



Федеральное государственное бюджетное
образовательное учреждение высшего образования
«Красноярский государственный медицинский
университет имени профессора В. Ф. Войно-Ясенецкого»
Министерства здравоохранения Российской Федерации

Е. В. Окладникова, Т. В. Потупчик

Общая фармакология

Учебное пособие

Красноярск
2021

УДК 615.01(075.8)

ББК 52.81

О-50

Авторы: канд. мед. наук, доц. Е. В. Окладникова; канд. мед. наук, доц. Т. В. Потупчик

Рецензенты: канд. мед. наук, доц. зав. каф. фармакологии и фармацевтического консультирования с курсом ПО ФГБОУ КрасГМУ им. проф. В.Ф. Войно-Ясенецкого Минздрава России О. Ф. Веселова; д-р мед. наук, гл. науч. сотрудник ФГБНУ «Федеральный исследовательский центр «Красноярский научный центр Сибирского отделения Российской академии наук» НИИ медицинских проблем Севера Л. С. Эверт

Окладникова, Евгения Владимировна.

О-50 Общая фармакология : учебное пособие / Е. В. Окладникова, Т. В. Потупчик. – Красноярск : тип. КрасГМУ, 2021. – 69 с.

Учебное пособие содержит теоретический материал по общей фармакологии, а также обучающие и контролирующие задания по разделу. Издание предназначено для студентов, обучающихся по специальности 31.05.02 Педиатрия.

Утверждено к печати ЦКМС КрасГМУ (Протокол № 7 от «25» марта 2021 г.).

УДК 615.01(075.8)

ББК 52.81

© ФГБОУ ВО КрасГМУ им. проф.
В.Ф. Войно-Ясенецкого
Минздрава России, 2021
© Окладникова Е. В., Потупчик Т. В.,
2021

ОГЛАВЛЕНИЕ

Введение.....	4
I. Фармакокинетика лекарственных веществ	5
1.1. Пути введения ЛС	5
1.2. Этапы фармакокинетики	10
1.2.1. Основные закономерности всасывания лекарственных веществ	10
1.2.2. Распределение лекарственных веществ в организме	13
1.2.3. Метаболизм (биотрансформация) лекарственных веществ.....	15
1.2.4. Выделение лекарственных веществ и их метаболитов из организма...18	
II. Фармакодинамика лекарственных веществ.....	20
2.1. Виды лекарственной фармакотерапии.....	20
2.2. Типы действия лекарственных средств.....	21
2.3. Виды фармакологического действия лекарственных средств.....	22
2.4. Нежелательное (отрицательное) действие лекарств на организм.....	25
2.5. Механизмы действия лекарственных средств.....	28
2.6. Дозирование лекарств, критерии эффективности и безопасности их применения.....	30
2.7. Факторы, влияющие на эффективность и безопасность действия лекарственных средств.....	33
2.8. Хронофармакологические аспекты применения лекарств.....	34
2.9. Явления, возникающие при повторном введении лекарств.....	36
2.10. Взаимодействие лекарственных средств.....	38
2.10.1. Фармакодинамическое взаимодействие лекарственных веществ.....	39
2.10.2. Фармакокинетическое взаимодействие лекарственных средств.....	42
2.11. Особенности фармакокинетики ЛС у детей.....	45
Вопросы для самоподготовки.....	49
Самостоятельная работа (решение ситуационных задач).....	50
Тесты для самоподготовки.....	52
Итоговое занятие.....	60
Эталоны ответов к тестовым заданиям.....	63
Эталоны ответов к ситуационным задачам.....	63
Список сокращений.....	65
Глоссарий.....	65
Список литературы.....	69

ВВЕДЕНИЕ

Учебное пособие предназначено для обучающихся по специальности 31.05.02 Педиатрия соответствует требованиям Федерального государственного образовательного стандарта высшего образования по специальности Педиатрия. Содержит теоретический материал раздела «Общая фармакология» дисциплины «Фармакология», тестовые задания, ситуационные задачи, задания самоподготовки для индивидуальной самостоятельной работы, глоссарий, задания для подготовки к итоговому занятию.

Целью изучения раздела является подготовка специалистов, владеющих знаниями по вопросам общей фармакологии. Для понимания основных разделов общей фармакологии фармакодинамики и фармакокинетики лекарственных веществ, необходимо изучить основные пути введения лекарственных средств, механизмы их распределения в организме, особенности биотрансформации и пути выведения из организма. Кроме этого, в учебном пособии также описана зависимость терапевтической эффективности от свойств лекарственных средств, индивидуальных особенностей организма, дана характеристика аллергических реакций, приведены основные виды лекарственной терапии.

Тестовый контроль, эталоны ответов на него, ситуационные задачи помогут обучающимся самостоятельно проверять знания по изучаемой теме, усвоить материал и обеспечить высокий уровень теоретической подготовки.

В процессе изучения тем раздела «Общая фармакология» студент должен овладеть **общими компетенциями:**

ОК-1 Обладать способностью к абстрактному мышлению, анализу, синтезу;

ОК-5 Обладать готовностью к саморазвитию, самореализации, самообразованию, использованию творческого потенциала;

общепрофессиональными компетенциями:

ОПК-1 Обладать готовностью решать стандартные задачи профессиональной деятельности с использованием информационных, библиографических ресурсов, медико-биологической терминологии, информационно-коммуникационных технологий и учетом основных требований информационной безопасности;

профессиональными компетенциями:

ПК-8 Обладать готовностью к медицинскому применению лекарственных препаратов и иных веществ и их комбинаций при решении профессиональных задач

I. ФАРМАКОКИНЕТИКА ЛЕКАРСТВЕННЫХ ВЕЩЕСТВ

Общая фармакология – раздел фармакологии, изучающий взаимодействие лекарственного вещества (ЛВ) и организма человека.

Основными разделами ее являются:

- фармакокинетика
- фармакодинамика

Фармакокинетика – раздел общей фармакологии, изучающий пути введения, всасывание, распределение в организме, депонирование, метаболизм и выведение лекарственных средств (ЛС).

1.1. Пути введения ЛС

Путь введения ЛС – начальный этап "путешествия" ЛС по организму человека, от которого во многом зависит скорость наступления, интенсивность и характер фармакологического эффекта, а также проявления отрицательных побочных эффектов. Например, магния сульфат при приеме внутрь, вызывает слабительный и желчегонный эффекты, а при внутривенном введении оказывает спазмолитическое, противосудорожное, успокаивающее действие.

Различают энтеральные (через пищеварительный тракт) и парентеральные (минуя пищеварительный тракт) пути введения ЛС.

Энтеральные пути введения:

- внутрь, пероральный (*per os*);
- сублингвальный (*sub lingua*);
- ректальный (*per rectum*)
- трансбуккальный;
- через зонд в желудок или ДПК.

Парентеральные пути введения:

– инъекционные (с нарушением целостности кожных покровов) подкожный, внутривенный, внутримышечный, интрасиновиальный, внутрикостный, внутриартериальный и другие;

– неинъекционные (без нарушения целостности кожных покровов) конъюнктивальный, интраназальный, интравагинальный, трансдермальный, ингаляционный.

Пероральный путь введения ЛС

Наиболее распространенный, удобный и простой способ введения ЛС в организм.

Достоинства введения ЛС через рот:

- удобство для больного (не требуется помощи медицинского персонала при приеме ЛС);
- безболезненность, без нарушения целостности кожных покровов;
- не требуется стерильности и использования специального

медицинского инструментария.

Недостатки введения ЛС через рот:

- относительно медленное наступление терапевтического эффекта;
- возможность больших индивидуальных различий в скорости и полноте всасывания ЛС;
- влияние пищи и других ЛС на всасывание;
- невозможность применения ЛС, плохо абсорбирующихся слизистой оболочкой желудка и кишечника или разрушающихся в просвете желудка и кишечника (инсулин, окситоцин, гепарин и др.);
- невозможность (или неудобство) ввода ЛС через рот при рвоте, желудочно-кишечном кровотечении и бессознательном состоянии больного.

Сублингвальный путь введения ЛС

Некоторые ЛС для получения быстрого терапевтического эффекта вводят в организм сублингвально (под язык). Легкорастворимые таблетки, растворы, спреи, капли (на кусочке сахар) держат во рту до их полного рассасывания (около 15 минут). Освобождающееся при этом ЛВ всасывается в систему верхней поллой вены и попадает в общий кровоток, минуя ЖКТ и печень. Под языком обильное кровоснабжение, поэтому ЛС быстро и хорошо всасываются, эффект наступает через 1-2 минуты. Так, при приступах стенокардии сублингвально вводят нитроглицерин, для купирования гипертонического криза применяют нифедипин и каптоприл.

Ректальный путь введения ЛС

При ректальном (через прямую кишку) введении ЛС, вещество попадает в геморроидальные вены и затем в общий кровоток, минуя печень. Для введения ЛС ректальным путем используют суппозитории, микроклизмы, ректальные капсулы. К недостаткам ректального способа введения относят неудобство введения, плохое всасывание высокомолекулярных ЛС белковой, жировой и полисахаридной структуры, так как прямая кишка не вырабатывает пищеварительных ферментов.

Инъекционный способ введения обеспечивает быстрое начало действия препарата, высокую биодоступность, которая при внутривенном введении достигает 100 %, отсутствие влияния пищеварительных ферментов на ЛВ. Лекарственные препараты вводят с помощью шприцев, одноразовых систем для инфузий, специальных шприц-ампул, шприц-тюбиков и с помощью безыгольных инъекторов.

Внутривенный путь введения (рис.1) по скорости наступления эффекта является самым быстрым, поэтому его часто используют в практике неотложных состояний. Растворы для инъекционного введения должны быть обязательно стерильными, не содержать посторонних примесей. Недопустимо введение в вену масляных растворов и взвесей.

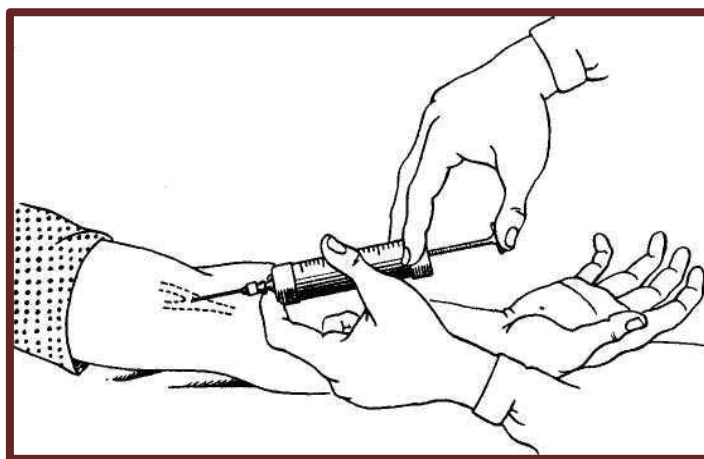


Рис. 1 – Внутривенный путь введения ЛС

Подкожный путь введения (рис.2) используют для стерильных, изотонических, водных и масляных растворов в объеме 1-2 мл. Фармакологический эффект развивается через 5-10 минут после инъекции, т.е. медленнее, но сохраняется более длительно, чем при внутривенном и сублингвальном пути введения. Применяют при неотложной помощи (эпинефрин – при шоке). Метод подкожной имплантации ЛС, обеспечивающее длительное лечебное действие (дисульфирам – при алкоголизме). Подкожно не рекомендуют вводить ЛВ, вызывающие некроз или раздражение тканей.

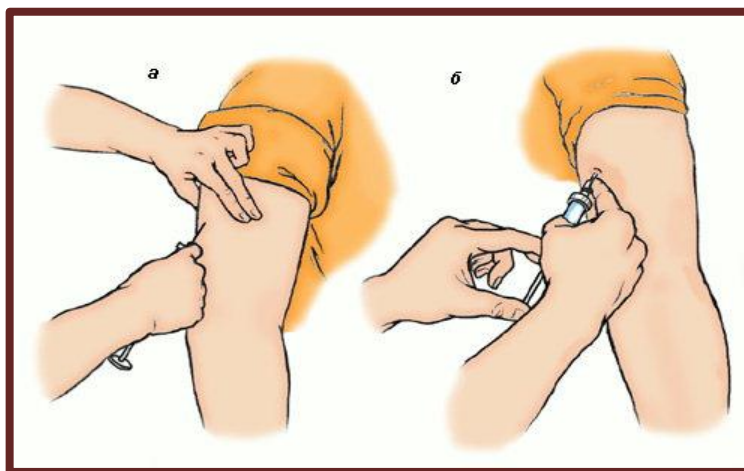


Рис. 2 – Подкожный путь введения ЛС

Внутримышечный путь введения (рис.3) используют для стерильных, изотонических, водных, масляных растворов и суспензий в объеме до 10 мл. Фармакологический эффект развивается через 10-15 минут после инъекции. При введении масляных растворов и суспензий, в мышце образуется депо ЛС, обеспечивающее их длительное поступление в кровь и пролонгированное действие. Внутримышечно не рекомендуют вводить ЛС, вызывающие некроз или раздражение тканей.



Рис. 3 – Внутримышечный путь введения ЛС

Субдуральный путь введения (рис.4) используют для введения стерильных, изотонических, водных растворов местных анестетиков для местной анестезии, антибиотиков – при менингите, наркотических анальгетиков – с целью лечебной анальгезии.

Различают введение в субарахноидальное пространство спинного мозга (подпаутинное) – полость между мягкой и паутинной мозговыми оболочками спинного мозга; в эпидуральное пространство спинного мозга (твердая мозговая оболочка) – пространство между твердой оболочкой спинного мозга и надкостницей позвонков.



Рис. 4 – Субдуральный путь введения ЛС

К отрицательным моментам инъекционного введения относятся: нарушение целостности кожных покровов, болезненность, участие медицинского персонала для выполнения инъекции, риск инфицирования ВИЧ, гепатитом, сифилисом.

Ингаляционный путь введения (рис.5) используют для введения средств для наркоза – летучих жидкостей и газов с целью резорбтивного действия; аэрозолей бронхолитических средств, глюкокортикоидов, антибиотиков в форме порошков и растворов для ингаляций с целью местного действия на слизистую бронхов и трахеи, что наиболее удобно для лечения бронхолегочных заболеваний и купирования приступов, например, бронхиальной астмы.

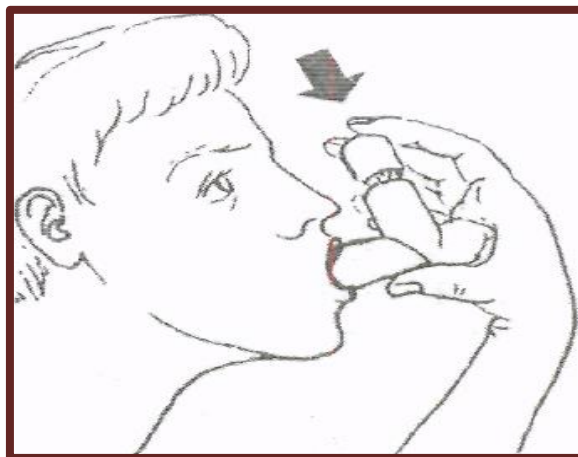


Рис. 5 – Ингаляционный путь введения ЛС

Трансдермальный путь введения используют при лечении различных заболеваний с помощью ЛС в форме мазей, паст, гелей, линиментов, растворов, эмульсий, суспензий, пластырей, с целью местного действия. Иногда ионизированные ЛВ вводят с помощью электрофореза или ионофореза.

В последнее время широкое распространение получили трансдермальные терапевтические системы.

Трансдермальные терапевтические системы (рис.6) применяют с целью резорбтивного действия через неповрежденный кожный покров при воспалительных заболеваниях (диклофенак), для обезболивания (фентанил) в период менопаузы у женщин ("Евра") или для облегчения отвыкания от курения (никоретте). В составе трансдермальных терапевтических систем используют липофильные ЛС, хорошо проникающие в общий кровоток через кожу, активные в малых дозах и не раздражающие кожные покровы. Количество поступающего в кровь активного вещества регулируется площадью и конструкцией наклеиваемой системы. Эффективность действия обеспечивается равномерным поступлением дозы активного вещества в кровоток, при этом побочные эффекты снижаются.

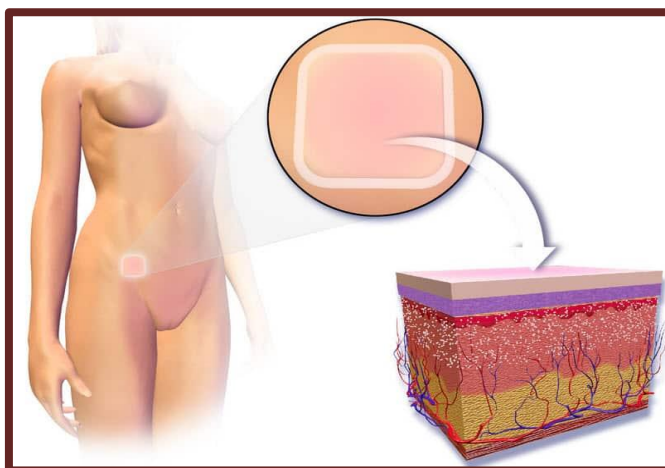


Рис. 6 – Трансдермальная терапевтическая система

1.2. Этапы фармакокинетики

- Всасывание (абсорбция)
- Распределение
- Биотрансформация (превращение)
- Выведение (экскреция)

1.2.1. Основные закономерности всасывания лекарственных веществ

Всасывание – процесс перехода ЛВ из места введения в общий кровоток. Всасывание ЛВ осуществляется по физико-химическим и физиологическим механизмам

– *Пассивная диффузия* (рис.7) – ЛВ проникают через биологические мембраны в направлении градиента концентрации (из зоны высокой в зону низкой концентрации) до тех пор, пока по обе стороны мембраны концентрация не станет одинаковой. Диффузия является пассивным процессом, не нуждается в затратах энергии и белках-переносчиках. Таким путем проникают липидорастворимые вещества (этиловый спирт, фторотан, некоторые яды).

