лікарської форми (таблетка, драже, ампула, паста тощо).

Лікарська форма – це наданий лікарському засобу зручний для застосування стан, з якого досягається лікувальний ефект.

Лікарська речовина (син. сполука) – це окрема хімічна сполука або біологічно активна речовина природного, синтетичного або напівсинтетичного походження, що має лікувальні властивості, але офіційно **не дозволена до застосування** для лікування хворих уповноваженим на то органом держави.

Лікарська сполука – це окрема хімічна сполука чи біологічно активна речовина, яка при введенні в організм здатна запобігати виникненню захворювання, змінювати перебіг патологічного процесу, нормалізувати функцію і сприяти швидкому видужанню.

Фармакологічний засіб – це речовина або суміш речовин з встановленою фармакологічною активністю, що є об'єктом клінічного випробування.

Комбіновані лікарські засоби – це лікарські засоби, що містять в одній лікарській формі більше однієї діючої речовини у фіксованих дозуваннях.

У лікарського засобу може бути декілька назв відповідно різним класифікаціям:

- **хімічна** – затверджується відповідно до вимог Міжнародного союзу з чистої та прикладної хімії (IUPAC);
- **міжнародна непатентована назва** (МНН) – назва діючої речовини у відповідності з міжнародною анатомо-терапевтично-хімічною класифікацією (АТС). МНН не є власністю конкретного виробника і не захищена патентом;
- **торгова** (комерційна, фірмова) – це «ім'я», під яким препарат продається на фармацевтичному ринку, захищена патентом, є торговою маркою фірми виробника та охороняється патентним законодавством.

Оригінальний (інноваційний) препарат (innovative - оновлений) – це лікарський засіб, розроблений на основі вперше отриманої субстанції, що пройшов повний курс доклінічних та клінічних досліджень і захищений патентом на визначений термін (частіше за все 20 років).

Генеричний (generic – загальний) препарат (генерик, дженерик) є повним терапевтичним еквівалентом інноваційного та випускається після проходження терміну патентного захисту оригінального препарату.

Генеричний генерик – препарат, торгова назва якого співпадає з МНН.

Зонтичний генерик – препарат, торгова назва якого включає МНН та торгову марку чи ідентифікатор фірми–виробника (наприклад преднікарб – Дарниця).

Синоніми (від грец. synonumos – одноіменний) – це торгові назви лікарських засобів (генеричних та оригінальних), що створені на основі одного МНН.

Аналоги (від грец. analogos – подібний) – лікарські засоби з однієї

фармакологічної групи.

Брендний (brand – товарний знак) препарат – це оригінальний або генеричний лікарський засіб, прибуток від продаж якого становить більше 1 млн. доларів на рік.

Зонтичний (або корпоративний) бренд – це коли одна відома марка (бренд) «покриває» собою декілька різних торгових назв ліків та складається з широко відомих МНН та частки назви фірми-виробника.

Брендований генерик (branded generic) – генеричні препарати, прибуток від продажу яких становить більш 1 млн. доларів США на рік.

Фармацевтичний бестселер (best – кращий, sell – продавати) – лікарський засіб з об'ємом продажі від 500 млн. до 1 млрд. доларів на рік (наприклад но-шпа).

Блокбастер (blockbuster – потужна бомба, приголомшливий успіх) – лікарський засіб з об'ємом продажу вище 1 млрд. доларів на рік (наприклад віагра).

Топ-препарат – це препарат, що займає одне з перших місць у рейтингу на протязі визначеного часу (неділя, місяць, рік), у визначеному місці (області, країні, світі) за визначеним показником (що найбільше продається, призначається, вітчизняний, закордонний і т.д.).

Нон-нейм препарат – давно відомий лікарський засіб, що продається і під МНН, і під торговими марками, при цьому, визначити, яка назва є оригінальною неможливо (наприклад фенобарбітал).

Орфанний препарат чи **препарат-сирота** (orphan – сирота) – лікарський засіб, що застосовується для лікування рідких тяжких захворювань (наприклад муковісцидоз, хвороба Гоше, гемофілія).

Хіральний препарат – лікарський засіб, що містить фармакологічно активний стереоізомер лікарської речовини (наприклад S(-) ізомер амлодіпіну має у 1000 разів вищу спорідненість до рецепторів кальцієвих каналів, ніж R(+) ізомер).

Галеновий препарат – препарат, отриманий після обробки простих

фітопрепаратів методами настоювання, екстракції (настойки, екстракти, порошки, таблетки, гранули, капсули, супозиторії, емульсії), що містить баластні речовини (клітковину, слиз, білки, смоли і т.д.) і не придатний для парентерального (ін'єкційного) використання.

Новогаленовий препарат – звільнений від баластних речовин галеновий препарат, придатний у т.ч. для парентерального використання. Після очистки зменшується побічна дія баластних речовин. Новогаленові препарати бувають сухі і рідкі. Сухі препарати дозують за вагою і використовують для виготовлення порошків, таблеток, гранул, капсул, ампульованих розчинів.

Алкалоїд – це речовини рослинного походження, що містять азот в складі циклу і є органічними основами. В рослинах вони утворюють солі з органічними кислотами, добре розчинні у воді. Загальними властивостями для всіх алкалоїдів є здатність чинити фізіологічну дію на організм людини та тварин.

2. ФАРМАКОДИНАМІКА.

МОЛЕКУЛЯРНІ МЕХАНІЗМИ ПЕРВИННОЇ ФАРМАКОЛОГІЧНОЇ РЕАКЦІЇ

2.1. Головні терміни фармакодинаміки

Фармакодинаміка - це розділ фармакології, що вивчає

1) *механізми дії*, тобто сутність процесів взаємодії лікарських засобів з рецепторами, ферментами, іонними каналами, ендогенними речовинами чи іншими ліками;

2) *фармакологічні ефекти*, тобто ефекти препарату та зміни його впливу в залежності від віку, статі хворого, характеру та плинності захворювання, супутньої патології;

3) *локалізацію дії лікарських засобів*..

Більш коротко фармакодинаміку можна визначити як розділ фармакології, що вивчає вплив лікарських засобів на організм.

Знання механізму дії того чи іншого лікарського засобу дозволяє лікарю науково обґрунтовано обрати необхідний препарат для лікування. Зазвичай механізми дії лікарського засобу вивчається в експериментах на тваринах, оскільки майже завжди вони однакові у тварин і у людини. А завдяки удосконаленню методичних підходів ці питання стало можливим вирішувати на клітинному, субклітинному, молекулярному та субмолекулярному рівнях.

Реакція лікарського засобу з біосубстратом (лігандом) може відбуватися за допомогою фізичної, хімічної, фізико-хімічної взаємодії. У деяких випадках ефект лікарського засобу зумовлений якимось одним видом взаємодії з клітинними рецепторами. З позиції загальної фармакодинаміки, механізм первинної фармакологічної реакції (лікувальна або токсична дія) - це перенесення електронів і протонів лікарських речовин на тканинні рецептори.

У прояві лікувальної і токсичної дії суттєве значення має гідрофобна взаємодія, коли енергія зв'язків є малою, проте велика кількість довгих

аліфатичних ланцюгів сприяє утворенню стабільних систем. Гідрофобна взаємодія відіграє роль у конформації біополімерів і змінах біологічних мембран. До того ж лікарський засіб, утворюючи гідрофобні зв'язки, змінює структуру мембран і відповідні біохімічні, біофізичні, а отже і фізіологічні процеси.

У фармакологічній реакції суттєве значення має середовище (наявність білка, органічних кислот, біометалів, рН, температура тощо), де відбувається взаємодія між лікарською речовиною і рецептором, яка значною мірою може моделювати кінцевий лікувальний чи токсичний ефект.

Більшість органічних сполук мають складну структуру (стероїдні, піримідинові, піролідинові, хінолінові, індольні, пуринові та ін.), що мають різні радикали (метильні, етильні, бутильні, бензильні, фосфатні, амінні, імідазольні та ін.). Такі сполуки мають одно- чи багатовимірну об'ємну форму. Завдяки участі більшості перерахованих чинників лікарська речовина вибірково зв'язується з біологічними лігандами. Наприклад, фізико-хімічними і квантово-фармакологічними дослідженнями встановлено, що фармакологічні властивості пентоксифіліну (агапурину) зумовлені наявністю в молекулі сьоми функціонально активних груп. Первинна фармакологічна активність залежить не тільки від типу хімічних зв'язків, а й від реакційної здатності структурної і просторової ізомерії як ксенобіотиків, так і біологічного субстрату.

Крім того, як хімічна структура лікарської речовини, так і компоненти біомембрани мають ще одну властивість - змінювати свою конформацію, набуваючи комплементарності (відповідності) один відносно одного. Інакше кажучи, просторові функціональні групи діючої речовини лікарського засобу можуть орієнтуватися і адаптуватися до активних центрів макромолекул біосубстрату, у зв'язку з чим полегшується утворення комплексу «лікарська речовина + біоліганд».

2.2. Механізми дії лікарських засобів

Механізмів дії лікарських засобів багато, але всі їх умовно можна звести у 2 групи.

Перша група - *рецепторні механізми* - пов'язані з дією ліків на специфічні рецептори.

Друга група механізмів пов'язана з ліками, які діють не через рецептори (нерецепторні механізми). Тут, перш за все, можна вказати дію лікарських засобів на специфічні ферменти, їх дію на фізико-хімічний стан мембран клітин і пряму хімічну взаємодію з ендogenous речовинами або з іншими ліками чи отрутами, коли мова йде про антидоти.

Як приклад *нерецепторних* механізмів можна привести випадок із засобами для наркозу, скажемо з фторотаном. Він є відмінним розчинником жирів, тому, перш за все, діє на мембрани нервових клітин, викликаючи фармакологічний ефект - наркоз. Інші приклади будуть обговорені далі.

Як вже було зазначено, більшість лікарських засобів реалізують свої ефекти, як бажаний, так і шкідливий, взаємодіючи з рецепторами — тобто, спеціалізованими цільовими макромолекулами чи їх частками, які локалізовані на поверхні клітини або внутрішньоклітинно. Також, ліки можуть взаємодіяти з ферментами (наприклад, інгібування дигідрофолатредуктази триметопримом), нуклеїновими кислотами (наприклад, блокада транскрипції дактиноміцином), або мембранними рецепторами (наприклад, зміна мембранної проникності пілокарпіном).

У кожному випадку, утворення комплексу «лікарський засіб + рецептор» призводить до біологічної відповіді, і величина відповіді пропорційна числу таких комплексів та їх спорідненості. Це поняття близько пов'язане з утворенням комплексів між ферментом і субстратом, або антигеном і антитілом. Такого типу взаємодії мають багато загальних особливостей, найбільш важливим з яких є специфічність рецептора та ліганду. Проте, рецептор не лише має здатність розпізнати лікарський засіб, але може і трансформувати це у клітинну відповідь, приводячи до конформаційної зміни або біохімічного ефекту.

Основним принципом фармакодинаміки є те, що лікарські засоби лише змінюють у бік збільшення або зменшення основні біохімічні і фізіологічні процеси та не створюють ефекти de novo.

2.3. Взаємодія рецепторів і лігандів (ліків)

Вперше поняття «рецептор» було введено П. Ерліхом на початку ХХ ст. Подальшому розвитку рецепторної концепції ефектів лікарських засобів сприяв S.I.N. Langley (1905, 1907), який встановив, що рецептори є об'єктом первинного впливу хімічних сполук на тканини організму.

Взаємодія рецепторів з лігандами включає утворення хімічних зв'язків, найчастіше електростатичних і водневих, а також слабких зв'язків, що обумовлені вандерваальсовими силами. Знання цих зв'язків важливо саме задля визначення селективності рецепторів до лігандів.

Види зв'язків лікарських засобів з рецепторами

1. Ковалентні зв'язки утворюються між атомами за рахунок загальної пари електронів;
2. Іонні зв'язки утворюються між групами, що мають різні заряди;
3. Іон-дипольні, диполь-дипольні зв'язки подібні іонним зв'язкам, ведуть до утворення індукованих диполів;
4. Водневі зв'язки, слабкі зв'язки, коли молекули розташовані на відстані не більше 0,3 нм.
5. Ван-дер-Ваальсові зв'язки – найбільш слабкі зв'язки між атомами на відстані не більше 0,2 нм.
6. Гідрофобні зв'язки – при взаємодії неполярних молекул в водному середовищі.

Тому, успішна реалізація фармакодинамічного ефекту лікарського засобу вимагає точного співпадання атомів ліганду з відповідними атомами рецептора. Зв'язки комплексу «лікарська речовина-ліганд» зазвичай зворотні, за винятком деяких лікарських засобів, хімічний зв'язок яких з рецептором ковалентний. Розмір і форма молекули лікарського засобу визначає яке з

незліченних місць фіксації у клітинах може взаємодіяти з лігандом. Метафора "Замок і ключ" як найбільше підходить для визначення селективності рецепторів до відповідних ліків. У цьому випадку «ключем» є лікарський засіб, а відмикання "замка" відображає активацію рецептора.

2.4. Головні типи рецепторів

Фармакологія визначає рецептор як активну групу макромолекул біосубстратів, з якою взаємодіє лікарський засіб. Найбагатші джерела фармакологічних рецепторів - протеїни, які відповідальні за перетворення позаклітинних сигналів у внутрішньоклітинні відповіді.

Рецептори можна поділити на чотири типи:

A). Рецептори, які здійснюють прямий контроль за функцією іонних каналів;

B). Рецептори, зв'язані з ефектором через систему «G-білки – вторинні месенджери» або «G-білки – іонні канали»;

C). Рецептори, які здійснюють прямий контроль за функцією ефекторного ферменту;

D). Внутрішньоклітинні рецептори або рецептори, які контролюють транскрипцію ДНК.

2.4.1. Рецептори, які здійснюють прямий контроль за функцією іонних каналів

Представники цієї родини рецепторів відповідальні за регулювання потоку іонів через клітинні мембрани. Відповідь таких рецепторів дуже швидка, має тривалість у декілька мілісекунд. Нікотинові рецептори і рецептори γ -аміномасляної кислоти (ГАМК) - яскраві приклади представників цих рецепторів.

Стимулювання нікотинових рецепторів ацетилхоліном призводить до внутрішньоклітинного току натрію і активації скорочення скелетних м'язів.

Похідні бензодіазепіну збільшують стимулювання ГАМК-рецепторів γ -аміномасляною кислотою, приводячи до збільшення внутрішньоклітинного току хлора і гіперполяризації мембрани відповідної клітини.

2.4.2. Рецептори, що діють через систему G-білків

Рецептори типу II найширше представлені в організмі. З ними зв'язуються більшість нейромедіаторів, гормонів і лікарських засобів. До рецепторів типу II відносять, наприклад, вазопрессинові, ангіотензинові, α - і β -адренергічні, м-холінергічні, опіатні, дофамінові, аденозинові та гістамінові рецептори.

Рецептор цього типу є поліпептидним ланцюгом, n-кінець якого розташований позаклітинно, а з-кінець — у цитоплазмі. Ланцюг 7 разів пронизує цитоплазматичну мембрану клітини (має 7 трансмембранних сегментів). Специфічність рецептора залежить як від послідовності

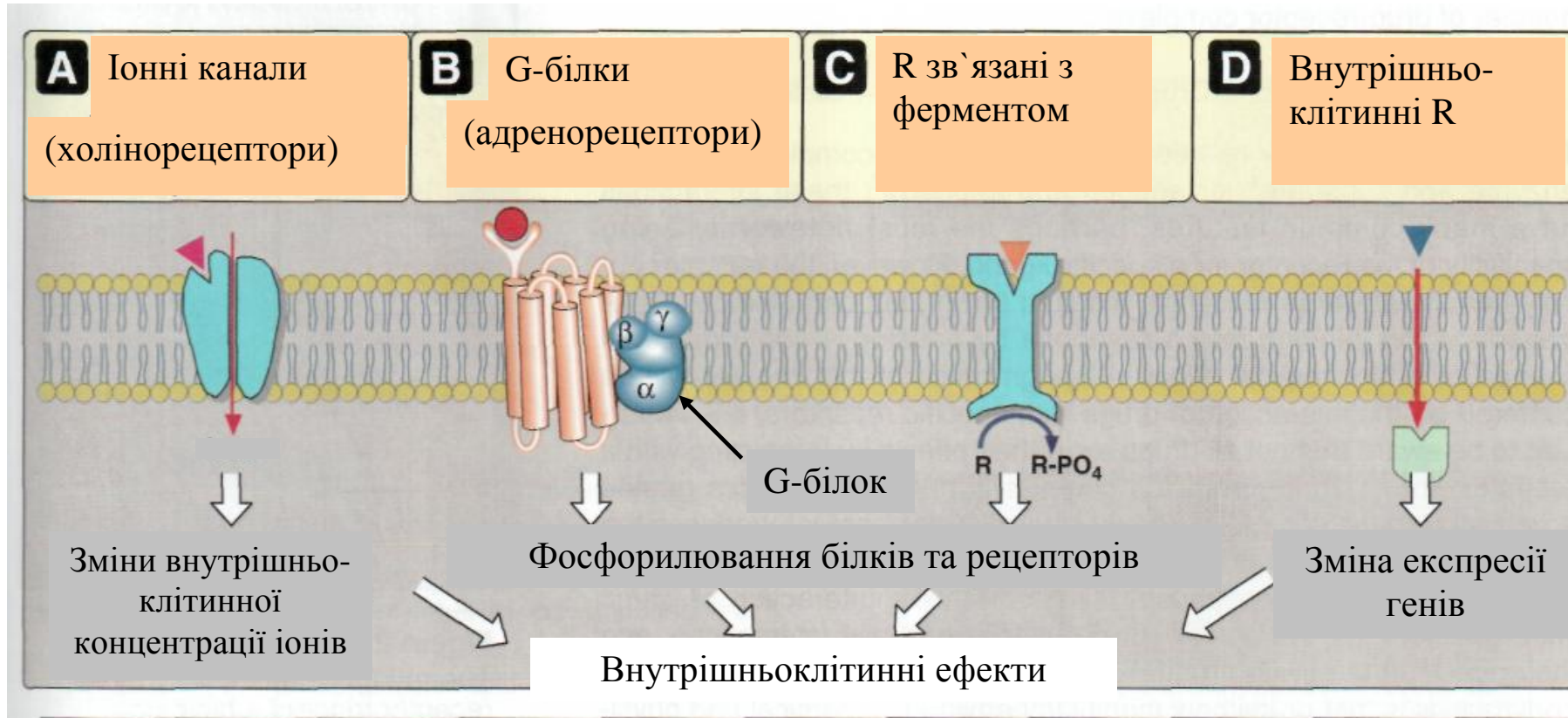


Рис. 1. Головні типи рецепторів (примітка: R - рецептор).

амінокислот, так і від довжини і співвідношення «петель» ланцюга зовні і всередині клітини.

Рецептори зв'язані з мембранними G-білками, які складаються з трьох субодиниць. В результаті утворення комплексу «лікарський засіб+рецептор» відбувається активація G-білків, що у свою чергу стимулюють або інгібують різні ефекторні системи, наприклад аденілатциклазу, фосфоліпазу C, іонні канали, цГМФ, фосфодіестеразу. Ці ефектори відомі як *вторинні месенджери*, тому що вони відповідальні за подальші ефекти у клітині. Стимулювання цих рецепторів приводить до біологічних відповідей, що тривають від декілька секунд до хвилин.

2.4.3. Рецептори, які здійснюють прямий контроль за функцією ефекторного ферменту

Третій головний тип рецепторів включає ті макромолекули, що мають цитозольний фермент як інтегральний компонент їх структури або функції. Закріплення ліганду до позаклітинної області активує або перешкоджає цій цитозольній активності ферменту. Тривалість відповідей від стимулювання цих рецепторів - від декількох хвилин до декількох годин. Найбільш відомі з таких рецепторів ті, що мають тирозинкіназну активність як частину їх структури.

Прикріплення ліганду до двох таких рецепторів активує кіназу, призводячи до фосфорилування залишків тирозину, що входить до складу специфічних протеїнів, до яких приєднуються фосфатна група АТФ. Це може істотно змінити тривимірну структуру протеїну і служити, таким чином, молекулярним «вимикачем». Наприклад, коли пептидний гормон інсулін зв'язується з двома молекулами рецептора, властива їм тирозинкіназна активність викликає аутофосфорилування самого рецептора.

У свою чергу, фосфорильований рецептор фосфорилує цільову молекулу, яка згодом активізує інші важливі клітинні сигнали як, наприклад, інозитол-1,4,5-трифосфат (ІТФ) і протеїнкіназну систему. Цей каскад активацій призводить до множення початкового сигналу, який подібний до

такого, що виникає через систему G-білків.

2.4.4. Внутрішньоклітинні рецептори

Четвертий тип рецепторів значно відрізняється від перших трьох. В цій системі рецептор повністю внутрішньоклітинний і, тому, ліганд повинен проникнути у клітину, щоб взаємодіяти з рецептором. Це обумовлює обмеження у фізично-хімічних властивостях ліганду, і, перш за все, наявність ліпофільності, що забезпечить його рух через клітинну мембрану. Наприклад, стероїдні гормони виявляють свою активність саме завдяки функціонуванню цього рецепторного механізму.

Закріплення ліганду з його рецептором відбувається за загальним прикладом, в якому рецептор активується через дисоціацію малого репресорного пептиду. Активованій комплекс «рецептор-ліганд» мігрує до ядра, де зв'язується зі специфічною ДНК, призводячи до регулювання експресії гена. Час активації і виникнення клітинної відповіді у цих рецепторів набагато довший, ніж у інших механізмів, описаних вище. Оскільки експресія гена — і, тому, синтез білка — змінений, клітинних відповідей не спостерігається, протягом тривалого часу (тридцять хвилин і вище), і тривалість відповіді (години, дні) набагато більша, ніж у інших типів рецепторів.

2.4.5. «Запасні» рецептори

Характеристика багатьох рецепторів, особливо тих, які відповідають гормонам, медіаторам, і пептидам - це їх здатність підсилити тривалість дії сигналу і його інтенсивність. Рецептори, що зв'язані з ефектором через G-білки є прикладом однієї з багатьох можливих відповідей, ініційованих лігандом, який зв'язується з рецептором. Спершу, одиничний комплекс «ліганд-рецептор» може взаємодіяти з багатьма G-протеїнами, таким чином, примножуючи оригінальний сигнал у багато разів. По-друге, активовані G-протеїни існують для збільшення тривалості ефекту, ніж оригінальний комплекс «ліганд-рецептор».

Наприклад, зв'язок сальбутамолу може існувати лише декілька

мілісекунд, але активація G-протеїнів може тривати сотні мілісекунд. Подальше подовження і посилення початкового сигналу викликано взаємодією між G-білками і їх відповідними внутрішньоклітинними «мішенями».

Існує думка, що системи, які експонують таку поведінку, мають «запасні» рецептори. «Запасні» рецептори представлені рецепторами інсуліну. Встановлено, що 99 відсотків інсулінових рецепторів "резервні." Це обумовлює величезний функціональний запас, який гарантує адекватне надходження глюкози у клітину. З іншого ж боку, у серці лише 5-10 % всіх β -адренорецепторів «запасні». Значимість цього спостереження є в тому, що при серцевій недостатності існує маленький функціональний резерв - більшість рецепторів мають бути зайняті, щоб досягти максимальної скоротності міокарда.

2.5. Інші механізми дії лікарських засобів

Антидоти (унітіол, натрію тіосульфат) - лікарські речовини, що нейтралізують токсичну дію отрут або передозування іншої лікарської речовини - виявляють лікувальний ефект за рахунок інших механізмів дії лікарських засобів, а саме шляхом утворення комплексів із солями важких металів (ртуть, свинець тощо), які швидко виводяться з організму. Натрієві солі органічних і вугільної кислот підвищують лужний резерв крові, рН сечі. Детергенти, абсорбуючись на поверхні мембрани мікроорганізмів, порушують її проникність, сприяють виведенню з протоплазми електролітів, амінокислот, призводять до розвитку своєрідного осмотичного шоку і загибелі мікробної клітини. Галоїди, окисники і пероксиди викликають окиснення компонентів мембран мікроорганізмів і їх загибель. Механізм дії фенолів, формальдегіду, солей важких металів полягає у властивості цих сполук викликати денатурацію білка, порушення функції клітинних мембран і субклітинних структур.

Дія засобів для інгаляційного наркозу зумовлена їх властивістю розчинятись у ліпідах мембран нейронів, порушувати їхні фізико-хімічні

властивості, а отже і функцію. Крім того, інертні гази можуть змінювати кристалічний стан води, конформацію білка клітин мозку, спричиняючи наркотичну дію. Магнію сульфат має проносну дію, сечовина й магній – сечогінну, завдяки зміні осмотичного тиску в кишках і крові. Блокада ключових ферментів (холінестерази, карбоангідрази) має суттєве значення у фармакодинаміці прозерину і діакарбу, відповідно.

Кількісні та якісні процеси, що відбуваються при взаємодії лікарської речовини й компонентів організму, входять до поняття **первинної фармакологічної реакції**, яка виявляється у вигляді фармакологічних ефектів, що діагностуються клінічно. При цьому змінюються фізіологічні властивості й обмін речовин у клітинах, органах і системах організму. Наприклад, ацетилхолін, пілокарпін, ацеклідин викликають скорочення гладких м'язів сечоводів, сечового міхура, бронхів, травного каналу, збільшують секрецію слинних залоз, збуджуючи холінорецептори. У той же час, в основі однотипних фармакологічних ефектів може мати місце вплив на різні тканинні структури. Так, еналапріл викликає розслаблення гладких м'язів судин. Ефект еналапрілу зумовлений пригніченням активності ангіотензинперетворюючого ферменту і зменшенням синтезу судинозвужуючого фактору - ангіотензину II.

Велике значення у дії лікарських речовин відіграють їх **фізико-хімічні властивості**. Виявлення зв'язку між хімічними, фізико-хімічними властивостями і дією речовин дає змогу ціленаправлено синтезувати фармакологічно активніші і менш токсичні лікарські засоби, глибше розуміти механізм їх дії.

Важливу роль відіграє **водорозчинність** лікарських речовин, оскільки вони мають взаємодіяти з водою внутрішнього середовища організму, причому полярність води потребує відповідних полярних властивостей молекул речовини. Для розподілу більших молекул у тканинах важливою умовою є також **розчинність їх у ліпідах**. Молекули нерозчинних у ліпідах сполук можуть мати ефект тільки у разі проникнення їх крізь вузькі щілини клітинних мембран або перенесення всередину клітини за механізмом

активного транспорту. Тому такі речовини зазвичай є не дуже ефективними.

Певну роль відіграє *локалізація іонізуючих груп* сполук. Так, значна кількість міорелаксантів має два четвертинних атоми азоту, між якими розташовані 10-15 атомів вуглецю. Якщо ж скоротити відстань між четвертинними атомами азоту до 4-6 атомів вуглецю, отримаємо іншу групу сполук - гангліоблокатори.

Враховуючи те, що лікарські речовини часто відіграють роль імітаторів сполук, які беруть участь у природних процесах обміну речовин, наближення хімічної структури фармакологічних речовин до біологічно активних метаболітів викликає або фізіологічні ефекти, властиві даному метаболіту, або протилежні реакції. Наприклад, метилдофа, залучаючись до синтезу дофаміну, сприяє утворенню несправжнього медіатора - метилдофаміну, який не збуджує дофамінові рецептори, внаслідок чого зменшується пресорний вплив симпатичного відділу нервової системи на судини. Усунення будь-якої функціональної групи з молекули лікарської речовини може значною мірою змінити її дію. Так, якщо в молекулі тіаміну вилучити метильну групу в положенні 2, то активність його різко зменшиться.

Часто, речовини, що належать до різних хімічних груп і мають різну структуру, можуть діяти односпрямовано на певні системи організму. Наприклад, снодійний ефект властивий для похідних барбітурової кислоти (фенобарбітал), бензодіазепіну (нітразепам), аліфатичних сполук (хлоралгідрат, бромізовал). Іноді фармакологічний ефект прямо залежить від хімічних властивостей не самої лікарської речовини, а її активного метаболіту.

2.6. Основні вторинні месенджери (посередники)

2.6.1. цАМФ

Діючи як внутрішньоклітинний вторинний посередник, цАМФ приймає участь в передачі таких гормональних ефектів як мобілізація енергетичних запасів (розпад вуглеводів в печінці або тригліцеридів у жирових клітинах, який стимулюють катехоламіни (КА), що діють як β -адреноміметики),

затримка води нирками під контролем вазопресину, підтримка кальцієвого гомеостазу (що регулюється гормонами паращитоподібних залоз) та підвищення частоти та сили скорочень серцевого м'яза (КА з β -адреноміметичною дією). Він реагує також утворенням стероїдів наднирників і статевих залоз (у відповідь на кортикотропін або фолікулостимулюючий гормон), розслаблення гладкої мускулатури та багато інших ендокринних та нервових процесів.

цАМФ здійснює більшість своїх ефектів, стимулюючи цАМФ-залежні протеїнкінази (рис. 2). Ці кінази включають у себе зв'язуючий цАМФ

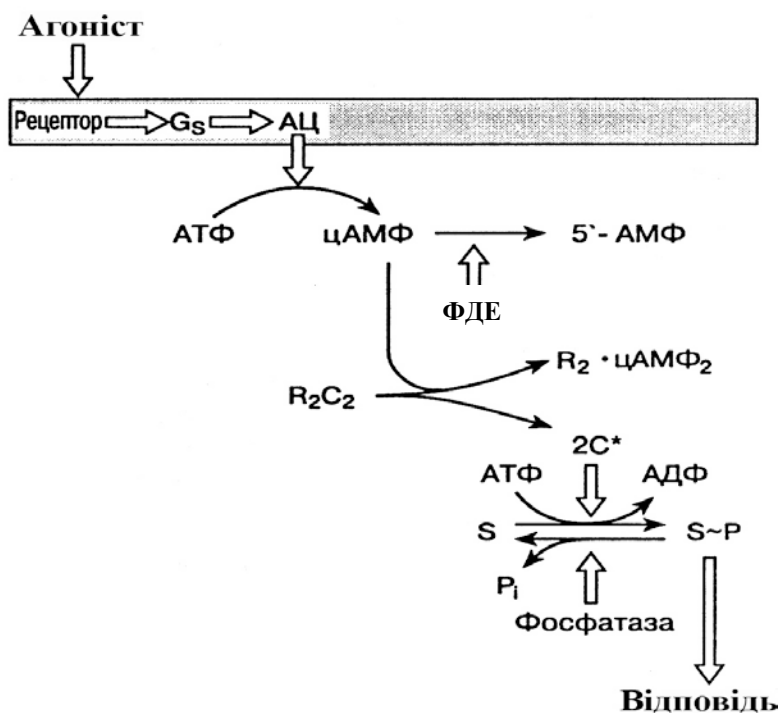


Рис. 2. Схема дії цАМФ у якості вторинного месенджера. Ключові білкові молекули: гормональний рецептор, що стимулює G – білок (G_s); аденілатциклаза (АЦ), фосфодіестерази (ФДЕ), що гідролізують цАМФ; цАМФ-залежні протеїнкінази з регуляторними (R) та каталітичними (C) субодиницями; білкові субстрати (S) кіназ та фосфатаз, які відокремлюють фосфати від субстратних білків.

регуляторного димера та два каталітичних ланцюга. Коли цАМФ зв'язується з R-димером, вивільняються активні C-ланцюги, які дифундують крізь цитоплазму і ядро, де вони переносять фосфат від АТФ до відповідних субстратних білків, що часто мають ферментативні властивості.

Специфічність регулюючої дії цАМФ реалізується на певних білкових субстратах кінази, що превалюють у тих чи інших клітинах і тканинах. Наприклад, у печінці знаходиться

багато фосфорилази і глікогенсинтази - ферментів, реципрокна регуляція

активності яких за допомогою цАМФ-залежного фосфо-рилювання управляє резервуванням і вивільненням вуглеводів. Адіпоцити багаті на ліпазу, цАМФ-залежне фосфорилування якої допомагає вивільненню вільних жирних кислот із жирової клітини. Схожим методом фосфорилування кінази, специфічної у відношенні легких ланцюгів міозину, цАМФ бере участь у розслабленні гладкої мускулатури при дії β -адреноміметичних амінів. Інші специфічні для клітин реакції на цАМФ, як на вторинний посередник, подібним чином залежать від багатьох ферментів, які підлягають регуляції шляхом фосфорилування.

Коли гормональний стимул завершує дію, внутрішньоклітинні ефекти цАМФ завершуються шляхом продукції серії ферментів. Відбувається дефосфорилування субстрата різними специфічними та неспецифічними фосфатазами. цАМФ перетворюється на 5'-АМФ під впливом фосфодіестераз (ФДЕ) циклічних нуклеотидів. Конкурентне інгібування розпаду цАМФ є одним з механізмів дії кофеїну, теofilіну та інших лікарських засобів.

2.6.2. Кальцій і фосфоінозитиди

Ще одна добре відома система вторинних посередників пов'язана з гормональною стимуляцією гідролізу фосфоінозитидів (рис. 3). Деякі з гормонів, нейромедіаторів та факторів росту, які активують цей шлях, зв'язуються з рецептором, що з'єднаний з G-білками, тоді як інші зв'язуються з рецепторними тирозинкіназами. Але найважливіший етап процесу – стимуляція мембранного ферменту фосфоліпази С (ФЛС), яка специфічно гідролізує фосфоліпідний компонент плазматичної мембрани, що позначається як фосфатидил-інозитол-4,5-біофосфат (ФІБФ). ФІБФ розпадається на дві молекули, які виконують функцію вторинного

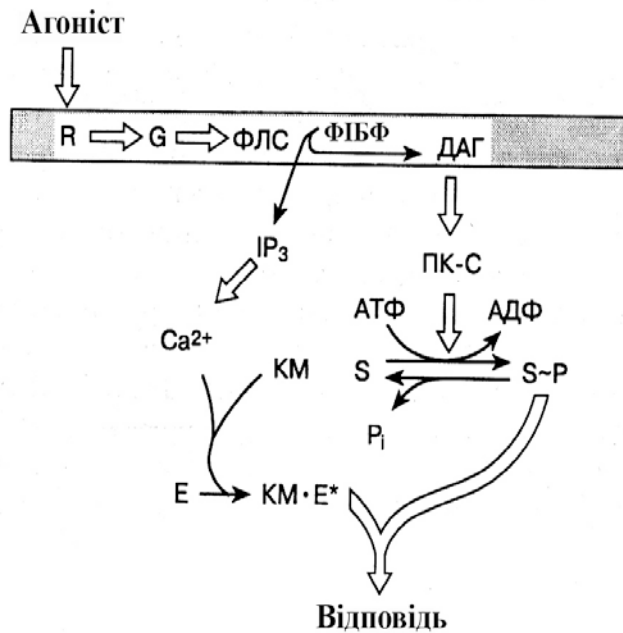


Рис. 3. Ca^{2+} -фосфоінозитидний сигнальний механізм. Ключові протеїни: рецептори гормонів (R), G-білок (G), специфічна для фосфоінозитида фосфоліпаза C (ФЛС), протеїнкіназа C (ПК-С), субстрат кінази (S), кальмодулін (КМ), та кальмодулін-зв'язуючі ферменти (E), зокрема кінази, фосфодіестерази та ін. (ФІБФ - фосфатидил-інозитол-4,5-біофосфат; ДАГ - діацилгліцерол)

посередників та протеїнкіназ, фосфоінозитидний сигнальний шлях є більш складним ніж система цАМФ. Наприклад, різні типи клітин можуть включати в себе одну або більше спеціалізованих Ca^{2+} - та кальмодулінзалежних кіназ з обмеженою субстратною специфічністю (наприклад, кіназа легких ланцюгів міозину) додатково до Ca^{2+} - й кальмодулінзалежних кіназ загальної дії, які можуть фосфорилувати широке коло білкових субстратів. У теперішній час ідентифіковано не менше дев'яти структурно різних типів протеїнкінази C.

Багато з того, що нам відомо про біологічну роль фосфоінозитидних

посередника – діацилгліцерол (ДАГ) і інозитол-1,4,5-трифосфат (ІТФ). Перший з цих посередників зв'язаний з мембраною, де він активує фосфоліпід- та Ca^{2+} -чутливу протеїнкіназу, що позначається як протеїнкіназа C. Інший посередник (ІТФ) розчиняється у воді і дифундує у цитоплазму, де він допомагає вивільненню Ca^{2+} з внутрішньоклітинних депо. Збільшена концентрація Ca^{2+} у цитоплазмі допомагає зв'язуванню Ca^{2+} з кальцій-зв'язуючим білком кальмодуліном, що регулює активність інших ферментів, у тому числі Ca^{2+} -залежних протеїнкіназ.

З урахуванням введення багатьох вторинних посе-

вторинних посередників, отримано при використанні фармакологічних агентів, які активують або кальцієвий, або протеїнкіназний шляхи. Концентрацію Ca^{2+} у цитоплазмі можна збільшити шляхом іонофорезу, тоді як протеїнкіназу С стимулюють зв'язуванням з форболовими ефірами чи синтетичними діацилгліцеридами. Один чи обидва класи названих агентів можуть відтворити біологічні ефекти, опосередковані фосфоінозитидним сигнальним механізмом.

Як і в системі цАМФ, існують шляхи зменшення сигнальної функції. ІТФ швидко інактивується шляхом дефосфорилування, ДАГ або фосфорилується з формуванням фосфатидної кислоти, яка потім знов перетворюється у фосфоліпиди, або деацетилюється з появою арахідонової кислоти. Ca^{2+} активно видаляється з цитоплазми за допомогою Ca^{2+} -помп.

Ці та інші нерцепторні елементи Ca^{2+} -фосфоінозитидного сигнального механізму у теперішній час є мішенями для впливу нових ліків. Наприклад, терапевтичний ефект іона літію, відомої речовини для лікування маніакально-депресивних станів, може опосередковуватися впливом на метаболізм фосфоінозитидів.

2.6.3. цГМФ

На відміну від цАМФ, сигнальна роль цГМФ (циклічний гуанозин-3',5'-монофосфат) доведена тільки для деяких типів клітин. У слизовій кишківника та гладких м'язах судин зв'язаний з цГМФ механізм передачі сигналів функціонує паралельно з цАМФ-системою. Ліганди, що упізнаються рецепторами клітинної поверхні, стимулюють мембранозв'язану гуанілатциклазу з утворенням цГМФ, а цГМФ діє шляхом стимуляції цГМФ-залежної протеїнкінази. Ефекти цГМФ в цих клітинах закінчуються шляхом ферментативної деградації циклічного нуклеотиду і дефосфорилування кінази.

Збільшена концентрація цГМФ викликає розслаблення гладкої мускулатури судин за рахунок опосередкованого кіназою механізму,

результатом роботи якого є дефосфорилування легких ланцюгів міозину. В цих гладком'язових клітинах синтез цГМФ може бути збільшений двома різноманітними трансмембранними сигнальними механізмами з використанням двох різних гуанілатциклаз. Передсердний натрійуретичний фактор (ANF) - пептидний гормон, що утворюється в крові, стимулює трансмембранний рецептор, зв'язуючись з позаклітинним доменом. Це призводить до активації гуанілатциклази, що знаходиться на внутрішньоклітинному домені рецептора. Інший механізм заснований на проникності клітинних мембран для ліганду зі стимулюючою дією - газоподібного оксиду азоту (NO). Він утворюється у клітинах ендотелію судин у відповідь на дію природних судинорозширюючих агентів, таких як ацетилхолін та гістамін. Після надходження у клітину NO зв'язується з цитоплазматичною гуанілатциклазою та інактивує її. Ряд важливих судинорозширювальних засобів діють шляхом утворення NO або імітації його ефектів.

3. ВЗАЄМОДІЯ ЛІКАРСЬКОГО ЗАСОБУ ТА ОРГАНІЗМУ

Зміни функції клітин, органів або систем організму, що виникають під впливом лікарського засобу, називається *фармакологічним ефектом*.

Фармакологічний ефект є наслідком взаємодії лікарського засобу з різними елементами клітин (компонентами біомембрани, цитоплазми та ін.). Така взаємодія називається *первинною фармакологічною реакцією*. Її характер визначається низкою чинників з боку самої лікарської речовини: джерелом отримання, фізичними, фізико-хімічними та квантово-хімічними властивостями, хімічною структурою, дозою (концентрацією), способом застосування (лікарською формою), а також фармакокінетичними і фармакодинамічними параметрами.

Не дивлячись на велику кількість лікарських засобів, всі зміни, що чинять вони в організмі, мають певну спільність і однотипність. Виходячи з поняття норми реакції, розрізняють наступні ефекти лікарських засобів:

- 1) *фізіологічні*, коли ліки викликають такі зміни, як підвищення або зниження артеріального тиску, частоти серцевих скорочень і т. п.;
- 2) *біохімічні* (підвищення рівня ферментів в крові, глюкози і т. д.).

Крім того, виділяють основні і неосновні (другорядні) ефекти ліків.

- *Основний (очікуваний) ефект* - це той, на який лікар спирається у своїх розрахунках при лікуванні даного хворого (анальгетики - для знеболюючого ефекту, гіпотензивні - для зниження артеріального тиску і т.п.).
- *Неосновні*, або додаткові фармакодинамічні ефекти, інакше, ті, що притаманні даному засобу, але розвиток яких у даного хворого не обов'язковий (анальгетики ненаркотичні - окрім знеболюючого ефекту визивають жарознижуючий ефект і т. п.). Серед неосновних ефектів можуть бути бажані і небажані (або побічні) ефекти.

Приклад. Атропін - розслабляє гладку мускулатуру внутрішніх органів. Проте, при цьому ж він одночасно покращує провідність в AV-вузлі серця

(при блокаді серця), збільшує діаметр зіниці і т. д. Всі ці ефекти потрібно розглядати індивідуально у кожному конкретному випадку.

Разом з тим, первинна фармакологічна реакція на будь-яку речовину може бути змінена в той чи інший бік внаслідок особливостей організму і середовища, в якому відбувається дія даного лікарського засобу. Таким чином, визначити характер фармакологічного ефекту лікарського засобу можна тільки після комплексної оцінки взаємодії даного медикаменту з організмом, фармакокінетичні фактори та вплив на цей процес факторів зовнішнього середовища (клімат, сонячна активність, продукти харчування та ін.).

3.1. Фактори, що зумовлені лікарським засобом

Джерело отримання. Лікарські засоби отримують з природної сировини: лікарські рослини, продукти надр землі, органи тварин (настойка валеріани, вазелін, гідрокортизон), шляхом хімічного синтезу (лідокаїн), напівхімічного синтезу (ампіцилін), з мікроорганізмів (граміцидин) та грибів (бензилпеніцилін). В останні роки ліки отримують також за допомогою генно-інженерних технологій (інсулін) та нанотехнологій (наносрібло).

Фізичні, фізико-хімічні та квантово-хімічні властивості. Фізичні властивості (агрегатний стан, ступінь подрібнення або леткості, молекулярна маса, розчинність у воді та ліпідах, ступінь дисоціації) визначають характер, силу і швидкість дії лікарського засобу. Наприклад, срібла нітрат має виражену протимікробну дію, тому що ця сполука легко дисоціює в організмі з утворенням іонів срібла та азотної кислоти. Цинку оксид слабо дисоціює, тому протимікробні властивості його менш виражені. Саме від фізичних властивостей речовини залежать не тільки специфічність фармакологічного ефекту, а й лікарська форма і шлях введення її в організм.

