

Міністерство охорони здоров'я України
Вищий державний навчальний заклад
«Українська медична стоматологічна академія»

«Затверджено»

на засіданні кафедри експериментальної
та клінічної фармакології з клінічною
імунологією та алергологією

Завідувач кафедри

Професор _____ Дев'яткіна Т.О.

«_____» _____ 2017 р. Пр. №_____

Методичні вказівки
для самостійної роботи студентів
під час підготовки до практичного заняття

Навчальна дисципліна	Клінічна фармакологія
Тема заняття 1	Предмет і завдання клінічної фармакології. Основні положення фармакокінетики та фармакодинаміки. Взаємодія лікарських препаратів, види побічної дії ліків, ускладнення медикаментозної терапії. Клініко-фармакологічна характеристика лікарських засобів, що впливають на гемостаз та ліпідний обмін.
Курс	5-й
Факультет	Медичний №1, медичний №2, ф-т підготовки іноземних студентів

Полтава 2017

1. Актуальність теми:

У сучасній медичній практиці широко використовуються лікарські засоби різних фармакологічних груп, арсенал котрих за останній час суттєво збільшився. Нові різноманітні за будовою та механізмом дії засоби застосовуються для лікування різних захворювань, що істотно поширює можливість фармакотерапії.

Клінічна фармакологія – область медицини, предметом якої є вивчення дії на організм лікарських засобів і визначення методів та принципів їх застосування. Призначення ЛЗ у практичній медицині повинне базуватися на сучасних досягненнях клінічної і експериментальної фармакології, з відповідним клінічним та спеціальним контролем за їх дією. Клінічна фармакологія включає такі основні розділи: фармакокінетику та фармакодинаміку. Для обґрунтованого застосування лікарських засобів лікарі різних фахів повинні знати основи фармакокінетики та фармакодинаміки, показання та протипоказання до їх призначення.

Фармакотерапія багатьох захворювань базується на призначенні комбінацій лікарських засобів. З урахуванням цього, лікар повинен адекватно оцінювати результати взаємодії ЛЗ. Теоретичні та клінічні аспекти комбінованого призначення ЛЗ надзвичайно актуальні. Правильний підбір ЛЗ для сумісного використання може бути доступний тільки лише при умові, що лікар буде мати чітке уявлення про фармакодинаміку вибраних лікарських компонентів, про їх сумісність та побічні ефекти, а також профілактику та лікування ускладнень фармакотерапії.

2. Навчальні цілі:

1. Засвоїти основні поняття фармакокінетики та фармакодинаміки і їх значення в клінічній практиці.
2. Знати основні етапи фармакокінетики.
3. Знати універсальні механізми дії лікарських засобів.
4. Навчитись враховувати побічні ефекти та особливості взаємодії лікарських засобів.
5. Опанувати навички ефективної та безпечної фармакотерапії.

3. Базові знання, вміння, навички, необхідні для вивчення теми (міждисциплінарна інтеграція).

Дисципліна	Знати	Вміти
Анатомія	Будову та функції ШКТ	Використовувати теоретичні знання
Фармакологія	Загальні питання з фармакокінетики, фармакодинаміки, побічні ефекти ЛЗ, форми випуску Етіологія, патогенез, клінічні прояви основних захворювань	Визначити показання та протипоказання до застосування лікарських засобів
Терапія Хірургія	Симптоматологію основних захворювань	– // –

4. Завдання для самостійно праці під час підготовки до заняття.

4.1. Перелік основних термінів, параметрів, характеристик, які повинен засвоїти студент при підготовці до заняття:

Термін	Визначення
Мінімально терапевтична доза.	це найменша кількість препарату, яка здатна викликати лікувальний ефект
Мінімальна токсична доза	це доза препарату, при якій починають проявлятися токсичні ефекти
Широта терапевтичної дії	це діапазон між мінімальною токсичною та мінімальною терапевтичною дозою

Ефективність	це здатність ЛЗ викликати максимально можливу дію.
Період напівведення (T _{1/2})	це час, за який із організму елімінується половина введеної дози.
Біодоступність	це вміст вільного (не зв'язаного з білком) препарату у плазмі.
Терапевтична оцінка	це визначення клінічної цінності ЛЗ та засобу застосування.

4.2. Теоретичні питання до заняття:

1. Назвати види фармакотерапії.
2. Назвати основні етапи фармакокінетики.
3. Вказати які чинники впливають на процес всмоктування.
4. Вказати які чинники впливають на процес розподілу.
5. Вказати які чинники впливають на процес метаболізму.
6. Вказати які чинники впливають на процес виведення лікарських засобів.
7. Назвати види дії ЛЗ.
8. Викласти механізми дії ЛЗ.
9. Основні види взаємодії ЛЗ. Синергізм, антагонізм.
10. Фармацевтична взаємодія ЛЗ
11. Взаємодія ЛЗ на етапах фармакокінетики.
12. Фармакодинамічна взаємодія ЛЗ.
13. Класифікація побічної дії ліків.
14. Побічна дія ліків при їх комбінованому призначенні.
15. Наказ МОЗ України № 242.

