

ФЕДЕРАЛЬНОЕ ГОСУДАРСТВЕННОЕ БЮДЖЕТНОЕ ОБРАЗОВАТЕЛЬНОЕ
УЧРЕЖДЕНИЕ ВЫСШЕГО ОБРАЗОВАНИЯ «СЕВЕРО-ОСЕТИНСКАЯ
ГОСУДАРСТВЕННАЯ МЕДИЦИНСКАЯ АКАДЕМИЯ» МИНИСТЕРСТВА
ЗДРАВООХРАНЕНИЯ РОССИЙСКОЙ ФЕДЕРАЦИИ

Кафедра фармакологии с клинической фармакологией

ОБЩАЯ ФАРМАКОЛОГИЯ

Учебно-методическое пособие для студентов

Владикавказ 2017

Болиева Л.З., Овсянникова А.И., Даурова М.Д., Арчегова Э.Г. ОБЩАЯ
ФАРМАКОЛОГИЯ. Учебно-методическое пособие для студентов
стоматологического факультета.

Настоящее пособие содержит учебные материалы, обучающие и контролирующие задания для внеаудиторной самостоятельной подготовки по разделу «Общая фармакология». Освещены основные вопросы фармакокинетики, фармакодинамики и рациональной фармакотерапии, обсуждаются общие закономерности побочного действия лекарственных средств и лекарственных взаимодействий.

Рецензенты:

З.Т. Астахова – д.м.н., профессор, зав. кафедрой внутренних болезней №4 ФГБОУ
ВО СОГМА Минздрава России

И.Г. Джиоев – д.м.н., профессор, профессор кафедры нормальной физиологии
ФГБОУ ВО СОГМА Минздрава России

ТЕМА ЗАНЯТИЯ: ФАРМАКОКИНЕТИКА. ПУТИ ВВЕДЕНИЯ ЛЕКАРСТВЕННЫХ ВЕЩЕСТВ.

ОБЩАЯ ЦЕЛЬ ЗАНЯТИЯ

Ознакомиться с основными принципами фармакологии, как науки, изучить ее связи с медико-биологическими и клиническими дисциплинами. Сформировать у студента представление о значении данного предмета для профессиональной деятельности врача.

Изучить общие закономерности воздействия организма на лекарственное вещество. Ознакомиться с основными механизмами транспорта лекарственных средств через биомембраны.

Сформировать у студента представление о процессах всасывания, распределения и депонирования лекарственных средств.

Изучить некоторые общие закономерности фармакокинетики: пути введения лекарственных веществ в организм, их значение для скорости, силы и характера фармакологического эффекта.

Сформировать у студента представление о значении процессов метаболизма и выведения лекарственных средств в фармакотерапии; значении основных органов метаболизма и экскреции; о роли функционального состояния печени и почек, как основных органов элиминации, в выборе рациональных режимов дозирования лекарственных средств.

КОНКРЕТНЫЕ ЦЕЛИ ЗАНЯТИЯ

СТУДЕНТ ДОЛЖЕН ЗНАТЬ:

- общие закономерности фармакокинетики;
- особенности каждого пути введения лекарственных средств;
- преимущества и недостатки энтеральных путей введения;
- преимущества и недостатки парентеральных путей введения;
- структуру биомембран;
- зависимость транспорта лекарственных средств от их липофильности и степени ионизации;
- основные механизмы всасывания и распределения лекарственных средств;
- основные показатели распределения лекарственных средств;
- основные типы реакций метаболизма лекарственных средств;
- характеристику реакций метаболизма;
- пути выведения лекарственных веществ из организма;
- роль функционального состояния основных органов элиминации.
- основные фармакокинетические параметры метаболизма и элиминации;
- биодоступность и биоэквивалентность лекарственных средств.

СТУДЕНТ ДОЛЖЕН УМЕТЬ:

- обосновать выбор пути введения препарата.
- определять зависимость всасывания лекарственного средства от рК и рН;
- анализировать показатели фармакокинетики лекарственных средств;
- анализировать действие лекарственных средств по совокупности их фармакологических свойств и возможность их использования для терапевтического лечения.

КОНТРОЛЬНЫЕ ВОПРОСЫ

1. Фармакология: определение понятия, содержание и место среди других медицинских и биологических наук. Общебиологическое и медицинское значение фармакологии.
2. Общие закономерности фармакокинетики. Понятие о фармакокинетике и фармакокинетических процессах.
3. Пути введения лекарственных веществ: энтеральные и парентеральные.
4. Сравнительная характеристика энтеральных путей введения. Пролонгированные лекарственные формы.
5. Сравнительная характеристика парентеральных путей введения.
6. Механизмы всасывания.
7. Факторы, влияющие на процесс всасывания.
8. Транспорт лекарственных веществ с кровью.
9. Значение связывания лекарственных веществ с белками плазмы крови.
10. Распределение лекарственных веществ в организме.
11. Факторы, влияющие на распределение лекарственных веществ в организме.
12. Гистогематические барьеры.
13. Биодоступность лекарственных веществ и методы ее расчета.
14. Основные показатели распределения: максимум концентрации лекарственного вещества, стационарная концентрация; объем распределения.
15. Биотрансформация (метаболизм) лекарственных веществ в организме. Фазы биотрансформации. Значение биотрансформации.
16. Реакции метаболизма: несинтетические и синтетические.
17. Индукция и ингибирование микросомальных ферментов печени при действии лекарственных средств.
18. Энтерогепатическая циркуляция лекарственных средств.
19. Понятие об элиминации.
20. Пути выведения лекарственных веществ из организма. Факторы, влияющие на выведение ЛС.
21. Основные фармакокинетические параметры метаболизма и элиминации: константа скорости элиминации (K_{el}), период полуэлиминации ($T_{1/2}$), клиренс (Cl), равновесная концентрация (C_{ss}).
22. Понятие о биоэквивалентности.

Фармакология — наука о взаимодействии лекарственных веществ с организмом и о путях изыскания новых лекарственных средств.

Основными задачами фармакологии является создание и обоснование рационального применения новых лекарственных средств, и изучение новых свойств уже известных лекарственных препаратов.

Фармакология является самостоятельной наукой и составной частью современной терапии, она выполняет роль связующего звена между теоретическими знаниями и практической областью медицины. Фармакология играет ведущую роль в изыскании и апробации новых лекарственных средств, их биологической стандартизации, разработке новых лекарственных форм для реализации эффективного лечения.

Фармакокинетика – раздел общей фармакологии, изучающий всасывание, распределение, депонирование, метаболизм и выведение лекарственных веществ.

Применение лекарственных средств начинается с их введения в организм. От пути введения зависят *скорость развития, выраженность и продолжительность эффекта*. Существующие пути введения подразделяются на энтеральные и парентеральные (рис. 1, табл. 1.1).

Таблица 1.1. Пути введения лекарственных веществ

Основные пути введения лекарственных веществ	
<i>Парентеральные</i>	<i>Энтеральные</i>
Инъекционный (подкожно, внутримышечно, внутривенно, внутриартериально, внутрисердечно, внутрикостно, субарахноидально, периартикулярно и др.) Чрезкожный Накожный Интраназальный Внутриполостной В слуховой проход В конъюнктивальный мешок Ингаляционный	Пероральный Сублингвальный и трансбуккальный Ректальный Дуоденальный Внутрижелудочный

!Путь введения определяет скорость наступления эффекта, его выраженность и продолжительность

Энтеральные пути введения

Сублингвальное (под язык) и трансбуккальное (защечное) введение ЛВ основано на том факте, что слизистая оболочка ротовой полости имеет обильное кровоснабжение, что обеспечивает быстрое поступление ЛВ в

системный кровоток (минуя печень) и относительно быстрое развитие терапевтического эффекта (табл. 1.2).

Таблица 1.2. Преимущества и недостатки сублингвального введения ЛВ

Преимущества	Недостатки
<ul style="list-style-type: none"> • Быстрое поступление в системный кровоток, минуя печень • Быстрое развитие терапевтического эффекта 	<ul style="list-style-type: none"> • Не все ЛВ всасываются в полости рта • ЛВ могут вызывать развитие воспалительного поражения слизистой полости рта

Пероральный путь введения ЛВ является наиболее распространенным и удобным для пациентов, а также самым приемлемым для проведения длительной амбулаторной терапии (табл. 1.3).

Таблица 1.3 Преимущества и недостатки перорального введения ЛВ

Преимущества	Недостатки
<ul style="list-style-type: none"> • Удобство применения • Возможность самостоятельного применения препарата пациентом • Возможность длительной терапии 	<ul style="list-style-type: none"> • Медленное развитие терапевтического эффекта • Индивидуальная вариабельность терапевтических эффектов • Возможность раздражения слизистой ЖКТ

Применение лекарственных форм с пролонгированным высвобождением лекарственного вещества (ретард) позволяет избежать резких колебаний максимальной и минимальной концентрации лекарственного вещества в плазме крови в течение междозового интервала. Такие лекарственные формы позволяют получить продолжительный терапевтический эффект и снизить частоту и выраженность неблагоприятных побочных реакций. Наибольшее клиническое значение имеют ретардные формы гипотензивных препаратов, позволяющие обеспечить контроль артериального давления в течение 24 часов.

Ректальный путь введения лекарственных веществ – при этом способе введения используют суппозитории и клизмы (табл. 1.4).

Таблица 1.4 Преимущества и недостатки ректального введения ЛВ

Преимущества	Недостатки
<ul style="list-style-type: none"> • Возможность попадания лекарственных веществ, в общий кровоток, минуя печень; • Возможность введения веществ, разрушающихся в желудке и тонком кишечнике; • Действие лекарственного вещества наступает быстрее, чем при приеме внутрь. 	<ul style="list-style-type: none"> • Небольшая площадь всасывающей поверхности; • Зависимость от состояния моторики ЖКТ; • ЛВ могут вызывать раздражение и воспаление слизистой прямой кишки.

Парентеральные пути введения

При *внутривенном введении* лекарственные вещества поступают непосредственно в кровоток, при этом практически сразу достигается максимальная концентрация вещества в крови и развивается максимальный эффект. Возможно одномоментное (струйное, болюсное) в/в введение лекарственного вещества и капельное инфузионное введение (табл. 1.5).

Таблица 1.5. Преимущества и недостатки внутривенного введения ЛВ

Преимущества	Недостатки
<ul style="list-style-type: none">• Быстрое достижение терапевтического эффекта• Возможность применения препаратов, разрушающихся при других путях введения• Применение при невозможности использования других путей введения и при оказании неотложной помощи• Возможность четко рассчитать концентрацию ЛВ в плазме крови	<ul style="list-style-type: none">• Болезненность• Необходимость участия квалифицированного медицинского персонала• Возможность развития осложнений инъекций

При *внутримышечном введении* лекарственное вещество сначала поступает в мышцу и накапливается в ней, а потом всасывается в кровь. В среднем концентрация лекарственного вещества в плазме крови достигает максимального значения через 20-30 минут. Для минимизации осложнений объем вводимого препарата не должен превышать 10 мл. В мышцы нельзя вводить гипертонические растворы и раздражающие вещества. В то же время, в мышцы вводят масляные растворы и взвеси (суспензии). При введении взвеси в мышце создается депо препарата, из которого лекарственное вещество может медленно и длительно всасываться в кровь (табл. 1.6).

Таблица 1.6 Преимущества и недостатки внутримышечного введения ЛВ

Преимущества	Недостатки
<ul style="list-style-type: none">• Быстрое развитие терапевтического эффекта• Возможность применения препаратов, разрушающихся при других путях введения	<ul style="list-style-type: none">• Болезненность• Необходимость участия квалифицированного медицинского персонала• Возможность развития осложнений инъекций, повреждения сосудов и нервов

При *подкожном введении* (в подкожную жировую клетчатку) вещества всасываются так же, как и при внутримышечном введении, но более медленно, так как кровоснабжение подкожной клетчатки меньше, чем кровоснабжение скелетных мышц. Под кожу иногда вводят масляные растворы и взвеси. Однако по сравнению с введением в мышцы масляные растворы и взвеси медленнее всасываются и могут образовывать инфильтраты.

В последние годы активно проводятся исследования по совершенствованию и внедрению неинвазивных способов применения лекарственных средств: *трансдермального (чрезкожного) и ингаляционного*.