Важливе значення має властивість речовини розчинятися в різних середовищах. Ця властивість зумовлена, з одного боку, поляризацією молекули речовини, з другого – природою розчинника. Відомо, що неполярні сполуки добре розчи-

няються в неполярних або малополярних розчинниках (хлороформ, ефір, етанол, ліпіди) і погано розчиняються у воді. Навпаки, полярні сполуки добре розчинні у воді. Якщо неполярна сполука здатна перетворюватися в організмі на полярну, наприклад шляхом утворення в молекулі ОН- або СО- ОН- груп, вона набуває добру розчинність у воді. Розчинність речовини поліпшується також при іонізації її в кислому середовищі шлунка (алкалоїди), в лужному середовищі кишок (барбітурати) або в умовах фізіологічного значення рН крові (алкалоїди).

Фармакологічна активність полярних і неполярних сполук різна. Неполярні речовини добре розчиняються в ліпідах і тому легко проходять крізь фізіологічні бар'єри: шкіру, слизову оболонку, гемато-енцефалічний бар'єр, багату на ліпіди цитоплазматичну мембрану та ін. (наприклад, фенол, формальдегід).

Полярні сполуки недостатньо іонізовані, погано проникають крізь фізіологічні бар'єри. Вони можуть зовсім не проникати в кров через шкіру або слизову оболонку, а введенні безпосередньо в кров – погано або взагалі не надходять в деякі тканини, наприклад у мозкову. Такі речовини часто виявляють меншу активність і токсичність при резорбтивній дії, ніж неполярні сполуки.

Таку залежність можна показати на прикладі деяких серцевих глікозидів. У травному каналі добре всмоктуються мало полярні та ліпофільні (відповідно, погано розчинні у воді) дигітоксин (90-95%) і дигоксин (50-80%); навпаки, погано всмоктується (2-5%) високополярний (водорозчинний) строфантин. Тому ентерально доцільно вводити дигітоксин і дигоксин, а парентерально – строфантин. З розчинністю у воді і ліпідах пов'язані, ймовірно, і особливості метаболізму та виведення глікозидів. Малополярні ліпофільні речовини (дигітоксин) переважно піддаються метаболізму (кон'югації) в печінці і виводяться з жовчю у вигляді метаболітів, а полярні речовини (строфантин) виділяються нирками практично в незміненому вигляді.

Леткі речовини, що потрапляють в легені під час дихання, виявляють дуже коротку дію і, як правило, тим самим шляхом швидко виділяються з організму, майже не зазнаючи змін (закис азоту).

Знання особливостей розчинності та інших фізико-хімічних властивостей лікарських речовин має, таким чином, велике практичне значення для правильного вибору лікарської форми, шляху введення і дози препарату, а також дозволяє уникати деяких побічних ефектів, наприклад кумуляції тих чи інших засобів у випадках захворювання печінки і нирок.

Хімічна структура. Дія лікарських речовин на організм значною мірою залежить від їхньої хімічної будови – наявності функціонально активних груп, форми і розміру молекул.

Речовини, близькі за хімічною будовою, мають, як правило, подібні фармакологічні властивості. Наприклад, різні похідні бензодіазепіну (діазепам, феназепам) викликають пригнічення центральної нервової системи, належать до транквілізаторів, застосовуються також як снодійні засоби. Проте однакова дія може бути властива речовинам різної хімічної будови (наприклад, морфін і промедол). Інколи подібні з структурою речовини мають різні фармакологічні властивості. Наприклад, похідні стеролу: кортикостероїди, холестерин, препарати чоловічих гормонів.

Квантово-хімічні властивості лікарських засобів (величина зарядів на атомах, послідовність атомів у молекулі, наявності і положення в ній функціонально активних радикалів та інші). Заміна навіть одного атома в молекулі фармакологічно активної речовини може супроводжуватися суттєвими змінами активності. Так, заміна однієї етильної групи в молекулі новокаїнамідру на бензольне кільце значно збільшує, а заміна обох метильних груп на ізопропільний радикал – знижує протиаритмічну активність препарату.

Фармакологічна активність речовин залежить не тільки від характеру і послідовності атомів, а й від їх просторового розташування в молекулі, тобто від просторової ізомерії (стереоізомерії) молекул – оптичної, геометричної і конформаційної.

Для взаємодії фармакологічної лікарських засобів з рецепторами клітинних мембран дуже важливою є просторова відповідність функціональних груп молекул хімічної сполуки функціональним групам макромолекул рецептора, тобто

наявність компліментарності. Чим більша комплементарність, тим більшу спорідненість має лікарський засіб з відповідними рецепторами і тим більшою може бути її фармакологічна активність. Цей факт підтверджується різною активністю стереоізомерів однієї і тієї самої речовини. Так, за впливом на артеріальний тиск лівообертальний ізомер адреналіну значно активніший ніж правообертальний.

Доза. Кількість лікарського засобу, що виражена в одиницях маси (міліграм, грам), об'єму (мілілітр) або біологічної активності (одиниці дії), називається дозою, а ступень розведення не в біологічних середовищах організму або в розчинниках – концентрацією (%), співвідношення об'ємів 1:100 або 1:1000 чи маси (10,0 – 500 мл). Кількість введеного в організм лікарського засобу є одним з важливих чинників, що визначають швидкість, характер, силу і тривалість дії медикаменту. Від дози залежить концентрація речовини в крові і в міжклітинному просторі, де препарат може вступити в первинну фармакологічну реакцію. Ймовірність взаємодії молекул лікарської речовини з рецепторами тим більша, чим вища концентрація її навколо рецепторів. Фармакологічний ефект не завжди прямо залежить від концентрації або дози. Така залежність властива тільки деяким речовинам. В інших випадках спостерігається гіпер- або параболічна, а найчастіше – сигмоїдна (S – подібна) залежність між дозою і фармакологічним ефектом (мал. 1).

У медичній практиці розрізняють такі види терапевтичних доз: разову, добову, курсову. У свою чергу разова доза може бути мінімальною (пороговою), середньою й вищою. Крім того, в клінічній і, особливо, в експериментальній практиці велике значення мають профілактичні дози (для вітамінних препаратів) токсичні дози: мінімальна токсична, середня смертельна DL50, (що викликає за певний фіксований час загибель 50% експериментальних тварин), абсолютно смертельна (що викликає за певний час загибель 99% експериментальних тварин).

Дозу виражають у грамах або частках грама. Для точнішого дозування кількість речовини розраховують на 1кг маси тіла (наприклад, 1мг/кг, 1 мкг/кг). В

окремих випадках надають перевагу дозуванню речовини, виходячи з площі поверхні тіла (на 1m^2) або з розрахунку на рік життя (у дитячій практиці). Для препарату, що вводять інгаляційно (наприклад, газоподібні або леткі засоби, для наркозу), основне значення має концентрація речовини у вдихуваній суміші (позначається у відсотках об'ємної частки). Деякі лікарські засоби (антибіотики, гормони тощо) прийнято дозувати в одиницях дії.

Разова доза (dosis pro dosi) – це кількість лікарського засобу на один прийом. З разових доз складається *добова доза (dosis pro die)*. Інколи вказують дозу на курс лікування – *курсдова доза (dosis pro cursu)*. Це дуже важливо при застосуванні протимікробних, зокрема, хіміотерапевтичних засобів (антибіотики).

Найменшу кількість лікарського засобу, що викликає певний (початковий) лікувальний ефект, позначають як мінімальну (порогову). *Порогова доза (dosis therapeutica minima)* – це кількість лікарського засобу, яка викликає специфічний, характерний для даного препарату ефект.

Найчастіше в практичній медицині використовують *середню терапевтичну дозу (dosis therapeutica media)*, в якій медикамент виявляє оптимальну фармако-терапевтичну дію. Якщо ефект недостатньо виражений, дозу підвищують до *вищої терапевтичної (dosis therapeutica maxima)*, яка є *разовою гранично допустимою (dosis therapeutica pro dosi maxima)*. Крім того, виділяють *вищу добову дозу (dosis pro die maxima)*. Для отруйних (*Venena, група A*) і сильнодіючих (*Heroica, група B*) засобів вищі разові й добові дози наведені у Фармакопеї. Ці дози не повинні бути перевищені (крім особливих випадків). У клініці вищі дози використовують рідко, оскільки при цьому часто виникають токсичні ефекти. Доза, яка починає викликати токсичні явища називається *мінімальною токсичною (dosis toxica minima)*. Кількість медикаменту, що викликає загибель біологічного об'єкта, називається *смертельною, або летальною дозою (dosis letalis)*.

Летальні дози:

- *мінімальна летальна доза* (LD_{10}) — доза, що викликає загибель у 10 % тварин, взятих в експеримент;
- *середня летальна доза* (LD_{50}) — доза, що викликає загибель у 50 % тварин, взятих в експеримент;
- *максимальна летальна доза* (LD_{100}) — доза, що викликає загибель всіх отруєних тварин.

У деяких випадках, наприклад, при використанні засобів хіміотерапії, вказується доза препарату на курс лікування (курсова доза). Якщо виникає необхідність швидко створити високу концентрацію лікарського засобу в організмі (сепсис, серцево-судинна недостатність), то користуються першою, так званою *ударною дозою*, яка значно перевищує середню терапевтичну, задля швидкого досягнення необхідної концентрації лікарського засобу в крові чи вогнищі запалення. Препарати, що можуть кумулювати, застосовують у *підтримуючих дозах*, тобто у дозах, що відповідають, як правило, середньотерапевтичним. У педіатричній практиці лікарські засоби дозують у перерахунку на масу чи поверхню тіла дитини.

Лікарю важливо знати ще одну характеристику, а саме *широту терапевтичної дії препарату*. Під широтою терапевтичної дії розуміють інтервал чи діапазон від мінімальної терапевтичної до максимальної терапевтичної дози. Природньо, що чим більше ця різниця, тим більш безпечний даний препарат.

Залежність дії лікарського засобу від дози може бути не тільки кількісною, але і якісною. Ацетилхолін у малих дозах збуджує М-холінорецептори; у дозах, в 10 раз більших — також і Н-холінорецептори. Натрію оксибутират у малих дозах чинить анальгетичну та седативну, у середніх дозах — протисудомну та снодійну, у високих дозах — наркозну дію.

Поняття про плацебо та «сліпий» контроль

Для кількісної характеристики і оцінки ефективності нового фармакологічного засобу застосовують, як правило, два стандартних порівняння - або з плацебо, або з препаратом аналогічного типу дії, що є одним з найбільш ефективних в даній фармакологічній групі засобів.

Плацебо - латинський термін, що означає: "Я можу принести вам задоволення".

Плацебо (пустунка) - це індиферентна речовина в лікарській формі, що імітує певний лікарський засіб. Вживання плацебо необхідне за наявності:

а). ефекту уявної дії особи, очікування і упередженого відношення до лікарського засобу, що вивчається, з боку хворого («сліпий контроль») або дослідника (подвійний «сліпий контроль»);

б). спонтанних змін перебігу хвороби, симптомів, а також явищ, не пов'язаних з лікуванням.

Ефект плацебо - це ефект, що викликається не специфічними фармакодинамічними властивостями препарату при даній патології, а психологічними чинниками. Препарати плацебо зазвичай фармакологічно інертні, вони містять неактивні речовини, подібні до крохмалю або глюкози. Плацебо використовують у клінічних дослідженнях для того, щоб встановити ефект психологічного навіювання з боку як хворого, так і лікаря, особливо якщо вивченню підлягають засоби, призначені для лікування стенокардії, ішемічної хвороби серця. У таких випадках препарат плацебо не повинен за кольором і іншим фізичним властивостям (запах, смак, форма) відрізнятися від активного препарату. Плацебо «діє» ефективніше, коли і лікар, і хворий мало інформовані про нього. Це, так званий «подвійний сліпий» контроль. Про те, як проводяться клінічні дослідження, інформований тільки керівник дослідження.

ПРИКЛАД. При ішемічній хворобі серця якщо одній групі хворих з призначають активні ліки, а інший - плацебо, то в 40% хворих другої групи напади стенокардії купуються.

Найбільш виражений ефект плацебо (до 81%) спостерігають при його ін'єкційному шляху введення. Мікстури менш ефективні. Вірогідно, використання вітамінних препаратів, тонізуючих засобів, транквілізаторів багато в чому також обумовлені цим ефектом.

Діапазон між мінімальною терапевтичною та мінімальною токсичною дозами називається *широтою терапевтичної дії лікарської речовини*. Чим вона більша, тим більшу терапевтичну цінність має лікарський засіб, оскільки полегшується підбір оптимальної дози для конкретного хворого і зменшується ризик розвитку токсичних явищ. Характеризує безпечність лікарського засобу також терапевтичний індекс, який характеризує відношення середньої летальної дози до середньої терапевтичної.

У таких випадках, коли є потреба швидко створити високу концентрацію лікарської речовини в організмі, перша доза (ударна) має перевищувати наступні (підтримувальні). Для серцевих глікозидів для парентерального введення першу дозу називають насичуючою.

Лікарська форма. Серед чинників, що впливають на дію лікарського засобу, певне значення має лікарська форма, яка створюється за допомогою різних допоміжних, коригуючих і формоутворювальних речовин. Слід враховувати, що ці речовини можуть впливати на характер взаємодії лікарського засобу і організму: вступати в реакцію з лікарськими інгредієнтами і змінювати їх активність, порушувати процеси всмоктування та розподілу діючих речовин в організмі та їх елімінацію. Наприклад, для виготовлення очних мазей як основу найчастіше використовують суміш вазеліну з ланоліном у співвідношенні 9:1. Вазелін забезпечує дію лікарських речовин на поверхні тканин, ланолін сприяє їх всмоктуванню. Якщо використовувати тільки вазелін, лікарські речовини будуть діяти поверхнево, не проникаючи у внутрішні середовища ока. Чистий ланолін, поглинаючи вологу, може викликати підсушування слизової оболонки ока.

Інколи лікарські речовини вміщують у капсули, з яких вони повільно вивільняються, що забезпечує поступову і тривалу терапевтичну дію, а також

захищає лікарську речовину від руйнівної дії хлористоводневої кислоти і ферментів шлунку.

Особливі лікарські форми використовують щоб запобігти небажаним ефектам з боку лікарської речовини. Наприклад, препарати заліза приймають в капсулах або драже з покриттям, щоб уникнути взаємодії заліза з сірководнем в порожнині рота і тим самим запобігти утворенню сульфідів заліза і осіданню його на емалі зубів (забарвленню емалі в чорний колір).

Таким чином лікарську форму слід розглядати як складний комплекс взаємозв'язаних компонентів, що сукупно впливають на ефективність лікарського засобу. До чинників з боку лікарського засобу, які слід приймати до уваги, зазначають шлях введення препаратів, послідовність введення, раціональні комбінації.

3.2. Чинники, що зумовлені організмом

Характер дії лікарських засобів залежить від індивідуальних особливостей організму. Інтегральна відповідь організму на лікарський засіб визначається низкою чинників: видовими відмінностями, спадковістю, рівнем розвитку, функціональним станом та ін. Серед фізіологічних факторів традиційно виділяють стать, вік і масу тіла. Певне значення, крім функціональних особливостей, надається різним патологічним станам організму.

Видові особливості. Чутливість живих організмів до лікарських засобів має видові особливості, що визначається відмінностями біохімічного (ферментного) стану, рівнем розвитку нервової системи та ін. Це може бути проілюстровано такими прикладами: середня летальна доза хінідину для мишей у 2 рази вища, ніж для кроликів; миші, щурі, кролики менш чутливі до серцевих глікозидів, ніж жаби, кішки, собаки.

Маса тіла. У більшості випадків доза лікарської речовини (в межах терапевтичної дії) прямо залежить від маси тіла хворого; її визначають в міліграмах на 1 кг маси тіла.

Стать. Відмінності реакції на лікарські речовини у представників різної статі невеликі. Однак при певних станах, чутливість до деяких лікарських речовин,

жіночого організму, може змінюватися. Відомо, що в період вагітності деякі лікарські речовини викликають спотворені реакції (наприклад, відхаркувальні засоби – блювання), під час менструації підвищується чутливість до капіляроактивних речовин (миш'як, ртуть). Жіночий організм більш ніж чоловічий чутливий до нікотину, снодійних засобів, стрихніну, але стійкіший до морфіну, кокаїну, солей свинцю, алкоголю та ін. Враховуючи меншу масу тіла жінок і підвищену чутливість їх до деяких лікарських речовин, фармакотерапію їм треба проводити з більшою обережністю. Особливо слід мати на увазі, що деякі лікарські засоби можуть стимулювати скоротливість міометрію (неселективні бета-адреноблокатори) виявляти негативний вплив на розвиток плода (ембріотоксична дія), впливати негативно на функцію органів та систем немовлят (фетотоксична дія) і бути причиною вроджених вад органів (тератогенна дія).

Небажана дія лікарських засобів на плід може проявлятися такими негативними ефектами:

1. До імплантаційною загибеллю зародка – ефект, який розвивається в 2-3 тижні вагітності. Ембріотоксичність виникає внаслідок надходження ліків в матковий секрет, яким живиться ембріон до імплантації. Ембріотоксичні властивості можуть виявляти протипухлинні засоби: (антагоністи фолієвої кислоти – метотрексат), алкілюючі сполуки (сарколізин, хлорбутин, циклофосфан, тіофосфамід та ін.), сечогінні засоби (діакарб, дихлотіазид, фуросемід).

2. Аномаліями розвитку плоду – тератогенна дія, що розвивається з 3 до 10 тижнів вагітності, коли відбувається формування органів і тканин і призводить до порушень диференціювання і розвитку тканин ембріона.

За ступенем небезпеки для ембріона лікарські засоби умовно поділяють на групи.

Перша група – найбільш небезпечні ліки з високим ступенем ризику, тератогенного ефекту. До таких препаратів належать цитостатики (метотрексат,

циклофосфамід, вінкрисдин), імунодепресанти (азатіоприн, імуран), протипухлинні антибіотики (доксорубіцин, рубоміцину гідрохлорид), триметоприм (складова частина бісептолу), андрогени, талідомід.

Друга група – препарати, що мають менше виражений тератогенний ефект для ембріонів. Численними клінічними спостереженнями встановлено, що протиепілептичні (дифенін, фенобарбітал, натрію вальпроат, карбамазепін), діакарб, протидіабетичні засоби – похідні сульфонілсечовини (глібенкламід, гліпізид), непрямі антикоагулянти, солі літію, спирт етиловий, мерказоліл, йодиди мають підвищений ризик викликати аномалії розвитку плоду.

До третьої групи слід віднести препарати, які порівняно мало небезпечні для плоду, і відсутні відомості про відсоток тератогенної дії, що вони викликають. Але ці препарати широко застосовуються в медичній практиці і можуть бути застосованими вагітними жінками. До цих засобів належить велика кількість препаратів різних фармакологічних груп: засоби для наркозу (фторотан) невролептики (аміназин, галоперидол), транквілізатори (хлордіазепоксид, діазепам), наркотичні анальгетики (морфіну гідрохлорид, промедол), ненаркотичні анальгетики (індометацин, парацетамол), вітамінні препарати (ретинол, токоферол, ергокальциферол, кислота нікотинова, ціанокобаламін), непрямі антикоагулянти (варфарин, неодикумарин, фенілін), сульфаніламідни (сульфадиметоксин, бактрим), нітрофуранни (фурадонін, фуразолідон), антибіотики (стрептоміцину сульфат, неоміцину сульфат, левоміцетин, тетрацикліни, гентаміцину сульфат, рифампіцин), трихопол, пероральні протизачаткові засоби, теофілін та ін.

Ці засоби не слід застосовувати під час вагітності. Якщо вагітність наступила, то слід вирішувати питання доцільності її в кожному конкретному випадку.

3. Фетотоксичним ефектом називають функціонально-структурні порушення формування органів плоду, які розвиваються під впливом медикаментів в III триместрі вагітності.

Антигіпертензивні засоби призначають при гіпертонічній формі нефропатії, при гіпертонічній хворобі. Клінічними спостереженнями встановлено, що тера-

тогенну дію можуть спричиняти апресин, бета-адреноблокатори (анаприлін, надолол, талінолол, піндолол), клофелін, резерпін, ніфедипін, каптоприл, гангліоблокатори (бензогексоній, пентамін), натрію нітропрусид.

Під час вагітності зменшена антитоксична функція печінки. Ліки довше затримуються в організмі, повільніше виводяться, тобто можливе їх накопичення. До деяких лікарських засобів, особливо тих, що впливають на міометрій, спостерігається підвищена чутливість (хінін, окситоцин).

Рівень розвитку організму і вік. Організм дитини, особливо раннього віку перебуває в стадії формування, більшість захисних і пристосувальних механізмів розвинуті недостатньо. Знижена активність ферментних систем, що беруть участь у метаболізмі лікарських речовин. Рецептори також мають ряд відмінностей. Всі види обміну речовин, функції органів і систем зазнають кількісних та якісних змін, що відбивається на дії лікарських речовин.

У дітей раннього віку спостерігається підвищена чутливість до морфіну, тому дітям до року морфін не призначають. У той же час до атропіну і препаратів беладонни діти стійкіші, ніж дорослі, тому клінічні прояви отруєння цими препаратами у дорослих набагато тяжчі. У дітей знижена антитоксична функція печінки. Знижена функція виведення ліків через нирки, тому в ряді випадків спостерігається більш тривала дія.

Найчутливіші до пошкоджуючої дії лікарських засобів плід в останньому триместрі вагітності і новонароджений (дитина першого місяця життя). Особливості впливу лікарських речовин на плід від 24 тижнів до пологів і на новонародженого (до 4 тижнів життя) вивчає спеціальний розділ фармакології – *перинатальна фармакологія*.

Для дитячого віку важко вивести загальний критерій дозування, тому, призначаючи дитині лікарські препарати, користуються спеціальними таблицями вищих разових і добових доз отруйних і сильнодіючих речовин, що наведені в довідкових посібниках. Дози інших лікарських препаратів прийнято розраховувати, виходячи із 1/20 дози для дорослого на кожний рік життя дитини.

Рекомендується також користуватись емпіричними формулами, які дозволяють за дозою медикаменту для дорослого розрахувати дозу для дитини:

Емпіричні формули розрахунку доз для дітей:

Доза дорослого \times вік дитини/24 (іноді 20)

Доза дорослого \times вік дитини/вік дитини + 12

Доза дорослого \times маса тіла дитини \times дозис-чинник/70

Доза дорослого \times ((2 \times вік дитини) + маса тіла дитини) / 100

Доза дорослого \times ((4 \times вік дитини) + 20)/100

Доза дорослого \times поверхня тіла дитини / 1,73 м²

Залежність дози від шляху введення:

Всередину – 1

Прямокишково – 0,52

Підшкірно – 1/3-1/2

Внутрішньовенно – 0,33 або 1/5-1/3

Особливості дії лікарських засобів у похилому віці вивчає *геріатрична фармакологія*. Враховуючи те, що в похилому і старечому віці відбуваються суттєві зміни в першу чергу метаболізму і екскреції речовин, рекомендується зменшувати на $\frac{1}{3}$ - $\frac{1}{2}$ дозування більшості препаратів хворим після 60 років. Деякі лікарські засоби (наприклад, адреноміметики, що здатні значно підвищувати артеріальний тиск на фоні атеросклерозу) особам похилого віку протипоказані.

Спадкові чинники. Існує генетично обумовлена різниця в чутливості різних людей до лікарських засобів, що може по різному проявлятися. Реакція людей варіює в широкому діапазоні. У 2,5% людей лікарські засоби циркулюють в організмі майже в 3 рази довше, ніж у останніх 97,5%. Атипові реакції обумовлені генетичними причинами і можуть спостерігатись при спадкових захворюваннях або внаслідок генетично обумовлених ферментопатій, які виявляють при вживанні лікарських засобів. Відмінності індивідуальних реакцій на ліки пов'язані з різною інтенсивністю біотрансформації внаслідок генетично зумовлених особливостей ферментативних систем. За високої

активності ферментів метаболізм ліків відбувається швидко, тому вміст їх у крові, органах і тканинах може не досягати необхідної (терапевтичної) концентрації. Навпаки, якщо активність ферментів низька (або немає деяких із них, наприклад глюкозо-6-фосфатдегідрогенази), концентрація лікарських засобів в організмі може досягати токсичного рівня. Важливе значення мають також генетичні чинники, що відповідають за абсорбцію, всмоктування, розподіл ліків і чутливість до них рецепторів органів-мішеней. При спадкових захворюваннях (генетичних дефектах) дія лікарських засобів може значно посилюватись або, навпаки, майже не виявлятися (*спадкова толерантність*). Крім того, можуть виникати атипові реакції як у вигляді різкого підвищення токсичності препаратів так і загострення спадкового захворювання, що було в стадії ремісії (*провокуюча дія*).

Суттєве зростання фармакологічної дії і токсичності окремих лікарських засобів спостерігається при таких спадкових захворюваннях, як фенілкетонурія, сімейна вегетативна дисфункція (синдром Райлі – Дея), у осіб з генетичною ферментопатією (недостатність сироваткової бутирилхолінестерази, гідроксилаз та ін.). Наприклад, при спадковій недостатності гідроксилаз змішаного типу знижується інтенсивність та змінюється характер метаболізму дифеніну, неодикумарину. Внаслідок зниження інтенсивності парагідроксилювання дифеніну повторне приймання його призводить до кумуляції і розвитку побічних реакцій та ускладнень (запаморочення, збудження, гарячка, ністагм, тремор, атаксія, поліневрит). Через пригнічення процесів гідроксилювання непрямих антикоагулянтів (наприклад, неодикумарину) значно зростає їх вплив на зсідання крові, спостерігаються крововиливи в головний мозок, травний канал та ін.

При дефіциті ферменту уридинфосфат глюкоуронової трансферази можлива відсутність перетворення сульфаніламідів, стероїдних гормонів, наркотичних і ненаркотичних анальгетиків, що може викликати серйозні побічні реакції.

Відомо, що відсутність ферменту глюкозо-6-фосфатдегідрогенази (Г-

6-ФДГ) при таласемії, робить неможливим призначення антималярійних препаратів типа примахін. Недостатність ферменту бутирилхолінестерази у крові, що зустрічається в одного із 2500 чоловік, є причиною тривалої міорелаксації на введення дитиліну.

Дефіцит N-ацетилтрансферази сприяє накопиченню похідних гідразиду ізонікотинової кислоти (ГІНК), а при підвищеній активності N-ацетилтрансферази похідні ГІНК швидко метаболізуються і не проявляють необхідний лікувальний ефект.

Індивідуальна чутливість. До деяких лікарських засобів існує підвищена індивідуальна чутливість, часто алергічної природи. У таких випадках навіть невелика доза лікарської речовини викликає гіперемію, набряк, висипання на шкірі, підвищення температури тіла, бронхоспазм та ін. прояви, аж до значної інтоксикації або анафілактичного шоку.

Підвищення чутливості та спотворювання реакції на харчові продукти, лікарські речовини та інші ксенобіотики (від грец. *xenos* – чужий, *bios* – життя), зумовлене спадковими (генетичними) ферментопатіями, називається *ідіосинкразією* (від грец. *idios* – своєрідний, *synkrasis* – поєднання) і є предметом вивчення *фармакогенетики*.

Стан організму. Характер дії лікарських засобів на організм значною мірою залежить від його функціонального стану. Як правило, кожне захворювання по-своєму моделює фармакологічний ефект. Деякі лікарські засоби проявляють дію тільки у разі порушення функцій організму. Наприклад, жарознижувальний ефект ненаркотичних анальгетиків спостерігається тільки в умовах гарячки, протиаритмічний ефект хінідину помітно знижується на фоні інфаркту міокарда, а пригнічення цим препаратом ектопічного осередку ритму серця знижується в умовах недостатності кровообігу, нервового перенапруження і підвищеної температури тіла, що потребує збільшення його дози.

При захворюваннях печінки або нирок активність і токсичність багатьох лікарських речовин посилюється внаслідок зниження видільної та антитоксичної

функцій нирок в організмі: атропін, наркотичні та ненаркотичні анальгетики, снодійні засоби (фенобарбітал), препарати наперстянки, гіпотензивні засоби, діуретики, антибіотики (стрептоміцин, тетрациклін), сульфаніламідни та ін.

Порушення функції печінки супроводжується зменшенням активності мікросомних ферментів органа, що викликає гальмування метаболізму лікарських речовин та підвищення їх токсичності. У таких випадках найнебезпечнішими є солі важких металів, антибіотики, протитуберкульозні засоби, гормональні препарати стероїдної будови, барбітурати та ін.

Реакція організму на повторне введення лікарських засобів. Повторне введення лікарських речовин може супроводжуватись зниженням або підвищенням реакції організму на ліки. Знижена реакція організму на лікарські засоби (гіпореактивність) носить назву **звикання**, що проявляється при тривалому введенні **толерантністю** або при частому повторному введенні – **тахіфілаксією**. Підвищена реакція організму (гіперреактивність) проявляється **алергією, сенсibiliзацією та ідіосинкразією**. При повторному введенні ліків можуть бути особливі стани – **лікарська залежність і кумуляція**.

Звикання (син. толерантність, від лат. *tolerantia* – терплячість) це зниження чутливості до препарату після його повторного вживання, що вимагає збільшення дози для того, щоб викликати ефект тієї самої інтенсивності. Звикання – часткова або повна втрата терапевтичного (лікувального) ефекту при тривалому застосуванні ліків без явищ лікарської залежності, тобто розвитку пристрасті. При призначенні проносних засобів рослинного походження, що містять антраглікозиди (коріння ревеня, кора крушини), через декілька тижнів відбувається зменшення послаблюючого ефекту. Звикання є загальнобіологічною властивістю, що може спостерігатися і у мікроорганізмів після призначення малих доз хіміотерапевтичних засобів. Подолати звикання можна як збільшенням (у допустимих межах) дози, так і заміною препарату або перериванням на деякий час його приймання.

Швидке ослаблення лікувального ефекту після повторного застосування, що розвивається протягом від кількох хвилин до однієї доби, має назву *тахіфілаксії*

(від грец. *tachys* – швидкий, *phylaxis* – захист). Прикладом тахіфілаксії може бути зниження гіпертензивної дії адреналіну: на перше введення препарату відбувається чітке підвищення артеріального тиску; після повторних 2-3 ін'єкцій, зроблених з інтервалом 20-30 хв., спостерігається значне зменшення судинозужувального ефекту.

Значно частіше толерантність до лікарських речовин розвивається повільно, протягом кількох тижнів постійного приймання. Властивість викликати толерантність мають транквілізатори, ненаркотичні анальгетики, протигістамінні, проносні засоби та ін. Механізми толерантності різні. Широко відомий факт арсенофагії – здатності "тренованих" тварин приймати всередину велику кількість препаратів миш'яку без згубних наслідків. Звикання в цьому випадку зумовлене розвитком запальних процесів у слизовій оболонці травного каналу та зменшенням внаслідок цього всмоктування отрути. Проте, якщо ввести такій тварині миш'яку оксид парентерально, смертельною виявляється навіть мінімальна доза. Ущільненням альвеолярно-гематичного бар'єра пояснюється професійне звикання в осіб, що контактують з азоту оксидом і промисловими газами.

Однією з найчастіших причин толерантності є індукція препаратом мікосомних ферментів печінки і прискорення його власного метаболізму. Цей механізм переважає в розвитку звикання до барбітуратів. Толерантність до фосфорорганічних сполук зумовлена зниженням чутливості холінорецепторів до ацетилхоліні. Причиною звикання може бути також **феномен аутопригнічення**, аналогічний відомому в біохімії явищу гальмування ферменту субстратом. Суть феномену полягає в тому, що в разі надлишку в організмі речовини з рецептором зв'язується не одна, а кілька її молекул. Рецептор «перевантажується», і фармакологічний ефект виявляється значно нижчим. Толерантність не слід ототожнювати з лікарською залежністю.

Залежність від медикаментів (лікарська залежність) та інших речовин. Згідно до висновку Комітету експертів ВООЗ лікарська залежність – “стан психічний, іноді також фізичний, що є результатом взаємодії між живим

організмам і препаратом, і характеризується поведінковими та іншими реакціями, які завжди містять бажання приймати препарат постійно чи періодично, для того щоб уникнути дискомфорту, який виникає без приймання препарату. Людина може відчувати залежність більш ніж до одного препарату”.

При лікарській залежності має місце **пристрасть**. **Пристрасть** це сильне, інколи непереборне прагнення до систематичного вживання деяких лікарських засобів та інших речовин, що викликають ейфорію (від грец. *eu* – гарно, приємно, *phero* – переносити), для підвищення настрою, поліпшення самопочуття, а також усунення неприємних переживань та відчуттів, що виникають при відміні цих препаратів.

Речовини, що викликають залежність, поділяють на такі групи: алкогольно-барбітуратного типу (спирт етиловий, фенобарбітал); типу канабісу (марихуана, гашиш); типу фенаміну (група амфетамінів); типу кокаїну; типу ефірних розчинників (толуол, ацетон, тетрахлорметан); речовин, що викликають галюцинації (галюциногени ЛСД, мескалін, псилобіцин); речовини, що отримані з опію (морфін, кодеїн), та їх синтетичні замінники.

Можлива залежність від кількох речовин одночасно. Розрізняють психічну і фізичну залежність від лікарських речовин.

Згідно з визначенням Всесвітньої організації охорони здоров'я, **психічна залежність** – це "стан, при якому лікарський засіб викликає почуття задоволення та психічного піднесення³, той стан ейфорії, який потребує періодично відновлюваного або постійного введення лікарського засобу, щоб відчути задоволення або уникнути дискомфорту"; **фізична залежність** – "адаптивний стан, що виявляється інтенсивними фізичними розладами після припинення прийому певного лікарського засобу. Ці розлади, тобто *синдром абстиненції*, є комплексом специфічних симптомів та ознак психічних і фізичних порушень, характерним для кожного виду наркотику".

Механізм цього явища складний. Внаслідок систематичного введення речовини стає постійним залучення її до біохімічних процесів, що відбуваються в

³ Іншими словами, стан ейфорії.

тканинах. У результаті метаболізм та функціонування тканин змінюються. До цієї умови організм поступово адаптується, створюється новий, відмінний від звичайного, метаболічний гомеостаз. Припинення надходження речовин порушує рівновагу біохімічних процесів, що встановилися. Виникає тяжкий стан (*абстиненція*)⁴, що виявляється різноманітними і часто серйозними соматичними порушеннями, аж до смертельного наслідку, і який ліквідується тільки новим введенням речовини.

Залежність викликають частіше речовини, що впливають на центральну нервову систему: наркотичні анальгетики, препарати психотропної дії, снодійні, нікотин, алкоголь та ін. систематичне вживання наркотичних речовин у зв'язку з розвитком залежності називають *наркоманією*. Таким чином, якщо причиною виникнення залежності (наркоманії, пристрасті) є ейфорія, то подальшою руховою силою цього згубного процесу є синдром абстиненції.

Таким чином, якщо причиною виникнення залежності (наркоманії, пристрасті) є ейфорія, то подальшою рушійною силою цього згубного процесу є синдром абстиненції.

Найтяжча картина розвивається у випадках, коли поєднуються фізична та психічна залежність, а також толерантність.

Лікарям слід обережно відноситися до призначення засобів з наркотичним ефектом, особливо психічно неврівноваженим людям.

Відомі випадки *перехресної залежності*, коли один наркотик підтримує психічну залежність, спочатку викликану іншим, а також нівелює синдром абстиненції, що виникає у зв'язку з позбавленням іншого наркотику. Перехресна залежність існує між морфіном, барбітуратами і спиртом етиловим, транквілізаторами і барбітуратами.

Поряд із залежністю, значну небезпеку представляють токсична дія наркотичних засобів на внутрішні органи і вплив наркотичної патології батьків на потомство. Багаточисельними медико-генетичними дослідженнями доведено, що у дітей, батьки яких страждають наркоманією, істотно підвищується ризик стати наркоманами, виникають характерологічні і поведінкові розлади (агресивність, схильність до депресії). Вживання

⁴ Від лат. *abstinentia* – стримання; син. синдром відняття, позбавлення.

наркотиків жінкою під час вагітності може стати причиною народження дитини зі сформованою наркотичною залежністю.

Кумуляція. Кумуляція (лат. *cumulatio* – нагромадження) може бути викликана накопиченням в організмі активної речовини (матеріальна кумуляція) або сумациєю її ефектів (функціональна кумуляція).

Матеріальна кумуляція виникає після повторного введення лікарських речовин, що повільно елімінуються⁵. Повільно виводяться з організму внаслідок міцного зв'язку з білками плазми крові деякі серцеві глікозиди (наприклад, дигітоксин), фенобарбітал препарати йоду, бромю, миш'яку.

Функціональна кумуляція характерна, головним чином, для сильнодіючих психотропних речовин. Самі ці речовини виводяться з організму досить швидко, але викликані ними функціональні зміни не зникають до часу повторного прийому. На цьому фоні наступна доза посилює ефект. Класичним прикладом наслідків функціональної кумуляції є порушення психіки та прогресуюча деградація особистості у хворих на хронічний алкоголізм. Сам спирт етиловий є високо метаболічною речовиною, швидко окислюється і в тканинах не затримується, сумується лише його невротропна дія.

Інколи явище кумуляції використовують, щоб досягти терапевтичного ефекту лікарських речовин (антибіотиків, протитуберкульозних засобів, серцевих глікозидів та ін.). У таких випадках лікарську речовину призначають спочатку в *ударній дозі* для накопичення її та створення повної терапевтичної концентрації в крові (тканинах). Потім досягнуту концентрацію зберігають призначенням *підтримуючої дози*. Частота прийомів і разова доз визначаються *швидкістю (коефіцієнтом) елімінації (виділення) речовини*.

Кумуляція частіше має не терапевтичне, а токсикологічне значення. Особливо легко інтоксикація лікарськими речовинами виникає при недостатності функції печінки та нирок. Слід пам'ятати, що у дітей функції цих органів недосконалі, тому явище кумуляції в дитячому віці становить більшу небезпеку, ніж у дорослих.

⁵ Під *елімінацією* розуміють сумарний результат інактивації лікарських речовин у тканинах організму і екскреції (виведення) їх різними шляхами.

Захворювання нирок призводять до накопичення речовин, що переважно виділяються ними в незміненому вигляді: похідні фенотіазину (наприклад, трифтазін), водорозчинні (високополярні) серцеві глікозиди (наприклад, строфантин), більшість антибіотиків. Тому хворим з недостатністю нирок лікарські засоби призначають меншими дозами, з більшими проміжками часу між окремими прийомами.

Синдром віддачі

Синдром віддачі обумовлений розторможенням регуляторних процесів або окремих реакцій після припинення прийому лікарських засобів, що пригнічують ці процеси і реакції. Відбувається суперкомпенсація функцій із загостренням хвороби.

Відомо, що снодійні засоби — похідні барбітурової кислоти пригнічують гіпногенну систему швидкого сну. Після завершення терапії збільшуються кількість епізодів швидкого сну і його тривалість, хворі страждають від кошмарних сновидінь, сон не приносить відпочинку. При тривалому призначенні β -адреноблокаторів для лікування стенокардії відбувається новоутворення β -адренорецепторів у міокарді, після відміни препаратів медіатор норадреналін і гормон адреналін збуджують раніше існуючі і «нові» адренорецептори. У хворих підвищується потреба серця в кисні, з'являються важкі напади стенокардії, і навіть розвивається інфаркт міокарду.

Для профілактики синдромів віддачі і відміни лікарські засоби відмінюють повільно, з поступовим зменшенням дози та одночасним збільшенням інтервалів між прийомами ліків.

Сенсибілізація (від лат. *sensibilis* – чутливий) також є однією із причин якісної зміни ефекту (підвищення чутливості) при повторному введенні лікарського засобу. Частіше сенсибілізацію викликають антибіотики, сульфаніламідні препарати, антидепресанти, невротептики фенотіазинового ряду.

Фізіологічний чи патологічний стан організму відбивається на фармакологічну активність медикаментів. Кофеїн спричиняє збуджувальну дію на функцію центральної нервової системи тільки при наявності втоми (пригнічення). Хворі з хронічними захворюваннями легень і підвищеним внутрішньочерепним тиском дуже чутливі до морфіну.

Патологічні чинники (наприклад рівень гормональної активності). Так, при базедовій хворобі пацієнти легше переносять токсичні дози морфіну, але підвищується чутливість міокарду до адреналіну. Фармакодинамічні ефекти серцевих глікозидів на кровообіг виявляються лише на тлі серцевої недостатності. Дія лікарських засобів істотно змінюється при гіпо- і гіпертерміях, при інфекційних захворюваннях, при зміні функціонального стану ЦНС і т.д.

3.3. Вплив зовнішнього середовища на взаємодію організму і лікарських засобів

Чинники, що впливають на систему організм – лікарський засіб, умовно поділяють на зовнішні та внутрішні. До *зовнішніх чинників* відносять коливання природних та соціальних параметрів (температура, вологість, склад повітря, іонізуюче випромінювання, забруднення ґрунту і води, характер харчування, вживання алкоголю та тютюну, нервово-психічне навантаження та ін.) у момент або незадовго до застосування лікарських засобів. *Внутрішні чинники* – це складні компенсаторні реакції організму у відповідь на зміну навколишнього середовища.

У природних умовах спостерігаються, як правило, коливання багатьох параметрів. Наприклад, при підйманні вгору поряд з зменшенням вмісту кисню в повітрі підвищується рівень іонізуючого випромінювання, знижується атмосферний тиск і температура, змінюється вологість повітря та ін. Тригодинна вібрація не тільки підвищує чутливість організму деяких тварин (щурів, собак) до ефірного наркозу, а й зумовлює тривалі зміни умовно-рефлекторної діяльності після пробудження. Проблеми освоєння людиною космосу, гірських вершин і

глибин світового океану тісно пов'язані з питаннями модуляції дії лікарських речовин у гіпо- і гіпербаричних умовах.

У клінічній практиці важливо враховувати вплив температурного чинника на фармакодинаміку лікарських засобів. Наприклад, введення атропіну або інших м-холіноблокаторів у жарку пору року може призвести до значного перегрівання організму, оскільки ці речовини порушують периферичну терморегуляцію, пригнічуючи функцію потових залоз.

Під впливом іонізуючого випромінювання змінюються генетичні, обмінні процеси, затримується гідроксилювання стероїдів, наслідком чого нерідко є зміни фармакодинаміки та фармакокінетики лікарських речовин. Прикладом може бути спотворення дії кофеїну після курсу рентгенотерапії, і, навпаки, ефективність протипухлинних засобів, потенціюється. Це обумовлено тим, що під впливом іонізуючого випромінювання змінюються генетичні, обмінні процеси, функція імунної системи, пригнічується гідроксилювання стероїдів, десульфатія глутатіону, утворення парних сполук.

Останнім часом усе більшу увагу приділяють вивченню особливостей функціонального стану організму людини і тварин у зв'язку із змінами магнітного поля Землі та періодів сонячної активності. За зростанням енергії магнітного поля і тривалості його впливу збільшується реакція організму на такі медіатори як адреналін та ацетилхолін. Прийнято виділяти також циркадні (добові) ритми – циклічні коливання біологічних процесів в інтервалі 20-28 год.

