



МОЗ України  
Національний фармацевтичний університет  
Кафедра фармакології та фармакотерапії



# Вступ до ветеринарної фармакології (загальна фармакологія)

*Завідувач кафедри фармакології та фармакотерапії НФаУ  
ШТРИГОЛЬ Сергій Юрійович,  
доктор медичних наук,  
професор*

[shtrygol@ukr.net](mailto:shtrygol@ukr.net)

# Зміст лекції

- Фармакологія як наука. Визначення, основні етапи розвитку, видатні науковці, складові фармакології, місце серед інших наук, шляхи пошуку та джерела ліків
- Класифікаційні системи та номенклатура ліків
- Фармакодинаміка. Види дії ліків. Рецептори до лікарських речовин. Неприятливі ефекти ліків. Побічна дія, її класифікація та облік
- Види фармакотерапії. Особливості сучасної фармакотерапії
- Фактори, що впливають на ефективність ліків
- Шляхи введення ліків, їх порівняльна характеристика
- Фармакокінетика. Всмоктування ліків, біодоступність, розподіл, біотрансформація, екскреція
- Дозування ліків. Поняття дози. Види доз. Залежність «доза-ефект». Вікові особливості дозування
- Взаємодія ліків при комбінованому застосуванні. Фармакокінетична та фармакодинамічна взаємодія. Синергізм, антагонізм, синергоантагонізм
- Ефекти ліків при повторному введенні
- Рекомендована література

*Поясніть людям  
значення слів -  
і половина  
непорозумінь  
і суперечок зникнуть  
самі собою*

*Декарт*

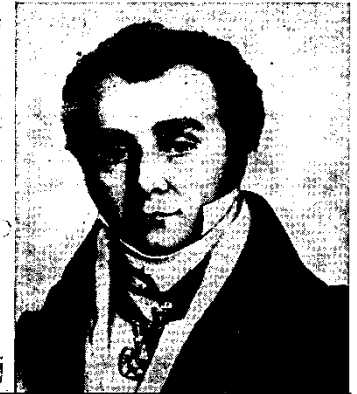
# ФАРМАКОЛОГІЯ

грец. *pharmakon* – ліки,  
*logos* - вчення

- Частина лікознавства
- Наука про вплив хімічних сполук на живий організм
- Наука про дію лікарських засобів на організм, їх цілеспрямоване дослідження і раціональне застосування
- Наука про регуляцію функцій здорових і хворих організмів за допомогою хімічних сполук

# Етапи розвитку, сторінки історії фармакології

- Емпіричний етап
- Науковий етап
- Професор Олександр Петрович Нелюбін (Медико-хірургічна академія, Петербург) - «Фармакографія, або хіміко-лікарські приписи приготування і вживання новітніх ліків», 1827; виділив у викладанні в самостійні предмети фармакологію і фармацію
- Дата народження експериментальної фармакології - 1849 г. : перша в світі лабораторія фармакології,
  - університет м. Юр'єв (Тарту),
  - професор Рудольф Бухгейм
- Професор Освальд Шмідеберг, Страсбург - засновник першого в світі спеціального фармакологічного журналу (1873)
- У Харківському університеті була створена кафедра лікарського речовинослів'я (1805), де студенти вивчали основи фармакології



О.П. Нелюбін



Освальд Шмідеберг

# Корифеї фармакології



**Член-кор. РАН,  
д.м.н., проф.  
Микола Павлович  
Кравков  
(1865-1924)**

Автор першого препарату  
для в/в наркозу (гедонал)

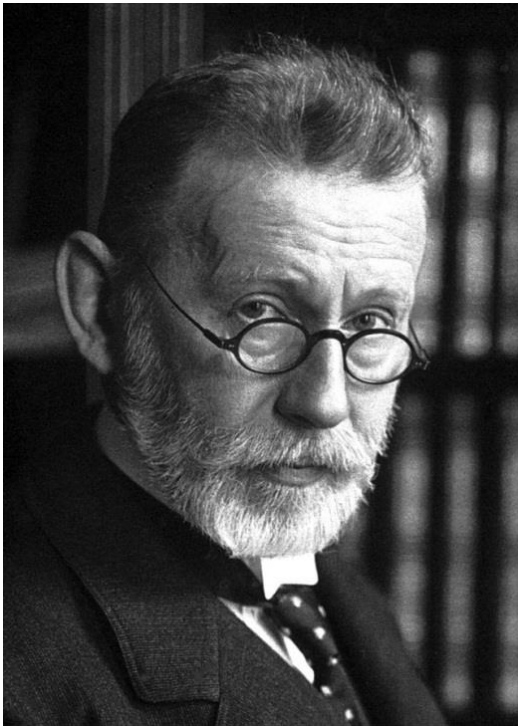


**Академік АМН СРСР,  
д.м.н., проф.  
Олександр Ілліч  
Черкас  
(1894-1974)  
Перший завідувач  
кафедри фармакології нашого  
університету**



**Академік ВАСГНІЛ,  
д.вет.н., проф.  
Іван Юхимович  
МОЗГОВ  
(1906-1990)  
Напрямок - Фармакопрофілактика та  
фармакостимуляція  
сільськогосподарських тварин,  
фармакологічна регуляція  
продуктивності, плідності, стійкості до  
несприятливих факторів. Фундатор  
школи ветеринарних фармакологів**

# Корифеї фармакології



**Лауреат  
Нобелівської премії (1908)**

***Пауль Ерліх***  
(1854-1915)

*Фундатор хіміотерапії (сальварсан),  
автор першої концепції рецепторів*



**Лауреат Нобелівської премії (1998)**

***Роберт Френсіс  
Ферчготт***  
(1916-2009)

*Першим пояснив молекулярний механізм  
дії нітрогліцерину та інших  
нітросидергічних препаратів*

# Напрямки фармакології як науки

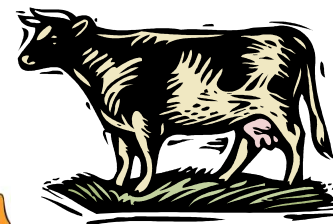


- Експериментальна фармакологія  
(досліди *in vivo*, на ізольованих органах, на клітинних культурах, *in vitro*, *in silico*)

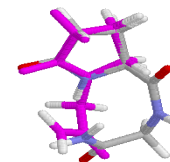


- Клінічна фармакологія

- **Ветеринарна фармакологія**



- Фармакологічна токсикологія; **ветеринарна фармакологія та токсикологія**
- Фармацевтична фармакологія (велике значення для створення ліків)



**«Медицина лікує людину, а ветеринарія зберігає людство»**

Євсеєнко Сергій Степанович



# Складові частини (розділи) фармакології

- **Загальна фармакологія** - загальні закономірності взаємодії ліків з організмом (стосуються будь-яких препаратів)
  - **Спеціальна фармакологія** - особливості взаємодії з організмом окремих груп лікарських засобів і окремих препаратів
  - **Фармакодинаміка** (грец. *dynamis* - сила) - біологічні ефекти ліків (дія на організм), локалізація і механізм дії; відповідає на питання, що ліки роблять з організмом
- Механізм дії ліків* – спосіб (шлях) досягнення певного фармакологічного ефекту
- **Фармакокінетика** (грец. *kineo* - рухати) - всмоктування ліків, їх розподіл в організмі, перетворення, виведення (доля ліків в організмі); відповідає на питання, що організм робить з ліками

# Місце фармакології серед інших наук

- Фармакологія має фундаментальне значення для експериментальної та практичної медицини і фармації, охорони здоров'я в цілому
- Сприяє розвитку фізіології, біохімії, генетики та ін. наук (ключ до пізнання механізмів життєдіяльності та управління ними)
- Тісно пов'язана і сприяє розвитку фармацевтичних дисциплін (фармацевтичної хімії, фармакогнозії, технології ліків і ін.)
- Сприяє прогресу клінічної медицини (засоби для наркозу, місцеві анестетики, міорелаксанти, гангліоблокатори, імунодепресанти - хірургія, трансплантологія; антибіотики, сульфаніламіді, хінолони та ін. - інфекційні хвороби; психотропні засоби - психіатрія і т.д.), ветеринарії
- Лікарське лікування (фармакотерапія) - провідний метод лікування більшості захворювань

# Шляхи пошуку нових ліків



- **Емпіричний шлях** (випадкові знахідки; скринінг)
- **Спрямований синтез** (відтворення біогенних речовин; антиметаболіти; модифікація відомих біологічно активних речовин, створення проліків і засобів, що впливають на перетворення тих чи інших речовин в організмі)
- **Поєднання хімічних сполук з різними властивостями і механізмами біологічної активності**

# Джерела ліків



- рослини
- тварини
- мікроорганізми (гриби, бактерії)
- мінеральна сировина
- продукти хімічного синтезу
- генна інженерія та інші біотехнологічні методи

# Доклінічні дослідження повинні відповідати критеріям GLP - good laboratories practice

GLP - сукупність правил з планування, виконання, контролю, оцінки і документації лабораторних випробувань, що є частиною доклінічних і клінічних випробувань лікарських засобів, що забезпечують якість, точність і повноту отриманих даних



- Фармакологічна активність діючої речовини (фармакодинаміка)
- Фармакокінетика (абсорбція, розподіл, метаболізм, виведення) *ADME-profile*
- Токсичні властивості - визначення потенційного ризику при використанні людиною; оцінка безпеки ліків

# Класифікація ліків

## Системний принцип (М.Д.Машковський)

Засоби, що регулюють функції нервової системи

Засоби, що регулюють функції виконавчих органів і їх систем (кровоносної, дихальної, імунної та ін.)

Засоби, що регулюють процеси обміну речовин

Засоби, що впливають на патологічні процеси:

*атеросклероз*

*запалення*

*алергія*

*пухлинний ріст*

Протимікробні та протипаразитарні засоби

Діагностичні засоби

- За терапевтичним застосуванням (антиангінальні, протипухлинні, протимікробні, протидіабетичні тощо...) т.д.)
- За фармакологічною дією (антикоагулянти, вазодилататори, бронхолітики тощо...)
- .)
- За хімічною будовою (бензодіазепіни, фенотіазини, фторхінолони та ін.)