Пассивная диффузия

перемещение молекул вещества из пространства с высокой концентрацией в область, где концентрация веществ низкая или отсутствует.

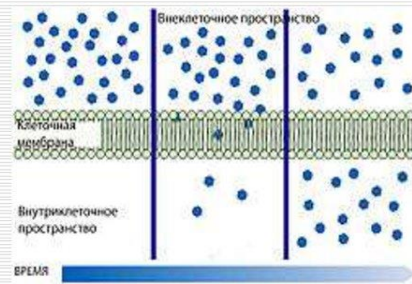


Рис.7 – Пассивная диффузия

- *Облегченный транспорт* – ЛВ соединяется с белком-переносчиком, который переносит ЛВ в кровь, сам транспортный белок остается внутри мембраны. Процесс идет без затраты энергии, по градиенту концентрации;
- *Активный транспорт* – для процесса характерно наличие специфического белка-переносчика. ЛВ соединяется со специальным белком-переносчиком, который активно транспортирует его из области с низкой концентрацией в область с высокой концентрацией. Процесс перехода ЛВ идет против градиента концентрации и сопровождается затратой метаболической энергии (рис.8).

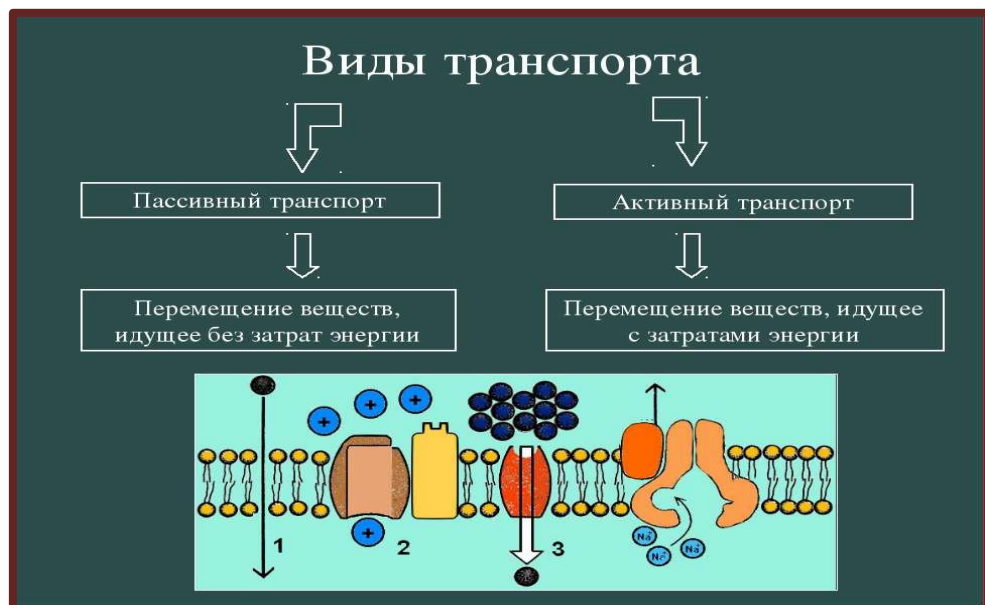


Рис.8 – Облегченный и активный транспорт

Фильтрация (рис.9) – проникновение ЛВ через поры в мембранах клеток и стенке сосудов. Путь проникновения ЛВ ограничен размерами пор в

мембране и их числом. Проникновение катионов и анионов через каналы затруднено в связи с наличием заряда на мембране клеток. В липидном слое подвешены подвижные молекулы белков, которые формируют временные поры, способные перемещаться в обоих направлениях. Они проводят внутрь клетки воду и с током воды могут фильтроваться, внутрь клетки проникают некрупные водорастворимые молекулы (сахара).

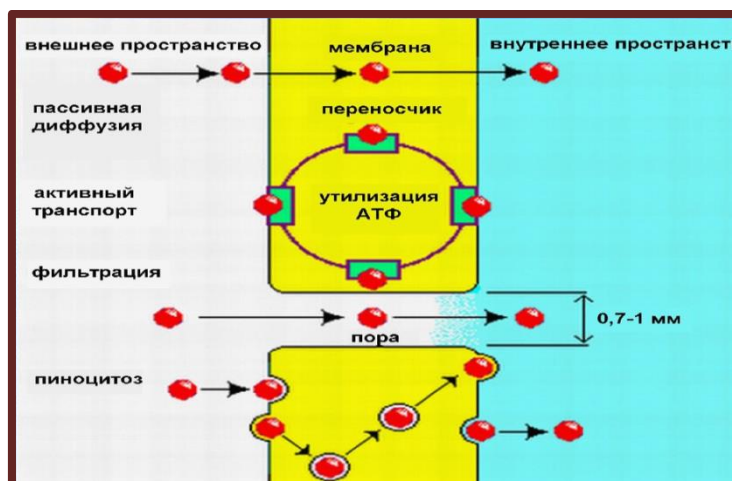


Рис.9 – Фильтрация

– Пиноцитоз – частицы веществ, содержащие крупные молекулы или агрегаты молекул, соприкасаются с наружной поверхностью мембраны, затем окружаются ею с образованием пузырька, погружающегося внутрь клетки. Требуют затраты энергии. Таким путем проникают в клетку сахарид окиси железа и комплексы железа, коллоидное золото, частицы угля и красители, белковые молекулы и крупномолекулярные лекарства.

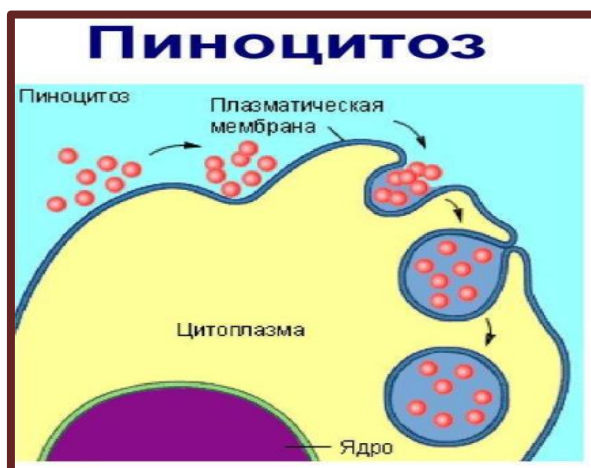


Рис.10 – Пиноцитоз

На всасывание влияет: молекулярная масса ЛВ (большинство ЛВ имеет относительно низкую молекулярную массу, поэтому их основным механизмом всасывания является диффузия), растворимость ЛВ в воде и

липидов (жирах), рН среды в месте введения (всасывание веществ основного характера в кислой среде снижается и наоборот). К другим факторам, влияющим на процессы всасывания ЛВ, относят лекарственную форму, путь введения, площадь всасывающей поверхности и интенсивность кровоснабжения на участке всасывания. На всасывание ЛВ могут оказывать влияние возраст и пол пациента, беременность и заболевания органов ЖКТ.

Биодоступность (%) отражает количество ЛВ, которое достигло системного кровотока относительно исходной дозы препарата в процентах.

При внутривенном введении биодоступность составляет 100%. При других путях введения (даже при внутримышечном и подкожном) биодоступность никогда не достигает 100%.

1.2.2. Распределение лекарственных веществ в организме

На процессы распределения ЛВ влияют величина концентрации его в крови, скорость кровотока в тканях, а также способность ЛВ проникать через различные биологические барьеры, например гематоэнцефалический и плацентарный.

Гематоэнцефалический барьер – барьер, разделяющий кровь и интерстициальную жидкость мозга.

Состоит из двухмембранного слоя эндотелиоцитов – клеток, составляющих эндотелий, базальной мембраны, состоящий из перicyтов и слоя опорной ткани мозга (астроглии), выстилающего наружную поверхность эндотелия. Капиллярная сетка образует межэндотелиальную связь. Астроглия или астроцитарная муфта, покрывает ГЭБ на 90%, состоит из отростков астроцитов – специфических многофункциональных клеток, которые регулируют обмен нейромедиаторов, иммунный ответ организма, участвуют в активном транспорте ионов, синтезе миелина (рис.11).

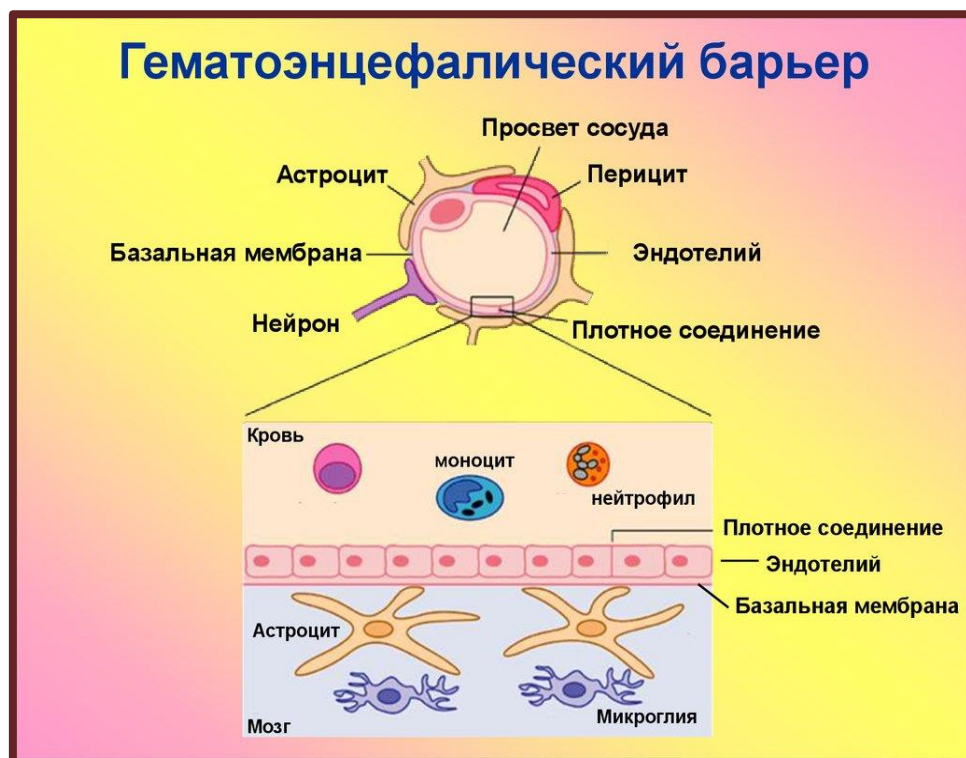


Рис.11 – Гематоэнцефалический барьер

Проницаемость ГЭБ для ЛВ определяет степень их центрального действия. Прохождение через ГЭБ многих ЛВ затруднено, что связано с особенностями строения капилляров мозга (их эндотелий не имеет пор). Через ГЭБ плохо проникают полярные (водорастворимые) соединения. Липофильные соединения легко проникают в ткани мозга. При некоторых заболеваниях мозга (менингит, гипоксия, черепно-мозговые травмы) проницаемость ГЭБ для ЛВ повышается.

Плацентарный барьер – барьер между матерью и плодом (рис.12). Начинает активно функционировать с 14-15 недели беременности. Проницаемость этого барьера для ЛВ зависит от их физико-химических свойств, концентрации в крови, а так же состояния плаценты в разные сроки беременности и плацентарного кровотока. Именно поэтому при назначении ЛС в период беременности всегда необходимо тщательно анализировать их способность и характер возможного влияния на плод.

Через плацентарный барьер легко проникают липофильные вещества, с низкой молекулярной массой. Не проникают через плацентарный барьер высокомолекулярные вещества. С 32-35 недель беременности происходит истончение плаценты с 25 до 2 мкм, в этот период проницаемость плацентарного барьера для ЛВ повышается. Известно, что некоторые ЛВ, накапливаются в тканях плода в большей концентрации, чем в крови матери. Например, сердечный гликозид дигоксин и противотуберкулезный препарат фтивазид создают концентрации в 2 раза выше в тканях плода, чем в крови матери.

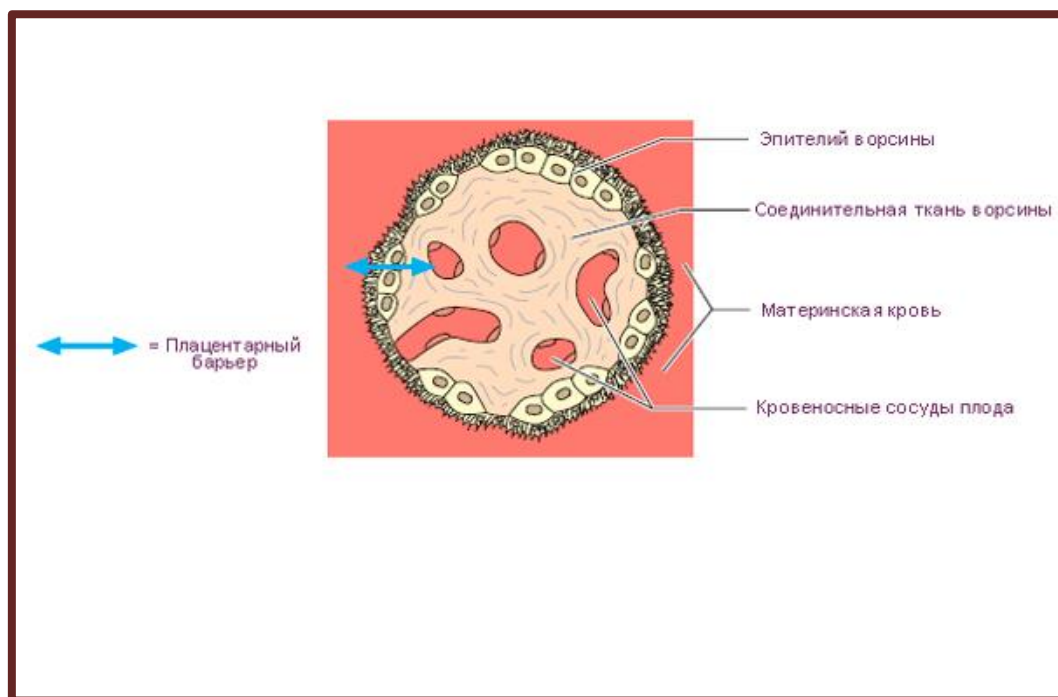


Рис.12 – Плацентарный барьер

В крови и тканях препараты вступают в обратимую связь с белками плазмы – альбуминами. Связанные с белками фракции не проникают в ткани и не оказывают фармакологического действия.

Свободная фракция препарата диффундирует из сосудистого русла и подвергается распределению в водной фазе организма. Водная фаза составляет 70% от массы тела: 5% составляет сосудистый отдел; 15% составляет межклеточный отдел (интерстициальный); 50% составляет внутриклеточный отдел. Из водной фазы распределение лекарственных веществ зависит от липофильности (растворимость в жирах). Вещества с высокой липофильностью поглощаются жировой тканью, создавая в ней депо. Некоторые лекарства обладают избирательным химическим сродством к тем или иным органам (тканям) и способны создавать органный резерв и оказывать свое действие, когда концентрация в крови уже стала малой.

1.2.3. Метаболизм (биотрансформация) лекарственных веществ

Под метаболизмом понимают совокупность химических и биохимических превращений ЛВ с образованием их водорастворимых метаболитов. В результате метаболизма вещества становятся высокополярными, гидрофильными (водорастворимыми). Подобное изменение химической структуры ведет к изменению фармакологических свойств (как правило, уменьшение активности) и увеличению скорости выделения из организма с мочой. Часто биотрансформация ЛВ снижает или сводит к нулю их фармакологическую активность. Однако в некоторых случаях химические реакции превращают инертное вещество (пролекарство) в высокоактивное соединение (рис.13).