Дослідженнями залежності фармакологічного ефекту від добової періодичності, а також впливу самих лікарських засобів на фазу і амплітуду добового ритму організму займається *хронофармакологія*. Вона охоплює два розділи – *хронофармакодинаміку* і *хронофармакокінетику*. Як правило, найбільш виражений ефект лікарських засобів визначається в період максимальної активності (у людей – вдень, у нічних тварин – в темний період доби). Так, у людини наркотичні, знеболювальні засоби ефективніші на початку другої половини дня, ніж вранці або вночі. Однак для деяких лікарських засобів (снодійні, сечогінні, деякі серцеві глікозиди) пік терапевтичної активності, на-

впаки, припадає на вечірній час. Враховуючі фізіологічні коливання рівня гормонів кори наднирників в організмі людини, $\frac{2}{3}$ добової дози глюкокортикоїдів слід призначати вранці, а решту – вдень. Антигіпертензивні засоби доцільніше призначати один раз на добу в 15–17 годин, враховуючи можливий підйом артеріального тиску в 18-20 годин. Протигістамінні засоби призначають в 7 годин, і ефект триває 14 –16 годин, а при прийманні в 19 годин ефект зменшується до 6–7 годин.

До важливих чинників, що виявляють як прямий, так і непрямий вплив на взаємодію організму і лікарських засобів, належать характер і режим харчування. До того ж речовини швидше всмоктуються натще і повільніше після їди. Призначення деяких препаратів, наприклад, парацетамолу, до їди протипоказано у зв'язку з подразнювальною дією його на слизову оболонку.

4. ФАРМАКОКІНЕТИКА

4.1. Значення фармакокінетики для медичної практики

Фармакокінетика (від грец. *pharmakon* – ліки, отрута, зілля, *kinetikos* – те, стосується руху) – розділ фармакології, який вивчає надходження (шляхи введення), всмоктування (адсорбцію), розділ, перетворення (біотрансформацію) лікарських в організмі, виведення (екскрецію, елімінацію) їх з організму, а також ефективність і переносність препаратів залежно від цих процесів.

Вперше термін «фармакокінетика» запропонував F. H. Dost (1953). В першому номері журналу «Journal of Pharmacokinetics and Biopharmaceutics» в 1973 р було дано таке визначення фармакокінетики: «Фармакокінетика -це дослідження кінетики всмоктування, розподілу, метаболізму та екскреції ліків в зіставленні з відповідними фармакологічними, терапевтичним або токсичним ефектами у тварин і людини ». Рік потому, у введенні до збірника матеріалів першого симпозіуму з клінічної фармакокінетиці, дано дещо інше визначення цієї дисципліни: «Фармакокінетика-це галузь науки про здоров'я, яка використовує фармакокінетические підходи для безпечного і ефективного терапевтичного застосування ліків у конкретних хворих ».

Більш сучасне визначення фармакокінетики звучить так: Фармакокінетика - розділ фармакології, що вивчає різні етапи проходження лікарських засобів в організмі, а саме - всмоктування (абсорбцію), біотранспорт (зв'язування з сироватковими білками), розподіл по органах і тканинах, біотрансформацію та виведення (екскрецію) з організму. Створення нових лікарських препаратів передбачає обов'язкове проведення фармакокінетичних досліджень. Зараз у нас в країні і за кордоном у ряді медичних центрів створені спеціальні підрозділи для проведення фармакокінетичних досліджень з метою вирішення прикладних медичних завдань. Фармакокінетика - це комплексна дисципліна, інтенсивно розвивається на стику ряду суміжних наук - фізичної та аналітичної хімії, біохімії, біофізики, фармакології, фармації, математики, генетики та ін. Головним інструментом сучасної фармакокінетики вважається математичне моделювання процесів, що відбуваються з лікарським засобом в організмі. Розрахунки фармакокінетичних показників, як правило, передбачає істотне знання математики, хімії та інших суміжних дисциплін. Головним завданням фармакокінетики є проведення науково обґрунтованої ефективної і безпечної фармакотерапії шляхом визначення: 1.Дози лікарських засобів; 2.Шляхи введення лікарських засобів; 3.Тривалість лікування; 4.Корекція лікування (при необхідності). Фармакокінетичні дослідження проводяться на різних етапах створення лікарських засобів: на стадії доклінічного вивчення на тваринах, при обмежених і розширених клінічних випробуваннях, а також після впровадження лікарського засобу в медичну практику. Коло питань, що вивчають процеси всмоктування, розподілу, метаболізму та виведення лікарських засобів в дослідках на тваринах є предметом експериментальної фармакокінетики. Фармакокінетичні дослідження в експерименті прийнято вважати одним з базових методів фармакології, а вивчення фармакокінетики ліків в умовах клініки - ключовий метод дослідження в клінічній фармакології. Експериментальні та клінічні фармакокінетичні дослідження, незважаючи на відмінності в об'єкті вивчення та завданнях, мають загальну

методологічну основу і багато загальних методичних особливостей (методи обробки біологічного матеріалу та його аналізу, способи визначення фармакокінетичних параметрів та ін.). У клініці проводять аналіз концентрацій лікарського препарату і його метаболітів у таких випадках: 1. Дослідження фармакокінетики нового препарату. 2. Вивчення впливу різних чинників на фармакокінетичне поведінку препарату (патологічний процес, вік, зовнішні та генетичні фактори і т. д.). 3. Визначення біодоступності нової лікарської форми і вплив способу застосування на фармакокінетику препарату, вивчення лікарської взаємодії. 4. Клініко-фармакологічні дослідження: виявлення індивідуальних особливостей фармакокінетики у хворого з метою визначення оптимальної схеми дозування препарату; дослідження кінетики препарату в зіставленні з динамікою фармакотерапевтичного ефекту; моніторинг кінетики ліки в процесі курсової терапії з метою контролю за ступенем ефективності та безпеки проведеної фармакотерапії. 5. Судово-медичні та клініко-токсикологічні дослідження: діагностика отруєнь ліками; встановлення структури препарату, що викликав отруєння; визначення кінетики препарату для прогнозу токсичної впливу і вибору тактики лікування отруєння, контроль за ходом проведених заходів детоксикації та її корекція; діагностика станів лікарської залежності. Одним з головних завдань сучасного лікаря є терапевтичний лікарський моніторинг (therapeutic drug monitoring, ТЛМ). Сучасна медицина не може базуватися на емпіричних схемах лікарської терапії. Навіть коли захворювання діагностовано правильно і на основі доказової медицини відпрацьовані принципи фармакотерапії, лікарю необхідно вирішити такі завдання: • Вибрати конкретний лікарський препарат з наявних аналогів. Підібрати схему лікування, враховуючи вікові, статеві, расові та інші особливості пацієнта, вагітність або захворювання, які можуть відбитися на ефективності проведеної терапії або її побічних ефектах. Врахувати можливість взаємодії з іншими лікарськими препаратами, а також компонентами їжі. Попередити

можливість розвитку побічних ефектів лікарської терапії, прийняти рішення про необхідність продовження (скасування, коригування) лікування при появі побічних ефектів. Пояснити пацієнту необхідність вибору даної, а не альтернативної терапії, важливість ретельного дотримання лікарських рекомендацій, можливість або неможливість заміни лікарського препарату на аналогічний. У будь-якому випадку лікар, призначаючи лікарську терапію і застосовуючи режиму лікування, повинен керуватися двома основними постулатами:

1. Необхідність досягнення максимального фармакотерапевтичного ефекту.
2. Уникнення негативних наслідків (ускладнень) лікарської терапії.

Закономірності зміни концентрації лікарських речовин в організмі вивчає фармакокінетика. Теоретична частина цієї науки заснована на математичних методах аналізу процесів зміни концентрації лікарських речовин в організмі. Клінічна частина фармакокінетики базується на ТЛМ - визначенні концентрації лікарських речовин в біологічних тканинах і рідинах. Це дозволяє оптимізувати і підбирати індивідуальний режим призначення ліки хворому для отримання максимального терапевтичного ефекту і безпеки лікування. Кількісні та якісні методи фармакокінетики складні і дороги для щоденного застосування, яке до того ж у багатьох випадках не виправдане, тому що існують відпрацьовані схеми дозування лікарських речовин та їх корекції з урахуванням індивідуальних особливостей пацієнтів. ТЛМ обов'язковий в ситуаціях, до яких, з нашої точки зору, в першу чергу відносяться:

1. Значна індивідуальна варіація фармакокінетичних параметрів препаратів. Наприклад, відомі випадки, коли лікувальний ефект препарату в плазмі крові досягався при мінімальній терапевтичній концентрації.
2. Особливості фармакокінетики у дітей і осіб похилого віку. У перших є істотні варіації у розвитку систем метаболізму та екскреції лікарських речовин. Практично у всіх осіб похилого віку є захворювання, що змінюють фармакокінетичні параметри відомих лікарських препаратів або вимагають комплексної терапії, при якій можуть виникнути непередбачувані лікарські

взаємодії. Крім того, з віком навіть в осіб без захворювань нирок відзначається зниження ниркового кліренсу креатиніну, що характеризує зниження ефективності системи елімінації лікарських засобів. 3. Вузький терапевтичний діапазон лікарського препарату, висока ймовірність розвитку передозування і побічних ефектів навіть при використанні мінімальних терапевтичних концентрацій лікарської речовини. 4. Вагітність, лактація та інші стани, при яких необхідно повністю виключити ризик розвитку побічних ефектів лікарської терапії, або ситуації, коли істотно змінюються фармакокінетичні параметри препаратів. 5. Нелінійна фармакокінетика препарату, коли немає чіткого зв'язку між концентрацією лікарської речовини в крові і терапевтичним ефектом. При цьому зазвичай постулюється, що розвиток побічних ефектів пов'язано зі зміною концентрації лікарської речовини в плазмі крові або ефекторних тканини. Захворювання, що змінюють фармакокінетичні параметри лікарських препаратів: печінкова, ниркова, серцева недостатності, захворювання шлунково-кишкового тракту (ШКТ). 7. Необхідність проведення комбінованої фармакотерапії. При цьому слід враховувати прийом пацієнтом без рецептурних препаратів, рослинних компонентів, а також арактер харчування. Зазвичай ТЛМ необхідний при одночасному призначенні п'яти і більше лікарських засобів, включаючи лікарські форми для місцевого застосування, вітамінні засоби, гормональні контрацептиви, засоби народної медицини, гомеопатичні субстанції і т.д. При обговоренні необхідності проведення ТЛМ постійно слід пам'ятати про те, що є захворювання, що вимагають комплексного лікування або ж лікування препаратами, які пригнічують функцію печінки, нирок та інших органів. До таких захворювань в першу чергу відносяться епілепсія, цукровий діабет, бронхіальна астма, апластична анемія, аутоімунні захворювання, порушення ритму серця та ін. Вирішення питання про схеми лікарської терапії повинно проводитися з урахуванням індивідуальних особливостей пацієнта. Призначення широкого ряду лікарських препаратів вимагає дотримання

особливої обережності (див. додаток). ТЛМ дозволяє встановити відповідність режимів дозування лікарського препарату лікувальному ефекту і при необхідності провести коригування схеми лікування. В першу чергу проведення ТЛМ необхідно у пацієнтів груп ризику.

Для визначення фармакокінетичних параметрів реєструють кількість медикаменту в крові, приймаючи до уваги те, що в більшості випадків існує залежність між концентрацією речовини в крові та його кількістю в ділянці рецептора. На основі одержаних даних будують графік – фармакокінетичну криву, де на осі ординат відзначають концентрацію речовини в плазмі крові, а на осі абсцис – термін дослідження.

4.2. Основні поняття і терміни фармакокінетики

Камера – умовне поняття в фармакокінетиці, під яким розуміють простір, що має певний об'єм і концентрацію ліків в цьому просторі. Поняття камера не відображає якийсь анатомічний простір. Це одиниця формалізованої фармакокінетичної системи, що прийнята в світі для математичного моделювання процесів, які відбуваються в організмі при взаємодії ліків з організмом.

Розрізняють центральну камеру, за яку приймають кров і органи, що мають сильне кровопостачання: серце, нирки, легені, ендокринні органи, печінка, кишечник. До периферичної камери відносять органи, які мають менш інтенсивне кровопостачання: шкіра, підшкірна клітковина, м'язи, жирова тканина та ін.

Умовно найпростіша модель взаємодії лікарської речовини з організмом розглядається як однокамерна або багатокамерна модель і характеризується концентрацією ліків (C_l) та об'ємом розподілу (V_d).

Концентрація ліків (C_l) – кількість препарату в певному об'ємі крові в конкретний момент після введення ліків в організм. Концентрацію ліків в організмі визначають спектрофотометричним, хроматографічним, ферментним, радіоімунним та іншими методами і виражають в мг/л, мкг/мл, мм/л або в %.

Динаміка концентрації ліків в організмі залежить від шляхів уведення, дози, фізико-хімічних властивостей, тривалості дії препарату та ін. Найбільш проста фармакокінетична модель – однокамерна модель, де організм представляється у

вигляди гомогенної єдиної камери. Однокамерну модель застосовують для визначення концентрації ліків в крові, плазмі та сироватці, а також в сечі.

Фармакокінетичні процеси в найбільшій мірі відповідають процесам в організмі у випадках двох – та трьох камерної моделі.

Об'єм розподілу (V_d) – (уявний гіпотетичний об'єм розподілу препарату) – умовний об'єм рідини, необхідний для рівномірного розподілу (розчину) введеної дози ліків до концентрації, що визначається в крові в момент дослідження (літрів на кілограм маси тіла – л/кг).

Об'єм розподілу ліків в певній мірі характеризує ступінь проникнення ліків з плазми крові і позаклітинної рідини в тканини і створення депо лікарського препарату в органах. Наприклад, для антибіотиків групи аміноглікозидів, які мало розчинні в ліпідах, об'єм розподілу близький до об'єму позаклітинної рідини, а для добре розчинних в ліпідах тетрациклінів – значно вищій. Якщо препарат активно проникає в органи і тканини, це свідчить про високе значення об'єму розподілу. Об'єм розподілу залежить від шляхів введення, дози, фізико-хімічних властивостей ліків (розчинність в ліпідах і воді, ступінь іонізації і полярності, молекулярна маса), а також віку, статі, кількості рідини в організмі, патологічного стану організму (захворювань печінки, нирок, серцево-судинної системи, кишечника).

Однокамерна модель може бути використана для визначення концентрації лікарських засобів у таких середовищах організму, як цільна кров (або сироватка, плазма) і сеча. Слід зазначити, що сеча може бути застосована для дослідження речовин, здатних швидко розподілятися між різними середовищами (рідинами і тканинами) організму. Суть даної моделі в тому, що вона передбачає однотипну динаміку змін концентрації речовин в плазмі і тканинах, а також швидше встановлення рівноваги між процесами надходження і виведення їх з організму.

Насправді, для більшості препаратів характерним є повільне всмоктування і виведення з тканин. До того ж, згідно з прийнятою концепцією щодо однокамерної моделі, швидкість елімінації лікарських засобів постійна. Але швидкість елімінації багатьох речовин прямо залежить від їх концентрації в

крові. Через те, одержані відомості при дослідженнях із застосуванням однокамерної моделі, для більшості речовин є некоректні.

Площа під кінетичною кривою концентрація – час (*area under curve, AUC*). AUC при лінійній кінетичній кривій (лінійній залежності) пропорційна кількості ліків, що знаходяться в системному кровообігу.

Біодоступність (F) визначається відносною кількістю ліків, що виділяється з лікарської форми, ін активується в печінці при першому проходженні, надходить в загальне коло кровообігу і взаємодіє з тканинними рецепторами виражають у відсотках). Біодоступність виражають у %.

Біодоступність залежить від хімічної будови речовини, технології виготовлення лікарської форми та від ступеню абсорбції ліків в кров з системи травлення при ентеральному введенні, біотрансформації при першому пасажі крізь печінку, швидкості розсмоктування при парентеральному введенні препарату. Біодоступність ліків при введенні безпосередньо в кров приймають за 100% і при інших шляхах введення – виражають в %.

Біоеквівалентність (порівняльна біодоступність) – співвідношення кількості ліків, що надходить в кров при застосуванні в тій чи іншій лікарській формі або в лікарських препаратах, що випускають пізні фірми. Вивчення біоеквівалентності дозволяє порівнювати препарати в клінічній практиці, що дуже важливо для визначення ефективності медикаментів різних виробників.

Біофаза – ділянка безпосередньої взаємодії ліків з рецептором або тканинною структурою, включаючи клітинну оболонку і зовнішню, мітохондріальну, ендоплазматичну, лізосомальну, рибосомальну мембрани.

Загальний кліренс – умовний об'єм плазми чи крові, що звільняється ("очищається") від лікарського засобу за одиницю часу; виражають в об'ємних одиницях (л/хвил, мл/хвил). Нирковий кліренс (Cl_2) відображає елімінацію препарату з організму.

Період напіввиведення – $T_{1/2}$ (період напівелімінації) – фармакокінетичний показник терміну, за який кількість медикаменту в теоретичній камері або його концентрація в досліджуваній тканині, а саме в крові, зменшується на 50%.

Вважається, що за один період напіввиведення виводиться 50% введеного медикаменту, за два періоди – 75%, за три – 90%.

Константа елімінації (K_{el}) – відсоток зменшення концентрації ліків в крові за одиницю часу. Чим більша K_{el} , тим швидше лікарський засіб видаляється з крові.

Фармакокінетичний процес лікарських засобів можна уявити в вигляді наступних взаємопов'язаних етапів.

1. Шляхи введення (надходження) препаратів в організм.
2. Вивільнення ліків з лікарської форми.
3. Абсорбція лікарського засобу – проникнення крізь біологічні мембрани в судинне русло і в тканини до специфічного клітинного рецептора.
4. Розподіл лікарського засобу в біологічних рідинах, органах і тканинах.
5. Біотрансформація (перетворення) лікарських засобів – це біохімічні процеси перетворення (метаболізму) лікарських засобів із зміною їх фармакологічних властивостей і утворенням метаболітів, які можуть виводитись з організму.
6. Виведення (екскреція, елімінація) лікарського засобу або його метаболітів з організму.

4.3. Шляхи введення лікарських засобів в організм

Лікарські засоби можна вводити природним шляхом (інгаляційним, ентеральним, наскірним) і за допомогою технічних засобів. У першому випадку транспортування їх у внутрішні середовища організму забезпечується фізіологічною всмоктувальною здатністю слизової оболонки і шкіри, у другому відбувається насильно.

Раціонально поділяти шляхи введення лікарських засобів на ентеральний (через ШКТ), парентеральний (минуючи ШКТ). Серед парентеральних шляхів виділяють інгаляційний шлях введення.

Ентеральний шлях передбачає введення лікарських засобів через різні ділянки травного каналу. При *сублінгвальному* (введення медикаментів під язик) і *суббукальному* (введення медикаментів на слизову щіки) *шляхах* уведення всмоктування починається досить швидко, препарати виявляють загальну дію, обминають печінковий бар'єр, не вступають у контакт з хлористоводневою кислотою шлунка і ферментами травного каналу. Сублінгвально призначають швидкодіючі препарати з високою активністю (нітрогліцерин), доза яких досить мала, а також лікарські засоби, що погано всмоктуються або руйнуються в травному каналі. Препарат має перебувати в порожнині рота до повного розсмоктування. Прокочування його зі слиною знижає переваги цього шляху введення. Часте застосування лікарських засобів сублінгвально може призвести до подразнення слизової оболонки порожнини рота.

Сублінгвальне (під язик) і суббукальне (защічне) введення лікарських засобів засновано на тому факті, що слизова оболонка ротової порожнини має рясне кровопостачання, особливо в області язика та його кореня. Таке введення лікарських препаратів зазвичай забезпечує їх швидке надходження в системний кровотік (минаючи печінку) з високим ступенем біодоступності і, відповідно, швидке розвиток терапевтичних ефектів.

При сублінгвальному введенні нітратів їх максимальна концентрація в крові досягається протягом 1-2 хв. При сублінгвальному застосуванні пропранололу його біодоступність в 3 рази вище, ніж при пероральному. Сублінгвально вводять ніфедипін, клонідин для купірування гіпертонічного кризу, гліцин - для нормалізації мозкового кровообігу. Більшість гомеопатичних препаратів також застосовується сублінгвально або суббукально. При сублінгвальному або суббукальному введенні препаратів важливо рівномірно і повністю розсмоктувати відповідну лікарську форму, інакше зменшується надходження препарату в кров і знижується ефективність терапії.

На жаль, не всі препарати для ентерального введення всмоктуються в ротовій порожнині. Зазвичай при сублінгвальному введенні в системний кровотік

надходять неорганічні солі, моносахара, амінокислоти та інші низькомолекулярні органічні сполуки. Сублінгвальний і суббукальний шляхи введення мають обмеження при наявності будь-яких запальних захворювань ротової порожнини. Крім того, при тривалому застосуванні деякі препарати можуть самі індукувати подразнення слизової оболонки ротової порожнини. Таким чином: 1. При сублінгвальному і суббукальному застосуванні ліків не піддаються впливу шлункового соку і пресистемного метаболізму швидко надходять в системний кровотік, минаючи печінку. 2. Сублінгвальний і суббукальний шляхи введення використовуються для обмеженого кількості ліків. Невелика усмоктувальна поверхню слизової оболонки ротової порожнини дозволяє призначати тільки високоактивні препарати, ефективні в невеликих концентраціях. Крім того, цей шлях введення непридатний для введення подразнюючих речовин і речовин, що володіють неприємним смаком.

Пероральний шлях введення передбачає проковтування лікарського засобу з подальшим проходженням його травним каналом. Цей шлях найпростіший і найзручніший для хворого, не вимагає умов стерильності. Однак лише незначна частина лікарських засобів починає всмоктуватися вже у шлунку. Для більшості лікарських засобів засобів найсприятливішим для всмоктування є слаболужне середовище тонкої кишки, тому при пероральному введенні фармакологічний ефект настає тільки через 35 – 45 хвилин.

Ентеральний шлях введення ліків є найбільш поширеним. Він використовується як для місцевої терапії органів травного тракту, так і для системного введення препаратів. Всі розглядаються нижче закономірності відносяться до останнього нагоди. З одного боку, ентеральне введення зазвичай не вимагає участі медичного персоналу і найбільш комфортно для пацієнта. Як правило, при ентеральному шляху введення ймовірність виникнення побічних ефектів лікарської терапії найменша. З іншого боку, при ентеральному призначенні препаратів їх фармакокінетика (а отже, і терапевтичний ефект) схильна найбільшим змінам. Це пов'язано як з

особливостями функціонування ШКТ (швидкість евакуації хімусу і процесів всмоктування з нього, інтенсивність місцевого кровообігу, супутні захворювання і т.д.), так і з можливістю руйнування великої кількості лікарст. У ШКТ ліки можуть руйнуватися або інактивуватися під впливом: рН; пристінкових ферментів і ензимів шлунково-кишкових соків; ферментів печінки; жовчних кислот і пігментів; слизу; нормальної мікрофлори та продуктів її життєдіяльності; компонентів хімусу.

Прийняті в середину лікарські засоби піддаються впливу травних соків і можуть втрачати свою активність. Прикладом може бути руйнування протеолітичними ферментами інсуліну та інших медикаментів білкової природи. Деякі препарати зазначають впливу хлористоводневої кислоти шлунка і лужного вмісту кишок. Крім того, речовини, що всмоктуються з шлунка і кишок, потрапляють через систему ворітної вени в печінку, де починають інактивуватися ферментами. Цей процес одержав назву *ефекту первинного проходження*. Саме тому, а не внаслідок поганої абсорбції, дози деяких препаратів (наркотичні анальгетики, антагоністи кальцію) у разі застосування їх в середину мають бути значно більшими, ніж при введенні у вену. Біотрансформацію речовини при первинному проходженні через печінку називають *досистемним метаболізмом*. Інтенсивність його залежить від швидкості кровообігу в печінці. Рекомендується приймати лікарські засоби всередину за 30 хвилин до їжі.

Всередину вводять лікарські засоби у формі розчинів, порошків, таблеток, капсул, гранул тощо. Щоб запобігти руйнуванню деяких лікарських речовин у кислому середовищі шлунка, використовують таблетки, вкриті оболонкою, стійкою до дії шлункового соку, але розчинною у лужному середовищі кишок. Існують лікарські форми (таблетки з багатошаровим покриттям, капсули та ін.), які забезпечують поступове всмоктування діючої речовини, що дозволяє пролонгувати терапевтичну дію препарату (ретардні форми препаратів).

Слід пам'ятати, що у хворих (особливо похилого віку) з порушеною перистальтикою стравоходу або в тих, які довго перебувають у горизонтальному положенні, таблетки і капсули можуть затримуватися в стравоході, утворюючи в

ньому виразки. Для профілактики цього ускладнення рекомендують таблетки і капсули запивати значною кількістю води (не менше 200 мл). Зменшення подразнювальної дії лікарських засобів на слизову оболонку шлунка можна досягти виготовленням їх у вигляді мікстур з додаванням слизу. В разі значного подразнювального (або ульцерогенного) ефекту препарати, особливо ті, що потребують тривалого курсового застосування (наприклад, диклофенак натрію) доцільно приймати після їжі.

Введення лікарських засобів через рот неможливе або утруднене під час блювання, під час судом, у стані непритомності.

Інколи лікарські засоби вводять *дуоденально* (через зонд у дванадцятипалу кишку), що дає можливість швидко створити високу концентрацію речовини в кишці. Так вводять, наприклад, магнію сульфат (щоб досягти жовчогінного ефекту або з діагностичною метою).

Ректально (у пряму кишку) лікарські засоби вводять в вигляді супозиторіїв (свічок) або клізм (дорослим об'ємом не більше 50–100 мл). Пряма кишка має багате кровопостачання і розвинену капілярну мережу. Причому через нижні ректальні вени кров від прямої кишки потрапляє в нижню порожнисту вену, минаючи порталну вену печінки (*v. portae*). При ректальному введенні ліків відсутній ефект першого проходження через печінку, що призводить до модифікації та інактивації великої кількості препаратів. Часто ректально вводять ліки, інактивується печінкою. Крім того, ректальне введення дозволяє уникнути механічного подразнення лікарською формою слизових оболонок шлунка. Ректальне введення також можна використовувати при скрутті або неможливості перорального прийому, наприклад, при звуженні стравоходу або ж у дітей. Завдяки багатому кровопостачанню слизової оболонки прямої кишки, при ректальному введенні ліків швидко надходять в системний кровотік. Відсутність процесу інактивації надійшли речовин в печінці забезпечує їх високу концентрацію, що призводить до швидкого розвитку терапевтичного ефекту. Наприклад, при ректальному введенні парацетамолу його біодоступність вище і максимальна концентрація

препарату в крові досягається швидше, а аналгетичний ефект зберігається довше, ніж при пероральному застосуванні. Ректальне введення парацетамолу приводить до більш тривалого збереження його ефекту у дітей, ніж пероральне. При ректальному введенні морфіну тваринам, фармакокінетичні параметри виявилися порівнянні з такими при внутрішньом'язовому застосуванні препарату. Лікарські препарати для ректального введення досить поширені і відносяться до різних фармакологічних груп. Ректальне введення нестероїдних протизапальних засобів і ряду інших ліків дозволяє уникнути дратівної дії на слизові оболонки шлунка. До недоліків ректального введення лікарських засобів можна віднести: незручність застосування, індивідуальну варіабельність фармакокінетичних параметрів (а значить, терапевтичних ефектів), можливість подразнення слизової оболонки прямої кишки. Ректальне введення дозволяє уникати подразнювальної дії речовин на слизову оболонку шлунка, а також дає можливість застосувати їх в тих випадках, коли утруднене або неможливе застосування перорально (нудота, блювання, спазм або непрохідність стравоходу). Всмоктуючись з просвіту прямої кишки, лікарські засоби потрапляють у кров не через ворітну вену, а системою нижньої порожнистої вени, минаючи, таким чином, печінку. Тому сила фармакологічної дії лікарських засобів і точність дозування у разі ректального способу застосування вищі, ніж перорального, що дозволяє вводити лікарські засоби не тільки переважно місцевої дії (місцевоанестезуючі, протизапальні, дезінфікуючі), а й загальної дії (снодійні, анальгетики, антибіотики, серцеві глікозиди та ін.).

Парентеральний шлях (минаючи травний канал). Усі види парентерального введення переслідують одну й ту саму мету – швидше і без втрат доставити діючу речовину лікарського засобу у внутрішні середовища організму або безпосередньо в патологічне вогнище.

Інгаляційний шлях є самим фізіологічним з природних шляхів введення лікарських речовин. У вигляді аерозолей речовини призначають переважно для одержання місцевого ефекту (при бронхіальній астмі, запальних процесах ди-

хальних шляхів), хоча більшість речовин (адреналін, ментол, більшість антибіотиків), введених таким шляхом, всмоктуються і виявляють також резорбтивну (загальну) дію. Вдихання газоподібних або дрібнодиспергованих твердих і рідких лікарських засобів (аерозолей) забезпечує майже таке саме швидке потрапляння їх у кров, як і введення у вену, не супроводжується травмуванням від ін'єкційної голки, що є важливим стосовно дітей, осіб похилого віку і виснажених хворих. Ефектом легко керувати, змінюючи концентрацію речовини у вдихуваному повітрі. Швидкість всмоктування залежить від об'єму дихання, площі активної поверхні альвеол, їх проникності, розчинності речовин у ліпідах, іонізації молекул лікарської речовини, інтенсивності течії крові тощо.

Щоб полегшити інгаляційне застосування нелетких розчинів, використовують спеціальні розпилювачі (інгалятори), а введення і дозування газоподібних речовин (закис азоту) і летких рідин (ефір для наркозу) здійснюють за допомогою апаратів (наркозних) штучної вентиляції легень).

Нашкірний шлях широко використовується в дерматології для безпосереднього впливу на патологічний процес. Деякі речовини, мають високу ліпофільність, можуть частково проникати через шкіру, всмоктуватись у кров і виявляти загальну дію. Втирання у шкіру мазей і лініментів сприяє глибшому проникненню лікарських речовин і всмоктуванню їх у кров. З мазевих основ ланолін, спермацет і свинячий жир забезпечують глибше проникнення лікарських речовин у шкіру, ніж вазелін, оскільки вони ближчі за складом до ліпідів організму.

Останнім часом розроблено спеціальні фармакотерапевтичні системи для черезшкірного надходження лікарської речовини (наприклад, нітрогліцерину) в системний кровообіг. Це особливі лікарські форми, які фіксуються клейкою речовиною на шкірі і забезпечують повільне всмоктування лікарської речовини, за рахунок чого подовжуються її ефекти.

В даний час також використовують і черезшкірне (трансдермальне) введення лікарських засобів. Шкіра є природним бар'єром, вона захищає тіло від несприятливого впливу зовнішнього середовища. Захист забезпечується шляхом створення багатошарового непоборного бар'єру, який утримує

чужорідні речовини і організми від їх проникнення у внутрішнє середовище. Шкіра є також первинним сенсорним органом, бере участь у процесах термогенеза. На шкірі широко представлені біоценози симбіотичних мікроорганізмів, які перешкоджають розмноженню патогенних мікробів. У побуті широко використовуються речовини, що наносяться на шкіру, місцевої дії, що відносяться до косметичним засобам. Традиційно у фармакології наочно наносяться препарати місцевої застосування (ранозагоювальні, протизапальні і т.д.). Це пов'язане з практично повною відсутністю надходження ліків в кровотік, а отже, зі зменшенням прояви системних (насамперед побічних) ефектів. Це особливо важливо для препаратів з широким спектром побічних ефектів і вузьким терапевтичним діапазоном, наприклад, для гормонів та їх синтетичних аналогів, антибактеріальних препаратів, коагулянтів. В останні роки спостерігається зростаючий інтерес до розробці лікарських засобів, які при нашкірному застосуванні надавали б системну дію. Так як число молекул, які могли б проникати через шкіру, обмежено (фактично це деякі ліпофільні і низькомолекулярні неорганічні сполуки), то інтенсивно розробляються спеціальні системи доставки лікарських речовин, - так звані трансдермальні терапевтичні системи. Не вдаючись у подробиці пристрою трансмембранних систем, відзначимо, що всі вони містять такі принципові компоненти: основна мембрана, яка захищає препарат від несприятливого дії факторів навколишнього середовища і перешкоджає його надходженню в останню; резервуар для зберігання, розчинення і вивільнення препарату; мембрана, прилегла до шкіри і забезпечує рівномірний надходження препарату; клей, що забезпечує кріплення трансдермальною терапевтичної системи; захисна оболонка для зберігання. За рахунок використання трансдермальних терапевтичних систем в організм людини вдається вводити ліки, що руйнуються при їх пероральному застосуванні. Ін'єкційне ж їх введення болісно і вимагає участі медичного персоналу. Тим часом трансдермальна терапевтична система може бути використана пацієнтом

самостійно. Спеціальна конструкція мембрани, прилеглої до шкіри, забезпечує тривале і рівномірне надходження лікарського препарату в кров, збереження його концентрації на постійному рівні протягом тривалого часу (до 7 днів). Це особливо важливо в тих випадках, коли необхідна тривала підтримуюча терапія. Однак трансдермальні терапевтичні системи мають ряд недоліків. При їх використанні може виникнути подразнення, сенсibiliзація шкіри. Розвиток контактного дерматиту та контактної сенсibiliзації - найбільш часті ускладнення, що виникають при Чрезкожная застосуванні ліків. При їх появі необхідно негайно розглянути питання про скасування терапії або зміну шляху введення препарату. При необхідності продовження черезшкірного введення ліків або вираженому контактному дерматиті рекомендується використовувати місцеві кортикостероїди. Технологія виробництва трансдермальних терапевтичних систем припускає, що лише невелика частина препарату надходить у кров, а це здорожує лікування. Переваги та недоліки трансдермальних систем (таблиця 1):

Таблиця 1

Переваги та недоліки зовнішнього застосування лікарських препаратів

Переваги	Недоліки
Зручність для пацієнта	Підвищення вартості терапії
Немає необхідності участі медичного персоналу	Можливість розвитку контактного дерматиту
Забезпечення постійної концентрації препарату в плазмі крові	Обмежений спектр препаратів
Зниження частоти застосування лікарської форми	Збільшення часу розвитку терапевтичного ефекту по порівняно з внутрішньовенним введенням
	Можливість швидкої відміни / припинення надходження препарату при розвитку небажаних реакцій
	Можливість використання в випадку

	руйнування чинного речовини при інших шляхах введення
--	---

Використовуючи трансдермальні терапевтичні системи, слід пам'ятати, що вони: наносяться тільки на чисту шкіру, яка не має порізів, саден, ранок, слідів укусів комах, невусів і т.д. ; кріпляться далеко від зовнішніх статевих органів, молочних залоз; кожен раз наносяться на нове місце (необхідно зміна місць нанесення); надійно кріпляться до шкіри, забезпечуючи щільний контакт з нею. В даний час розроблені трансдермальні транспортні системи для гормонозаместительной терапії, лікування нікотинової залежності, серцево-судинних захворювань, аналгезії і т.д. Багато з цих препаратів представлені на фармакологічному ринку України та інших країн. Арсенал цих коштів продовжує постійно розширюватися.

Трансдермальні терапевтичні системи - не єдиний спосіб чрезкожної доставки ліків. Для цієї мети можуть бути використані багато фізико-хімічні фактори: Електрофорез заснований на додатку електричного поля до місця аплікації ліки. При цьому рух заряджених молекул прискорюється. Лазерне випромінювання. Під впливом терапевтичного низькоінтенсивного лазерного випромінювання відкриваються підшкірні кровоносні капіляри, прискорюється шкірний кровотік. Ймовірно, крім цього лазерне випромінювання також сприяє підвищенню проникності шкіри. Ліпосоми і міцели дозволяють "укласти" гідрофільное лікарська речовина в ліпофільную оболонку, що підвищує здатність подібного комплексу проникати через шкіру. Ультразвук, магнітні поля та ін. Введення ліків через слизові оболонки зазвичай використовується для місцевої терапії. Так, наприклад, призначаються очні краплі, вагінальні супозиторії. Введені лікарські речовини переважно надають місцеву дію і тому ха характеризуєт меншою кількістю побічних ефектів і менш вираженими лікарськими взаємодіями, ніж аналогічні препарати при системному застосуванні. Однак з поверхні як шкіри, так і слизових оболонок може відбуватися всмоктування лікарських засобів і їх надходження в системний кровотік. Зазвичай з

системної персистенцією діючих речовин пов'язані їх побічні ефекти і лікарські взаємодії.

Введення лікарських речовин у кон'юнктивальний мішок, зовнішній слуховий прохід, у порожнину носа найчастіше передбачає місцевий вплив на патологічний процес у відповідних органах (кон'юнктивіт, отит, риніт). Деякі препарати для місцевого застосування мають властивість виявляти резорбтивну дію (наприклад, м-холіноблокуючі та антихолінестеразні засоби при глаукомі).

Одним із специфічних шляхів введення лікарських препаратів є їх розпорошення в носовій порожнині. Він заснований на здатності ряду лікарських речовин всмоктуватися в слизовій оболонці носової порожнини і надходити в системний кровотік. Незважаючи на те, що донедавна інтраназальне введення ліків переважно використовувалося як місцевої терапії (наприклад, при риніті), в останніми роками найбільше значення набуває введення саме тих лікарських речовин, які в подальшому надають системне дію. Особливу увагу дослідники приділяють можливості інтраназального застосування препаратів, які не всмоктуються при пероральному застосуванні або руйнуються в ШКТ, зокрема, ліки пептидного або білкової природи (див. табл. 6). На сьогоднішній день відомо вже більше 30 білково-пептидних гормонів, які всмоктуються при інтраназальному застосуванні. Через швидке всмоктування препаратів в носовій порожнині швидкість розвитку терапевтичного ефекту при інтраназальному введенні порівнянна з ін'єкційним шляхом введення. Вже через 5-10 хв після інтраназального застосування лікарських засобів розвивається системний ефект. Однак інтраназальне застосування лікарських речовин має ряд обмежень. Зокрема, швидкість биття війок епітелію 5 мм / хв, тому якщо діюча речовина ввести просто у вигляді рідини або порошку, то воно швидко не всмоктується і просто виводиться з організму зі слизом. При спробі вирішити цю проблему до складу готових лікарських форм були включені поверхнево-активні речовини. Однак вони здатні приводити до подразнення і запалення слизової оболонки носової

порожнини і підвищують потенційну алергенність лікарського препарату. В даний час для інтраназального введення найчастіше використовуються спеціальні розпилювачі-дозатори (meter-dose nebulizer). Одночасно вирішується питання дозування лікарського препарату, так як при кожному натисканні вивільняється строго певну кількість активної речовини. Зазвичай препарат в розпилювачах знаходяться у вигляді розчинів або суспензій з додаванням спеціальних речовин, що підвищують в'язкість лікарської форми для того, щоб уповільнити евакуацію діючої речовини з носової порожнини. У дозуючих аерозолях діюча речовина знаходиться під тиском (приблизно три атмосфери), що перешкоджає бактеріальній контамінації. При інтраназальному застосуванні препаратів виникає також проблема запально-дегенеративних захворювань носової порожнини. Зокрема, звичайний риніт може істотним чином прискорити евакуацію ряду ліків і їх біодоступність при інтраназальному введенні. До теперішнього часу практично не вивчено вплив запально-дегенеративних захворювань слизової оболонки носової порожнини на біодоступність лікарських засобів і швидкість їх всмоктування, а отже, на ефективність їх терапевтичного застосування. Це обмежує можливість широкого терапевтичного інтраназального застосування препаратів. Лише для деяких лікарських засобів проведено дослідження з порівняльної фармакокінетиці при різних шляхах введення. Особливе значення має всмоктування інтерферонів в носовій порожнині. Через оболонку І пари черепно-мозкових нервів інтерферони надходять у головний мозок, де мають не тільки імунне, а й регуляторне значення. При відсутності запалення мозкових оболонок, інших шляхів надходження інтерферонів в центральну нервову систему 23 не знайдено. Інтраназальне застосування препарату на відміну від інших способів введення інтерферону забезпечує найбільшу ефективність при найменшому числі несприятливих реакцій. Виявлено, що інтраназальне введення кортикостероїдів дозволяє знизити дозу препаратів, необхідну для введення хворим з алергічними захворюваннями, і, відповідно, зменшити число несприятливих реакцій при проведенні терапії.

Інтраназальне застосування кортикостероїдів було рекомендовано в якості першого вибору при терапії алергічного риніту. Таким чином, інтраназальне застосування препаратів не тільки місцевого, а й системної дії є перспективною галуззю медицини. Воно в багатьох випадках дозволяє уникнути ін'єкційного шляху введення і зменшити число несприятливих реакцій на проведену терапію. Крім того, при інтраназальному введенні лікарських засобів іноді спостерігається зміна їх фармакологічних ефектів, що надалі може бути використано в клінічній медицині.

Введення лікарських речовин у *порожнини* застосовується нечасто. У черевну порожнину вводять, як правило антибіотики, під час хірургічних операцій. Введення в порожнини суглобів, плеври є доцільне для ліквідації запальних процесів (артрит, плеврит).

Серед парентеральних шляхів введення лікарських засобів найпоширенішим є *ін'єкційний*: у шкіру, під шкіру, у м'яз, у вену, в артерію, субарахноїдальний, субдуральний, субокципітальний, внутрішньокістковий та ін.

Введення у шкіру використовують переважно з діагностичною метою (наприклад, проба на підвищену індивідуальну чутливість до антибіотиків і місцевих анестетиків), а також при вакцинації.

Часто лікарські засоби вводять *під шкіру і внутрішньом'язево*. Ці способи використовують у разі неможливості введення речовин через рот або в вену, а також для подовження фармакотерапевтичного ефекту. Повільне всмоктування лікарської речовини (особливо олійних розчинів) дозволяє створити в підшкірній клітковині або м'язах депо, з якого вона поступово потрапляє в кров і перебуває там у потрібній концентрації. Під шкіру і в м'яз не слід вводити речовини, які мають значну місцевоподразнювальну дію, оскільки це може спричинити запальні реакції, утворення інфільтратів і навіть некрозу.

При внутрішньом'язевому (в / м) введенні ліків спочатку надходить у м'яз і накопичується в ній, а потім всмоктується в кров. В цьому випадку м'яз виступає як "депо", а в плазмі крові його концентрація препарату спочатку наростає, що відповідає процесу всмоктування, а потім убуває, що

визначається процесами метаболізму та виведення. Характерно, що, на відміну від в / в крапельного введення, при в / м введенні концентрація лікарського препарату в плазмі крові не знаходиться на постійному рівні. Після в / м введення ліки швидко всмоктується і надходить у системний кровотік. Швидкість надходження в першу чергу визначається ступенем розвиненості капілярів в м'язі: вона максимальна у плечі і мінімальна у сідниці. В середньому вже через 10-30 хв після в / м введення концентрація препарату в плазмі крові досягає максимального значення. Однак при в / м введенні існує ймовірність (найбільша в стегні і найменша в сідниці) пошкодження нервів, судин. Крім того, після ін'єкцій у м'язах може розвиватися хворобливість, абсцеси. Тому найчастіше в / м ін'єкції робляться в сідничній області. Щоб звести до мінімуму побічні реакції, пов'язані з в / м ін'єкцією, обсяг введеного препарату звичайно не повинен перевищувати 10 мл. Деякі ліки (гепарин, амінофілін, серцеві глікозиди та ін.) руйнуються ферментами, які перебувають у м'язі, або призводять до розвитку гематоми, тому їх не рекомендується вводити внутрішньом'язово. Переваги та недоліки в / м введення лікарських препаратів наведені нижче (таблиця 2):

Таблиця 2

Переваги та недоліки внутрішньом'язового введення лікарських препаратів

Переваги	Недоліки
Швидке досягнення максимальної концентрації в плазмі крові та швидкий розвиток терапевтичного ефекту	Болючість
Можливість введення препаратів, що руйнуються при інших шляхах введення	Можливість пошкодження судин або нервів
	Залежність швидкості всмоктування від капілярного кровообігу
	необхідність участі медичного

	персоналу
--	-----------

Слід мати на увазі, що навіть при інтенсивному кровотоці в / м введення дозволяє тільки частини препарату всмоктуватися в системний кровотік. Таким чином, ступінь всмоктування характеризує ту частину ліки, яка потрапила з місця введення в кров. Чим більше всасивання, тим більша частина ліків надходить у системний кровотік. При 100% ступеня всмоктування всі запроваджене ліки надходить у кров. Навпаки, при зниженні всмоктування спостерігається зменшення надходження препарату в кровотік. При підшкірному (п / шк) введенні підшкірно-жирова клітковина виступає як "депо" для лікарського препарату. Швидкість надходження ліків та їх біодоступність при п / шк ін'єкціях зазвичай зменшуються в порівнянні з в / м введенням. Це забезпечує більш повільний розвиток терапевтичного ефекту, що зберігається протягом більш тривалого часу. Так, інсулін при інсулін-залежній формі цукрового діабету вводять п / шк для поступового, повільного і досить рівномірного надходження препарату. При цьому ентеральне введення даного препарату неможливо через те, що в шлунково-кишковому тракті інсулін практично на 100% руйнується (таблиця 3).