**Класифікаційна система АТС**  
**Anatomical Therapeutic Chemical classification**  
**WHO Collaborating Centre for Drug Statistics**  
**Methodology, 1998**

**А Засоби, що впливають на травну систему і метаболізм**

**A01 Засоби, що застосовуються в стоматології**

**A01A А Засоби для профілактики карієсу**

**A01A A01 Натрію фторид**

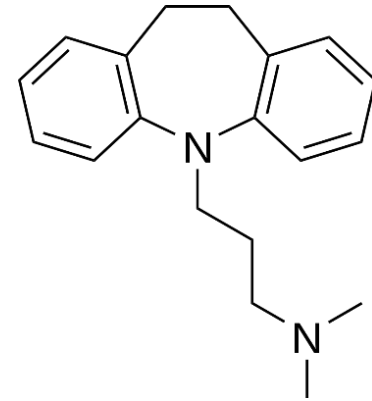
**М Засоби, що впливають на опорно-руховий апарат**

**M04 Засоби, що застосовуються при подагрі**

**M04A А Засоби, що пригнічують утворення сечової  
кислоти**

**M04A A51 Аллопуринол, комбінації**

# Номенклатура ліків



- **Хімічна назва**

***N-(3-диметиламінопропіл)-імінодибензилу гідрохлорид***

- **Міжнародна непатентована назва** ***Іміпрамін***

- **Торгові назви**

***Антидеприн Депримін Депреніл Депринол  
Динапірин Імідобензил Іміпраміл Ірміно  
Меліпрамін Психофорин Сурілікс Тофраніл  
Евпрамін ...***

Велика кількість торгових назв на фармаринку може створювати незручності та навіть небезпеку (особливо при безрецептурному відпуску)

У деяких країнах кількість торгових назв регулюється



# Види дії ліків

- Місцева

- *головна* – бажана, відповідає меті лікування
- *побічна* – не відповідає меті лікування, але спостерігається в діапазоні терапевтичних доз, не є бажаною, різний ступінь небезпеки

- Резорбтивна

(*resorbtio* –

всмоктування)

- *пряма* – зміни функціонального стану певного органу за рахунок впливу саме на цей орган
- *непряма* – зміни функціонального стану певного органу за рахунок впливу на інші органи

- *оборотна* – відносно швидко припиняється, стан мішені впливу відновлюється (за відсутності ковалентного зв'язку молекули ЛП з мішенню або денатурації білка)

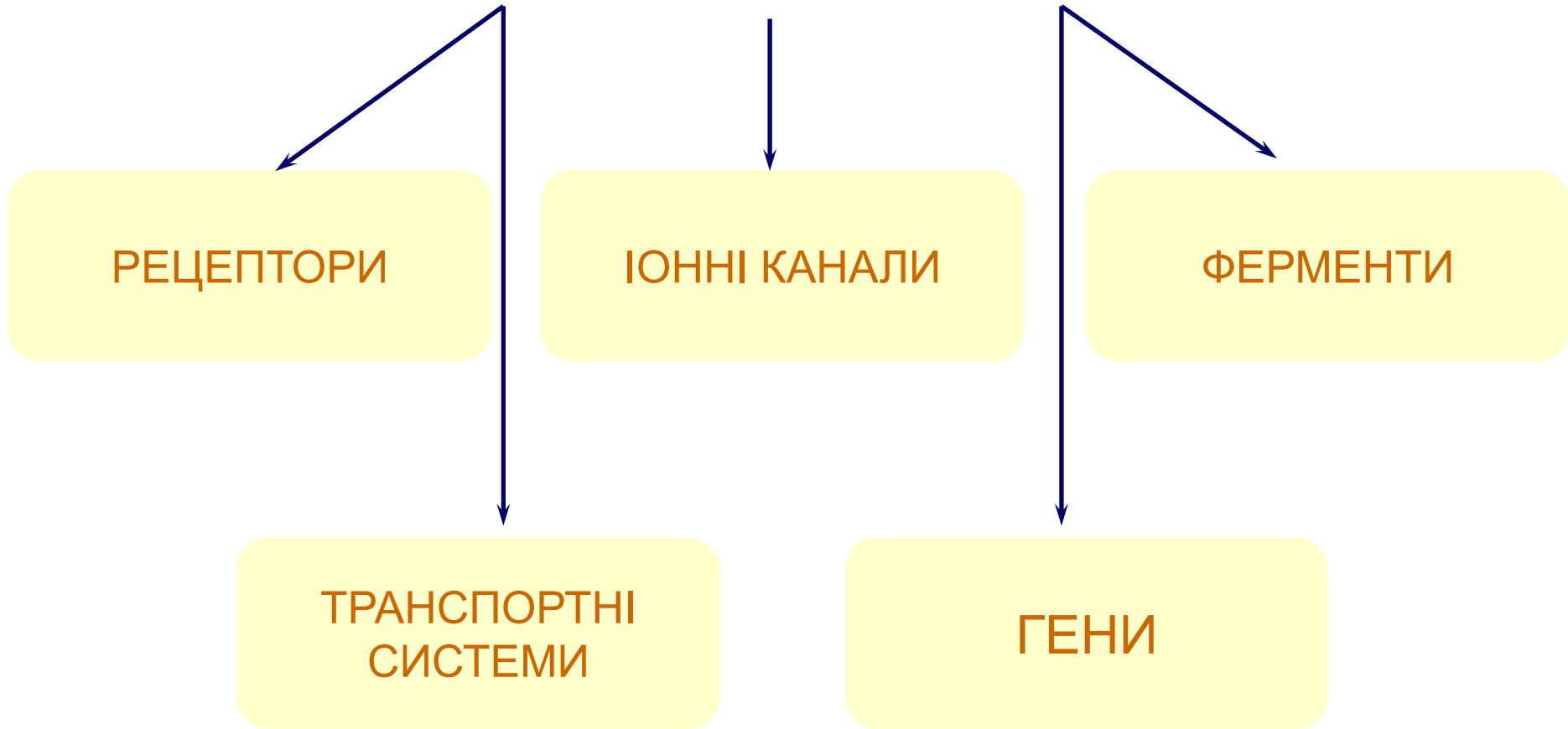
- *необоротна* – тривала, стан мішені впливу не відновлюється (у випадку ковалентного зв'язку, денатурації білка...)

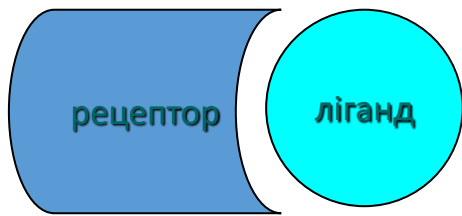
- Рефлекторна

- *вибіркова (селективна, переважна)* – вплив на певні органи-мішені за рахунок переважної спорідненості до певного типу рецепторів, що переважають у цих органах, або на певні ізоформи ферментів): *кардіоселективні бета-адреноблокатори (бета1-АБ), уроселективний альфа1А-адреноблокатор тамсулозин, М1-холіноблокатор пірензепін...*

- *невибіркова* – вплив на значну кількість мішеней за рахунок спорідненості до низки типів або підтипів рецепторів, різних ізоформ ферментів: *неселективні бета-блокатори, М-холіноблокатори атропін, платифілін, метацін...*

# Види «мішеней» для лікарських засобів в організмі





# Взаємодія речовин зі специфічними рецепторами

«Речовини не діють, якщо не фіксуються»  
(П. Ерлих)

Рецептор - активне угруповання макромолекул, з якими взаємодіє речовина; рецептори, що забезпечують прояв дії ліків, - специфічні

**Агоністи, або міметики;** збуджують рецептор (мають хімічну спорідненість і внутрішню активність)

*Повні агоністи* (опіоїдні рецептори - морфін)

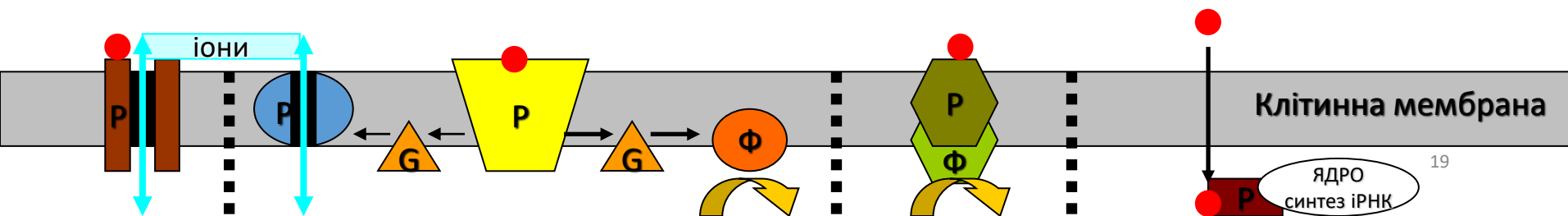
*Часткові агоністи* (опіоїдні рецептори - бупренорфін)

**Антагоністи, або блокатори;** блокують рецептор (є хімічна спорідненість, але немає внутрішньої активності)

*Конкурентні* (зв'язуються з активним центром рецептора)

*Неконкурентні* (мають інші ділянки зв'язування)

**Агоністи-антагоністи** (на одні підтипи рецепторів діють як агоністи, на інші - як антагоністи; пентазоцин - агоніст  $\delta$ - і  $\kappa$ -опіоїдних рецепторів, але антагоніст  $\mu$ -опіоїдних рецепторів)



## Типи рецепторів – «мішеней» для ЛС

Рецептори	Підтипи (міжнародна номенклатура)
аденозинові рецептори	A1, A2A, A2B, A3
α1-адреноццептори	α1A, α1B, α1C
α2-адреноццептори	α2A, α2B, α2C
β-адренорецептори	β1, β2, β3
ангіотензинові рецептори	AT1,, AT2
брадікінінові рецептори	B1, B2
ГАМК-рецептори	GABAA, GABAB, GABAC,
гістамінові рецептори	H1, H2, H3, H4
дофамінові рецептори	D1,D2,D3,D4,D5
лейкотрієнові рецептори	LTB4, LTC4, LTD4
M-холіноорецептори	M1, M2, M3, M4
H-холіноорецептори	M'язового типу, нейронального типу
опіоїдні рецептори	μ, δ, κ
пуринові рецептори	DP, FP, IP, TP, EP1, EP2, EP3
рецептори збуджувальних амінокислот	AMPA, NMDA
рецептори нейропептиду Y	Y1, Y2, Y3, Y4, Y5
рецептори передсердного натрійуретичного пептиду	ANPA, ANPB
серотонінові рецептори	5HT1(A-F), 5HT2(A-C), 5HT3, 5HT4, 5HT5 (A-B), 5 HT6, 5HT7
холецістокінінові рецептори	ССКА, ССКВ