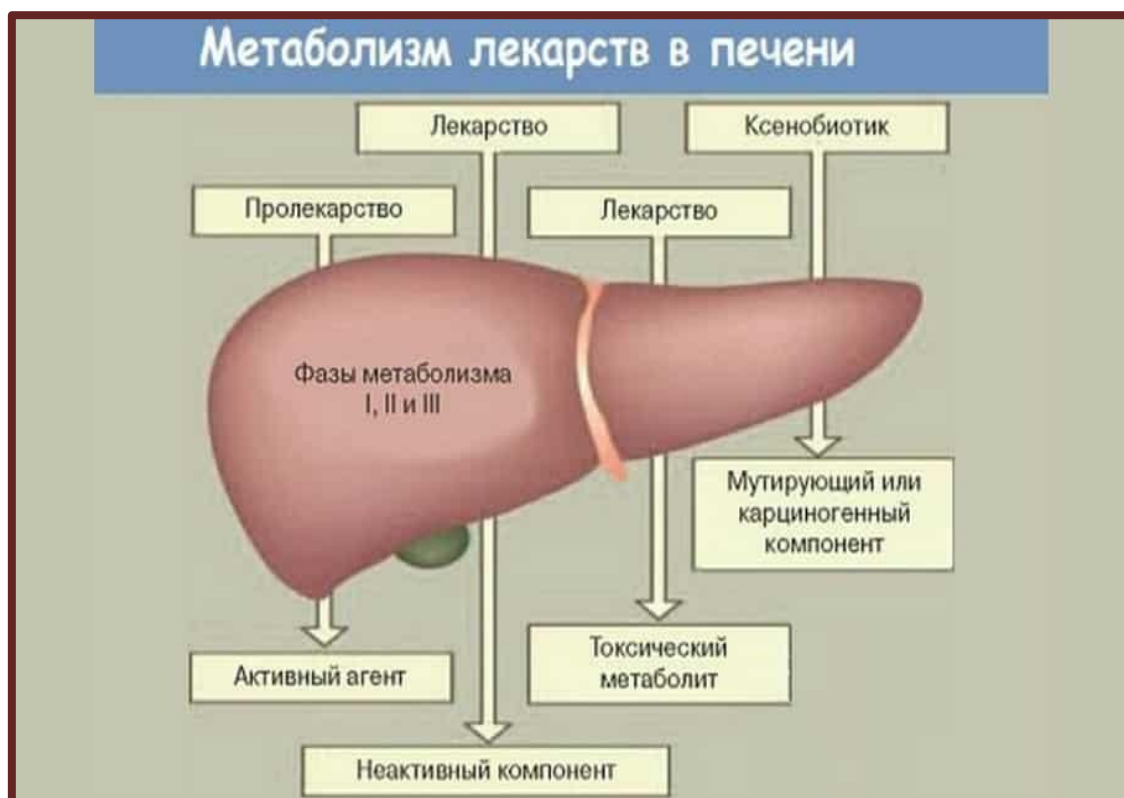


Рис.13 – Метаболизм ЛС в печени

При пероральном применении ЛВ начинает подвергаться биотрансформации уже в кишечнике и при первом прохождении через печень, т.е. до попадания в системный кровоток. Этот этап биотрансформации определяется как пресистемный метаболизм, или **метаболизм первого прохождения**. Выраженный пресистемный метаболизм может существенно ослабить фармакологический эффект ЛВ, снижая его биодоступность.

Метаболические реакции, протекающие в микросомах печени, катализируются ферментами эндоплазматического ретикулума. Ферменты, участвующие в микросомальных метаболических реакциях, являются мембранными белками и локализованы на цитоплазматической поверхности эндоплазматического ретикулума. В сложной оксигеназной системе в качестве переносчика электронов участвует система цитохромов Р-450. Известно много изоформ цитохрома Р-450, каждая из которых может метаболизировать несколько групп ЛС: анальгетики, антигистаминные, антидепрессанты, гипотензивные, снотворные, седативные и др.

Немикросомальные ферменты локализованы в цитозоле или митохондриях других органов. Их также можно разделить на неспецифические и специфические. К неспецифическим относят оксидазы, редуктазы, трансферазы, гидролазы. К специфическим относят моноаминоксидазу (МАО), катехол-О-метилтрансферазу, инсулиназу, алкогольдегидрогеназу и др.

Различают два типа реакций метаболизма лекарственных препаратов в организме:

- метаболическую (несинтетические реакции)
- конъюгацию (синтетические реакции).

Несинтетические реакции метаболизма

К несинтетическим реакциям метаболизма относятся: окисление, восстановление и гидролиз.

Окисление. Окислению подвергаются этанол, фенобарбитал и другие вещества. Окислительному дезаминированию подвергаются, например, симпатомиметические амины (эфедрин). Микросомальное окисление обеспечивает первую фазу метаболизма большинства гидрофобных ЛС.

Восстановление. Восстановление происходит при насыщении двойных связей, превращении нитрогрупп в аминогруппы ($-\text{NO}_2 \rightarrow -\text{NH}_2$). Восстановление характерно для пропранолола, изониазида.

Гидролиз. Гидролизу подвергаются сложные эфиры (прокаин, сердечные гликозиды). Гидролиз (омыление) иногда связан с деятельностью специальных ферментов эстераз.

Синтетические реакции метаболизма

В основе синтетических реакций лежит процесс соединения (конъюгация) лекарственных веществ с эндогенными субстратами: аминокислотами (глицином, глутатионом, глутамином, глюкуроновой кислотой и др.) и остатками функциональных групп (метильным, ацетильным, карбоксильным, аминным, сульфатным) и другими.

К синтетическим реакциям относят реакции конъюгации: ацетилирования, метилирования, глюкуронизации, глютанизации и др.

Ацетилирование. При ацетилировании происходит присоединение ацетильной группы к молекулам ЛВ. Примером является ацетилирование некоторых сульфаниламидов или присоединение к холину с образованием ацетилхолина.

Образование эфирных сульфатов. Взаимодействие гидроксильных ОН-групп с бисульфатом и образование группы $-\text{O}-\text{SO}_2\text{OH}$. Таким путем метаболизируются глюкокортикоиды (ГК).

Образование глюкуронидов. Взаимодействие фенольной или спиртовой группы с глюкуроновой кислотой. Такие соединения образуют хлорамфеникол, морфин, норэпинефрин. Реакция происходит в печени, почках и слизистых оболочках кишечника.

В организме может одновременно происходить несколько описанных выше реакций. Например, соединения фенола могут связываться либо с сульфатом, либо с глюкуроновой кислотой. ЛС, имеющие в своей структуре реакционно способные группы $-\text{OH}$, $-\text{COOH}$, $-\text{NH}_2$, $-\text{SH}$ и другие, могут вступать сразу во вторую фазу - реакции конъюгации.

Способность организма метаболизировать ЛВ может изменяться при патологии печени, под влиянием других ЛВ, курения, алкоголя и др. Для обозначения повышения активности ферментов используют термин «индукция ферментов». Ускоряется метаболизм вводимых ЛВ, ускоряется их

выведение и, как правило, понижается фармакологический эффект. Понижение активности ферментов развивается при «ингибировании ферментов», что характеризуется замедлением метаболизма ЛВ, экскреции и удлинением (иногда усилением) фармакологического эффекта, а в некоторых случаях появлением отрицательных (токсических) реакций. «Индукторами» микросомальных ферментов печени являются производные барбитуровой кислоты (фенобарбитал), рифампицин, карбамазепин; «ингибиторами» – циметидин, хлорамфеникол, кетоконазол, эритромицин.

Метаболизм ЛВ контролируется и регулируется генетическими механизмами через ферментные системы. Наследственные изменения ферментных систем могут существенно изменить биотрансформацию лекарств, приведя к извращению реакции организма на введение препаратов. **Фармакогенетика** – наука, изучающая генетически обусловленные реакции организма в ответ на введение ЛС. В результате наследственных изменений ферментных систем (дефицит или избыток фермента) происходит снижение или усиление фармакологического эффекта, а в некоторых случаях развивается патологический процесс. Так, дефицит фермента глюкозо- 6-фосфатдегидрогеназы у коренных жителей Африки и бассейна Средиземного моря приводит к острому гемолизу крови при приеме таких препаратов, как нитраты, сульфаниламиды, хлорамфеникол, аминосалициловая кислота и др.

Другим примером может служить разная способность ацетилировать ЛВ, зависящая от активности фермента 11-ацетилтрансферазы у разных народностей: быстрые процессы ацетилирования у японцев, эскимосов, а медленные у шведов, египтян. Все это необходимо учитывать при рекомендации к приему сульфаниламидных препаратов, изониазида и других ЛС, подвергающихся ацетилированию. При наследственной недостаточности метгемоглобинредуктазы резко возрастает токсичность нитратов, проявляющаяся одышкой, головной болью, учащенным сердцебиением и негативной симптоматикой.

Врожденную индивидуальную непереносимость лекарственных средств, обусловленную отсутствием или снижением активности ферментов либо отсутствием систем обезвреживания определенных химических групп введенных ЛВ или образующихся метаболитов, называют **идиосинкразией**.

Знание фармакогенетических особенностей конкретного больного позволяет предотвратить нежелательные, а порой и опасные последствия в ответ на введение давно используемых препаратов.

1.2.4. Выделение лекарственных веществ и их метаболитов из организма

Экскреция (от лат. *excretum* – выделение) – выведение ЛВ и их метаболитов из организма (с калом, мочой, с выдыхаемым воздухом, потом, слюной, слезной жидкостью).

Элиминация (от лат. *eliminare* – изгонять) – процесс освобождения организма от ЛВ в результате инактивации и выведения.

Основным путем выведения ЛВ и метаболитов являются почки. Для оценки скорости выведения ЛВ с мочой используют показатель почечного клиренса, который отражает скорость очищения плазмы крови от ЛВ в единицу времени (мл/мин). Кровь, попадая в почки, фильтруется в клубочках от находящегося в ней в свободном состоянии ЛВ. В процессе прохождения через канальцы липофильные ЛВ реабсорбируются (обратно всасываются), а полярные, гидрофильные метаболиты выводятся с мочой.

В клинической практике для определения режима дозирования используют показатель **периода полужизни** ($T_{1/2}$), который показывает время (часы или минуты) снижения концентрации ЛВ в крови в 2 раза (50%). Например: $T_{1/2}$ дигоксина 165 ч, ампициллина 1 ч, ацетилхолина, эпинефрина 2-3 минуты.

Общий плазменный клиренс (показатель элиминации) – это условный объем плазмы крови, который полностью очищается от лекарства за единицу времени (1мл/мин.; 1л/ч). Накопление лекарственного вещества не происходит, если интервал между приемами лекарства в 1,5 раза превышает $T_{1/2}$. С увеличением дозы скорость элиминации падает и соответственно вырастает $T_{1/2}$.

На выделение ЛВ оказывают влияние многие факторы, среди них молекулярная масса, концентрация вещества в крови и моче, pK_a , растворимость в воде и липидах, pH мочи, почечный и печеночный кровоток и др. В тех случаях, когда ЛВ связано с белком, оно не может фильтроваться в почечных клубочках, так как их интегральная молекулярная масса (м.м.) более 70 000. В почечных клубочках фильтруются только те вещества, м.м. которых ниже 10 000. При повышении pH мочи (моча приобретает большую щелочность) вещества кислого характера ионизируются и лучше выводятся из организма, а препараты со свойствами оснований подвергаются меньшей ионизации, легче становятся липофильными и их реабсорбция усиливается. Растворимые в воде (гидрофильные) вещества и их метаболиты элиминируются в основном почками. При отравлениях для ускорения удаления токсического вещества из организма необходимо усилить диурез введением мочегонных препаратов.

Через легкие выделяются газообразные и летучие вещества (эфир, галотан, этанол).

Молочные железы выделяют с молоком различные водорастворимые и жирорастворимые вещества (снотворные, этанол, морфин, сульфаниламиды, многие антибактериальные препараты), что следует учитывать при назначении ЛС женщинам в период лактации.

Многие ЛС (антибактериальные группы пенициллинов, тетрациклинов, сердечные гликозиды из наперстянки) выделяются через желчь, что необходимо учитывать при назначении ЛС, обладающих токсическим действием на печень, и больным с ее заболеванием. ЛВ, плохо всасывающиеся из желудочно-кишечного тракта (фталилсульфатиазол, сульфатуанидин, натрия сульфат), выделяются с каловыми массами.

Через потовые и сальные железы выделяются в небольших количествах жирорастворимые вещества (йод, бром, салицилаты).

II. ФАРМАКОДИНАМИКА ЛЕКАРСТВЕННЫХ ВЕЩЕСТВ

Фармакодинамика – раздел фармакологии, изучающий особенности влияния ЛВ на организм (типы и виды действия), их механизмы и локализацию действия, побочные и токсические эффекты, а также зависимость действия ЛВ от различных условий и факторов.

2.1. Виды лекарственной фармакотерапии

Рациональное лечение должно предусматривать устранение причины болезни (особенно при инфекционных заболеваниях), усиление защитно-приспособительных и компенсаторно-приспособительных реакций и одновременное угнетение патогенетических болезнетворных механизмов развития болезни.

Данные принципы лежат в основе 5 основных видов (типов) фармакотерапии:

1. *этиотропной*, направленной на устранение причины возникновения болезни (от греч. *aitia* – причина);
2. *патогенетической*, направленной на коррекцию механизмов развития болезни (от греч. *pathos* – страдание и *genesis* – происхождение);
3. *заместительной*, направленной на восполнение недостающих эндогенных веществ в организме;
4. *профилактической*, направленной на профилактику заболеваний;
5. *симптоматической*, направленной на устранение внешних проявлений болезни (симптомов, например, боли или температуры).

Соответственно ЛС можно разделить на этиотропные, патогенетические, симптоматические, профилактического действия и ЛС заместительной терапии.

Этиотропные ЛС – антибактериальные и синтетические химиотерапевтические препараты (например, тетрациклины, фторхинолоны, сульфаниламиды), угнетающие жизнедеятельность патогенных микроорганизмов, вызывающих инфекционные заболевания. К этой группе относят также антитоксические, образующие комплексы с некоторыми ядовитыми химическими соединениями.

К патогенетическим фармакотерапевтическим ЛС относят кардиотонические средства, восстанавливающие ослабленную при сердечной недостаточности деятельность сердца, антидепрессанты, устраняющие подавленное, угнетенное, тоскливое настроение или уменьшающие выраженность данного расстройства. Следует подчеркнуть, что наибольшую

часть имеющихся ЛС применяют для патогенетической терапии (антигипертензивные, диуретические, антиаритмические, гепатопротекторы, слабительные, желчегонные, урикозурические, анксиолитики и многие другие).

Симптоматические ЛС полностью устраняют или ослабляют отдельные симптомы, внешние признаки болезни, но не влияют на причины или патогенез развития болезни. Например, с помощью метамизола натрия устраняется головная или зубная боль, парацетамол снижает повышенную температуру тела.

Заместительные ЛС, как следует из названия, возмещают при отсутствии или уменьшении содержания в организме естественных компонентов. В данную группу входят лекарственные препараты гормонов, ферментов, кровезаменители, витамины, минеральные компоненты и т.п.

К ЛС профилактического действия относят прием витаминных препаратов, введение вакцин и сывороток, введение специфических иммуноглобулинов и др.

2.2. Типы действия лекарственных средств

Для ЛВ характерны специфические типы фармакологического действия: обратимое, необратимое, возбуждающее и угнетающее. При поступлении в организм ЛВ между ними и чувствительными структурами организма возникает несколько типов межмолекулярных химических связей. Возникающий тип межмолекулярной химической связи определяют полярностью и пространственным строением вещества. Мерой прочности возникающих связей является энергия связи, выраженная в количестве энергии (ккал), необходимой для ее разрыва, отнесенном к 1 молю вещества. Прочность ковалентной связи составляет 100-300 ккал/моль, водородной связи 2-5 ккал/ моль.

От прочности связи зависит продолжительность фармакологического действия. Менее прочные связи между ионами, имеющими разные заряды, или в результате электростатического притяжения или гидрофобного взаимодействия. Таким образом, если ЛВ связывается с чувствительными структурами организма при помощи ионных, вандерваальсовых, водородных или гидрофобных сил, его действие будет непродолжительным с обратимым типом действия. Именно поэтому некоторые ЛС действуют непродолжительно, в течение нескольких минут (эпинефрин, нитроглицерин). Действие других более продолжительно, измеряется часами или сутками (метамизол натрия, атропин).

Наиболее прочные – ковалентные связи, образующиеся по обменному или донорно-акцепторному механизму между двумя атомами за счет общей пары электронов. Возникновение таких связей характерно при действии на организм солей тяжелых металлов, бактерицидных химиотерапевтических средств и необратимых ингибиторов ацетилхолинэстеразы и др. Такие лекарства обладают необратимым типом действия. Необратимое действие

выражено также в глубоких структурных нарушениях клеток и в их гибели, например, при прижигании бородавок нитрат серебра.

Возбуждающий и угнетающий типы действия являются результатом взаимодействия лекарств с клетками и внутриклеточными образованиями тканей и органов, при которых возникает стимуляция или блокирование (ингибирование) различных рецепторов. Примерами возбуждающего типа действия могут быть эффекты психостимуляторов ЦНС (кофеин), адреномиметиков (фенилэфрин), слабительных (бисакодил). Примерами угнетающего типа действия могут служить эффекты миорелаксантов (пипекурония бромид), антигипертензивных (каптоприл), снотворных (нитразепам), холиноблокаторов (пирензепин).

Обратимость, необратимость возбуждающего или угнетающего типа действия ЛВ зависят: от режима дозирования ЛС, величины принимаемой дозы, частоты и длительности курсового применения.

2.3. Виды фармакологического действия лекарственных средств

Возможны различные виды фармакологического действия лекарств в зависимости от их свойств и природы происхождения, локализации действия.

По степени выраженности фармакологического эффекта и клинического проявления различают главное и побочное действие ЛС.

Главное действие – основное действие лекарственного препарата, ради которого его используют в клинической практике. Например, главное действие клонидина – антигипертензивное, для морфина характерно обезболивающее действие, дротаверин обладает спазмолитическим действием.

Наряду с главным у многих лекарственных препаратов проявляется *побочное действие*, которое может быть как положительным, так и отрицательным. Например, кислота ацетилсалициловая обладает двумя главными действиями – противовоспалительным и антиагрегантным, в зависимости от основного показания к применению. Другие виды его фармакологического действия (анальгезирующий, жаропонижающий) будут побочными положительными. Побочным отрицательным действием при любом назначении будет ulcerогенное действие (изъязвление ЖКТ). У морфина - угнетение дыхания, у клонидина – выраженная сонливость.

В зависимости от пути введения и локализации фармакологических эффектов различают резорбтивное, местное, рефлекторное действия.

Резорбтивное действие (от лат. *resorbio* – всасывание) развивается после всасывания в кровь и распределения по всему организму. Так действуют многие ЛВ: снотворные, анальгетики, антигипертензивные и др.

Местное действие развивается при непосредственном контакте лекарства с тканями организма, например с кожей, слизистыми оболочками. К местному действию относят и реакцию тканей (подкожной клетчатки, мышц и др.) на инъекцию лекарств. Так действуют раздражающие, местноанестезирующие, вяжущие, прижигающие и другие препараты.