Таблиця 3

Переваги та недоліки підшкірного шляху введення лікарських препаратів

Переваги	Недоліки
Повільне всмоктування	Болючість
досягнення концентрації препарату в плазмі крові, близькою до стаціонарної, що забезпечує стабільний терапевтичний ефект	Залежність швидкості всмоктування від місцевого кровообігу
можливість введення препаратів, які руйнуються при інших шляхах введення	Неефективність при серйозних порушеннях місцевого кровообігу, наприклад, при шоці
	Можливість розвитку запалення, гематоми у місці введення

	необхідність участі медичного персоналу
--	---

При п / шк введенні ліків точно так само, як і при в / м, можливо їх руйнування в місці введення, де може спостерігатися хворобливість, розвиток абсцесу. Аналогічно описаному вище, частина лікарської препарату, що надійшов з місця введення в системний кровотік, характеризує ступінь біодоступності.

Введення у *вену* зберігає час, потрібний для всмоктування медикаментів при інших шляхах введення, дає можливість швидко створити в організмі максимальну концентрацію їх і одержати чіткий лікувальний ефект, дуже важлива у випадках надання невідкладної допомоги.

У вену вводять тільки водні стерильні розчини лікарських засобів; категорично забороняється введення суспензій і олійних розчинів (щоб запобігти емболії судин життєво важливих органів), а також речовин, що викликають інтенсивне згущення крові і гемоліз (граміцидин).

Лікарські засоби можна вводити у вену швидко, повільно струминно і повільно крапельно. Частіше вводять повільно (особливо дітям), оскільки багато лікарських засобів мають властивість викликати ефект надто швидко (строфантин, гангліоблокатори, плазмозамінні рідини та ін.), що не завжди бажано і може бути небезпечним для життя. Найраціональнішим є крапельне введення розчинів, починають звичайно з 10-15 крапель за 1 хв. І поступово збільшують швидкість; максимальна швидкість введення – 80-100 крапель за 1 хв.

Медикамент, що вводять у вену, розчиняють в ізотонічному розчині (0,9 % NaCl або 5% розчині глюкози. Розведення в гіпертонічних розчинах (наприклад, 40% розчині глюкози), крім окремих випадків, менш доцільне внаслідок можливого ушкодження ендотелію судин.

При внутрішньовенному (в / в) введенні лікарські речовини надходять безпосередньо в кровотік, при цьому практично відразу ж досягається максимальна концентрація ліків в крові і розвивається максимальний ефект, тому небезпечно одномоментно в / в вводити сильнодіючі препарати. При

одномоментному (струменевому, болюсному) в / в введенні ліків відразу ж спостерігається зниження його концентрації в крові, що відповідає інтенсивності процесів елімінації. При краплинному ж інфузійному введенні терапевтичний ефект розвивається повільніше, ніж при струменевому внутрішньовенному введенні і ймовірність розвитку побічних ефектів, пов'язаних з передозуванням препарату, менше. При в / в введенні ліків найпростіше контролювати їх концентрацію в плазмі крові. Якщо знехтувати процесами розподілу лікарського засобу в організмі, то, розділивши дозу введеного лікарського речовини на 5 л (середній обсяг крові), можна розрахувати його максимальну концентрацію. Якщо розрахована таким чином максимальна концентрація препарату виявилася більше максимальної терапевтичної або мінімальної токсичної, то дозу слід знизити. Таким чином, перевага в / в введення полягає в можливості швидкого досягнення максимальної концентрації препарату (а значить, і швидкого розвитку терапевтичного ефекту). Крім того, в / в можна вводити препарати, що руйнуються в ШКТ, м'язах і т.д. (Див. Нижче). Тим часом цей шлях введення ліків має ряд недоліків: він хворобливий; вимагає обов'язкової участі кваліфікованого медичного персоналу; може призвести до зараження пацієнта гепатитом, ВІЛ та іншими інфекціями, до розвитку ускладнень, пов'язаних з проведенням самої ін'єкції, наприклад, тромбозу (таблиця 4).

Таблиця 1

Переваги та недоліки внутрішньовенного введення лікарських препаратів

Переваги	Недоліки
Швидке досягнення терапевтичного ефекту	хворобливість
можливість розрахувати максимальну концентрацію лікарської речовини в плазмі крові	необхідність участі кваліфікованого медичного персоналу
Можливість ін'єкцій препаратів, що руйнуються при інших шляхах	існує ймовірність інфікування пацієнта

введення	
	Можливий розвиток ускладнень ін'єкцій, наприклад, тромбозу, емболії

Останнім часом використовують швидке (протягом 3-5 хв.) введення в вену лікарських засобів у вигляді болюса (грец. *bolos* – грудка). Дозу визначають в міліграмах препарату або в мілілітрах певної концентрації речовини в розчині.

Введення в артерію дозволяє створити в ділянці кровопостачання даною артерією високу концентрацію лікарського засобу. Таким шляхом інколи вводять протипухлинні засоби. Для зменшення їх загальної токсичної дії течія крові може бути штучно сповільнена (стискання вен). В артерію вводять також рентгеноконтрастні речовини для уточнення локалізації пухлини, тромбу, аневризми та ін.

Лікарські засоби, які погано проникають через гемато-енцефалічний бар'єр, можуть бути введенні під оболонки мозку – *субарахноїдально, субдурально, субоципітально*. Так, наприклад, застосовують деякі антибіотики у випадках інфекційного ураження тканин і оболонок головного мозку.

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

Переваги парентеральних шляхів введення ліків:

1. Фармакологічний ефект розвивається швидко (магнію сульфат знижує артеріальний тиск при гіпертонічному кризі).
2. Висока точність дозування.
3. Можливість введення ліків, що руйнуються при ентеральному шляху (інсулін, гепарин)
4. Ліки можна вводити хворим в непритомному стані.

Недоліки парентеральних шляхів введення ліків.

1. Необхідна стерильність лікарського засобу.

2. Потрібне устаткування, вміння медичного персоналу.
3. Небезпека інфекції.
4. Введення ліків часто викликає біль.

Електрофорез часто називають безкровною ін'єкцією. Аніони і катіони іонізованих лікарських засобів здатні під впливом електричного поля проникати в організм через неушкоджену шкіру (протоками потових і сальних залоз) і слизову оболонку. Частково вони затримуються в тканинах, зв'язуються з білками клітин і міжклітинної рідини, а частково всмоктуються далі і потрапляють в загальний кровообіг.

4.4. Вивільнення ліків з лікарської форми

Медикаменти відрізняються технологією виготовлення препаратів. Вивільнення може коліватись в значній мірі. Це обумовлено різними інгредієнтами, що входять в лікарську форму. В залежності від лікарської форми препарати мають різну біодоступність. Біодоступність визначається відносною кількістю лікарського засобу, яке вивільнюється з лікарської форми. надходить в загальне коло кровообігу і взаємодіє з тканьовими рецепторами, виражене в відсотках.

Після вивільнення з лікарської форми лікарський засіб в діючій (активній) формі надходить в біофазу. Попаданню медикаменту в біофазу передуює його розчинення в біологічній рідині: в шлунковому, кишечному соку при ентеральному шляху введення, в плазмі крові при парентеральному введенні, в жирі (поті) при нанесенні на шкіру.

Розчинена діюча речовина дифундує до мембран епітеліальних клітин слизової оболонки шлунка, ротової порожнини, альвеолоцитів, епітелію носу, глотки, кон'юнктиви і т. д., де відбувається абсорбція медикаменту.

Після вивільнення лікарських засобів з лікарських форм утворюються аніони та катіони слабих кислот і лугів, які суттєво впливатимуть на фармакокінетику медикаментів.

4.5. Всмоктування (абсорбція) лікарських засобів в організмі

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

Процес всмоктування лікарських засобів залежить від способу проникнення (транспорту) їх з місця введення у внутрішнє середовище організму, яке відокремлене бар'єрними мембранами.

Незважаючи на різноманітність цих біологічних структур, принцип проникнення через них подібний. В основі його лежать такі механізми: пасивна дифузія, полегшена дифузія, фільтрація, активний транспорт, піноцитоз.

Пасивна дифузія відбувається без витрат енергії і можлива у двох протилежних напрямках – всередину клітин і назовні. Напрямок і швидкість пасивної дифузії визначаються різницею концентрацій речовини по обидва боки мембрани. Пасивна дифузія відбувається у напрямі від більш високої до більш низької концентрації лікарської речовини (за градієнтом концентрації) і триває до повного вирівнювання концентрації по обидва боки мембрани, тобто досягнення термодинамічної рівноваги. Таким шляхом всмоктуються ліпофільні (головним чином неполярні) речовини. Чим вища ліпофільність речовини, тим легше вона проникає через клітинну мембрану. Але значна кількість лікарських речовин є або слабкими основами, або слабкими кислотами, схильними до іонізації.

Шляхом пасивної дифузії проникають електроліти (калій, натрій), слабкі органічні кислоти (бензойна), органічні неелектроліти (спирт етиловий).

Дуже погано дифундують полярні і іонізовані форми лікарських засобів. За участю пасивної дифузії транспорту- руються лікарські засоби, що є стабільними органічними кислотами (наприклад, ацетилсаліцилова кислота, бензойна кислота, дікарб, тіопентал, барбітурати) і стабільними органічними підставами (наприклад, амідопірін, резерпін, аміназін, хінін), а також органічні неелектролітів (етиловий спирт, сечовина).

Нейтральні молекули внаслідок більшої ліпофільності легше дифундують через мембрану, ніж іони і полярні молекули.

Полегшена дифузія – це транспорт лікарських засобів через біологічні мембрани за участю молекул специфічних носіїв. Як і при пасивній дифузії, перенесення речовин відбувається за градієнтом концентрації і не пов'язаний з затратою енергії, але швидкість його значно вища. Прикладом надходження речовин за механізмом полегшеної дифузії може бути транспорт у клітину глюкози, моносахаридів, пуринових, піримідинових основ, гліцерину, амінокислот, вітамінів та ін. Прикладом полегшеної дифузії є також абсорбція на поверхні епітелію тонкої кишки ціанокобаламіну (вітаміну В₁₂) за участю спеціального транспортного білка – гастромукопротеїду (внутрішній фактор Касла).

Фільтрація. Речовини не розчинні в ліпідах, погано дифундують через біологічні мембрани і можуть частково проникати всередину клітини шляхом фільтрації через пори клітинної оболонки. Діаметр пор у мембранах епітелію кишок не перевищує 0,4нм⁶, тому через них проникають тільки вода, деякі іони (СР⁻), а також дрібні гідрофільні молекули (наприклад, сечовина). Інтенсивність фільтрації залежить від гідростатичного і осмотичного тиску. Фільтрація - це рух водорозчинних (полярних) низ-комолекулярних речовин через "водні пори", наявні між клетками епідермісу, епітелію слизової оболонки ШКТ, рогівки, ендотелія капілярів і т.д. Розміри пір невеликі, їх діаметр становить в середньому 0,4 нм, що дозволяє проходити тільки дрібним молекулам (вода, сечовина, етанол, гліцерин). "Водні пори" між клітинами ендотелію капілярів значно більше і через них можуть проникати більш великі молекули, що мають масу до 30000 дальтон. Виняток складає капіляри мозку, що не мають таких пір.

Активний транспорт – це перенесення молекул лікарських засобів через біологічні мембрани. Активний транспорт характеризується:

1. Транспорт медикаменту проти градієнту його концентрації (транспорт "угору").
2. Перенесення медикаменту за допомогою спеціальних транспортних систем (молекул – носіїв).
3. Транспорт медикаменту пов'язаний із затратою енергії.

⁶ 1нм (нанометр) = 1 . 10⁻⁹м.

Для активного транспорту необхідно, щоб лікарський засіб мав хімічну або конформаційну відповідність із молекулами-переносниками. В іншому випадку переміщення ліки через мембрану не буде. За допомогою активного транспорту здійснюється адсорбція низькомолекулярних катіонів Na^+ , До^+ , Са^+ , Глюкози, амінокислот, вітамінів групи В, кортикостероїдних гормонів, органічних кислот, пуринових, піримідинових основ.

Піноцитоз (від грец. *pinō* – пити, поглинати, *cytus* – клітина) – це корпускулярна абсорбція, яка здійснюється шляхом втягування (інвагінації) поверхні мембрани з наступним утворенням везикули (вакуолі) навколо речовини, що транспортується як при фагоцитозі. Шляхом піноцитозу клітини можуть захоплювати макромолекули (білки і нуклеїнові кислоти з діаметром частинок до 750 нм.), а також жирні кислоти і жиророзчинні вітаміни. Викликає інтерес можливість надходження в середину клітин ліпосом – нової перспективної лікарської форми у вигляді фосфоліпідних міхурців з уміщеними в їх порожнину лікарськими й іншими біологічно активними речовинами. Ліпосоми захищають ці речовини від руйнування ферментами організму, що значно подовжує їх дію.

4.6. Фактори, що впливають на всмоктування лікарських засобів в травному каналі

Всмоктування - процес надходження лікарського засобу з місця введення в системний кровотік (при позасудинному введенні). Швидкість всмоктування залежить від різних параметрів: лікарської форми препарату; ступеня розчинності в жирах і воді; дози і концентрації препарату; шляху введення; інтенсивності кровопостачання тканин і органів. Всмоктування в шлунково-кишковому тракті При пероральному надходженні швидкість всмоктування залежить від: рН в різних ділянках ШКТ; обсягу та характеру вмісту шлунка; мікробного обсіменіння ШКТ; активності ферментів; стану моторики; наявності захворювань шлунково-кишкового тракту; інтервалами між прийомами їжі і лікарського засобу. Ліки, що всмоктуються в ротовій порожнині і в прямій кишці, проходять через примикають капілярні мережі безпосередньо у велике коло кровообігу. Ліки, що всмоктуються в будь-

якому іншому відділі ШКТ, надходять у кров, що проходить через печінку перш, ніж досягають загального кровообігу. У цьому випадку ліки піддаються метаболізму під дією ферментів печінки або кишечника до їх надходження в загальний кровотік. Для ліків, що піддаються інтенсивному метаболізму, всмоктування в ротовій порожнині або в прямій кишці призводить до більш повного надходження до системного кровообігу. Типовим прикладом такого роду можуть бути органічні нітрати - нітрогліцерин та ін., які швидко і повно всмоктуються в ротовій порожнині і проявляють більший ефект, ніж після прийому всередину. Інші відділи ШКТ (шлунок, тонка кишка і товста кишка) відрізняються один від одного за величиною рН вмісту, властивостям поверхневого епітелію, за типами ферментів, що знаходяться в цих відділах, і в результаті - за здатністю абсорбувати різні лікарські кошти. Шлунковий сік людини має в нормі рН 1-3, вміст дванадцятипалої кишки досягає рН 5-6, а вміст тонкого кишечника і товстої кишки має рН близько 8. Оскільки через мембрани епітелію травного тракту проникають тільки неіонізовані молекули, ясно, що кислотні препарати будуть краще всмоктуватися з шлунку, в той час як всмоктування ліків-основ не почнеться до тих пір, поки вони не пройдуть з шлунку в кишечник. У відносно нейтральному рН тонкої кишки всмоктування кислотних і основних сполук залежить від величини їх pK_a , розчинності у воді і ступеня подрібнення. Велика поверхня епітелію проксимальної частини тонкої кишки забезпечує добре всмоктування багатьох лікарських препаратів. Всмоктування ліків з дистального ділянки тонкої кишки і з товстої кишки зазвичай менш ефективно, головним чином через відносно малої площі поверхні епітелію в них. Лікарські засоби в травному тракті піддаються впливу тих же самих секретів, що і речовини, що містяться в їжі. Кисле середовище шлунка, крім впливу на ступінь іонізації ліків, може викликати їх хімічне руйнування, наприклад бензилпеницилін легко руйнується в кислої середовищі шлунка, проте феноксиметилпеницилін більш стабільний в кислому середовищі і тому повніше всмоктується при

прийомі всередину. Еритроміцин також руйнується в кислому середовищі, однак деякі його хімічні похідні, а також спеціальні лікарські форми, що захищають еритроміцин від прямого впливу кислоти шлункового соку, забезпечують задовільний всмоктування цього лікарського засобу при прийомі всередину. Деякі лікарські препарати практично повністю інактивуються ферментами ШКТ. До таких ліків відносяться білкові або поліпептидні речовини (кортикотропін, вазопресин, інсулін та ін.), а також деякі гормональні препарати (прогестерон, тестостерон і альдостерон). Компоненти жовчі можуть сприяти розчиненню ліпофільних ліків і ліпофільних лікарських форм, кишко-розчинних покриттів і воскових лікарських матриць. Однак солі жовчних кислот можуть утворювати з препаратами нерозчинні комплекси, що призводить до погіршення біодоступності таких з'єднань як тубокурарин, ністатин, поліміксин і ванкоміцин. Мукополісахарид муцин, рівномірно покриває епітелій шлунка і кишечника, також утворює комплекси з деякими сполуками, наприклад антихолинєргическими та гіпотензивними средствами. Утворення цих комплексів може впливати на всмоктування цих лікарських препаратів. Головним місцем всмоктування більшої частини лікарських засобів є проксимальна частина тонкої кишки, і тому швидкість спорожнення шлунка відбивається на тривалості і, отже, на ступені всмоктування ліки. Різні швидкості випорожнення шлунка можуть бути важливою причиною межиндивідуальної варіабельності в біодоступності лікарських засобів з кислотостійкими кишковими покриттями. Лікарські препарати, легко проходять крізь мембрани епітелію ШКТ, будуть всмоктуватися зі швидкістю, обмеженою швидкістю кровообігу в зоні всмоктування. При захворюваннях, що призводять до зниження кровообігу через місцеві судинних явищ або через зменшення насосної функції серця, спостерігається зниження швидкості і ступеня всмоктування таких ліків. З цієї ж причини ліки, тим чи іншим способом понижуючі швидкість кровообігу, надають інгібуючий ефект на всмоктування інших лікарських засобів. Ліки, що

повільно проходять через мембрани, всмоктуються зі швидкістю, обмеженою процесами переносу через мембрану, і їх всмоктування не залежить від кровообігу. Ліки, які піддаються в організмі інтенсивному метаболізму, можуть при «першому проходженні» через печінку в процесі всмоктування в значній мірі піддаватися метаболічній елімінації.

Такий вид біотрансформації часто називають пресистемним метаболізмом. Величина такого перетворення залежить від швидкості потоку крові в печінці. При високих концентраціях препарату в печінці може відбутися насичення печінкового транспорту та ферментних процесів. В результаті при прийомі ліків у високій дозі спостерігається різке, непропорційне збільшення його біодоступності. Це явище характерно, наприклад, для деяких β -адреноблокаторів. У деяких випадках при «першому проходженні» через печінку можуть утворюватися і активні метаболіти, наприклад при курсовому прийомі дезипраміну в організмі людей накопичується його активний метаболіт - 2-оксидезипрамін, більша частина якого утворюється при первинному проходженні через печінку. Нерідко інтенсивність первинного метаболізму ліки змінюється в процесі проведення фармакотерапії, наприклад, при інтермітуючому прийомі всередину пропранололу збільшується його біологічна доступність за рахунок зменшення первинної елімінації в печінці, що призводить до необхідності зменшення добової дози при тривалому курсовому застосуванні препарату. Поряд з окислювальним пресистемним метаболізмом препарати, що містять оксигрупи, первинні або вторинні аміногрупи, можуть піддаватися пресистемному утворенню глюкуронидов; такий процес спостерігали, наприклад, при вивченні фармакокінетики пропранололу. Значний ефект «первинного проходження» характерний для гормонального контрацептиву етинілестрадіолу характеризується низькою біодоступністю (НЕ більше 40%). Багато ліків добре всмоктуються з прямої кишки, при цьому визначаються фармакокінетичні параметри, близькі до тих, які спостерігаються при пероральному прийомі препаратів.

Вплив прийому їжі на всмоктування ліків.

Їжа є одним з факторів, що впливають на всмоктування лікарських засобів в шлунково-кишковому тракті. Різні дослідники показали, що вплив їжі на всмоктування ліків залежить від особливостей лікарської форми, складу їжі та її кількості, фізичних і хімічних властивостей ліки, інтервалу часу між їжею і прийомом ліки. Прийом їжі надає виражений вплив на секреторну і моторну функцію ШКТ. Великі обсяги рідини призводять до прискореного спорожнення шлунка, а щільна їжа надає протилежний ефект. Так як більшість лікарських засобів всмоктується в тонкому кишечнику, затримка випорожнення шлунка через прийом щільної їжі призведе до затримки всмоктування ліків з кишечника. У цих умовах можливо зменшення всмоктування препаратів, що не стійких до дії кислот, внаслідок їх руйнування в кислому середовищі шлунка при тривалому там знаходженні. Однак тривале перебування ліків в шлунку сприяє розчиненню препарату і після переходу в тонку кишку ефективність всмоктування може підвищитися. Підвищена перистальтика кишечника у присутності їжі може, з одного боку, підвищувати всмоктування ліків, завдяки більш рівномірній і більш повній взаємодії молекул препарату з кишковим епітелієм, а з іншого - сприяти зниженню всмоктування через більш швидкого спорожнення кишечника. Прийом їжі збільшує шлунково-кишкову секрецію. Підвищене утворення соляної кислоти в шлунку може викликати руйнування кислотолабільних ліків (наприклад, еритроміцину), але воно ж і сприяє розчиненню ліків основного характеру. Зокрема, розщеплення в кислому середовищі шлунка карбонату магнію, використаного як допоміжна речовина (наповнювач), призводить до прискорення всмоктування пірацетама з капсул на тлі попередньо прийнятої їжі. Прискорення кровообігу у внутрішніх органах, пов'язане з травленням, сприяє збільшенню всмоктування ліків. Однак їжа може діяти як механічний бар'єр, що перешкоджає підходу ліки до епітелію кишечника. У ряді випадків склад прийнятої їжі може надати виражене вплив на всмоктування лікарських засобів. Так, молоко і молочні

продукти на 20-80% знижують всмоктування тетрациклінових антибіотиків внаслідок утворення хелатних комплексів між ними і полівалентними катіонами металів (кальцій, магній), які містяться в молоці. В експериментах на щурах було показано, що при пероральному введенні різних ліків, що мають кислотний або основний характер, біодоступність вище при прийомі розбавлених розчинів, ніж при введенні концентрованих розчинів при тій же дозі препаратів. Аналогічним чином інтенсивність специфічного фармакологічного дії ряду препаратів, наприклад фенobarбіталу натрію, ацетилсаліцилової кислоти, достовірно вище при призначенні всередину розбавлених розчинів у порівнянні з такими ж дозами в концентрованих розчинах. Нерідко прийом їжі по-різному впливає на всмоктування препаратів з різних лікарських форм. Мабуть, розчини і суспензії препаратів менш схильні до впливу їжі через їх відносно вільного переміщення з шлунку в кишечник. З іншого боку, таблетки з кишковорозчинним покриттям повинні бути особливо чутливі до прийому їжі, оскільки тривале перебування їх з їжею в шлунку може істотно затримати всмоктування препарату. В дослідженні з основою еритроміцину було показано, що при прийомі незахищених таблеток натщесерце (після 10-годинного голодування) препарат краще всмоктується в кров, ніж при використанні таблеток, вкритих плівкою або кишковорозчинним покриттям. Різноманітність ефектів, які їжа може надати на біодоступність препаратів, добре продемонстрована стосовно різних лікарських форм еритроміцину і його ефірів. В залежності від використовуваної лікарської форми їжа може зменшувати, збільшувати або не чинити жодного впливу на всмоктування цього антибіотика. В основному це пов'язано зі стабільністю ліки в кислому середовищі шлунка.

Наприклад, всмоктуванню тетрацикліну може заважати утворення нерозчинних комплексів з іонами кальцію та заліза, ізопротеренолу – кон'югація з сульфогрупою, леводопи – декарбоксілювання, еритроміцину та кислоти ацетилсаліцилової – кислотний гідроліз.

Розглянемо деякі фактори, що впливають на біодоступність лікарських препаратів при пероральному введенні, докладніше. Шлунковий сік містить пепсин, що приводить до деградації білків, пептидів і деяких інших препаратів, наприклад, пеніцилінів. У його складу входить також соляна кислота, яка знижує рН в просвіті шлунка. Натщесерце продукція соляної кислоти незначна, рН шлунка має слабкокислі значення. Прийом їжі призводить до стимуляції продукції соляної кислоти, причому якщо людина харчується регулярно, то посилена продукція соляної кислоти спостерігається за деякий час (10-20 хв) до прийому їжі. Компоненти їжі (особливо молоко, м'ясо, яйця) поступово нейтралізують соляну кислоту, однак при поступовій евакуації хімусу з просвіту шлунка в дванадцятипалій кишку кислотність шлункового соку зростає, досягаючи максимального значення приблизно через 2 години після прийому їжі. Тільки через 3-4 год після прийому їжі рН шлунка досягає натошачового значення. Тому їжа різним чином впливає на біодоступність лікарських вих препаратів.

Наприклад, прийом з їжею амоксаціліну, ампіциліну, ізоніазиду посилює ступінь всмоктування препаратів. Прийом з їжею гідрохлортіазиду, гризеофульвіну підвищує біодоступність препаратів. Прийом з їжею дигоксину і метронідазолу уповільнює всмоктування препаратів.

Вплив рН шлункового соку на фармакокінетичні параметри великої кількості препаратів заснована на тому факті, що багато лікарські засоби є або слабкими підставами, або слабкими кислотами, тобто має місце оборотна дисоціація молекули. Виходячи з наведених вище міркувань, здавалося б, що для підвищення біодоступності лікарські речовини, що є слабкими кислотами, потрібно вводити на початку їди або через 2 години після їжі, а лікарські речовини, що є слабкими підставами, - натщесерце або відразу ж після їжі. Однак деякі препарати, наприклад, макролідні антибіотики, сульфаніламідні, каптоприл, препарати заліза і т.д. можуть хімічно взаємодіяти з компонентами їжі ще в просвіті шлунка. Крім того, після прийому їжі можуть спостерігатися і інші взаємодії ліків і компонентів дієти.

Інші препарати (Наприклад, міотропної спазмолітики) хоч і не взаємодіють з хімузом, але можуть негативно позначитися на процесах травлення.

Зміна числа іонізованих молекул для слабких кислот (а) і підстав (б). Тому, якщо це не обумовлено інакше, лікарські препарати приймають натщесерце. Такий прийом дозволяє звести до мінімуму взаємодія лікарських препаратів і компонентів їжі. Натощаковим прийомом вважають застосування лікарських препаратів не менше ніж за 30 хв до їди (при регулярному харчуванні) або через 4 години після прийому їжі. Стимулятори шлункової секреції призначають за 10- 15 хв до їди. Під час їжі приймають препарати, стійкі до дії кислот, а також травні ферменти. Після їжі приймають лікарські речовини, дратівливі слизову оболонку шлунка. Слід зазначити, що на біодоступність лікарських препаратів може вплинути рідина, використана для їх запевняє. Вода не впливає на продукцію соляної кислоти, молоко нейтралізує її і має слабку обволікаючим дією, тобто захищає слизові оболонки шлунка від подразнювальної дії препарату. Соки та кави стимулюють підвищене продукцію іонів водню і можуть самі подразнювати слизові оболонки шлунка. Тому доцільно запивати слабкі кислоти молоком, а слабкі основи - соками, якщо слизові оболонки шлунка при цьому не дратуються.

Слід мати на увазі, що деякі лікарські препарати, наприклад, тетрациклін, препарати заліза і т.д., можуть хімічно взаємодіяти з молоком, тому їх разом не приймають. Крім того, деякі препарати, наприклад, антациди, самі можуть впливати на кислотність шлункового соку, тим самим впливаючи на біодоступність інших лікарських засобів. Попереднє розчинення або розжовування препарату прискорює процес розчинення, що зазвичай сприяє швидшому всмоктуванню. Однак при цьому підвищується ймовірність взаємодії ліків з компонентами їжі, збільшується площа взаємодії препарат з шлунково-кишковими соками. Тому одні препарати перед вживанням рекомендується розжовувати або розчиняти, а інші, зокрема, капсули і

таблетки з ентерорастворимою оболонкою, які захищають активна речовина від впливу соляної кислоти в шлунку, розжовувати не можна.

Таким чином:

1. На біодоступність лікарських засобів впливає рН шлункового соку.
2. Рідина, яка використовується для запивання лікарських препаратів при пероральному прийомі, може знижувати біодоступність.
3. Кількість всмоктався лікарського засобу в тонкому кишечнику визначається в основному його розчинність і проникністю.
4. Швидкість всмоктування ряду слабозчинних у воді препаратів зростає після їх попереднього розжовування.
5. Пероральне введення лікарських засобів обумовлює повільний розвиток терапевтичного ефекту.

4.7. Всмоктування лікарських засобів при парентеральному (позасудинному) способі введення

При введенні в м'яз водних розчинівгідрофільних препаратів спостерігається їх швидке всмоктування в кров. З масляних розчинів ліпофільні ліки всмоктуються повільно, утворюючи в м'язах депо. Є дані про деякі відмінності в кінетиці лікарських засобів при введенні їх в різні ділянки м'язової тканини. При аналізі всмоктування препаратів через шкіру встановили, що через епідерміс добре проникають тільки ліпідорозчинні сполуки, а іони і нерозчинні в ліпідах речовини проникають в шкіру, повільно минаючи ліпідний бар'єр епідермісу через волосяні цибулини і сальні залози. Шкіра проникна для ліпідорозчинних і для полярних водорозчинних сполук. При дослідженні проникнення через шкіру людини протигрибкових засобів; (оксиконазол, еконазол і діметілморфоліна гідрохлорид) встановлено, що при аплікації 1% мазі переважна частина лікарських речовин залишається в роговому шарі шкіри, де їх концентрації протягом декількох годин залишаються на досить високому рівні. Всмоктування через шкіру використовується не тільки для місцевого, але й для системного ефекту. Розроблено мазь нітрогліцерину для купірування і

попередження нападів стенокардії. Створена спеціальна наскірних терапевтична система у вигляді пластиру, названа «трансідерм» в якій швидкість всмоктування через шкіру регулюється спеціальною полімерною мембраною. Ця лікарська форма дозволяє із заданою швидкістю подавати в організм лікарський препарат. При аналізі всмоктування лікарських засобів в легенях встановлено, що добре всмоктуються газоподібні і летючі речовини, які застосовуються для інгаляційного наркозу (ефір, хлороформ, закис азоту, фторотан та ін.). Разом з тим, є дані про всмоктування в легеневих шляхах інших лікарських засобів. Наприклад, при інтратрахеальному введенні 50, 250 і 1250 мг ампіциліну високі рівні антибіотика виявляються в сироватці крові здорових випробовуваних протягом декількох годин. Концентрація ампіциліну в крові підвищується зі збільшенням дози: відношення площ під фармакокінетичними кривими не було пропорційно дозі. Всмоктування з сечового міхура. Є дані про всмоктування лікарських засобів з сечового міхура. Наприклад, при введенні в сечовий міхур цитостатиків - тіоТЕФ (50 мг), адриамицина (10 мг) або дауноміцину (20 мг) через 1 год всмоктувалась відповідно 10,5, 2,2 і 11- 24% від введеної дози. Всмоктування препаратів підвищується при захворюваннях (папілома, папілокарцінома, солідна анапластична карцинома) або під час проведення інструментальних досліджень (наприклад, при трансуретальному дослідженні). Всмоктування в матці. При запальних захворюваннях в області статевої сфери у жінок в ряді випадків використовують місцеве застосування лікарських засобів, наприклад їх введення в порожнину матки. Показано, що після введення стрептоміцину в порожнину матки в дозі 1 г його концентрація в сироватці крові протягом 3,5 год складає 0,15- 0,24 мкг / мл; всмоктування антибіотика в кров підвищувався в 4-5 разів при одночасному введенні гіалуронідази. Більш інтенсивне всмоктування відзначено при введенні стрептоміцину за допомогою електрофорезу, а максимальний ефект спостерігався при комбінації електрофорезу з гіалуронідазами. Концентрації препарату в крові

підвищувалися в 20-26 разів і становили 1-5 мкг / мл. Є також дані про всмоктування ліків з піхви.

4.8. Фармакокінетичні параметри, що характеризують процес всмоктування

У фармакокінетиці існує ряд параметрів, що характеризують процес всмоктування, це:

- 1) Константа швидкості абсорбції (всмоктування) - параметр, що характеризує швидкість надходження препарату з місця введення в системний кровотік при позасудинному способі введення.
- 2) Період напівабсорбції (напіввсмоктування) препарату - час, необхідний для абсорбції (всмоктування) з місця введення в системний кровотік половини введеної дози.
- 3) Час досягнення максимальної концентрації - час досягнення максимальної концентрації препарату в крові.
- 4) Максимальна концентрація препарату в крові.
- 5) Біодоступність - відносна кількість препарату, який всмоктується в кров з місця позасудинного введення

4.9. Зв'язування лікарських засобів з білками крові і тканин

Основним сполучним компонентом органів і тканин є білки. Найбільш повно вивчені різні аспекти зв'язування ліків сироватковими білками. Зв'язування з білками сироватки крові людей для різних препаратів дуже різниться - від кількох відсотків (наприклад, міорелаксант панкуроній зв'язується тільки на 7%) до майже повного зв'язування (наприклад, протизапальний препарат тіопінак зв'язується на 99,5%). Відзначено великі відмінності в зв'язуванні з сироватковими білками серед окремих представників однієї групи препаратів: серед пеніцилінів величина зв'язування коливається від 10-30% (ампіцилін, амоксицилін, метицилін) до 86-97% (діклоксацілін, флуклоксациллін). Серед цефалоспоринів є малосвязиваючієся білками препарати (цефалексин, цефраділ) і існують антибіотики, величина зв'язування яких досягає 85-95% (цефазолін). У деяких випадках навіть

невеликі зміни в структурі речовини значно відбиваються на його здатності взаємодіяти з транспортним білком. Основними білками, що зв'язують більшість препаратів, є альбуміни. У багатьох випадках препарати сорбуються одночасно різними білковими фракціями крові: тетрациклін на 54% зв'язується альбумінами, на 38% різними ліпопротеїнами, на 8% іншими білками сироватки крові. У більшості випадків, коли мова йде про зв'язуванні ліків сироваткою крові або білками сироватки крові, зазвичай мається на увазі сумарне зв'язування різними білками та іншими фракціями сироватки крові. Для ліків існують специфічні білки-переносники. В Як приклади специфічних транспортних білків можна навести: тироксинзв'язуючого глобулін для гормонів щитовидної залози; транскортином для кортизолу, кортикостерону і прогестерону; глобулін, зв'язує статеві гормони для тестостерону і естрадіолу; трансферрин для заліза і т.д.

Кількісні показники зв'язування сироватковими білками людини навіть одних і тих же препаратів досить істотно різняться. Істотна варіабельність показників зв'язування одного і того ж препарату, крім індивідуальних відмінностей, може пояснюватися особливостями методу вивчення зв'язування. При вивченні зв'язування мікробіологічними методом (природно, що це відноситься тільки до препаратів, які мають антибактеріальну активність) обґрунтовано передбачається, що антимікробної активністю володіє тільки не пов'язана білком частина препарату. Зниження активності препарату може залежати не тільки від сорбції його на білках, а й від часткової інактивації в присутності сироватки крові. Крім того, сироватка крові може змінювати чутливість тест-мікроба до препарату. Метод рівноважного діалізу дає інформацію про сумарний (оборотні і необоротні) зниженні концентрації досліджуваного речовини. Необхідно враховувати сорбцію досліджуваного препарату на напівпроникною мембрані, яка застосовується при цьому методі. Метод ультрафільтрації заснований на відділенні безбілкової фази при фільтрації біологічної рідини через напівпроникну мембрану під тиском. Недоліком

методу є збільшення концентрації білка в процесі фільтрації. Зв'язування препаратів з білками досліджують також спектроскопічними методами. Різниця у величинах зв'язування одного і того ж препарату може залежати від умови проведення досліджень. Більшість дослідників вважають, що коливання температури від 0 до 37 ° С мало відображаються на величині зв'язування ліків білками. Однак деякі автори відзначають невелике зниження показника зв'язування препаратів з підвищенням температури. У міру насичення здатність білків пов'язувати ліки зменшується, а відсоток зв'язування знижується. Насичення сироваткових білків у більшості випадків відбувається при концентраціях, які набагато перевищують ті, що спостерігаються при використанні в клініці рекомендованих зазвичай доз. У ряді випадків, при застосуванні дуже високих доз (наприклад, при деяких захворюваннях застосовують пеніцилін в дозах, що становлять десятки млн. ОД) концентрація ліків може бути настільки високою, що перевищить межу насичення білків сироватки крові. Разом з тим слід мати на увазі, що для деяких препаратів межа досить низький. Численні дослідження свідчать про відмінність, часто вельми істотному, у зв'язуванні одного і того ж препарату білками сироватки крові різної видової приналежності. Видові відмінності у зв'язуванні препаратів призводять до важливого практичного висновку про те, що заміна сироватки крові людини бичачої або іншої сироваткою для приготування стандартного розчину при визначенні концентрацій антибіотиків у сироватці крові людини часто неправомірна. Вплив зв'язування на активність препаратів У дослідях *in vitro* показано, що чим більше пов'язується препарат, тим більше знижується його фармакологічна активність. Наприклад, активність пеніцилінів в присутності білків сироватки крові відповідає рівню вільного препарату. Поширена думка про те, що зниження зв'язування препарату з білками сироватки обов'язково призводить до збільшенню фармакологічного ефекту при стандартних схемах дозування, є не цілком обгрунтованим. Справа в тому, що збільшення рівня вільного, не пов'язаного з білками препарату призводить у багатьох випадках до

підвищення швидкості його розподілу та елімінації. Внаслідок стаціонарний рівень вільного ліки (і його ефект) при курсовому прийомі повертається до нормального, хоча загальна концентрація препарату може при цьому значно знизитися. Це обставина, а також насичений характер зв'язування лікарських коштів білками сироватки може бути причиною якісних відмінностей в кінетиці зміни концентрації вільного препарату і сумарною концентрації вільного і пов'язаного препарату. Зниження активності ліки може спостерігатися не тільки в результаті його зв'язування різними компонентами тканин, але і при незворотному зміні молекули препарату під дією ферментів органів і тканин, а також мікроорганізмів. Ці два процеси, що призводять до зниження специфічної активності ліки, принципово різняться. В одному випадку (метаболізм, біотрансформація) процес протікає в часу, найчастіше каталізується різними ферментами, призводить до незворотної втрати активності і скорочує час перебування незміненого ліки в організмі. Зв'язування ж здійснюється практично одномоментно, призводить тільки до тимчасової втрати активності ліки і супроводжується пролонгацією перебування в органах і тканинах. Зв'язування ліків з білками є оборотним процесом. Коли частина вільного ліки елімінує в результаті екскреції або метаболізму, то відбувається дисоціація комплексу препарату з білком з вивільненням вільного ліки і в результаті при невеликій загальній концентрації підтримується постійне співвідношення між вільним і зв'язаним препаратом. Оборотність процесів утворення і руйнування комплексів ліки з білком доведена для різних класів фармакологічних засобів. Індивідуальні відмінності у зв'язуванні В якості факторів, що впливають на зв'язування препаратів з білками, можуть бути вплив їжі, захворювань, а також різні інші причини, які можуть змінити рівень деяких ендогенних речовин, що зв'язуються з тими ж білками, або концентрацію самих зв'язують макромолекул. Вільні жирні кислоти і білірубін є типовими прикладами ендогенних речовин, які інтенсивно зв'язуються з альбуміном, і фізіологічні варіації, а тим більше патологічні, в

концентрації цих речовин можуть надавати (за конкурентним типом або шляхом зміни конформації білка) вплив на ступінь зв'язування лікарських препаратів.

Вплив віку хворих

Значна варіабельність у зв'язуванні лікарських засобів сироватковими білками визначається віком пацієнта. Альбумін крові новонароджених (1-31 день після народження) і дітей першого року життя пов'язує деякі препарати в меншій мірі, ніж альбумін крові дорослих; ще в меншій мірі пов'язує препарати альбумін плода. Причинами, пояснюють зміни зв'язування у новонароджених, є якісні відмінності в структурі альбуміну (фетальний альбумін) і відносно низьке значення рН сироватки крові у новонароджених. Менш вивченим є питання про здатність зв'язування сироваткових білків з лікарськими засобами в літньому віці.

Вплив інших факторів.