Трансдермальное применение подразумевает использование лекарственных средств, которые при нанесении на кожу оказывали бы системное действие. С этой целью разрабатываются специальные системы доставки – трансдермальные терапевтические системы. Все они содержат следующие обязательные компоненты: защитную мембрану, резервуар для хранения препарата, мембрану, прилегающую к коже, клей для крепления системы. Специальная конструкция мембраны обеспечивает длительное и равномерное поступление ЛВ в кровь и поддержание его терапевтической концентрации в плазме крови в течение определенного времени (до 7 дней) (табл. 1.7).

Таблица 1.7. Преимущества и недостатки трансдермальных терапевтических систем

Преимущества	Недостатки
<ul style="list-style-type: none"> • Удобство для пациента • Обеспечение постоянной концентрации препарата в плазме крови • Снижение частоты применения препарата • Отсутствие необходимости участия медицинского персонала 	<ul style="list-style-type: none"> • Высокая стоимость терапии • Возможность развития контактного дерматита • Медленное развитие эффекта

При *ингаляционном* введении лекарственные вещества оказывают преимущественно местное действие на органы дыхания. Однако не исключаются и системные эффекты, выраженность которых в значительной степени зависит от степени липофильности вещества. Ингаляционно лекарственные вещества вводят в виде аэрозолей, газов и мелкодисперсных порошков. Для достижения максимально избирательного действия лекарственного вещества на дыхательную систему необходимо распределение основной массы вещества в бронхах среднего и мелкого калибра. Вероятность системных эффектов зависит от количества вещества, попавшего в общий кровоток.

Для ингаляционного введения применяются специальные системы доставки:

- дозируемый аэрозольный ингалятор;
- ингалятор для введения сухого порошкообразного вещества;
- небулайзер.

Поступление лекарственного вещества зависит от размера частиц препарата, техники ингалирования и объемной скорости вдоха.

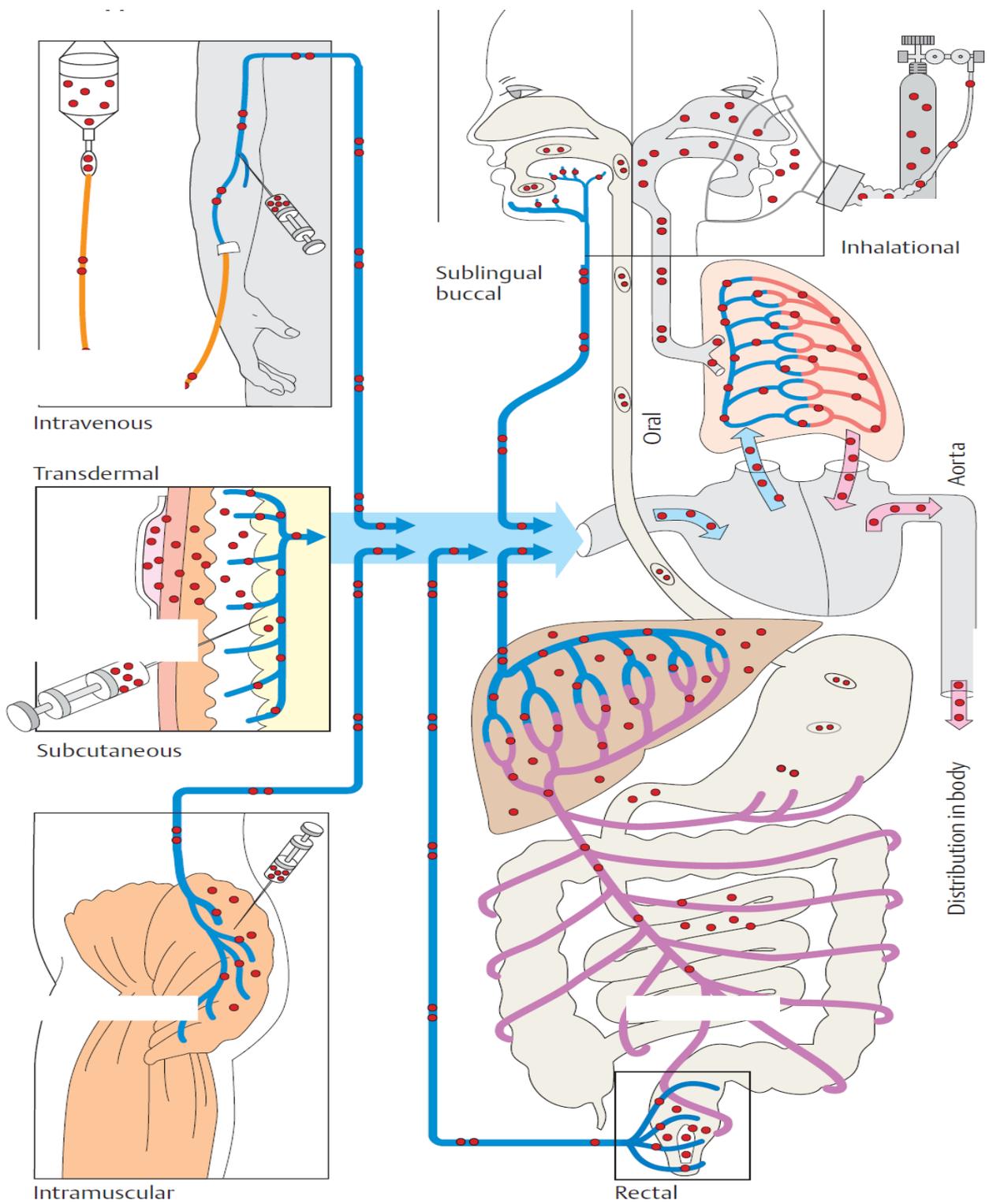


Рис. 1. Пути введения лекарственных средств (по HeinzLullmannetal., 2005).

Механизмы всасывания

Всасывание — процесс, в результате которого вещество поступает с места введения в кровеносную и/или лимфатическую систему.

Механизмы всасывания:

- пассивная диффузия;
- облегченная диффузия;
- фильтрация;
- активный транспорт;
- пиноцитоз.

Пассивная диффузия - проникновение веществ через мембрану в любом ее месте по градиенту концентрации (если с одной стороны мембраны концентрация вещества выше, чем с другой стороны, вещество проникает через мембрану в сторону меньшей концентрации). Так как мембраны состоят в основном из липидов, путем пассивной диффузии через клеточную мембрану легко проникают липофильные неполярные вещества, т.е. вещества, которые хорошо растворимы в липидах и не несут электрических зарядов. Наоборот, гидрофильные полярные вещества (вещества, хорошо растворимые в воде и имеющие электрические заряды) путем пассивной диффузии через мембрану практически не проникают.

!При простой диффузии скорость транспорта:

- прямо пропорциональна градиенту концентрации;
- зависит от степени диссоциации вещества;
- зависит от размера молекулы вещества.

Облегчённая диффузия - перенос веществ через мембраны по градиенту концентрации (от большей концентрации к меньшей) с помощью транспортных систем, но без затраты энергии.

Фильтрация представляет собой перемещение молекул вещества из пространства с высокой концентрацией в область, где концентрация веществ низкая или отсутствует; перемещение молекул вещества происходит под воздействием гидростатического или осмотического давления. Диаметр пор в мембране эпителия кишечника составляет 4 нм, через них проникает вода, мелкие гидрофильные молекулы (мочевина).

!Фильтрация через поры зависит:

- от гидростатического давления;
- от осмотического давления;
- от размера молекул.

Активный транспорт обеспечивает возможность всасывания в кишечнике лекарственных веществ против градиента концентраций.

Активным называется транспорт, в котором участвуют транспортные системы клеточных мембран, характеризующиеся избирательностью к определенным соединениям, возможностью конкуренции двух веществ за один транспортный механизм, насыщаемостью при высоких концентрациях, возможностью транспорта против градиента концентраций, затратой энергии. Так всасываются гидрофильные полярные молекулы, ионы, сахара, аминокислоты.

!При активном транспорте:

- возможна конкуренция двух веществ за один транспортный механизм;
- требуется затрата энергии;
- возможно движение против градиента концентрации.

При *пиноцитозе* возникает перемещение молекул вещества:

- в виде вакуолей;
- пузырьками с захваченными крупными молекулами вещества.

Факторы, влияющие на всасывание:

- степень ионизации лекарственного вещества;
- процессы в ЖКТ: активность ферментов, моторика, объем и состав пищи, количество потребляемой жидкости, интервал времени между едой и приемом лекарственного препарата
- биотрансформация в печени (пресистемный метаболизм).

Многие ЛС являются слабыми электролитами (слабыми кислотами или слабыми основаниями). Проникновение слабых кислот и слабых оснований через мембраны клеток зависит от степени их ионизации, которая определяется значениями рН среды и константой ионизации (K_a) веществ.

Константа ионизации (K_a) характеризует способность вещества к ионизации при определенном значении рН среды и численно равна концентрации водородных ионов в среде, при которой ионизирована половина молекул данного вещества (табл. 2.1).

! Слабые кислоты в большей степени ионизированы в щелочной среде, а слабые основания - в кислой.

Степень ионизации слабой кислоты или слабого основания можно рассчитать по формуле Гендерсона–Гассельбальха:

для слабых кислот

$$\lg \frac{[A^-]}{[HA]} = pH - pK_a$$

для слабых оснований

$$\lg \frac{[B]}{[BH^+]} = pH - pK_a$$

Таблица 2.1. Зависимость всасывания лекарственных средств от pH

<p>↓pH (кислая среда)</p> <p>↓</p> <p>↓степени диссоциации</p> <p>↓</p> <p>↑липофильности</p> <p>↓</p> <p>↑всасывания</p>	<p>↑pH (щелочная среда)</p> <p>↓</p> <p>↓степени диссоциации</p> <p>↓</p> <p>↑липофильности</p> <p>↓</p> <p>↑всасывания</p>
---	---

Пресистемным метаболизмом или эффектом первичного прохождения называют биотрансформацию вещества при первичном прохождении через печень после всасывания до попадания в системный кровоток. Интенсивность пресистемного метаболизма зависит от скорости печеночного кровотока и активности ферментов печени. При первичном прохождении через печень может происходить как частичная инактивация лекарственного вещества (образование неактивных метаболитов), так и превращение пролекарств в активные вещества, вызывающие фармакологические эффекты.

Основные показатели всасывания

- полнота всасывания – количество (%) всосавшегося вещества;
- время достижения максимальной концентрации (T_{max}) – скорость всасывания и скорость наступления терапевтического эффекта.

Биодоступность лекарственных веществ и методы ее расчета

Биодоступность – часть дозы лекарственного вещества, выраженная в процентах, которая достигла системного кровотока после внесосудистого введения.

! Биодоступность при внутривенном введении равна 100%

Биодоступность (F) определяют как отношение площади под фармакокинетической кривой (AUC) при любом пути введения к площади под фармакокинетической кривой при внутривенном введении и обозначают в процентах (рис. 2).

$$F = \frac{AUC(\text{внесосудистый})}{AUC(\text{в/в})} \times 100\%$$

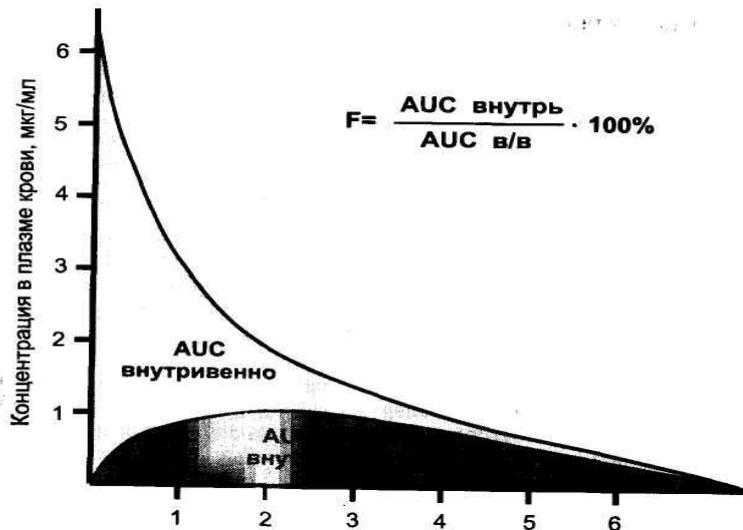


Рис. 2. Фармакокинетическая кривая зависимости концентрации-время.

Распределение лекарственных веществ в организме.