4.3. Практичні завдання які виконуються на занятті:

1. Що є предметом вивчення фармакокінетики.
2. Дати визначення поняття фармакокінетики.
3. Назвати основні закономірності всмоктування розподілу, біотрансформації та виведення ЛЗ.
4. Що є предметом вивчення фармакодинаміки.
5. Назвати універсальні механізми дії ЛЗ.
6. Провести аналіз побічної дії лікарських засобів.
7. Провести аналіз комбінованого призначення ЛЗ.

Зміст теми.

Вивчення терапевтичної оцінки можливе за результатами:

1. До клінічних експериментальних досліджень
2. Клінічних досліджень

Хронофармакологія – направлення фармакології, яке вивчає залежність фармакологічного ефекту від часу дня, часу року, біоритмів людини.

Основна дія ЛЗ – є та, яка використовується з метою лікування даного хворого.

Плацебо – індіферентна речовина у лікарській формі, що імітує фармакологічний або лікарський засіб.

Рівноважна концентрація у крові – це кількість ЛЗ у крові або тканинах, яка досягається при однаковій швидкості введення і виведення ЛЗ.

Дослідження фармакокінетики при різних шляхах введення ЛЗ дають можливість рекомендувати конкретний режим дозування при певному шляху надходження препарату у організм в залежності від локалізації патологічного процесу, його гостроти та важкості.

Клінічна фармакологія вивчає взаємодію ліків із організмом. Суть дії ліків – утворення комплексу з біосубстратом (субмолекулярний та молекулярний рівні). Виділяють два головних розділи – фармакокінетику та фармакодинаміку. Фармакокінетика – це розділ фармакології про всмоктування, розподіл, зв'язок з білком, метаболізм та виведення ЛЗ.

Значення фармакокінетики для раціональної фармакотерапії:

1. Вибір препарату.
2. Вибір дози.
3. Вибір шляху введення ЛЗ.
4. Встановлення схеми курсової терапії.

ОСНОВНІ ПОНЯТТЯ ФАРМАКОКІНЕТИКИ ТА ЇХ КЛІНІЧНЕ ЗНАЧЕННЯ

ТЕРМІН	ВИЗНАЧЕННЯ	КЛІНІЧНЕ ЗНАЧЕННЯ
Період півжиття (напіввиведення, полувелімінації) $T_{1/2}$	Час, протягом якого концентрація ЛЗ у плазмі крові знижується на 50% від початкового рівня (являється функцією об'єму розподілення та кліренсу)	Служить для визначення часу, який необхідний для досягнення рівноважної концентрації у крові (звичайно 3-5 днів періодів життя). Може використовуватися для оцінки виведення, але менш чіткий та інформативний, ніж кліренс
Об'єм розподілу V	Гіпотетичний об'єм рідин організму, необхідний для рівномірного розподілу всієї кількості ЛЗ в концентрації аналогічній концентрації у плазмі крові	Служить для підбору "нагрузочної дози", яка необхідна для утворення ефективної концентрації в крові
Кліренс Cl	Об'єм крові або плазми, із якого ЛЗ виводиться за одиницю часу	Служить для підбору підтримуючої дози, яка допомагає досягти рівноважної концентрації у крові. Кліренс більш потрібний для оцінки введення ЛЗ, ніж період напівжиття. Залежить від функції органу виведення та швидкості доставки ЛЗ до даного органу
Рівноважна концентрація у крові C	Кількість ЛЗ у тканинах чи крові, яке досягається при однаковій швидкості введення ЛЗ та його виведення	На фоні рівноважної концентрації розвивається повний клінічний ефект
Біодоступність F	Відносна кількість від введеної дози ЛЗ, яка досягається природною циркуляцією, а також швидкості появи ЛЗ в кров'яному руслі	Служить для підбору дози ЛЗ для перорального прийому

Фармакологічні особливості всмоктування ЛЗ у порожнині рота

Слизова оболонка порожнини рота вкрита багатослойним епітелієм, який у нормі не ороговіє. Найкраще проходять ЛЗ через слизову оболонку дна порожнини рота, язика, щік та, особливо, ясен. У цих місцях ЛЗ добре всмоктується в кров. Використовується ця властивість для надання допомоги при гострих патологічних станах (приклад: нітрогліцерин приймають під язик; пролонгована його форма – тринітролонг прикріплюється до ясен у ділянці 2-4 зубів). При пероральному вживанні ЛЗ починає всмоктуватися уже в ротовій порожнині, потім розчиняється в соках ШКТ, адсорбується слизовою, потрапляє у кров мезентеріальної системи, проходить через печінку, де піддається частковому метаболізму, та тільки після цього частина активного препарату потрапляє в системний кровообіг.