Не встановлено достовірних статевих відмінностей у зв'язувальній здатності білків крові з лікарськими засобами. При вагітності, яка супроводжується гіпоальбумінемією, спостерігається зниження зв'язування деяких препаратів сироватковим альбуміном. У ряді випадків зв'язувальна здатність сироваткових білків змінюється в результаті прийому їжі з високим вмістом жирів. Наприклад, при аліментарній липідемії, викликаній прийомом 50 г вершкового масла з білим хлібом, через 4 год зростає здатність сироваткового альбуміну пов'язувати сульфаніламід і знижується до 6-7 год після прийому масла. Вплив зв'язування на динаміку рівня лікарських засобів в сироватці крові. Зв'язування лікарських засобів білками крові надає велике вплив на їх фармакокінетику, в тому числі на рівні вільного (Активного) препарату в крові, на його проникнення в інші тканини і органи, а також на метаболізм та екскрецію. Відомо, що великі молекули, до яких відносяться і альбуміни, не здатні дифундувати через напівпроникні мембрани, наприклад ендотелій капілярів. Молекули ліки, пов'язані з макромолекулами, також не здатні до дифузії. Первинний ефект білкового зв'язування залежить від

зосередженні молекул ліки всередині судинного русла, в скруті проникнення препарату в інші тканини. Вплив зв'язування на проникнення лікарських препаратів в тканини організму Дифузія ліки в інтерстиціальний простір визначається концентрацією вільного (не пов'язаного з білком) препарату. В стані рівноваги концентрація вільного ліки по обидва сторонам капілярної мембрани однакова. Загальна концентрація ліки в різних тканинах розрізняється залежно від його зв'язування з білками. Концентрація вільного препарату в тканини визначається концентрацією вільного препарату в плазмі. Таким чином, можна говорити, що збільшення сироваткового зв'язування обов'язково знижує рівень ліки, що досягається в тканини. Ступінь зв'язування ліків білками сироватки крові обмежує тільки рівень вільного препарату, який може бути досягнутий в тканини, а рівень всього (вільного і свяанное) речовини регулюється, крім того, величиною зв'язування, що спостерігається в тканини або в тканинної рідини. Вплив зв'язування на виведення лікарських препаратів нирками і на біотрансформацію

Вплив зв'язування лікарських засобів білками сироватки крові на їх ниркову екскрецію залежить від механізму, за допомогою якого препарат екскретується. Якщо ліки виводиться нирками допомогою клубочкової фільтрації, то з підвищенням зв'язування сироватковими білками виділення нирками знижується, так як в клубочках нирок фільтрується тільки вільне, не пов'язане з білком речовина. При виведенні ліки з організму переважно каналцевої секрецією величина його зв'язування не грає істотної ролі, оскільки каналці секретують не тільки вільне, але і пов'язане речовина. Значне зв'язування ліків з сироватковими білками може привести до зменшення швидкості його метаболізму. Відзначено, що ацетилювання сульфаніламідних препаратів помітно знижується через зв'язування з альбуміном плазми. Основні фармакокінетичні параметри, що характеризують процес біотранспорту: Константа асоціації (КФСС) - Характеризує ступінь спорідненості (афінітет) препарату до білка (моль⁻¹);

Число місць зв'язування - (N) кількість активних центрів транспортного білка, на які фіксується одна молекула препарату.

У крові лікарський засіб зв'язується переважно з альбумінами, які переносять медикаменти безпосередньо до тканин. Ця фармакологічна властивість медикаментів має значення в таких аспектах:

1. Стійкість комплексу медикамент+альбумін впливає на швидкість розвитку лікувального ефекту. Наприклад, дигітоксин утворює стійкі комплекси з альбуміном, тому підвищення скоротливої активності міокарду розвивається поступово, а з строфантином – не стійкі, тому ефект розвивається швидко.

2. Зниження концентрації білка в крові (гіпопротеїнемія) може супроводжуватися посиленням специфічної активності й токсичності лікарських речовин внаслідок збільшення їх ефективної концентрації в організмі (наприклад, при тяжких формах вірусного або токсичного гепатиту).

3. Лікарські засоби конкурують між собою за зв'язування з білками плазми: одна з них може витіснити зі зв'язаної фракції іншу. Наприклад, пероральні протидіабетичні сульфаніламідні (глібенкламід, гліклазид), конкуруючи за фракції альбуміну, посилюють цим їх лікувальний ефект.

4.10. Розподіл лікарських засобів в органах і тканинах

Розподіл ліків в організмі може бути **рівномірним і нерівномірним**. Істотне значення в розподілі лікарських засобів має їхня властивість розчинятися у воді або в ліпідах. Поряд з речовинами, що відносно рівномірно розподіляються в тканинах (спирт етиловий, сечовина, пентоксифілін), є такі, що вибірково накопичуються в жировій тканині, наприклад, тіопентал – натрій, аміназин. Якщо в організмі людини надзвичайно велика кількість нейтрального жиру (ожиріння з перевищенням маси тіла до 50%), важливим фармакологічним чинником є депонування лікарських речовин у ліпоцитах. Це може зменшувати ефективність лікування. Суттєве значення для розподілу мають біологічні бар'єри – гематоенцефалічний, плацентарний бар'єри, стінки капілярів, клітинні мембрани, інтенсивність регіонального кровообігу. Певну роль у розподілі грають

спорідненість препаратів до тих чи інших тканин та інтенсивність кровопостачання органу або тканини. В клінічній фармакології приймають до уваги параметр – об'єм розподілу препарату, що відображує припустимий об'єм рідини, в якій розподіляється препарат, та ступінь захоплення препарату тканинами.

Лікарські засоби можуть накопичуватися в сполучній тканині (бензогексоній), у кістковій (тетрациклін). Як правило, місце накопичення і переважний вплив на даний орган не завжди співпадає. Так, аміназин переважно накопичується в легенях, а діє, головним чином, на центральну нервову систему, де його вміст значно менший. Серцеві глікозиди накопичуються в надниркових залозах, а основний ефект їх полягає в стимуляції міокарда.

Крім того, досить часто на рівні розподілу спостерігаються лікарські взаємодії, що обумовлюють необхідність корекції проведеної терапії і призначення терапевтичного лікарського моніторингу:

Вивчення проникнення лікарських засобів в органи і тканини має велике теоретичне і практичне значення для правильного проведення фармакотерапії. Важливість проблеми визначається тим, що місцем дії більшості лікарських препаратів є не кров, а інші тканини і клітини. Наприклад, в переважній більшості випадків інфікують мікроорганізми також локалізуються в міжклітинному просторі і в клітинах, у зв'язку з чим лікувальний ефект антимікробних препаратів пов'язаний зі створенням там достатньою для пригнічення росту бактерій концентрації. Органотропне і пов'язане з ним токсичну дію низки препаратів пов'язане зі створенням токсичних концентрацій в органах і тканинах. Після потрапляння у системний кровообіг лікарський засіб розподіляється по різних тканинах організму. Дослідження розподілу ліків у людини з цілком зрозумілих причин масштаби вивчення розподілу лікарських засобів по органах і тканинах людини обмежені. При вивченні нових препаратів орієнтовні уявлення про їх розподіл в організмі можуть бути отримані в дослідах на тваринах. Слід, однак, мати на увазі, що видові відмінності у

фармакокінетиці лікарських засобів можуть бути досить істотними. Крім основних біологічних субстратів, широко застосовуваних при фармакокінетичних дослідженнях в клініці - крові і сечі для аналізу розподілу препаратів використовуються, хоча і не дуже широко, жовч, піт, сльози, слина, молоко, плевральна, абдомінальний, перикардіальна, синовіальна, спинномозкова та інші рідини організму, різні секрети - мокрота, простатична рідина, вушної і синусові секрети. Біопсійний матеріал використовується для визначення тканинної концентрації лікарських засобів порівняно рідко. Значно частіше застосовується визначення вмісту препаратів в пунктатах, одержуваних з діагностичною або лікувальною метою (спинномозкова рідина, синовіальна рідина та ін.) Використання для дослідження розподілу препаратів секційного матеріалу ускладнюється тим, що концентрації препаратів в зразках тканин, отриманих через 12-24 год після смерті, можуть бути джерелом помилки в результаті різкого зниження концентраційного градієнта між кров'ю і тканинами в процесі аутолізу.

4.11. Проникнення лікарських засобів через біологічні бар'єри

Істотну роль у розподілі лікарських засобів в органах і тканинах відіграють різні біологічні бар'єри: стінка капілярів, оболонка клітин, гематоенцефалічний, плацентарний та інші бар'єри.

Через стінку капілярів більшість лікарських засобів проходить досить легко. Винятком є білки плазми та їх комплекси з лікарськими речовинами. Гідрофільні та ліпофільні сполуки також добре проходять через ендотелій капілярів і клітинні мембрани.

Проникаючи через гемато-енцефалічний бар'єр (з крові в головний мозок чи цереброспінальну рідину), лікарські засоби проходять крізь ендотеліальні клітини кровоносних судин і павутинної оболонки. При цьому проникати можуть тільки ті речовини, що перебувають у вільній формі, тобто не зв'язані з білками плазми. Чим вища розчинність речовин у ліпідах, тим швидше вони проникають через гемато-енцефалічний бар'єр. Проникнення речовин через

гемато-енцефалічний бар'єр залежить також від його стану. Так, наприклад, при запаленні мозкових оболонок воно посилюється. В дитячому віці, коли гемато-енцефалічний бар'єр недостатньо розвинутий, проникність його значно вища, ніж у дорослого. Тому центральна нервова система дитячого організму більш чутлива до лікарських засобів, особливо тих, яким властива невротропна дія (невролептики, транквілізатори, снодійні та ін.).

Проникнення лікарських коштів через гематоенцефалічний бар'єр При лікуванні захворювань центральної нервової системи (ЦНС) необхідно створити в ній достатній рівень препаратів. Відомо, що тільки деякі препарати проникають в терапевтичних концентраціях в спинномозкову рідину. Ще більш важким є проникнення ліків в тканину головного мозку. Перешкодою для проникнення лікарських засобів в ЦНС є гематоенцефалічний бар'єр. Слід мати на увазі наявність двох бар'єрів: гематолікворного і гематомозгового, які мають суттєві відмінності. Гематолікворного бар'єр складається з епітеліальних клітин судинного сплетення, а гематомозговою бар'єр становить закінчення капілярів в тканини мозку і навколишні їх шари гліальних клітин. Функціональні відмінності між двома бар'єрами проявляються в неоднаковою проникності для препаратів. На проникнення лікарських коштів через гематоенцефалічний бар'єр впливає ряд факторів, деякі з яких визначаються властивостями препарату, інші - станом організму хворого. Через гематоенцефалічний бар'єр досить добре проникають лікарські засоби, що володіють високою ліпідорозчинним. Наприклад, швидкість дифузії тіопенталу в мозок лімітується тільки швидкістю кровообігу в мозку. На проникнення лікарських засобів впливає ступінь їх зв'язування сироватковими білками, оскільки проникає через гематоенцефалічний бар'єр тільки вільне ліки. При підвищенні концентрації лікарських засобів у сироватці крові збільшується їх концентрація в лікворі. Фактори, що сприяють підвищенню концентрацій ліків в крові, підвищують можливість їх проникнення в спинномозкову рідину. При захворюваннях, супроводжуються підвищенням концентрації препаратів у крові, часто

зазначається їх більш високий вміст і в лікворі. Важливим фактором, що впливає на проникнення лікарських коштів через гематоенцефалічний бар'єр, є запалення мозкових оболонок. Препарати, які в нормальних умовах не проникають в спинномозкову рідину або проникають в невеликих кількостях, при менінгіті визначаються в ній в значних кількостях. При цьому ступінь проникності бар'єру залежить від вираженості запального процесу. Встановлено кореляцію між вмістом білка в спинномозковій рідині і ступенем проникнення препаратів через гематоенцефалічний бар'єр. Парентеральний призводить до створенню досить високих рівнів препаратів у шлуночках мозку. При повторних введеннях лікарських засобів наголошується тенденція до їх кумуляції в спинномозковій рідині в результаті більш повільної елімінації препаратів з ліквору в порівнянні з елімінацією із сироватки крові. Препарати досить повільно виділяються з ліквору.

Збільшення проникнення лікарських засобів в спинномозкову рідину може відбуватися при ряді захворювань, що супроводжуються запаленням мозкових оболонок, наприклад, при травмах черепа, у нейрохірургічних хворих, при різних видах шоку. Є дані, що в ранньому дитячому віці і у людей похилого віку спостерігається підвищена проникність гематоенцефалічного бар'єру.

Наприклад, добре проникають крізь гематоенцефалічний бар'єр: ізоніазид, ко-тримоксазол, метронідазол, рифампіцин, флуконазол, хлорамфенікол, етамбутол. Проникають тільки при запаленні: амікацин, аміноцилін, доксицилін, імipенем, меропінем, піперацилін, оксацилін, цефалоспорини. Показано проникають крізь гематоенцефалічний бар'єр: ванкоміцин, гентаміцин, макроліди, ципрофлоксацин, офлоксацин, кетоконазол.

Далеко не всі лікарські засоби проникають через гематоофтальмічний бар'єр, має подібні риси з гематоенцефалічний бар'єр. При парентеральному застосуванні препаратів в дозах, що створюють досить високу концентрацію в крові, а також при місцевому застосуванні вони виявляються в тканинах

очного яблука. Лікарські засоби порівняно погано проникають в глибокі шари очі. Навіть при місцевому застосуванні, коли концентрація в тканинах ока вище, ніж при парентеральному використанні, препарати не завжди визначаються, наприклад, в склоподібному тілі. Запальні процеси в очному яблуці призводять до підвищення проникності гематофтальмічного бар'єру. Про проникнення препаратів в тканини ока у людей, з цілком зрозумілих причин, є обмежені відомості; в основному проводилися дослідження рідини передньої камери ока. Проникнення лікарських засобів у вогнища запалення і в тканини пухлин Створення достатньої концентрації лікарських засобів у вогнищі запалення є необхідною умовою успішного їх застосування при місцевих процесах різної локалізації. Добре проникнення антибактеріальних препаратів у вогнища асептичного запалення дозволяє запобігти їх інфікуванню. Не менш важливе значення має здатність хіміотерапевтичних протипухлинних препаратів проникати в пухлинну тканину. Однією з серйозних передумов для лікування ранової інфекції є проникнення антибактеріальних препаратів в інфіковані тканини. Відомості про проникнення лікарських засобів в тканини пухлин людей не такі численні, як слід було б очікувати, враховуючи значення проникності тканини пухлин для протипухлинних препаратів в хіміотерапії злоякісного росту. Деякі лікарські кошти володіють здатністю концентруватися в пухлинній тканині. Таким властивістю володіють, в

Зокрема, тетрациклінові антибіотики, які утворюють комплекси з двовалентними катіонами. Лікарські засоби, за винятком тих, які володіють тропністю до пухлинної тканини, гірше проникають в останню, ніж в навколишні незмінні ділянки. Проникнення лікарських засобів у вогнища запалення відбувається по-різному залежно від стадії процесу. У гострій стадії запалення, що характеризується явищами гіперемії і набряку, відзначається досить гарне проникнення препаратів у вогнища запалення. При хронічних процесах, супроводжуються розростанням сполучної тканини, утворенням щільних капсул навколо абсцесів і каверн, створюються

несприятливі умови для проникнення препаратів у вогнища запалення. Проникнення лікарських засобів в клітини організму Дослідження клітинної проникності для лікарських засобів безпосередньо пов'язане з вирішенням ряду питань методичного характеру. Проблема клітинної проникності лікарських засобів може бути розглянута на прикладі проникнення хіміотерапевтичних препаратів, що застосовуються для лікування інфекцій із внутрішньоклітинною локалізацією мікроорганізмів (туберкульоз, бруцельоз, туляремія та ін.), а також для лікування пухлин. При розгляді проблеми клітинної проникності для хіміотерапевтичних препаратів виникає ряд практично значущих питань: чи проникає даний препарат у клітини; якщо проникає, то в яких кількостях; чи зберігає проникший препарат свою активність; протягом якого часу зберігається активність препарату в клітці; які чинники впливають на проникнення препарату в клітину, на його внутрішньоклітинне розподіл, на прояв його внутрішньоклітинного дії та ін.

Проникнення лікарських засобів через плацентарний бар'єр здійснюється шляхом дифузії, піноцитозу й активного транспорту і залежить від розмірів і конфігурації молекул речовини. Для лікарських засобів з малою молекулярною масою (до 400) плацента легко проникна, із збільшенням молекулярної маси (до 1000 і більше) проникнення утруднене або практично неможливе. На проникність речовин через плацентарний бар'єр впливають розчинність їх у ліпідах, ступінь іонізації, здатність зв'язуватися з білками плазми.

Важливу роль у проникненні речовин через плаценту відіграє активність її ферментів, здатних біотрансформувати (окиснювати) ці речовини, а також строк вагітності (до 32-35 тижнів вагітності проникність плаценти зростає), загальний стан організму (ендокринний дисбаланс, захворювання, що супроводжуються гіпоксією, токсикоз вагітних та інші патологічні стани) сприяють підвищенню проникності. В останні роки встановлено, що більшість медикаментів проникають через плаценту і можуть проявляти негативний вплив на плід.

4.12. Біотрансформація (метаболізм) лікарських засобів

Лікарські засоби, що надходять до кровообігу, піддаються метаболізму (біотрансформації), або ж зміни хімічних властивостей діючих речовин під впливом ферментів організму. Дані процеси мають істотне значення для зміни концентрації активних компонентів препаратів в органах і тканинах організму, а також для лікарської взаємодії. Соответственно, ефективність і безпеку терапії в багатьох випадках визначається процесами біотрансформації. Під біотрансформацією, або метаболізмом, розуміють комплекс фізико-хімічних і біохімічних перетворень лікарських речовин, що протікають в організмі. У більшості випадків метаболіти лікарських засобів менш біологічно активні і менш токсичні, ніж вихідні сполуки. Однак біотрансформація деяких речовин призводить до утворення метаболітів, більш активних у порівнянні з введеними в організм речовинами.

Наприклад, активним метаболітом алопуринолу є алоксанол, амітриптіну – нортриптилін, діазепаму – нордіазепам, еналаприлу – еналаприлат.

З фізіологічної точки зору процеси біотрансформації засновані на тому, що за своєю хімічною природою більшість препаратів є чужорідними хімічними речовинами, або ксенобіотиками, які характеризуються надзвичайно різноманітною структурною варіабельністю. Незважаючи на те, що більшість ферментів, що беруть участь у метаболізмі ксенобіотиків, мають низьку субстратне специфічність (тобто здатність трансформувати кілька типів субстрату), хімічна природа ксенобіотиків настільки різноманітна, що для хімічної модифікації всіх відомих ксенобіотиків виявляється недостатнім наявність однієї ферментної системи. Існує кілька десятків, якщо не сотень, цими ферментами каталізуються різноманітні реакції: окислення; відновлення; гідролізу; синтезу та ін.

На біотрансформацію лікарських засобів в організмі впливають вік, стать, навколишнє середовище, характер харчування, захворювання і т.д. Ферменти, що беруть участь у метаболізмі ксенобіотиків, широко представлені в різних органах і тканинах організму: печінки, кишечнику, нирках, м'язах, головному мозку, плаценті, крові і т.д. Метаболізм ряду

лікарських засобів може спостерігатися вже в місці введення. Однак особливо інтенсивно процеси метаболізму протікають в печінці. Відповідно до цього розрізняють печінкову і позапечінкових типи біотрансформації, які не відрізняються за біохімічним механізмам. Однак такий поділ істотно для оптимізації дозування лікарських засобів при захворюваннях печінки. Виняток становлять лікарські засоби, що всмоктуються в ротовій порожнини (нітрогліцерин, валідол, гліцерин та ін.), нижньої третини прямої кишки. При проходженні лікарських засобів через печінку більшість з них піддається біотрансформації, що називають ефектом першого проходження, або пресистемним метаболізмом. Внаслідок першого проходження через печінку частина ліків інактивується, а частина, навпаки, стає активною, що призводить до зміни системної біодоступності ліків. Таким чином, біотрансформація - це сукупність фізико-хімічних процесів, що протікають в організмі і призводять до образ- ванию речовин (метаболітів), які легше виводяться з організму. В результаті біотрансформації лікарських речовин можуть утворюватися як неактивні, так і активні метаболіти, в т.ч. токсичні або канцерогенні. Лікарські засоби поділяють на дві групи - з високим і з низьким печінковим кліренсом. Для ліків першої групи характерним є високий ступінь екстракції гепатоцитами з крові. Здатність печінки метаболізувати ці препарати залежить від швидкості кровообігу. Печінковий кліренс ліків другої групи залежить не від швидкості кровообігу, а від ємності ферментативних систем печінки, метаболізуючи дані препарати. Останні можуть володіти високим рівнем метаболізму (дифенін, хінідин, толбутамід) або низьким ступенем зв'язування з білками (теофілін, парацетамол). Метаболізм речовин з низьким печінковим кліренсом і високою здатністю до зв'язування з білками залежить, насамперед від ступеня їх зв'язування з білками крові, а не від швидкості кровообігу в печінці.

Наприклад, лабеталол має високий печінковий кліренс, зв'язується з білками на 50%. Аміназин володіє низьким печінковим кліренсом, але високою здатністю до зв'язку з білками (98%).

Існує кілька способів подолання пресистемного метаболізму ліків. Один з них - зміна режимів дозування: збільшення разової дози препарату і скорочення інтервалів між прийомами. Лікарські речовини, піддаються інтенсивному печінковому метаболізму, мають істотно розрізняються ступеня біодоступності при пероральному та інших шляхах введення. При пероральному введенні з кров'ю, що надходить з кишечника, ці препарати надходять у печінку, що призводить до їх пресистемному метаболізму і в свою чергу зменшує їх біодоступність. До лікарських засобів з високим ступенем пресистемного метаболізму, наприклад, належать меркаптопурин, ізопротеренол, нітрогліцерин, ізосорбїду динітрат, ніфедипін, амїтриптилін, кетамін, лабетолол, пентазоцин, лідокаїн, пентоксифілін, верапаміл. Встановлено, що більшість ксенобіотиків метаболізується паренхіматозними клітинами печінки. Велика частина ферментів, беруть участь у біотрансформації лікарських речовин, локалізованав мікросомах. Однак є ферменти, локалізовані в цитоплазмі клітини, в цитоплазматичної або ядерній мембрані, лизосомах і т.д. Існують різні типи реакцій метаболізму лікарських речовин. Серед несинтетичних реаций аліфатичне гідроксилування або окислення бічного ланцюга молекули характерно для тіопенталу, пентазоцину; ароматичне гідроксилування або гідроксилування ароматичного кільця– хлорпромазину, лідокаїну; О-дезалкілування – для кодеїну.

Цитохром Р450-залежні реакції окислення належать до мікросомальних реакцій окислення. Суть реакцій окиснення, які беруть участь у детоксикації отрут і метаболізму деяких ендогенних субстратів, складається в гідроксилуванні, тобто у введенні гідроксильної групи в структуру фармакологічного препарату, що робить останній більш полярним і полегшує його виведення нирками. Гідроксильна група може бути введена в молекулу

в результаті окиснення, відновлення або гідролізу. Процес мікросомального окиснення можна представити у вигляді наступного рівняння: $RH + \text{НАДФ-Н} + \text{H}^+ + \text{O}_2 \rightarrow \text{РОН} + \text{НАДФ} + \text{H}_2\text{O}$, де RH - фармакологічний препарат.

Метаболізм лікарських засобів здійснюється по двом напрямкам: 1. зі зменшенням фармакологічної активності та токсичності, а також з підвищенням фармакологічної активності та токсичності. В організмі більшість лікарських засобів піддається метаболічним (фізико-хімічним, біохімічним) перетворенням, або біотрансформації, з утворенням полярних, тобто водорозчинних, сполук (метаболітів), здатних досить легко виводитися з організму. Ці сполуки, як правило, втрачають фармакологічну активність і стають менш токсичними. Наприклад, місцевий анестетик – новокаїн гідролізується естеразами з утворенням діетиламіноетанолу і пара-амінобензойної кислоти. Ці сполуки не мають місцевознеболюючої активності. Утворені метаболіти можуть бути активнішими, ніж введенні речовини. Так, ненаркотичний анальгетик амітриптилін в процесі біотрансформації перетворюються в нортриптилін, який відрізняється більш високою фармакологічною активністю. Спирт етиловий перетворюється в організмі в етиловий альдегід, який значно більш токсичний.

Лікарські засоби, в тому числі різні хімічні сполуки (ксенобіотики), підлягають біотрансформації в різних органах і тканинах організму, але найактивніше – в печінці (особливо, якщо препарати вводять через травний канал), яка виконує дезінтоксикаційну, бар'єрну, екскреторну та інші функції. Біотрансформація відбувається також в нирках, стінці кишечника та ін.

Розрізняють 3 основні шляхи біотрансформації лікарських засобів в організмі:

1. Мікросомне окиснення.
2. Немікросомне окиснення.
3. Реакції кон'югації (утворення парних сполук з метаболітами організму) лікарських засобів.

Перші два шляхи називають несинтетичними шляхами біотрансформації, а третій – синтетичним.

4.12.1. Мікросомне окиснення.

Мікросомальному перетворенню піддаються насамперед жиророзчинні речовини, які легко проникають через мембрани в ендоплазматичний ретикулум. Система мікросомального гідроксилювання складається щонайменше з двох каталітичних компонентів: цитохрому Р-450 і флавопротеїдів. Останній каталізує відновлення цього цитохрому допомогою НАДФ-Н і називається НАДФ-Н-цитохром-Р450-редуктазою. Деякі автори припускають, що даний флавопротеїд, крім своєї основної функції (перенесення електронів в гідроксилюється системі), може каталізувати і деякі оксигеназної і редуктазної реакції. Цитохром Р-450 являє собою фосфоліпідпротогем-сульф-фідпротеїновий комплекс, який у відновленій формі має спорідненість до оксиду вуглецю. Свою назву цей цитохром отримав через того, що у відновленому стані він утворює досить міцний комплекс з СО, що має максимум поглинання при 450 нм. Цитохром Р-450 є неспецифічної монооксигенази. За сучасними уявленнями, роль цитохрому Р-450 полягає в зв'язуванні з субстратом, що веде, мабуть, до зміни електронної структури як самого цитохрому, так і субстрату. З іншого боку, цитохрому Р-450 відводиться велика роль в активації молекулярного кисню. Механізм гідроксилювання включає п'ять головних стадій процесу. На першій стадії метаболізуються субстрат зв'язується з окисленої формою цитохрому Р-450. Утворений цитохром-субстратний комплекс має характерний спектр поглинання, причому в залежності від субстратів виявляються спектральні зміни двох типів.

Друга стадія гідроксилювання полягає у відновленні фермент-субстратного комплексу. Потім йде утворення потрібного комплексу: відновлений цитохром Р-450-субстрат-кисень. Четверта стадія включає в себе активування молекулярного кисню в цьому комплексі шляхом його відновлення. Завершується цей цикл розпадом утворився комплексу на окислений цитохром Р-450, гідроксилюваний продукт метаболізму і воду. Незворотньо можуть взаємодіяти з цитохромом Р-450 астемізол,

еритроміцин, варфарин, що різко понижують метаболізм препаратів в печінці, підвищують ризик токсичних ускладнень. Зворотно взаємодіють з цитохромом Р-450 кислота вальпроєва, кларитроміцин, теофілін, естрогени, що може уповільнити метаболізм препаратів в печінці. При цьому рівень ризику токсичних ускладнень невисокий. Не взаємодіють з цитохромом Р-450 азитроміцин, лізіноприл, солі літію.

Ферментативні реакції біотрансформації переважно відбуваються в ендоплазматичному ретикулумі клітин печінки – гепатоцитах. Метаболізм лікарських засобів в мембранах ендоплазматичного ретикулума гепатоцитів відбувається за допомогою поліферментної системи окисно-відновних ферментів, тобто мікросомних оксидаз змішаної функції. Основне значення в цих реакціях має цитохром Р-450, а також нікотинамідні коферменти, флавопротеїди, цитохром В₅ та ін. Назва ферментної системи пов'язана з тим, що при диференціальному центрифугуванні тканинних гомогенатів печінки елементи ендоплазматичного ретикулума гепатоцитів (чи ін. клітин), що мають вказану ферментативну активність, виділяють у вигляді так званої мікросомної фракції.

В останні роки проведені дослідження по вивченню реакції цих ферментів на екзогенні хімічні впливи. Встановлено, що багато лікарських засобів і серед них біологічно активні сполуки, а також токсичні речовини, канцерогени, пестициди та ін. сприяють підвищенню активності мікросомного окиснення шляхом стимуляції індуктивного синтезу цитохрому Р-450 і інших компонентів мікросомного дихального ланцюга. Відомо багато хімічних речовин, що викликають збільшення швидкості біотрансформації лікарських засобів і інших ксенобіотиків шляхом індуктивного синтезу компонентів ланцюга окисного гідроксилування. Індуктори цитохрому Р-450: фенобарбітал, дифенін, нікотинамід, карбамазепін, димедрол, супрастин, кордіамін, пероральні протидіабетичні засоби, стероїдні гормональні препарати та ін. При застосуванні цих лікарських засобів буде зменшуватись ефективність тих препаратів, біотрансформація яких відбувається при участі цитохрому Р-450.

В основі індукції лежить збільшення синтезу ферментного білка або гальмування його розпаду. В результаті індукції ферментів може зростати швидкість трансформації як самих індукторів, так і інших ксенобіотиків, а також деяких ендогенних речовин. Наприклад, після багаторазового введення фенобарбіталу, бутадіону і дифеніна виявлено збільшення метаболізму стероїдних гормонів і холестерину.

Крім терапевтичного, індукція може мати і небажаний ефект. За участю гідроксилази метилдофа, хлороформ, галотан (Фторотан), кокаїн, фуросемід та парацетамол перетворюються в високотоксичні метаболіти, які можуть викликати важкі ураження печінки. Комбінація вищевказаних ліків з індукторами ферментів призводить до посилення їх гепатотоксичності.

До інгібіторів цитохрому Р-450 належать солі важких металів (ртуті, кадмію, свинцю), аллопуринол, левоміцетин, метронідазол, олеандоміцин, еритроміцин і ін.

В експерименті на тваринах, а також при клінічному дослідженні на хворих поряд з індукторами мікосомальних гідроксилази виявлено цілий ряд їх інгібіторів. До них, зокрема, можна віднести такі фармакологічні препарати, як фторотан, етаперазин, парацетамол, Сульт, ме-ріділ, метандростенолон, клофібрат, тетурам, левоміцетин, ізоніазид, парааміносаліцилова кислота (ПАСК), ряд рентгеноконтрастних речовин та ін. Таким чином, як індукція, так і інгібування мікосомальних ферментів може зробити істотний вплив на фармакологічну активність і токсичність лікарських речовин.

Функціональний стан системи мікосомного окиснення залежить від віку, статі, гормонального статусу, а також супутніх захворювань, при яких порушується метаболізм ксенобіотиків. У новонароджених активність системи мікосомних оксидаз низька і збільшується лише на 6–8 тижні після народження. Знижується активність ферментів мікосомного окиснення і метаболізму при старінні.

Знання про дію речовин на ферменти печінки метаболізуючі ксенобіотики, дозволять в ряді випадків уникнути важких побічних дій ліків на організм. Застосування хімічних індукторів та інгібіторів в якості регуляторів функції монооксигеназної системи мабуть, може мати обмежене значення внаслідок широкого спектра їх фармакологічної дії. При недостатності вітаміну А, В₂, С і Е знижується активність ферментів мікосомального окислення. Введення тваринам вітамінів при відповідному гіповітамінозі нормалізує їх функцію. Введення вітамінів К₃, РР призводить до збільшення активності ферментів мікосомального окислення. Інтенсивний розвиток досліджень по метаболізму ксенобіотиків у людини і тварин призвело до накопичення досить значного фактичного матеріалу. Його узагальнення йде по декількох напрямках.

4.12.2. Немікосомне окиснення. Така біотрансформація ліків відбувається шляхами:

1. Реакції гідролізу (новокаїн, атропіну сульфат).
2. Реакції окисного дезамінування (катехоламіни) окиснюються моноамінооксидазами мітохондрій у відповідні альдегіди).
3. Реакції окиснення спиртів. Окиснення багатьох спиртів і альдегідів каталізують ферменти розчинної фракції (цитозолу) клітини – алкогольдегідрогеназа, ксантинооксидаза (окиснення спирту етилового до ацетальдегіду).

4.12.3. Реакції кон'югації (комплексоутворення) – це біосинтетичні процеси, в яких медикаменти чи їхні метаболіти взаємодіють з метаболітами організму (ендогенними субстратами), такими як глюкуронова кислота, гліцин, сульфати, глутатіон та ін. і утворюють кон'югати (комплекси). Утворені сполуки виводяться з організму шляхом екскреції.

Істотні успіхи досягнуті в галузі біохімії ферментів, одержали назву мікосомальних монооксигеназ, а також в області молекулярних механізмів

їх взаємодії з різними субстратами. Спеціально слід підкреслити значення робіт в області дослідження механізмів кон'югації, що показали роль системи глутатіон - глутатіон S -трансфераза в процесах детоксикації ксенобіотиків. Дуже перспективним є дані про дві фази мікросомальної біотрансформації ксенобіотиків. Оцінка функціонального стану системи метаболізму чужорідних речовин може бути проведена лише з урахуванням активності процесів гідроксилювання та процесів кон'югації. Лише в цьому випадку можна оцінити гігієнічну значимість змін активності мікросомальних монооксигеназ з урахуванням функціонування системи біотрансформації ксенобіотиків в цілому. Одночасна реєстрація стану процесів гідроксилювання і кон'югації особливо важлива в тому випадку, коли в першій фазі метаболізму ксенобіотика можливе утворення речовини більш токсичного, ніж вихідна сполука. При цьому ступінь небезпеки продуктів метаболізму хімічної сполуки може бути оцінена належним чином лише з урахуванням участі в цьому процесі систем кон'югації. II фаза біотрансформації У другу фазу біотрансформації відбувається біосинтез парної молекули, яка здатна виводитися з організму. Біосинтетичні реакції включають в себе: освіта комплексу продуктів I фази біотрансформации з глюкуроною кислотою, сульфатом, ацетатом, гліцином, гликозилирование та ін. реакції.

Найбільш активно в печінці протікають біосинтетические реакції, пов'язані з утворенням комплексу з глюкуроною кислотою. Біосинтетичні реакції утворення комплексів з глюкуроною кислотою протікають за участю класу різноманітних ферментів - глюкуронілтрансфераз. Показано наявність субстратной індукції глюкоронілтрансферази і збільшення їх активності під впливом глюкокортикоїдів. Глікозилювання. Реакції гликозилирования протікають аналогічно реакцій утворення комплексів з глюкуроною кислотою, з тією лише різницею, що відбувається утворення комплексу з деякими цукрами (глюкозою, ксилозою та ін.). Ці реакції не грають істотної ролі в метаболізмі більшості препаратів. Реакції кон'югації ліків з

глутатіоном дозволяють захищати гепатоцити від електрофільних з'єднань. Ці реакції каталізуються глутатіонтрансферазами. Утворені ефіри виділяються з жовчю або піддаються подальшому метаболізму і виводяться із сечею. Реакції кон'югації з сульфатом піддаються деякі ароматичні сполуки, спирти і аміни. Всі ферменти, що беруть участь у реакції, є цитозольними і для утворення комплексу вимагають енергії АТФ. Реакція кон'югації з ацетатом каталізується ферментом S- ацетилтрансферазой, знайденим в багатьох тканинах. Ацетилюванню підлягають ароматичні групи ксенобіотиків. Кон'югація з гліцином та іншими амінокислотами. Дані реакції спостерігаються переважно у карбоксильних груп ароматичних з'єднань. Для реакції необхідні АТФ і коензим А. Процеси кон'югації сприяють детоксикації, так як внаслідок цього процесу сильно змінюються властивості ксенобіотика. Двома визначальними властивостями біологічно активних молекул є властиві їм біохімічна активність і ліпідна розчинність. Перше властивість залежить великою мірою від структури, отже, кон'югація повинна призводити до втрати активності. Відомо, що ліпідорозчинним речовини можуть проходити через мембрану за допомогою пасивної дифузії. В результаті ж кон'югації утворюються полярні молекули, які через своє заряду або об'ємних гідратних оболонок набувають гідрофільні властивості. Таким чином, слід пам'ятати, що біотрансформації проходить у 2 фази: несинтетичних, або фазу метаболічних перетворень, і синтетичну, або фазу кон'югації. При неефективності одних систем метаболізму можуть використовуватися інші, альтернативні шляхи перетворення лікарських речовин.

4.12.4. Позапечінкові шляхи біотрансформації

Як вже було зазначено вище, за своїми хімічними механізмам позапечінкова біотрансформація не відрізняється від печінкової. Для більшості лікарських засобів позапечінкова трансформація має несуттєву роль. Під час вагітності характерна поява ферментів, що беруть участь у біотрансформації, які локалізовані в плаценті і плоді. Метаболізм ліків у кишечнику в основному має значення при їх застосуванні всередину, проте системи метаболізму

кишечника вивчені погано. Основні хімічні реакції першої фази позапечінкової біотрансформації ліків Якщо вміст цитохрому Р-450 в печінці прийняти за 100%, то приблизно 15% цього ферменту локалізується в нирках і 10% - у легенях. Незначний вміст цитохрому Р-450 знайдено в сім'яниках, молочних залозах під час лактації, в слизових оболонках кишечника, надниркових залозах, селезінці, тимусі. Ферменти, відповідальні за S- і O-дезалкілування, знайдені в легенів, тонкому кишечнику і нирках, при цьому їх сумарна активність порівнянна з такою у печінці. Основним позапечінковим ферментом, який здійснює окислювальне дезамінування, є моноамінооксидаза (МАО). Різні ізоформи МАО представлені в головному мозку, плазмі крові, тромбоцитах, серце, ряді кровоносних судин, тонкому кишечнику, м'язах та інших органах.

Алкогольдегідрогеназа широко представлена в різних органах і тканинах: м'язах, легенях, нирках, шлунково-кишковому тракті, центральній нервовій системі. Ферменти, відповідальні за гідроліз ефірів, знайдені в нирках, тонкому кишечнику, плазмі крові, легенів та інших органах. По всій видимості, у тварин активність позапечінкових естераз має істотне значення в ембріональній і неонатальній період розвитку. Основні хімічні реакції другої фази позапечінкової біотрансформації включають кон'югацію з глюкуроною кислотою (глюкуронізація). Активність позапечінкових процесів глюкуронідації мала в порівняно з печінковою, вона є в кишечнику, уретрі, нирках, легких, шкірі, яєчниках. Активність позапечінкових ферментів зростає у присутності глюкокортикоїдів. Кон'югація з глутатіоном спостерігається в нирках, слизових оболонках тонкого кишечника, легенів. Активність позапечінкових ферментів істотно менше, ніж печінкових. Кон'югація з сульфатом активно протікає в головному мозку ембріона. У дорослих активність позапечінкових процесів кон'югації з сульфатом становить не більше 15% печінкової. Найбільша активність ферментів наголошується в тонкому кишечнику, нирках і легенях. Кон'югація з ацетатом. Активність ацетилтрансфери в кишечнику порівнянна з такою у

печінці. Дещо менше активність ферменту в нирках, ще менше - в легенях і плаценті. За біохімічним механізмом позапечінкова біотрансформація лікарських засобів не відрізняється від печінкової. У нормальних умовах для більшості лікарських речовин позапечінкова біотрансформація не має істотного значення. У той же час при ряді патологічних станів, наприклад, декомпенсованих ацидозах / алкалозах, не виключена ймовірність переважання позапечінкової біотрансформації над печінковою.

Реакції кон'югації:

1. Глюкуронування. В реакції приймає участь активна форма глюкуронової кислоти – уридиндифосфатглюкуронова кислота. Крім ліків (левоміцетин) і інших ксенобіотиків, глюкуронуванню підлягають такі метаболіти, як тироксин, естрон, тестостерон.
2. Гліцинова кон'югація відбувається з утворенням гіпурових кислот. Ароматичні карбонові кислоти – бензойна, саліцилова, нікотинова утворюють гліцинову кон'югацію.
3. Ацетилювання – основний шлях біотрансформації сульфаніламідів, гідразидів ізонікотинової кислоти, аніліну та ін. ароматичних амінів.

4.13. Виведення лікарських засобів з організму

Екскреція лікарських засобів та їх метаболітів через різні видільні системи є заключні етапом фармакокінетического процесу, що призводить до повної елімінації хімічних сполук з організму, т. е. повного зникнення в організмі з'єднань в активній формі. Виведення ліків та їх метаболітів з організму здійснюється різними шляхами: нирками, шлунково-кишковим трактом, легкими, слинними, потовими, сальними залозами, а також молочними залозами при лактації. Ниркова екскреція - основний шлях видалення з організму ліків та їх метаболітів. У зв'язку з цим при патологічних процесах, вражаючих ниркову тканину (нефрити, нефрози), можлива кумуляція лікарських препаратів внаслідок порушення їх елімінації. Ниркова екскреція

залежить від декількох основних чинників: 1. Ступені зв'язування ліків з білками плазми крові. 2. Швидкості гломерулярної фільтрації. 3. Ступені зворотної дифузії молекул лікарських засобів з фільтрату (яка залежить від рН сечі). 4. Активної ниркової реабсорбції і секреції. В основі ниркової екскреції лежать три фізіологічних процесу: 1) клубочкова фільтрація; 2) канальцева секреція; 3) канальцева реабсорбція. Швидкість процесу фільтрації залежить від ступеня зв'язування ліків з білками плазми крові. Канальцева секреція являє собою активний процес, здійснюваний за допомогою ферментних систем лікарського мембранного транспорту переважно в проксимальному відділі канальцевого нефрона. Процес активної секреції залежить від енергії та змінюється при зниженні кровообігу, ослабленні постачання нирок киснем, глюкозою і т. д. Процес канальцевої секреції ліків підпорядковується загальним закономірностям активного транспорту через біологічні мембрани. Тому при гострій гіпотонії, гіпоксії, порушеннях обміну активна секреція речовин може зменшуватися. Канальцева реабсорбція лікарських засобів може бути активною і пасивною. Канальцева реабсорбція є активним транспортним процесом, залежним від постачання епітеліальних клітин енергією. Однак основне значення має пасивна реабсорбція, якій піддаються жиророзчинні речовини. Полярні з'єднання, погано розчиняються в ліпідах - гангліоблокатори, міорелаксанти практично не реабсорбуються. Слід підкреслити, що процес залежить від рН сечі. Так, наприклад, при кислій реакції сечі (Низькі значення рН), речовини, що відносяться до слабких кислот, такі, як саліцилати, барбітурати, знаходяться переважно в неіонізованій формі і легко реабсорбуються. Подщелачивание сечі або призначення бікарбонату натрію веде до збільшення екскреції зазначених лікарських препаратів, і, навпаки, знижує екскрецію антигістамінних препаратів, хініну, антипирина, теофіліну. Екскреція лікарських засобів печінкою. Печінка активно бере участь не тільки в інактивації ліків, але і в їх виведенні. Екскреція може відбуватися шляхом фільтрації (ряд речовин, таких, як глюкоза, іони калію, натрію, хлору в жовчі

виявляється в такій же концентрації, як і в крові) або шляхом активної секреції. В останньому випадку виведене речовина (наприклад, солі жовчних кислот, деякі антибіотики - тетрациклін, еритроміцин, бензилпеніцилін та ін.) виявляються в жовчі в більш високих концентраціях, ніж у крові. Препарати з відносно молекулярною масою менше 300 погано виділяються з жовчю. Наприклад, дігосин - більш полярне речовина, ніж дигитоксин; тому швидко виводиться жовчю, хоча обидва препарати відносяться до глікозидів наперстнянки. Виведення лікарських речовин з жовчю має важливе практичне значення при виборі антибіотиків, що концентруються в жовчі у високих концентраціях. Екскреція лікарських засобів легкими. Через легенівиділяються леткі і газоподібні речовини. Їх виведення залежить від інтенсивності легеневої вентиляції і, в основному, відбувається дуже швидко. Ця обставина має важливе значення. Так, у разі передозування інгаляційних наркотичних коштів слід негайно припинити їх подачу в організм, в результаті чого дифузія газу змінить напрямок на протилежне: з крові в альвеоли і видихається повітря. Екскреція ліків молочними залозами. Екскреція речовин з молоком відбувається переважно шляхом пасивної дифузії. Значення рН молока у жінок коливається від 6,4 до 6,7, т. Е. Нижче, ніж рН плазми крові - 7,4. У зв'язку з цим слабкі кислоти, які мають високі значення рН підстави - низькі значення рН легко дифундують з просвіту капілярів в молоко і виявляються в ньому в досить високих кількостях. Виведення ліків з молоком має значення в декількох аспектах. По-перше, препарат може надавати лікувальний ефект у тканинах молочної залози, що можна використовувати при лікуванні маститів; во- друге, препарат може потрапити в організм дитини і викликати у нього лікувальний, токсичний і алергизуючий ефект. З молоком виводяться такі препарати, як етанол, барбітурати, дифенін, алкалоїди, ріжків, антикоагулянти, похідні кумарину, морфін, кодеїн, нікотин, кофеїн, та ін. Педіатр повинен враховувати виведення лікарських засобів з молоком матері і в ряді випадків переводити дитину на годування донорським молоком. Наприклад, повторні призначення

матері алкалоїдів ріжків можуть викликати прояви ерготизму у дитини (блювота, пронос, судоми, порушення кровопостачання кінцівок та ін.). Снодійні, етанол викликають у дитини пригнічення центральної нервової діяльності і, зокрема, дихального центру. Обережність повинна бути проявлена і при призначенні сульфаніламідів, особливо пролонгованих (Сульфален, сульфапіридазін), здатних викликати у дитини явища білірубінової енцефалопатії, так як ці препарати витісняють білірубін із зв'язку з білками плазми крові. Препарати Гінка можуть порушувати баланс піридоксину (вітаміну В₆) і провокувати розвиток анемії, гіпотрофії, судомних станів. Екскреція лікарських засобів слізними, сальними і потовими залозами в кількісному відношенні грає незначну роль. Виведення бромідів, йодидів, барбітуратів, саліцилатів, сульфаніламідних препаратів сальних і потових залоз може привести до подразнення шкіри. Виведення заліза потовими залозами пропорційно інтенсивності потовиділення і може стати причиною гіпохромних анемій. Процес виведення лікарських препаратів та їх метаболітів пов'язаний з їх елімінацією. Під елімінацією увазі сумарний результат інактивації ліків в організмі і екскреції їх різними шляхами. Високий ступінь елімінації спостерігається у водорозчинних іонізованих препаратів, не пов'язаних з білками крові. Повільніше елімінує жиророзчинні неіонізовані молекули, пов'язані з білками крові. При необхідності тривалого застосування препарату інтервали між окремими введеннями повинні визначатися швидкістю елімінації препарату: чим коротше напівперіод життя речовини, тим частіше слід призначати, і навпаки. Введення великих доз препарату звичайно подовжує елімінацію. Це відбувається тому, що висока доза препарату насичує різні ферменти, що у його активному транспорті, метаболізмі і т. д. Так, наприклад, $t_{1/2}$ саліцилової кислоти після прийому 1,0 становить 6 годин, а після прийому 10,0 - 19 годин. Час напівжиття ефедрину може збільшуватися з 2,52 до 3,67 години при підвищенні дози на 20%. Суттєве значення має виявлення залежності елімінації речовин від їх зв'язування з білками плазми крові. Чим більше кількість лікарських

препаратів пов'язане з білками, тим повільніше воно елімінує з організму. Важливе значення в елімінації лікарських засобів має патологічний стан організму. Різні захворювання печінки порушують інактивацію в ній як ендогенних, так і екзогенних речовин. Порушення кровообігу при різних формах серцевої недостатності уповільнюють інактивацію альдостерону в печінці і є однією з причин розвитку набряків. При захворюванні печінки порушується інактивація барбітуратів і збільшується тривалість дії наркозу, сповільнена інактивація деяких антибіотиків, таких, як левоміцетин, хлортетрациклин, морфін, а також інших препаратів. Істотне уповільнення елімінації лікарських речовин спостерігається у хворих з недостатністю видільної функції нирок. Це слід враховувати при призначенні препаратів, і тому віддавати перевагу тим речовинам, елімінація яких здійснюється іншими шляхами. Виділення з фекаліями. З фекаліями виділяються лікарські засоби: - Прийняті всередину і не всмоктатися в кишечнику; - Виділяються з жовчю; - Виділяються з секретом підшлункової залози; - Виділяються з плазми крові в кишечник. Погане всмоктування ліків часто використовують при лікуванні захворювань кишечника. Наприклад, при прийомі всередину неомицина всмоктування його майже не відбувається. Антибіотик практично весь виділяється з фекаліями, тому він призначається для прийому всередину при лікуванні інфекцій шлунково-кишкового тракту, а також для стерилізації кишечника перед операціями на ньому. Погано всмоктуються при прийомі всередину і інші аміноглікозиди.

