

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 _____ Т.О. Дев'яткіна

« _____ » _____ 2018 р. Пр. № _____

Методичні вказівки
для самостійної роботи студентів
під час підготовки практичного заняття

Навчальна дисципліна	Елективний курс «Побічна дія ліків»
Тема заняття №1	Розрахунки фармакокінетичних показників та ефективних доз лікарських засобів згідно вимог доказової медицини для проведення ефективної фармакотерапії різних захворювань
Курс	3-й
Факультет	Медичний

1. Актуальність теми:

Знання загальних закономірностей фармакокінетики, врахування особливостей фармакокінетики використовуваних лікувальних препаратів, а також конкретних для кожного хворого факторів, які на них впливають, є важливою умовою організації раціональної фармакотерапії. Фармакокінетика – це розділ фармакології, який вивчає взаємодію лікувального препарату з організмом: надходження у внутрішнє середовище організму, розподілення в організмі, біотрансформацію та шляхи виведення з організму. Застосування будь-яких ліків поєднання з більшим або меншим ризиком у зв'язку з можливістю розвитку, поряд з їх основною дією, небажаних ефектів, позначуваних як негативна дія ліків. Побічна дія небезпечна тим, що виникає на фоні терапевтичних доз препарату і входить у спектр його фармакологічної дії. У дозах, що перевищують терапевтичні, ЛЗ можуть чинити токсичну дію викликаючи отруєння. Основною причиною токсичних ефектів є передозування – випадкове або навмисне перевищення максимально переносних доз. Крім того можливе накопичення токсичних концентрацій речовин в організмі внаслідок їх метаболізму або при уповільненому їх виведенні, тобто порушеннях на етапах фармакокінетики.

2. Конкретні цілі:

1. Засвоїти основні поняття фармакокінетики і їх значення для раціонального вибору ЛЗ.
2. Знати основні етапи фармакокінетики.
3. Опанувати загальні принципи аналізу фармакологічних параметрів ЛЗ для їх послідовного використання при вирішенні питань сучасної клінічної фармакотерапії.

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

Дисципліна	Отримані навички
Анатомія Гістологія	Знати будову ШКТ, ЦНС, ССС, печінки та нирок. Використовувати теоретичні знання. Знати будову та функцію клітин.
Фізіологія	Знати функцію ШКТ, ЦНС, ССС, печінки та нирок. Використовувати теоретичні знання.
Фармакологія	Використовувати поняття фармакологічний та лікарський препарат, діюча речовина.

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

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

Термін	Визначення
Фармакокінетика	Розділ клінічної фармакології про всмоктування, розподіл в організмі, депонування, метаболізм та виведення речовин.
Фармакодинаміка	Розділ клінічної фармакології про біологічні ефекти речовин, механізм їх дії.
Фармакогенетика	Напрямок клінічної фармакології, що вивчає роль генетичних факторів у чутливості організму
Взаємодія ліків	Це розділ клінічної фармакології, що вивчає особливості проявів механізмів дії ЛЗ при їх одночасному застосуванні.

4.2. Теоретичні питання до заняття:

1. Що є предметом вивчення фармакокінетики.
2. Дати визначення поняття „фармакокінетика”.
3. Назвати шляхи введення лікувальних препаратів.

4. Назвіть основні закономірності розподілу ЛЗ у організмі.
5. Назвати види всмоктування ЛЗ.
6. Викласти особливості метаболізму ЛЗ.
7. Назвати шляхи виведення ЛЗ із організму.

4.3. Практичні завдання які виконуються на занятті:

1. Вивчити фармакокінетичні параметри.
2. Вміти проводити розрахунки фармакокінетичних параметрів.
3. Вміти оцінювати фармакокінетичні параметри та їх значення у прояві дії ЛЗ.

Зміст теми

Термінологія

Мінімально терапевтична доза – це найменша кількість препарату, яка здатна викликати лікувальний ефект.