Основним місцем всмоктування є верхній відділ тонкого кишечника. Абсорбція проходить значно швидше, ніж у шлунку, тому швидкість евакуації із шлунка є одним із важливих факторів впливу на швидкість всмоктування в ШКТ. Слід врахувати, що зниження всмоктування і, відповідно, біодоступності препарату при вживанні з їжею ще не являється показанням до їх призначення перед їжею, так як при цьому препарат може проявити подразнюючу дію або мати неприємний смак. З іншого боку, багато ЛЗ, особливо при довготривалому використанні, порушують всмоктування деяких інгредієнтів їжі та викликають різні патологічні стани. Так, гормональні контрацептиви порушують всмоктування фолієвої та аскорбінової кислот, рибофлавіна; антикоагулянти непрямой дії - вітаміну К; послаблюючі засоби - жиророзчинних вітамінів та ін. На всмоктування впливає комбінація ЛЗ. Антациди, підвищуючи рН, здійснюють іонізацію кислих сполук та затримують їх всмоктування /сульфаніламід, нітрофуран, саліцилат, оральні антикоагулянти, фенобарбітал/. ПАСК зменшує всмоктування рифампіцину. Холестирамін, який утворює хелатні сполуки, затримує всмоктування багатьох ЛЗ /антикоагулянти, серцеві глікозиди, глюкокортикоїди та ін/. Ректальне введення ЛЗ - ЛЗ всмоктуються швидше, ніж при пероральному вживанні. ЛЗ попадають в системний кровообіг, минувши печінку, і не піддаються дії ферментів та флори кишечника, в результаті чого біодоступність препаратів підвищується, особливо тих, які метаболізуються у печінці при першому проходженні. Необхідно враховувати, що у старих людей та при ряді захворювань знижується абсорбція ЛЗ у зв'язку з атрофією слизової прямої кишки.

Таким чином, всмоктування при ентеральному використанні ЛЗ завжди варіює, дозування ускладнене. Ще більші зміни та порушення абсорбції препаратів спостерігаються при різних захворюваннях і, перш за все, при патології ШКТ.

Внутрішньовенний шлях введення: основна перевага - велика швидкість введення препарату в кров і, відповідно, швидкість настання ефекту, а також точність дозування. Внутрішньовенний спосіб ефективний в екстрених ситуаціях. ЛЗ можна вводити швидко /одномоментно - болюсом/, відносно повільно /на протязі декількох хвилин/ і довго - крапельне; крапельний спосіб нерідко використовується зразу після одномоментного введення декількох препаратів з метою швидкого настання ефекту та довгого підтримування рівноважної концентрації в крові. Недоліки - травмування тканин під час ін'єкції, необхідність додержання правил асептики, більша вірогідність важких непередбачених реакцій /анафілактичний шок, колапс, судоми та ін./.

Внутрішньом'язовий шлях введення - абсорбція залежить від рН та розчинності ЛЗ у воді, від місцевого кровообігу, від місця ін'єкції.

Підшкірне введення - швидке досягнення концентрації в крові водорозчинних речовин, масляні розчини всмоктуються повільно.

Інші способи введення ЛЗ використовуються рідше. При парентеральних шляхах введення ЛЗ потрапляють у кров, минувши печінку.

Аплікаційний /нашкірний/ шлях введення - найчастіше використовують для отримання локального ефекту. Деякі ліки /нітрогліцерин/ при всмоктуванні через шкіру дають системний ефект.

Інгаляційний шлях введення ЛЗ - завдяки великій поверхні альвеол та особливостям кровообігу у легенях забезпечується швидке всмоктування препаратів. Використовується для летючих та газоподібних речовин, засобів для наркозу. Крім того, інгаляційним шляхом вводять бронходилататори та відхаркувальні ЛЗ.

Введення ЛЗ у порожнини носа, рота, сечового міхура, кон'юнктивальний міхур, вагіну - використовують при лікуванні різних запальних процесів відповідної локалізації.

Механізми всмоктування

1. Пасивна дифузія - переміщення молекул ЛЗ за градієнтом концентрації.
2. Фільтрація - це проходження через пори мембран, визначається різницею між осмотичним та онкотичним тиском по обидві сторони мембрани

для гідрофільних молекулярних сполук, а для іонів - наявністю у них протилежного заряду по відношенню до заряду пор.

3. Активний транспорт - може проходити за допомогою носіїв та з використанням енергії проти градієнта концентрації.

4. Полегшений транспорт - не може протікати проти градієнта концентрації.

5. Піноцитоз - інвагінація клітинної стінки з утворенням вакуолі, в якій переносима речовина доходить протилежної мембрани, де і стає вільною.

Розподілення лікарських засобів у організмі

Більшість ЛЗ розподіляються в організмі нерівномірно. Це залежить від слідуючих факторів: здатність ЛЗ проникати через мембрани; стан гемодинаміки; зв'язок ЛЗ з білком.

1. Здатність ЛЗ проникати через мембрани. Одні ЛЗ проходять через ендотелій капілярів, не здатні проникати через інші мембрани, і тому розподіляються тільки у міжклітинній рідині. Інші вільно проходять через мембрани і розподіляються по всьому організму. Ліпофільні ЛЗ добре розчиняються у ліпідах, що може привести до утворення депо у тканинах. До препаратів, які вибірково накопичуються у жировій тканині, відноситься тіопентал. 2. Стан гемодинаміки - визначає проникнення речовини з кров'ю. Уже в перші хвилини після всмоктування більша частина ЛЗ потрапляє до тих органів та тканин, які найбільш активно перфузуються кров'ю - серце, нирки, печінка. Повільніше йде насичення лікарськими препаратами м'язів, слизових оболонок, шкіри, жирової тканини. Для утворення у цих тканинах терапевтичної концентрації лікарських засобів потрібно від десятків хвилин до декількох годин. Порушення гемодинаміки можуть змінювати кінетику розподілення. Так, при геморагічному шоці або застійній серцевій недостатності перфузія більшості органів зменшується. Перфузія головного мозку і міокарда зменшується у меншій мірі. Крім того, порушення швидкості гломерулярної фільтрації та печінкового кровотоку ведуть до зниження ниркового та печінкового кліренсу. В результаті концентрація ЛЗ у плазмі крові, особливо після внутрішньовенного введення, буде збільшуватись. При цьому, якщо ефект даного препарату залежить від концентрації, то інтенсивність та тривалість його дії будуть також збільшуватися. Наприклад: тривалість дії тіопентала при шоці збільшується.