После поступления лекарственных веществ в системный кровоток начинается их распределение, включающее в себя:

- связывание с белками и форменными элементами крови;
- проникновение в эфферентные органы и ткани и взаимодействие с молекулами-мишенями;
- поступление в органы, осуществляющие метаболизм и выведение.

Факторы, влияющие на распределение лекарственных веществ в организме

Характер распределения зависит от ряда факторов.

1. Растворимость в липидах.

Относительно равномерно распределяются в организме липофильные неполярные вещества. Они проникают путём пассивной диффузии через мембраны клеток и распределяются как во внеклеточной, так и во внутриклеточной жидкостях организма. Гидрофильные полярные вещества распределяются в организме неравномерно. В большинстве случаев эти вещества не проникают внутрь клеток и распределяются, в основном, в плазме крови и интерстициальной жидкости.

2. Связывание с белками плазмы крови.

Основные белки плазмы крови и форменные элементы, связывающие ЛВ:

- альбумины
- кислый α_1 -гликопротеин
- γ -глобулины
- эритроциты

- липопротеины

Лекарственное вещество в связанном состоянии фармакологически неактивно, не проникает через мембраны, не выводится из организма. Степень и прочность связывания зависят от конформации и степени комплементарности (соответствия) активных связывающих центров и молекул ЛВ, а также от характера возникающих при взаимодействии химических связей. По убыванию их можно расположить в следующем порядке: ковалентные, ионные, водородные, Ван-дер-ваальсовы.

Взаимодействие между лекарственным веществом и белком (форменными элементами) – обратимый процесс, однако обратимость процесса образования и разрушения комплекса лекарственное вещество - белок неодинакова для различных классов фармакологических средств. Свободная и связанная фракции лекарственного вещества находятся в состоянии динамического равновесия.

Факторы, влияющие на связывание лекарственного вещества с белками:

- возраст – уменьшение связывания с альбуминами у детей в возрасте до 3 месяцев и пожилых пациентов;
- заболевания, приводящие к количественным изменениям альбуминов, глобулинов и кислых α_1 -гликопротеинов, что приводит к увеличению (при гипоальбуминемии) или уменьшению (гипергаммаглобулинемия, повышение содержания кислых α_1 -гликопротеинов) свободной фракции лекарственного вещества;
- заболевания, приводящие к конформационным изменениям белков и изменению количества доступных для лекарственного центров связывания;
- одновременное применение других лекарственных средств, взаимодействующих с теми же транспортными системами;
- наличие эндогенных веществ, которые могут вытеснять лекарственное вещество из связи с белками или форменными элементами.

Изменение связывание ЛВ с белками плазмы крови имеет практическое значение, если препарат связывается с ними более чем на 80%. Конкуренция между лекарственными веществами и эндогенными субстратами за связывание с транспортными системами, основной из которых являются альбумины, повышает вероятность развития побочных эффектов, в связи с увеличением свободной фракции в плазме крови.

! Изменения концентрации связывающих белков в плазме крови могут приводить к изменениям концентрации свободного лекарственного вещества.

3. Интенсивность кровотока в органе или ткани.

Лекарственные вещества распределяются быстрее в хорошо кровоснабжаемые органы, такие как сердце, печень, почки, головной мозг, и

достаточно медленно - в ткани с относительно плохим кровоснабжением (подкожную клетчатку, жировую и костную ткани).

4. Гистогематические барьеры: гематоэнцефалический, гематоофтальмический, гематотестикулярный, гематофолликулярный, плацентарный.

Основным и наиболее изученным является *гематоэнцефалический барьер*, который:

- отделяет ЦНС от системы крови;
- пропускает липофильные лекарственные вещества;
- образован дополнительным слоем специальных клеток, окружающих капилляры мозга.

Через этот барьер проникают не все лекарственные вещества, однако следует иметь в виду, что проницаемость гематоэнцефалического (как и любого другого гистогематического) барьера увеличивается при его повреждении (травма, воспаление).

5. Депонирование лекарственного вещества.

В процессе распределения в организме ЛВ часть его может *депонироваться* в тканях организма. Из такого «депо» вещество постепенно высвобождается, поступает в кровь, оказывает фармакологическое действие.

Основные показатели распределения

Максимум (пик) концентрации лекарственного вещества (C_{max}) – максимальная концентрация лекарственного вещества в системном кровотоке.

Стационарная (равновесная) концентрация (C_{ss}) – концентрация лекарственного вещества, которая устанавливается в плазме крови при поступлении его в организм с постоянной скоростью или это концентрация, достигнутая при состоянии, когда в каждом интервале между приемом очередных доз количество всасываемого лекарственного вещества равно количеству элиминируемого.

$$C_{ss} = \frac{1,44 \cdot F \cdot D \cdot T_{1/2}}{V_d \cdot t}$$

где F – биодоступность, D – доза, $T_{1/2}$ – период полувыведения, V_d – объем распределения, t – интервал между введениями ЛС.

Кажущийся объем распределения (V_d) – гипотетический объем жидкости организма, в котором лекарственное вещество распределено равномерно и находится в концентрации, равной концентрации данного вещества в плазме крови. Соответственно, кажущийся объем распределения можно выразить уравнением:

$$V_d = D/C_o,$$

где C_o - начальная концентрация вещества в плазме крови, D – доза.

Кажущийся объем распределения позволяет судить о том, в каком соотношении распределяется вещество между жидкостями организма (плазмой крови, интерстициальной, внутриклеточной жидкостями).

Для условного человека с массой тела 70 кг:

$V_d = 3$ л (объем плазмы крови), это означает, что вещество находится в плазме крови, не проникает в форменные элементы крови и не выходит за пределы кровеносного русла.

$V_d = 15$ л означает, что вещество находится в плазме крови (3 л), в межклеточной жидкости (12 л) и не проникает в клетки тканей.

$V_d = 40$ л (общее количество жидкости в организме) означает, что вещество распределено во внеклеточной и внутриклеточной жидкости.

$V_d = >400$ л -1000 л означает, что вещество депонировано в периферических тканях и его концентрация в крови низкая.

Биотрансформация

Биотрансформация - комплекс физико-химических и биохимических превращений лекарственных веществ, приводящих к образованию более простых, ионизированных, гидрофильных компонентов (метаболитов), которые легче выводятся из организма. В результате биотрансформации лекарственных веществ могут образовываться как неактивные, так и активные метаболиты.

Реакции метаболизма: несинтетические и синтетические.

Фазы биотрансформации			
Реакции I фазы			Реакции II фазы
Несинтетические (реакции метаболической трансформации)			Синтетические (реакции конъюгации)
<i>окисление</i>	<i>восстановление</i>	<i>гидролиз</i>	<i>Метелирование, ацетилирование, глюкуронирование</i>
Реакции, катализируемые микросомальными ферментами	Реакции, катализируемые ферментами другой локализации	Происходит перестройка молекул с образованием функциональных групп, повышающих образующегося соединения	В основе синтетических реакций лежит образование парных эфиров лекарственных средств с глюкуроновой, серной, уксусной кислотами, а также с глицином и глутатионом, что приводит к образованию высокополярных соединений, хорошо растворимых в воде, мало растворимых в липидах, плохо проникающих в ткани и, в большинстве случаев, фармакологически неактивных.
	специфическая	субстрата с	
	гидрофильность	групп, с	

Основным органом метаболизма является печень, при этом главную роль играют ферменты, локализованные в эндоплазматическом ретикулумегепатоцитов, т.н. микросомальные ферменты метаболизма лекарственных веществ. Первичными компонентами окислительной

ферментной системы являются цитохромы системы P450. Дальнейшее окисление лекарственных веществ происходит под влиянием других окислительных ферментов, таких как оксидазы и редуктазы, при обязательном участии НАДФ и молекулярного кислорода. Цитохром P450 является неспецифической монооксигеназой, представлен преимущественно в печени, является гетерогенным ферментом и характеризуется значительным генетическим полиморфизмом. С участием изоформ цитохрома P450 метаболизируется большое количество лекарственных средств и других ксенобиотиков. Кроме того, ряд лекарственных веществ может повлиять на этот метаболизм.

В зависимости от способности лекарственных средств влиять на активность микросомальных ферментов их разделяют на:

- вещества – ингибиторы: циметидин, амиодарон, индометацин, левомецетин, тетрациклин, хлорпромазин, эритромицин, кларитромицин и др.
- вещества – индукторы: барбитураты, фенитоин, карбамазепин, кофеин, фенилбутазон, диазепам, дифенгидрамин и др.

Микросомальные ферменты в основном катализируют процессы окисления лекарственных средств. Реакции *восстановления* и *гидролиза* осуществляются не только микросомальными, но и немикросомальными энзимами.

Немикросомальная биотрансформация препаратов чаще происходит в печени, но может протекать в плазме крови и других тканях (желудке, кишечнике, легких). В качестве примера можно привести биотрансформацию ацетилхолина в плазме крови, осуществляемую ферментом эстеразой.

Реакции конъюгации представлены реакциями глюкуронирования, сульфатирования, ацетилирования и метилирования. В основе синтетических реакций лежит образование парных эфиров лекарственных средств с глюкуроновой, серной, уксусной кислотами, а также с глицином и глутатионом, что приводит к образованию высокополярных соединений, хорошо растворимых в воде, мало растворимых в липидах, плохо проникающих в ткани и, в большинстве случаев, фармакологически неактивных. Так, например, в печени взрослого человека антибиотик левомецетин подвергается конъюгации с глюкуроновой кислотой на 90%, соответственно только 10% его экскретируется с мочой в неизменном виде. Образующиеся глюкурониды фармакологически неактивны и легко выводятся. Таким же путем из организма выводятся препараты эстрогенов, глюкокортикостероидов, алкалоиды опия, салицилаты, барбитураты и другие средства. Как правило, только после II фазы биотрансформации образуются неактивные или малоактивные соединения, поэтому именно синтетические

реакции можно считать истинными реакциями дезинтоксикации лекарственных средств.

Выведение лекарственных веществ из организма

Практически все лекарственные вещества в виде продуктов биотрансформации или в неизменном виде через определенное время выводятся из организма. Выведение осуществляется несколькими путями в зависимости от растворимости веществ в липидах или воде:

- почечная экскреция;
- печеночная экскреция;
- другие пути (с выдыхаемым воздухом, потом, слюной, слезной жидкостью).

Выведение с мочой осуществляется за счет *клубочковой фильтрации, канальцевой секреции и реабсорбции.*

Клубочковая фильтрация – пассивная экскреция лекарственного вещества почками. Зависит от молекулярной массы вещества, связывания лекарственного вещества с белками, функциональной способности почек. Маркером функционального состояния клубочкового аппарата является клиренс креатинина.

Значительная часть лекарств активно *секретируется* в просвет канальцев. Клетки проксимальных канальцев способны активно переносить заряженные частицы из плазмы в канальцы. Для этого существуют специальные системы, переносящие кислоты и основания.

Некоторые вещества могут подвергаться обратному всасыванию (*реабсорбции*) в канальцах. На канальцевую реабсорбцию влияет рН мочи: кислоты быстрее выводятся при щелочной реакции и наоборот.

Энтерогепатическая циркуляция

С желчью лекарственные вещества или их метаболиты поступают в кишечник. Попадая в кишечник, данные вещества могут выводиться из организма с калом, но могут под влиянием ферментов ЖКТ превращаться в другие соединения, и, реабсорбируясь, снова попадать в печень и претерпевать новый цикл превращений. Подобный цикл носит название *энтерогепатической циркуляции.*

Наличие почечного пути экскреции важно учитывать при лечении больных с почечной недостаточностью. Преобладание выведения через ЖКТ необходимо учитывать у больных с печеночной недостаточностью, холестазае.

Основные фармакокинетические показатели элиминации

Константа скорости элиминации(K_{el}) - часть от концентрации лекарственного вещества в крови, удаляемая за единицу времени (рассчитывается в %);

$$K_{el} = \frac{Cl_{общ}}{V_d}$$

где Cl – клиренс, V_d – объем распределения.

Период полуэлиминации($T_{1/2}$) - время, за которое концентрация лекарственного вещества в плазме крови снижается наполовину. Используется для определения интервалов между введениями лекарственного средства, необходимых для поддержания его постоянной концентрации в крови и рассчитывается по формуле:

$$T_{1/2} = 0,693/K_{el}.$$

Клиренс(Cl) - объем плазмы крови, освобождаемый от лекарственного вещества за единицу времени в результате элиминации. Рассчитывается в мл/мин или л/ч по формуле:

$$Cl = V_d \times K_{el}.$$

Общий клиренс представляет собой сумму почечного и внепочечного клиренса.