Следует помнить, что при местном действии лекарств, особенно раздражающих, возбуждаются нервные рецепторы, и посредством нервной системы действие может распространяться на другие органы или на весь организм (рис.14).



Рис.14 – Местное и резорбтивное действие ЛС

Рефлекторное действие развивается на расстоянии от места первоначального контакта веществ с тканями, с участием всех звеньев рефлекторной дуги. Например, действие паров аммиака при обмороке. При вдыхании раздражаются чувствительные рецепторы слизистой оболочки носа, возбуждение по центростремительным нервам передается в ЦНС, обратно по центробежным нервам до легких и сосудов, восстанавливаются дыхание, сознание, повышается артериальное давление.

В зависимости от механизма связывания лекарств (активных метаболитов) с рецепторами или мишенями действие ЛС может быть прямым, косвенным (опосредованным или вторичным), избирательным (селективным), преимущественным, неизбирательным (общим).

Прямое действие оказывают препараты, прямо воздействующие на рецепторы. Например, адреномиметические средства (эпинефрин, фенотерол) непосредственно стимулируют адренорецепторы, адреноблокаторы (пропранолол, атенолол, доксазозин) их блокируют, препятствуя действию на рецепторы медиатора норадреналина и других катехоламинов, циркулирующих в крови; холиномиметические средства (пилокарпин) стимулируют периферические М-холинорецепторы мембран эффекторных клеток и вызывают такие же эффекты, как и при раздражении вегетативных холинергических нервов; холиноблокирующие средства (атропин, гиосцина бутилбромид, пирезепин) блокируют М-холинорецепторы и препятствуют взаимодействию с ними медиатора ацетилхолина (рис.15).

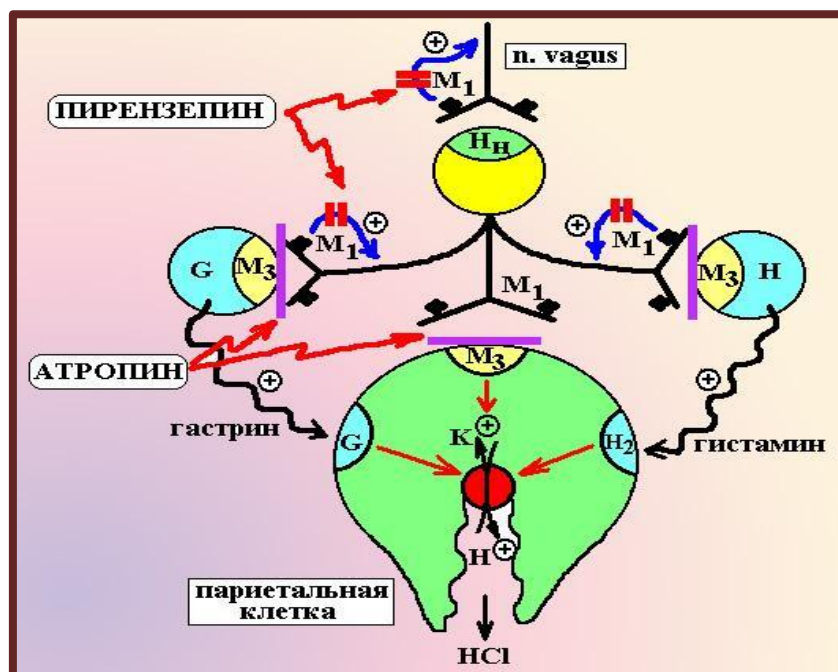


Рис.15 – Механизм действия холиноблокирующих средств

Косвенное действие возникает как следствие влияния лекарственного вещества, вторично, опосредованно при формировании конкретного фармакологического эффекта. Например, симпатолитики (резерпин) нарушает синтез и высвобождение медиатора из пресинаптической мембраны. Антихолинэстеразные средства (неостигмина метилсульфат) ингибируют фермент ацетилхолинэстеразу, препятствуя энзиматическому гидролизу медиатора ацетилхолина. Диуретический эффект сердечных гликозидов (кардиотонических средств) связан с повышением работы сердца, улучшением кровообращения и нормализацией функции почек.

Избирательное действие ЛВ обусловлено их сродством к рецептору или органу и зависит от химической структуры биологически активного вещества, от наличия в его структуре определенных функциональных групп. Например, сердечные гликозиды избирательно влияют на сердечную мышцу, окситоцин – на гладкую мускулатуру матки, сальбутамол избирательно влияет на β_2 -адренорецепторы бронхов и матки.

Неизбирательным действием обладают адреномиметик эпинефрин (связывается со всеми адренергическими рецепторами), атропин и платифиллин неизбирательно блокируют все типы М-холинорецепторов.

Обратимое действие – действие ЛВ, после прекращения которого функция органа возвращается к своему первоначальному состоянию. Например, при отмене антигипертензивных препаратов у больного, страдающего гипертонической болезнью, вновь будет отмечаться повышение артериального давления

Необратимое действие – например, ацетилсалициловая кислота в малых дозах (75-150мг) необратимо блокирует синтез тромбоксана в тромбоцитах (на весь период их жизни – 7 суток); возобновление запасов

тромбоксана возможно только при поступлении в кровь нового пула тромбоцитов из костного мозга

2.4. Нежелательное (отрицательное) действие лекарств на организм

Наряду с основными лечебными фармакологическими эффектами ЛС нередко могут оказывать отрицательные (нежелательные) действия на организм больного. Как правило, нежелательные проявления обусловлены передозировкой лекарств, неправильным режимом дозирования или введения, длительным приемом или резкой отменой препарата, патологией органов выведения и т.п. Различают несколько видов нежелательных действий лекарств.

Местное нежелательное действие – проявляется при прямом контакте ЛВ или средства, обладающего раздражающим действием, с кожей, подкожной жировой клетчаткой, слизистыми оболочками. Так, хлорпромазин (нейролептическое средство) оказывает раздражающее действие в месте введения, для устранения которого препарат выпускают в драже.

Ульцерогенное действие – проявляется раздражением и эрозивными поражениями слизистой оболочки, уменьшением выработки защитного слоя (муцина, слизи) и защитных факторов (бикарбонатов, PGE_1). Эрозивно-язвенные поражения и кровотечения возникают при приеме некоторых ЛС - ГК, нестероидных противовоспалительных средств (НПВС).

Дисбактериоз – нарушение подвижного равновесия состава естественной микрофлоры, в норме заселяющей слизистые оболочки ЖКТ, влагалища. Дисбактериоз – клинко-лабораторный синдром, сопутствующий острым и хроническим заболеваниям органов пищеварения, возникающий на фоне длительной антибактериальной терапии, употребления алкоголя и других неблагоприятных условий. Наблюдают качественные и количественные изменения состава микробных ассоциаций, нарушается антагонистическая активность микрофлоры, начинают активно развиваться условно-патогенные и патогенные микроорганизмы.

Индивидуальная несовместимость организма с ЛС может быть врожденной или приобретенной, проявляться в двух формах.

Идиосинкразия – врожденная индивидуальная непереносимость ЛВ. Она обусловлена отсутствием или снижением активности ферментов, разрушающих определенные химические группы. Идиосинкразия возникает при первом приеме вещества. Например, врожденная аномалия фермента псевдохоллинэстеразы удлиняет миорелаксирующее действие суксаметония йодида. Наследственная недостаточность глюкозо-6-фосфатгидрогеназы эритроцитов может вызвать гемолиз эритроцитов при использовании салицилатов, нитрофуранов, сульфаниламидов, антипсихотических средств. Часто при идиосинкразии появляются симптомы, сходные с аллергической реакцией (покраснение, сыпь), но при идиосинкразии отсутствует реакция антиген-антитело.

Аллергические реакции – одни из наиболее часто встречающихся отрицательных видов действия лекарственных средств. Многие ЛС (антибактериальные препараты, сульфаниламиды, препараты инсулина и др.) при попадании в организм людей с повышенной чувствительностью приводят к образованию и накоплению специфических антител. При повторных введениях таких ЛС происходит их взаимодействие с антителами, в результате возникают аллергические реакции антиген-антитело.

Аллергические реакции являются дозозависимыми!

Лекарственная аллергия – приобретенная повышенная чувствительность организма к ЛВ, обусловленная иммунной реакцией. Она протекает в виде аллергических реакций по немедленному или замедленному типам. К аллергическим реакциям немедленного типа относят крапивницу, отек Квинке (ангионевротический отек), поллинозы, бронхиальную астму, сывороточную болезнь, лекарственный анафилактический шок. Они возникают через несколько минут (20-30 минут) после приема ЛВ, при повторных курсах терапии.

Анафилактический шок – быстроразвивающаяся реакция организма на повторное введение ЛВ при повышенной чувствительности к данному ЛВ. Симптомы: боль за грудиной, отек гортани, спазм бронхов и удушье, снижение артериального давления и ослабление сердечной деятельности.

Иммунологически опосредованную повышенную чувствительность организма к экзогенным или эндогенным антигенам называют *сенсibilизацией* (от лат. *sensibilis* - чувствительный). Аллергические реакции замедленного типа развиваются через 24-48 ч и более, после повторного введения ЛВ, к которому имеется сенсibilизация организма. К ним относятся: лекарственная аллергия, вызывающая цитотоксический эффект в виде дерматитов, васкулитов, флебитов.

К отрицательным видам действия относят также *синдром отмены*, который проявляется обострением заболевания при внезапной отмене ЛВ. Синдром отмены наблюдают после прекращения приема гормональных препаратов (инсулина, глюкокортикоидов), антигипертензивных и некоторых психотропных средств.

Токсическое действие возникает при абсолютной или относительной передозировке ЛС, проявляется в значительном, иногда обратимом, нарушении функций отдельных органов или систем органов. Абсолютная передозировка бывает при повышении высших, суточных и курсовых доз, а относительная передозировка - при назначении средних (обычных) доз лицам с поражениями печени, почек, что сопровождается накоплением в организме средства (инактивация и выделение из организма замедляются). Хорошо известно токсическое действие стрептомицина, канамицина и неомицина на слуховой нерв.

Токсическое действие ЛВ, кроме общего и местного, подразделяют на органоспецифичное (нейро-, нефро-, гепато-, ототоксичность и т.д.).

При *нейротоксическом эффекте* повреждаются ткани нервной системы (ЦНС и периферической нервной системы). Примером

нейротоксического действия является повреждающее ЦНС действие местного анестетика прокаина и близкого к нему по химической структуре антиаритмического препарата I класса прокаинамида. При их внутривенном введении возможно развитие головокружения, парестезии (неприятные ощущения, чаще в конечностях, проявляются онемением, покалыванием, жжением, «ползанием мурашек» и т.д.), двигательного возбуждения и т.д. Антибактериальный препарат для лечения больных туберкулезом циклосерин может даже вызвать развитие психозов, галлюцинаций, псевдоэпилептических припадков. Другие противотуберкулезные препараты могут вызывать поражение периферических нервов, проявляющиеся нефритами.

Нефротоксический эффект – повреждение клубочкового аппарата или канальцевой системы нефрона почек, развивается после применения аминогликозидов, полимиксинов, некоторых цефалоспоринов.

Гепатотоксическое действие – повреждение паренхимы печени и нарушение ее метаболической и других функций при введении, например, тетрациклинов, рифампицина.

Ототоксический эффект связан с поражением восьмой пары черепно-мозговых нервов (слуховой нерв), приводит к снижению слуха (стрептомицин, неомицин).

Гематотоксическое и миелотоксическое (угнетающее кроветворение) действие оказывает большинство цитостатических средств, так как непосредственно уменьшает влияние на быстро размножающиеся ткани, в том числе на кроветворную систему (костный мозг). Таким эффектом обладают цитостатические противоопухолевые средства

При назначении ЛС беременным возможно их отрицательное действие на развитие плода. Наиболее серьезным является тератогенное и эмбриотоксическое действие.

Тератогенное действие (от греч. *teras* – урод) проявляется врожденными уродствами, развившимися в результате влияния некоторых ЛС на организм плода (наиболее опасный период с 3-й по 12-ю неделю беременности). Хорошо известна история применения в некоторых зарубежных странах успокаивающего и снотворного средства талидомида. У некоторых женщин, принимавших в первом триместре беременности талидомид, рождались дети, имевшие внешние уродства (отсутствие конечностей или их недоразвитие, дефекты желудочно-кишечного тракта и других органов). Известны случаи уродств от применения некоторых гормональных и антибактериальных препаратов. Для предупреждения тератогенного действия рекомендуют воздерживаться от приема ЛС в первые 3 месяца беременности, когда происходит закладка органов ребенка.

Эмбриотоксическое действие некоторых веществ заключено в нарушении развития эмбриона, процессов имплантации (1-2 неделя беременности) и образования плаценты (3-6 неделя). В результате эмбриотоксического действия беременность не развивается или заканчивается самопроизвольным абортом, что чаще развивается при

применении больших доз ЛС, проникающих через плаценту. Примером препаратов, обладающих эмбриотоксическим действием, могут служить каптоприл, метронидазол, тетрациклин, левофлоксацин и др.

Фетотоксическое действие связано с изменением функции органов и систем плода, а также обмена веществ в период с 9-й по 38-ю неделю.

Мутагенное действие связано со стойким повреждением зародышевой клетки в период эмбриогенеза и ее генетического аппарата (до 12 недель). Мутации могут проявляться в половых клетках, изменяя генотип потомства. Мутации в соматических клетках могут привести к развитию злокачественных образований (канцерогенное действие).

2.5. Механизмы действия лекарственных средств

Прием ЛС вызывает специфический фармакологический эффект, характерный для данного лекарства. Для того чтобы вызвать эффект ЛВ должно связаться с молекулярной «мишенью». В большинстве случаев мишенью бывает белковая молекула, но могут быть и нуклеиновые кислоты или липидные комплексы. Наиболее часто белки представлены рецепторами, ионными каналами, ферментами, транспортными белками.

Рецептор – макромолекулярный белок, который при взаимодействии с эндогенными или экзогенными агонистами вызывает клеточный ответ. Например, холинорецепторы могут распознавать и взаимодействовать с ацетилхолином, адренорецепторы – с норадреналином, гистаминовые рецепторы – с гистамином. Структурно схожие с медиаторами ЛС могут связываться с рецепторами и оказывать подобные эффекты. Способность рецептора избирательно реагировать только на определенные структурные участки вещества позволяет синтезировать избирательно действующие ЛВ, а также изменять их продолжительность и величину терапевтического эффекта, а в некоторых случаях устранять нежелательные побочные проявления.

Одинаковые по проявлению фармакологические эффекты лекарств могут реализовываться по одним и тем же механизмам или с помощью разных механизмов действия. ЛС, проявляющие одинаковый фармакологический эффект, объединяют в одну фармакологическую группу. Примером таких групп являются «Антигипертензивные ЛС», куда входят все ЛС, понижающие артериальное давление; «Антиаритмические» – ЛС, восстанавливающие ритмические сокращения сердца; «Антидепрессанты» – ЛС, снимающие подавленное, угнетенное состояние больных.

Передача информации от наружной к внутренней поверхности клеточной мембраны осуществляется посредством связывания ЛВ с одним из четырех типов рецепторов (рис. 16).

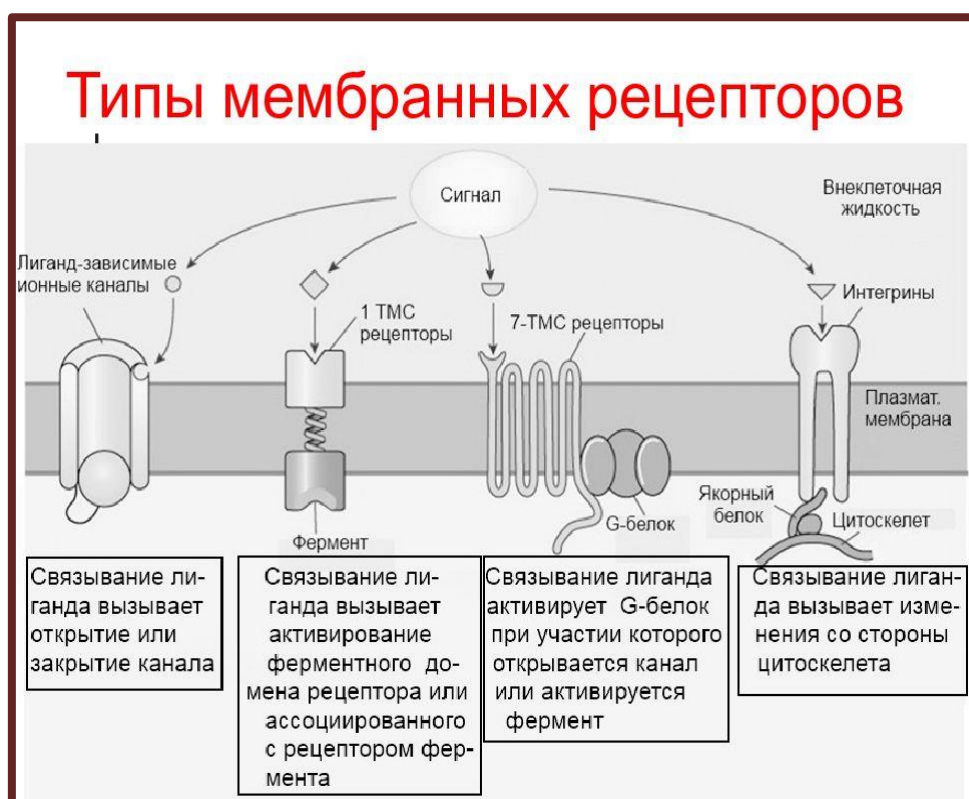


Рис.16 – Типы мембранных рецепторов

ЛВ, непосредственно связывающиеся со специфическими рецепторами и оказывающие прямое стимулирующее действие на них, называют **агонистами** (от греч. *agonistes* – соперник). Стимулирующее действие агониста на рецепторы может приводить к возбуждению или угнетению функции клетки. Существуют полные агонисты (вызывающие максимальный эффект), частичные агонисты (вызывающие неполный эффект) и агонисты-антагонисты (стимулирующие одни подтипы рецепторов и блокирующие другие подтипы). Ярким примером подобного действия служат наркотические анальгетики, среди которых полными агонистами являются морфин, тримеперидин, к частичным агонистам относят бупренорфин и к агонистам-антагонистам - буторфанол (является агонистом к-рецепторов и антагонистом μ -опиоидных рецепторов), сходными свойствами обладает и другой анальгетик.