# Несприятливий вплив ліків

- Побічна неалергічної природи (в діапазоні терапевтичних доз, у межах спектру фармакологічної активності)
- Алергічна побічна дія (не залежить від дози)
- Токсична (при передозуванні)
- Ідіосинкразія (аномальна реакція на ліки в умовах генетичної схильності)
- Гаметотоксична (на статеві клітини)
- Ембріотоксична (ушкодження зиготи чи зародка в просвіті маткової труби або порожнини матки, тобто до імплантації)
- і фетотоксична (в пізніші терміни, частіше наприкінці вагітності)
- Тератогенна (*грец. Teras – виродок, потвора*) – вади розвитку, найбільш небезпечний перший триместр вагітності, особливо період органогенезу; талідомід, тетрациклін, віт. А, ретиноїди
- Мутагенна (пошкодження генетичного апарату клітини)
- Канцерогенна (розвиток злоякісної пухлини)
- Пристрасть (лікарська залежність)
- Дисбіоз (порушення нормальної мікрофлори організму пацієнта, викликають антимікробні засоби)

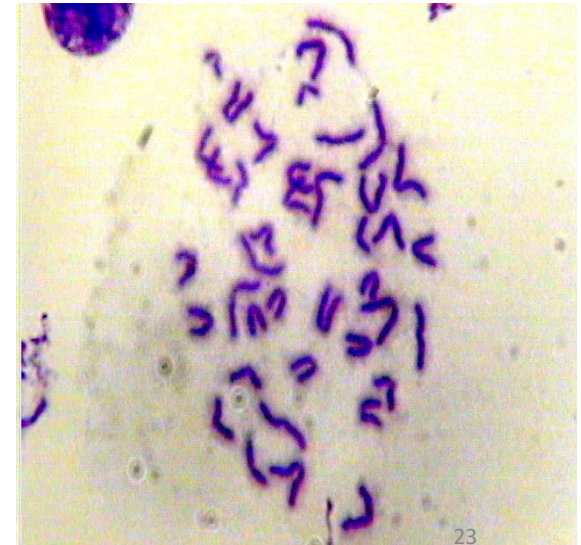
# Доклінічні дослідження на ембріотоксичність і тератогенність



- Проводяться, якщо препарат передбачається використовувати при вагітності

# Дослідження мутагенних властивостей

- аналіз генних мутацій на бактеріях (тест Еймса)
- цитогенетична оцінка хромосомних порушень в клітинах ссавців *in vitro* або дослідження *in vitro* мутацій гену тимідинкінази клітин лімфоми миші
- дослідження хромосомних порушень в кровотворних клітинах ссавців *in vivo*



# Дослідження канцерогенних властивостей



- При позитивному тесті на мутагенність
- При застосуванні пацієнтом 6 місяців і більше
- При введенні препарату частими і тривалими курсами для лікування хронічних захворювань
  - Якщо препарат містить речовини з канцерогенними властивостями
  - Якщо аналіз структура-дія вказує на ризик канцерогенезу
  - Якщо є донеопластичні зміни при вивченні токсичності
  - Якщо тканини довго утримують вихідну речовину (метаболіт)



# Місцеві ефекти

- місцевопідразнювальний
- сенсibiliзувальний
- фотосенсибилізувальний
- канцерогенний при нанесенні на шкіру



# Фармакотерапія

- **Етіотропна** - вплив на причину (антимікробні, протипаразитарні засоби; антидоти при отруєннях)
- **Патогенетична** - вплив на механізми розвитку захворювання (інгібітори АПФ при артеріальній гіпертензії; пульс-терапія глюкокортикоїдами при анафілактичному шоці - високі дози гормонів, короткострокове лікування)
- **Замісна** - заповнення нестачі природних біогенних речовин, тривале лікування (препарати інсуліну при цукровому діабеті 1 типу, глюкокортикоїди при хронічній наднирниковій недостатності у фізіологічних дозах)
- **Стимулювальна** - активація зниженої функції (АКТГ при хронічній наднирниковій недостатності)
- **Симптоматична** - вплив на окремі симптоми (анальгетики при больовому синдромі та ін.), часто має патогенетичне значення
- **Профілактична** (фармакопрофілактика) – запобігання захворюванням за допомогою ліків (специфічні вакцини при інфекційних захворюваннях; вторинна профілактика тромбозів - інфаркту міокарда, інсульту - малими дозами АСК)

# Efficacy of drugs

Therapeutic area	Efficacy rate (%)
Alzheimer's	30
Analgesics (Cox-2)	80
Asthma	60
Cardiac Arrhythmias	60
Depression (SSRI)	62
Diabetes	57
HCV	47
Incontinence	40
Migraine (acute)	52
Migraine (prophylaxis)	50
Oncology	25
Osteoporosis	48
Rheumatoid arthritis	50
Schizophrenia	60

Response rates of patients to a major drug for a selected group of therapeutic areas from Spear et al. Trends in Molecular Medicine, 2001

# Фактори, що впливають на дію ліків

## Ендогенні

Біологічний вид  
(видова чутливість)

Всередині виду –  
порода тварин

Індивідуальна чутливість  
(ідіосинкразія,  
толерантність); досліджує  
фармакогенетика

Вік

Стать

Стан здоров'я

## Екзогенні

Хімічна будова (структура-  
дія)

Доза *біофармацевтичні фактори*

Лікарська форма

Шлях введення

Хронофармакологічні  
фактори (ціркадіанні ритми -  
час доби; пора року)

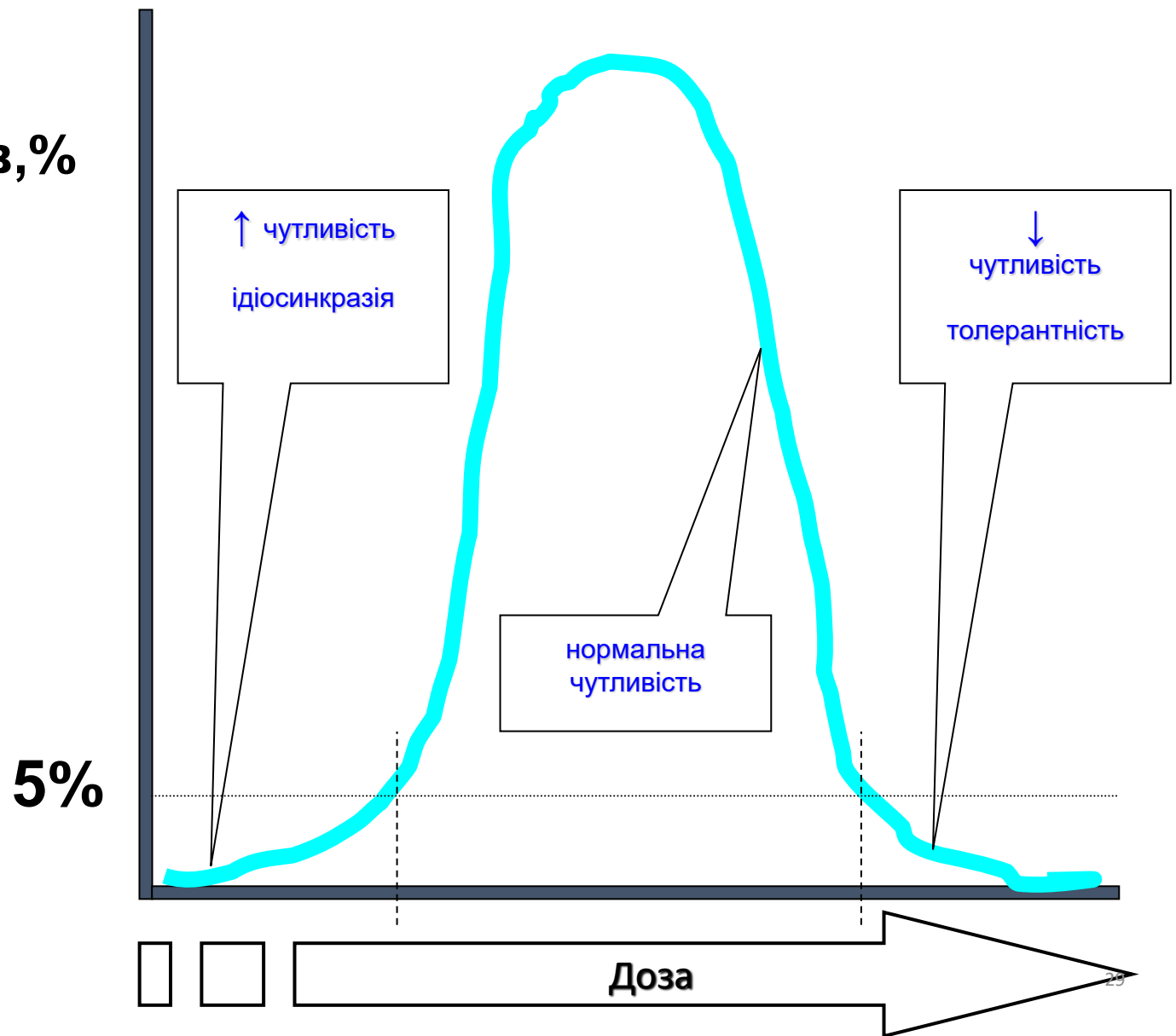
Кліматичні, метеорологічні  
чинники

Фізичні поля (гравітаційне,  
електромагнітне ...)