Завершальним етапом взаємодії лікарського засобу і організму є виведення (екскреція) препарату (або її метаболітів) різними органами і тканинами: нирками, печінкою, легеньми, слизовою оболонкою травного каналу, слізними, потовими, молочними (під час лактації) залозами та ін. Основним шляхом виведення багатьох лікарських засобів і їх метаболітів з організму є *ниркова екскреція* (канальцева секреція і реабсорбція) та *фільтрація* у ниркових клубочках.

Процеси ниркової екскреції залежать від віку і наявності патологічних змін. У дітей, особливо першого року життя, та осіб похилого віку видільна функція ни-

рок, як правило, знижена, що може призвести до затримки клубочкової фільтрації лікарських речовин. При запальних ураженнях нирок (наприклад, гломерулонефрит) екскреція речовин знижується, внаслідок чого можлива кумуляція їх з розвитком токсичних ефектів.

Виведення лікарських засобів *слинними залозами* може відбуватися шляхом дифузії і активної секреції. Через *слизову оболонку шлунка* в просвіт його з крові виділяються алкалоїди, які в кишках можуть частково піддаватися зворотному всмоктуванню. *Печінкою* з жовчю у просвіт дванадцятипалої кишки виділяються лікарські засоби і їх метаболіти шляхом фільтрації або активної секреції. Через *кишки* виводяться речовини, що не всмокталися з їх просвіту (де-нол), а також виділені печінкою (з жовчю) і слизовою оболонкою кишок. *Легенями* виводяться з організму леткі (ефір для наркозу, етанол) і газоподібні (азоту закис, карбоген) речовини. Цей процес здійснюється переважно шляхом пасивної дифузії і залежить від глибини і частоти дихання. *Сльозними залозами* екскретуються деякі антибіотики, сульфаніламід, що використовуються у випадках бактеріального ураження очей.

Через *потові залози* виділяються саліцилати, барбітурати та інші лікарські засоби. При цьому можливі небажані ефекти: подразнення шкіри (виділення сполук бромю і йоду), дефіцит в організмі вітамінів і мікроелементів.

Молочними залозами в період лактації шляхом пасивної дифузії виділяються різноманітні речовини (антикоагулянти, транквілізатори, цитостатики та ін.) у невеликій кількості. Але концентрація речовин, які мають властивості слабких основ, у молоці матері може досягати значних величин, небезпечних для здоров'я немовляти. Це зумовлено тим, що реакція молока дещо кисліша (рН 6,4-7) порівняно з реакцією плазми крові (рН 7,4), що призводить до підвищення іонізації основ і екскреції їх у процесі лактації.

Виведення ліків і їхніх метаболітів через різні системи є заключним етапом фармакокінетичного процесу, що призводить до повної елімінації препаратів з організму.

4.14. Індивідуальні особливості фармакокінетики ліків

Фармакокінетичний профіль і переносимість ліків у різних людей відрізняється, причому, як правило, визначальним фактором індивідуальної чутливості до фармакологічних впливів є спадковість. Фармакогенетика вивчає індивідуальні особливості метаболізму і розподілу лікарських речовин в організмі, визначаються на генетичному рівні і є біологічним базисом індивідуальної чутливості до лікарських засобів. Основне завдання фармакогенетики - вивчення індивідуальної варіабельності відповіді на введення лікарських препаратів і пророкування індивідуальної відповіді. Як правило, особливості розподілу і виведення препаратів пов'язані з мутаціями генів, що кодують ферменти, які метаболізують ці речовини. При цьому або знижується вміст ферменту та / або його активність. При підвищенні активності ферментів або збільшенні їх вмісту зростає швидкість метаболізму і екскреції ліків. Відповідно, зменшення експресії ферментів або зниження їх активності призводять до уповільнення виведення ліків з організму і збільшенню його концентрації в плазмі крові. Гени, відповідальні за прояви тих чи особливостей, можуть бути рецесивними і домінантними. Існують індивідуальні особливості метаболізму та розподілу лікарських засобів в організмі людини, які визначаються на генетичному рівні.

Коли препарати перетворюються за участю ферменту CYP2P6, що характерно для кодеїну, метопрололу, у 5-10% європеїдів, 3,8% негроїдів, 1% арабів, 0,9% монголоїдів можливе повільне гідроксилювання і виникає можливість розвитку токсичних ефектів. Коли ключовим ферментом при біотрансформації діазепамом є CYP2C у 16% монголоїдів, 3-5% європеїдів при повільному гідроксилюванні, уповільненні метаболізму виникає можливість збільшення седативного ефекту.

В результаті зміни швидкості та/або спрямованості метаболізму спостерігається зміна кліренсу лікарського засобу, підвищується його концентрація в плазмі крові, збільшується час напіввиведення, зростає ризик розвитку токсичних ускладнень при лікарській терапії. Якщо хворому одночасно призначається кілька препаратів, які метаболізуються за участю

цитохрому Р-450, то ймовірність розвитку токсичних ускладнень лікарської терапії зростає в декілька разів. Найбільш небезпечні ускладнення можуть виникати при призначенні антипсихотичних препаратів та антибіотиків. Як впливає з наведених даних, індивідуальна активність ферментних систем може мати суттєве значення для появи побічних ефектів лікарської терапії. Виникає природне питання: якою мірою можна передбачити індивідуальні особливості метаболізму лікарських засобів до призначення відповідної терапії? До початку 1990-х рр. були доступні методи визначення ймовірності зустрічальності мутантних варіантів генів ферментів в різних популяціях. Відповідно до них вираховували ймовірність розвитку ускладнення при призначенні лікарської терапії, виходячи з даних про спадковість. Також пропонувалося використовувати провокаційні тести: призначати хворому невелику дозу препарату і при цьому визначати швидкість його елімінації. Однак такі дослідження виявилися досить дорогими, крім того, вони не враховували кумулятивних ефектів лікарських речовин. В даний час інтенсивно розробляються методи ДНК-діагностики мутантних форм ферментів. Зокрема, в США з 1990 р широко використовується діагностика алельних форм CYP2D615. З середини 1990-х рр. цей метод використовується в більшості європейських країн. В останні роки намічається тенденція до розширення поняття "фармакогенетика" до поняття "фармакогеноміка". При цьому під фармакогеномікою розуміють не тільки індивідуальні реакції на введення лікарських речовин, але і пов'язані з ними захворювання людини.

Так, чутливість до дитиліну пов'язана з активністю бутирилхолінестерази, непереносимість алкоголю – з активністю алкогольдегідрогенази, деякі психічні захворювання – з активністю дофамінових, серотонінових рецепторів, транспортерів серотоніну і дофаміну.

4.15. Вплив захворювань нирок, печінки на фармакокінетику лікарських засобів.

При вивченні фармакокінетики особливу увагу слід приділяти зміни її основних параметрів на тлі різних захворювань. а) кінетика лікарських препаратів при захворюваннях нирок При патології нирок, супроводжуються нирковою недостатністю, спостерігаються зміни циркуляції в організмі багатьох лікарських засобів. Це пов'язано з тим, що більшість препаратів виводиться з організму нирками. При цьому, чим більше питому вагу займає ниркова екскреція в загальній елімінації ліки, тим більш виражені зміни у фармакокінетиці. За характером елімінації всі лікарські засоби можна розділити на 3 групи: - в першу групу входять препарати, що виводяться з організму переважно нирками (Наприклад, пірацетам, дигоксин, аміноглікозидні антибіотики, поліміксини та ін.). У хворих з нирковою недостатністю можливі виражені зміни в фармакокінетиці цих препаратів. В результаті їх кумуляції в організмі після повторних прийомів при звичайних схемах дозування можна очікувати проявів токсичної дії, особливо у препаратів, що володіють малою терапевтичною широтою. - під Друга групу входять лікарські кошти, елімінується з організму переважно позанирковим шляхом (Виділення з жовчю або елімінація в Внаслідок біотрансформації). Ниркова недостатність прямо не впливає на фармакокінетику препаратів цієї групи (сіднокарб, пропранолол, пірідінолкарбамат, рифампіцин, левоміцетин, мінвціклін та ін.), а тому ризик кумуляції та пов'язаних з нею токсичних проявів зазвичай не великий.

В третю проміжну групу входять препарати, які елімінують з організму як нирковим, так і позанирковим шляхом. При нирковій недостатності можливі зміни в їх циркуляції, але менш виражені, ніж у препаратів першої групи. Порушення в фармакокінетиці лікарських засобів у хворих з нирковою недостатністю проявляються найчастіше в підвищенні концентрації в крові, в уповільненні їх елімінації з крові, в зниженні екскреції з сечею. Виразність цих змін залежить від ступеня порушення функції нирок і характеру елімінації препарату. Істотно менше виражені зміни у фармакокінетиці препаратів, які елімінують з організму переважно з допомогою

екстраренальних механізмів. Серед фармакокінетичних параметрів найбільш залежними від функціонального стану нирок є константа елімінації k_e , відповідно період полуелімінації препарату. Механізми зміни фармакокінетичних параметрів при порушеннях функції нирок можуть бути різними. Найчастіше спостерігається зниження клубочкової фільтрації препаратів і подальше пропорційне зменшення виходу препарату з крові в первинну сечу; в результаті зменшується константа швидкості елімінації тим істотніше, чим більше внесок у загальну елімінацію препарату становить його екскреція в сечу шляхом клубочкової фільтрації. Як показник клубочкової фільтрації зазвичай використовують величину кліренсу ендogenous креатиніну або інуліну, які виводяться з організму тільки цим шляхом. Креатинін при значному порушенні функції нирок і накопиченні його в крові може не тільки фільтруватися в клубочках, але й секретуватися в канальцях, і кліренс креатиніну в цьому випадку часто дає завищені значення клубочкової фільтрації; інулін не володіє таким недоліком. Для фільтруючихся в клубочках препаратів часто спостерігається гарна кореляція між параметрами елімінації (k_e , $t_{1/2}$, Загальний або, краще, нирковий кліренс) і кліренсом креатиніну. Багато ліків, в екскреції яких чільну роль грають канальцеві механізми, також можуть проявляти достовірний кореляційний зв'язок між константою елімінації і кліренсом креатиніну. Важливо відзначити, що для препаратів, що фільтруються в клубочках, швидкість виділення з сечею пропорційна концентрації в крові незв'язаного з білками препарату. Навпаки, виділення препаратів, активно секретується в канальцях, дуже слабо залежить від їх білкового зв'язування, і швидкість екскреції в цьому випадку пропорційна загальному рівню препарату в плазмі крові. Зменшення зв'язування з білками сироватки у ліків, що мають високу спорідненість до транспортних білків сироватки крові, супроводжується збільшенням плазматического рівня незв'язаного препарату, проте внаслідок зростання захоплення вільного препарату тканинами це збільшення значною мірою компенсується. В результаті для

ряду препаратів у хворих з хронічною нирковою недостатністю відзначається зниження загальної концентрації препарату (зв'язаного і незв'язаного) у плазмі крові на тлі незміненого або помірно підвищеного рівня вільного препарату. В результаті цих різноспрямованих процесів об'єм розподілу ліків у хворих з нирковою недостатністю може збільшуватися, зменшуватися або: часто, залишатися без змін залежно від того, які з перерахованих процесів виявляться визначальними для даного препарату і для даного хворого, або матиме місце взаємна компенсація цих процесів. Зміна розподілу ліки, зокрема - зв'язування з білками, нерідко призводить до зміни рівня препарату в різних органах у нефрологічних хворих, в тому числі і в печінці, і як наслідок, може спостерігатися зміна швидкостей біотрансформації. Ниркова недостатність по-різному позначається на метаболізмі препаратів. Для більшості окислюються препаратів не виявлено зміни швидкостей біотрансформації у хворих з хронічною нирковою недостатністю (лідокаїн, фенацетин, фенобарбітал, хінідин, толбутамід та ін.); проте для антипірину, фенітоїну і деяких інших препаратів зазначалося прискорення окислення. На процеси глюкуронізації та освіти сульфатів хронічна ниркова недостатність не впливає, що показано на прикладах хлорамфеніколу, індометацину, оксазепаму, ацетамінофену. Швидкість ацетилювання препаратів (ізоніазиду, ПАСК, гідралазину) у хворих з уремією має тенденцію до зниження. Серйозну проблему для ефективної і безпечної терапії представляють випадки накопичення в організмі активних або потенційно токсичних метаболітів у хворих з порушеннями функції нирок, якщо ці метаболіти, як це зазвичай буває, виводяться з організму з сечею. Таке явище спостерігається для багатьох препаратів - новокаїнамідів, алопуринолу, β -адреноблокаторів, препаратів фенотіазинового ряду; для деяких сульфаніламідів накопичення N-ацетильних метаболітів збільшує ризик випадання кристалів цих речовин в нирках, і т. д. Важливе значення для оцінки фармакокінетики у хворих в термінальній стадії хронічної ниркової недостатності з точки зору оптимізування терапії представляє вивчення

особливостей кінетики лікарських засобів при проведенні низки лікувальних заходів, зокрема під час гемодіалізу та перитонеального діалізу. Проведення гемодіалізу під багатьох випадках змінює фармакокінетику лікарських засобів у хворих з нирковою недостатністю: коротшає час циркуляції, збільшується елімінація, підвищується кліренс. Перитонеальний діаліз у меншій мірі впливає на кінетику лікарських засобів у хворих з нирковою недостатністю. Корекція доз препаратів при нирковій недостатності В даний час для багатьох лікарських препаратів, особливо для тих з них, які мають малу терапевтичною широтою, на основі фармакокінетичних досліджень розроблені номограми, комп'ютерні програми, виведені правила, формули або складені таблиці, що дозволяють оптимізувати схеми лікування хворих з нирковою недостатністю з метою підвищення ефективності терапії і зниження ризику прояви небажаного побічної дії лікарських засобів. Модифікація схем лікування хворих з нирковою недостатністю ґрунтується на застосуванні таких доз препаратів, щоб середні, максимальні або мінімальні рівні препарату в крові у цих хворих були б такими ж, як у осіб з нормальною функцією нирок при застосуванні звичайних схем дозування. Вирівнювання концентрацій може досягатися: - Зменшенням доз препаратів при збереженні звичайних інтервалів між двома введеннями (прийомами) ліки; - Подовженням інтервалів між двома введеннями (прийомами) препарату при збереженні звичайних доз; - Зниженням доз і подовженням інтервалів між введеннями (Прийомами) препаратів. Корекція доз ґрунтується зазвичай на інформації про зміну у нефрологічних хворих константи швидкості елімінації препарату, яка найбільшим чином залежить від функціонального стану нирок для препаратів з переважно нирковою елімінацією. Для корекції схем дозування ліків важливо знати величини константи швидкості елімінації препаратів у хворих з нирковою недостатністю, для чого необхідно провести фармакокінетическое дослідження. б) кінетика лікарських препаратів при захворюваннях печінки і желчевиводящих шляхів Як зазначалося вище, печінка відіграє важливу роль

в елімінації багатьох лікарських засобів. Захворювання печінки та жовчовивідних шляхів позначаються насамперед на кінетиці ліків.

Захворювання печінки можуть змінювати кінетику ліків декількома шляхами: а) зміною печінкового кліренсу, т. е. екскреції з жовчю і (Або) метаболізму; б) зміною обсягу розподілу; в) зміною ниркової елімінації. При печінковій недостатності спостерігається зменшення швидкості метаболізму ліків, які біотрансформуються в печінці. Внаслідок зменшується константа швидкості елімінації k , відповідно, збільшується час $t_{1/2}$ тим більше, чим більше частка метаболізму в загальній елімінації препарату в нормі і чим більше вражена печінку. Для препаратів, що піддаються інтенсивному пресистемному метаболізму (пропранолол та ін.), відзначається значне (іноді в кілька разів) підвищення системної біодоступності незміненого ліки у хворих із захворюванням печінки, що пов'язують зі зниженням метаболічної активності печінкових ферментів, що трансформують препарат в процесі «першого проходження» через печінку після прийому ліків всередину. Ці препарати слід призначати при захворюваннях печінки у зменшених дозах. Зменшення швидкості метаболізму при ураженні печінки найбільш яскраво виявляється і найбільш докладно вивчено для ліків, окислюються в процесі біотрансформації. Однак сповільнюється метаболізм і при інших перетвореннях препаратів-ацетилюванні, освіті кон'югатів та ін. При вивченні фармакокінетики ізоніазиду в осіб із захворюваннями печінки показано, що більш інтенсивно сповільнюється ацетилювання препарату у швидких ацетиляторів. Захворювання печінки позначаються на кінетиці препаратів, в значних кількостях екскретуються з жовчю. Захворювання печінки часто призводять до зменшення рівня альбуміну в сироватці крові, до накопичення в крові білірубіну і деяких інших ендогенних речовин. Ці процеси викликають зниження зв'язування ліків з сироватковими білками і наступні зміни в розподілі та екскреції багатьох препаратів. Причому це стосується як препаратів з високою часткою печінкової елімінації, так і препаратів, які в нормі значною мірою не піддаються метаболізму.

Так, наприклад, значно зменшується ступінь зв'язування з білками сироватки нестероїдного протизапального препарату напроксена у хворих з гепатоцелюлярною і обструктивною жовтяницею, при цьому виявлений негативний кореляційний зв'язок між ступенем зв'язування препарату і рівнем білірубіну в крові хворих; збільшується в сироватці частка вільної фракції пропоксифену у хворих на цироз печінки. При дослідженні ниркової екскреції у хворих з порушенням функції печінки зазвичай відзначається велика швидкість екскреції незміненого препарату, оскільки при лінійності процесу, частіше всього характерною для фільтруючихся в клубочках препаратів, швидкість екскреції зростає пропорційно з ростом концентрації препарату в крові.

4.16. Принципи фармакокінетичної оптимізації лікарської терапії

Вибір режиму введення і дозування препарату з метою підвищення ефективності терапії і зниження кількості побічних ефектів називається оптимізацією терапії. Оптимізація фармакотерапії проводиться з наступними цілями: підвищення ефективності терапії; зниження ймовірності розвитку побічних ефектів; поліпшення якості життя пацієнтів; зниження вартості проведеної терапії.

Залежно від цілей, які ставить лікар, виділяють наступні види терапії:

1. Оптимізація фармакологічної терапії

- 1.1. Підвищення ефективності;
- 1.2. Прискорення досягнення терапевтичного ефекту;
- 1.3. Тривалість і стабільність терапевтичного ефекту
- 1.4. Зменшення побічних ефектів;
- 1.5. Зниження ймовірності інших лікарських взаємодій;
- 1.6. Зменшення ризику розвитку побічних реакцій;
- 1.7. Поліпшення якості життя;
- 1.8. Готовність пацієнта отримувати тривалу терапію;
- 1.9. Психологічний, фізичний, соціальний стан пацієнта;
- 1.10. Зниження вартості якості лікарського засобу;

- 1.11. Швидке досягнення терапевтичного ефекту;
- 1.12. Стабільність терапевтичного ефекту;
- 1.13. Вибір схеми лікування;
2. Проведення патогенетичної терапії, яка має метою усунення або пригнічення механізмів розвитку хвороби. Багато ліків надає саме патогенетичну дію - гіпотензивну, антиаритмічну, протизапальну, антацидний, антидепресивну і т.д.
3. Проведення симптоматичної терапії, спрямованої на усунення або зменшення окремих проявів хвороби. До симптоматичних засобів можна віднести знеболюючі препарати, які не впливають на причину або механізм розвитку хвороби. Проте в деяких випадках (наприклад, при інфаркті міокарда) вони можуть суттєво впливати на течію патологічного процесу, по суті справи, надаючи патогенетичне дію.
4. Проведення замісної терапії, яку призначають при недостатності природних біологічно активних речовин. До засобам замісної терапії відносять ферментні препарати, гормони і їх аналоги, вітаміни, які, не усуваючи причини захворювання, можуть забезпечити нормальну життєдіяльність організму протягом багатьох років. Наприклад, препарати інсуліну не впливають на вироблення інсуліну в острівцях підшлункової залози, але за умови постійного введення протягом усього життя хворого забезпечують нормальний обмін вуглеводів в його організмі.
5. Проведення профілактичної терапії, що призначають для попередження розвитку захворювань. Профілактичними засобами є деякі противірусні, дезінфікуючі препарати, вакцини, сироватки і т.д. Найбільш доцільно проведення фармакокінетичною оптимізації лікування у таких випадках:
 - 5.1. У хворих у важкому стані, коли терапевтичний ефект може бути досягнутий тільки за рахунок застосування максимальних дозувань препаратів. У цьому випадку значно звужується терапевтичний діапазон і збільшується ймовірність прояву побічної дії лікарських речовин. У першу чергу це відноситься до цитостатичних препаратів і антибіотиків.

5.2. При усуненні гострих станів. При цьому спочатку препарати вводяться в ударних (максимально допустимих) дозах, а потім проводиться тривала підтримуюча терапія. До таких препаратів належать: серцеві глікозиди, бронхолітики, гормони, антиконвульсанти, хіміотерапевтичні засоби (антибіотики, сульфаніламід та ін.).

5.3. При використанні препаратів, передозування яких супроводжується пригніченням життєво важливих центрів - судинного і дихального (засоби для наркозу).

5.4. При необхідності тривалого прийому ліків, особливо на тлі важких органічних захворювань. При цьому слід зазначити, що тривале призначення лікарських препаратів може призводити до зміни їх біотрансформації і кумуляції лікарських речовин і їх метаболітів в організмі. Особливу увагу слід приділити антигіпертензивним, в тому числі діуретичекім і антиангінальним, засобам, протиепілептичною і протипаркінсонічну препаратом, протимікробну засобам. При призначення лікарських препаратів з вузьким терапевтичним діапазоном. Фармакокінетична оптимізація при одноразовому призначенні лікарських засобів. Концентрація лікарської речовини в плазмі крові і його терапевтичний ефект залежать від способу його введення. Зазвичай системна біодоступність препарату залежно від способу введення визначаються наступним чином: внутрішньом'язове > підшкірне > пероральне введення. Швидкість надходження лікарських засобів в кров звичайно змінюється так: сублінгвальное, м'язове або ректальне > перорального > підшкірного введення. Спосіб введення залежить від форми лікарського препарату і бажаної швидкості розвитку терапевтичного ефекту. Залежність концентрації лікарського препарату в плазмі крові при його введенні в одній і тій же концентрації: (а) внутрішньом'язово, (б) підшкірно, (в) перорально. Зазвичай при збільшенні введеної дози лікарського засобу, зростає його концентрація в крові. Отже, збільшуючи або зменшуючи дозу введеного ліки, можна підвищити або знизити його концентрацію в місці дії.

Відповідно до цього можна підібрати першу дозу препарату, що вводиться. Типова залежність концентрації лікарського засобу в крові від введеної дози. Виділені лікарські засоби з дозо залежною кінетикою. Амоксицилін завдяки насиченому транспорту крізь кишечку стінку може мати низьку біодоступність. Нікардипін завдяки насиченню при системному метаболізмі має підвищену біодоступність. Карбамазепін завдяки індукції печінкових ферментів підвищує печінковий кліренс. Ацетомінофен завдяки інгібіції ферментів печінки зменшує печінкових кліренс.

При багаторазовому введенні лікарського речовини може спостерігатися індукція / інгібування ферментів, метаболізуючих препарат, що призводить до зміни його швидкості елімінації. Навіть якщо параметри метаболізму препарату не змінюються, дуже важливо підібрати кратність введення лікарської речовини і його дозування з тим, щоб його концентрація в будь-який момент часу перебувала в терапевтичному діапазоні. При цьому занадто часте введення лікарського засобу або призначення надмірно великих доз призводить до надмірного накопичення препарату в організмі, в результаті його концентрація перевищує мінімальну токсичну і розвиваються токсичні ускладнення терапії. Якщо препарат призначається занадто рідко або в надзвичайно малих дозах, то між введеннями лікарської речовини, його концентрація стає менше мінімальної терапевтичної, тобто активна речовина не діє, що призводить до зниження ефективності терапії. У найпростішому випадку потрібно, щоб весь час терапії концентрація лікарської речовини перебувала в терапевтичному діапазоні: перевищувала мінімальну терапевтичну і була нижчою мінімальної токсичної. У випадку можна вимагати мінімізації / максимізації площі під фармакокінетичною кривою, мінімізацією сумарної введеної дози препарату (для зниження вартості лікування) і т.д. Для коректної фармакокінетичною оптимізації лікування при першому прийомі лікарського препарату проводять визначення індивідуальних фармакокінетичних параметрів. Якщо лікарський препарат застосовується тривало, то для визначення індивідуальних

фармакокінетичних параметрів його призначають для прийому протягом кількох днів. Час припинення прийому препарату визначається його середнім часом напіввиведення (довідкова величина) або відповідає середньому часу, за який виводиться кількість препарату, що вдвічі перевищує його останню дозу. Перша доза підбирається з тим розрахунком, щоб концентрація лікарського препарату не перевищила мінімальну токсичну і в той же час виявилася вище мінімальної терапевтичної. Друга доза препарату підбирається так, щоб концентрація препарату в крові ніколи не була менше мінімальної терапевтичної. При цьому легше все підібрати режими введення фармакологічного препарату за допомогою ЕОМ. Аналогічним чином підбираються третя, четверта дози і т.д. Одне з основних завдань фармакокінетичною оптимізації лікування - Підбір інтервалів між введеннями лікарської речовини при його курсовому призначенні.

Інтервали між введеннями лікарського препарату залежать від періоду його полуелімінації і від передбачуваної інтенсивності проведеної терапії:

1. Фармакокінетична оптимізація при повторному призначенні лікарських засобів включає правильний підбір першої дози ліки і інтервалів між введеннями.
2. Перша доза підбирається з тим розрахунком, щоб концентрація ліки не перевищила мінімальну токсичну і в той же час виявилася вище мінімальної терапевтичної.
3. При правильно вибраному інтервалі між двома прийомами ліки його концентрація в крові не знижується менше мінімальної терапевтичної.

При тривалому призначенні лікарської терапії може спостерігатися зміна швидкості їх метаболізму ферментами печінки з- за їх індукції / інгібування як самим препаратом, так і іншими лікарськими засобами. Наприклад, при призначенні фенобарбіталу одночасно з дикумарином призводило до зменшення його максимальної концентрації в плазмі крові і відповідно - до зниження ефективності терапії. Причому цей ефект зберігався і деякий час після відміни фенобарбіталу. Тому при тривалій терапії, а також при

призначенні одночасно з основним лікарським засобом інгібіторів / активаторів біотрансформації препаратів необхідний терапевтичний лікарський моніторинг. Таким чином, основні цілі оптимізації фармакотерапії включають: підвищення ефективності терапії, зниження ймовірності розвитку побічних ефектів, поліпшення якості життя і прихильності до лікування пацієнтів, зниження вартості проведеної терапії. Режими дозування лікарських засобів Лікарські засоби найбільш часто використовують у клінічній практиці у фіксованих дозах і з фіксованими інтервалами, наприклад, 100 мг 3 рази на день. При такому режимі призначення стаціонарна плазмова концентрація препарату схильна коливань протягом доби, але в межах терапевтичних значень. Розмах коливань плазмової концентрації препарату і швидкість досягнення стаціонарного стану і залежатимуть від режиму призначення ліки. Режим дозування препаратів залежить від багатьох факторів: фармакокінетики (швидкості елімінації), широти терапевтичної дії, стану хворого та ін. Можливе призначення початкових, або навантажувальних, і підтримуючих доз ліків. Навантажувальна і підтримувальна дози можуть бути однаковими або різними. Це залежить від періоду напіввиведення препарату ($t_{1/2}$), Величини його терапевтичного індексу, необхідної швидкості отримання очікуваного ефекту. Навантажувальна доза пов'язана з підтримуючою двома параметрами - інтервалом дозування і $t_{1/2}$, Що в кінцевому підсумку визначає індекс акумуляції, або швидкість досягнення стаціонарного стану. Найбільш часто використовують інтервал дозування від 1 до 3 $t_{1/2}$ для препаратів з $t_{1/2}$ від 8 до 24 год. Призначення таких препаратів можна починати з підтримуючої дози. Однак, якщо є необхідність прискорити настання ефекту (наприклад, при прийомі серцевих глікозидів, антибіотиків), можна призначати навантажувальні дози, еквівалентні подвійній підтримуючої дозі. При цьому плазмова концентрація препарату досягає терапевтичного рівня вже після першої дози, а наступні коливання її C_{min} і C_{max} будуть еквівалентні одній або подвійній підтримуючої дозі. Наприклад, тетрациклін, що має $t_{1/2} = 8$

год, зазвичай призначають в дозах 250- 500 мг. Має сенс використовувати навантажувальну дозу - 500 мг, а потім давати по 250 мг кожні 8 год (тобто через один $t_{1/2}$). Якщо починати лікування з підтримуючої дози 250 мг кожні 8 год (тобто 3 рази на день), досягнення стаціонарної концентрації забезпечується тільки через 30 ч (3-4 $t_{1/2}$). Таким чином, використання навантажувальної дози (наприклад, в еквіваленті подвійний підтримуючої дози) через один $t_{1/2}$ виправдано для ліків з $t_{1/2}$ від 8 до 24 год; при цьому кратність становить 3 або 1 раз в добу. Якщо $t_{1/2}$ менше 8 або більше 24 год, використовують інші режими. Можна використовувати великі інтервали дозування, але при цьому підтримуючі дози повинні бути високими, щоб забезпечити належну мінімальну терапевтичну концентрацію в кінці міждозового інтервалу. Так, пеніцилін має короткий $t_{1/2}$ (близько 30 хв), але відрізняється дуже великою терапевтичною широтою; це дозволяє встановлювати інтервали дозування 4-6 год, але при цьому дози значно перевищують необхідні для створення терапевтичної концентрації, яка пригнічує основні мікроорганізми. Є принципи дозування ліків з періодом напіввиведення більше 24 год. Для таких ліків визначальними факторами у створенні режиму дозування є також терапевтична широта і зручність прийому. Лікарського засобу з великою терапевтичною широтою вимагають призначення через кожні 1-3 $t_{1/2}$. Ліки з малою терапевтичною широтою слід призначати через кожні $T_{1/2}$ або навіть частіше (можливо інфузійно). Наприклад, лідокаїн, який має $T_{1/2}$ близько 90 хв і невелику терапевтичну широту (концентрація, необхідна для антиаритмічного ефекту в 3 рази відрізняється від токсичної), призначають у вигляді інфузій. Період напіввиведення більше 24 год. Такі препарати дуже зручні для застосування, так як призначаються 1 р / добу, що підвищує комплаєнтність хворих. Їх початкова доза завжди дорівнює підтримуючої, але при цьому досягнення стаціонарного стану спостерігається тільки через кілька днів. Іноді потрібно більш швидко досягнення ефекту, у зв'язку з чим можливо використання навантажувальних доз. У такому разі застосування високих доз може бути

обмежене побічними ефектами внаслідок швидкого досягнення високих концентрацій препарату. Режими дозування ліків мають велике клінічне значення, від них багато в чому залежить ефективність лікування. Режим призначення дуже сильно впливає на комплаєнтність хворих. Найбільш часте прояв некомплаєнтності - пропуск доз або недотримання інтервалів між прийомами. Багаторазовий прийом ліків на добу більш часто призводить до пропуску доз, ніж прийом 1-2 р / добу. Разом з тим зменшення кратності дозування з відповідним збільшенням разової дози може не сприяти утриманню постійної концентрації препарату в плазмі крові протягом доби і приводити до значним її коливань. У разі пропуску доз переваги у препаратів, що вимагають багаторазового прийому на добу. Лікарські форми з контрольованим і уповільненим вивільненням Для забезпечення постійного рівня терапевтичної концентрації в плазмі крові іноді використовують лікарські форми з уповільненим вивільненням лікарської речовини і постійною швидкістю його надходження. Прикладом може служити теофілін, бронходилатуючий ефект якого визначається вузьким діапазоном концентрації в крові - 6-20 г / л. $t_{1/2}$ теофіліну становить 4 ч. При використанні звичайних форм всмоктування відбувається швидко, і для підтримки постійної терапевтичної концентрації необхідно на- значення препарату кожні 6 ч. Використання лікарських форм з контрольованим вивільненням з такою ж частотою дозволяє зменшити коливання концентрації всередині терапевтичного інтервалу. Крім того, призначення таких лікарських форм дозволяє збільшувати інтервали між прийомами до 12 год із збереженням терапевтичної концентрації. Терапевтичний лікарський моніторинг При проведенні терапевтичного лікарського моніторингу зазвичай передбачається, що концентрація лікарського засобу або його активного метаболіту в плазмі крові пропорційна викликається ефекту. Однак для ряду лікарських засобів, наприклад, протисудомних препаратів, це припущення не виконується. Більше того, терапевтичний ефект може бути пропорційний різним фармакокінетическим параметрами: площа під

фармакокінетичною кривою, швидкість зміни концентрації лікарського засобу і т.д. Ймовірно, тільки для токсичних ефектів ЛВ, пов'язаних з передозуванням, вірно припущення про чіткого зв'язку концентрації лікарського засобу або його метаболітів у плазмі з викликуваним відгуком організму. Таким чином, терапевтичний лікарський моніторинг не завжди дозволяє передбачити розвиток терапевтичної відповіді на проведену фармакотерапію, але завжди дозволяє передбачити (і при необхідності запобігти) розвиток токсичних ефектів лікарського засобу або його метаболітів, пов'язаних з передозуванням. Тим не менш, якщо зв'язок між концентрацією лікарського засобу або його метаболіту в плазмі крові його терапевтичним ефектом досить сильна, то терапевтичний моніторинг можна використовувати для оптимізації фармакотерапії. Таким чином, проведення фармакокінетичною оптимізації терапії дозволяє:

- підвищити ефективність проведеної терапії;
- знизити ймовірність розвитку побічних ефектів;
- врахувати можливі лікарські взаємодії, а також індивідуальні особливості пацієнта.

Фармакокінетична оптимізація терапії необхідна при проведенні комплексної терапії, а також при застосуванні лікарських засобів з вузьким терапевтичним діапазоном. Проведення фармакокінетичною оптимізації увазі наявність терапевтичного лікарського моніторингу, який дозволяє встановити концентрацію лікарської речовини в крові і, відповідно, підібрати режими терапії так, щоб весь час лікування концентрація лікарського речовини перебувала в терапевтичному діапазоні. Сукупність даних клінічних досліджень і терапевтичного лікарського моніторингу дозволяють лікарю в конкретній клінічній ситуації проводити оптимізацію терапії, «направляючи лікування до максимальної користі хворого », як це декларується в клятві Гіппократа. Зрештою індивідуальний підхід до призначення лікарської терапії дозволяє здійснювати основний принцип медицини: лікувати не хворобу, а хворого.

5. МЕХАНІЗМИ ВЗАЄМОДІЇ ЛІКАРСЬКИХ ЗАСОБІВ З РЕЦЕПТОРАМИ

Фармакодинаміка (грец. *pharmakon* – ліки, отрута, зілля; *dynamis* – сила) являє собою комплекс змін в організмі під впливом лікарських засобів. Головне завдання фармакодинаміки – вивчення механізму дії ліків і, в першу чергу, первинної фармакологічної реакції. В основі первинної фармакологічної реакції є перенесення протонів і електронів з одної речовини на іншу, що здійснюється декількома типами хімічних зв'язків.

Фармакологічний ефект – це результат взаємодії між медикаментами і організмом, який починається з впливу лікарської речовини на мішені або рецептори клітини. Далі відбуваються зміни по типу гальмування (пригнічення) або збудження (стимуляції) функції і обміну речовин в тканинах і органах. При розгляді взаємодії ліків і організму необхідно визначити поняття первинної фармакологічної реакції, механізм якої базується на підсиленні чи пригніченні біофізичних, хімічних, біохімічних і фізіологічних процесів в клітинах. Для фармакологічного ефекту лікарська речовина повинна вступити в зв'язок з біомолекулами клітин організму. Такий вплив визначає механізм дії ліків. Механізм дії – спосіб, за допомогою якого досягається фармакологічний ефект препарату.

Найбільш універсальний тип зв'язків Ван-дер-Ваальсові, які виникають між будь-якими двома атомами, що входять в препарат і біомолекулу, коли останні знаходяться на дуже близькій відстані (не більше 0,2 нм.). Водневі зв'язки мають найбільш важливе значення в дії фармакологічних засобів і виникають тільки в тому випадку, коли атом, що приймає участь в їх утворенні, розміщений на одній прямій з групою – ОН або – NH і на відстані не більше 0,3 нм.

Важливу роль в фармакологічних і біохімічних реакціях відіграє іон-дипольний зв'язок, що орієнтує молекули препарату відносно функціонально активної групи ферменту або рецептора. Для багатьох неіонізованих молекул лікарських засобів характерним є дипольний момент. Деякі атоми мають частковий позитивний або негативний заряд. Таким чином виникає полярність молекул. Диполь - дипольні зв'язки приймають участь в фіксації лікарської речовини на функціональній групі рецептора.

Найбільш міцним зв'язком є ковалентний, що утворюється між двома атомами за рахунок загальної пари електронів. Власне до резонансу електронів між атомами відносять енергію ковалентного зв'язку, яка виникає при взаємодії миш'яку з SH – місткими ферментами, фосфорорганічних речовин з холінестеразою, бісмуту та ін. важких металів з білками.

Першочерговим етапом реакції між ліками і тканинами організму є абсорбція, в основі якої є утворення Ван-дер-Ваальсових, або водневих, або іонних, або дипольних зв'язків. Певно, медикамент притягується рецептором, потім відбувається орієнтація його молекули і, нарешті, фіксація на рецепторному полі. Таким чином, специфічна, характерна відповідь клітини органа або організму в цілому розвивається слідом за абсорбцією на рецепторі. Якщо за абсорбцією відбувається утворення ковалентних зв'язків, то має місце досить міцна фіксація речовини на рецепторі, видалити яку фізіологічним розчином практично не можливо. Афінітет – це здатність лікарських засобів зв'язуватися з рецептором, що веде до утворення комплексу «речовина-рецептор». Властивість препарату при взаємодії з рецептором стимулювати його і викликати ефект – має назву внутрішньої активності. Лікарські засоби, які при взаємодії з рецепторами викликають біологічний ефект, називають **агоністами** (викликають активацію або пригнічення функції клітини). Лікарські засоби, які при взаємодії з рецепторами не викликають їх стимуляції, називають **антагоністами**, і вони не мають внутрішньої активності. При дії препарату як агоністу на один підтип рецепторів і як антагоністу – на другий, його визначають як **агоніст-антагоніст** або **синергоантагоніст**.

6. ВИДИ ДІЇ ЛІКАРСЬКИХ ЗАСОБІВ

Розрізняють **пререзорбтивну (місцеву) і резорбтивну** дію лікарських засобів. Під **пререзорбтивною** дією розуміють комплекс ефектів, що виникають на місці застосування лікарського засобу. Місцево діють речовини, які застосовують у вигляді присипок, мазей, паст, лініментів, розчинів. Багато лікарських засобів при місцевому застосуванні можуть всмоктуватись в кров (лідокаїн, ультракаїн).