ЛВ, связывающиеся с одним из участков рецептора и не вызывающие его стимуляцию, называют **антагонистами** (от греч. *antagonisma* – противодействие). Антагонизм может быть конкурентным и неконкурентным. В первом случае возникает конкуренция между ЛВ и естественным медиатором за связь с рецептором. ЛВ имеет большое сродство с рецептором, т.е. обладает достаточно высоким **аффинитетом** (от лат. *affinis* – родственный) или имеет высокую концентрацию в области специфического контакта с рецептором. Подобным образом действует антагонист наркотических анальгетиков налоксон. Высокая концентрация ЛВ с низким аффинитетом способна вытеснить из связи с рецептором вещество с

более высоким аффинитетом, концентрация которого значительно ниже. Конкурентные антагонисты используют в специфической антидотной терапии для устранения нежелательных токсических эффектов при передозировке или отравлении ЛС.

Неконкурентный тип взаимодействия возникает при отсутствии прямого взаимодействия лекарственной молекулы с тем же участком рецептора, что и медиатор, но происходит связывание с ним в совершенно другом участке рецептора, изменяя его пространственную конфигурацию. Так действуют бензодиазепины. Связываясь с бензодиазепиновыми рецепторами, входящими в макромолекулярный ГАМК-бензодиазепино-барбитуратный рецепторный комплекс, они повышают аффинитет ГАМК-рецепторов к ГАМК, что приводит к увеличению времени открытия хлорных каналов для ионов хлора и к усилению тормозного эффекта.

2.6. Дозирование лекарств, критерии эффективности и безопасности их применения

Проблема дозирования ЛС содержит два основных аспекта: эффективность и безопасность. Они же являются главными критериями качества изготовления и практического применения ЛС. Когда в медицинской практике говорят о дозах, обычно имеют в виду терапевтические дозы. Однако в интересах безопасности лекарственной терапии и с точки зрения судебно-медицинской практики следует иметь представление также о токсических и смертельных дозах.

Терапевтическая доза – доза ЛВ, способная вызвать ожидаемый фармакологический эффект у большинства больных.

Различают терапевтические (лечебные), токсические (вызывающие отравление), смертельные (летальные) дозы. Терапевтические дозы – дозы, при использовании которых обеспечивается эффективная и безопасная терапия. Терапевтические дозы различают в зависимости от использования количества лекарственного вещества на минимальные, средние и высшие.

Различают следующие виды доз:

- *разовую дозу* (*pro dosi*) – количество лекарственного вещества на один прием;
- *суточную* (*pro die*) – количество ЛВ на прием в течение суток;
- *курсовую* – количество ЛВ на курс лечения.

Например, химиотерапевтические ЛС (антибактериальные препараты, сульфаниламидные, фторхинолоны), как правило, назначают на 7 суток; противотуберкулезные препараты применяют от 0,5 до 1,5-2 лет; гормон инсулин пожизненно.

Дробные дозы – разовая доза, разделенная на несколько приемов. Например, для лечения трихомониаза назначают 2 г тинидазола. Принимать его следует дробно, по 0,5 г 4 раза в течение 1 ч через 15 мин. Доза 500 мг является дробной.

Пороговая доза – минимальная доза, способная вызвать первоначально регистрируемый фармакологический эффект.

Средняя (стандартная) терапевтическая доза – наиболее часто применяемая в клинической практике доза, выпускаемая в единице лекарственной формы и оказывающая оптимальное терапевтическое действие.

Поддерживающая доза – доза, применяемая для стабильного поддержания достигнутого фармакотерапевтического эффекта.

Ударная доза быстро создает максимальную концентрацию ЛВ в крови или органе. Ударная доза может равняться двум или трем разовым, но не превышать ВСД. Как правило, ее назначают для первого, реже последующих приемов ЛС.

Насыщающая доза – доза, применяемая для достижения терапевтической концентрации ЛВ в крови в заданный промежуток времени. При применении насыщающей дозы используют специальные схемы дозирования лекарства, которые обеспечивают развитие максимального фармакологического действия без проявления тяжелых нежелательных побочных эффектов.

Для ядовитых, наркотических и сильнодействующих веществ Государственная фармакопея установила высшие разовые дозы (ВРД) и высшие суточные дозы ВСД.

Высшие терапевтические дозы – дозы, к которым прибегают в исключительных случаях и которые, как правило, нельзя превышать без риска для жизни пациента.

ВРД – предельно допустимая доза для разового применения, установленная нормативными документами (фармакопейная статья).

ВСД – предельно допустимая доза для суточного применения, установленная нормативными документами. Превышение этих доз сопряжено с возможностью токсического действия ЛС на человека.

Высшие дозы – предупреждение о границе безопасности. Применение доз выше может нанести непоправимый вред здоровью больного. Дозы нельзя превышать без особой надобности и специальных мер предосторожности. Необходимые сведения о высших дозах имеются в Государственной фармакопее отдельно для взрослых и детей.

Отсутствие указаний о высших дозах для целого ряда ЛС можно объяснить тем, что либо такая доза по тем или иным причинам еще законодательно не установлена, либо тем, что ЛС имеет низкую токсичность и риск применения в таких дозах не очень велик. В любом случае указание на высшую дозу имеет силу только при условии одновременного указания способа введения.

Многие ЛС в терапевтических дозах оказывают не один, а несколько эффектов одновременно, и положительные, и отрицательные. Отрицательные (нежелательные) эффекты не всегда опасны – иначе препарат не мог бы быть лекарственным средством. Следовательно, побочные отрицательные

(нежелательные) эффекты проявляются наряду с главным и не являются серьезным препятствием для использования ЛС.

Побочное действие ЛС может возникать в любом диапазоне терапевтических доз, но сила эффекта будет зависеть от дозы: чем больше доза, тем сильнее нежелательный эффект. Так, болеутоляющее действие морфина при длительном применении сопровождается отрицательным побочным действием, спазмом сфинктеров кишечника (запор, обстипация как результат). В дозах, превышающих высшую, морфин может угнетать дыхательный центр, что служит яркой иллюстрацией его токсического действия. С увеличением дозы угнетение усиливается вплоть до смерти от асфиксии. При использовании строфантина К могут развиваться чрезмерное угнетение атриовентрикулярной проводимости миокарда и расстройство ритма, опасное для жизни больного, в связи с чем прекращают лечение сердечными гликозидами. Таким образом, нетрудно уяснить разницу между побочным и токсическим действием.

Побочное действие сопровождает терапевтическое действие ЛС. Токсическое действие препаратов развивается вследствие их передозировки, что может быть как абсолютным (превышение высшей дозы), так и относительным – у больных с плохой переносимостью ЛС. Так, у больных с заболеваниями сердца, с низким уровнем калия в плазме крови даже средние дозы строфантина К или других сердечных гликозидов могут вызвать опасные для жизни аритмии (фибрилляцию желудочков).

В отношении ядов и сильнодействующих ЛС, особенно предназначенных для лечения тяжелых заболеваний, важно знать, в каких пределах можно назначать дозу без особого риска утраты эффективности и безопасности: уменьшение дозы чревато исчезновением лечебного эффекта, повышение – токсическими проявлениями, вплоть до летального исхода. Дозы устанавливают экспериментально на животных и проверяют на двух или нескольких видах животных. Дозы, значительно превышающие максимальные терапевтические и вызывающие гибель экспериментальных животных (летальный исход), называют летальными. В экспериментальной медицине существует понятие «диапазон летальных доз» – диапазон высоких доз, в пределах которого может развиваться летальный исход. Обозначение доз: LD_{20} , LD_{50} , LD_{75} , LD_{100} , нижний индекс 20, 50, 75, 100 – процент погибших в эксперименте животных после приема конкретной дозы вещества.

Терапевтическая широта действия – диапазон доз от минимальной до максимально терапевтической, в пределах которых обеспечиваются эффективность и безопасность лекарственного лечения. Понятно, что чем больше терапевтическая широта, тем безопаснее лекарство и больше возможностей для регулирования режима дозирования ЛВ (и наоборот).

При изучении новых фармакологических препаратов на животных определяют экспериментальный показатель – **терапевтический индекс (ТИ)**. ТИ – отношение доз, в числителе доза, вызывающая гибель 50% взятых

в опыт животных (LD_{50}), к дозе, дающей ожидаемый фармакологический эффект действия (ED_{50}), также у 50% животных:

$$ТИ = LD_{50} / ED_{50}$$

Индекс терапевтического действия – критерий безопасности для применения данного ЛС. Для больных его рассчитывают как отношение высшей терапевтической дозы к пороговой терапевтической дозе:

$$ТИ = \text{Доза высшая терапевтическая} / \text{Пороговая терапевтическая доза.}$$

Дозы выражают в весовых, объемных и условных единицах. Оценку активности (ЕД) лекарственных препаратов производят на лягушках, кошках и обозначают ЛЕД и КЕД соответственно. Существуют также международные единицы действия (МЕ).

2.7. Факторы, влияющие на эффективность и безопасность действия лекарственных средств

Чувствительность людей к лекарственным средствам различна. Она зависит от индивидуальных особенностей организма, пола, возраста, массы тела, патологического состояния и других факторов. Люди одного и того же пола, возраста, массы тела могут неодинаково реагировать на одну и ту же дозу какого-либо ЛС. Иногда развивается чрезмерная и извращенная реакция на ЛС – идиосинкразия. Идиосинкразия зависит от врожденного недостатка ферментов, принимающих участие в метаболизме (биотрансформации) ЛС.

Индивидуальные особенности применения ЛС

Выраженность фармакологического эффекта зависит от возраста больного. В детском возрасте, особенно у новорожденных и детей до 1 года, повышена чувствительность к лекарственным веществам, что обусловлено недоразвитием ЦНС, повышенной проницаемостью гематоэнцефалического барьера, недостаточностью многих ферментных систем, функций печени, почек и др. Именно поэтому ряд лекарственных препаратов (морфин, кодеин, группа тетрациклина и др.) детям раннего возраста назначать запрещено.

Дозу лекарственных препаратов, которые применяются в педиатрической практике для детей разного возраста, можно рассчитать двумя способами.

- Доза ребенка = (масса ребенка ÷ 70 кг) × доза взрослого.
- Доза ребенка = (возраст ребенка ÷ 24) × доза взрослого.

Чувствительность организма к лекарственным веществам повышена в пожилом и старческом возрасте. В эти возрастные периоды отмечается снижение интенсивности метаболизма ЛВ, скорости выведения их почками. Больным такого возраста лекарства назначают в меньших дозах: 1/2 или 1/3 дозы для взрослых.

Осторожно следует назначать ЛС женщинам в период кормления грудью, особенно те, которые легко проникают в грудное молоко и,

следовательно, в организм ребенка. Например, назначенный матери бензилпенициллин может вызвать аллергические реакции, антикоагулянт варфарин - повышенную кровоточивость у ребенка. Весьма часто ЛВ вызывают аллергические реакции: крапивницу, сывороточную болезнь, бронхиальную астму, гепатит, анафилактический шок и др.

Действие ЛС зависит от массы тела. Для детей до двух лет в ряде случаев указывают дозу на 1 кг массы тела. Так, эритромицин назначают в дозе 0,005 г/кг на прием.

Патологические состояния организма изменяют действие ЛС. При заболеваниях печени снижается интенсивность метаболических процессов ЛВ, а при заболеваниях почек замедляется их выведение из организма. Как правило, вещества стимулирующего типа сильнее проявляют свое действие при угнетении функций того органа, на который они воздействуют, и, наоборот, угнетающие вещества сильнее действуют на фоне возбуждения.

Среди внешних факторов можно выделить лекарственную форму и путь введения; рациональный прием в зависимости от состава и времени приема пищи; физические факторы окружающей среды (метеорологические условия, сезонные колебания, магнитные поля). Многочисленные клинико-экспериментальные наблюдения убедительно показывают, что терапевтическая концентрация в организме ЛВ, относящихся к различным фармакологическим группам, в значительной мере зависит от типа лекарственной формы. При сравнительной оценке порошков, таблеток, суппозиториев, растворов, ректальных мазей установлена существенная разница в скорости всасывания и времени пребывания в организме этих лечебных препаратов и их метаболитов. Так, левомепромазин, назначенный в виде суппозиториев, поступает в кровь больных спустя 10-15 минут, а принятый в той же дозе в виде таблеток ни у одного из пациентов не был обнаружен в течение 30 минут. Выделение левомепромазина с мочой также значительно увеличено у больных, которые получают препарат в виде суппозиториев.

2.8. Хронофармакологические аспекты применения лекарств

Хронофармакология – часть фармакологии, изучающая зависимость действия ЛС от времени введения их в организм.

Хронофармакология – раздел хронобиологии, изучающий закономерности взаимодействия ЛВ с организмом с учетом биоритмов физиологических и биохимических процессов, а также временных связей организма с окружающей средой.

Хронофармакология устанавливает принципы и правила рационального применения ЛС с учетом биоритмов отдельных систем организма, времени суток, сезонов года, других ритмов, а также ищет ЛС и схемы применения для их профилактики и лечения нарушенных биоритмов (десинхроз).

Хронофармакология призвана оказывать помощь врачам в повышении эффективности фармакопрофилактики и фармакотерапии. Она основана на знаниях биологических ритмов суточных (циркадных), сезонных, а также индивидуальных периодов развития (внутриутробный, детский, юношеский, зрелый, старческий).

Примером ритмического процесса, существующего на протяжении многих лет эволюции, является ритм температуры тела. У здорового человека самая низкая температура тела ночью, к утру она постепенно повышается и достигает максимума к 18 ч. Ритм температуры тела отражает ритмическую деятельность многих систем организма: функцию ЦНС, эндокринных желез, сердечно-сосудистой системы.

По клиническим данным, большинство родов начинается с 23:00 до 3:00, наименьшее - с 11:00 до 15:00. Приуроченность родов к ночи можно объяснить активизацией в этот период деятельности задней доли гипофиза и выделением гормона окситоцина, стимулирующего мышцы матки.

Гормональные препараты коры надпочечников (глюкокортикоиды) и их синтетические заменители с учетом хронофармакологических принципов рационально применять в утренние часы (6-9 ч), когда повышен выброс естественных гормонов, что позволяет получить максимальный фармакологический эффект при применении наименьших доз.

Наряду с тем, что многие заболевания возникают в результате нарушения биологических ритмов, обнаружена определенная ритмичность в появлении симптомов ряда заболеваний. Известно, что у больных эпилепсией наблюдают суточные ритмы судорожных припадков: чаще припадки возникают в 6:00-7:00, в 11:00-12:00 и в 22:00-23:00. У них обнаружены также сезонные ритмы обострения судорог. Так, наиболее часто судороги возникают в весенний период.

Известны сезонные колебания фармакокинетических процессов ЛС. В весенне-летний период в организме человека более чем в 2 раза возрастает ацетилирование сульфаниламидов, которое приводит к выпадению их в виде кристаллов в почках и закупорке мочевых путей.

Учет хронофармакологических закономерностей имеет важное значение для практической медицины, так как оптимальное время приема ЛС может в определенной мере повысить и безопасность фармакотерапии. Знание суточных, сезонных и других биоритмов у конкретного пациента дает возможность с помощью меньших, чем обычно, доз лечить то или иное заболевание, значительно повышая клинический эффект при минимальном отрицательном действии. Например, установлено, что стойкий антигипертензивный эффект препарата клонидин при традиционном лечении наступает на 10-е сутки, а при хронотерапии – на 4-е сутки. При этом разовая, суточная и курсовая дозы были почти в 2 раза меньше обычных. Кроме того, частота осложнений у больных, леченных в соответствии с принципами хронофармакологии и хронотерапии, была в 5-6 раз меньше.

2.9. Явления, возникающие при повторном введении лекарств

При повторном введении ЛС могут возникать различные явления. Действие ряда ЛС при повторном применении не меняется, их можно применять длительно, без риска получить осложнение. Однако повторное назначение некоторых ЛС может приводить к усилению, ослаблению или извращению эффектов. При этом наблюдают кумуляцию, привыкание, лекарственную зависимость.

Кумуляция (от лат. *cumulatio* – увеличение, скопление) – процесс накопления препарата. Длительное применение кумулирующих веществ связано с риском передозировки.

Кумуляция может быть обусловлена накоплением ЛВ в организме – *материальная кумуляция* (например, кумуляция сердечного гликозида дигоксина). Сердечные гликозиды прочно связываются с белками плазмы крови и длительно циркулируют в организме больного. Введение очередных порций лекарства повышает концентрацию дигоксина выше терапевтической, что способствует развитию токсического действия.

Функциональная кумуляция – зависящее от изменения состояния организма накопление эффекта, а не ЛВ. Примером может служить суммация нейротропных эффектов этилового спирта, которая не связана со временем приема алкоголя и его концентрацией в крови, а проявляется в виде психомоторных нарушений, называемых алкогольным делирием («белая горячка»).