Їжа

# Чутливість до ліків у популяції

кількість  
чутливих  
організмів, %



# Видові особливості чутливості до ліків

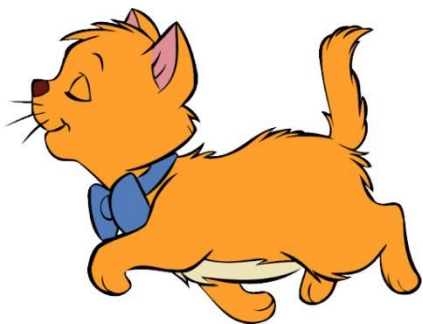
Різні види можуть значно відрізнятися за чутливістю до певних лікарських препаратів, що вкрай важливо враховувати у ветеринарній медицині



- Собаки дуже чутливі до токсичної дії протитуберкульозного препарату **ізоніазиду** (використовують дог-хантери)
- Наркотичний анальгетик **морфін** викликає типову реакцію блювання в собак (переважає його збуджувальна дія на тригер-зону блювотного центру), а в людей – дуже рідко, бо переважає гальмування блювотного центру



# Видові особливості чутливості до ліків



- Коти надзвичайно чутливі до токсичної дії **парацетамолу**, (легко викликає метгемоглобінемію та гемічну гіпоксію, можлива смерть ще до токсичного ураження печінки, типового для парацетамолу)
- Навіть доза 10 мг/кг може спричинити вкрай тяжке отруєння (пригнічений стан, почастищення дихання, потемніння видимих слизових оболонок, блювання, ціаноз – ознаки метгемоглобінемії)
- Через кілька годин – набряк морди та передніх лап, сеча шоколадного кольору, без надання допомоги протягом 18-36 годин після прийому парацетамолу коти гинуть



# Особливості чутливості тварин до ліків, що їх зумовлює порода



- Деякі породи собак більш чутливі до впливу ліків, ніж інші
- Коллі, австралійські вівчарки високочутливі до антипаразитарних і протипухлинних препаратів
- Причина – мутація гена MDR1, продукт якого Р-глікопротеїн є компонентом ГЕБ
- При його пошкодженні в мозок собаки посилено проникають певні речовини, і низка лікарських препаратів особливо небезпечна
- Р-глікопротеїн функціонує у ШКТ, печінці та нирках собаки (ці органи беруть активну участь у всмоктуванні, біотрансформації та виведенні ліків)
- Тому в собак з MDR1-недостатністю змінюються фармакокінетичні властивості низки лікарських препаратів, що призводить до підвищення їх біодоступності та зниження елімінації, збільшення концентрації певних препаратів у плазмі крові та зростання їх токсичності
- При впливі певних ліків на собаку з MDR1-недостатністю можуть виникати надмірне слиновиділення, атаксія, сліпотата, тремор, депресія, кома; у деяких випадках можлива смерть
- Небезпечні **ацепромазин** (нейролептик), **буторфанол** (наркотичний анальгетик), **циклоспорин** (імунодепресант), **дигоксин** (серцевий глікозид), **доксорубіцин, вінбластин і вінкрисдин** (протипухлинні засоби), **івермектин** (антипаразитарний препарат), **лоперамід** (антидіарейний засіб)



# Особливості чутливості тварин до ліків, що їх зумовлює порода



У тварин брахіцефальних порід викликане М-холінблокаторами (*атропін та ін.*) зниження секреції бронхіального слизу з підвищенням в'язкості може призвести до закупорки дихальних шляхів або ендотрахеальної трубки

*Ацепромазин* (нейролептик) викликає у брахіцефальних порід надмірний парасимпатичний тонус

# Перспективні напрямки розвитку фармакології

- **Фармакогенетика** - досліджує вплив генетичних особливостей організму на фармакодинаміку і фармакокінетику, на дію ліків
- **Хронофармакологія** (грец. *Chronos* - час) - досліджує залежність фармакологічних ефектів від фактора часу, біологічних ритмів

# Шляхи введення ліків

## • Ентеральні

*per os* (всередину)

*під язик*

*дуоденально* (в дванадцятипалу кишку)

*per rectum* (в пряму кишку)

## • Парентеральні

*підшкірно*

*внутрішньом'язово*

*внутрішньовенно*

*внутрішньоочеревинно*

*внутрішньоартеріально*

*внутрішньокістково*

*під оболонки спинного мозку*

*у порожнини (тіла, патологічні)*

*нашкірно*

*інгаляційно*

*у порожнину носа*

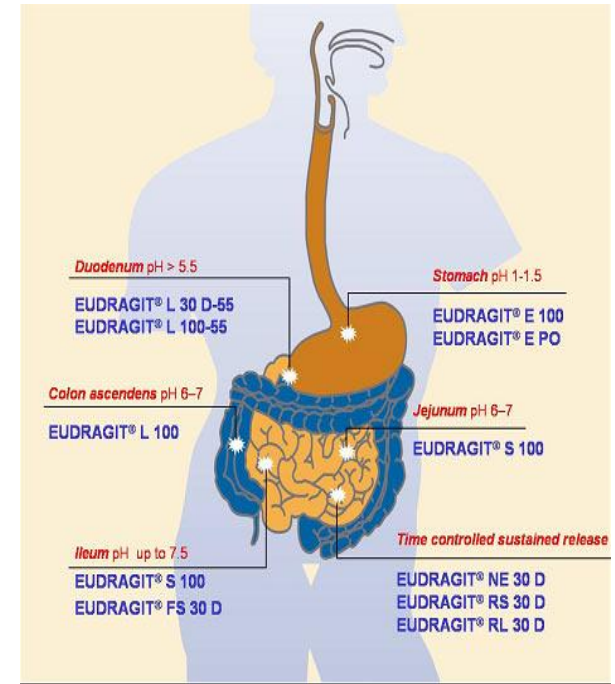
*у слуховий прохід*

*в кон'юнктивальний мішок*

*в уретру*

*вагінально*

*у порожнину матки*



• Без порушення цілісності покривів

• З їх порушенням



# Всмоктування ліків

## Транспорт крізь мембрани

- **Пасивний** - за градієнтом концентрації, без витрат енергії, без переносника

- проста дифузія
- полегшена дифузія
- ультрафільтрація
- піноцитоз

- **Активний** - проти градієнта концентрації, з витратами метаболічної енергії, за участю переносника

- первинний – за рахунок енергії АТФ
- Вторинний – за рахунок різниці електрхімічних потенціалів інших молекул

↙  
симпорт

↘  
антипорт

## Фактори, що впливають на всмоктування

### - Пов'язані з лікарським препаратом

- Лікарська форма
- Розмір частинок
- Розчинність в ліпідах, іонізація, заряд частинок
- Стійкість до ферментів, кислот

### - Пов'язані з організмом

- рН середовища
- Пори в мембрані
- Наявність переносника
- Стан крово- і лімфообігу, шкіри (слизової оболонки)
- У тому числі в шлунково-кишковому тракті: кількість і склад їжі, секреція соків, жовчі, перистальтика

# Біодоступність

- **Абсолютна біодоступність** - ступінь (повнота) і швидкість надходження субстанції певного лікарського препарату в системний кровобіг при позасистемному введенні (при в/в введенні - 100%)
- **Відносна біодоступність** - порівняльний ступінь і швидкість всмоктування досліджуваного лікарського препарату (напр., таблеток) і стандарту порівняння (напр., розчину, капсул та ін.) при тому ж або іншому шляху введення (але не внутрішньовенно) за умови, що в лік. формах однакова кількість однієї і тієї ж активної речовини

# Розподіл ліків в організмі

Вільна фракція -

**фармакологічно активна**

Зв'язана фракція - **депо лік. речовини**

**неспецифічне зв'язування**

- **альбуміни** (*тетрациклін, саліцилати, сульфаніламідни, барбітурати ...*),

**кислий  $\alpha$ 1-глікопротеїн, ліпопротеїни**

**специфічне**

- **трансферин** для Fe,

- **транскобаламін** для віт. B<sub>12</sub>,

- **транскортин** - для глюкокортикоїдів

**Гістогематичні бар'єри:**

- гематоенцефалічний
- гемоофтальмічний
- плацентарний ...

**Види розподілу**

- Рівномірний (етанол, інгаляційні наркозні засоби, ДМСО, антипірин...)
- Нерівномірний (більшість; йод, рентгеноконтрастні препарати...). Ліпофільні препарати здатні накопичуватися у жировій тканині

**Швидкість проникнення до**

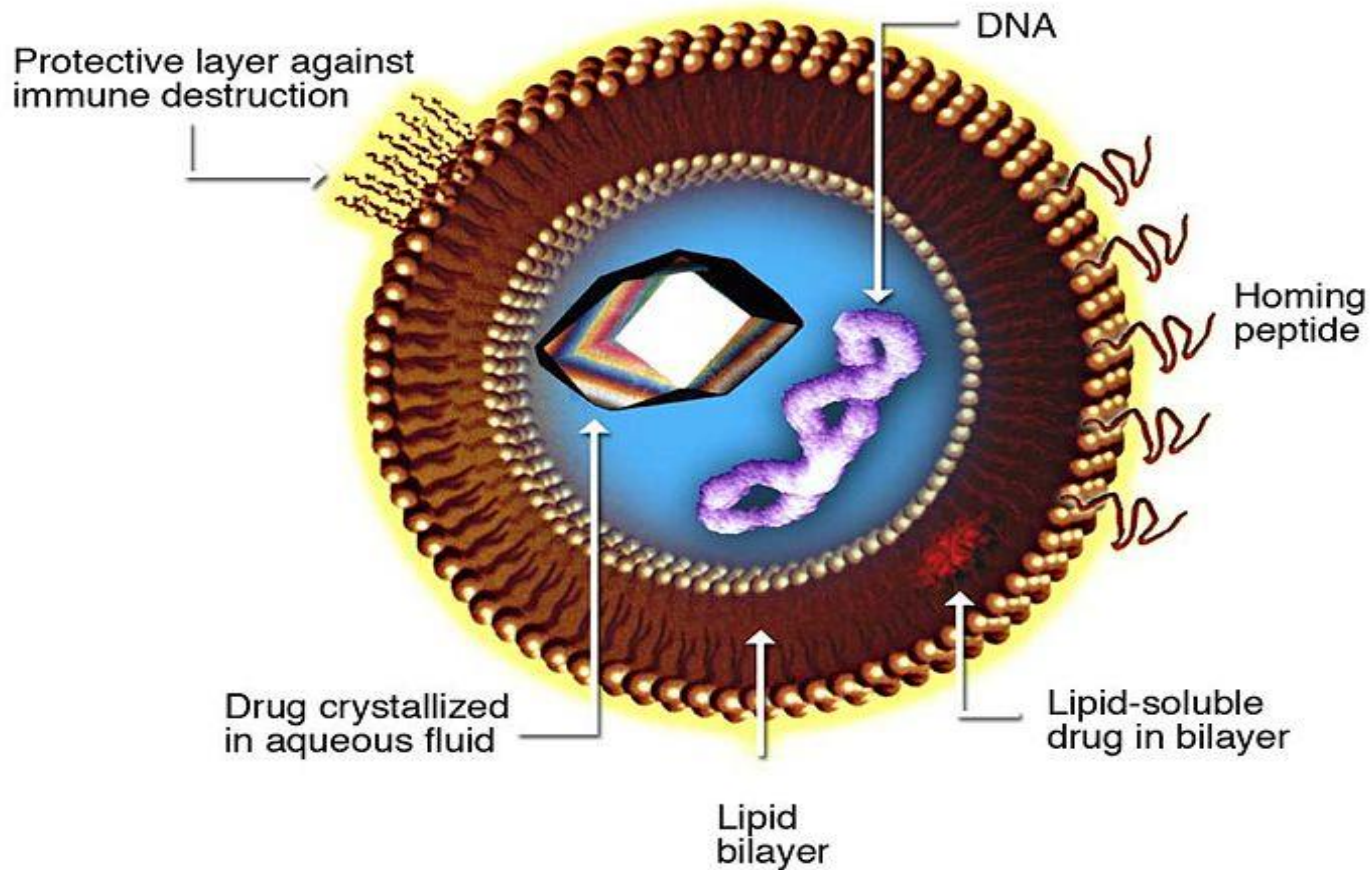
**тканин** залежить від їх *кровопостачання, розчинності та іонізації лікарських речовин*