Доза препарату, при якій починають проявлятися токсичні ефекти, називається мінімальною токсичною дозою.

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.

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.

Шляхи введення у організм поділяються на ентеральні - через шлунково-кишковий тракт та парентеральні, в разі яких ліки потрапляють в організм, мінаючи ШКТ.

Шляхи введення ЛЗ у організм

Ентеральні	Парентеральні
1. Сублінгвальний /під язик/	1. Аплікаційний /на шкіру та слизові/.
2. Внутрішнє вживання /per os/	2. Інгаляційний /через дихальні шляхи/.
3. Ректальний /через пряму кишку/	3. Ін'єкційні: підшкірний, внутрішньом'язовий, внутрішньо артеріальний, ендолубальний, внутрішньо плевральний.
	4. Введення ЛЗ у порожнини: у кон'юнктивальний міхур, порожнину носа, сечовий міхур, піхву.

Всмоктування ЛЗ в ШКТ залежить від наступних факторів:

1. Фізико-хімічні властивості ЛЗ та лікарської форми: водо- та жиророзчинність; наявність та властивості індіферентної частини лікарської форми.

2.Стан функцій ШКТ: рН містива шлунка та кишечника; швидкість опорожнення шлунку; час проходження через кишечник; захворювання ШКТ; об'єм та швидкість червеного кровотоку.

3.Фармакокінетичні фактори: метаболізм під дією кишкової флори, метаболізм у стінці кишечника.

4.Взаємодія з їжею, з іншими ЛЗ та електролітами, які знаходяться в ШКТ, зі слизовою ШКТ, з ферментами ШКТ, з жовчю.

При пероральному вживанні ЛЗ починає всмоктуватись 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.

Більшість ЛЗ розподіляються в організмі нерівномірно. Це залежить від наступних факторів.

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 /біофази/, 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, 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 ендogenous субстратами /глюкуроною кислотою, сульфатом, гліцином, глутатіоном, 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.

Біотрансформація ЛЗ, як і інших ксенобіотиків, носить у більшості детоксикаційний характер. Але, у ряді випадків у результаті метаболізму утворюються токсичні продукти /наприклад, амідопрін метаболізується до диметилнітрозаміну, лідокаїн - до ксїлідиду моноетилгліцину, а гліцин має виразну судомну активність. У той же час багато вітамінів після ентерального вживання перетворюються на коферменти, які є більш активними і визначають дію вітамінів. Деякі ЛЗ перетворюються на більш активні сполуки /кодеїн - на морфін, кортизон - на гідрокортизон, метилдофа - на метилнорадреналін/.

Метаболізм ЛЗ класифікують переважно за типом хімічних реакцій, які лежать у основі перетворень даної сполуки.

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

Виведення лікарських засобів з організму

Шляхи	Механізм виведення	Лікарські засоби
З сечею	Клубочкова фільтрація, активна канальцева секреція	Більшість ЛЗ у вільній 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, лігій, карбамазепін.

Матеріали для самоконтролю

А. Тести для самоконтролю:

1. Назвати парантеральні шляхи введення ЛЗ:

- сублігвальний;
- ректальний;

в) внутрішньовенний.

2. Назвати ентеральні шляхи введення ЛЗ:

- а) внутрішньом'язовий;
- б) ректальний;
- в) інгаляційний.

3. Які лікарські засоби краще всмоктуються в тонкому кишечнику:

- а) кислоти;
- б) луги.

4. Які транспортні системи лікарських засобів ви знаєте:

- а) альбуміни;
- б) еритроцити;
- в) тромбоцити;
- г) лейкоцити.

5. Визначте терміни „індуктор” та „інгібітор” мікосомальних ферментів.

6. Які шляхи виведення ви знаєте?

7. Визначити основні шляхи виведення ЛЗ з організму:

- а) з сечею;
- б) з жовчю;
- в) з потом;
- г) з молоком;
- д) з слиною.