Резорбтивною називають дію лікарських засобів після всмоктування їх і потрапляння в кров. Так діє більшість лікарських засобів. Наприклад, аміназин спричиняє дію переважно на нервову систему, а дигоксин на серцево-судинну. Резорбтивна дія є *прямою*, коли ефект зумовлений безпосереднім впливом речовини на орган – мішень. Наприклад, строфантин підвищує скоротливу здатність серцевого м'яза безпосереднім впливом на міокард. *Непряма* (опосередкована) дія обумовлена зміною функції іншого органу під впливом препарату. Наприклад, строфантин зменшує задишку і ціаноз тканин у хворих з серцевою недостатністю. Це обумовлено збільшенням насосної функції серцевого м'яза, а не впливом на органи дихання.

Пряма і непряма дія можуть бути *протилежно спрямовані*. Наприклад, кофеїн викликає тахікардію за рахунок прямого стимулюючого впливу на кардіоміоцити і брадикардію внаслідок центрального збуджувального впливу на блукаючий нерв. Однією з різновидностей непрямої дії є *рефлекторна*, коли при подразненні лікарською речовиною рецепторів (рефлексогенних зон) одних органів кінцеві ефекти визначаються з боку інших органів, пов'язаних з першими складними рефлекторними механізмами. Наприклад, н-холіноміметик лобеліну гідрохлорид, подразнюючи рецептори в ділянці синокаротидної зони, сприяє рефлекторному збудженню дихального і судинорухового центрів довгастого мозку. При сублінгвальному застосуванні валідолу подразнюються рецептори порожнини рота, а рефлекторно розширюються вінцеві судини. Подразнення рецепторів шкіри гірчичниками викликає розширення її судин і, рефлекторно, судин внутрішніх органів, зокрема бронхів і легень.

Дія лікарських речовин може бути загальною (неспецифічною) або вибірковою (специфічною). Про **загальну дію** говорять, коли фармакологічний агент виявляє вплив на більшість органів і тканин організму (наприклад, анаболічні гормональні препарати, біогенні стимулятори). Якщо ефект виявляється з боку точно визначених структур або органів – це **вибіркова дія**. Так, серцеві глікозиди вибірково впливають на серцевий м'яз, аналептики – на дихальний і судинноруховий центри довгастого мозку. блокують

холінорецептори кінцевих пластинок, викликаючи розслаблення скелетних м'язів. Дія препарату празозіна пов'язана з вибіркоким блоком постсинаптичних α_1 -адренорецепторів, що призводить, у решті решт, до зниження артеріального тиску. Основою вибіркоковості дії лікарського засобу (селективності) є спорідненість (афінитет) речовини до рецептора, що визначається наявністю в молекулі цих препаратів певних функціональних угруповань і загальною структурною організацією речовини, найбільш адекватною для взаємодії з даними рецепторами, тобто **комплементарністю**.

Зрозуміло, що такий поділ умовний. Вірніше говорити про *переважну дію*.

Переважаюча дія не завжди пов'язана з накопиченням лікарського засобу в певних органах чи тканинах. Наприклад, серцеві глікозиди накопичуються в надниркових залозах (більше 90%), але практично не впливають на них, проте малі концентрації, зосередженні в міокарді, зумовлюють терапевтичний ефект.

Основна (головна) дія – це фармакологічний ефект препарату, який зумовлює лікувальну дію. Наприклад, клофелін знижує артеріальний тиск (основна дія) і одночасно викликає сухість слизової оболонки ротової порожнини, носу (побічна дія).

Розрізняють **оборотну і необоротну дію** лікарських засобів. У першому випадку функція клітин і тканин відновлюється через певний проміжок часу. Так діють місцеві анестетики, снодійні, анальгетичні засоби та ін. Необоротна дія ліків обумовлена деструкцією ферментів, клітин і тканин. Таку дію мають фосфорорганічні інгібітори холінестерази (фосфакол, хлорофос), які викликають необоротні (деструктивні) зміни ферменту. Необоротний ефект дії мають препарати проти бородавок, мозолів, пухлин.

Важливою характеристикою фармакодинаміки є вибірковість або селективність дії. Коли говорять про дію ліків, то мають на увазі основний ефект. Наприклад, морфін – болезаспокійливий засіб; крім того цей препарат пригнічує дихальний і кашльовий центри, викликає сонливість, ейфорію, запор, звуження

зіниць і т.д. тому правильніше говорити про фармакологічний спектр дії медикаменту.

Головна і побічна дія

Головна дія — терапевтичні ефекти лікарських засобів, тобто ті ефекти, на які розраховує лікар (провізор) при призначенні даного препарату

Побічна дія — небажана для здоров'я при умові, що не може бути виключений зв'язок між реакцією та застосуванням лікарського засобу. Побічна дія може бути:

- Передбачуваною, тобто передумовленою інструкцією для медичного застосування;
- Непередбачуваною — непередумовленою інструкцією для медичного застосування;
- Серйозна, що веде до госпіталізації, втраті працездатності;
- Несерйозна (не веде до вищезазначених патологічних станів);
- За ступенем вірогідності (певна, вірогідна, можлива, сумнівна).
- Реакція, що виникає паралельно з головною (лікувальною) дією, не є небезпечною для життя, а іноді застосовується у якості головної дії.

Фармакодинамічні ефекти одного і того ж лікарського засобу можуть виявитися головними або побічними при різних захворюваннях. Так, при лікуванні бронхіальної астми головна дія адреналіну — розширення бронхів, при гіпоглікемічній комі — посилення глікогенолізу і підвищення вмісту глюкози в крові.

Побічні реакції спостерігаються при прийомі багатьох лікарських засобів. Частота їх при амбулаторному лікуванні досягає 10-20 %, а 0,5- 5 % хворих потребують госпіталізації через ускладнення фармакотерапії.

7. ПОБІЧНА ДІЯ ЛІКАРСЬКИХ ЗАСОБІВ

Для позначення ускладнення лікарської терапії застосовують різні терміни, "побічна дія ліків", "лікарська хвороба", "непереносимість ліків", "лікарська

алергія", "хвороби від ліків", "медикаментозна патологія", "велика лікарська хвороба" та ін. Небажані побічні реакції, які викликають лікарські засоби, слід об'єднати під збірним поняттям – "ускладнена фармакотерапія" (або "побічна дія ліків"). Доповнене визначення ВООЗ, що враховує ступінь тяжкості несприятливих реакцій на лікарські препарати, а також реакцій на контамінанти (наприклад, у фітопрепаратах) і, вірогідно, неактивні ексципієнти (наприклад, консерванти), наступне: **побічні реакції**, або несприятливі лікарські реакції — це шкідливі реакції, що виникають у результаті втручання, пов'язаного з використанням лікарського продукту, що роблять продовження його прийому небезпечним і вимагають профілактики, специфічного лікування, зміни режиму дозування або відміни препарату.

Терміни «побічні (несприятливі) реакції» і «побічні (несприятливі) ефекти» взаємозамінні, проте слово «реакції» використовують для характеристики відповіді пацієнта, а «ефекти» — властивостей лікарського препарату.

Токсичні ефекти, на відміну від побічних, розвиваються у результаті перевищення дози лікарського засобу і не виникають при застосуванні звичайних терапевтичних доз. При цьому міра їх вираженості дозозалежна (наприклад, головний біль при прийомі блокаторів повільних кальцієвих каналів).

Ризик розвитку побічних ефектів при використанні різних лікарських препаратів варіабельний. Наприклад, при вживанні ністатину вірогідність побічних ефектів практично дорівнює нулю, а при використанні імунодепресантів або цитостатиків — дуже велика. Щорік збільшується число людей, що не переносять від одного до декількох лікарських засобів. Побічні ефекти виникають у 18-40 % пацієнтів, що приймають лікарські препарати, але служать приводом звернення до лікаря лише у 4-6 % випадків (0,3-5 % з них необхідна госпіталізація, у т.ч. 3% — у відділення інтенсивної терапії).

- Частота розвитку побічних реакцій та їх тяжкість залежать від індивідуальних особливостей пацієнта, його статі та віку, тяжкості

основного і супутнього захворювань, фармакодинамічних і -кінетичних характеристик лікарського засобу, його дози, тривалості використання, шляху введення, а також можливої взаємодії ліків при комбінованому застосуванні.

- Одна з ключових причин збільшення кількості побічних реакцій — нераціональне та необґрунтоване вживання лікарського засобу (лише у 13-14% випадків воно виправдано, в 23% — сумнівно і в 63-64% — недоцільно).

- Зростанню ускладнень фармакотерапії сприяє також все більше поширення самолікування.

Основні класифікації побічних ефектів ЛС.

- По прогнозованості:

- Прогнозовані (очікувані) — обумовлені фармакологічною дією лікарського засобу. Вони розвиваються часто (складають 80% всіх побічних реакцій), дозозалежні і мають певну клінічну картину (наприклад, артеріальна гіпотензія при прийомі β -адреноблокаторів, лікарський паркінсонізм при курсовому застосуванні хлорпромазину, артеріальна гіпертензія при прийомі глюкокортикоїдів).

- Непрогнозовані (неочікувані) — не пов'язані з фармакологічною дією лікарського засобу. Вони не дозозалежні, розвиваються значно рідше прогнозованих, зазвичай обумовлені порушеннями імунної системи та дією зовнішніх чинників середовища і не мають певних клінічних проявів.

- За характером виникнення — прямі і опосередковані.

- За локалізацією проявів — місцеві і системні.

- За плином:

- *Гострі форми*, що розвиваються протягом перших 60 хв після прийому лікарського засобу (наприклад, анафілактичний шок, важкий бронхоспазм, гостра гемолітична анемія, блювота).

- *Підгострі форми*, що розвиваються через 1-24 год після прийому

лікарського засобу (наприклад, сироваткова хвороба, алергічні васкуліти, діарея).

— *Латентні форми*, що виникають через 2 доби і пізніше після прийому лікарського засобу (наприклад, шкірні висипання, відстрочені дискінезії ШКТ, органотоксичність).

В клініко-фармакологічному аспекті їх доцільно розділити на 7 груп.

1. Алергічні реакції негативного і сповільненого типу – зміни тонуусу і проникності стінки судин, артрити, астматичні напади, кропив'янка, дерматомізит та ін. колагінози, фотосенсибілізація, риніт, кон'юнктивіт, зміни крові (еозинофілія, лейкопенія, лейкоцитоз та ін.), вісцерити (міокардит, нефрит, енцефаліт), виразково-некротичні ураження стінки травного каналу, імуноалергічні реакції (гемолітична анемія), анафілактичний шок, ангіоневротичний набряк. Такі ускладнення найчастіше викликають препарати золота – 30-40%, пеніциліни – 5-55%, протитуберкульозні засоби – 8-45%, протисудомні препарати – 5-20%, сульфаніламідні – 2-19%, броміди – 4-5%, препарати йоду – 4-5%, цефалоспорини – 2-4%, місцеві анестетики – 1-3%, вітамінні препарати – 2-3%, інші препарати – 1-10%. Такі коливання алергічних реакцій на введення ліків обумовлені різного ступеня алергізацією організму хворих, а також якістю препаратів, тривалістю та умовами зберігання. Так відомо, що тетрацикліни рідко викликають алергічні реакції, але при неправильному зберіганні і прийманні препарату з простроченим терміном зберігання, цей медикамент викликає алергічні реакції.

2. Фармакотоксичні реакції, що обумовлені абсолютним або відносним передозуванням лікарських засобів. Ці ускладнення проявляються симптомами, що характеризують фармакодинамічні властивості речовин (сухість у порожнині рота під час лікування атропіном або невротичний ефект резерпіну у хворих на гіпертонічну хворобу). До фармакологічних впливів ліків на організм належать виразкові ураження слизової оболонки травної системи, зміна кількості формених елементів крові, порушення функцій паренхіматозних органів, серцево-судинної системи, розвиток пухлин, вплив на слуховий нерв, на плід. До

цієї групи слід віднести неврогенні і психогенні реакції (гіперреактивність, парадоксальні емоційні психози, галюцинації та ін.), неспецифічні властивості медикаменту: вплив на плід при вагітності (ембріотоксичність, тератогенний ефект, фетотоксичність), а також канцерогенна, мутагенна дія.

3. Зміна імунобіологічних властивостей організму (ослаблення імунних реакцій, що проявляється суперінфекцією, почастищенням рецидивів інфекційних захворювань, дисбактеріозом, кандидомікозом, стафілококовим ураженням шкіри та інших органів). Такі ускладнення фармакотерапії викликають антибіотики, сульфаніламід, імунодепресанти, протипухлинні препарати.

4. Ускладнення, зумовлені генетичними ензимопатіями. При генетичних ензимопатіях ефективність медикаментів може суттєво змінюватись. Наприклад, значною мірою пролонгується курареподібна дія дитиліну при генетично обумовленій недостатності бутирилхолінестерази, що викликає гідроліз молекули релаксанту.

5. Синдром відміни, який спостерігається при тривалому застосуванні і раптовій відміні кортикостероїдів, інсуліну, антикоагулянтів, трициклічних антидепресантів, невротиків, барбітуратів, блокаторів різних рецепторів. Наприклад, бета-адреноблокатори (анаприлін, метопролол, атенолол та ін.) застосовують для лікування артеріальної гіпертонії. При раптовій відміні цих препаратів може бути значне підвищення артеріального тиску з розвитком гіпертонічного кризу. Для упередження синдрому відміни такі медикаменти відмінюють поступово або розробляють нові препарати, які позбавлені цього ускладнення. До цієї групи ускладнень відносяться також явища лікарської залежності (морфін, алкоголь, транквілізатори).

Кортикостероїди (преднізолон, триамцинолон і ін.) при тривалому застосуванні для лікування бронхіальної астми, ревматизму та інших колагенозів викликають атрофію наднирників внаслідок пригнічення виділення природного стимулятора наднирників – адренкортикотропного гормону. Для упередження атрофії наднирників при проведенні фармакотерапії глюкокортикоїдами вводять

кортикотропін або застосовують глюкокортикоїди з мінімальною резобтивною активністю.

6. Побічні ефекти хронофармакологічного генезу, а саме, значне підвищення або зменшення ефективності препарату протягом доби, місяця, сезону, року. Глюкокортикоїди доцільно призначати вранці, коли потреба в гормонах збільшується, а після обіду – не призначати. Блокатори H^2 – гістамінових рецепторів (ранітидин, фамотидин) застосовують на ніч, коли спостерігається активація діяльності залоз шлунка.

7. Ускладнення, що виникають внаслідок фізико-хімічної (реакції між медикаментами в водних розчинах, в біологічних рідинах) та фармакологічної взаємодії ліків. Наприклад, препарати кальцію (кальцію хлорид, кальцію глюконат, кальцію гліцерофосфат) утворюють в кишечнику важкорозчинні комплекси з тетрациклінами і тим самим значною мірою зменшують хіміотерапевтичний ефект антибіотиків.

Класифікація побічних реакцій, що враховує дозу, тривалість застосування та віддалені реакції:

- 1) Дозозалежні, органотоксичні (тип А);
 - a) Пов'язані з фармакологічною активністю – фармакологічними властивостями (трициклічні антидепресанти); фармацевтичними змінами (інтоксикація фентоїном в Австралії в 1961 р. при зміні одного наповнювача); фармакокінетичні (швидкі і повільні ацетилятори);
 - b) При передозуванні лікарських засобів (гіпоглікемія при передозуванні інсуліну);
 - c) При взаємодії лікарських засобів (рабдоміоліз при взаємодії статинів і фібратів).
- 2) Не пов'язані з дозо залежною реакцією (типу В);
 - a) Імунологічні – алергія на препарати (бензилпеніцилін), дисбактеріоз (тетрациклін);
 - b) Псевдоалергічні (висипи на кислоту ацетилсаліцилову при відсутності імунних змін);

- с) Фармакогенетичні (ідіосинкразія, генетично обумовлена патологічна реакція, що пов'язана зі спадковими дефектами ферментних систем (новокаїн));
- 3) При тривалому застосуванні;
 - а) Адаптивні зміни (тривалий прийом β -адреноміметиків при бронхіальній астмі веде до десенситизації рецепторів);
 - б) Формування феномену «віддачі» (снодійні) та «відміни» (глюкокортикоїди);
 - с) Органо- та системні токсичні ефекти (хлорохін викликає ретинопатію та сліпоту);
- 4) Віддалені побічні реакції;
 - а) Бластомні (канцерогенні);
 - б) Пониження фертильності (імпотенція), мутагенність, тератогенність, ембріотоксичність, фетотоксичність, проникнення в грудне молоко.

Перебіг ускладнень може бути гострим і хронічним, форма – легкою, середньої тяжкості і тяжкою. Зараз класифікують побічні реакції на серйозні, несерйозні, передбачені, непередбачені. Крім того виділяють побічні реакції, які залежать, не залежать від дози, залежать від тривалості дії і адаптивних реакцій та відстрочені.

Профілактика побічної дії ліків один із способів подальшого підвищення ефективності медикаментозної терапії. За дотримання належної обережності і всебічного врахування дії лікарських засобів 70-80% ускладнень фармакотерапії можна уникнути чи звести до мінімуму. Для профілактики ускладнень фармакотерапії потрібно дотримуватись таких правил:

1. Обов'язково з'ясувати у кожного хворого медикаментозний анамнез (переносність лікарських засобів), а в разі потреби проводити спеціальні дослідження для встановлення можливої підвищеної чутливості до призначеного препарату.
2. Лікарські засоби слід призначати тільки за показаннями, в оптимальних дозах, краще per os, по можливості уникати ін'єкцій.

3. Не слід застосовувати одночасно декілька лікарських засобів з однако-вим механізмом дії, тому що поліпрагмазія підвищує ризик виникнення побічних ефектів комбінованої медикаментозної терапії. Використання декількох медикаментів однакової дії можливе тільки в умовах попереднього встановлення характеру фізико-хімічної та фармакологічної взаємодії одночасно призначува-них хворому препаратів.

4. Складати обгрунтовану схему – план медикаментозного лікування для кожного хворого. При легких формах захворювання посилена фармакотерапія недопустима.

5. Антибіотики і препарати фторхінолонів, які найбільш широко застосовують останнім часом в клінічній практиці, можуть викликати побічні ефекти, тому їх слід призначати з урахуванням етіології хвороби, виду і властивостей мікроорганізмів, а також їх чутливості до протимікробного препарату.

6. Широко застосовувати метод "прикриття" побічної дії лікарських засобів іншими препаратами. Наприклад, використовувати препарати калію – для зменшення токсичної дії серцевих глікозидів.

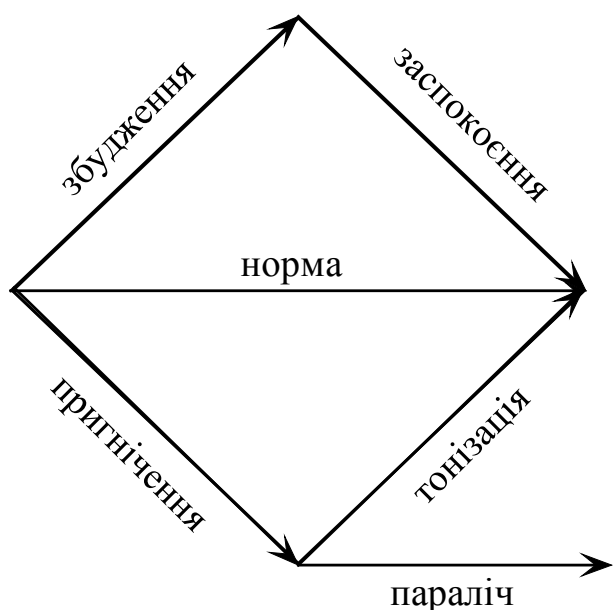
8. СПОСОБИ (ПРИНЦИПИ) ДІЇ ТА ТИПИ ДІЇ ЛІКАРСЬКИХ ЗАСОБІВ.

Виділяють наступні способи (принципи) дії лікарських засобів: фізичні (активоване вугілля адсорбує токсичні речовини екзогенного та ендogenous походження); фізико-хімічні (внаслідок комплексоутворення серцевих глікозидів з кальцієм, змінюється їх конформація та афінитет рецептору; внаслідок комплексоутворення резерпіну з норадреналіном порушуються процеси депонування норадреналіну); біохімічний (інгібітори MAO – піразидол сприяє накопиченню адреналіну), конкурентний (сульфаніламіді конкурують з пара-амінобензойною кислотою).

Типи дії характерні для груп препаратів, що впливають на певні системи і органи. Так, медикаменти, що діють на ЦНС, володіють заспокоюючим, пригнічуючим, паралізуючим, тонізуючим, стимулюючим ефектом.

Не дивлячись на велику кількість лікарських засобів, всі зміни, що

викликаються ними в організмі, однотипні. Виходячи з поняття норми реакції, розрізняють 5 типів змін, що спричинені фармакологічними засобами (за Н. Вершиніним):



Збудження — підвищення функції вище за норму: позитивне збудження — скорочення міометрія під впливом препаратів споринї, що застосовуються у високих дозах для зупинки маткової кровотечі; негативне збудження — судоми при отруєнні стрихніном, камфорою.

Заспокоєння — повернення збудженої функції до норми: зниження температури тіла жарознижуючими засобами при лихоманці, зменшення болю під впливом анальгетиків.

Пригнічення — зниження функції нижче за норму: позитивне пригнічення — втрата свідомості, приглушення рефлексів і зниження тону скелетних м'язів при наркозі; негативне пригнічення — гальмування дихального центру при дії наркозних, снодійних засобів, наркотичних анальгетиків.

Тонізація — повернення пригніченої функції до норми: поліпшення діяльності дихального і судинорухового центрів при дихальній недостатності, колапсі, шоці під впливом камфори, кофеїну і інших аналептиків; посилення скорочень декомпенсованого міокарду у хворих, що отримують серцеві глікозиди.

Параліч — припинення функції: позитивний параліч — зворотне усунення больової чутливості при дії сильних місцевих анестетиків, повне розслаблення скелетної мускулатури, що викликається міорелаксантами; негативний параліч — незворотний параліч дихального центру після його збудження атропіном і аналептиками у токсичних дозах.

9. МОЛЕКУЛЯРНІ МЕХАНІЗМИ ФАРМАКОЛОГІЧНОЇ РЕАКЦІЇ

Реакція медикаменту з біологічним субстратом – лігандом формує фармакологічну дію, яка проявляється лікувальним ефектом. На своєрідність (“фізіономію”) останнього впливають наступні чинники:

1. Фізичні, хімічні, фізико-хімічні, квантово-фармакологічні властивості, наявність ізомерії фізіологічно активної речовини препарату. Фармакологічні властивості пентоксифіліну обумовлені наявністю в молекулі 7 функціонально активних груп.

2. Середовище (наявність білка, органічних кислот, біометалів, рН, температури та ін.), де відбувається взаємодія між ліками тканинами організму.

3. Фізіологічні та біохімічні властивості клітинних структур – рецептори біомембрани, амінокислоти, ліпіди, вуглеводи, аденілові нуклеотиди, нікотинамідні коферменти, біометали, а також внутрішньоклітинної води.

4. Фізіологічний, патологічний стан організму та особливості обміну речовин в організмі.

5. Механізм фармакологічної реакції (лікувальна або токсична дія) медикаменту являє собою перенос електронів і протонів з лікарського засобу на тканинні структури (рецептори, ферменти та ін.), а також з рецепторів на фізіологічно активну речовину препарату.

10. ЗАЛЕЖНІСТЬ ФАРМАКОЛОГІЧНОГО ЕФЕКТУ ВІД ДОЗИ ЛІКАРСЬКОГО ЗАСОБУ

Для кількісної і якісної характеристики дії медикаментів застосовують такі поняття як **максимальний лікувальний ефект, його варіабельність і вибірковість**. Дію лікарського засобу в часі можна поділити на латентний період, час максимального лікувального ефекту та його тривалість. Кожний з

етапів обумовлений певними фізико-хімічними, фізіологічними і біохімічними процесами в клітинах і органах.

Так латентний період визначається в основному шляхом введення, швидкістю всмоктування і розподілу ліків в органах і тканинах, і в меншій мірі – його швидкістю біотрансформації і екскреції. Тривалість дії обумовлена переважно особливостями депонування, швидкістю виведення медикаменту з організму.

Певна доза (або концентрація) лікарського засобу викликає в організмі фармакологічний ефект, який вимірюється кількісно. Відоме *правило доз*: малі дози збуджують функції органів, середні – посилюють їх, великі – пригнічують і надмірні – паралізують.

Ефект дії ліків залежить від його дози. В ряді випадків існує пряма залежність між дозою, концентрацією і ефектом. Однак на практиці пряма залежність між концентрацією речовини в сироватці і величиною ефекту спостерігається не часто в зв'язку з тим, що на лікувальну дію впливає багато факторів з боку ліків і організму. Так, зниження або підвищення артеріального тиску може бути результатом не тільки дози, шляхів введення, фармакокінетичних параметрів, механізму дії, а й зміною серцевої діяльності, тону судин, об'єму циркулюючої крові і нервової регуляції, рівня артеріального тиску, а також одночасних чи послідовних їх поєднань.

Ефект, викликаний певною дозою лікарської речовини, залежить також від: кількості метаболітів, що утворюються в процесі біотрансформації, частці активних ізомерів і швидкості їх метаболізму в печінці, реактивності відповідних рецепторів, характеру захворювання та ін. В зв'язку з цим крива доза – ефект може бути прямою, зігнутою догори або вниз, сигмовидного типу. Якщо вичлени якийсь один компонент, то крива доза – ефект набуває певного характеру з параметрами, що відображають силу і максимальну ефективність. У багатьох біологічних системах із збільшенням дози ефект зростає до певної величини ("стелі"), подальше збільшення дози вже не викликає наростання ефекту, а нерідко, навпаки, зменшує його. В інших випадках певна доза діє за принципом "все або нічого" (наприклад, судоми, анестезія).

В залежності від характеристики кривої доза – ефект (розміщення, кут нахилу, форма кривої) можна судити про силу дії ліків, фармакокінетичних показниках (всмоктування, розподіл, перетворення і виведення), а також про спорідненість ліків з рецепторами. Для порівняння сили дії двох і більше засобів використовують відносну силу їхньої дії – визначення еквіефективних (еквівалентних) доз. Характер під'йому кривої доза – ефект в якійсь мірі характеризує механізм дії ліків, а максимальний ефект – внутрішню активність препарату. Аналіз кривих доза – ефект морфіну гідрохлориду і парацетамолу переконливо показує, що морфіну гідрохлорид має достатню внутрішню активність, щоб зняти сильний і слабкий біль, в той час як парацетамол навіть в максимальних дозах здатний без виявлення токсичних проявів зняти лише больовий синдром середньої важкості неврологічного походження.

У зв'язку з існуванням індивідуальних відмінностей фармакологічні дослідження проводять на великих популяціях біологічних об'єктів. Звичайно при вивченні кількісної залежності доза → ефект → відповідь визначають ту дозу, яка викликає ефект у 50% представників певної популяції. Це *середня доза*, яка залежно від досліджуваного ефекту може бути ефективною (ED_{50}). Порівнюючи ефективну і летальну дози, можна визначити небезпечність даного препарату за допомогою терапевтичного індексу (Ti):

$$Ti = \frac{LD_{50}}{ED_{50}}$$

де Ti – терапевтичний індекс, LD_{50} – доза речовини, що викликає загибель половини піддослідних тварин, ED_{50} – доза, що викликає ефект у 50% випадків. Ці результати одержують в дослідах на тваринах, потім екстраполюють на хворого.

Однак на практиці цей індекс недостатньо характеризує небезпечність певних лікарських речовин. Припустимо, що дози двох фармакологічних речовин, що викликають наркоз у 99% піддослідних тварин, дають різну летальність – 10 і 1%. Логічно думати, що остання речовина небезпечніша за першу. Тому для оцінки небезпечності речовини частіше використовують коефіцієнт, названий

фактором надійної безпеки (ФН/Б), - відношення дози, яка викликає загибель (а у людини – токсичні ефекти) в 1% випадків, до дози, ефективної у 99% випадків:

$$ФНБ = \frac{LD_1}{ED_{99}}$$

У разі зміни дози (концентрації) лікарської речовини змінюється не тільки сам ефект, а й швидкість досягнення його. Таким чином, доза визначає не тільки кількісні, а й якісні зміни фармакологічного ефекту.

11. ЗАЛЕЖНІСТЬ ФАРМАКОЛОГІЧНОГО ЕФЕКТУ ВІД ЛІКАРСЬКОЇ ФОРМИ

У медичній практиці лікарські засоби призначають у вигляді певних лікарських форм (пасти, мазі, гелі, розчини, таблетки, свічки тощо), що може суттєво відбиватися на дії активної речовини. Останнім часом розроблено нові лікарські форми (мікрокапсули, мікродраже та ін.), які забезпечують рівномірний і тривалий терапевтичний ефект. Наприклад, сустак є мікрокапсульованою формою нітрогліцерину, яка сприяє подовженню ефекту препарату. Захисні оболонки, що використовують для виготовлення цих форм, можуть бути підібрані таким чином, щоб активна речовина вивільнювалася в різних ділянках травного каналу. Такі лікарські форми маскують неприємний смак лікарської форми медикаменту, забезпечують тривалість ефекту, можливість комбінації несумісних компонентів, збереження їх стабільності у разі чутливості до вологи, світла та інших чинників.

Між лікарськими речовинами і основами таких лікарських форм, як мазі, пасти, супозиторії, тощо існують складні взаємозв'язки. У деяких випадках основа втрачає свою індиферентність і перетворюється на важливу складову частину лікарської форми, що значною мірою визначає ефект лікарського засобу. Наприклад, силікони, порівняно з іншими мазьовими основами, найкраще зберігають активність пеніциліну, а саліцилова кислота виявляє більшу кератолітичну дію і краще всмоктується при використанні гідрофільно-емульсійних основ.

12. КОМБІНОВАНА ДІЯ ЛІКАРСЬКИХ ЗАСОБІВ

Для посилення терапевтичного ефекту, скорочення терміну лікування і запобігання ускладненням застосовують різні комбінації лікарських засобів. При цьому вибирають засоби, які впливають на етіологічні чинники, патофізіологічні процеси, регуляторні механізми індивідуально для кожного хворого. Хворим на гіпертонічну хворобу призначають засоби, що впливають на кору великого мозку, підкоркові структури, судинноруховий центр, периферичні ганглії, м'язи стінки судин чи її рецептори, ренін-ангіотензинну систему, скоротливість міокарда, а також засоби, що зменшують об'єм позаклітинної рідини (діуретики) та ін. Раціональне поєднання засобів цих груп дає можливість швидше знизити артеріальний тиск і підтримувати його стабільність, уникнути токсичних ефектів.

Іноді лікарські засоби комбінують для послаблення небажаних ефектів самої фармакотерапії або запобігання їм. Так, за тривалого застосування тіазидівих сечогінних засобів, щоб відновити втрати калію, призначають відповідні препарати (наприклад, панангін) або комбінують тіазиди з калійзберігаючими діуретиками.

У разі комбінованого застосування лікарських засобів основні ефекти їх, як правило, змінюються. Це відбувається за рахунок взаємодії засобів на рівні фармакокінетичних процесів (всмоктування, розподіл, перетворення і виділення) або сумачії їхньої дії, тобто на рівні фармакодинамічних реакцій.

Якщо дві речовини діють в одному напрямі, то таке явище називають **синергізмом** (від грец. *synergos* – діючий разом; *syn* – разом, *ergo* - працюю). При цьому кінцевий ефект може бути простою сумою ефектів кожної речовини окремо. У такому випадку говорять про сумарну, або *аддитивну* (від лат. *additio* – додавання) дію.

Якщо речовини, що комбінуються, позначити буквами А і Б, а їх дію (умовно) –1, то сумарний ефект можна виразити так:

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

Аддитивна дія спостерігається переважно при *прямому синергізмі*, коли лікарські речовини діють на одні й ті самі рецептори (наприклад, адреналін і норадреналін; місцеві анестетики).

Якщо кінцевий результат застосування двох лікарських засобів більший від суми ефектів кожної речовини окремо, то має місце *потенціювання* (від англ. *potentiate* – посилювати), або *супераддитивна дія*:

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

Звичайно ефект потенціювання характерний для *непрямого синергізму*, коли речовини мають неоднаковий механізм дії, впливаючи на різні рецептори. Цей ефект часто використовують у клінічній практиці, наприклад під час проведення деяких видів знеболювання (невролептанальгезії), коли застосовують дроперидол з фентанілом, нейролептики – з засобами для наркозу, антибіотики – з сульфаніламидами.

Синергізм, особливо супераддитивна дія, дає змогу одержувати значний лікувальний ефект від застосування лікарських засобів у менших дозах. Разом з тим він може бути причиною токсичних ефектів. Наприклад, одночасне призначення серцевих глікозидів і препаратів кальцію може різко підвищити токсичність перших. Тому лікар має бути дуже обережним, призначаючи лікарські засоби для комбінованого лікування.

Якщо внаслідок взаємодії двох речовин ефекти однієї з них (чи обох) зменшуються або втрачаються, то таке явище називають **антагонізмом** (від грец. *anti* – протилежний, *agon* – боротьба, протиборство). У цьому випадку $(A_{1/2}) + (B_{1/2}) < 1$.

Явище антагонізму широко використовують для усунення негативної дії лікарських речовин, а також лікування при отруєннях.

Розрізняють антагонізм фізичний, хімічний і фізіологічний (функціональний).

Фізичний антагонізм спостерігається при адсорбції різних токсичних речовин сорбентами. Цей принцип лежить і в основі деяких методів очищення крові – гемосорбції, плазмофореми та ін.

Хімічний антагонізм характеризується тим, що між речовинами відбуваються хімічні реакції з утворенням неактивних сполук. Хімічні антагоністи – *антидоти* (від грец. *antidotos* – даний проти чого-небудь) мають важливе значення у токсикології. Наприклад, антагоністами солей важких металів є унітіол.

Фізіологічний антагонізм реалізується тільки через функціональні системи організму, тобто опосередковується біосубстратом. Залежно від характеру біосубстрату, з яким відбувається взаємодія, фізіологічний антагонізм може бути прямий і непрямий.

Прямий фізіологічний антагонізм виникає тоді, коли лікарські речовини діють на одні й ті самі клітинні елементи (рецептори), але у прямо протилежному напрямку (ацетилхолін та атропін).

Антагоністичні відношення між сполуками, які мають подібні структури (передусім, просторову конфігурацію), називають конкурентним прямим антагонізмом. Таким речовинам властиво конкурувати між собою за ті чи інші рецептори. Наприклад, конкурентний антагонізм існує між вікасоллом і непрямими антикоагулянтами (неодикумарин, фенілін).

Неконкурентний прямий антагонізм можливий між речовинами, які впливають на різні ділянки рецептора. При цьому антагоніст діє поза активним центром рецептора – аллостерично (від грец. *allos* – інший, *stereos* – просторовий).

Непрямим фізіологічним антагонізмом називають однотипну дію кількох речовин на різні рецепторні структури, що виконують протилежні функції. Наприклад, спазм непосмугованих м'язів бронхів під час приступу бронхіальної астми, викликаний стимулюючим впливом біологічно активних речовин (гістамін, серотонін та ін.) на відповідні рецептори, можна зняти застосуванням адреноміметичних засобів, що збуджують переважно β_2 -адренорецептори.

Отже, коли лікар одночасно призначає два чи більше лікарських засоби, він має чітко уявляти собі кінцевий результат такого лікування. При цьому слід уникати надлишкових призначень (комбінувань) лікарських засобів.

13. ЗВ'ЯЗОК МІЖ КОНЦЕНТРАЦІЄЮ (ДОЗОЮ) ЛІКІВ ТА ЇХ ФАРМАКОДИНАМІЧНИМ ЕФЕКТОМ

Залежність між дозою ліків і ефектом, що спостерігається у клініці, може бути дуже складним. Але у контролюємих системах *in vitro* зв'язок між концентрацією ліків та їх ефектом може бути описаний з математичною точністю. У першу чергу ми проаналізуємо саме цю ідеалізовану залежність, тому що вона лежить в основі всіх більш складних співвідношень між дозою та ефектом, які спостерігаються, коли ліки призначаються пацієнту.

13.1. Криві «концентрація (доза) – ефект» та зв'язування агоністів з рецепторами.

У інтактної тварини або пацієнта фізіологічна відповідь на малі дози ліків звичайно збільшується прямопропорційно дозі. Але при значному збільшенні дози приріст відповідної реакції знижується і, в результаті, може бути досягнута доза, при якій не відбувається наступного збільшення відповіді на лікарський засіб. В ідеальній системі або *in vitro* зв'язок між концентрацією і ефектом описується гіперболою (рис. 4 (А)) у відповідності з рівнянням:

$$E = E_{\max} * C / C + EC_{50} ,$$

де E – ефект, що спостерігається при концентрації C,

E_{\max} – максимальний ефект, який можуть визивати ліки,

EC_{50} – концентрація ліків, при якій спостерігається ефект що дорівнює 50% від максимального.

Ця гіперболічна залежність нагадує закон дії мас, який описує зв'язування між двома молекулами із заданою величиною спорідненості (афінітету). Така схожість наводить на думку, що ліки-агоністи діють саме шляхом зв'язування («окупації») з рецепторами. Зв'язування характеризується певним афінітетом ліків до рецептору. З появою радіоактивних лігандів (як агоністів, так і антагоністів) ці уявлення були

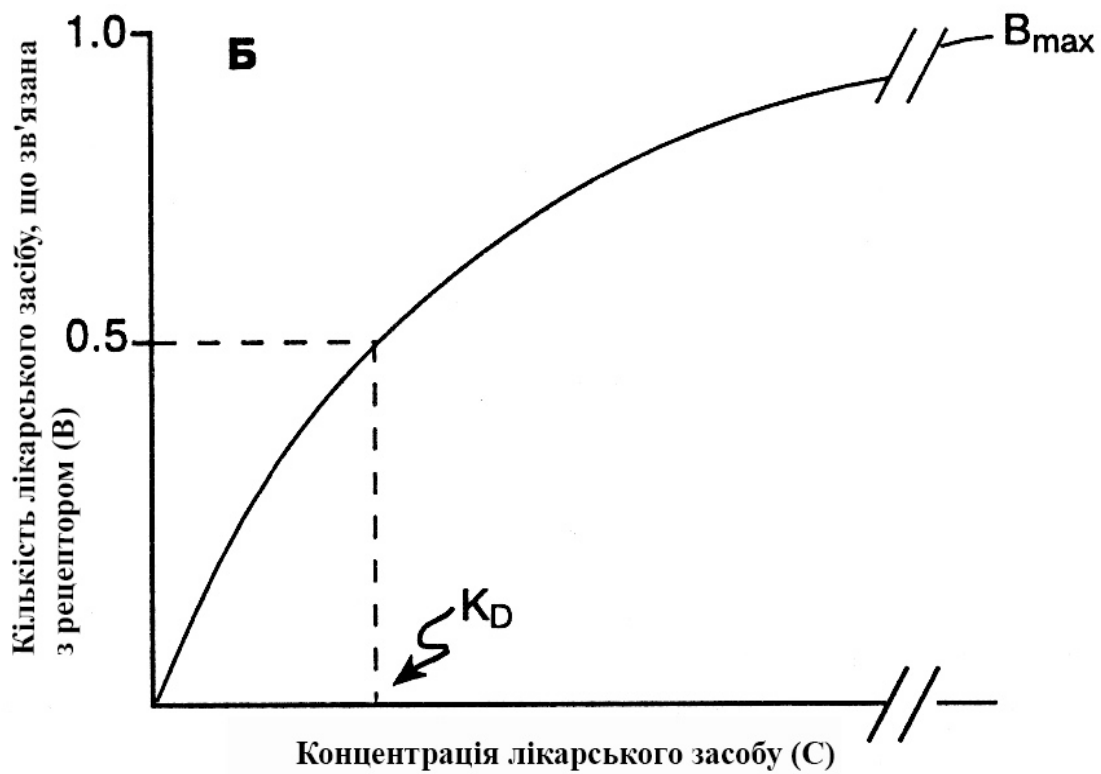
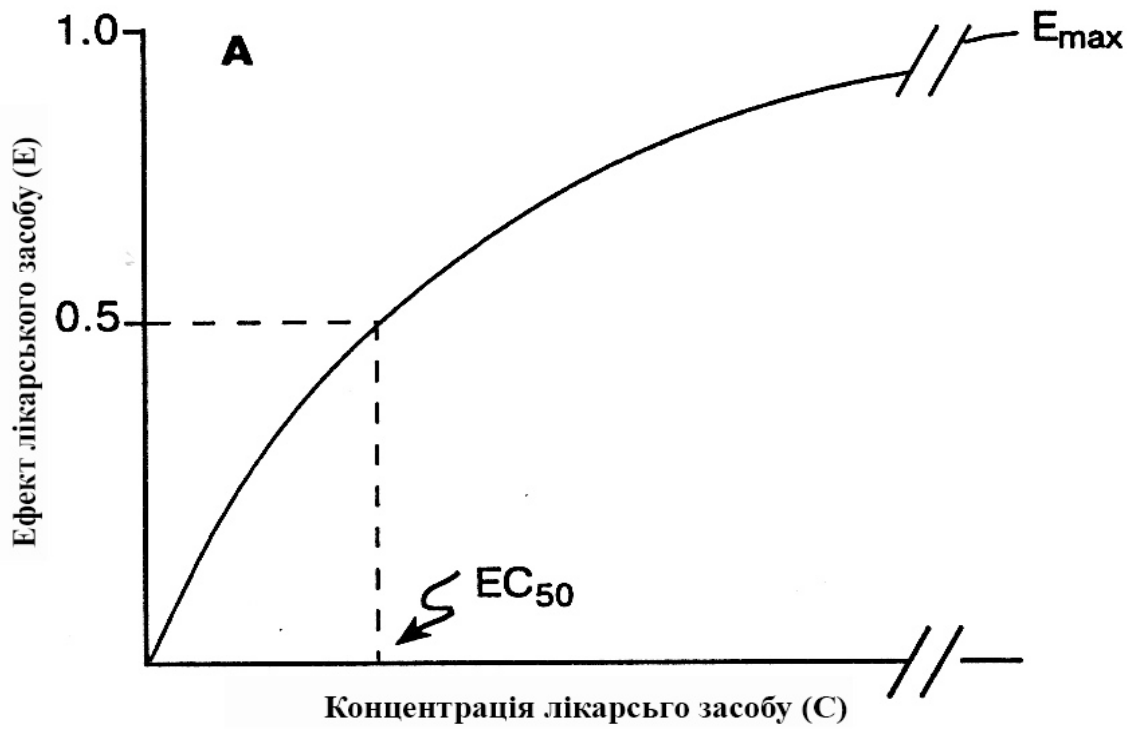


Рис. 4. Зв'язок між концентрацією лікарського засобу та його ефектом (А) або кількістю лікарського засобу, що зв'язаний з рецептором (Б). Концентрації лікарського засобу, при яких його ефект чи зв'язування з рецептором становлять половину від максимальних позначені EC_{50} та K_D , відповідно.

підтверджені у низці систем «ліки – рецептор». В цих системах зв'язок між кількістю лікарської речовини, що вступила у взаємодію з рецептором (В), та концентрацією вільної речовини (С) виражаються аналогічним рівнянням:

$$V = V_{\max} * C / C + K_D ,$$

де V_{\max} позначає загальну концентрацію рецепторних сайтів (сайтів, що зв'язуються з лікарською речовиною при безмежно великій концентрації вільної речовини).

K_D (рівноважна константа дисоціації) позначає концентрацію вільної речовини, при якій ступінь зв'язування становить половину від максимально можливої. Ця константа зворотна показнику афінитету до рецептора: при малому K_D ступінь зв'язування ліків з рецептором велика, і навпаки.

