

Клінічна фармакокінетика – це розділ клінічної фармакології, що вивчає шляхи надходження ЛЗ в організм здорової та хворої людини, їх розподіл, біотрансформацію і виведення, а також залежність дії ЛЗ від їх фармакокінетики.

Головна задача фармакокінетики – підвищення ефективності, а також зниження частоти і вираженості побічних ефектів медикаментозної терапії

Основні фармакокінетичні параметри

- Загальний кліренс (CL) – об'єм плазми або крові, що повністю звільняється від препарату за одиницю часу.
- Константа швидкості елімінації (K_{el}) – відсоток зниження концентрації речовини в крові за одиницю часу.
- Об'єм розподілу (V_d) – гіпотетичний об'єм рідини, який необхідний для рівномірного розподілу всієї кількості ЛЗ (введеної дози) в концентрації, аналогічній такій, як в плазмі крові.
- Період напіввиведення ($T_{1/2}$) – час, необхідний для зниження концентрації препарату в крові на 50% в результаті елімінаційних процесів.
- Стаціонарна концентрація (C_{ss}) – стан, що характеризується однаковою швидкістю надходження і виведення ЛЗ.
- Площа під кінетичною кривою концентрація-час – при лінійній кінетичній кривій пропорціональна кількості речовини, що знаходиться в системному кровотоці.

Біодоступність – частина дози ЛЗ, що виражається у відсотках і надійшла в системний кровотік після позасудинного введення

Біоеквівалентність – це співвідношення кількості ЛЗ, що надійшов в системний кровотік при застосуванні його в різних лікарських формах або в лікарських засобах, що вироблені різними фірмами

Абсорбція препаратів

Ефективність ліків визначається шляхом його введення.

- Ентеральний шлях введення: пероральний, сублінгвальний, ректальний

- Парентеральні шляхи введення:

Ін'єкційні (внутрішньоартеріальний, внутрішньовенний, внутрішньошкірний, підшкірний, внутрішньом'язовий, внутрішньосерцевий, внутрішньосуглобовий та ін.)

Неін'єкційні (інгаляційний, аплікаційний, інстиляційний, електрофорез)

В органі-мішені ЛЗ можуть:

- 1. Зв'язуватись зі специфічними рецепторами, що визначає клінічний ефект даного препарату.
- 2. Зв'язуватись з неспецифічними рецепторами, зазвичай з білками тканин.
- 3. Залишатися у вільній (незв'язаній) розчинній формі.
- 4. Повернутися у плазму крові в незмінному вигляді.
- 5. Піддатися біотрансформації (метаболізм).
- 6. Екскретуватися в незмінному вигляді.

Основні білки плазми і форменні елементи крові, що зв'язуються з ЛЗ

Білки	ЛЗ
Альбуміни	Бутадіон, саліцилати, пеніциліни, сульфаніламід та ін (слабкі кислоти)
ЛП	Аміназин, іміпрамін, хінідин, тетрацикліни, алпренолол та ін (слабкі основи)
Кислий α 1-глікопротеїн	Дипіридамомол, хінідин, алпренолол, іміпрамін, пропранолол, лідокаїн, фенадон, верапаміл, празозин, дизопірамід
γ -Глобуліни	Тубокурарин, фенадон, кодеїн, морфін та ін.
Еритроцити	Хінідин, аміназин, іміпрамін, пентазоцин

Метаболізм ЛЗ

Класифікують переважно по типу хімічних реакцій, що лежать в основі перетворення даної сполуки

Реакції I фази біотрансформації ЛЗ зазвичай несинтетичні, реакції II фази – синтетичні.

Всі несинтетичні реакції можна розділити на 2 групи:

- ▶ Реакції, що каталізуються ферментами ендоплазматичної сітки (мікросомальними)
- ▶ Реакції, що каталізуються ферментами іншої локалізації (немікросомальними)

При несинтетичних реакціях відбувається перебудова молекул субстрату з утворенням функціональних груп, які підвищують гідрофільність сполуки, що утворилася. До несинтетичних реакцій відносять: реакції окислення, відновлення і гідролізу.