Биоэквивалентность – соотношение количества лекарственного вещества, поступившего в системное кровообращение при применении его в различных лекарственных препаратах, выпускаемых разными фирмами.

Два лекарственных препарата считаются биоэквивалентными, если они фармацевтически эквивалентны и имеют одинаковую биодоступность при введении в одной и той же дозе.

ТЕСТОВЫЕ ЗАДАНИЯ

Укажите все правильные ответы:

I. ФАРМАКОКИНЕТИКА ИЗУЧАЕТ

- 1) всасывание
- 2) распределение
- 3) взаимодействие со специфическими рецепторами
- 4) фармакологические эффекты
- 5) выведение из организма

II. ЭНТЕРАЛЬНЫЕ ПУТИ ВВЕДЕНИЯ

- 1) внутрь
- 2) под кожу
- 3) в мышцу
- 4) внутривенный
- 5) ингаляционный
- 6) ректальный

III. ЧТО ХАРАКТЕРНО ДЛЯ ВВЕДЕНИЯ ЛЕКАРСТВЕННЫХ ВЕЩЕСТВ ЧЕРЕЗ РОТ

- 1) относительно медленное развитие эффекта
- 2) частичная инактивация ферментами ЖКТ и печени
- 3) зависимость всасывания веществ от pH среды
- 4) относительная точность дозирования
- 5) необходимость соблюдения правил асептики

IV. ПАРЕНТЕРАЛЬНЫЕ ПУТИ ВВЕДЕНИЯ

- 1) внутрь
- 2) сублингвальный
- 3) под кожу
- 4) внутримышечный
- 5) внутривенный
- 6) ректальный

V. ДЛЯ ПАРЕНТЕРАЛЬНЫХ ПУТЕЙ ВВЕДЕНИЯ ЛЕКАРСТВЕННЫХ ВЕЩЕСТВ ХАРАКТЕРНО

- 1) быстрое развитие эффекта
- 2) медленное развитие эффекта
- 3) соблюдение асептики
- 4) стерилизация вводимых растворов
- 5) высокая точность дозирования

VI. КАКИЕ ПУТИ ВВЕДЕНИЯ ЛЕКАРСТВЕННЫХ ВЕЩЕСТВ ОБЕСПЕЧИВАЮТ ПОПАДАНИЕ ЛЕКАРСТВЕННЫХ ВЕЩЕСТВ В СИСТЕМНЫЙ КРОВОТОК, МИНУЯ БАРЬЕР ПЕЧЕНИ

- 1) сублингвальный
- 2) ректальный
- 3) через рот

- 4) ингаляционный
 - 5) внутривенный
- VII. В КИШЕЧНИКЕ ХОРОШО ВСАСЫВАЮТСЯ
- 1) липофильные неполярные соединения
 - 2) гидрофильные полярные соединения
- VIII. ОСНОВНОЙ МЕХАНИЗМ ВСАСЫВАНИЯ БОЛЬШИНСТВА ЛЕКАРСТВЕННЫХ ВЕЩЕСТВ В ПИЩЕВАРИТЕЛЬНОМ ТРАКТЕ
- 1) фильтрация
 - 2) пиноцитоз
 - 3) пассивная диффузия
 - 4) активный транспорт
- IX. ЧЕРЕЗ ГИСТОГЕМАТИЧЕСКИЕ БАРЬЕРЫ ЛЕГКО ПРОНИКАЮТ
- 1) неполярные липофильные соединения
 - 2) полярные гидрофильные соединения.
- X. КАК ИЗМЕНИТСЯ ЭФФЕКТ ДИГОКСИНА ПРИ ОДНОВРЕМЕННОМ НАЗНАЧЕНИИ С ДИКЛОФЕНАКОМ, ЕСЛИ ИЗВЕСТНО, ЧТО ПОСЛЕДНИЙ ВЫТЕСНЯЕТ ДИГОКСИН ИЗ КОМПЛЕКСА С БЕЛКАМИ ПЛАЗМЫ
- 1) увеличится
 - 2) уменьшится
 - 3) не изменится
- XI. БИОДОСТУПНОСТЬ
- 1) количество вещества, которое всасывается в кишечнике
 - 2) количество вещества, попавшее в системный кровоток, в процентном отношении к введенной дозе X.
- XII. ПРОНИКНОВЕНИЕ ЧЕРЕЗ ГЭБ ПРОИСХОДИТ В ОСНОВНОМ ПУТЕМ
- 1) фильтрации
 - 2) пиноцитоза
 - 3) диффузии
 - 4) активного транспорта
 - 5) облегченной диффузии
- XIII. ПО МЕХАНИЗМУ ПАССИВНОЙ ДИФфуЗИИ ОПТИМАЛЬНО ВСАСЫВАЮТСЯ МОЛЕКУЛЫ ЛЕКАРСТВЕННЫХ СРЕДСТВ
- 1) гидрофильные
 - 2) липофильные
 - 3) ионизированные
 - 4) неионизированные
- XIV. КАКИЕ ФАКТОРЫ ВЛИЯЮТ НА РАСПРЕДЕЛЕНИЕ ЛЕКАРСТВЕННОГО СРЕДСТВА В ОРГАНИЗМЕ
- 1) физико-химические свойства
 - 2) скорость регионального кровотока

- 3) способность связываться с белками плазмы
- 4) способность проникать через гистогематические барьеры

XV. ЛЕКАРСТВЕННЫЕ ВЕЩЕСТВА, СВЯЗАННЫЕ С БЕЛКАМИ ПЛАЗМЫ КРОВИ

- 1) не проявляют фармакологической активности
- 2) быстрее метаболизируются
- 3) медленнее выводятся из организма

XVI. ЧТО ХАРАКТЕРНО ДЛЯ ВВЕДЕНИЯ ЛЕКАРСТВЕННОГО ВЕЩЕСТВА ВНУТРЬ?

- 1) быстрое развитие эффекта
- 2) относительно медленное развитие эффекта
- 3) зависимость всасывания ЛВ от рН среды, характера содержимого, интенсивности моторики ЖКТ
- 4) возможность попадания ЛВ в системный кровоток, минуя печень

XVII. ГДЕ ПРОИСХОДИТ В ОСНОВНОМ БИОТРАНСФОРМАЦИЯ ЛЕКАРСТВЕННЫХ ВЕЩЕСТВ

- 1) в жировой ткани
- 2) в почках
- 3) кишечнике
- 4) крови
- 5) печени

XVIII. ЧТО ТАКОЕ ОБЪЕМ РАСПРЕДЕЛЕНИЯ?

- 1) объем циркулирующей крови
- 2) объем мышечной и жировой ткани
- 3) мера кажущегося пространства в организме, способного вместить ЛС
- 4) объем всего организма

XIX. ЧТО ТАКОЕ КЛИРЕНС?

- 1) мера способности организма элиминировать ЛС
- 2) скорость кровотока через почки
- 3) скорость метаболизма ЛС в печени
- 4) мера длительности нахождения ЛС в организме

XX. БОЛЬНЫМ С ГЕНЕТИЧЕСКИ ОБУСЛОВЛЕННОЙ НИЗКОЙ СКОРОСТЬЮ АЦЕТИЛИРОВАНИЯ ИЗОНИАЗИДА ЭТОТ ПРЕПАРАТ ЦЕЛЕСООБРАЗНО НАЗНАЧАТЬ

- 1) в уменьшенных по сравнению с обычными дозах
- 2) в более высоких по сравнению с обычными дозах
- 3) в обычных дозах

XXI. НАЗВАТЬ ПРОЦЕССЫ БИОТРАНСФОРМАЦИИ ЛЕКАРСТВЕННЫХ ВЕЩЕСТВ В ОРГАНИЗМЕ

- 1) гидролиз
- 2) конъюгация с остатком серной кислоты

- 3) окисление
- 4) восстановление
- 5) энзимопатии (ферментопатии)

XXII. К ПРОЦЕССАМ МЕТАБОЛИЧЕСКОЙ ТРАНСФОРМАЦИИ ОТНОСЯТСЯ

- 1) окисление
- 2) восстановление
- 3) ацетилирование
- 4) гидролиз
- 5) образование глюкуронидов
- 6) метилирование

XXIII. КОНЬЮГАЦИЯ ЭТО

- 1) гидролиз
- 2) окисление
- 3) глюкуронирование
- 4) восстановление
- 5) ацетилирование

XXIV. ПРЕИМУЩЕСТВЕННОЕ ИЗМЕНЕНИЕ ЭНДОГЕННЫХ И ЛЕКАРСТВЕННЫХ ВЕЩЕСТВ ПОД ВЛИЯНИЕМ МИКРОСОМАЛЬНЫХ ФЕРМЕНТОВ ПЕЧЕНИ

- 1) снижение активности
- 2) повышение активности
- 3) повышение гидрофильности
- 4) повышение липофильности
- 5) способствует выведению вещества из организма через почки

XXV. В ПОЧЕЧНЫХ КАНАЛЬЦАХ ПРЕИМУЩЕСТВЕННО РЕАБСОРБИРУЮТСЯ

- 1) полярные соединения
- 2) неполярные соединения
- 3) липофильные соединения
- 4) гидрофильные соединения

ЗАДАНИЯ ДЛЯ САМОСТОЯТЕЛЬНОЙ РАБОТЫ

Задача №1.

Больному А., 50 лет, с острой сердечной недостаточностью назначены сердечные гликозиды. Какой путь введения препарата нужно выбрать и почему?

Задача №2.

Как будет изменяться почечная экскреция ацетилсалициловой кислоты при рН мочи равной 5,5 и при рН мочи равной 8,4?

Задача №3.

Сделать заключение о распределении гепарина и флуоксетина в организме, если известно, что гипотетически объем распределения (V_d) гепарина равен 3 л, а флуоксетина – 2500 л.

Задача №4.

Какова биодоступность препарата X, принятого внутрь в дозе 0,5, если известно, что концентрация его в плазме крови составляет 0,0001 г/мл? Препарат распределяется только в плазме крови и не депонируется.

Задача №5.

Для борьбы с отравлением снотворным препаратом X применяют форсированный диурез. Для этого вводится мочегонное средство фуросемид. Количество выделяемой за сутки мочи возрастает с 1,5 до 7,5 л. В обычных условиях общий клиренс препарата X 50 мл/мин, при этом на долю печеночного клиренса приходится 30%. Вычислите почечный клиренс при форсированном диурезе.

Задача №6.

Гентамицин элиминируется из организма исключительно путем экскреции с мочой. У больных с почечной недостаточностью, имеющих клиренс креатинина 30 мл/мин, $t_{1/2}$ равен 2 ч. Каким будет $t_{1/2}$ гентамицина, если почечная недостаточность усилится (клиренс креатинина будет составлять 10 мл/мин)?

Задача №8.

Какое из перечисленных ниже ЛС, являющихся слабыми кислотами, наиболее быстро реабсорбируется в кровь из первичной мочи, имеющей значение рН=8,2?

- А) Бензилпенициллин ($pK_a=3,0$)
- Б) Вальпроевая кислота ($pK_a=4,5$)
- В) Фенобарбитал ($pK_a=7,2$)

Г) Барбитал ($pK_a=7,8$)

Д) Дифенин ($pK_a=8,5$)

ТЕМА ЗАНЯТИЯ: ФАРМАКОДИНАМИКА. ТИПЫ И ВИДЫ ДЕЙСТВИЯ ЛС. ВИДЫ ФАРМАКОТЕРАПИИ. ХРОНОФАРМАКОЛОГИЯ.

ОБЩАЯ ЦЕЛЬ ЗАНЯТИЯ

Формирование представлений об общих закономерностях фармакодинамики, принципах дозирования, зависимости действия лекарственного средства от его дозы, физиологического состояния организма и лекарственной формы. Изучить виды доз, иметь представление о широте терапевтического действия и терапевтическом индексе. Сформировать у студента представление о предпосылках и значении комбинированного применения лекарственных средств. Составить представление о рациональных и нерациональных комбинациях лекарственных средств, принципах составления рациональных комбинаций. Изучить основные варианты лекарственных взаимодействий.