Графічне зображення даних, що вказують на зв'язок дози та ефекту, часто легше сприймається, якщо по осі абсцис відкладати логарифм дози або концентрації. В результаті цієї математичної операції гіпербола, зображена на рис. 5, перетворюється у сигмоподібну криву з лінійною середньою частиною (рис. 5).

На рис. 5 крива А зображує реакцію на агоніст у відсутність антагоністу. Після дії низької концентрації антагоністу (Б) крива зміщується вправо, однак максимальна відповідь зберігається, тому що кількість доступних рецепторів ще перевищує необхідну. На кривій В, що відображає ефект після дії великої кількості антагоністу, доступні рецептори вже не є «надлишковими» та їх достатньо для виявлення максимально можливого ефекту. Ще більш висока концентрація антагоністу (криві Г і Д) призводить до зниження максимально ефекту. EC_{50} агоністу на кривих Г і Д наближається до K_D , що характеризує спорідненість агоніста до рецептора.

Наведене перетворення робить легшим графічне порівняння різних кривих доза-ефект, так як спонукає збільшення шкали концентрації при низьких значеннях (при яких ефект змінюється швидко) та скорочує шкалу при високих концентраціях, при яких ефект змінюється повільно. Це перетворення не має ніякого спеціального біологічного або

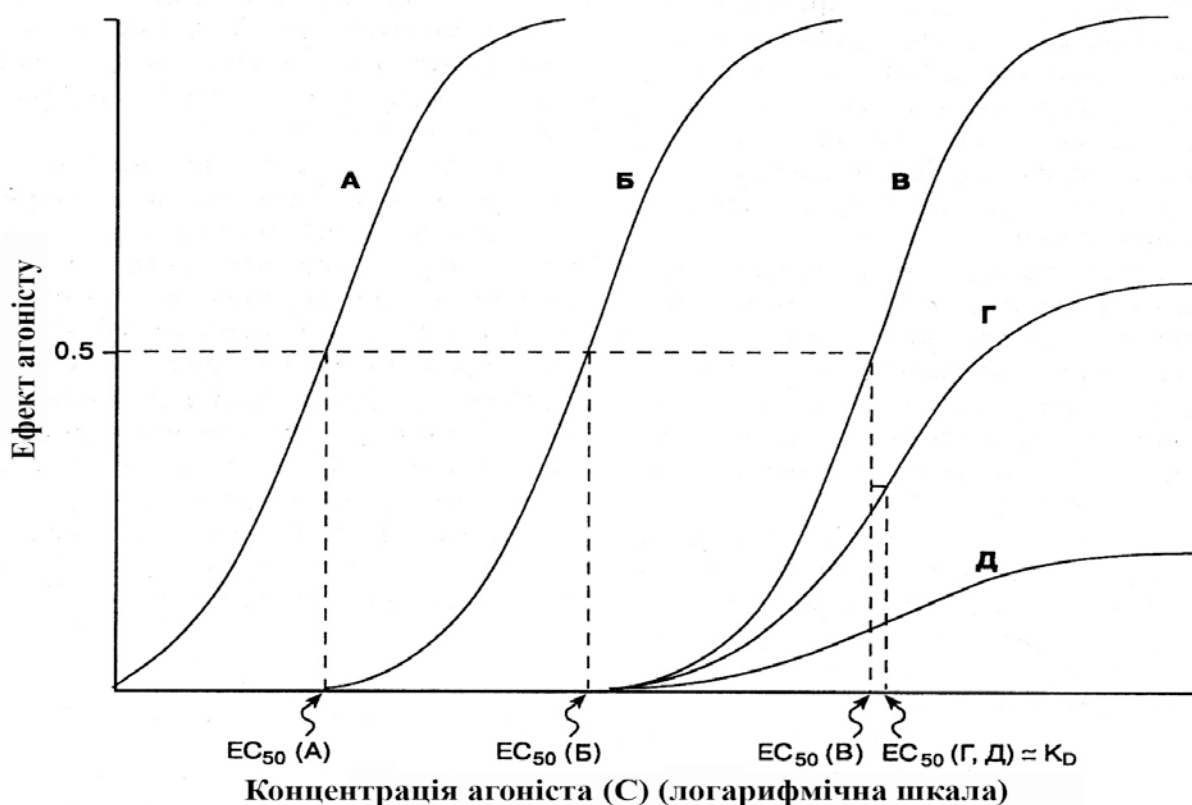


Рис. 5. Експериментальна демонстрація «надлишковості» рецепторів на прикладі використання різних концентрацій незворотних антагоністів.

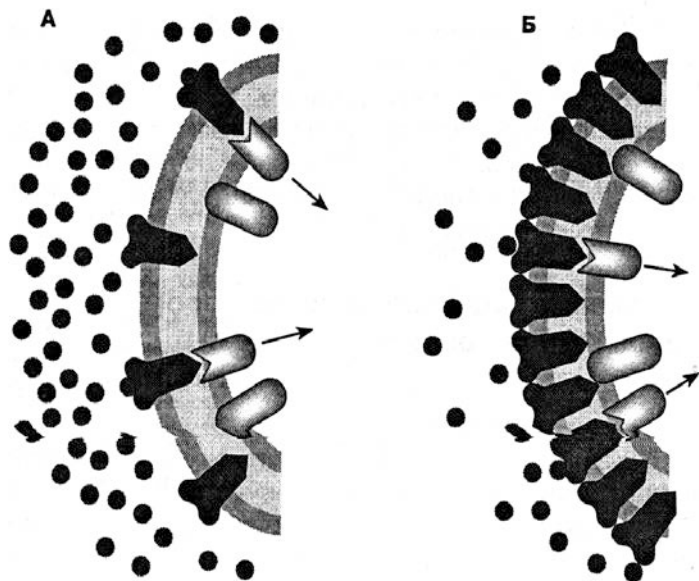
13.2. Спряження рецептора з ефектором та «надлишкові» рецептори.

Коли ліки-агоністи зв'язуються з рецептором, конформаційні зміни, що відбуваються, є тільки першою з багатьох наступних подій, що звичайно необхідні для отримання фармакологічного ефекту. Проміжні процеси, що відбуваються між етапом зв'язування з рецептором та відповідною реакцією на ліки, часто позначаються терміном спряження (coupling).

Високу ефективність утворення комплексу «рецептор-ефектор» можна розглядати і як результат феномена «надлишковості» рецепторів. Про «надлишковість» рецепторів для даної фармакологічної реакції говорять у тому випадку, коли максимальна відповідь може бути викликана агоністом в концентрації, яка не супроводжується окупацією всіх рецепторів.

Надлишкові рецептори якісно не відрізняються від не надлишкових. Вони не замасковані і не є недоступними: у випадку їх зв'язування виникає фармакологічний ефект. У експерименті надлишковість може бути продемонстрована шляхом використання незворотних антагоністів для попередження зв'язування агоніста з частиною рецепторів. Навіть у такому випадку агоніст у високих концентраціях може викликати максимально можливий ефект (рис. 6). Наприклад, максимальна інотропна відповідь серцевого м'яза на катехоламіни може бути зареєстрована при умові, коли навіть 90% β -рецепторів окуповані незворотнім антагоністом. Тож, міокард має велику кількість надлишкових рецепторів.

Надлишкові рецептори збільшують чутливість до лікарського засобу. **Зліва (А)** відображений випадок, коли вільна концентрація агоніста дорівнює концентрації, яка відповідає K_D : цього достатньо, щоб зв'язати 50% з чотирьох існуючих рецепторів з виникненням двох комплексів рецептор-агоніст. Окупація цих двох рецепторів агоністом змінює їх конформацію таким чином, що вони активують дві ефекторні молекули, викликаючи тим самим реакцію у відповідь. Оскільки два з чотирьох ефекторів були стимульовані агоніст-рецепторними комплексами, величина реакції складає 50% від максимальної.



Справа (Б) щільність рецепторів збільшена у 10 разів (зображені всі рецептори), а K_D для зв'язування агоніста з рецептором залишилась незмінною. Зараз незначної концентрації вільного агоністу

Рис. 6. Залежність чутливості клітини або тканини від загальної концентрації рецепторів.

достатньо, щоб окупувати два рецептора та відповідно, активувати дві

ефекторних клітини. Таким чином, ефект складає 50% від максимального, не дивлячись на те, що концентрація агоністу значно нижче, ніж K_D .

Чутливість може виражатися величиною EC_{50} , тобто концентрацією агоніста, при якій спостерігається ефект, що дорівнює половині від максимального K_D при взаємодії агоніста з рецептором визначає, яка доля від загального числа рецепторів (B/B_{max}) буде зв'язана при даній вільній концентрації (C) агоніста незалежно від концентрації рецепторів:

$$B/B_{max} = C/C + K_D.$$

Важливим біологічним наслідком надлишковості рецепторів є те, що агоністи з низькою спорідненістю до рецепторів можуть викликати повні реакції при низьких концентраціях.

14. НЕСУМІСНІСТЬ ЛІКАРСЬКИХ ЗАСОБІВ

Комбіноване використання лікарських засобів може дати кількісні та якісні зміни кінцевого ефекту внаслідок несумісності цих речовин (*incompatibilitas medicamentorum*). При цьому лікувального ефекту або немає, або він послаблений чи спотворений, при цьому можливе також посилення токсичних ефектів.

Розрізняють фармацевтичну і фармакологічну несумісність лікарських речовин.

Причиною **фармацевтичної несумісності** може бути фізична, хімічна або фізико-хімічна взаємодія речовин у процесі виготовлення і зберігання лікарських форм. *Фізична несумісність* виявляється нерозчинністю, зміною агрегатного стану та іншими перетвореннями продуктів взаємодії. У результаті змінюються зовнішній вигляд і лікувальні властивості препарату, порушується дозування. *Хімічна несумісність* є наслідком хімічних реакцій лікарських речовин. Вона нерідко призводить до втрати лікувальних властивостей препарату, спотворення ефекту або розвитку токсичної дії внаслідок утворення нерозчинних продуктів хімічних реакцій, або нових сполук, що мають інші властивості. Ці перетворення найчастіше зумовлені реакціями окислення, відновлення, гідролізу, нейтралізації та ін. (наприклад, кислоти і луги).

Разом з тим, хімічну несумісність іноді використовують з лікувальною метою, зокрема в токсикології (антидотна терапія). Наприклад, при отруєнні кислотами застосовують слабкі розчини лугів.

Фармакологічна несумісність може виявлятися на рівні транспорту, розподілу, біотрансформації та виведення лікарських речовин – *фармакокінетична несумісність* або на рівні специфічного ефекту – *фармакодинамічна несумісність*.

Фармакологічна несумісність може бути *прямою*, або істинною (наприклад, при взаємодії мускарину і атропіну, які виявляють прямо протилежний вплив на м-холінорецептори: перший збуджує, другий – пригнічує), і *непрямою* (наприклад, стрихнін у токсичних дозах пригнічує активність вставних нейронів передніх рогів спинного мозку з розвитком тонічних судом); цей ефект блокується м'язовими релаксантами, зокрема піпекуронію бромідом, який перериває проведення нервових імпульсів на рівні нервово-м'язових синапсів.

Вивчення механізмів взаємодії лікарських речовин є одним із шляхів підвищення ефективності фармакотерапії та профілактики її ускладнень.

До профілактичних відносяться деякі противірусні засоби (наприклад, при епідемії грипу - ремантадин), дезінфікуючі препарати і ряд інших. Прикладом застосування ліків з профілактичною метою є використання вакцин.

15. ВИДИ ФАРМАКОТЕРАПІЇ

Найефективніший шлях боротьби з захворюваннями полягає в тому, щоб не допустити їх розвитку або припинити прогресування. Тому вивчення механізмів *саногенезу* (від лат. *sanus* – здоровий, грец. *genesis* – походження, розвиток) і розроблення запобіжних заходів є одним з найважливіших завдань медичної науки. Такий підхід визначає профілактичне використання лікарських засобів, спрямоване як на запобігання окремим захворюванням або їх рецидивам, так і на профілактику ускладнень медикаментозного лікування. Прикладом може бути призначення протималярійних засобів.

Якщо захворювання вже розвинулося, то лікування має здійснюватися за кількома принципами. Найраціональнішим є **етіотропне** (від грец. *aitia* – причина, *tropos* – напрям) лікування, тобто ліквідація причини патологічного стану. Цей вид лікування є найбільш успішним у клініці інфекційних захворювань (застосування протимікробних засобів). Прикладами етіотропної фармакотерапії можуть бути лікування протимікробними засобами інфекційних хворих (бензилпеніцилін при стрептококовій пневмонії), застосування антидотів при лікуванні хворих з отруєннями токсичними речовинами.

Патогенетична фармакотерапія - спрямована на пригнічення механізмів розвитку хвороби.

Через те, що етіологія багатьох патологічних станів недостатньо вивчена, часто основним стає патогенетичне лікування. Більшість ліків, що застосовуються у теперішній час, відноситься саме до групи препаратів патогенетичної фармакотерапії. Антигіпертензивні засоби, серцеві глікозиди, антиаритмічні, протизапальні, психотропні і багато інших лікарських препаратів чинять терапевтичні ефекти шляхом дії на відповідні ланки патогенезу захворювання чи патологічного стану. Отже, патогенетичне лікування полягає в застосуванні лікарських засобів, які впливають на різні ланки механізму розвитку захворювання (застосування ліпрілу при артеріальній гіпертензії).

Кожне захворювання характеризується певною симптоматикою. Деякі симптоми (біль, гарячка, судоми та ін.) хворі переносять дуже важко. В таких випадках використовують **симптоматичне лікування** (застосування парацетамолу при головному болю). Ліквідація симптомів може полегшити стан хворого і перебіг захворювання, але не може усунути його причини. Тому такий вид лікування є *паліативним* (франц. *palliatif* – від лат. *pallio* – прикривати, згладжувати) і не може розцінюватися як основний. До симптоматичних лікарських засобів можна віднести знеболюючі препарати, що не впливають на причину або механізм розвитку хвороби. Протикашльові засоби - також хороший приклад симптоматичних засобів. Інколи ці засоби (усунення

больового синдрому при інфаркті міокарду) можуть робити істотний вплив на перебіг основного патологічного процесу і при цьому відігравати роль засобів патогенетичної терапії.

Часто захворювання супроводжується недостатньою функцією втягнутих у патологічний процес органів і систем. У таких випадках застосовують **замісне** лікування. Наприклад, атрофічний гастрит характеризується зниженням секреторної функції шлунка, що вимагає призначення препаратів шлункового соку. До засобів замісної терапії відносяться ферментні препарати (панкреатин, панзінон і т. д.), гормональні лікарські засоби (інсулін при цукровому діабеті, тиреоїдин при мікседемі), препарати вітамінів (вітамін Д при рахіті). Препарати замісної терапії, не усуваючи причини захворювання, можуть забезпечувати нормальне функціонування організму протягом багатьох років. Не випадково така важка патологія як цукровий діабет - вважається особливим стилем життя людини.

Для доповнення недостатньої функції залоз внутрішньої секреції при деяких ендокринних захворюваннях призначають відповідні гормональні препарати (наприклад, при цукровому діабеті – інсулін).

У медичній практиці частіше використовують кілька лікарських засобів, які спрямовані на усунення причини хвороби, механізмів її розвитку, ліквідацію основних симптомів, доповнення недостатньої функції окремих органів. Наприклад, при запаленні легень використовують антибактеріальні засоби (етіотропне лікування), дезінтоксикаційні, протизапальні, відхаркувальні (патогенетичне лікування), знеболювальні (симптоматичне лікування). Таке комплексне використання лікарських засобів дає можливість значно скоротити термін лікування і уникнути ускладнень.

Не слід вдаватися до надмірних призначень, оскільки це збільшує ризик виникнення небажаних ефектів. "Поліпрагмазія" (від грец. *polus* - багато, *pragma* – дія) може бути причиною побічної дії медикаментів.

Вибір лікарського засобу і схеми призначення вимагають індивідуального підходу, тобто урахування конкретних етіологічних чинників, механізмів розвитку хвороби і стану хворого.

Принцип індивідуалізованого лікування є обов'язковим у сучасній фармакотерапії.

Професійні діяльність провізорів пов'язана з відпуском лікарських засобів згідно з призначенням лікаря, що вимагає знання фармакодинаміки, фармакокінетики препаратів, їх побічної дії. Сучасні фармацевти є помічниками лікаря в розробці схем фармакотерапії та лікування окремих пацієнтів. Сучасна професійна діяльність фармацевтів взаємопов'язана з вирішенням питань співвідношень ефективність/безпека лікарських засобів, тобто зі знанням спеціальної фармакології лікарських засобів.

16. ПРИНЦИПИ ПОШУКУ НОВИХ ЛІКАРСЬКИХ ЗАСОБІВ

Прогрес фармакології характеризується безперервним пошуком і створенням нових препаратів. Створення ліків починається з досліджень хіміків і фармакологів, творча співпраця яких абсолютно необхідна при відкритті нових препаратів. При цьому пошук нових засобів розвивається у декількох напрямках.

Першим шляхом у створенні нового препарату є відкриття або синтез нової молекули потенційного лікарського засобу (рис. 7).

Першим етапом є *хімічний* синтез препаратів, який може реалізуватися у вигляді *ціленаправленого* синтезу або мати *емпіричний характер*. Якщо направлений синтез пов'язаний з відтворенням біогенних речовин (інсулін, адреналін, норадреналін), створенням антиметаболітів (ПАБК-сульфаніламід), модифікацією молекул сполук з відомою біологічною активністю (зміна структури ацетилхоліну - гангліоблокатор гігроній) і т. д., то емпіричний шлях полягає або у випадкових знахідках, або у пошуку шляхом скринінгу, тобто просіювання різних хімічних сполук на фармакологічну активність.

Одним з прикладів емпіричних знахідок може бути приведений випадок виявлення гіпоглікемічного ефекту при використанні сульфаніламідів, що згодом привело до створення сульфаніламідних синтетичних пероральних протидіабетичних засобів (бутамід, хлорпропамід).

Вельми трудомісткий і інший варіант емпіричного шляху створення ліків - *метод скринінгу*. Проте він неминучий, особливо якщо досліджується новий клас хімічних сполук, властивості яких, виходячи з їх структури, важко прогнозувати (малоефективний шлях). І тут величезну роль в даний час грає комп'ютеризація наукового пошуку.

В даний час лікарські засоби отримують головним чином за допомогою *направленого хімічного синтезу*, який може здійснюватися:

- а). шляхом подібності (введення додаткових ланцюжків, радикалів);

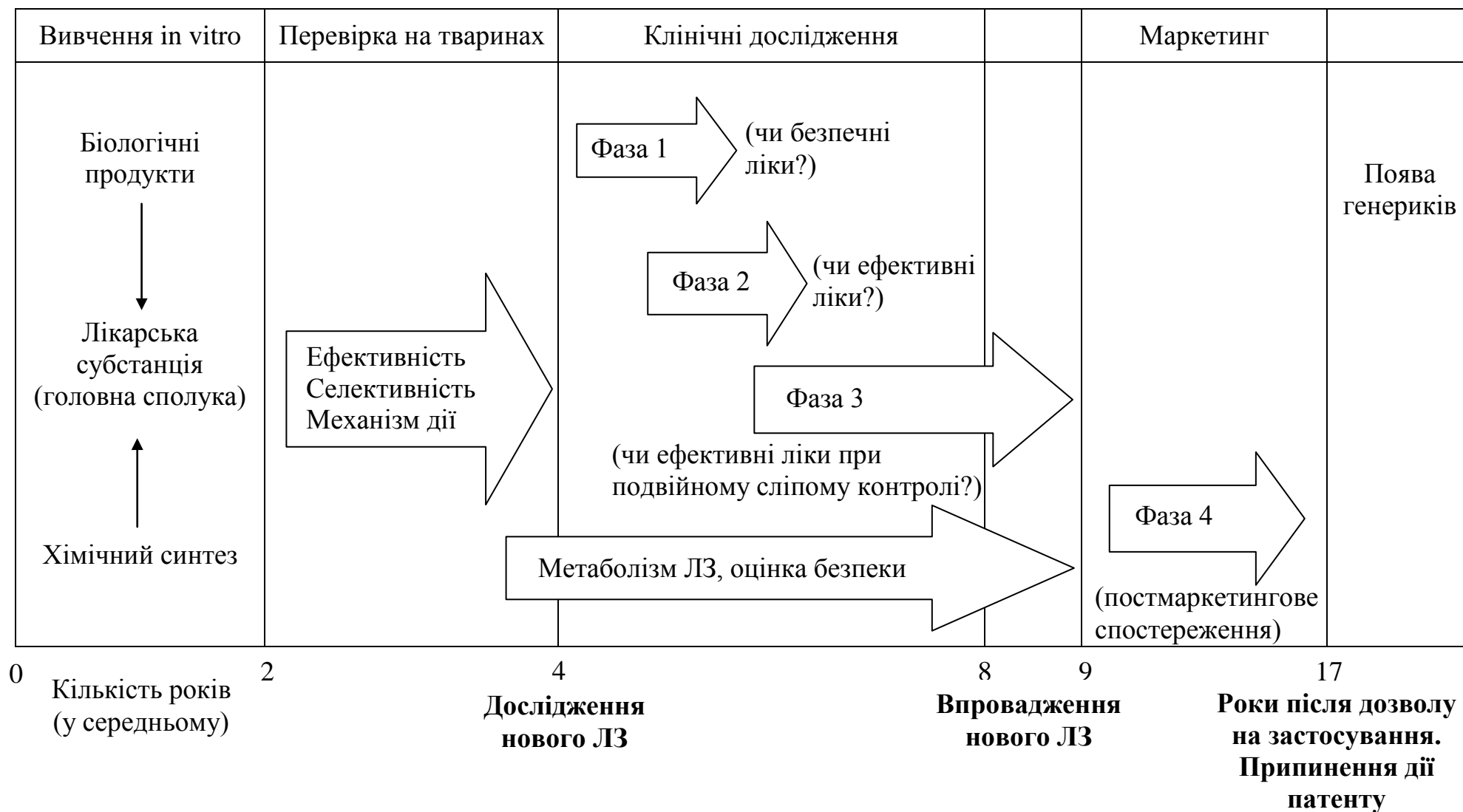


Рис.7. Етапи створення та система обов'язкової перевірки ліків для впровадження на ринок США (деякі вимоги щодо препаратів невідкладної терапії можуть відрізнятися).

б). шляхом комплементу, тобто відповідності яким-небудь рецепторам тканин і органів.

В арсеналі лікарських засобів, окрім синтетичних препаратів, значне місце займають препарати і індивідуальні речовини із **лікарської сировини** рослинного або тваринного походження, а також з різних мінералів. Це перш за все галенові, новогаленові препарати, алкалоїди, глікозиди. Так, з опію отримують морфін, кодеїн, папаверин, з раувольфії змієподібної - резерпін, з наперстянки - серцеві глікозиди - дигітоксин, дигоксин; з ряду ендокринних залоз великої рогатої худоби - гормони, імуноактивні препарати (інсулін, тиреоїдин, Т-активін і т. д.).

Деякі лікарські засоби є продуктами життєдіяльності грибів і мікроорганізмів. Приклад - антибіотики. Лікарські речовини рослинного, тваринного, мікробного, грибкового походження часто служать основою для їх синтезу, а також подальших хімічних перетворень і здобуття напівсинтетичних і синтетичних препаратів.

Набирають темпи створення лікарських засобів шляхом використання **методів генної інженерії** (інсулін і т. п.).

Новий лікарський засіб, пройшовши через всі ці "сита" (дослідження фармакодинаміки, фармакокінетики, вивчення побічних ефектів, токсичності і т. д.) допускається до клінічних випробувань. Тут використовується метод "сліпого контролю", ефект плацебо, метод "подвійного сліпого контролю". Клінічні випробування проводяться на людях, і в багатьох країнах це здійснюється на добровольцях. Тут, безумовно, виникає маса юридичних, деонтологічних, етичних аспектів проблеми, які вимагають своєї чіткої розробки, регламентації і затвердження законів.

Загальноприйнято вважати, що індустріальна фармація належить до однієї з найнаукоємніших галузей економіки. Зазвичай на наукові дослідження та розробку оригінального лікарського засобу витрачають 10-15 років та 500 млн. – 2 млрд. доларів США. При цьому фармацевтичні компанії інвестують до 20 % від загального обсягу продаж у розробку інноваційних

препаратів. Незважаючи на це, з середини 80-х років минулого століття деякі експерти цілком слушно почали застерігати про назріваючу кризу інноваційної діяльності фармацевтичних компаній та зниження їх конкурентоспроможності. Дійсно, в 2007 році FDA (US Food Drug Administration – Управління з контролю за продуктами харчування та лікарськими засобами США) зареєструвало всього 19 оригінальних препаратів, з яких 2 засоби були одержані за допомогою біотехнології. Це найнижчий показник за останні 24 роки.

У зв'язку з цим, видається актуальним здійснити аналіз, наскільки ефективним є сучасні підходи до створення інноваційних лікарських засобів. Ми стисло розглянемо сучасні досягнення фундаментальної та прикладної науки в галузі створення оригінальних препаратів, а також деякі питання концептуального характеру.

Щороку фармацевтичні компанії виводять на міжнародний ринок сотні нових лікарських засобів різного призначення. Цьому передують багатолітня праця вчених-фармакологів, лікарів. Впровадження в лікарську практику лише одного препарату є результатом моніторингу і дослідження десятків тисяч сполук та сумішей, з метою синтезу або виділення біологічно активної речовини, що відповідає попередньо поставленій задачі. Близько 15 років велика армія фахівців проводить поетапну роботу зі створення лікарського засобу, на що витрачається приблизно до 100 млн. доларів. Статистика свідчить, що із 100 тисяч синтезованих речовин доклінічні дослідження проводяться на 10 тис., на стадії клінічних досліджень залишаються тільки 100, а у виробництво впроваджуються лише 10 лікарських засобів.

Розвиток процесу створення лікарського засобу від «ідеї» до готових ліків проходить певні етапи. На стадії появи біологічно активної сполуки, як результату багатогранного аналізу великого обсягу інформації та накопиченого досвіду, необхідно *патентно-інформаційне забезпечення* - це перший етап на шляху створення лікарського засобу, який потребує обов'язкового серйозного обґрунтування. Цей етап супроводжується

аналізом даних літератури щодо лікарських засобів певної терапевтичної групи, їх недоліків і переваг. Також на цьому етапі проводять моніторинг статистичних даних щодо захворюваності населення в даному регіоні, з'ясовують актуальність створення лікарського засобу, відповідно невідкладним та перспективним задачам охорони здоров'я.

На першому етапі створення лікарського засобу важливим є проведення патентного пошуку та встановлення препарату аналогу. Пошук раціональних рішень у будь-якій сфері потребує збору, обробки та аналізу великих масивів інформації, її усвідомлення.

Наступна фаза дослідження і тестування лікарських засобів проводиться з виділеною чи синтезованою біологічно активною сполукою. Цей етап розробки, суттю якого є **доклінічні дослідження** включає тестування *in vitro* (культура клітин, ізольовані органи) та *in vivo* (лабораторні тварини). Крім обов'язкових експериментів з визначення токсичності (гостра та хронічна токсичність, подразнююча дія, репродуктивна здатність, канцерогенність, мутагенність та ін.), проводять порівняння ефективності розроблюваного препарату з препаратом-аналогом (референтним препаратом). Проведення доклінічних досліджень потребує інформаційної підтримки, уточнення знань дослідника, знань наукових джерел інформації, та всебічне вивчення даних літератури цього напрямку.

За позитивних результатів доклінічних досліджень, переходять до **клінічних випробувань**. Ця фаза процесу створення лікарських засобів, як і попередня, є дослідницькою і теж потребує ознайомлення з даними наукової літератури щодо специфічної дії препарату, який розробляється.

Клінічні дослідження нових лікарських засобів I — IV фаз (табл. 5) проводять у порівнянні з дією еталонних препаратів даної фармакологічної групи чи плацебо. Ефект плацебо, як вже було зазначено, особливо має значення при соматичних хворобах з емоціональними порушеннями

Фази клінічних досліджень

I фаза	На основі результатів доклінічних досліджень ефективності та безпеки вивчають дію лікарського засобу у різних дозах у здорових добровольців (5-10 чоловік), з метою оцінки переносимості препарату; визначають параметри фармакокінетики при одноразовому та повторному прийомі, взаємодію з їжею
II фаза	Ефективності та безпеку лікарського засобу у порівняльному аспекті (плацебо, еталонний препарат) вивчають у обмеженого контингенту пацієнтів (100-200) із захворюванням, для лікування якого препарат призначено; визначають діапазон його терапевтичних доз
III фаза	Порівняльне дослідження лікарського засобу у встановлених терапевтичних дозах та конкретних лікарських формах проводять на великій кількості хворих різного віку, в тому числі на пацієнтах із супутніми захворюваннями серцево-судинної системи, нирок та печінки; виявляють взаємодію з іншими препаратами, оцінюють фармакоеконімічні аспекти. На основі результатів цієї фази досліджень приймають рішення про реєстрацію препарату
IV фаза	Фаза починається ще в ході реєстрації лікарського засобу та продовжується і після його появи на ринку. Її завдання: вирішення додаткових питань щодо застосування препарату, розширення спектру показань до застосування, набуття лікарями досвіду його використання, позиціонування препарату на фармацевтичному ринку
Постреєстраційний надзор (V фаза)	Сбір і аналіз відомостей про побічні ефекти лікарського засобу, підготовка оглядів щодо його безпеки на основі вивчення застосування препарату у десятків тисяч хворих, аналіз впливу на виживаність

(артеріальна гіпертензія, стенокардія, бронхіальна астма, пептичні виразки),

неврози, психічних розладах, больових синдромах.

Хворі експериментальної і контрольної груп повинні бути одного віку, з однією формою та стадією хвороби та вихідному фоновому лікуванню. Групи формують випадковим розподілом пацієнтів (рандомізація).

При клінічних дослідженнях встановлюють переносимість лікарських засобів та їх терапевтичну дію. Вивчають безпечну дозу, можливі лікарські форми, терапевтичні дози, вплив на основні фізіологічні показники, взаємодією з іншими препаратами, загальний вплив даного лікарського засобу на якість життя, ефективність по відношенню до препарату-аналогу. Дослідник-клініцист має бути озброєний інформацією стосовно ефективності препаратів відповідної групи, їх побічної дії та фармакокінетичних показників, методами проведення та аналізу клінічних досліджень.

Кінцевий етап досліджень з розробки препарату – **виробництво** фармацевтичним підприємством лікарського засобу, з дотриманням умов спеціально розроблених стандартів GMP – Належної Виробничої Практики, що дає змогу виробляти лікарський засіб з відповідною ідентичністю, якістю, чистотою та стабільністю.

Слід зауважити, що процес ухвалення рішення фармацевтичним підприємством щодо розробки і виробництва фармпрепарату є багатоступеневим і має ґрунтуватися на принципах доказовості, статистично опрацьовується з використанням сучасних інформаційних технологій, що має вагомим значення для вирішення завдань маркетингу фармацевтичного ринку. Маркетингові відділи підприємств аналізують широкий спектр інформації: загальна захворюваність, пріоритетність захворюваності, або цільового органу, перспективність механізму дії, конкурентоспроможний потенціал на фармацевтичному ринку, альтернативні шляхи тощо.

Випуск конкурентоспроможних оригінальних вітчизняних лікарських засобів на світовий ринок – одне з пріоритетних завдань цієї галузі промисловості. Важливо підкреслити, що на даний час в Україні відбувається міжнародні інтеграційні процеси з розробки та впровадження лікарських

засобів, представлені у табл. 2. До них належить й впровадження стандартів не тільки GLP (Належна лабораторна практика), а й GCP (Належна клінічна практика), GSP (Належна статистична практика) у процес розробки лікарських засобів. Тому фахівці-фармакологи мають бути забезпечені всією необхідною інформацією і регулюючою документацією щодо питань

Таблиця 6

Стандарти належної фармацевтичної практики

Етап життєвого циклу лікарського засобу	Стандарт
Доклінічні дослідження	Правила доклінічних досліджень безпеки та ефективності лікарських засобів (<i>Good Laboratory Practice, GLP</i>)
Клінічні дослідження	Належна клінічна практика, що включає планування, проведення, завершення, перевірку, аналіз результатів клінічних досліджень, складення звітів (<i>Good Clinical Practice, GCP</i>)
Виробництво	Правила організації виробництва та контролю якості лікарських засобів (<i>Good Manufacturing Practice, GMP</i>)
Оптова торгівля	Правила оптової торгівлі (<i>Good Distribution Practice, GDP</i>)
Роздрібна торгівля та робота аптек	Правила фармацевтичної (аптечної) практики (<i>Good Pharmacy Practice, GPP</i>)

гармонізації внутрішнього законодавства країни з міжнародними стандартами і проведення всіх етапів створення препаратів, згідно з вимогами цих стандартів.

Володіння інформацією дає змогу випустити на ринок препарат з висококонкурентним механізмом дії, вагомим стратегічним значенням для успішного бізнесу фармацевтичного підприємства і високою можливістю

досягнення мети, поставленої перед вченим-фармакологами.

17. НОМЕНКЛАТУРА ЛІКАРСЬКИХ ЗАСОБІВ

Багато лікарських засобів, що складаються з однієї активної речовини, можуть бути названі по їх хімічній будові. Але у зв'язку з великою складністю їх запам'ятовування і незручністю вживання хімічні назви в медичній практиці не використовуються.

В даний час для позначення лікарських засобів використовують 2 види назв:

1) *непатентовані* міжнародні, які затверджуються офіційними органами охорони здоров'я і використовуються в національних і міжнародних фармакопеях;

2) *комерційні*, або фірмові назви, що є комерційною власністю фармфірм. При цьому один і той же препарат може мати безліч назв. Транквілізатор діазепам має фірмові назви "седуксен", "сибазон", "реланіум" і т. д. Деякі лікарські засоби мають більше 100 найменувань (наприклад, вітамін В₁₂). Зазвичай на упаковці лікарського препарату є як фірмова, так і міжнародна непатентована назва.

Переважним є виписування ліків у рецептах під непатентованими назвами, що знижує можливість лікарських помилок. Такі препарати дешевші, ніж медикаменти з фірмовою назвою. Крім того, виписування ліків під їх непатентованою назвою дає можливість аптеці надати хворому препарат будь-якої фірми, що виробляє дані ліки.

Для клініцистів найбільш зручною класифікацією ліків є та, що будується за *нозологічним принципом* (наприклад, засобу для лікування бронхіальної астми, інфаркту міокарду, антидіабетичні препарати і т. п.). Але кращі класифікації враховують такі ознаки препаратів, як локалізація дії, фармакологічна дія, терапевтичне вживання. Одній з таких класифікацій, що є найбільш досконалою, є класифікація академіка М. Д. Машковського, згідно якої і викладений його відомий довідник.

18. ДЕРЖАВНИЙ ЕКСПЕРТНИЙ ЦЕНТР МОЗ УКРАЇНИ

Державне підприємство "Державний експертний центр" Міністерства охорони здоров'я України (далі ДЕЦ) - уповноважений Міністерством охорони здоров'я України (далі – МОЗ).

ДЕЦ має виконувати роботи у таких напрямках:

1. Здійснення експертизи матеріалів доклінічного вивчення лікарських засобів, клінічних випробувань та їх експертиз з метою надання рекомендацій про можливість державної реєстрації (перереєстрації), включаючи здійснення передреєстраційних додаткових випробувань або контролю якості ліків, що подаються на реєстрацію, а також експертизи всіх змін, які передбачається внести до реєстраційних документів протягом дії реєстраційного посвідчення та надання МОЗ рекомендацій щодо реєстрації (дозволу на застосування) лікарських засобів.

2. Здійснення експертизи програм клінічних випробувань та інспектування клінічних баз під час проведення там клінічних випробувань.

3. Удосконалення системи створення, експертизи, клінічної апробації та реєстрації лікарських засобів із впровадженням елементів GLP, GCP.

4. Здійснення моніторингу побічних дій зареєстрованих в Україні лікарських засобів та надання пропозицій органу державної реєстрації лікарських засобів про повну або тимчасову заборону їх застосування, або корегування інструкцій по медичному застосуванню ліків.

5. Аналізу стану застосування ліків в Україні, вивчення та підготовка рекомендацій щодо раціонального використання лікарських засобів.

6. Здійснення наукового обґрунтування методології розробок та випробувань лікарських засобів з точки зору вимог системи реєстрації.

7. Інформаційне забезпечення системи охорони здоров'я щодо раціонального застосування лікарських засобів.

8. Здійснення інших функцій щодо забезпечення діяльності системи

охорони здоров'я та МОЗ, включаючи певну матеріальну підтримку.

Таким чином діяльність ДЕЦ спрямована на забезпечення ефективної фармакотерапії.

У своєму складі ДЕЦ має у кожній області регіональні відділення для здійснення нагляду за побічними діями зареєстрованих в Україні лікарських засобів, збору відповідної інформації та надання пропозицій органу державної реєстрації лікарських засобів про повну або тимчасову заборону їх застосування.

ДЕЦ, визнано ВООЗ щодо збору інформації за побічними діями лікарських засобів в Україні і співпрацює з світової базою по побічним реакціям ліків у м. Упсала (Швеція).

У ДЕЦ працюють експертні комісії.

У складі ДЕЦ працює 5 випробувальних лабораторій:

- фармацевтичного аналізу;
- фармакокінетичних випробувань (біоеквівалентності *in vivo*) - 2;
- випробування еквівалентності методом *in vitro*;
- випробування активності антибіотиків.

Для подальшого удосконалення існуючої системи реєстрації ДЕЦ заплановано і здійснюється реалізація заходів щодо:

- забезпечення практичної реалізації рекомендацій ВООЗ з питання доведення еквівалентності генеричних препаратів до інноваційних;
- розробки процедури взаємодії ДЕЦ з регуляторними органами країн-виробників препаратів при проведенні їх державної реєстрації з метою прискорення термінів розгляду реєстраційних матеріалів в експертних комісіях;
- підготовки низки наказів МОЗ щодо подальшого розвитку прозорості системи реєстрації лікарських засобів та вимог до реєстраційних документів відповідно до вимог ЄС, ВООЗ та чинного законодавства України, включаючи процедури та механізми їх реалізації;

- удосконалення процедури забезпечення проведення клінічних та доклінічних випробувань лікарських засобів, включаючи інспектування відповідних баз та нагляду за побічними реакціями під час випробувань;
- удосконалення системи післяреєстраційного нагляду;
- забезпечення інформаційної діяльності щодо раціонального використання ліків у системі охорони здоров'я, включаючи розробку документів у галузі стандартизації медичних послуг у частині фармакотерапії.

19. РЕКОМЕНДОВАНА ЛІТЕРАТУРА

1. Веб-сайт ДЦФ МОЗ України [web-page] URL www.pharmaceutical-center.com.ua.
2. Дроговоз С. М., Щокіна К. Г. Фармакологія на долонях: Довідник. – Х., 2009. – 112 с.
3. Дроговоз С.М. Лекарственная токсикология: учебник-справочник / С.М. Дроговоз, В.Д. Лукьянчук, Б.С. Шейман. – Х.: Титул, 2015. – 592 с.
4. Дроговоз С.М. Побочное действие лекарств: учебник справочник / С.М. Дроговоз, А.П. Гудзенко, В.А. Бутко, В.В. Дроговоз. – Х.: «СИМ», 2010. – 480 с.
5. Дроговоз С.М. Фармакология в помощь студенту, провизору и врачу. Учебник-справочник / С.М. Дроговоз, С.Ю. Штриголь, Е.Г. Шейман. – Х.: Титул, 2015. – 900 с.
6. Дроговоз С.М. Хронофармакология наглядно (хронофармакология в таблицах и рисунках) / С. М. Дроговоз, С. И. Рапопорт, А. В. Кононенко и др. - Х.: Титул, 2014. – 128 с.
7. Клінічна фармакокінетика. Практика дозування ліків: Спец. випуск Б43 серії «Раціональна фармакотерапія» / Ю. Б. Белоусов, К. Г. Гуревич. - М.: Літterra, 2005. - 288 с.
8. Кольман Я., Рем К.-Г. Наглядная биохимия: Пер. с нем. — М.: Мир, 2000. - 469 с., ил.
9. Маргітич В. Сучасні підходи до створення оригінальних лікарських засобів / В. Маргітич, О. Сяркевич // Вісник фармакології та фармації. – 2008. – №6. – С. 2-7.
10. Молекулярная биология / Альбертс Б., Брей Д., Льюис Дж. и др. клетки в 3-х томах. – М.: Мир. – 1994. – Т. 2. – 539 с.
11. Покровська С. В. Інформаційне та патентне забезпечення етапів створення ліків / С. В. Покровська, Л. Д. Лабушевська, С. Л. Шаповаленко // Ліки. – 2006. – № 1-2. – С. 30-33.

12. Середенин С.Ю. Лекции по фармакогенетике / С.Б. Середенин. – М., 2004. – 203 с.
13. Сычев Г.В. Клиническая фармакогенетика / А.Д. Сычев, Г.В. Раменская, И.В. Игнатъев, В.Г. Кукес. Под. ред. В.Г. Кукеса, Н.П. Бочкова. – М.: Изд-во «Гэотар-Медиа», 2007. – 248 с.
14. Чекман И.С. Фармакология: учебник для студентов высших учебных заведений: перевод с укр. Языка / И.С. Чекман, Н.А. Горчакова, Л.И. Казак [и др.]: под. ред. профессора И.С. Чекмана. – Вінниця: Нова книга, 2013. – 792 с.
15. Чекман І.С. Квантова фармакологія / І.С. Чекман. – К.: Наукова думка, 2012. – 185 с.
16. Чекман І.С. Нанофармакологія. – К.: ПВП «Задруга», 2011. – 424 с.
17. Чекман І.С. Фармакологія. Підручник для студентів медичних факультетів / І.С. Чекман, Н.О. Горчакова, Л.І. Казак [та ін.]. – Вінниця: Нова книга, 2011. – 784 с.
18. Чекман І.С. Фармакологія. Підручник для студентів стоматологічних факультетів вищих медичних навчальних закладів / І.С. Чекман, В.М. Бобирьов, В.Й. Кресюн [та ін.]. – Вінниця: Нова книга, 2014. – 432 с.
19. Яковлева О.О. Клінічна фармакогенетика / Яковлева О.О., Коновалова Н.В., Косован А.І. [та ін.]. – Вінниця: Нова книга, 2011. – 160 с.
20. Are the clinical effects of homeopathy placebo effects? Comparative study of placebo-controlled trials of homeopathy and allopathy / Shang A., Huwiler-Müntener K., Nartey L. et al. – Lancet. – 2005 – №2. – P. 726-32.
21. Chekman I.S., Gorchakova N.O., Panasenko N.I., Bekh P.O. Pharmacology. – Vinnytsya: NOVA KNYHA Publishers, 2006. – 384 p.
22. Pardee A.B. Multiple Molecular Levels of Cell Cycle Regulation // J. Cell. Biochem. 1994. Vol. 54. P. 375-378.
23. Pharmacology / authors Richard D. Howland, Mary J. Mycek; editors Richard A. Harvey, Pamela C. Champe. – 3rd edition. – Walters Kluwer Company. – 2006. – 552 p.

24. Woosley R.L. Разработка медицинских препаратов и инициатива FDA по созданию программы критического пути / R.L. Woosley, J. Cossman // Провизор. – 2007. – №16. – С. 30-33.