Реакції II фази біотрансформації (синтетичні)

В їх основі лежить кон'югація ЛЗ з ендogenousними субстратами (глюкуронова кислота, глутамін, сульфат, глутатіон, гліцин, метильні групи і вода).

Необхідно враховувати, що ацетилювання і метилювання ЛЗ відбувається з участю гідроксильної, карбоксильної, аміної, епоксидної та інших функціональних груп.

Після завершення цієї реакції молекула препарату стає більш полярною, краще виводиться з організму.

Як правило, тільки після II фази біотрансформації утворюються неактивні або мало активні сполуки, тому саме синтетичні реакції можна рахувати справжніми реакціями детоксикації ксенобіотиків, в т.ч. і лікарських засобів.

Основні шляхи виведення ЛЗ із організму

Шлях виведення	Механізми виведення	ЛЗ
З сечею	Клубочкова фільтрація, активна канальцева секреція	Більшість ЛЗ у не зв'язаній з білками формі
З жовчю	Активний транспорт, пасивна дифузія, піноцитоз	Дигітоксин, пеніциліни, тетрацикліни, стрептоміцин, хінін, стрихнін
Через кишечник	Пасивна дифузія, жовчна секреція без реабсорбції	Доксициклін, іонізовані органічні кислоти
Зі слиною	Пасивна дифузія, активний транспорт	Пеніциліни, сульфаніламід, саліцилати, бензодіазепіни, тіамін

Антикоагулянти, антибіотики, тиреостатики, літій, карбамазепін

Через легені	Пасивна дифузія	Засоби для інгаляційного наркозу, йодиди, камфора, етанол, ефірні олії.
З потом	Пасивна дифузія	Деякі сульфаніламідни, тіамін
З молоком	Пасивна дифузія, активний транспорт	Антикоагулянти, антибіотики, тиреостатики, літій, карбамазепін

Принципи дозування ЛЗ

Ефективна концентрація (ЕС) – концентрація препарату, що забезпечує найбільший терапевтичний ефект. Існує певний діапазон ефективних концентрацій (терапевтичний діапазон), нижньою границею якого є мінімальна терапевтична концентрація, а верхньою – максимально переносима (мінімальна токсична).

Для антибіотиків визначають мінімальну пригнічуючу концентрацію (МПК) для певного типу мікроорганізмів.

Цільова концентрація (ТС) – концентрація препарату в плазмі крові, яка буде забезпечувати потрібний ефект.

Доза – кількість препарату, що вводиться в організм пацієнта і виражається у вагових одиницях, об'ємних (для газів) або одиницях дії (для препаратів біологічної природи). Для більш точного дозування ліків, дози розраховуються з похибкою на масу або площу поверхні тіла. Для препаратів, що вводяться в/в, використовують поняття **швидкість введення**, що визначає дозу препарату, який надходить в організм за певний проміжок часу (мкг/кг.хв).

Дози поділяють на мінімально діючі (порогові) і середньо терапевтичні (середньо ефективні), які у більшості хворих викликають необхідний ефект без токсичних впливів.

Використовують поняття ED50 – доза, що викликає оптимальний терапевтичний ефект у 50 % пацієнтів.

Для отруйних (група А) і сильно діючих засобів (група Б) встановлюють вищі терапевтичні дози.

З урахуванням часу, за який вводиться препарат визначають дози разові, добові, а також курсові.

Якщо клінічна ситуація потребує швидкого ефекту, то препарат вводять в початковій дозі, що перевищує підтримуючу. Це навантажувальна або ударна доза. Після отримання результату переходять на підтримуючу дозу. Вона відповідає кількості препарату, що виводиться за такий же проміжок часу.

Клінічна фармакодинаміка – це розділ клінічної фармакології, що вивчає зміни стану певних функцій організму у відповідь на дію ЛЗ

Фармакодинаміка включає механізм розвитку, характер, силу і тривалість фармакологічних ефектів ЛЗ.

ЛЗ, з'єднуючись з клітинами органів і тканин, модифікують функції молекул-мішеней (рецепторів, ефекторів, ферментів, вторинних переносників, що в кінцевому підсумку і призводить до посилення, послаблення або стабілізації реакцій організму).