В. Задачі для самоконтролю:

1. Які з перерахованих препаратів підвищують активність мікосомальних 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, тубокурарин.

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.

Література:

Основна:

1. Михайлов И.Б. Клиническая фармакология. Учебник для студентов педиатрических и лечебных факультетов медицинских высших уч. заведений. – СПб.: Фолиант, 1998. – 496 с.

2. Фармакологія. Підручник для студентів медичних факультетів / Чекман І.С., Горчакова Н.О., Казак Л.І. та ін. / Видання 2-е. – Вінниця: Нова Книга, 2016. – 784 с.

3. Бобирьов В.М., Петрова Т.А., Островська Г.Ю. Внутрішні хвороби (Фармакотерапія больового синдрому). – Полтава: Верстка, 2003. – 240 с.

4. Машковский М.Д. Лекарственные средства: 15-е изд. пер. и доп. В 2-х томах. – М.: РИА «Новая волна», 2008. – 120 с.

5. Фармакологія. Підручник для студентів стоматологічних факультетів / Чекман І.С., Бобирьов В.М., Горчакова Н.О. та ін. – Вінниця: Нова книга, 2009. – 480 с.

6. Побочное действие лекарств. Справочник / Под ред. Дроговоз С.М. – Харьков: СИМ, 2010. – 480 с.

Додаткова:

1. Балткайс Я.Я., В.А Фатеев Взаимодействие лекарственных веществ – М.: Медицина, 1991. – 302 с.

2. Белоусов Ю.Б., Моисеев В.С., Лепахин В.К. Клиническая фармакология и фармакотерапия. Руководство для врачей: 2-изд. испр. и доп. – М.: Универсум паблишинг, 2000. – 539 с.

3. Вікторів О.П., Деяк С.І., Бази́ка О.Є., Кашуба О.В., Матвеєва О.В. Ефективне та безпечне медичне застосування анальгетиків-антипіретиків (погляд на проблему) / Український медичний часопис. – 2011. - №6(86). – С. 90-93.

4. Латогуз И.К., Малая Л.Т., Цыганенко А.Я. Клиническая фармакология: в 2-х томах. - Харьков "Основа", 1995. - 500 с.

5. Бертам Г., Катцунг В. Базисная и клиническая фармакология: в 2-х томах. – М.: Бином; СПб.: Невский диалект, 2008. – Т.1. – 612 с.

6. Вікторів О.П., Дзяк С.І., Бази́ка О.Є. та др. Ефективне та безпечне медичне застосування анальгетиків-антипіретиків: погляд на проблему // Український медичний часопис. – 2011. – №6(86). – С. 90-93.

7. Козачок Н.Н., Селюк М.Н. Лидер века XXI в лечении болевого синдрома // Український медичний часопис. – 2010. – №3(77). – С. 55-58.

8. Федеральное руководство по использованию лекарственных средств: формулярная система / Под ред. Чучалина А.Г., Белоусова Ю.Б., Яснецова В.В. – М.: Эхо, 2009. – 896 с.

9. Щокіна К.Г. Порівняння антиальтернативної дії сучасних і перспективних препаратів із протизапальною дією // Клінічна фармація. – 2005. – Т.9, №4. – С. 48-51.

Інформаційні ресурси

1. Український Кардіологічний Журнал. – Режим доступу: <http://ukrcardio.org/>
2. Український Медичний Каталог (Ukrainian Medical Directory). – Режим доступу: <http://ukrmed.org.ua/>
3. Сайт ОАО Видавництва «Медицина». – Режим доступу: <http://www.medlit.ru/>
4. Вісник доказової медицини: - Режим доступу: <http://www.evidence-update.ru>
5. Ресурс по взаємодії лікарських засобів: - Режим доступу: <http://medicine.iupui.edu/flockart/>

Методичну розробку складено

доц. Петрова Т.А.