Особенно часто кумуляция развивается при недостаточности функции печени и почек. У детей до трех лет функции этих важнейших органов еще недостаточны, поэтому явления кумуляции возникают легче, чем у взрослых. При назначении препаратов детям следует учитывать более длительный период полужизни веществ в их организме по сравнению с таковым у взрослых. В то же время в любом возрасте заболевания печени и почек способствуют кумуляции веществ. При заболеваниях печени кумулируют те вещества, которые подвергаются в ней метаболизму (дигоксин, ГК и др.).

При заболеваниях почек кумулируются вещества, преимущественно или в значительной степени выделяющиеся почками в неизменном виде (фенобарбитал, хлорпромазин и другие антипсихотические средства, морфин, кодеин, строфантин К, дигоксин, ацетазоламид, салицилаты, гидрохлоротиазид, большая группа антибактериальных препаратов). Именно поэтому больным с недостаточностью выделительной функции почек ЛВ следует назначать с осторожностью в меньших дозах и увеличивать промежутки между приемами.

Привыкание или толерантность (от лат. *tolerantia* – терпение) – уменьшение специфического фармакологического действия ЛС при их повторном введении характерно для многих ЛВ: болеутоляющих, антигипертензивных, слабительных средств и др. Как правило, привыкание к ЛС развивается медленно, в течение нескольких дней или недель, реже – быстрое привыкание в течение нескольких часов или одних суток.

Форма привыкания, развивающаяся в пределах нескольких часов, одних суток - *тахифилаксия* (от греч. *tachys* - быстрый, *phylaxis* - защита). Ярким примером тахифилаксии может служить снижение гипертензивного эффекта эфедрина при повторных введениях. При введении эфедрина отмечают отчетливое повышение артериального давления, а последующие инъекции эфедрина в тех же дозах дают более слабый эффект.

Механизмы развития толерантности различны. Одной из частых причин привыкания является усиление метаболизма того или иного вещества. Другими причинами могут быть уменьшение чувствительности специфических рецепторов и ускорение выведения из организма. Данный механизм доминирует в развитии привыкания к барбитуратам. Возникновение толерантности к фосфорорганическим соединениям обусловлено снижением чувствительности холинорецепторов.

Лекарственная зависимость – непреодолимое стремление к повторному приему данного лекарственного препарата. Зависимость чаще развивается к лекарствам, вызывающим состояние эйфории.

Эйфория (от греч. *Euphoria*: «*eu*» - хорошо, «*phero*» - переношу) - неоправданное реальной действительностью благодушие, повышенно-радостное настроение, сочетающееся с недостаточно критической оценкой своего состояния. Вещества, вызывающие лекарственную зависимость, относят к группам наркотических анальгетиков (морфин, кодеин и их синтетические заменители); веществ из растительного сырья: каннабис (марижуана, гашиш); галлюциногенов (ЛСД), стимуляторов ЦНС (амфетамин); производных барбитуровой кислоты (фенобарбитал); социально опасных веществ: алкоголь, никотин.

Лекарственная зависимость может быть психической, физической либо той и другой одновременно.

Психическая зависимость – состояние, при котором ЛС вызывает чувство удовлетворения и психического подъема и которое требует периодически возобновляемого или постоянного введения ЛВ для того, чтобы испытать удовольствие или избежать дискомфорта.

Физическая зависимость – адаптивное состояние, которое проявляется в интенсивных физических расстройствах. Отмена ЛС приводит к тяжелым нарушениям функций многих систем организма.

Подобные расстройства, возникающие при отмене препарата, получили название «*абстиненция*» (от лат. *abstinentia* – воздержание). При лекарственной зависимости к различным веществам абстиненция проявляется по-разному, с разной степенью выраженности. Прекращение приемов морфина в таком случае вызывает крайне тягостное состояние, сопровождающееся депрессией, нарушениями деятельности сердечно-сосудистой системы, пищеварительного тракта, слезотечением, тремором (дрожанием), потливостью, чиханием и т.д. Наиболее тяжело лекарственная зависимость протекает при сочетании физической, психической зависимости и толерантности, т.е. при полной триаде. При морфинной и алкогольно-

барбитуратной зависимости развивается триада, а при фенаминовой, лизергиновой и кокаиновой преобладает психическая зависимость.

Понятие «наркомания» применимо только в тех случаях, когда болезнь вызвана злоупотреблением средств, являющихся наркотиками.

Термин «токсикомания» применяют для определения патологических состояний, вызванных злоупотреблением промышленных ядов и химических веществ. К промышленным ядам относят растворители (толуол, ацетон, тетрахлорметан), органические красители, лаки, клеи промышленные и бытовые, крем для обуви (гуталин); аэрозольные бытовые репелленты (аттрактанты, инсектициды) – хлорофос, карбофос, метафос, тиофос и другие фосфорорганические соединения.

Лечение зависимости наркотическими веществами (наркомании) и токсическими веществами (токсикомании) является сложной социальной и медицинской проблемой.

Одновременное или последовательное применение нескольких ЛС может приводить к усилению, ослаблению, отсутствию или извращению терапевтического действия, появлению или усилению побочного нежелательного эффекта.

Полипрагмазия (от греч. *poly* – много, *pragma* – действие) – комбинированное применение нескольких ЛС. Сочетание ЛВ, в результате которого возникают нежелательные негативные проявления, считают нерациональным, терапевтически неоправданным.

При применении нескольких ЛС одновременно или последовательно необходимо помнить об их взаимном влиянии друг на друга. Под взаимодействием ЛС понимают процесс, в результате которого происходят качественные или количественные изменения взаимодействующих веществ или их фармакологических эффектов.

2.10. Взаимодействие лекарственных средств

Различают фармацевтическое и фармакологическое взаимодействие ЛС.

Фармацевтическое взаимодействие ЛС происходит на этапе приготовления лекарственных форм, хранения и транспортировки ЛС. При этом может происходить изменение физико-химических свойств ЛВ, снижение или полное исчезновение терапевтического эффекта лекарственной комбинации, образование токсичного вещества. Фармацевтическое взаимодействие, в результате которого образуются отсыревающие смеси, опалесцирующий раствор, происходит расслоение эмульсий или выпадает осадок и тому подобное, приводит к невозможности дальнейшего применения лекарства.

При лечении многих заболеваний назначают одновременно или последовательно (через небольшой промежуток времени) два или несколько лекарственных препаратов. Четкие представления о видах взаимодействия ЛС позволяют добиться желаемого терапевтического эффекта,

скорректировать нежелательные последствия для больного. При попадании в организм больного они могут подвергаться фармакологическому взаимодействию в процессе фармакокинетики и фармакодинамики.

2.10.1. Фармакодинамическое взаимодействие

Фармакодинамическое взаимодействие возникает на этапе развития фармакологического эффекта. В результате фармакодинамического взаимодействия ЛВ изменяется взаимно (односторонне) спектр или выраженность основных либо побочных фармакологических эффектов действия взаимодействующих веществ. Фармакодинамическое взаимодействие можно наблюдать между препаратами одной или нескольких фармакологических групп. Результаты взаимодействия лекарственных препаратов, выпускаемых под разными фирменными торговыми наименованиями, соответствуют результатам взаимодействия между конкретными лекарственными веществами, входящими в их состав. Результаты взаимодействия ЛВ из разных фармакологических групп ассоциативно переносят на их фармакологические группы, в которые они объединены по близости химической структуры, механизму или спектру фармакологического действия.

Фармакодинамическое взаимодействие ЛВ может проявляться как однонаправленный, так и разнонаправленный процесс реализации фармакологических эффектов. При взаимодействии двух или нескольких однонаправленно действующих лекарственных веществ наблюдают усиление фармакологического эффекта с суммированием или потенцированием конечного результата. Использование нескольких лекарственных средств широко применяют в комбинированной терапии для лечения больных с различными заболеваниями (сердечно-сосудистой и пищеварительной систем, при эндокринной патологии, туберкулезе, диабете, при нарушениях баланса витаминов, водно-электролитного обмена и др.).

Разнонаправленно действующие вещества уменьшают терапевтический эффект или полностью устраняют фармакологические эффекты взаимодействующих ЛС, образуя при этом неактивные соединения. Антагонистические взаимоотношения ЛС используют при передозировке лекарств, при острых и хронических отравлениях в специфической антидотной терапии. Данные принципы заложены и в методы активной детоксикации организма при ургентных (неотложных) состояниях.

Комбинирование двух или нескольких ЛС преследует следующие цели: получение более выраженного лечебного эффекта; увеличение продолжительности фармакологического эффекта; снижение дозировок, входящих в комбинацию препаратов; уменьшение нежелательного действия одного из взаимодействующих ЛС; коррекцию (исправление) нежелательного действия основного ЛС; усиление выведения препарата (препаратов) из организма; повышение фармакоэкономической эффективности (уменьшение стоимости лечения).

Примеры фармакодинамического взаимодействия лекарственных веществ

Фармакодинамическое взаимодействие – процесс или результат взаимодействия одного или нескольких ЛВ, при котором изменяются механизм действия и (или) степень выраженности и спектр фармакологических эффектов. Взаимодействие может происходить на уровне рецепторов, физиологических систем организма, эффекторных систем клеток и органов. При одновременном или последовательном приеме нескольких лекарственных средств можно наблюдать усиление или ослабление фармакологического эффекта.

ЛС, действующие односторонне и взаимно усиливающие фармакологические эффекты друг друга, вызывают развитие **синергизма** (от греч. *synergeia* - содружество).

Различают несколько видов синергизма:

- аддитивный (суммированный),
- потенцированный,
- прямой,
- косвенный.

Аддитивным (суммированным) синергизмом называют эффект взаимодействия двух ЛВ, равный сумме эффектов действия этих веществ порознь. При одновременном применении двух снотворных можно получить усиление снотворного действия каждого из них, применяемого в режиме монотерапии. Принято считать, что аддитивным синергизмом обладают ЛС с одинаковым механизмом действия. Когда действие синергистов направлено на один и тот же клеточный субстрат, то синергизм называют истинным (прямым). Например, использование двух или нескольких ненаркотических анальгетиков, наркотических или снотворных средств.

Потенцированным синергизм – если действие комбинации веществ превосходит сумму эффектов отдельных веществ. Например, нейролептик хлорпромазин потенцирует действие фенobarбитала. Потенцирование дают ЛС с разными механизмами действия. При действии синергистов на различные рецепторы и системы наблюдают косвенный или непрямой синергизм. Например, при применении нейролептанальгезии или при транквилианальгезии.

Действие лекарственных средств может быть противоположным.

Антагонизм – взаимодействие между двумя или несколькими ЛС, в результате которого уменьшаются или полностью устраняются фармакологические эффекты одного из них или всех взаимодействующих ЛС, при этом могут снижаться побочные эффекты.

Явление антагонизма используют для борьбы с отравлениями или для понижения побочных эффектов одного или нескольких лекарств. Различают несколько видов антагонизма.

Физический антагонизм возникает в результате адсорбции веществ на поверхности адсорбентов (активированный уголь, белая глина, белок).

Вяжущие и адсорбирующие действия замедляют всасывание других средств. В желудочно-кишечном тракте могут образовываться неактивные комплексы разных веществ, например тетрациклины с препаратами железа, кальция, алюминия, магния.

Химический антагонизм наступает при химическом взаимодействии веществ и последующем образовании фармакологически неактивных метаболитов. Химически действующие антагонисты называют *антидотами* (от греч. *antidoton* - противоядие). Например, щелочи применяют при отравлении кислотами. Содержащиеся в унитиоле сульфгидрильные группы связывают ионы тяжелых металлов, сердечные гликозиды и другие вещества, при их передозировке. Тем самым ослабляется и устраняется их влияние на ферменты и рецепторы тканей.

Одновременное проявление физического и химического антагонизма можно проиллюстрировать примером применения протамина сульфата при передозировке гепарина натрия (прямой антикоагулянт). Белок протамин адсорбирует гепарин натрия, образуя с ним стабильный комплекс, и за счет своих основных свойств нейтрализует гепарин натрия, содержащий остатки глюкуроновой кислоты.

Прямой функциональный антагонизм проявляется в возникновении противоположных (разнонаправленных) эффектов при действии двух или нескольких ЛВ на одни и те же клетки, рецепторы или ткани исполнительных органов. Антагонистами наркотических и снотворных средств являются возбуждающие вещества.

Различают односторонний и двухсторонний антагонизм.

Односторонний антагонизм возникает тогда, когда действие одного из веществ снимает действие другого, но не наоборот. Эффект пилокарпина (сужение зрачка) снимают действием атропина (расширение зрачка), но не наоборот.

Двусторонний антагонизм реализуется тогда, когда любое из двух ЛВ нейтрализует действие другого вещества, т.е. происходит взаимная инактивация веществ. Примером может служить взаимодействие кислоты с щелочью. Конкурентный функциональный антагонизм является разновидностью прямого антагонизма. При конкурентном антагонизме между веществами происходит борьба за связь с рецепторами. Фармакологический эффект взаимодействующих веществ связан с воздействием на одни и те же рецепторы. Наиболее известным примером является использование налоксона при отравлении морфином. Происходит конкурентное вытеснение морфина из опиоидных рецепторов.

Косвенный функциональный антагонизм (непрямой) – противоположное (разнонаправленное) действие двух или нескольких ЛВ на один и тот же орган или систему органов, проявляющееся через их воздействие на разные биохимические процессы, рецепторы или ткани. При передозировке ингибиторов холинэстеразы (неостигмина метилсульфат и др.) или отравлении фосфорорганическими соединениями (хлорофос, карбофос и др.) в качестве антидота применяют атропин. Ингибиторы

холинэстеразы накапливают медиатор ацетилхолин, действующий на М- и Н-холинорецепторы. Атропин блокирует только М-холинорецепторы, препятствуя развитию эффектов их возбуждения. Для полной ликвидации последствий отравления необходимо дополнительное введение реактиваторов холинэстеразы.

2.10.2. Фармакокинетическое взаимодействие лекарственных средств

Фармакокинетическое взаимодействие возникает, если под влиянием одного ЛВ изменяется характер всасывания, выведения, распределения, терапевтическая концентрация в крови и метаболизм другого вещества или степень активности его метаболитов. Концентрация препарата может изменяться пропорционально изменению скорости и степени его всасывания, распределения, биотрансформации (метаболизма) и выведения из организма.

Фармакокинетическое взаимодействие ЛВ происходит в результате влияния одного из лекарств на двигательную активность моторики ЖКТ (возбуждение или ее замедление), при изменении величины рН и ферментативной активности содержимого ЖКТ, при изменении мембранных транспортных систем кишечника или микросомальной ферментативной активности печеночных клеток. Распределение может в значительной степени определяться состоянием гемодинамики органов и тканей. Так, у пациентов с сердечной недостаточностью снижен кровоток в печени и почках, в результате чего действие диуретических препаратов (салуретиков) может быть снижено.

Попадая в кровь, ЛВ связываются с белками крови (альбуминами, липопротеинами, кислыми α_1 -гликопротеинами, γ -глобулинами). Степень сродства с белками влияет на объем распределения лекарств, может повлиять на характер и выраженность действия препарата. Одни препараты имеют высокую степень связывания с белками плазмы крови на 90% и более (например, диазепам, верапамил, пропранолол, небивалол, ацетилсалициловая кислота, фуросемид, омепразол, тербинафин, изониазид, недокромил и др), другие обладают низким сродством с белками (офлоксацин, прокаинамид связываются на 15-25%; кофеин, дигоксин, каптоприл - на 25-30%, этамзилат, атенолол - на 5-15%) либо практически находятся в свободном состоянии. ЛВ оказывает терапевтический (лечебный) эффект только в свободном, несвязанном состоянии; находясь в комплексе с белками, оно подвергается всасыванию, транспорту, распределению, депонированию и лишено фармакологической активности.

Взаимодействие ЛВ в процессе биотрансформации, как правило, осуществляется под действием микросомальных ферментов печени. Некоторые ЛС способны изменять активность ферментов и влиять на фармакологические показатели. При индукции микросомальных ферментов печени (фенобарбиталом, рифампицином, диазепамом, дифенгидрамином, кофеином) уменьшается продолжительность циркуляции совместно

принятых ЛВ в крови, усиливается их метаболизм, увеличивается экскреция препаратов и их метаболитов, ослабляются побочные эффекты, но самое существенное - одновременно снижается терапевтический эффект. Противоположное действие оказывают ингибиторы микросомальных ферментов печени (циметидин, индометацин, хлорамфеникол, тетрациклин), одновременный прием с которыми может приводить к передозировке лекарств или усилению проявлений нежелательных реакций.

Экскреция многих лекарств осуществляется через почки, поэтому существенную роль играют почечный кровоток, скорость клубочковой фильтрации, степень ионизации молекул лекарства, значения рН мочи (кислая или слабощелочная) и реабсорбции (обратное всасывание) в почечных канальцах. Установлено, что ионизированные слабые основания и слабые кислоты плохо проходят через почечный эпителий, следовательно, они не реабсорбируются и выводятся из организма. На этом свойстве основано усиление выведения препаратов из организма при применении лекарств кислого характера (моча подщелачивается), а передозировка препаратов щелочного характера требует закисления мочи.

Знания фармакокинетических процессов того или иного препарата в организме больного позволяют изменить режим дозирования, уменьшить дозу, принимать препараты отдельно, изменить интервал между введениями, отменить один из препаратов или заменить на другой, нивелировать нежелательные эффекты, предупредить возможное повышение концентрации лекарственного вещества в крови или его метаболитов.