**Об'єм розподілу:**  $V=D/C$

**Розподіл речовин зазвичай не впливає на спрямованість їх дії** (важлива чутливість тканин)

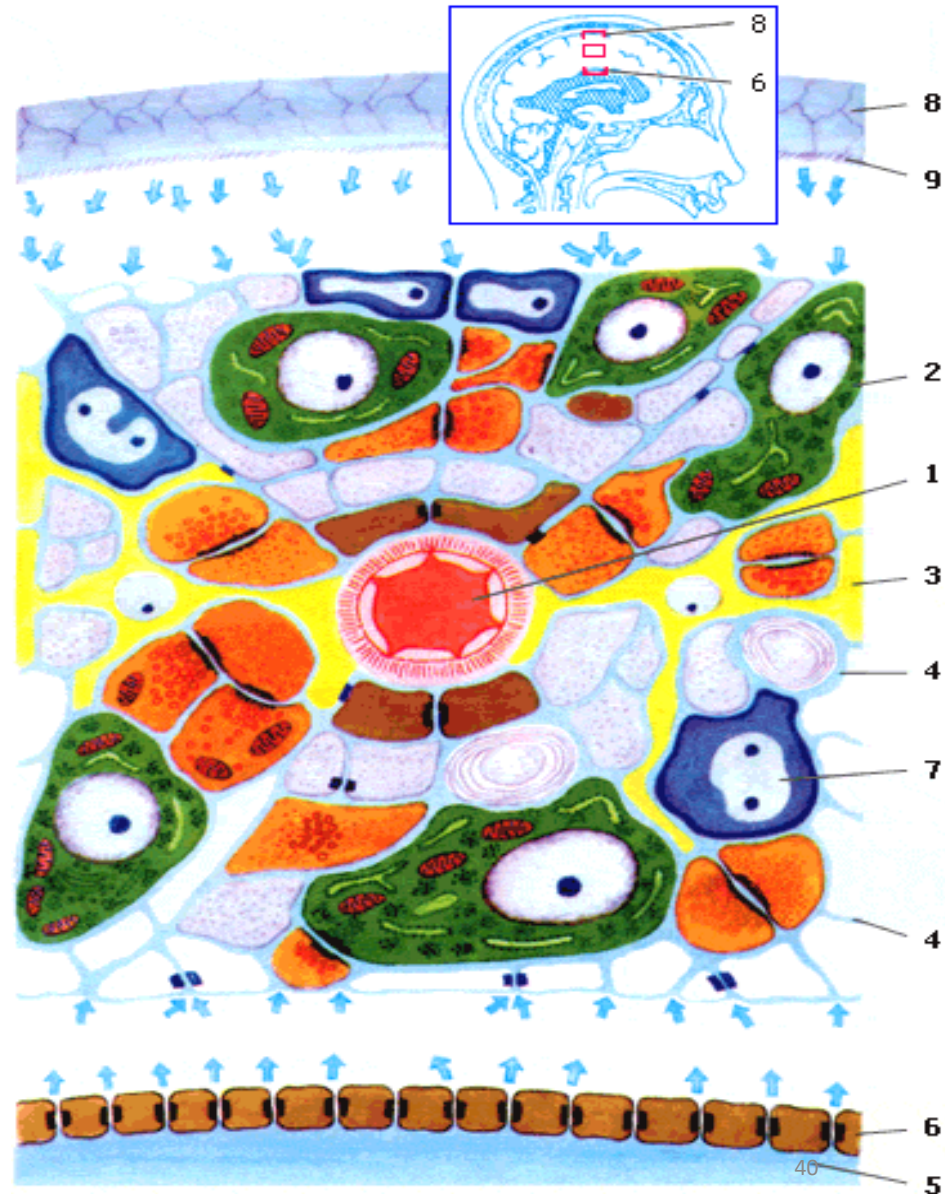
**Ліпосоми - наночастинки (наносоми) з лігандами для клітин-мішеней, розташованими на їх поверхні, що дозволяє прикріпитися і накопичуватися в осередку патологічного процесу**

## Liposome for Drug Delivery



# Гематоенцефалічний бар'єр

- 1 - кровоносний капіляр
- 2 - нейрони
- 3 - астроцити
- 4 - міжклітинний простір
- 5 - порожнина шлуночків мозку, заповнена ліквором
- 6 - шар епітеліальних клітин, вистеляють внутрішню поверхню шлуночків, між ними видно проходи, які пропускають ліквор
- 7 - клітина нейроглії
- 8 - підпаутинний простір мозку, насичений ліквором
- 9 - зовнішня мозкова мембрана з проходами для ліквору





# Перетворення ліків в організмі (біотрансформація)

- Єдина система біотрансформації ліків та інших ксенобіотиків
- У незміненому вигляді виділяються переважно високогідрофільні іонізовані сполуки, інгаляційні засоби для наркозу тощо
- Відбувається в кишечнику, нирках, печінці, легенях, крові та ін. органах

# Біотрансформація

- Основний орган біотрансформації - печінка (має значення її стан при різних захворюваннях)
- Забезпечується ферментними системами (в основному мікросомальними ферментами печінки, немікросомальні відіграють роль переважно в перетвореннях гідрофільних речовин)
- Спрямованість - частіше зниження фармакологічної активності, зниження токсичності, підвищення розчинності у воді і здатності до ниркової екскреції

# Біотрансформація

- **Проліки** - перетворюються на активні метаболіти (еналаприл → еналаприлат, омепразол → сульфенамід, фталазол → норсульфазол, сарколізин → карбонієвий іон)
- Підвищення токсичності (фенацетин → фенетидин) аж до летального синтезу (метанол → мурашиний альдегід)
- Перетворення однієї фармакологічно активної речовини в іншу (кодеїн → морфін), зміна виду активності метаболіту (іпразид → ізоніазид)
- Біотрансформація як мішень взаємодії ліків між собою і з їжею

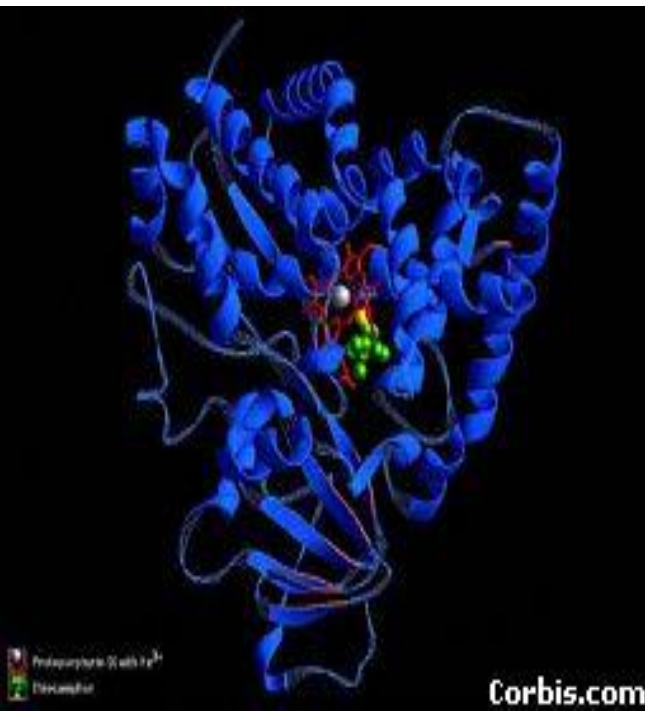
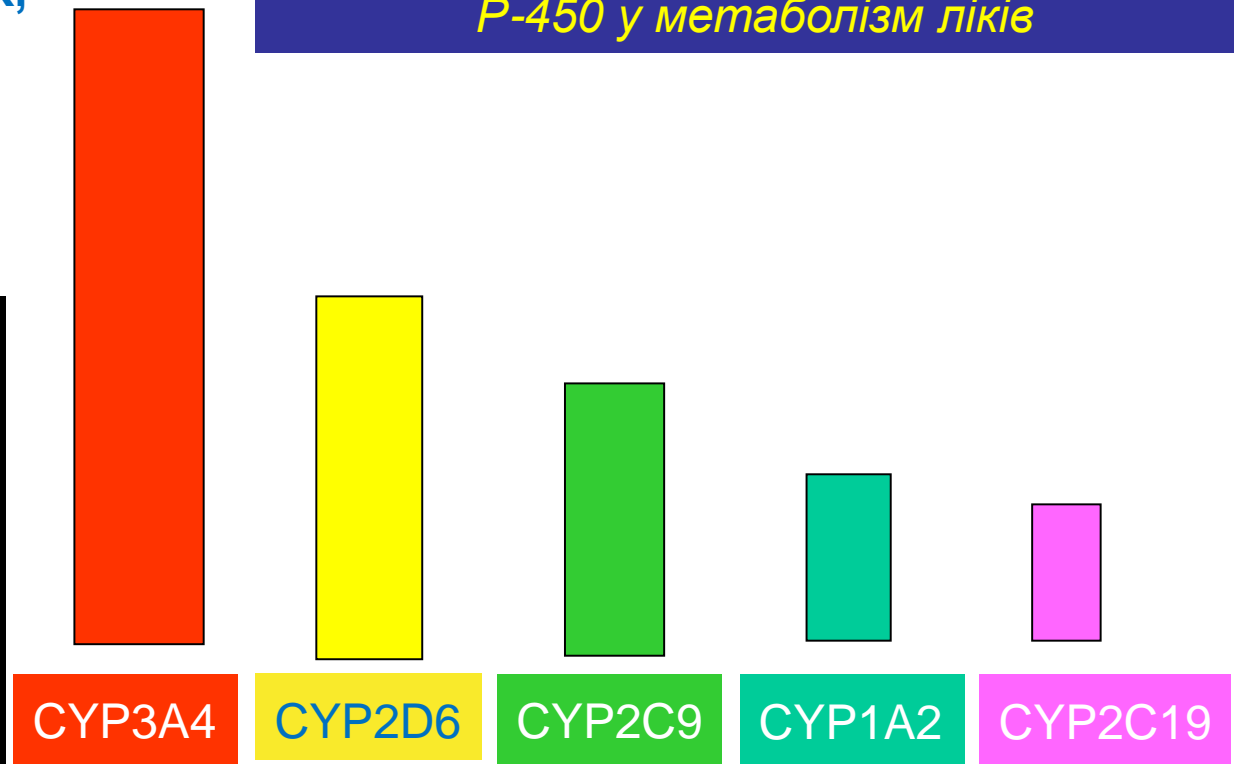
# Шляхи біотрансформації ліків