Сформировать у студента представление о реакции организма на повторное введение лекарственных средств, о побочном действии лекарственных средств, основных принципах помощи при отравлении лекарственными средствами. Изучить виды побочных реакций, развивающихся вследствие функциональных и структурных изменений в органах и системах.

КОНКРЕТНЫЕ ЦЕЛИ ЗАНЯТИЯ

СТУДЕНТ ДОЛЖЕН ЗНАТЬ:

- основные виды фармакотерапии;
- основные виды и типы действия лекарственных средств;
- основные механизмы действия лекарственных средств;
- клеточные мишени действия лекарственных средств;
- рецепторный механизм действия лекарственных средств;
- виды терапевтических и токсических доз;
- определение широты терапевтического действия;
- принципы дозирования лекарственных средств в зависимости от возраста больного, сопутствующих заболеваний и др.;
- принципы и возможные результаты комбинированного применения лекарственных средств;
- основные виды фармакокинетического взаимодействия;
- основные виды фармакодинамического взаимодействия.
- классификацию побочного действия лекарственных средств;
- основные симптомы острого и хронического отравления лекарственными средствами;
- методы профилактики и лечения токсического действия при повторном введении лекарственных средств;

СТУДЕНТ ДОЛЖЕН УМЕТЬ:

- определить дозу в зависимости от возраста больного;
- определить значение нарушений функции органов элиминации для действия лекарственного средства;
- определить значение лекарственной формы для действия лекарственного средства;
- отличать главное действие от побочного;
- определить значение лекарственной формы для действия лекарственного средства;
- охарактеризовать возможные фармакокинетические и фармакодинамические аспекты взаимодействия разных групп лекарственных средств при их совместном применении;
- выбрать рациональные комбинации лекарств.
- отличить главное действие от побочного;
- подобрать средства, ослабляющие или устраняющие побочные эффекты лекарственных средств;
- подобрать наиболее эффективный антидот в случае отравления лекарственным средством и оказать первую помощь пострадавшему.

КОНТРОЛЬНЫЕ ВОПРОСЫ

1. Что изучает фармакодинамика.
2. Понятие о видах фармакотерапии.
3. Понятие о первичной и вторичной фармакологических реакциях.
4. Типы действия лекарственных средств.
5. Виды действия лекарственных средств. Основное и побочное действие лекарственных средств.
6. Взаимодействие лекарственных средств клетками, тканями. Клеточные мишени действия лекарственных средств.
7. Понятие о рецепторах, мессенджерах, ионных каналах.
8. Определение понятия “доза”.
9. Виды терапевтических доз: минимальная, средняя (разовая и суточная), высшая (разовая и суточная), курсовая, ударная, поддерживающая.
10. Зависимость действия лекарственных средств от дозы.
11. Виды кривых “доза - эффект”.
12. Понятия “терапевтическая широта” и “терапевтический индекс”.
13. Дозирование ЛС в зависимости от возраста больных и состояния организма.
14. Комбинированное применение лекарственных средств. Цели и виды комбинированной терапии.
15. Виды лекарственного взаимодействия.
16. Фармацевтическое взаимодействие.
17. Фармакокинетическое взаимодействие ЛС (в процессе всасывания, связывания с белками плазмы крови, метаболизма и выведения).

18. Фармакодинамическое взаимодействие ЛС (в процессе реализации фармакологического эффекта).
19. Виды синергизма, антагонизма.
20. Понятие о хронофармакологии.
21. Явления, наблюдаемые при повторных введениях лекарственных средств: кумуляция, привыкание, тахифилаксия, сенсibilизация, лекарственная зависимость. Дать определение каждому из понятий.
22. Меры профилактики этих явлений.
23. Осложнения, обусловленные генетическими энзимопатиями.
24. Отрицательное действие лекарственных средств: местное раздражающее, ulcerогенное, эмбриотоксическое, тератогенное, фетотоксическое, мутагенное, канцерогенное.
25. Аллергические реакции. Дисбактериоз.
26. Токсическое действие лекарственных средств.
27. Основные синдромы острых отравлений
28. Методы их профилактики и лечения.

Фармакодинамика - раздел фармакологии, изучающий локализацию, механизмы действия, эффекты, виды и типы действия лекарственных веществ на организм.

Фармакологические эффекты – изменения функции органов и систем организма, вызываемые лекарственным веществом.

Локализация действия – место преимущественного действия лекарственного средства в организме.

Первичная фармакологическая реакция представляет собой взаимодействие с циторецепторами – биомакромолекулами, генетически детерминированными для взаимодействия с биологически активными веществами, в том числе с лекарственными средствами.

Вторичная фармакологическая реакция - различные вторичные изменения организма в результате протекания первичной фармакологической реакции.

Виды фармакотерапии:

- *этиотропная* - вид фармакотерапии, направленный на устранение причины болезни.
- *патогенетическая* - направлена на устранение или подавление механизмов развития болезни.
- *симптоматическая* - направлена на устранение или ограничение отдельных клинических проявлений болезни.
- *заместительная терапия* используется для восполнения дефицита естественных биологически активных веществ.

- *профилактическая терапия* проводится с целью предупреждения заболеваний.

Виды действия ЛС

В зависимости от локализации фармакологических эффектов:

- *местное действие* - совокупность изменений, возникающих на месте нанесения лекарственного средства;
- *резорбтивное действие* – совокупность изменений, возникающих после всасывания лекарственного вещества в кровь и распределения по организму;

В зависимости от механизма возникновения эффектов:

- *прямое действие* – способность лекарственных средств вызывать эффект в месте контакта препарата с клетками различных органов-мишеней;
- *косвенное (вторичное) действие* - способность лекарственных средств вызывать эффект в органе в результате действия на другой орган. Частным случаем косвенного действия является *рефлекторное действие* – это действие, развивающееся в результате взаимодействия лекарственного вещества с чувствительными нервными окончаниями.

По специфичности действия на отдельные органы и ткани:

- *избирательное действие* - способность лекарственного средства взаимодействовать только с определенным рецептором или ферментом;
- *неизбирательное действие* – отсутствие у лекарственного средства специфического действия.

По клиническому проявлению:

- *основное (главное) действие* – терапевтический эффект;
- *побочное действие* – дополнительные фармакологические эффекты. Те или иные фармакологические эффекты одного и того же лекарства могут оказаться главными или побочными при различных заболеваниях. Так, при купировании бронхоспазма главным эффектом адреналина является бронхолитический, а при гипогликемической коме – гипергликемический. Побочные эффекты могут быть нежелательными (неблагоприятными), желательными (благоприятными) и индифферентными.

По обратимости:

- *обратимое* – обусловлено установлением непрочных физико-химических связей с циторецепторами, характерно для большинства лекарственных средств;

- необратимое – возникает в результате образования прочных ковалентных связей с циторецепторами, характерно для лекарственных средств с высокой токсичностью.

Фармакологические эффекты - изменения в деятельности определенных органов и систем, вызванные лекарственными веществами.

Термин «**механизм действия**» обозначает способы, которыми лекарственное вещество вызывает тот или иной фармакологический эффект.

Действие лекарственных средств реализуется посредством их взаимодействия с определенными типами рецепторов, действия на ионные каналы, ферменты, транспортные системы и др.

Мишень действия лекарственных веществ – любой биологический субстрат, с которым взаимодействует лекарственное вещество, вызывая фармакологический эффект (рецепторы, нерецепторные молекулы-мишени цитоплазматической мембраны – ионные каналы, неспецифические белки мембран; иммуноглобулины, ферменты, неорганические соединения и др.).

Специфический рецептор – активная группировка макромолекул с идентифицированным эндогенным лигандом, обеспечивающая проявление действия лекарственного вещества.

Типы рецепторов:

- 1) рецепторы, сопряженные с регуляторными G-белками;
- 2) рецепторы, сопряженные с ферментами;
- 3) рецепторы, сопряженные с ионными каналами;
- 4) рецепторы, регулирующие транскрипцию ДНК.

!Первые три типа рецепторов – мембранные, четвертый – внутриклеточный.

*Рецепторы, взаимодействующие с G-белками. G-белки, т.е. ГТФ-связывающие белки, локализованы в клеточной мембране и состоят из α -, β -, γ -субъединиц. При взаимодействии лекарственного вещества с рецептором G-белки передают информацию от внеклеточного регуляторного домена на эффекторную систему, используя энергию ГТФ. Эффекты реализуются через систему т.н. вторичных мессенджеров. **Вторичные мессенджеры (посредники)** - внутриклеточные биологически активные вещества, образующиеся при возбуждении рецепторов и участвующие в интеграции внешних сигналов. Наиболее изучены: цАМФ, цГМФ, Ca^{2+} , инозитолтрифосфат (ИТФ), диацилглицерол (ДАГ), NO. Важную роль в реализации фармакологического действия играет **аденилатциклаза**, которая превращает АТФ во вторичный мессенджер цАМФ. Рецепторы могут как активировать (R_s), так и ингибировать (R_i) аденилатциклазу, соответственно увеличивая или уменьшая продукцию цАМФ. **Фосфолипаза C** катализирует гидролиз фосфатидилинозитолдифосфата. Продукты реакции - вторичные*

мессенджеры инозитолтрифосфат и диацилглицерол. Инозитолтрифосфат приводит к высвобождению ионов кальция из эндоплазматического ретикулума, диацилглицерол, активируя протеинкиназу C, освобождает нейромедиаторы, гормоны, секреты экзокринных желез, стимулирует рост и деление клеток.

К рецепторам, которые сопряжены с ферментами, относятся рецепторы инсулина, цитокинов. Рецепторы имеют внеклеточный домен для взаимодействия с экзогенным веществом и внутриклеточный домен – киназу. При возбуждении происходит фосфорилирование регуляторных и структурных клеточных белков.

Рецепторы, сопряженные с ионными каналами, локализованы в синапсах, характеризуются ионной селективностью и чувствительностью к нейромедиаторам. Ионные каналы плазматических мембран образуют поры, через которые могут проникать в клетку ионы по электрохимическому градиенту. Эффекты лекарственных средств, открывающих ионные каналы, опосредованы изменением внутриклеточной концентрации ионов. Увеличение проницаемости для ионов натрия и кальция приводит к деполяризации постсинаптической мембраны и эффекту возбуждения, открытие хлорных каналов – к гиперполяризации мембраны и эффекту торможения.

К внутриклеточным рецепторам относятся рецепторы кортикостероидов и половых гормонов. После соединения глюкокортикоида с цитоплазматическими рецепторами комплекс глюкокортикоид-рецептор проникает в ядро и оказывает влияние на экспрессию различных генов.

Для характеристики взаимосвязи лекарственного вещества с рецептором используют такие термины как аффинитет и внутренняя активность.

Аффинитет (сродство) - способность вещества связываться с рецептором, в результате чего происходит образование комплекса «вещество – рецептор».

Внутренняя активность - способность вещества при взаимодействии с рецептором стимулировать его и таким образом вызывать определённые эффекты.

В зависимости от наличия или отсутствия этих свойств лекарственные вещества делятся на:

- агонисты (миметики) - средства, обладающие умеренным аффинитетом и высокой внутренней активностью, их действие связано с прямым возбуждением или повышением функциональной активности рецепторов;
- антагонисты (блокаторы) - вещества, обладающие высоким аффинитетом, но лишённые внутренней активности, препятствуют действию специфических агонистов.
- промежуточное положение занимают агонисты-антагонисты и частичные агонисты.

Антагонизм может быть *конкурентным и неконкурентным*. При конкурентном антагонизме лекарственное вещество вступает в конкурентное отношение с естественным регулятором (медиатором) за места связывания в специфических рецепторах. Блокада рецептора, вызванная конкурентным антагонистом, может быть снята большими дозами агониста или естественного медиатора. Неконкурентный антагонизм развивается, когда антагонист занимает так называемые аллостерические места связывания на рецепторах (участки макромолекулы, не являющиеся местами связывания агониста, но регулирующие активность рецепторов). Неконкурентные антагонисты изменяют конформацию рецепторов таким образом, что они теряют способность взаимодействовать с агонистами. При этом увеличение концентрации агониста не может привести к полному восстановлению его эффекта.

Хронофармакология - раздел фармакологии, изучающий изменчивость фармакодинамических и кинетических показателей в зависимости от времени введения лекарственного средства (период суток, сезон года и т.д.).