3. Зв'язок ЛЗ з білком. Основним результатом процесів розподілення, з точки зору клінічної фармакології, є потрапляння ЛЗ у місце своєї дії /біофазу/, де ЛЗ зв'язується з специфічними клітинними рецепторами, які відповідають за здійснення специфічного ефекту препарату.

ЛЗ можуть зв'язуватися з білками плазми крові - альбумінами, ліпопротеїнами, глобулінами, а також форменими елементами крові. Білок грає роль депо, виконує зв'язуючу та транспортну функції. Нерозчинні у воді сполуки транспортуються тільки у зв'язаному стані. Препарат, який вступив у зв'язок з білком, індеферентний. Вільний /не зв'язаний з білком/ препарат - є біологічно активною формою ЛЗ.

Метаболізм лікарських засобів

Метаболізм, або біотрансформація ЛЗ - це комплекс фізико-хімічних і біохімічних перетворень ЛЗ, які сприяють утворенню більш полярних водорозчинних компонентів, які легше виводяться з організму. У своїй більшості метаболіти ЛЗ менш фармакологічно активні і менш токсичні, ніж вихідні сполуки. Однак, біотрансформація деяких речовин приводить до утворення метаболітів, більш активних у порівнянні з вихідною речовиною. Наприклад, метилдопа /допегит/ метаболізується з утворенням більш активного метилнорадреналіну.

Існує два типи реакцій метаболізму ЛЗ: несинтетичні /окислювально-відновні/ та синтетичні. До несинтетичних відносять реакції окислення, відновлення, та гідроліз. Усі несинтетичні реакції поділяють на дві групи: мікросомальні - такі, що каталізуються ферментами ендоплазматичного ретикулуму та немікросомальні - такі, що каталізуються ферментами, локалізованими у інших місцях. Окислювально-відновні реакції - це еволюційно більш молодий шлях, його можна розглядати як початковий етап біотрансформації. Синтетичні реакції - такі, в основі яких лежить кон'югація ЛЗ з

ендогенними субстратами /глюкуроною кислотою, сульфатом, гліцином, глутатионом, метильними групами та водою/. Це еволюційно більш древній шлях, і продукти окислення та відновлення звичайно на ділі кон'югують. З'єднання ЛЗ та ендogenous субстратів проходить через ряд функціональних груп: гідроксильну, карбоксильну, амінну, атоми галогену. Після завершення реакції кон'югації молекули ЛЗ стають більш полярними та легше виводяться з організму.

Виведення лікарських засобів з організму

Виведення ЛЗ з організму може проходити за допомогою різних механізмів через нирки, органи травлення, легені, шкіру, з секретом слинних, потових і слизових залоз.

Основні шляхи виведення ЛЗ з організму

Шляхи	Механізм виведення	Лікарські засоби
З сечею	Клубочкова фільтрація, активна канальцева секреція	Більшість ЛЗ у активній формі
З жовчю	Активний транспорт, пасивна дифузія, піноцитоз	Дігітоксин, пеніциліни, тетрацикліни, стрептоміцин, хінін, стрихнін, четвертинні амонієві сполуки
Через кишечник	Пасивна дифузія, жовчна секреція без рециркулювання	Доксициклін, іонізовані органічні сполуки
З слиною	Пасивна дифузія та активний транспорт	Пеніциліни, сульфаніламід, саліцилати, бензодіазепіни, тіамін, етанол
Через легені	Пасивна дифузія	Інгаляційні анестетики, йодиди, камфора, етанол, ефірні олії
З потом	Пасивна дифузія	Деякі сульфаніламід, тіамін
З молоком	Пасивна дифузія та активний транспорт	Антикоагулянти, антибіотики, тиреостатики, літій, карбамазепін

ФАРМАКОДИНАМІКА ЛІКАРСЬКИХ ЗАСОБІВ

Фармакодинаміка вивчає фізіологічні, біофізичні, біохімічні зміни функції клітин, органів, тканин організму у відповідь на введення ліків, тобто вона вивчає механізм дії, біологічні та терапевтичні ефекти ЛЗ.

Механізм дії лікарських засобів

Виділяють такі механізми дії ЛЗ:

- 1) дія на специфічні рецептори;
- 2) дія на специфічні ферменти;
- 3) фізико-хімічний вплив на мембрани клітин;
- 4) безпосередня хімічна взаємодія з речовинами клітин.