Основними ферментами системи біотрансформації ЛЗ є ізоферменти цитохрому Р-450 (понад 50), локалізовані в гепатоцитах, ентероцитах, епітелії ниркових канальців

# ЦИТОХРОМИ

*Внесок різних ізоферментів цитохрому Р-450 у метаболізм ліків*



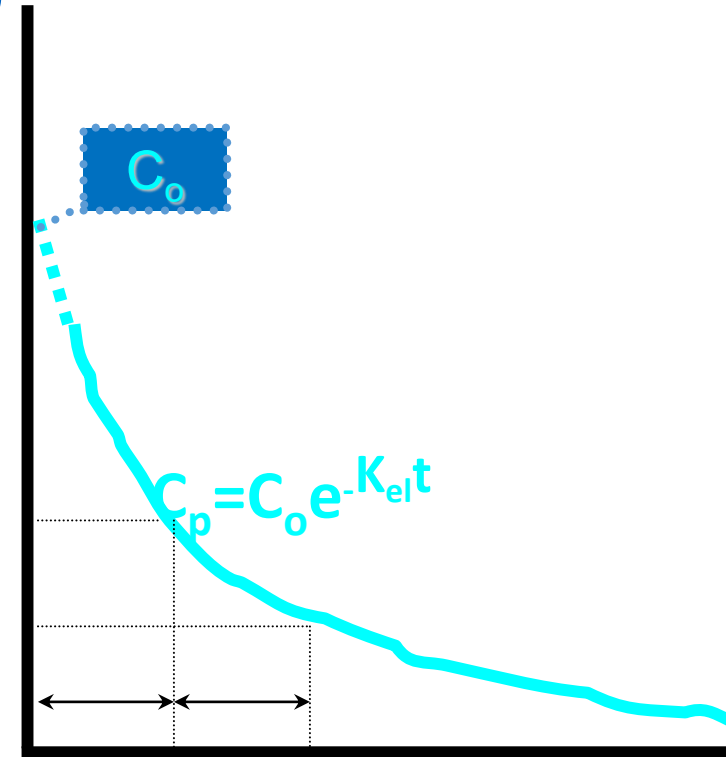
# Виведення ліків і їх метаболітів з організму (екскреція)

- Біотрансформація + екскреція = елімінація
- Період напіввиведення ( $T_{1/2}$ ) - час, за який концентрація лікарської речовини в плазмі крові зменшується в 2 рази (має значення також біотрансформація і депонування);

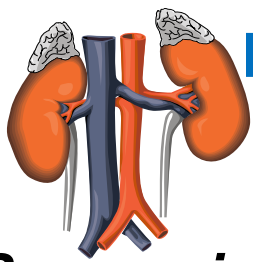
*$T_{1/2}$  необхідно враховувати для правильного дозування та режиму застосування*

- Головні шляхи екскреції - через нирки, печінку (з жовчю в кишечник; можлива ентеро-гепатична циркуляція: тетрациклін, дифенін та метаболіти)
- Інші шляхи - через легені (газоподібні і леткі речовини - наркозні, спирт етиловий), потові залози (броміди), слинні залози (йодиди), залози шлунка (хінін) і кишечника (органічні кислоти), слізні залози (рифампіцин)

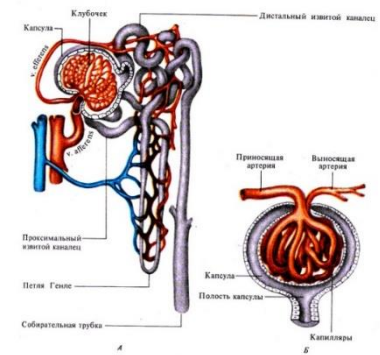
Концентрація лікарської речовини в плазмі крові ( $C_p$ )



Для повного виведення лікарської речовини з організму потрібно 4-5  $T_{1/2}$



# Ниркова екскреція ліків та їх метаболітів



**В основі - три процеси / механізми:**

**Клубочкова фільтрація** (вода, низькомолекулярні неелектроліти, непов'язані з білками плазми крові)

**Канальцева секреція** - активний транспорт в проксимальних канальцях (пеніциліни, саліцилати, сульфаніламідни та ін.)

**Канальцева реабсорбція** (в основному ліпофільні неполярні речовини - проста дифузія; амінокислоти, сечова кислота, глюкоза - активний транспорт)

**Для екскреції має значення рН сечі:**

при кислій реакції через дисоціацію погано реабсорбуються і краще виводяться із сечею лужні (імізин, фенамін ...),  
при лужній - кислі сполуки (фенобарбітал, саліцилати ...)

**Регуляція ниркової екскреції особливо важлива при передозуванні, отруєннях: застосовуються сечогінні (якщо речовини незначно зв'язані з білками крові), інфузія рідини, підкислення (хлорид амонію) або підлужнення сечі (натрію бікарбонат)**

# Ниркова екскреція ліків

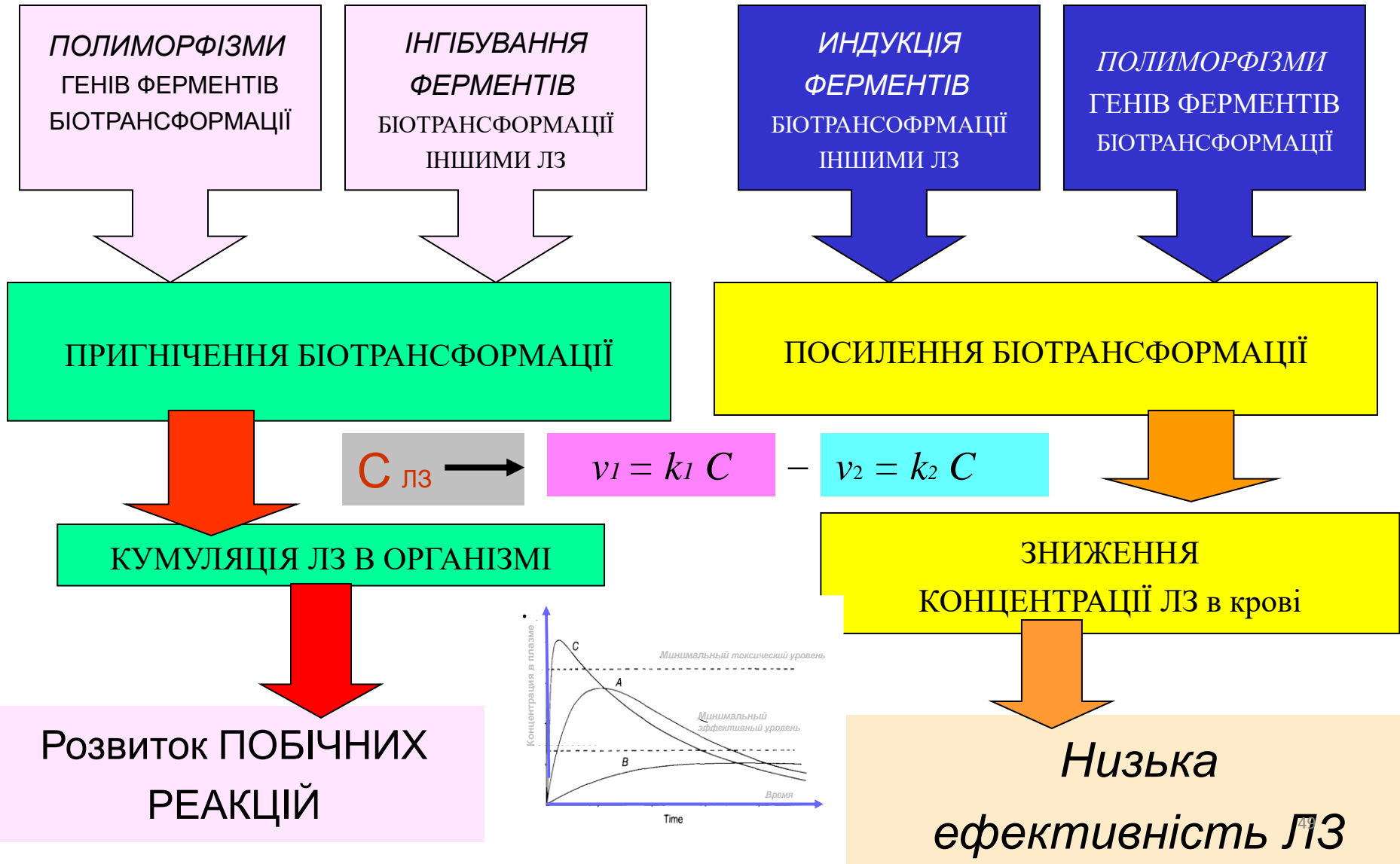
- Речовини з кислими властивостями в кислому середовищі та речовини з основними властивостями в лужному середовищі не іонізуються
- Речовини з кислими властивостями в лужному середовищі іонізуються – краще виводяться
- Речовини з основними властивостями в кислому середовищі іонізуються – краще виводяться



- Багато неіонізованих речовин реабсорбуються
- Заряд заважає іонам реабсорбуватися, більшість іонізованих речовин виводяться із сечею



# Причини варіабельності концентрації ЛЗ у крові в процесі його біотрансформації (властивості організму)



# Дозування ліків

**Доза** (лат. *Dosis* - порція) - кількість лікарської речовини, що надходить в організм

Позначається в одиницях маси, об'єму, радіоактивності, в разі біологічної стандартизації ліків - в одиницях дії (ОД)