Цель хронофармакологии – оптимизация фармакотерапии путем снижения разовых, суточных, курсовых доз лекарственных средств, уменьшение выраженности побочных эффектов за счет учета времени применения лекарства.

Основные термины хронофармакологии

Биологические ритмы — периодически повторяющиеся изменения характера и интенсивности биологических процессов.

Акрофаза — время, когда исследуемая функция или процесс достигает своих максимальных значений; батифаза — время, когда исследуемая функция или процесс достигает своих минимальных значений; амплитуда — степень отклонения исследуемого показателя в обе стороны от средней; мезор (от лат. *mesos* — средний, и первой буквы слова ритм) — среднесуточное значение ритма, т.е. среднее значение исследуемого показателя в течение суток.

Периоды биологических ритмов приурочены к определённому времени, например, циркадианные — с периодом 20–28 ч; окологасовые — с периодом 3–20 ч; инфрадианные — с периодом 28–96 ч; околонеделные — с периодом 4–10 сут; околόμεсячные — с периодом 25–35 сут и т.д.

Основные четыре метода хронофармакологии - имитационный, профилактический, навязывания правильного ритма, определения хроночувствительности.

Имитационный метод - позволяет имитировать нормальные обменные процессы в организме, которые болезнь либо сломала вовсе, либо сделала недостаточно активными. Метод основывается на установленных закономерностях изменений концентрации определенных веществ в крови и тканях в соответствии с характерным для здорового индивидуума

биоритмом. Этот метод успешно используется при терапии различными гормональными препаратами.

Профилактический (превентивный) метод - в основе метода лежит представление о том, что максимальная эффективность лекарственных препаратов совпадает с акрофазой (временем максимального значения) показателей. Это представление основано на законе J. Wilder (1962), согласно которому функция тем слабее стимулируется и легче угнетается, чем исходно она сильнее активирована. Оптимизация сроков введения лекарств основывается на расчете времени, необходимом для создания максимальной концентрации препарата в крови ко времени развития определенного события.

Метод навязывания ритмов - одновременно блокирует патологические, "неправильные" ритмы (десинхронозы), сформированные болезнью, и при помощи лекарств формирует ритмы, близкие к нормальным. На этом подходе основана так называемая пульс-терапия многих хронических заболеваний. Это применение лекарств в точно рассчитанных дозах в не менее точно рассчитанном ритме, который имитирует правильные обменные процессы, повышая качество жизни больного.

Метод определения хроночувствительности. Пример - определение хроночувствительности к антигипертензивному препарату: Его назначают в разные часы суток и проводят клинико-фармакологические исследования в течение нескольких дней для выяснения оптимального времени приема препарата. У больных с повышением АД не только днем, но и ночью, имеют явное преимущество препараты и формы, обладающие пролонгированным действием.

Дозирование лекарственных средств

Доза (от греч. *dosis*-порция) — это количество лекарственного средства, введенного в организм. Дозы обозначают в весовых или объёмных единицах. Также дозы можно выражать в виде количества вещества на 1 кг массы тела (у детей), или на 1 м² поверхности тела (например, 1 мг/кг, 1 мг/м²).

Жидкие лекарственные средства дозируют столовыми (15 мл), десертными (10 мл) или чайными (5 мл) ложками, а также каплями (1 мл водного раствора = 20 капель, 1 мл спиртового раствора = 40 капель). Дозы некоторых антибиотиков и гормонов выражают в единицах действия (ЕД).

При увеличении дозы лекарственного средства его фармакологический эффект усиливается и через определённое время достигает максимальной (постоянной) величины (E_{max}). Поэтому по арифметической шкале доз зависимость «доза-эффект» имеет гиперболический характер (градуальная зависимость). По логарифмической шкале доз эта зависимость выражается S-образной кривой (рис. 4).

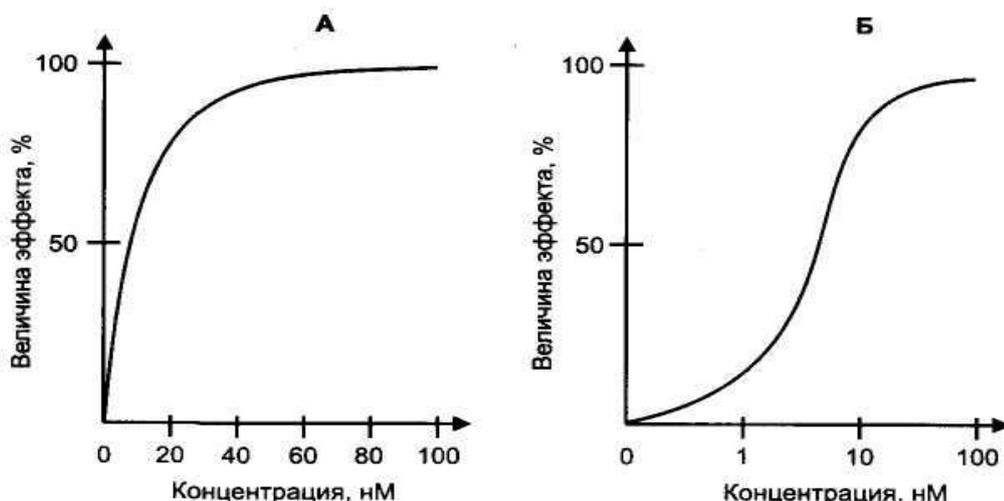


Рис. 4. Зависимость доза-эффект при разных шкалах доз.

А-при арифметической шкале доз(гиперболическая зависимость):

Б-при логарифмической шкале доз (S-образная зависимость).

По величине дозы, вызывающей эффект определённой величины, судят об *активности* вещества. Обычно для этих целей на графике зависимости доза-эффект определяют дозу, вызывающую эффект, равный 50% от максимального, и обозначают её как ЭД₅₀ (ED₅₀). Такие дозы лекарственных средств используют для сравнения их активности. Чем меньше ЭД₅₀, тем выше активность вещества (если ЭД₅₀ вещества А в 10 раз меньше, чем ЭД₅₀ вещества В, вещество А в 10 раз активнее).

Кроме активности лекарственные средства сравнивают по *эффективности* (определяется величиной максимального эффекта, E_{max}). Если максимальный эффект вещества А в 2 раза больше максимального эффекта вещества В, вещество А в 2 раза эффективнее.

От дозировки зависит эффективность лечения и безопасность больного. Средние терапевтические дозы определены для большинства больных, но индивидуальная чувствительность зависит от таких факторов, как пол, возраст, масса тела, скорость метаболизма, состояние желудочно-кишечного тракта, кровообращения, печени, почек, пути введения, состава и количества пищи, одновременного применения других препаратов.

Различают *терапевтические, токсические и летальные дозы*.

Терапевтические дозы: минимальные действующие, средние терапевтические и высшие терапевтические.

Минимальная действующая доза (пороговая доза) вызывает минимальный терапевтический эффект. Обычно она в 2–3 раза меньше средней терапевтической дозы.

Средняя терапевтическая доза — диапазон доз, в которых лекарственное средство оказывает оптимальное профилактическое или лечебное действие у большинства больных;

Максимальная терапевтическая доза — максимальное количество

лекарственного средства, не оказывающее токсическое действие.

Средние терапевтические дозы оказывают у большинства больных необходимое фармакотерапевтическое действие.

Разовая доза - количество лекарственного вещества на один приём, суточная доза - количество лекарственного вещества, которое больной принимает в течение суток.

Ударная доза - доза, превышающая среднюю терапевтическую дозу. С неё обычно начинают лечение противомикробными средствами (антибиотиками, сульфаниламидами), чтобы быстро создать высокую концентрацию вещества в крови. После достижения определённого терапевтического эффекта назначают *поддерживающие дозы*.

Курсовая доза — доза на курс лечения (при длительном применении лекарственного средства).

Высшие терапевтические дозы — предельные дозы, превышение которых может привести к развитию токсических эффектов. Их назначают, если применение средних доз не оказывает желаемого действия. Для ядовитых и сильнодействующих веществ в законодательном порядке установлены высшие разовые и высшие суточные дозы.

Токсические дозы — дозы, оказывающие токсическое действие на организм.

Летальные дозы (от лат. *letum* — смерть) — дозы, вызывающие смертельный исход.

Широта терапевтического действия - диапазон доз от минимальной до максимальной терапевтической. Чем она больше, тем безопаснее применение ЛС.

Терапевтический индекс — отношение эффективной дозы ЭД₅₀ к летальной дозе ДЛ₅₀.

Оптимизация дозирования лекарственных веществ

Для достижения оптимального терапевтического эффекта лекарственного средства необходимо поддерживать его постоянную терапевтическую концентрацию в крови, которая обозначается как *стационарная концентрация* (C_{ss}). Наиболее простой способ достижения стационарной концентрации лекарственного вещества — внутривенное капельное введение.

Однако обычно вещества назначают отдельными дозами через определённые интервалы времени (наиболее часто внутрь). В таких случаях концентрация вещества в крови не остаётся постоянной, а меняется относительно стационарного уровня, причём эти колебания не должны выходить за пределы диапазона терапевтических концентраций. Поэтому после назначения нагрузочной дозы, обеспечивающей быстрое достижение стационарной терапевтической концентрации, вводят меньшие по величине

поддерживающие дозы, направленные на обеспечение лишь небольших колебаний концентрации вещества в крови относительно его стационарного терапевтического уровня. Нагрузочную и поддерживающую дозы лекарственного средства для каждого конкретного больного можно рассчитать по формулам:

Нагрузочная доза (ударная доза) определяется исходя из кажущегося объема распределения и клиренса:

$$D_n = Vd \times Cl,$$

где Vd – кажущийся объем распределения, Cl - общий клиренс.

Поддерживающая доза составляет ту часть полной терапевтической дозы, которая элиминируется в течение суток. Она позволяет сохранять концентрацию препаратов в крови на постоянном уровне, несмотря на кумуляцию.

Кроме того, при введении веществ внутрь учитывают их биодоступность.

Особенности дозирования у пожилых

- для пациентов старше 60 лет начальная доза препаратов, угнетающих центральную нервную систему, а также сердечных гликозидов и мочегонных средств должна быть уменьшена до 1/2 общепринятой дозы для взрослого человека.
- дозы других сильнодействующих препаратов должны составлять 2/3 от доз, назначаемых больным среднего возраста. Затем постепенно увеличивают дозу до достижения необходимого терапевтического эффекта, после чего уменьшают до поддерживающей, которая, как правило, ниже, чем для пациентов среднего возраста.
- следует учитывать также выраженность функциональных изменений старческого организма, прежде всего печени и почек, индивидуальную переносимость и чувствительность к тому или иному препарату.

! Подбор доз людям пожилого и старческого возраста проводится врачом индивидуально.

Особенности дозирования в педиатрической практике. В педиатрической практике при назначении различных препаратов их принято дозировать на 1 кг массы, на 1 м² поверхности тела или на год жизни ребенка. Государственная фармакопея рекомендует рассчитывать дозы для детей с учетом возраста. Доза лекарства для взрослого принимается за единицу и ребенку дается определенная часть дозы взрослого. Ребенку до 1 года назначают 1/24—1/12 дозы взрослого, в 1 год — 1/12, в 2 года — 1/8, в 4 года — 1/6, в 6 лет — 1/4, в 7 лет — 1/3, в 14 лет — 1/2, в 15—16 лет — 3/4 дозы взрослого.

При расчете дозы для детей соотношение массы тела учитывается по формуле Г. Ивади, З. Дирнер (1966): если масса тела ребенка до 20 кг, то она умножается на 2, если более 20 кг, то к массе тела, выраженной в

килограммах, прибавляется 20. Полученная величина показывает, какой процент от дозы взрослого, принятой за 100 %, следует назначить ребенку. Однако необходимо подчеркнуть, что ни один из предложенных к настоящему времени методов расчета детских доз не является совершенным. Эти методики могут служить лишь исходными при подборе дозы лекарственного средства для ребенка.

Комбинированное применение и взаимодействие лекарственных средств

Комбинированное применение лекарственных средств – одновременное введение в организм нескольких лекарственных средств или применение их друг за другом через короткие промежутки времени.

Целью комбинированного применения лекарственных средств является повышение эффективности и/или безопасности лечения.