Примеры фармакокинетического взаимодействия лекарственных веществ

Результаты взаимодействия ЛВ в процессе всасывания из ЖКТ

Изменение величины рН. С практической точки зрения особое значение имеет изменение процесса всасывания ЛВ под влиянием антацидных средств. Их применение приводит к повышению рН содержимого желудка, когда степень ионизации медикаментов (слабых кислот) повышается. Липидные слои мало проницаемы для ионизированных соединений, прохождение таких ЛС через мембраны замедляется, чем объясняется снижение резорбтивного действия ацетилсалициловой кислоты, отмечаемое при сочетанном применении с антацидными средствами. Кроме того, действие сульфаниламидов, нитрофуранов, противомаларийных и ацетилсалициловой кислоты ослабляется, если их назначить вместе с антисекреторными ЛС, тормозящими секрецию соляной кислоты в желудке (ранитидин, фамотидин, пирензепин, омепразол, ланзапразол, рабепразол и др).

Образование невсасывающихся комплексов. Антацидные средства снижают абсорбцию многих ЛС, применяемых совместно, так как содержащиеся соли висмута, алюминия, кальция и магния образуют невсасывающиеся комплексы. Примерами могут служить одновременный прием антацидов с химиотерапевтическими средствами (антибактериальные

препараты тетрациклинового ряда, фторхинолоны, противогрибковые, противотуберкулезные средства). Антацидные средства нежелательно одновременно применять с гастропротекторами (сукральфатом, висмута трикалия дицитратом), так как результатом взаимодействия будет взаимное снижение противовоспалительной активности.

Влияние ЛВ на моторику ЖКТ. Основная часть ЛВ всасывается в проксимальной части тонкого кишечника. Поэтому от скорости эвакуации содержимого желудка зависят время наступления лекарственного эффекта и его интенсивность. М-холиноблокаторы (атропин) и наркотические анальгетики (морфин, препараты кодеина) замедляют опорожнение желудка, что может стать причиной более длительного контакта медикамента (например, ацетилсалициловой кислоты) со слизистой оболочкой, приводя к ее раздражению и увеличению риска изъязвления слизистой оболочки желудка. Напротив, действие применяемых внутрь препаратов железа и сердечных гликозидов (дигоксина) в результате замедления перистальтики кишечника, вызываемой м-холиноблокаторами, возрастает, так как в этом случае ЛВ контактируют со слизистой оболочкой кишечника в течение более длительного времени, способствуя более полному их всасыванию.

Влияние ЛВ на мембранные транспортные системы кишечника. Всасывание многих ЛВ зависит от активности ферментов и состояния транспортных систем мембран эпителия кишечника. Блокада транспортных систем кишечника характерна для действия фенитоина, который тормозит всасывание фолиевой кислоты; при длительном применении препарата у некоторых больных развивается мегалобластическая анемия.

Взаимодействие ЛВ в процессе их распределения в организме

После всасывания ЛВ с током крови разносится по всему организму, поэтому их распределение может в значительной степени определяться состоянием гемодинамики органов и тканей. Например, у пациентов с сердечной недостаточностью снижается кровоток в печени и почках, в результате чего действие салуретиков может быть снижено. ЛВ, попадая в кровь, связываются с белками крови (альбуминами, липопротеинами, кислыми α_1 -гликопротеидами, γ -глобулинами). Степень связывания может определять характер действия препарата. Так, существенные различия в скорости наступления и продолжительности эффекта строфантина К и дигитоксина в значительной мере состоят в том, что первый с белками плазмы связывается слабо (2%), а большая часть дигоксина (50%) образует комплекс с альбуминами.

Взаимодействие ЛВ в процессе биотрансформации

Биотрансформация ЛВ осуществляется под воздействием ферментов микроорганизмов, стенок кишечника, плазмы крови, различных органов и тканей. Ведущую роль в процессе играют ферменты эндоплазматической

сети клеток печени. Их нередко называют микросомальными ферментами. Для изучения взаимодействия лекарственных препаратов очень важно знать, что многие из них способны изменять активность микросомальных ферментов. Вещества, повышающие их активность, получили название индукторов. В настоящее время известно около сотни подобных соединений. Наиболее продуктивными и хорошо изученными индукторами микросомальных ферментов являются фенobarбитал, фенитоин, рифампицин и др. Некоторые медикаменты способны повышать активность ферментов, катализирующих их собственные химические превращения (аутоиндукция). Иногда индукторы ферментов эндоплазматической сети печеночных клеток используются для ускорения биотрансформации эндогенных соединений (метаболитов) или ксенобиотиков (чуждых для организма веществ). Так, фенobarбитал и рифампицин, которые способствуют образованию глюкуронидов, можно использовать для лечения врожденной желтухи с нарушенной конъюгацией билирубина с глюкуроновой кислотой.

Вещества, снижающие или полностью блокирующие активность ферментов, – ингибиторы. В результате блокады ферментов эндоплазматической сети клеток печени биотрансформация ЛВ может замедляться, а концентрация препарата в крови возрастать. Среди препаратов активными ингибиторами микросомальных ферментов являются хлорамфеникол, циметидин, кетоконазол, индометацин и др.

Этиловый спирт изменяет биотрансформацию многих ЛВ. Однократное его применение блокирует инактивацию различных медикаментов и может усиливать их действие. В начальной стадии алкоголизма активность микросомальных ферментов печени может увеличиваться, что ведет к ослаблению действия медикаментов вследствие ускорения их биотрансформации. Напротив, в далеко зашедших стадиях алкоголизма, когда многие функции печени нарушены, следует принимать во внимание вероятность того, что действие ЛВ, биотрансформация которых в печени нарушена, может заметно усилиться.

Взаимодействие ЛВ при их выделении из организма

Лишь немногие ЛВ выделяются из организма в неизменном виде. В процессе биотрансформации они становятся водорастворимыми и удаляются с мочой или желчью. Например, $T_{1/2}$ глимепирида равен 5-8 ч. При сочетанном его применении с хлорамфениколом $T_{1/2}$ сахаропонижающего препарата может возрасти до 14-18 ч.

Особенности фармакокинетики ЛС у детей

В фетальном периоде системы метаболизма и выведения ЛС недостаточно совершенны, достигая уровня функционирования, сопоставимого с взрослым, лишь через месяцы после рождения.

Всасывание. У новорожденных, особенно недоношенных, сильно снижена секреция соляной кислоты, а скорость опорожнения желудка обычно замедлена и достигает зрелости только к 6-8 мес. Интенсивность перистальтики и, следовательно, скорость прохождения пищи по кишечнику в большинстве случаев непредсказуема и только у незначительной части новорожденных зависит от характера вскармливания. Именно поэтому у детей разных возрастных периодов степень и скорость всасывания ЛС существенно различаются. Например, у новорожденных до 15 дней наблюдается задержка всасывания фенитоина, рифампицина, ампициллина, цефалексина. Всасывание же дигоксина и диазепама существенно не зависит от возраста. Биодоступность ЛС с высоким печеночным клиренсом (например, пропранолола) у новорожденных может быть меньше, чем у более взрослых детей, при этом наблюдается значительная индивидуальная вариабельность.

Помимо физиологических факторов, всасывание ЛС зависит от различных патологических состояний. При диарее нарушено всасывание ампициллина, при стеаторее - жирорастворимых витаминов. Всасывание ЛС после внутримышечного введения зависит главным образом от кровоснабжения мышц и наличия некоторых патологических состояний (например, отеков), поэтому варьирует в широких пределах. При трансдермальном применении ЛС новорожденным следует учитывать, что у них всасывание более интенсивное, чем у взрослых. Поэтому, например, при необходимости местного назначения глюкокортикоидов выбирают наименее токсичный препарат. Борная кислота, входящая в состав многих присыпок, может всасываться через кожу и вызывать диарею, усугублять течение потницы и некоторых других кожных заболеваний. Даже через неповрежденные кожные покровы новорожденных могут всасываться производные анилина, входящие в состав красок на белье, и вызывать метгемоглобинемию.

Распределение лекарственных средств. Различия в распределении ЛС у детей разных возрастных групп зависят:

- от относительного содержания воды (у недоношенных – 86% массы тела, у доношенных – 75%, к концу 1-го года жизни – около 65%);
- способности ЛС к связыванию с белками и тканевыми рецепторами;
- состояния кровообращения;
- степени проницаемости гистогематических барьеров (например, проницаемость ГЭБ для большинства липофильных ЛС значительно повышена).

Например, в головном мозге новорожденных концентрация морфина выше, чем у детей более старшего возраста. Более быстрому проникновению этих ЛС в ЦНС также способствуют ацидоз, гипоксия и гипотермия, в связи с чем их почти не используют в анестезиологической практике у новорожденных, а у детей в возрасте от 6 мес до года их применяют в меньших дозах.

При ацидозе (характерном для больных детей) вообще существенно меняется распределение ЛС: усвоение тканями препаратов, характеризующихся кислыми свойствами, увеличено, а щелочными - снижено (влияние рН на степень ионизации слабых электролитов). Токсические эффекты ацетилсалициловой кислоты у детей развиваются чаще, чем у взрослых, так как при снижении рН крови степень ионизации салицилатов уменьшается, что повышает их проникновение через тканевые барьеры. Почечный клиренс салицилатов возрастает при повышении рН мочи.

У новорожденных объем внеклеточной жидкости составляет примерно 45% от массы тела (у недоношенных – до 50%), в то время как у детей в возрасте 4-6 мес – 30%, 1 года – 25%. Также наблюдается ее интенсивный суточный обмен (у грудного ребенка обменивается 56% внеклеточной жидкости, у взрослого – лишь 14%). Это способствует быстрому проникновению во внеклеточную жидкость гидрофильных ЛС и столь же быстрому выведению их.

Связывание с белками плазмы крови. У новорожденных, по сравнению со взрослыми, связывание ЛС с белками плазмы крови меньше, поэтому выше концентрация свободной фракции ЛС. Содержание альбуминов, их связывающая способность, а также общее количество белков достигают уровня взрослых только к концу 1-го года жизни. Нарушение связывания ЛС с белками часто встречается у новорожденных и детей с ацидозом, уремией, нефротическим синдромом, при недостаточном поступлении белков с пищей, а также при отравлении некоторыми ЛС.

Сами ЛС также могут нарушать связывание эндогенных веществ с белками. Например, салицилаты и большинство сульфаниламидов, активно связывающихся с альбуминами плазмы крови, вытесняют билирубин. При повышении концентрации неконъюгированного билирубина в плазме крови возникает желтуха, билирубин легко проникает через ГЭБ (особенно на фоне ацидоза, гипотермии, гипогликемии). Это взаимодействие увеличивает риск развития билирубиновой энцефалопатии у новорожденного. Аналогично на связь билирубина с белками плазмы крови влияют водорастворимые производные витамина К.

Метаболизм лекарственных средств. Основной орган, ответственный за метаболизм ЛС как у взрослых, так и у новорожденных, это печень. Поскольку система цитохрома Р450 полноценно развивается лишь к моменту рождения, она функционирует медленнее, чем у взрослых. Реакции I фазы, а также метилирования при рождении снижены. Это приводит к различиям метаболизма новорожденных и взрослых.

Например, у новорожденных только 30% теофиллина метаболизируется в кофеин (по сравнению с взрослыми). Большинство ферментов реакции I фазы достигают взрослого уровня к 6 мес, а активность алкогольдегидрогеназы появляется к 2 мес, достигая взрослого уровня к 5 годам. Незрелость путей глюкуронирования может привести к развитию

синдрома Грея у новорожденных, получающих хлорамфеникол. Недоношенные и доношенные новорожденные погибают от этого синдрома из-за развития анемии и сосудистого коллапса вследствие высокой концентрации неконъюгированного хлорамфеникола, $T_{1/2}$ которого составляет у этих пациентов 26 ч, по сравнению с 4 ч у детей старшего возраста.

У новорожденных реакции конъюгации протекают интенсивнее, чем у взрослых. Например, у детей парацетамол выводится преимущественно в виде сульфатированного конъюгата, а у взрослых - в виде глюкуронида. Ферменты реакции II фазы достигают взрослого уровня между 3-м и 6-м месяцем жизни.

Окислительное гидроксилирование у новорожденных (особенно у недоношенных) замедлено, поэтому экскреция фенobarбитала, лидокаина, фенитоина и диазепама резко снижена. Так, $T_{1/2}$ диазепама уменьшается с возрастом (38-120 ч у недоношенных, 22-46 ч – у доношенных новорожденных и 15-21 ч – у детей в возрасте 1-2 лет). В связи с этими особенностями фармакокинетики при назначении диазепама беременным незадолго до родов у новорожденных обнаруживается значительное накопление препарата и его метаболитов. У новорожденных также снижена интенсивность эфирного гидролиза, поскольку активность эстераз тоже зависит от возраста. Именно этим объясняют угнетение дыхания и брадикардию у новорожденных при использовании местных анестетиков для обезболивания родов.

Помимо обусловленных возрастом физиологических особенностей метаболизма существуют другие факторы, влияющие на скорость биотрансформации ЛС у новорожденных.

Скорость метаболизма ЛС зависит также от их связывания с белками плазмы крови: например, слабое связывание фенитоина приводит к повышению скорости его метаболизма.

Ряд заболеваний и патологических состояний дополнительно воздействуют на биотрансформацию ЛС и, соответственно, влияют на силу фармакодинамических эффектов или даже видоизменяют их, затрудняя рациональную фармакотерапию новорожденных. $T_{1/2}$ большинства ЛС в раннем детском возрасте удлинено, поэтому необходимо снижение дозы ЛС или увеличение интервала между введениями. Максимальное увеличение $T_{1/2}$ ЛС отмечают у недоношенных новорожденных, затем он постепенно уменьшается, составляя через 1-2 мес 50% показателя у взрослых.

Выведение. У доношенных и недоношенных детей снижены скорость почечного кровотока, клубочковая фильтрация и канальцевая секреция, что обуславливает необходимость уменьшения кратности режима дозирования, особенно у новорожденных менее 3-4 нед. Например, аминогликозиды назначают детям старшего возраста каждые 8 ч, доношенным новорожденным – каждые 12 ч, недоношенным новорожденным - каждые 24 ч.

Скорость клубочковой фильтрации доношенных детей составляет около 50% взрослого уровня, достигая его к 1-му году жизни. Скорость почечного кровотока достигает взрослого уровня в период от 5 до 12 мес. Зрелость функционирования канальцевой секреции приходит позже клубочковой фильтрации. У новорожденных снижено выведение органических анионов, таких как бензилпенициллин, фуросемид, индометацин. Канальцевая секреция и реабсорбция достигают взрослого уровня к 7 годам жизни. Экскреция электролитов связана с постнатальным развитием гормональной регуляции этого процесса. Причина низкой концентрации мочи у новорожденных заключается не в недостатке антидиуретического гормона, а в низкой чувствительности рецепторов к нему. Высокое содержание альдостерона и ренина в крови новорожденных - это компенсаторная реакция на снижение чувствительности рецепторов к этим гормонам.

В неонатальном периоде при инфузионном лечении и введении диуретиков необходимо учитывать особенности выведения воды и электролитов. Применение электролитов, особенно натрия гидрокарбоната, должно быть ограничено, так как у новорожденных снижена экскреция натрия. Рекомендуют избегать введения натрия в первые 3 дня жизни, а введение калия допустимо лишь при нормальном функционировании почек.

Введение диуретиков, учитывая тенденцию к задержке воды и электролитов, показано новорожденным, особенно при инфузионном лечении. Однако, учитывая незрелость транспортных систем почек и недостаточное поступление ЛС в почечные каналы, для достижения диуретического эффекта дозу тиазидов приходится повышать, по сравнению с дозами у взрослых. Эффект же фуросемида или других петлевых диуретиков не связан с накоплением препарата в клетках канальцев. Тем не менее следует учитывать, что у новорожденного из-за сниженной фильтрации и канальцевой секреции $T_{1/2}$ фуросемида в 8 раз больше, чем у взрослых, и составляет 4-9 ч (у взрослых - 30-70 мин).

Вопросы для самоподготовки

1. Что изучает общая фармакология?
2. Какие пути введения ЛВ в организм вы знаете?
3. Какие пути введения ЛС используют для оказания экстренной помощи на основе понятия «биодоступность»?
4. Назовите этапы фармакокинетики ЛС и основные механизмы абсорбции ЛС.
5. Как происходит распределение ЛС в организме, что такое депонирование?
6. Где и как происходит биотрансформация ЛС.
7. Перечислите пути выведения (экскреции), что такое элиминация?

8. Назовите виды действия ЛС.
9. Перечислите основные механизмы действия ЛС.
10. Какие факторы, влияют на фармакокинетику и фармакодинамику ЛС?
11. Какие различают виды доз ЛС?
12. Какие изменения действия ЛС возможны при повторном применении?
13. Что такое кумуляция, ее виды?
14. Фармакогенетика, хронофармакология. Определение, задачи
15. Побочные эффекты при применении ЛС.
16. Основные виды лекарственной терапии. Примеры.
17. Аллергические реакции при применении ЛС. Меры профилактики.
18. Три критических периода эмбриогенеза. Примеры препаратов, обладающих эмбриотоксическим, фетотоксическим и тератогенным действием.
19. Особенности введения ЛС у детей младшего возраста.
20. Характеристика ферментных систем печени у новорожденных и детей первых двух месяцев жизни.

Самостоятельная работа

Решите ситуационные задачи

Задача №1

В нижеприведенных задачах укажите вид лекарственной терапии.

1. Ребенку 7 лет с диагнозом: Сахарный диабет 1 типа назначен препарат инсулина.
2. Для профилактики гриппа в зимне-весенний период врач посоветовал ребенку 10 лет поставить вакцину против гриппа.
3. Для лечения аскаридоза ребенку 6 лет был назначен антигельминтный препарат.
4. Врач "Скорой помощи" ввел подростку 14 лет препарат диазепам для купирования судорог неясной этиологии.