Дія на специфічні рецептори

Рецептори являють собою функціональні макромолекулярні структури, які є винятково чутливими до дії хімічних сполук. У процесі еволюції виникли рецептори, чутливі до певних ендogenous регуляторів /гормонів, ферментів, медіаторів/ та різних біоактивних речовин. Швидкість та міцність зв'язку ЛЗ з рецепторами визначають терміном "афінитет". При високому афінитеті до рецепторів необхідний ефект може бути досягнутий навіть при їх низькій концентрації. При зростанні концентрації ЛЗ його молекули вступають в реакцію з активними центрами інших рецепторів, до яких у ЛЗ менший афінитет; це веде до зростання числа фармакологічних ефектів, ЛЗ стає менш селективним. Таким чином селективність - це вибірковість дії ЛЗ. Наприклад: бета-1-адреноблокатори у невеликих дозах блокують лише бета-1-адренорецептори. Але у великих дозах вони блокують як бета-1-, так і бета-2-адренорецептори, зникає їх селективність.

Здатність ЛЗ у результаті взаємодії з рецепторами викликати реакцію, яка співпадає з функціональною значимістю рецептора, зветься внутрішньою активністю ЛЗ. ЛЗ, які

мають афінитет та володіють внутрішньою активністю до рецептора, зветься агоністами, або міметиками /стимуляторами/.

ЛЗ, які мають афінитет і здатні перешкоджати взаємодії з рецепторами ендogenousних та екзогенних агоністів, зветься антагоністами /літиками, блокаторами/. ЛЗ, які поєднують властивості агоністів та антагоністів, зветься частковими /парціальними/ агоністами. Якщо переважає блокуючий ефект, таке ЛЗ зветься антагоністом з власною активністю.

Співвідношення специфічних рецепторів у органах має індивідуальні розбіжності. Число їх змінюється при різних захворюваннях. Самі ЛЗ також можуть змінювати кількість активних рецепторів.

Рецепторам притаманна хімічна комплементарність, яка полягає у певному розподілі іонних зарядів. Наприклад: рецептор має трьохмірну просторово-структурну будову з активним центром, який являє собою універсальний канал для двох різних молекул. Якщо одна молекула потрапляє до ензимологічного центру, вона не здатна його покинути. Якщо за короткий час - до цього центру потрапляє ще одна молекула, здійснюється хімічна взаємодія. Якщо далі сюди потрапляє й третя молекула, якій також властивий афінитет до активного центру, але не до інших введених молекул, то каталітична функція ензиму буде блокована, і остання молекула зветься конкурентним інгібітором ензиму.

Основна маса рецепторів локалізується на зовнішній та внутрішній поверхнях мембрани клітини та її органелах. Найчастішими точками впливу ЛЗ є медіаторні та гормональні рецептори, АТФ-аза $\text{Na}^+ - \text{K}^+$ насос, Ca^{2+} , K^+ та Na^+ - внутрішньомембранні канали. У відповідності з алостеричною теорією, взаємодія ЛЗ з рецепторами проходить на рівні хімічних або фізико-хімічних процесів і пояснюється зміною конформаційних станів активних лігандів рецептора або зв'язуванням декількох активних груп "гнучких" полівалентних лігандів. Характер реакції, її сила, обертаємість та тривалість обумовлені особливостями зв'язку ЛЗ з рецептором. Міцність зв'язку залежить від відстані електростатичної взаємодії між двома атомами. Характер взаємодії складний, в ній беруть участь одночасно різні види зв'язку: вандервальсові /найслабкіші, обертаємі/; координаційні ковалентні /хелатні, як, наприклад, зв'язок ЛЗ та антидота - унітіола з миш'яком/ - міцні, необертаємі. При призначенні ЛЗ з метою тимчасового впливу на організм необхідно, щоб зв'язок з рецептором був обертаємий. При боротьбі з інфекцією, навпаки, перевага у ЛЗ, які утворюють з мікроорганізмами необертаємі комплекси.

Кількісно міру фармакологічної відповіді на один прийом ЛЗ визначають два параметри: співвідношення числа зайнятих ЛЗ рецепторів до їх загальної кількості та час його утримання на специфічному рецепторі. Силу фармакологічної відповіді можна прогнозувати за кінетичним рівнянням Міхаеліса-Ментена, у відповідності з яким ефект є пропорційним кількості рецепторів, які зайняті ЛЗ. /Наприклад, ефект інсулінотерапії при діабеті, препаратів заліза при залізодефіцитній анемії і т. ін./. Сила дії препарату залежить від швидкості та характеру конформаційних змін рецепторів. Якщо ці зміни відбулись, то збільшення дози не приводить до подальшого її зростання, бо всі рецептори вже окуповані. За таким механізмом діють нітрати. Характер та сила взаємодії ЛЗ та рецептора проявляються фармакологічною відповіддю, яка найчастіше обумовлена прямою дією ЛЗ, рідше зміною посередньої системи, і тільки у поодиноких випадках - рифлєкторною дією.

Вплив на активність ферментів

Ферменти відіграють важливу роль у регуляції функцій організму. Відповідно, механізм дії певних ЛЗ базується на індукції /підсиленні/ або інгібіції /пригніченні/ активності ферментів. Наприклад: галантамін, прозерін пригнічують активність ферменту холінестерази і таким чином викликають ефекти, характерні для збудження парасимпатичної НС /через відсутність нищівної дії холінестерази на ацетилхолін/. Сечогінний препарат діакарб пригнічує активність ферменту карбоангідрази, яка каталізує утворення вугільної кислоти у нирках, і через пригнічення карбоангідрази зменшує зворотнє всмоктування натрію у ниркових каналцях.