При комбинированной терапии между лекарственными средствами могут возникать взаимодействия, изменяющие конечный фармакологический эффект. Комбинации лекарственных средств могут *быть рациональными, нерациональными и потенциально опасными*. В результате рациональных комбинаций повышается эффективность (комбинация сальбутамола с эуфиллином приводит к усилению бронхолитического эффекта) или безопасность лекарственной терапии (комбинация ацетилсалициловой кислоты и мизопростола снижает риск возникновения язвы желудка). В результате нерациональных комбинаций снижается эффективность и/или повышается частота развития побочных эффектов, часто опасных для жизни. Комбинации, приводящие к повышению риска развития неблагоприятных побочных реакций, называют *потенциально опасными*.

Лекарственное взаимодействие – качественное и количественное изменение эффекта одного лекарственного средства под влиянием другого.

Виды лекарственного взаимодействия:

- Фармацевтическое
- Фармакокинетическое
- Фармакодинамическое

Фармацевтическое взаимодействие возникает до введения лекарственного средства в организм, т.е. на этапах изготовления, хранения или введения препаратов в одном шприце или в одной инфузионной системе.

В результате происходит образование неактивных, нестабильных или токсичных соединений, ухудшение растворимости лекарственных средств, коагуляция коллоидных систем, расслоение эмульсий, отсыревание и расплавление порошков и др. Образуется осадок, изменяются цвет, запах и консистенция лекарства (табл. 6.1).

Таблица 6.1. Примеры фармацевтической несовместимости

Взаимодействующие лекарственные средства	Механизмы несовместимости
--	---------------------------

Цианокобаламин	Тиамин, рибофлавин, пиридоксин, кислоты, никотиновая, фолиевая и аскорбиновая	Инактивация витаминов кобальтом, входящим в состав цианокобаламина
Гепарин	Гидрокортизон	Образование осадка в растворе для инъекций
Антибиотики группы пенициллина	Канамицин, гентамицин, линкомицин	Образование осадка в растворе для инъекций

Фармакокинетический вид взаимодействия возникает на этапах всасывания, распределения, метаболизма и выведения лекарственных средств. В результате фармакокинетического взаимодействия обычно изменяется концентрация активной формы лекарственного вещества в крови и тканях, и, как следствие, конечный фармакологический эффект.

Фармакокинетическое взаимодействие на уровне всасывания

При одновременном нахождении нескольких лекарственных средств в просвете желудка и тонкого кишечника могут изменяться степень и скорость всасывания или оба показателя одновременно.

- Образование хелатных соединений
- Изменение рН желудочного содержимого
- Влияние на нормальную микрофлору кишечника
- Повреждение слизистой кишечника
- Изменение моторики ЖКТ
- Влияние на активность гликопротеина-Р

Фармакокинетическое взаимодействие лекарственных средств на уровне связи с белками плазмы крови имеет клиническое значение в случаях, когда лекарственное средство обладает следующими свойствами: а) малый объем распределения (менее 35 л); б) связь с белками плазмы крови более чем на 90%.

Фармакокинетическое взаимодействие ЛС в процессе биотрансформации

В организме большинство ЛС подвергается неспецифическому окислению в основном ферментами системы Р-450. На функциональное состояние данной системы оказывают влияние следующие факторы:

- пол, возраст;
- состояние окружающей среды;
- качественный и количественный состав пищи;
- курение табака, применение алкоголя;
- применение лекарственных средств – ингибиторов или индукторов цитохрома Р450.

Фармакокинетическое взаимодействие на уровне выведения

Почки являются наиболее важным органом, участвующим в выведении лекарственных средств. Поэтому для экскреции многих лекарственных средств важную роль играет рН мочи. Уровень рН определяет степень реабсорбции слабых кислот и оснований в почечных канальцах. При низких значениях рН (в кислой среде) увеличивается выведение слабощелочных

веществ, поэтому их действие ослабляется и укорачивается. При значениях рН мочи, соответствующих щелочной среде, ускоряется выведение слабых кислот и их эффекты снижаются. Таким образом, вещества, изменяющие рН мочи, могут влиять на скорость выведения из организма слабокислых и слабощелочных лекарственных средств. Некоторые вещества, такие как натрия гидрокарбонат и аммония хлорид, применяют для ускорения выведения из организма слабых кислот и слабых оснований соответственно (табл. 6.2).

Таблица 6.2. Лекарственные средства, канальцевая реабсорбция которых угнетается при изменениях рН мочи

Снижение рН	Повышение рН
Имипрамин Кодеин Морфин Новокаин Хинин Хлорохин Цефалоридин	Аминокислоты Барбитураты Нилидиксовая кислота Нитрофурантоин Салицилаты Сульфаниламиды Фенилбутазон

Фармакодинамическое взаимодействие определяется как способность лекарственных средств взаимодействовать на уровне механизма действия и фармакологических эффектов. Выделяют два основных вида фармакодинамического взаимодействия – синергизм и антагонизм.

Синергизм — однонаправленное действие двух или нескольких лекарственных средств, при котором развивается фармакологический эффект более выраженный, чем у каждого вещества в отдельности.

Виды синергизма:

- сенситизирующее действие
- аддитивное действие
- суммация
- потенцирование.

Сенситизирующее действие – взаимодействие двух лекарственных средств, при котором одно из средств повышает чувствительность организма к действию другого и усиливает его эффект (витамин С + препараты железа = увеличение концентрации железа в крови).

Аддитивное действие – взаимодействие двух лекарственных средств, при котором эффект совместного действия препаратов ниже, чем сумма индивидуальных эффектов каждого лекарственного средства, но выше, чем действие каждого из них в отдельности

Суммирование – взаимодействие лекарственных средств, при котором выраженность эффекта комбинированного применения препаратов равна сумме эффектов отдельных препаратов.

Потенцирование - взаимодействие двух лекарственных средств, при котором эффект действия двух веществ больше суммы эффектов каждого из веществ (действие препаратов А + В > действия препарата А + действия препарата В).

Антагонизм - уменьшение или полное устранение фармакологического эффекта одного лекарственного средства другим при их совместном применении. Явление антагонизма используют при лечении отравлений и для устранения нежелательных реакций на ЛС.

Виды антагонизма:

- физический
- химический
- физиологический
- рецепторный

Физический антагонизм определяется физическими свойствами препаратов и возникает в результате физического их взаимодействия: адсорбции одного лекарственного средства на поверхности другого, в результате чего образуются неактивные или плохо всасывающиеся комплексы.

Химический антагонизм возникает в результате химической реакции между веществами, в результате которой образуются неактивные соединения или комплексы. Антагонисты, действующие подобным образом, получили название антидоты. Например, применение унитиола при передозировке или отравлении сердечными гликозидами.

Физиологический или функциональный антагонизм развивается при введении двух препаратов вызывающих разнонаправленное действие на один и тот же вид физиологических эффектов.

Рецепторный антагонизм связан с взаимодействием различных лекарственных средств на один и тот же рецептор. При этом препараты оказывают разнонаправленные эффекты.

Рецепторный антагонизм бывает двух видов:

- конкурентный – связывание антагониста с активным центром и конечный эффект зависит от дозы агониста и антагониста;
- неконкурентный – связывание антагониста с определенным участком рецептора, но не с активным центром и конечный эффект зависит только от концентрации антагониста.

Фармакодинамическое взаимодействие может быть *прямым*, когда оба лекарственных средства действуют на один и тот же биосубстрат и *косвенным*, реализуемым с включением разных биосубстратов. Осуществляется на уровне эффекторных клеток, органов и функциональных систем.

Повторное применение лекарственных средств. Побочное и токсическое действие лекарственных средств.

В современной фармакотерапии особое значение приобретает проблема безопасного применения лекарственных средств. При повторных введениях лекарственных средств могут происходить количественные (увеличение или уменьшение) и качественные изменения фармакологического эффекта.

Кумуляция — накопление в организме лекарственных средств или вызываемых им эффектов.

Материальная кумуляция — увеличение в крови и/или тканях концентрации ЛС после каждого нового введения по сравнению с предыдущей концентрацией. Накапливаться при повторных введениях могут лекарственные средства, медленно инактивируемые и медленно выводимые из организма, а также лекарственных средств, прочно связывающиеся с белками плазмы крови или депонирующиеся в тканях.

Функциональная кумуляция — усиление эффекта лекарственных средств при повторных введениях при отсутствии повышения его концентрации в крови и/или тканях. Этот вид кумуляции возникает, например, при повторных приёмах алкоголя. При развитии алкогольного психоза бред и галлюцинации развиваются в то время, когда этиловый спирт уже метаболизировался и не определяется в организме.

Привыкание — уменьшение фармакологического эффекта лекарственного средства при его повторных введениях в той же дозе. При развитии привыкания для достижения прежнего эффекта необходимо увеличивать дозу лекарственного средства. В основе приобретенного привыкания лежат фармакокинетические и фармакодинамические механизмы.

Фармакокинетические механизмы привыкания

- Нарушение всасывания
- Изменение активности ферментов метаболизма

Фармакодинамические механизмы привыкания

- Десенситизация рецепторов:
- Снижение количества рецепторов (даунрегуляция)
- Уменьшение выделения нейромедиаторов
- Снижение возбудимости чувствительных нервных окончаний
- Включение компенсаторных механизмов регуляции

Тахифилаксия — быстрое развитие привыкания при повторных введениях препарата через короткие промежутки времени (10–15 мин). Пример. Адреномиметик непрямого действия эфедрин вытесняет норадреналин из гранул в адренергических синапсах и тормозит его нейрональный захват. Это сопровождается опустошением гранул и ослаблением гипертензивного влияния.

Лекарственная зависимость (пристрастие) - непреодолимая потребность (стремление) в постоянном или периодически возобновляемом приёме определённого лекарственного средства или группы веществ.

Психическая лекарственная зависимость - резкое ухудшение настроения и эмоциональный дискомфорт, ощущение усталости при лишении препарата (при применении кокаина, галлюциногенов).

Физическая лекарственная зависимость характеризуется не только эмоциональным дискомфортом, но и возникновением синдрома абстиненции (применение опиоидов, барбитуратов).

Абстинентный синдром (лат. *abstinentia* — воздержание) — комплекс психопатологических, неврологических и соматовегетативных расстройств по типу синдрома отдачи (нарушения функций противоположны тем, которые вызывает наркотик).

Синдром отдачи - суперкомпенсация функций с обострением болезни, обусловленный растормаживанием регуляторных процессов или отдельных реакций после прекращения приема лекарственных средств, подавляющих эти процессы и реакции.

Синдром отмены - недостаточность функций органов и клеток после прекращения приема лекарственных средств, подавляющих данные функции (после отмены глюкокортикоидов).

Идиосинкразия (греч. *idios* — своеобразный, *syncrasis* — смешение) - атипичная реакция на лекарственные средства, примененные в терапевтических дозах.

К наследственным дефектам относится *недостаточность глюкозо-6-фосфатдегидрогеназы*, при которой прием лекарственных средств со свойствами сильных окислителей, транспортируемых эритроцитами, ведет к развитию массивного гемолиза и гемолитического криза. В число опасных препаратов входят некоторые местные анестетики, кислота ацетилсалициловая, парацетамол, сульфаниламиды, противомаларийные средства хинин, хлорохин и синтетический витамин К (викасол). *Недостаточность псевдохолинэстеразы* крови нарушает гидролиз миорелаксанта дитилина. При этом паралич дыхательной мускулатуры и остановка дыхания пролонгируются с 6 - 8 мин до 2 - 3 ч.

Побочные эффекты при применении препаратов могут развиваться вследствие функциональных или структурных изменений в органах и физиологических системах. Осложнения терапии при этом, обусловленные качеством ЛС, его химическими или фармакологическими характеристиками, сопутствующими заболеваниями, режимом дозирования, могут быть как кратковременными, так и длительными.

Побочный эффект – любой непреднамеренный эффект фармацевтического продукта, который развивается при использовании в обычных дозах и который обусловлен его фармакологическим действием.

Нежелательная побочная реакция — вредный и непредвиденный эффект вследствие применения лекарства в терапевтических дозах с целью профилактики, лечения, диагностики или изменения физиологической функции человека.

Нежелательное явление – любое неблагоприятное событие, которое возникает на фоне применения лекарственного средства и которое не обязательно имеет причинно-следственную связь с его применением.

Побочные эффекты вызывают практически все известные лекарственные средства. В большинстве случаев они известны и ожидаемы, и обычно исчезают после прекращения приёма или снижения дозы (или скорости введения) препарата.