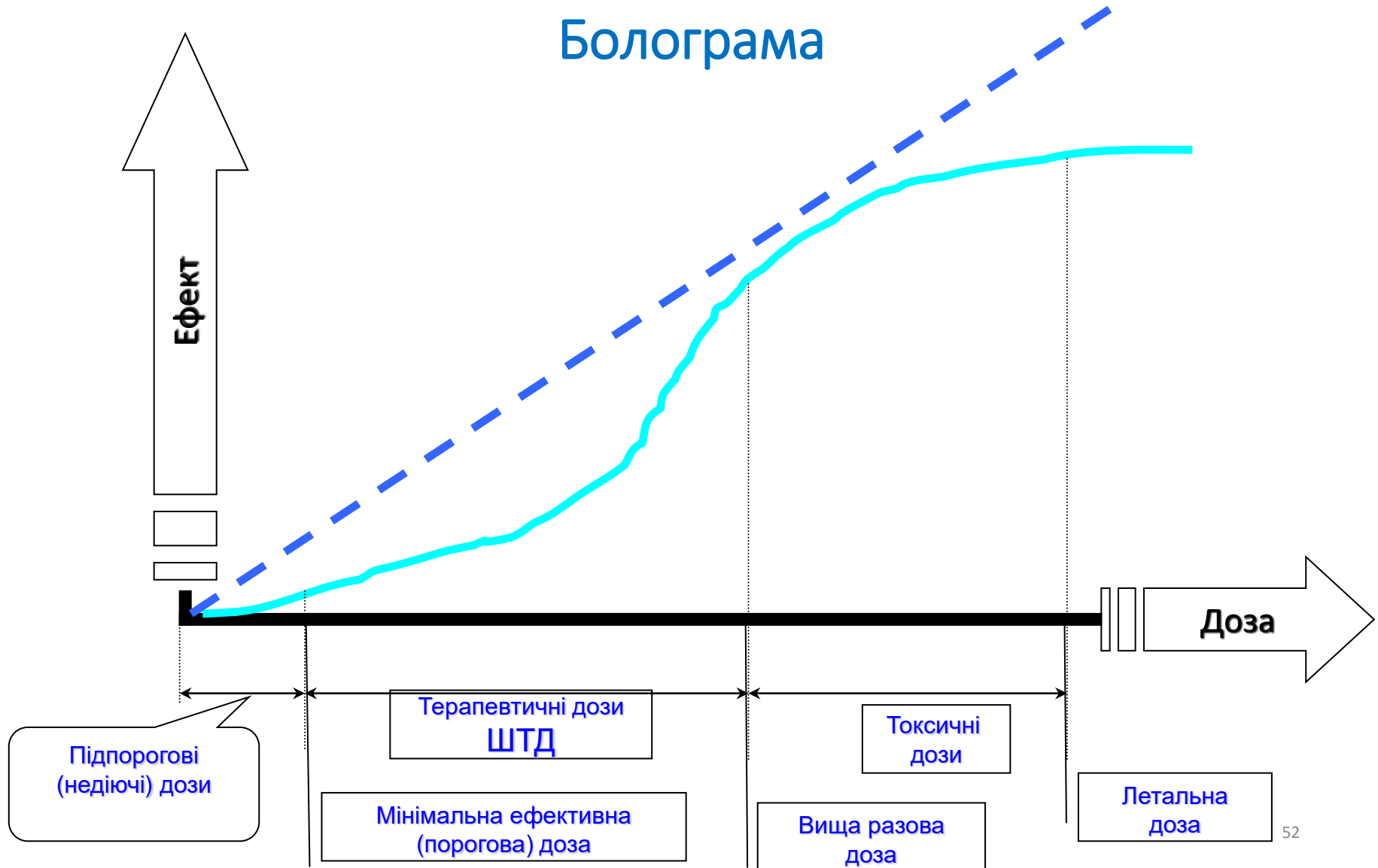
Найбільш точне дозування - на одиницю маси або поверхні тіла

Для інгаляційних препаратів (наприклад, наркозних) і в разі місцевої дії провідне значення має концентрація речовини

# Види доз

- **Разова (на один прийом)**
- **Добова**
- **Курсова (на курс лікування)**
- **Ударна**
- **Насичувальна**
- **Підтримувальна**
- **Порогова (мінімальна діюча)**
- **Середня терапевтична (має лікувальний ефект у більшості пацієнтів)**
- **Вища терапевтична**
- **Токсичні та смертельні дози**
- **В експерименті - ЛД<sub>50</sub> (викликає загибель 50% піддослідних тварин, параметр гострої токсичності) та ЕД<sub>50</sub> (викликає певний ефект у 50% піддослідних тварин)**

# Залежність доза-ефект



# Широта терапевтичної дії

Діапазон між мінімальною ефективною і вищою терапевтичною дозами

Що більше широта терапевтичної дії, то безпечніший лікарський препарат

Аналогічне значення - терапевтичний індекс (в експерименті):

$$TI = LD_{50} / ED_{50}$$

# Дозування ліків у дитячому віці

- Дози для тварин дитячого віку визначають з урахуванням особливостей фармакокінетики і чутливості дитячого організму (в більшості випадків вона вища, ніж у дорослих, особливо до речовин, що пригнічують ЦНС, рідше - нижче, напр., до серцевих глікозидів)
- Є ліки, заборонені до застосування в ранньому віці (тетрациклін – відкладається в кістках, зубах; фторхінолони – в хрящах)
- У спеціальній літературі, в інструкціях є інформація про вікове дозування ліків

# Дозування ліків старим тваринам

- У зв'язку зі зниженням швидкості елімінації ліків середню терапевтичну дозу дорослої тварини в багатьох випадках зменшують для старих тварин на  $1/4$  -  $1/3$  (завжди необхідно дивитись інструкцію)
- При наявності супутніх захворювань дозування здійснюють відповідно до інструкцій



# Взаємодія ліків при комбінованому застосуванні

- Фармакокінетична
- Фармакодинамічна
- Фармацевтична



# Фармакокінетична взаємодія (результат - зміна концентрації лікарської речовини в крові)

## На етапі всмоктування

- Адсорбенти уповільнюють всмоктування багатьох ліків
- Солі кальцію утворюють з тетрациклінами нерозчинні сполуки, що не всмоктуються
- Холіноміметики стимулюють перистальтику → підвищують всмоктування дигоксину, холіноблокатори - протилежний ефект
- Дифенін пригнічує фермент кишечника, необхідний для всмоктування фолієвої кислоти → дефіцит фолієвої кислоти

# Фармакокінетична взаємодія ...

## На етапі транспорту в крові

- Антимікробні сульфаніламідні препарати витісняють цукрознижувальні препарати - похідні сульфонілсечовини зі зв'язку з альбумінами → надлишковий гіпоглікемічний ефект

## На етапі біотрансформації

- Індуктори ферментів - фенобарбітал, дифенін та ін. - підсилюють руйнування багатьох ліків, наприклад саліцилатів → знижують їх ефект
- Інгібітор альдегіддегідрогенази тетурам пригнічує метаболізм етанолу → накопичується ацетальдегід, розвивається інтоксикація

# Механізм взаємодії силденафілу (Віагри) з грейпфрутовим соком

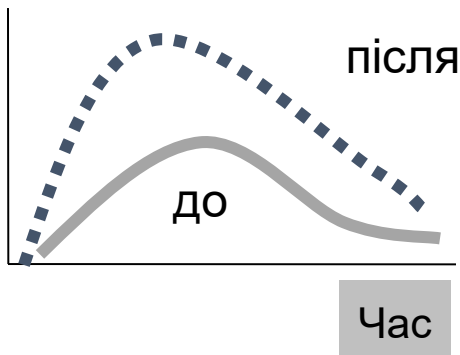
СІК ГРЕЙПФРУТА-  
ІНГІБІТОР СУРЗА4

ПРИГНІЧЕННЯ  
БІОТРАНСФОРМАЦІЇ  
СИЛДЕНАФІЛУ

ПІДВИЩЕННЯ  
КОНЦЕНТРАЦІЇ СИЛДЕНАФІЛУ  
В ПЛАЗМІ

ГІПОТЕНЗІЯ

Концентрація ЛЗ



Jetter A., et al., 2002

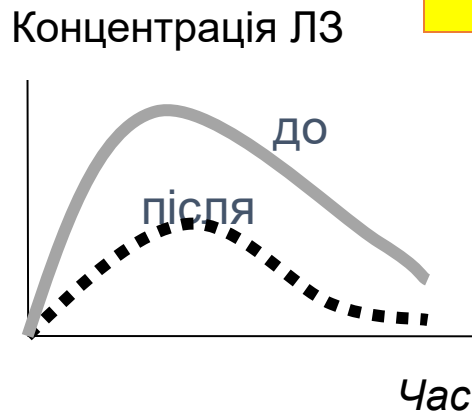
# Механізм взаємодії оральних контрацептивів із звіробоем

ЗВІРОБІЙ  
ІНДУКТОР СУР3А4

ПОСИЛЕННЯ  
БІОТРАНСФОРМАЦІЇ  
«ПРОГЕСТИНОВОГО»  
КОМПОНЕНТУ

ЗНИЖЕННЯ  
КОНЦЕНТРАЦІЇ  
«ПРОГЕСТИНОВОГО»  
КОМПОНЕНТУ  
В ПЛАЗМІ

ВІДСУТНІСТЬ  
КОНТРАЦЕПТИВНОГО  
ЕФЕКТУ



# Фармакокінетична взаємодія ...

## На етапі біотрансформації

- Бікарбонат натрію підлужнює сечу → підвищується дисоціація саліцилатів в ниркових канальцях → зменшується їх реабсорбція → прискорюється їх виведення → послаблюються протизапальний, жарознижувальний, болезаспокійливий ефекти
- Пробенецид пригнічує секрецію пеніцилінових антибіотиків у ниркових канальцях → продовжується антибактеріальна дія