Приклад індукції ферментів за допомогою ЛЗ: фенобарбітал через підвищення

активності печінкової глюкуронілтрансферази /фермента, який сприяє коньюгації білірубину/ знижує білірубінемію.

Фізико-хімічний вплив на мембрани клітин

Електрофізіологічні процеси що полягають у основі діяльності нервової та м'язової систем, залежать від контакту іонів, які змінюють трансмембранний потенціал. Механізм дії ряду ЛЗ /антиаритмічні, протисудомні, місцеві анестетики/ полягає у змінні транспорту іонів через клітинні мембрани. Препарати названих груп мають мембраностабілізуючу дію: вони змінюють проникливість мембран для іонів натрію, калію та кальцію і таким чином порушують утворення потенціалу дії, зменшують швидкість проведення імпульсу.

Зміна проникливості мембран полягає також у основі механізму дії деяких антибіотиків /ністатин, леворин, поліміксин/ - вони діють як катіонні детергенти.

Прямий хімічний вплив

Принцип прямої хімічної дії полягає у основі антидотної терапії: при цьому антидоти безпосередньо взаємодіють з молекулами або іонами. Наприклад, активні сульфгідрильні групи унітіолу вступають у реакцію з тіоловими ядрами у крові і тканинах і утворюють з ними нетоксичні комплекси, котрі виводяться з сечею. Зв'язування яду приводить до відновлення функцій ферментних систем організму, уражених ядом. Іншим прикладом прямої хімічної взаємодії служить нейтралізація соляної кислоти антацидними ЛЗ.

ВЗАЄМОДІЯ ЛІКАРСЬКИХ ЗАСОБІВ

Основні підстави та механізми взаємодії ЛЗ

Під взаємодією ЛЗ розуміють зміну фармакологічного ефекту ЛЗ при їх одночасному або послідовному використанні.

В залежності від кількості ЛЗ, що використовують при фармакотерапії, виділяють такі її форми:

монотерапія - використання одного ЛЗ;

комбінована терапія - для досягнення певного ефекту призначають одночасно декілька ЛЗ /наприклад, для зниження підвищеного АТ при гіпертонії одночасно призначають декілька ЛЗ з різних груп: сечогінні, периферичні вазодилататори, препарати центральної дії та ін./;

комплексна терапія - використовується, коли існує декілька проблем одночасно /наприклад, для лікування інфаркту міокарда використовують наркотичні анальгетики, антикоагулянти, антиаритмічні, антиангінальні ЛЗ та ін./.

Вид терапії, коли для лікування необґрунтовано використовують занадто велику кількість ЛЗ, зветься поліпрагмазією.

Види взаємодії ЛЗ:

Синергізм - це є однаково спрямована дія ЛЗ, яка забезпечує більш високий фармакологічний ефект, ніж дія кожного ЛЗ окремо.

Антагонізм - це є взаємодія ЛЗ, яка призводить до послаблення або блокування частини або усіх фармакологічних ефектів одного або декількох ЛЗ.

Виділяють такі різновиди синергізму: сенситизація, адитивна дія, сумація, потенціювання.

1. Сенситизація - вид синергізму коли один препарат, індиферентний за механізмом дії, підсилює дію іншого ЛЗ / наприклад, інсулін та глюкоза підсилюють внутрішньоклітинну фіксацію калію при одночасному використанні у складі поляризуючої суміші, одночасне призначення вітаміну С та препаратів заліза підвищує концентрацію останнього у крові/.

2. Адитивна дія - вид синергізму, коли фармакологічний ефект комбінації ЛЗ більший, ніж дія одного з компонентів, але менший, ніж ефект їхньої суми / $A+B > BA > A/B$ /. Наприклад: одночасне використання фуросеміду та тiazидів, нітрогліцерину і бета-блокаторів при ІХС, бета-адреностимуляторів і теофіліну при бронхіальній астмі.

3. Сумація - вид синергізму, коли ефект комбінації ЛЗ дорівнює сумі ефектів кожного ЛЗ окремо. Умовно сумацію можна зобразити формулою: $AB=A+B$. Наприклад: комбінація фуросеміда та урегіта при серцевій недостатності. Звичайно так діють препарати з аналогічним механізмом дії.

4. Потенціювання - вид синергізму, коли кінцевий ефект більший за суму кожного з компонентів комбінації. Умовно це виглядає так: $AB>A+B$

Рівні взаємодії ЛЗ

Фармацевтична - до введення у організм: у одному шприці або крапельниці, у ШКТ, у місці ін'єкції.

Фармакокінетична - на різних рівнях руху ЛЗ у організмі: всмоктування, зв'язку з білками, біотрансформації, виведення.

Фармакодинамічна - на стані взаємодії ЛЗ з рецепторами: конкуренція за рецептор, вплив на нейромедіатори, зміна чутливості рецепторів.