Классификация НПР по ВОЗ

Тип А - НПР, обусловлены фармакологическими свойствами или токсичностью лекарственного средства и/или его метаболитов:

- зависят от концентрации лекарственного средства (дозозависимы) и/или от чувствительности молекул-мишеней;
- предсказуемы;
- наиболее распространены (до 90% всех НПР);
- возможно дальнейшее применение лекарственного средства после коррекции дозы.

Тип В – реакции гиперчувствительности (аллергические, псевдоаллергические, генетически детерминированные):

- непредсказуемы;
- не зависят от дозы;
- часто имеют серьезные последствия;
- обычно требуется прекращение приема лекарственного средства.

В основе *аллергических реакций*, возникающих при применении лекарственных средств, лежат иммунологические механизмы, связанные с развитием сенсибилизации. Лекарственные средства в этом случае выступают как аллергены. Аллергические реакции не зависят от дозы вводимого вещества и разнообразны по своему характеру и тяжести: от лёгких кожных проявлений до анафилактического шока. В основе развития псевдоаллергических реакций нет иммунного механизма, реакции развиваются вследствие способности лекарственного средства вызывать прямую дегрануляцию тучных клеток и базофилов, активировать систему комплемента и др. Реакции *идиосинкразии* представляют собой атипичные реакции на лекарственные средства, чаще всего связанные с генетическими особенностями организма (см. выше).

Тип С – реакции, развивающиеся при длительной терапии (привыкание, зависимость, синдром отмены, синдром отдачи).

Тип D - отсроченные НПР (тератогенность, мутагенность, канцерогенность). ЛС, назначаемые женщинам во время беременности, могут оказывать отрицательное влияние на развитие эмбриона или плода. С точки зрения потенциальной опасности лекарственного воздействия на эмбрион и плод выделяют 5 критических периодов:

- предшествующий зачатию;
- с момента зачатия до 11 дня;

- с 11 дня до 3 нед.;
- с 4 по 9 нед.;
- с 9 нед. до родов.

Эмбриотоксическое действие - нарушение развития эмбриона вследствие действия лекарственного средства на зиготу и бластоцист, находящиеся в просвете фаллопиевых труб, а также на процесс имплантации зародыша в матку.

Тератогенное действие (от греч. teras— урод) - повреждающее влияние лекарственного средства на дифференцировку тканей и клеток, приводящее к рождению детей с разными аномалиями. Наиболее опасно в период с 4 по 8 неделю беременности (период формирования скелета и закладки внутренних органов).

Фетотоксическое действие — следствие влияния лекарственного средства на плод в период, когда уже сформированы внутренние органы и физиологические системы.

Мутагенное действие (от лат. mutatio — изменение и греч. genos - род) — способность лекарственного средства вызывать изменение генетического аппарата в женских и мужских половых клетках на стадии их формирования и в клетках эмбриона.

Канцерогенное действие (от лат. cancer — рак) — способность лекарственного средства вызывать развитие злокачественных новообразований.

Токсическое действие лекарственного средства развивается, как правило, при поступлении в организм токсических доз вещества (при передозировке). При абсолютной передозировке (введение лекарственного средства с абсолютным превышением разовых, суточных и курсовых доз) в крови и тканях создаются чрезмерно высокие его концентрации. Токсическое действие возникает также при относительной передозировке лекарственного средства, возникающей при назначении средних терапевтических доз больным, у которых снижена метаболическая функция печени или выделительная функция почек, при длительном лечении лекарственными средствами, способными к кумуляции. В этих случаях лекарственное вещество может оказывать токсическое действие на определённые органы или физиологические системы.

ТЕСТОВЫЕ ЗАДАНИЯ

Укажите один правильный ответ:

I. НЕОБРАТИМОЕ ВЗАИМОДЕЙСТВИЕ ЛЕКАРСТВЕННЫХ ВЕЩЕСТВ С РЕЦЕПТОРОМ ОБЕСПЕЧИВАЮТ

- 1) гидрофильные связи
- 2) ван-дер-ваальсовы связи
- 3) ковалентные связи
- 4) ионные связи

5) водородные связи

II. АФФИНИТЕТ - ЭТО

- 1) способность вещества связываться со специфическими рецепторами
- 2) доза вещества, вызывающая специфический эффект
- 3) способность вещества вызывать эффект при взаимодействии с рецепторами

III. ВЕЩЕСТВА, ОБЛАДАЮЩИЕ АФФИНИТЕТОМ И ВНУТРЕННЕЙ АКТИВНОСТЬЮ, НАЗЫВАЮТ

- 1) агонистами
- 2) антагонистами

IV. СПОСОБНОСТЬ ВЕЩЕСТВ СВЯЗЫВАТЬСЯ СО СПЕЦИФИЧЕСКИМИ РЕЦЕПТОРАМИ ОБОЗНАЧАЕТСЯ КАК

- 1) агонизм
- 2) аффинитет
- 3) внутренняя активность

V. ФАРМАКОДИНАМИКА ИЗУЧАЕТ

- 1) распределение веществ в организме
- 2) виды действия
- 3) биотрансформацию
- 4) фармакологические эффекты
- 5) локализацию действия

VI. КАК ОПРЕДЕЛЯЕТСЯ ТЕРАПЕВТИЧЕСКИЙ ИНДЕКС ПРЕПАРАТА

- 1) отношением летальной дозы к эффективной
- 2) отношением нагрузочной дозы к поддерживающей
- 3) отношением минимальной терапевтической дозы к токсической
- 4) отношением эффективной дозы к летальной

VII. ШИРОТА ТЕРАПЕВТИЧЕСКОГО ДЕЙСТВИЯ ЭТО

- 1) диапазон доз от ударной до высшей
- 2) от минимальной до высшей
- 3) от средней до токсической

VIII. КУРСОВАЯ ДОЗА ЭТО

- 1) суммарная доза на весь период лечения
- 2) быстро создает высокую концентрацию ЛС в крови
- 3) предельная доза на прием в течение суток

IX. К ФАРМАКОКИНЕТИЧЕСКИМ ТИПАМ ВЗАИМОДЕЙСТВИЯ ОТНОСЯТСЯ

- 1) “в одном шприце”
- 2) влияние одного лекарственного средства на всасывание другого

- 3) аддитивность
- 4) взаимоотношения антагонистов, конкурирующих за один и тот же рецептор

XI. ПОТЕНЦИРОВАНИЕ ДЕЙСТВИЯ ЛС - ЭТО

- 1) совместный эффект двух веществ равен сумме их эффектов
- 2) совместный эффект двух веществ превышает сумму их эффектов

XII. АДДИТИВНОЕ ДЕЙСТВИЕ - ЭТО

- 1) совместный эффект двух веществ равен сумме их эффектов
- 2) совместный эффект двух веществ превышает сумму их эффектов

XIII. ОСЛАБЛЕНИЕ ЭФФЕКТА ПРИ СОВМЕСТНОМ ДЕЙСТВИИ ЛЕКАРСТВЕННЫХ ПРЕПАРАТОВ НАЗЫВАЕТСЯ

- 1) антагонизм
- 2) идиосинкразия
- 3) потенцирование
- 4) тератогенность
- 5) мутагенность

XIV. СИНЕРГИЗМ - ЭТО

- 1) простое суммирование эффектов
- 2) взаимное потенцирование эффектов
- 3) взаимное ослабление эффектов
- 4) ослабление эффекта одного ЛС под действием другого

XV. ЛЕКАРСТВЕННЫЕ СРЕДСТВА КОМБИНИРУЮТ С ЦЕЛЬЮ

- 1) уменьшения проявления отрицательных эффектов лекарственных средств
- 2) ускорения выведения из организма одного из лекарственных средств
- 3) повышения эффекта фармакотерапии
- 4) повышения концентрации одного из лекарственных средств в крови

XVI. К ФАРМАКОДИНАМИЧЕСКИМ ТИПАМ ВЗАИМОДЕЙСТВИЯ ОТНОСЯТСЯ

- 1) влияние одного лекарственного средства на всасывание другого
- 2) влияние лекарственного средства на метаболические превращения других средств
- 3) “в одном шприце”
- 4) потенцирование
- 5) рецепторный антагонизм
- 6) медиаторный антагонизм

XVII. ФАРМАЦЕВТИЧЕСКАЯ НЕСОВМЕСТИМОСТЬ СВЯЗАНА С

- 1) образованием осадка
- 2) образованием нерастворимых веществ
- 3) нарушением метаболизма
- 4) нарушением выведения
- 5) нарушением всасывания при взаимодействии в ЖКТ нескольких лекарственных веществ

XVIII. НАИБОЛЬШАЯ ВЕРОЯТНОСТЬ ТЕРАТОГЕННОГО ДЕЙСТВИЯ ЛЕКАРСТВЕННЫХ ПРЕПАРАТОВ СУЩЕСТВУЕТ ПРИ ПРИМЕНЕНИИ

- 1) в последние месяцы беременности
- 2) в первый триместр беременности
- 3) между 3-4 месяцами беременности
- 4) между 5-6 месяцами беременности
- 5) между 5-6 месяцами беременности
- 6) в период грудного вскармливания

XIX. НАКОПЛЕНИЕ ВЕЩЕСТВА В ОРГАНИЗМЕ ПРИ ПОВТОРНЫХ ВВЕДЕНИЯХ

- 1) потенцирование
- 2) тахифилаксия
- 3) идиосинкразия
- 4) кумуляция

XX. НЕОБЫЧНАЯ РЕАКЦИЯ НА ПЕРВОЕ ВВЕДЕНИЕ ЛЕКАРСТВЕННОГО ВЕЩЕСТВА

- 1) идиосинкразия
- 2) сенсibilизация
- 3) привыкание
- 4) потенцирование
- 5) тахифилаксия

XXI. ТАХИФИЛАКСИЯ ЭТО

- 1) быстрое привыкание
- 2) необычная реакция на введение вещества
- 3) накопление вещества в организме
- 4) повышение чувствительности к веществу при повторных введениях

XXII. ЧТО ХАРАКТЕРНО ДЛЯ ПОБОЧНЫХ ЭФФЕКТОВ АЛЛЕРГИЧЕСКОЙ ПРИРОДЫ:

- 1) относится к фармакологическому действию лекарственных веществ
- 2) возникают при введении веществ в любой дозе

- 3) возникают при любом пути введения
- 4) возникают при первом введении лекарственного вещества
- 5) возникают при повторном введении лекарственного вещества

ЗАДАНИЯ ДЛЯ САМОСТОЯТЕЛЬНОЙ РАБОТЫ

Задача №1.

Больной В., 45 лет, для купирования бронхоспазма ввели эфедрин. При повторном введении препарата через 15 минут бронхолитического эффекта не было. Объяснить причину отсутствия эффекта.

Задача №2.

Во время беременности больная без назначения врача в течение 2 недель принимала тетрациклин. Ребенок родился с деформацией конечности. Как называется эффект, который вызвал тетрациклин?

Задача №3.

С целью репозиции отломков плечевой кости больному был введен миорелаксант - дитилин (действие 5-7 мин). Однако релаксация продолжалась около 5 часов. С чем это может быть связано?

Задача №4.

У больного Н. введение прозерина устранило миорелаксирующее действие тубокурарина. Как называется взаимодействие прозерина и тубокурарина?

Задача №5.

Какую извращенную реакцию организма можно ожидать в первую очередь при назначении миорелаксанта дитилина пациенту с врожденным дефицитом фермента псевдохолинэстеразы?

- А) Резкое замедление ацетилирования.
- Б) Агранулоцитоз.
- В) Анафилактический шок.
- Г) Резкое удлинение продолжительности действия препарата.
- Д) Остановка сердца во время наркоза.

Задача №6.

Нужно ли, и если да, то как, изменять дозу лекарственных средств, метаболизирующихся путем ацетилирования, у пациентов, являющихся «быстрыми ацетиляторами»?

- А) Да, ее необходимо уменьшить.
- Б) Да, ее необходимо увеличить.
- В) Нет, изменять ее не следует.

Задача №7.

Какую извращенную реакцию организма на ЛС можно ожидать в первую очередь при назначении сульфаниламидного препарата пациенту с врожденным дефицитом фермента глюкозо-6-фосфатдегидрогеназы?

- А) Резкое замедление ацетилирования.
- Б) Агранулоцитоз.
- В) Анафилактический шок.
- Г) Массивный гемолиз эритроцитов.
- Д) Повышение концентрации сульфаниламидов в крови