# Фармакодинамічна взаємодія ліків

- Синергізм
- Антагонізм
- Синергоантагонізм

**Синергізм** (грец. *Synergos* - діючий разом) - односпрямована дія ліків

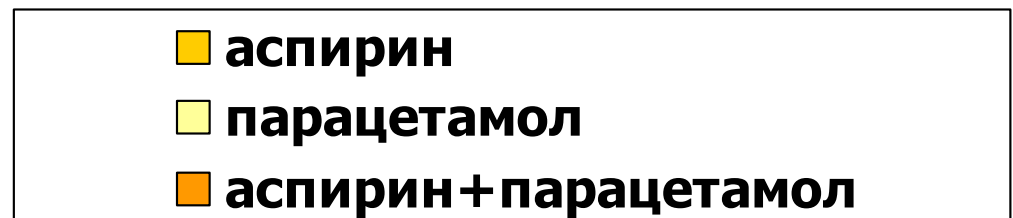
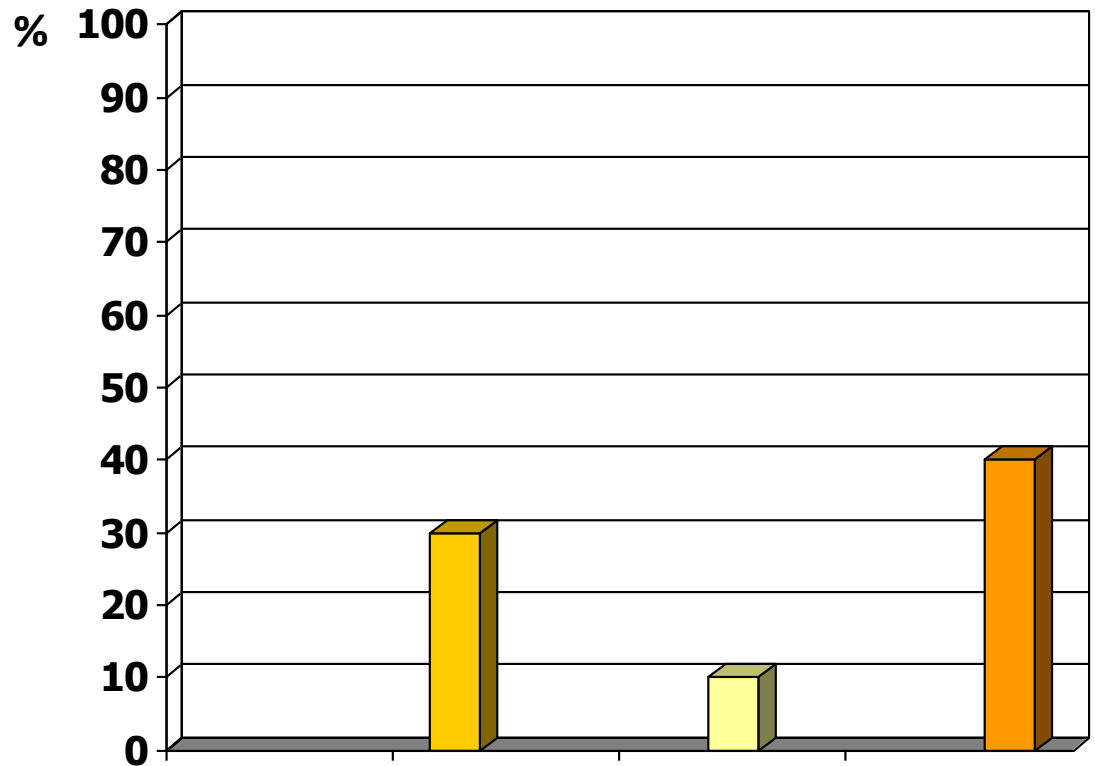
- **Сумація** (адитивна взаємодія; лат. *Additio* - додаток):  $1+2 = 3$

- **Потенціювання** (нім. *Potenzieren* - підносити до ступеня):  $1+2 = 5$

# Адитивна взаємодія (на прикладі знеболювальних препаратів)

*по осі ординат - величина ефекту в процентах*

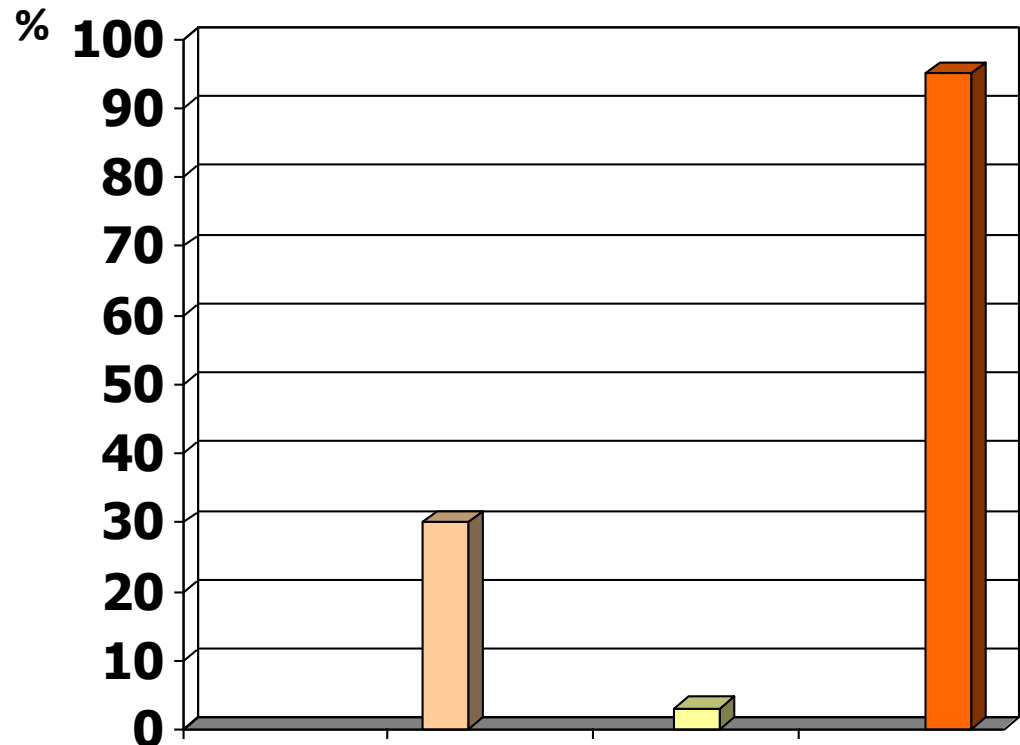
- Механізм дії обох препаратів однаковий
- Ефект спільного застосування двох препаратів дорівнює сумі ефектів кожного з препаратів



# Потенціювання (на прикладі нейролептанальгезії)

*по осі ординат - величина ефекту в процентах*

- Механізми дії двох препаратів різняться
- Ефект спільного застосування двох препаратів значно більше суми ефектів кожного з препаратів





# Фармакодинамічна взаємодія ліків - антагонізм

- **Антагонізм** (грец. *Antagōnīsmos* - суперечка, боротьба) - ослаблення ефекту одного препарату іншим
- **Прямий** (точка прикладання одна і та сама; пілокарпін звужує зіницю, а атропін розширює за рахунок протилежного впливу на м-холінорецептори в круговому м'язі райдужної оболонки) і **непрямий** (локалізація дії різна; пілокарпін звужує зіницю за рахунок збудження м-холінорецепторів у круговому м'язі райдужної оболонки, адреналін - розширює за рахунок збудження  $\alpha$ -адренорецепторів у радіальному м'язі)
- **Оборотний і необоротний** (блокатор надійно усуває ефект міметика, міметик на тлі блокатора зазвичай малоефективний)

# Фармакодинамічна взаємодія ліків - синергонтанізм

**Синергантанізм** - окремі ефекти препаратів, що комбінуються, посилюються, інші послаблюються (*нітрогліцерин і  $\beta$ -адреноблокатори підсилюють антиангінальну дію один одного, але нітрогліцерин перешкоджає брадикардії, що викликається  $\beta$ -адреноблокаторами, а  $\beta$ -адреноблокатори перешкоджають тахікардії, спричиненій нітрогліцерином*)

# Лікарські несумісності

**Несумісність** - це ослаблення, повна втрата або зміна характеру фармакотерапевтичного ефекту, посилення побічної або токсичної дії

**Фармакологічна несумісність** - в організмі

**Антагоністичні комбінації ліків** (міметик + блокатор) **або ліків і їжі** (ніаламід + шоколад, препарати феруму + молоко тощо)

**Небезпечні поєднання ліків** (астемізол + ітраконазол; серцеві глікозиди, препарати кальцію та ін.) **або ліків і їжі** (ніфедипін + грейпфрут) **або ліків і фітопрепаратів, БАД** (анти тромботичні препарати + гінкго або часник)

**Фармацевтична несумісність** - у процесі виготовлення та / або зберігання препаратів, при змішуванні їх в одному шприці або інфузійній системі

- фізична

- хімічна

- фізико-хімічна

# Ефекти ліків при повторному введенні

- **Кумуляція** (лат. *Simulatio* - скупчення, збільшення) - посилення ефекту **небезпечно!**
  - **матеріальна** (накопичується речовина аж до токсичної дії, якщо швидкість надходження вище швидкості екскреції)  
*барбітурати, серцеві глікозиди...*
  - **функціональна** (накопичується ефект)  
*психотропні засоби*
- **Звикання (толерантність)** - зниження ефекту, в тому числі **тахіфілаксія** (швидке звикання)

Варіант звикання – **резистентність збудника до антибактеріальних препаратів** **небезпечно!**

- **Пристрасть (залежність)** **небезпечно!**
  - ↓
  - **ейфоричного типу**
  - **галюцинаторного типу**
  - ↓
  - **психічна залежність**
  - **фізична залежність**  
(критерій - абстинентний синдром)
- **Сенсибілізація (алергізація)** **небезпечно!**

# Побічна дія ліків

Побічна дія – це будь-які прояви небажаної дії ліків (такої, що не відповідає меті лікування), які спостерігаються в діапазоні терапевтичних доз

Може бути неалергічної та алергічної природи

Існують різні підходи до класифікації

Вони досить повно враховані в міжнародній класифікації побічної дії ліків

# Міжнародна класифікація побічної дії (ПД) ліків

Тип ПД	Характеристика, приклади
<b>A (залежні від дози)</b>	<p>Найбільш часті (до 75%)                      Обумовлені очевидним механізмом фармакологічної дії                      Залежать від дози, передбачувані                      β-адреноблокатори - АВ-блокада, СБО ...</p>
<b>B (незалежні від дози)</b>	<p>Більш рідкісні                      Імунно-алергічні, часто невідомі механізми                      алергічні реакції                      β-адреноблокатори - перитоніт, спайки в черевній порожнині                      Фторотан, сукцинілхолін (дитилін) - злаякісна гіпертермія</p>
<b>C (внаслідок тривалої терапії)</b>	<p>Толерантність      Кумулятивні ефекти                      Залежність      Пригнічення утворення гормонів                      Синдром відміни</p>
<b>D (відтерміновані)</b>	<p>Мутагенна дія      Канцерогенна дія      Тератогенна дія                      Гіпотиреоз, що виникає через багато років після лікування гіпертиреозу 131 I (вважається прийнятним ризиком)</p>

**Дякую за увагу!**