Побічна дія ліків

Застосування будь-яких ліків поєднане з більшим або меншим ризиком в зв'язку з можливістю розвитку, поряд з їх основною фармакотерапевтичною дією, небажаних ефектів, позначуваних як негативна дія ліків.

Всі небажані ефекти ЛЗ можна представити у вигляді класифікації:

1. Токсичні ускладнення обумовлені їх специфічною фармакологічною активністю

Передозування

Абсолютне

Відносне

Побічна дія (на рівні терапевтичних доз)

Специфічна, яка виникає в процесі застосування препаратів.

Неспецифічна у вигляді віддалених шкідливих наслідків: ембріотоксична, тератогенна, фетотоксична, мутагенна, канцерогенна.

2. Не переносність, обумовлена зміною чутливості організму до ЛЗ.

2.1 Медикаментозна ідіосинкразія – природжена надчутливість.

2.1. Медикаментозна алергія – набута підвищена чутливість (сенсibiliзація).

2.2. Псевдоалергічні реакції.

3. Вторинні ефекти

3.1. Біологічно шкідливі впливи: хіміорезистентність мікроорганізмів, дисбактеріози, реакція загострення, пригнічення імунітету, синдром відміни.

3.2. Генетичні наслідки.

3.3. Соціальні наслідки: наркоманія, тератогенез, порушення емоційної сфери у зв'язку з використанням психотропних засобів, екологічні проблеми хіміорезистентності.

4. Місцеві прояви дії лікувальних засобів.

4.1. На шляхах введення.

4.2. На шляхах виведення.

4.3. Як один з проявів резорбтивної дії.

Матеріали для самоконтролю

А. Тести для самоконтролю:

1. Назвіть, яка фаза дії ЛЗ передбачає абсорбцію, розподілення, метаболізм та виведення ЛЗ:

а) фармацевтична;

б) фармакокінетична;

в) фармакодинамічна.

2. Який вид фармакотерапії спрямований на усунення або обмеження окремих проявів хвороби:

а) профілактична;

б) замісна;

- в) симптоматична.
- 3. Назвати, які фактори впливають на розподілення лікарських засобів:
 - а) зв'язок ЛЗ з білком;
 - б) стан гемодинаміки;
 - в) вік хворого.
- 4. Яким препаратом притаманний ефект першого проходження через печінку.
 - а) лідокаїн;
 - б) нітрогліцерин сублінгвально;
 - в) морфін.
- 5. Назвати інгібітори мікросомальних ферментів.
- 6. Назвати індуктори мікросомальних ферментів.
- 7. Який вид фармакотерапії спрямований на усунення або обмеження окремих проявів хвороби:
 - а) профілактична;
 - б) замісна;
 - в) симптоматична.
- 8. Вказати комбінацію препаратів, що призводять до конкуренції за зв'язок з білками:
 - а) дигоксин і сульфадиметоксин;
 - б) дигоксин і спіронолактон;
 - в) неодікумарін і бутадіон;
 - г) аспірин і нітрогліцерин;
 - д) фуросемід і нітросорбід.
- 9. Які явища спостерігаються при одночасному призначенні двох препаратів:
 - а) ідіосинкразія;
 - б) тахіфілаксія;
 - в) сумація;
 - г) антагонізм;
 - д) синергізм.
- 10. Яким препаратом притаманний невеликий діапазон терапевтичної дії, що обумовлює можливість передозування:
 - а) пеніцилін;
 - б) дигітоксин;
 - в) аспірин;
 - г) еуфілін.
- 11. Яким препаратом притаманний великий діапазон терапевтичної дії, що обумовлює їх більшу безпеку:
 - а) пеніцилін;
 - б) гентаміцин;
 - в) німесулід;
 - г) еритроміцин.

В. Задачі для самоконтролю:

1. Які з перерахованих препаратів підвищують активність мікросомальних гідролаз: пеніцилін, фенобарбітал, бутадіон, пропранолол, нітрогліцерин, фуросемід, кортизон?
2. Вкажіть препарати, зв'язування яких з білками крові зменшується при захворюванні печінки: діазепам, хінідин, оксазепам, аміназин, пропранолол, тубокурарін.
3. Вкажіть препарати, виведення котрих нирками підвищується в кислій сечі: морфін, стрептоміцин, бутадіон, хінін, новокаїнамід, сульфаніламід, барбітурати.
4. Вкажіть препарати, виведення котрих нирками підвищується в лужовій сечі: морфін, стрептоміцин, бутадіон, барбітурати, сульфаніламід.

5. Хворому 24 роки, який хворіє гіперацидним гастритом, з приводу гострої ангіни призначили еритроміцин-основу в добовій дозі 3,0 г (0,75 х 4) амбулаторно. Одночасно з цим було посіяно гній з мигдаликів для визначення чутливості мікрофлори до антибіотиків. Хворого оглянули через 3 дні. Стан його погіршився. Чутливість мікрофлори до препарату висока. Чому неефективна терапія еритроміцином?

6. При яких загальних захворюваннях лікар повинен відмовитись від загального лікування препаратами кальцію?

7. Який характер взаємодії спостерігається при одночасному застосування агоністів та антагоністів (адрено-, холіно-, гістамінових) рецепторів?

8. Який характер взаємодії спостерігається при одночасному призначенні тетрацикліну та препаратів кальцію?