Типові механізми дії ЛЗ

Рецепторні взаємодії:

- Дія на активний центр рецептора (засоби впливу на ВНС, на потенціал залежні і ліганд залежні канали)
- Конформаційні зрушення регуляторних ділянок рецептора (бензодіазепіни, серцеві глікозиди)
- Пригнічення або активації внутрішньоклітинних або позаклітинних ферментів (АХЕ засоби, іАПФ, ІМАО)
- Взаємодія з геномом (стероїдні гормони та їх аналоги, вітаміни А, D)

Нерецепторні взаємодії:

- Порушення структури макромолекул (протипухлинні засоби, імунодепресанти, антибіотики, антисептики)
- Конкурентна блокада утворення ендогенних сполук (антиметаболіти)
- Субстратне підсилення (леводопа)
- Пряма взаємодія з ендогенними, екзогенними сполуками (антациди, хелатоутворюючі сполуки, деякі антидоти)

За впливом на рецептори ліки поділяють на 3 типи:

Агоністи – при зв'язуванні з рецептором активують його і викликають ефекти, що властиві природнім лігандам (стимулюючий вплив)

Антагоністи – при зв'язуванні з рецептором не активують його, але перешкоджають дії природніх лігандів (блокуючий або інгібуючий вплив)

Агоністи-антагоністи - мають слабкий стимулюючий вплив на рецептори, проте при цьому блокують дію ендогенних активаторів.

Особливості рецепторної взаємодії

Афінитет – здатність ліганду до зв'язування з рецептором (ступінь спорідненості з ним). Чим вищий афінитет, тим краще зв'язування з рецептором при однакових концентраціях (відіграє важливу роль при конкуренції ліків за один і той же рецептор)

Активність – оцінюється по концентрації EC50 або дозі ED50 препарату. Залежить від афінитету препаратів і зворотньої реакції рецепторів.

Ефективність (максимальна ефективність) – сила фармакологічної дії, що залежить не від активності, а від особливостей взаємодії з рецепторами і роботи пострецепторних механізмів (вторинних посередників, регуляторів). Максимальна ефективність визначає межу, за якою подальше збільшення дози не викликає приросту зворотньої реакції.

Селективність – вибіркова дія препаратів.

Регуляція діяльності рецепторів

Десенситизація – механізм ауторегуляції, що призводить до послаблення дії препаратів при повторному прийомі. Вона може розвиватися в різні терміни від початку прийому препаратів.

Сенситизація – посилення дії агоністів відповідних рецепторів. Спостерігається після тривалого використання антагоністів, фізичної або фармакологічної денервації органа.

Види дії ліків на організм

Місцева дія означає ефект, що розвивається в місці введення або всмоктування препаратів (антациди, гастроцитопротектори, інгаляційні кортикостероїди, бронхолітики, анестетики)

Рефлекторна дія означає, що лікувальний ефект препаратів опосередковується фізіологічними реакціями нервової системи, що пов'язані, наприклад, з подразненням чутливих закінчень в шкірі, слизових оболонках або стінках судин (подразнюючі, відхаркуючі, послаблюючі засоби)

Резорбтивна (системна) дія – ефект, що розвивається після всмоктування і попадання препаратів в кров.

По відношенню до впливу на нервову систему виділяють центральну (на ЦНС) і периферичну (на інші ланки системи) дію ЛЗ.

Використовують терміни прямої або первинної і опосередкованої або вторинної дії.

Ліки здатні викликати в організмі різноманітні зміни, проте не всі з них є корисними. На основі корисної дії формуються **показання** до призначення.

Небажані впливи називають побічними ефектами.

Захворювання і стани, при яких препарат може викликати небезпечні ефекти є **протипоказами** до призначення.

Абсолютні протипокази – стани, при яких призначення ліків заборонено (непереносимість препарату в минулому).

Відносні протипокази – захворювання або стани, при яких препарат може бути використаний тільки у випадку крайньої необхідності і під суворим наглядом медперсоналу.

Побічна дія ліків

-
- **Всяка речовина, яка може проявити терапевтичну дію, може викликати небажані ефекти**
- **I. Edwards, J. Androsen, 2000**

Частота ПДЛЗ

- 2-3 % звертання до лікарів у поліклініки
- 3-6 % невідкладних госпіталізацій
- 0,3 % планових госпіталізацій
- Розвивається у 17 % дітей в стаціонарі
- Викликає 0,3-1 % летальних випадків у стаціонарі

За даними ВООЗ, побічна дія виникає у **0,4 % - 10-20 %** госпіталізованих хворих і у **2,5 % - 28 %** амбулаторних хворих.

У зв'язку з ускладненнями, які розвиваються внаслідок застосування ліків, тільки у США щорічно госпіталізують **3,5-8,8** млн осіб, серед них **100-200** тис. випадків закінчуються смертю хворого.

Летальність від побічної дії лікарських засобів знаходиться у світі на **5 місці** (після захворювань серцево-судинної системи, легень, онкологічних, травм).

Структура смертності у США, 1997

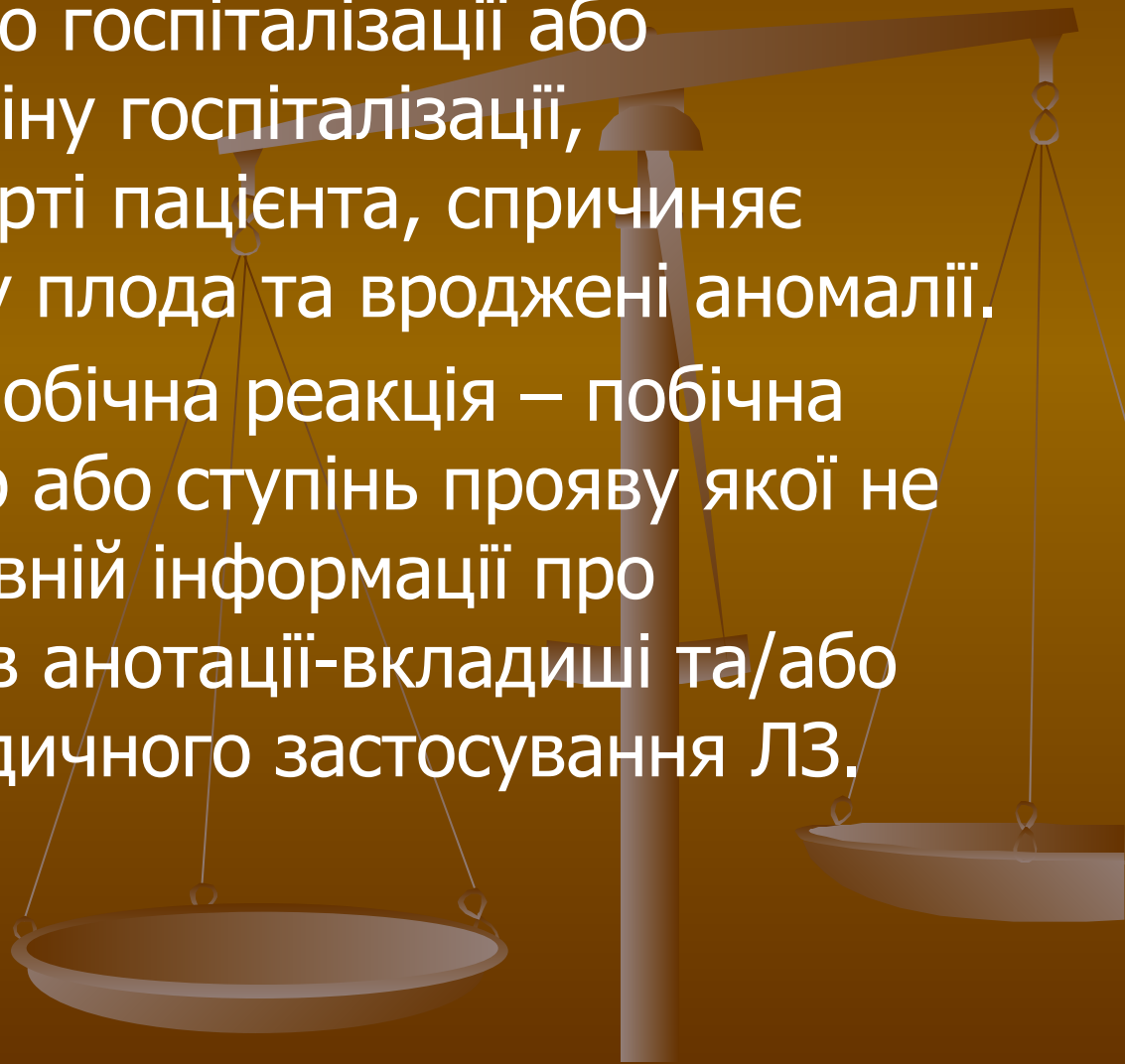
- Серцево-судинні захворювання – 727
- Онкопатологія – 539,6
- Інсульт – 159,6
- Хвороби органів дихання – 109,1
- Побічна дія ліків – 106,0
- Травми – 90,5
- Пневмонії – 86,5
- Цукровий діабет – 62,6