9. Який характер взаємодії спостерігається при одночасному вживанні метронідазолу з алкоголем?

10. Які антибактеріальні засоби частіше викликають алергічну реакцію організму?

11. Яким лікам притаманна побічна дія на нирки?

12. Який вид побічної дії виникає при довгочасному застосуванні наркотичних засобів?

Література

Базова:

1. Бертрам Г. Катцунг Базисная и клиническая фармакология / Бертрам Г. Катцунг. – [в 2-х томах]. - М.-СПб.: Бинум, 2008. - 1278 с.
2. Вахненко А.В. Ендокринологія: критерії діагностики / Вахненко А.В., Шепітько К.В. – Полтава, 2015. – 206 с. (ДУ «ЦМК з ВМО МОЗ України»)
3. Клінічна фармакологія: Підручник / Бабака О.Я., Біловол О.М., Чекман І.С.; за ред. О.Я. Бабака. - К.: Медицина, 2008. - 768 с.
4. Клиническая фармакология: учебник для вузов / Под ред. В.Г. Кукеса. – [4-е изд., перераб. и доп.]. - М.: ГЗОТАР-Медиа, 2013. - 1056 с.
5. Клиническая фармакология и фармакотерапия: Учебник / Под ред. В.Г. Кукеса, А.К. Стародубцева. - М.: ГЗОТАР-Медиа, 2013. - 832 с.
6. Машковский М.Д. Лекарственные средства / Машковский М.Д. – [15-е изд., перераб. и доп. - в 2 томах] – М.: РИА “Новая волна”, 2008. – 1206 с.
7. Михайлов И.Б. Клиническая фармакология: Учебник [для студ. мед. вузов] / Михайлов И.Б. - СПб.: «Сотис-Мед», 2013. - 587 с.
8. Михайлов И.Б. Клиническая фармакология - основа рациональной фармакотерапии: Руководство для врачей / Михайлов И.Б. - СПб.: ООО «Издательство Фолиант», 2013. - 960 с.
9. Фармакологія: підручник для студ. стомат. ф-тів вищих мед. навч. закладів [2-е вид.] / [Чекман І.С., Бобирьов В.М., Кресюн В.Й. та ін.] - Вінниця: Нова книга, 2014.- 432 с.

Допоміжна:

10. Бекетов А.И. Клиническая фармакология и фармакотерапия / Бекетов А.И. - Симферополь, 2001. - 230 с.
11. Белоусов Ю.Б. Основы клинической фармакологии и рациональной фармакотерапии / Ю.Б.Белоусов, М.В. Леонова - М.: ОАО Изд-во Бионика, 2002. - 254 с.
12. Взаимодействие лекарств и эффективность фармакотерапии / [Л.В. Деримедведь, И.М. Перцев, Е.В. Шуванова, и др.]; под ред. проф. И.М. Перцева. - Харьков: Изд-во «Мегаполис», 2001. - 784 с.
13. Грэхам-Смит Д.Г. Оксфордский справочник по клинической фармакологии и фармакотерапии / Д.Г.Грэхам-Смит, Дж.К. Аронсон; пер. с англ. - М.: Медицина, 2000. - 744 с.
14. Клінічна фармакологія; Підручник у 2-х томах / [Біловол О.М., Возіанов О.Ф., Латогуз

- І.К. та ін.]. - К.: Здоров'я, 2005. - 606 с., Т.2. - 684 с. (Т. 1.)
15. Клінічна фармакологія: підручник [для студентів виш. навч. закл. у 2-х томах] / За ред. І.А. Зупанця, С.В. Нальотова, О.П. Вікторова. - Харків: Вид-во НФАУ: Золоті сторінки, 2007. - 348 [1] с., - 312 [2] с.
16. Козлов С.Н. Современная антимикробная химиотерапия: руководство для врачей / С.Н. Козлов, Л.С. Страчунский. – [2-е изд., перераб. и доп.]. - М.: ООО «Медицинское информационное агенство», 2009. - 448 с.
17. Мавродий В.М. Неотложная интенсивная терапия / Мавродий В.М. – [3-е изд., доп.]. – Одесса: Фотосинтетика, 2009. - 349 с.
18. Рациональная диагностика и фармакотерапия заболеваний внутренних органов / Под ред. проф. О.Я. Бабака. - 2-е изд., доп. - К.: ООО «Доктор- Медиа», 2011. -618 [1] с., - 454 [2]с.
19. Клінічна фармакологія засобів, які застосовуються у гастроентерології: Навчальний посібник / [Хухліна О.С., Шоріков Є.І., Квасницька О.Б., Воевідка О.С.]. - Чернівці, 2010. - 273 с.

Інформаційні ресурси

www.studmedlib.ru

www.Med-Tutorial.ru

www.Med-books.by

Міжрегіональне товариство спеціалістів доказової медицини:

<http://www.osdm.org/index.php>

Вісник доказової медицини: <http://www.evidence-update.ru>

Європейське товариство клінічних фармакологів і фармакотерапевтів:

<http://www.eacpt.org>

Ресурс по взаємодії лікарських засобів: <http://medicine.iupui.edu/flockart/>

Методичні вказівки складала

доц. Власова О.В.