Відповідно до визначення ВООЗ, до **побічної дії ЛЗ** відносять будь-яку реакцію на ЛЗ, шкідливу і небажану для організму, що зумовлена його фармакологічними властивостями і спостерігається виключно при застосуванні в дозах, рекомендованих для лікування, діагностики і профілактики захворювань.

Побічна реакція – небажана для здоров'я людини небезпечна реакція за умови, коли не може бути виключений причинно-наслідковий зв'язок між цією реакцією та застосуванням ЛЗ.

Серйозна побічна реакція – будь-яка небезпечна для життя побічна реакція при застосуванні ЛЗ (незалежно від дозування), яка призводить до госпіталізації або збільшення терміну госпіталізації, інвалідизації, смерті пацієнта, спричиняє аномалії розвитку плода та вроджені аномалії.

Непередбачувана побічна реакція – побічна реакція, характер або ступінь прояву якої не відповідають наявній інформації про лікарський засіб в анотації-вкладиші та/або інструкції для медичного застосування ЛЗ.



Типи побічних реакцій і ускладнень медикаментозної терапії (в основу покладений патогенетичний принцип)

- 1.** Побічні реакції, пов'язані з фармакологічними властивостями ЛЗ.
- 2.** Токсичні ускладнення, обумовлені абсолютним або відносним передозуванням ЛЗ.
- 3.** Вторинні ефекти, обумовлені порушенням імуно-біологічних властивостей організму (ослаблення імунних реакцій, дисбіоз, кандидомікоз).
- 4.** Алергічні (імунологічні р-ції негайного і сповільненого типів).
- 5.** Ідіосинкразія – реакції, пов'язані з різними дефектами ферментів.
- 6.** Синдром відміни, який спостерігається після раптового припинення тривалого лікування ЛЗ.



За характером виникнення ПД може бути прямою або опосередкованою.

За локалізацією – місцевою або системною.

За тяжкістю клінічного перебігу ПД поділяють на легку, середньої тяжкості, тяжку і смертельну.



Клінічні прояви ПД ЛЗ

- Ураження шкіри та її придатків
- Ураження сполучної та м'язової тканин
- Гематологічні порушення
- Шлунково-кишкові розлади
- Ураження нирок
- Ураження легень
- Ураження нервової системи

Лікарська залежність

Відповідно до заключенням Комітету експертів ВООЗ під поняттям “лікарська залежність” потрібно розуміти стан психічний, а іноді і фізичний, що є результатом взаємодії між живим організмом і препаратом і характеризується поведінковими і іншими реакціями, які завжди включають бажання приймати препарат на постійній або періодичній основі, для того щоб уникнути дискомфорту, що виникає без вживання препарату.

- Синдром психічної залежності – стан організму, що характеризується патологічною потребою в прийомі будь-якого психотропного засобу з метою уникнення порушень психіки і дискомфорту, що виникають при припиненні його вживання. Цей синдром має перебіг без явищ абстиненції.
- Синдром фізичної залежності – стан, що характеризується розвитком абстиненції при припиненні прийому ЛЗ або після введення його антагоністів. Характеризується розвитком толерантності, характерний, наприклад, для опіоманії.