Задача №2

Медсестра обратилась к Вам с предложением для получения более быстрого эффекта ввести масляный раствор нандролона в вену.

Решите задачу, ответив на вопросы

1. Поддержите ли Вы ее решение?
2. К чему это может привести?
3. Укажите возможные пути введения для масляных растворов.
4. Какой раздел общей фармакологии изучает пути введения лекарственных средств?

Задача №3

К врачу обратился больной 58 лет с жалобами на сильную головную боль, головокружение, тошноту, слабость; АД - 200/120 мм рт. ст. Из анамнеза: по поводу гипертонической болезни 2 ст. постоянно в течение нескольких

месяцев получал препарат клонидин. Состояние улучшилось: АД - 130/90 мм рт. ст., головные боли не беспокоили. Поэтому больной самостоятельно прекратил прием препарата, после чего появилась вышеуказанная симптоматика.

Решите задачу, ответив на вопросы

1. Укажите вид фармакотерапии (применение антигипертензивных препаратов для лечения гипертонической болезни)
2. Как называется состояние, которое наблюдается после резкого прекращения приема некоторых препаратов?
3. Дайте рекомендации больному по предупреждению возникшего осложнения
4. Как может изменяться эффект при повторном применении лекарственного препарата?

Задача №4

Ребенку с целью лечения острой пневмонии был введен антибиотик ампициллин 0,5 внутримышечно. Через 10 минут по всему телу внезапно появились волдыри, гиперемия кожи, интенсивный зуд.

Решите задачу, ответив на вопросы

1. Какой побочный эффект от проводимой терапии развился?
2. Какие меры профилактики необходимо было принять?
3. Приведет ли снижение дозы препарата к исчезновению данного побочного эффекта? Свой ответ обоснуйте.
4. Приведет ли изменение пути введения препарата к исчезновению данного побочного эффекта? Обоснуйте свой ответ.

Задача №5

У ребенка 14 лет после употребления некачественной пищи появились боли в животе спастического характера, диарея, повышение температуры тела до 37,5С. Не обратившись за медицинской помощью, мама стала давать ребенку таблетки активированного угля и антибактериальный препарат нифуроксазид. Спустя сутки от начала самолечения состояние ребенка ухудшилось, госпитализирована в инфекционную больницу.

Решите задачу, ответив на вопросы

1. С чем связана неэффективность применения вышеуказанных препаратов?
2. Как называется этот вид взаимодействия?
3. Дайте определение понятию: "фармацевтическое взаимодействие лекарственных веществ"
4. Приведите виды фармакодинамического взаимодействия ЛС

Задача №6

В медицинской практике применяются сильнодействующие препараты, такие как феназепам, фенobarбитал, имеющие большой период полувыведения, и способны вызывать привыкание и синдром отмены после длительного

приема. Известно, что фенобарбитал – снотворное средство, а феназепам противотревожный препарат (транквилизатор).

Решите задачу, ответив на вопросы

1. Что такое период полувыведения лекарственного вещества?
2. Чем характеризуется привыкание?
3. Что такое синдром отмены?
4. Как проявится синдром отмены указанных препаратов?

Задача № 7

При отравлении ядом группы цианидов, больному для оказания неотложной помощи ввели раствор натрия тиосульфата в качестве антидота.

Решите задачу, ответив на вопросы

1. Объяснить смысл оказания неотложной помощи в данном случае.
2. Какое влияние окажут данные вещества на действие друг друга?
3. Определить тип взаимодействия.
4. Какой вид взаимодействия данных веществ использовали для оказания неотложной помощи?

Тесты для самоподготовки

Выберите один правильный ответ:

1. **ФАРМАКОКИНЕТИКА ИЗУЧАЕТ**
 - 1) пути введения и механизм действия ЛС
 - 2) распределение и биотрансформацию ЛС
 - 3) локализацию и эффекты ЛС
 - 4) депонирование и локализацию действия ЛС
2. **ИНТЕНСИВНОЕ СВЯЗЫВАНИЕ ЛВ С БЕЛКАМИ ПЛАЗМЫ КРОВИ**
 - 1) уменьшает его объем распределения
 - 2) увеличивает его объем распределения
 - 3) не влияет на его объем распределения
 - 4) правильных утверждений нет
3. **ТЕРМИН, ОПРЕДЕЛЯЮЩИЙ ПРЕВРАЩЕНИЯ ЛВ В ОРГАНИЗМЕ, НАИБОЛЕЕ ЧАСТО ИСПОЛЬЗУЕТСЯ В ФАРМАКОЛОГИИ**
 - 1) распад
 - 2) биотрансформация
 - 3) разрушение
 - 4) обезвреживание
4. **ПРАВИЛЬНОЕ УТВЕРЖДЕНИЕ**
 - 1) чем больше широта терапевтического действия, тем меньше токсичность
 - 2) чем больше широта терапевтического действия, тем больше токсичность
 - 3) чем меньше широта терапевтического действия, тем меньше токсичность

4) токсичность лекарственного вещества не зависит от широты терапевтического действия

5. ТЕРАПЕВТИЧЕСКИ НЕЦЕЛЕСООБРАЗНОЕ ВЗАИМОДЕЙСТВИЕ ЛВ

- 1) синергизм суммированный
- 2) синергизм потенцированный
- 3) антагонизм
- 4) антидотизм

6. ВИД ФАРМАКОТЕРАПИИ, НАПРАВЛЕННЫЙ НА УСТРАНЕНИЕ ПРИЧИНЫ ЗАБОЛЕВАНИЯ

- 1) этиотропная
- 2) патогенетическая
- 3) заместительная
- 4) профилактическая

7. ДЕПОНИРОВАНИЕ ЛВ В ПЛАЗМЕ КРОВИ

- 1) пролонгирует их действие
- 2) способствует их биотрансформации
- 3) повышает их активность
- 4) ускоряет прохождение гематоэнцефалического барьера

8. ОСНОВНОЙ МЕХАНИЗМ ВСАСЫВАНИЯ ЛВ ПРИ ПОДКОЖНОМ И ВНУТРИМЫШЕЧНОМ ВВЕДЕНИИ

- 1) пассивная диффузия
- 2) активный транспорт
- 3) пиноцитоз
- 4) фильтрация

9. ЯВЛЕНИЕ, ПРИ КОТОРОМ ОДНИ ЭФФЕКТЫ КОМБИНИРУЕМЫХ ЛЕКАРСТВЕННЫХ ПРЕПАРАТОВ УСИЛИВАЮТСЯ, А ДРУГИЕ ОСЛАБЛЯЮТСЯ

- 1) синергизм
- 2) антагонизм
- 3) синергоантагонизм
- 4) антидотизм

10. ПРАВИЛЬНОЕ УТВЕРЖДЕНИЕ

- 1) чем больше доза ЛВ, тем сильнее проявляются аллергические реакции
- 2) чем меньше доза ЛВ, тем сильнее проявляются аллергические реакции
- 3) чем меньше доза ЛВ, тем меньше проявляются аллергические реакции
- 4) аллергические реакции не зависят от дозы ЛВ

11. ДЕПОНИРОВАНИЕ ЛВ В ПЛАЗМЕ КРОВИ

- 1) пролонгирует их действие

- 2) способствует их биотрансформации
- 3) способствует их выведению
- 4) повышает их активность

12. ВИД ФАРМАКОТЕРАПИИ, ПРОВОДИМОЙ ЛЕКАРСТВЕННЫМИ ПРЕПАРАТАМИ ПРИ ДЕФИЦИТЕ ГОРМОНОВ

- 1) этиотропная
- 2) патогенетическая
- 3) заместительная
- 4) симптоматическая

13. ПУТЬ ВВЕДЕНИЯ ЛЕКАРСТВЕННЫХ ПРЕПАРАТОВ, ПРЕДПОЧИТАЕМЫЙ ДЛЯ ОКАЗАНИЯ ЭКСТРЕННОЙ ПОМОЩИ

- 1) пероральный
- 2) трансдермальный
- 3) внутривенный
- 4) ректальный

14. ОСНОВНОЙ МЕХАНИЗМ ВСАСЫВАНИЯ ЛВ ИЗ ЖКТ

- 1) пиноцитоз
- 2) фильтрация
- 3) пассивная диффузия
- 4) активный транспорт

15. ПРЕИМУЩЕСТВЕННАЯ НАПРАВЛЕННОСТЬ ИЗМЕНЕНИЙ ЛВ ПОД ВЛИЯНИЕМ МИКРОСОМАЛЬНЫХ ФЕРМЕНТОВ ПЕЧЕНИ

- 1) повышение водорастворимости
- 2) снижение полярности
- 3) повышение фармакологической активности
- 4) повышение липофильности

16. НЕЛЬЗЯ ВВОДИТЬ В ВЕНУ

- 1) изотонические растворы
- 2) стерильные растворы
- 3) масляные растворы
- 4) водные эмульсии

17. ПРАВИЛЬНОЕ УТВЕРЖДЕНИЕ

- 1) микросомальные ферменты всегда снижают активность ЛВ
- 2) липофильные соединения плохо выводятся почками
- 3) биодоступность – способность веществ накапливаться в тканях
- 4) кумуляция – особый вид привыкания

18. ВИД ФАРМАКОТЕРАПИИ, НАПРАВЛЕННЫЙ НА УСТРАНЕНИЕ СИМПТОМОВ ЗАБОЛЕВАНИЯ:

- 1) этиотропная
- 2) патогенетическая
- 3) заместительная
- 4) симптоматическая

19. ПУТЬ ВВЕДЕНИЯ, ОБЕСПЕЧИВАЮЩИЙ 100% БИОДОСТУПНОСТЬ ЛВ

- 1) подкожный
- 2) внутримышечный
- 3) внутривенный
- 4) пероральный

20. ЯВЛЕНИЕ, ПРИ КОТОРОМ МОЖЕТ НАБЛЮДАТЬСЯ УСИЛЕНИЕ ДЕЙСТВИЯ ЛВ ПРИ ПОВТОРНОМ ПРИМЕНЕНИИ

- 1) кумуляция
- 2) привыкание
- 3) лекарственная зависимость
- 4) аллергическая реакция

21. ПРИЗНАК, ХАРАКТЕРИЗУЮЩИЙ ЛЕКАРСТВЕННУЮ ЗАВИСИМОСТЬ

- 1) непреодолимое стремление к постоянному приему лекарственного препарата
- 2) ухудшение самочувствия после приема лекарственного препарата
- 3) повышение чувствительности организма к лекарственному препарату
- 4) отсутствие эффекта от приема лекарственного препарата

22. ЛВ, ДЕПОНИРОВАННЫЕ В ПЛАЗМЕ КРОВИ

- 1) легче проникают через гистогематические барьеры
- 2) действуют более продолжительно
- 3) быстрее метаболизируются
- 4) быстрее выводятся из организма

23. ЛЕКАРСТВЕННЫЕ ВЕЩЕСТВА - АГОНИСТЫ

- 1) возбуждающие рецепторы подобно воздействию эндогенного фактора
- 2) блокирующие рецепторы, т.е. устраняющие влияние на них эндогенного фактора
- 3) усиливающие действие других ЛВ при совместном применении
- 4) снижающие действие других ЛВ при совместном применении

24. ЯВЛЕНИЕ, ПРИ КОТОРОМ ОСЛАБЛЯЕТСЯ ЭФФЕКТ ЛВ ПРИ ПОВТОРНОМ ПРИМЕНЕНИИ

- 1) привыкание

- 2) кумуляция
- 3) сенсibilизация
- 4) антагонизм

25. ЭТАП ФАРМАКОКИНЕТИКИ, ПРОХОДЯЩИЙ ПРЕИМУЩЕСТВЕННО В ПЕЧЕНИ

- 1) всасывание
- 2) распределение
- 3) биотрансформация
- 4) взаимодействие с рецепторами

26. ОСНОВНОЙ МЕХАНИЗМ ПРОНИКНОВЕНИЯ ЛВ ЧЕРЕЗ ГЕМАТОЭНЦЕФАЛИЧЕСКИЙ БАРЬЕР

- 1) активный транспорт
- 2) пассивная диффузия
- 3) фильтрация
- 4) пиноцитоз

27. ПОНЯТИЕ ФАРМАКОКИНЕТИКА ВКЛЮЧАЕТ

- 1) побочные эффекты
- 2) распределение ЛВ
- 3) взаимодействие ЛВ
- 4) фармакологические эффекты

28. ПАРЕНТЕРАЛЬНЫЙ ПУТЬ ВВЕДЕНИЯ

- 1) ингаляционный
- 2) трансбуккальный
- 3) сублингвальный
- 4) пероральный

29. ЗАВИСИМОСТЬ СИЛЫ ДЕЙСТВИЯ И ПРОДОЛЖИТЕЛЬНОСТИ ДЕЙСТВИЯ ЛВ ОТ ПРОЧНОСТИ СВЯЗИ С БЕЛКОМ

- 1) чем прочнее связь с белком, тем сильнее действие
- 2) чем прочнее связь с белком, тем сильнее выражены побочные действия
- 3) чем прочнее связь с белком, тем короче действие
- 4) чем прочнее связь с белком, тем продолжительнее действие

30. КУМУЛЯЦИЯ ЛВ

- 1) накопление ЛВ в организме
- 2) выведение ЛВ из организма
- 3) всасывание ЛВ
- 4) развитие лекарственной зависимости

31. ЭЛИМИНАЦИЯ

- 1) метаболизм ЛВ
- 2) выведение ЛВ
- 3) накопление ЛВ в организме
- 4) метаболизм и выведение ЛВ

32.ПРАВИЛЬНОЕ УТВЕРЖДЕНИЕ

- 1) основной механизм проникновения веществ через мембраны - пассивная диффузия
- 2) через гематоэнцефалический барьер лекарственные препараты проходят благодаря фильтрации
- 3) антагонисты - вещества, стимулирующие рецепторы подобно эндогенному лиганду
- 4) синергисты - ЛВ, ослабляющие действие друг друга

33.ПРАВИЛЬНОЕ УТВЕРЖДЕНИЕ

- 1) ЛВ могут вытеснять друг друга из связи с белками плазмы крови
- 2) активность микросомальных ферментов печени не зависит от возраста человека
- 3) пресистемной элиминации подвергаются лекарственные препараты, вводимые внутривенно
- 4) при функциональной кумуляции в организме накапливается ЛВ

34.МЕХАНИЗМ, ОБЕСПЕЧИВАЮЩИЙ ВСАСЫВАНИЕ ЛВ ПРОТИВ ГРАДИЕНТА КОНЦЕНТРАЦИИ

- 1) пассивная диффузия
- 2) активный транспорт
- 3) фильтрация
- 4) пиноцитоз

35. ТЕРМИН, ОБОЗНАЧАЮЩИЙ ТОКСИЧЕСКОЕ ДЕЙСТВИЕ ЛЕКАРСТВЕННОГО ВЕЩЕСТВА НА ПЛОД, ПРИВОДЯЩЕЕ К ВРОЖДЕННЫМ УРОДСТВАМ

- 1) мутагенность
- 2) канцерогенность
- 3) тератогенность
- 4) эмбриотоксичность

36. ОБЩИЙ КЛИРЕНС ХАРАКТЕРИЗУЕТ

- 1) всасывание ЛВ с места введения
- 2) распределение ЛВ
- 3) элиминацию ЛВ из организма
- 4) депонирование ЛВ

37. ПАРЕНТЕРАЛЬНЫЙ ПУТЬ ВВЕДЕНИЯ ЛС

- 1) трансбуккальный
- 2) ректальный
- 3) сублингвальный
- 4) внутривенный

38. ПРАВИЛЬНОЕ УТВЕРЖДЕНИЕ

- 1) при подкожном введении плохо всасываются липофильные вещества
- 2) под влиянием микросомальных ферментов липофильные вещества превращаются в гидрофильные
- 3) гидрофильные вещества легче липофильных проникают через гематоэнцефалический барьер
- 4) липофильные вещества легче выводятся из организма

39. ВЕРНОЕ УТВЕРЖДЕНИЕ

- 1) биодоступность ЛВ определяется как отношение количества неизменного вещества, достигшего системной циркуляции, к введенной дозе
- 2) период полуэлиминации ЛВ - это период за который всасывается 50% от введенной дозы лекарственного вещества
- 3) высокомолекулярные соединения хорошо проходят через плацентарный барьер
- 4) трансдермальный путь введения обеспечивает только местное действие

40. ТЕРМИНОМ АФФИНИТЕТ ОБОЗНАЧАЕТСЯ

- 1) возбуждающее влияние ЛВ на рецепторы
- 2) блокирующее влияние ЛВ на рецепторы
- 3) сродство ЛВ к рецептору
- 4) лекарственная зависимость

41. ТЕРАПЕВТИЧЕСКИ НЕБЛАГОПРИЯТНОЕ ВЗАИМОДЕЙСТВИЕ ЛЕКАРСТВЕННЫХ СРЕДСТВ ОБОЗНАЧАЕТСЯ ТЕРМИНОМ

- 1) идиосинкразия
- 2) несовместимость
- 3) тахифилаксия
- 4) синергизм

42. ПОТЕНЦИРОВАННЫЙ СИНЕРГИЗМ

- 1) сумма эффектов отдельных ЛВ
- 2) усиление эффекта одного ЛВ другим
- 3) взаимное ослабление эффектов ЛВ
- 4) чередование ослабления и усиления эффектов ЛВ

43. ФАРМАКОДИНАМИЧЕСКИЙ ТИП ВЗАИМОДЕЙСТВИЯ ЛВ МОЖЕТ ПРОЯВИТЬСЯ НА ЭТАПЕ

- 1) всасывания

- 2) распределения
- 3) взаимодействия с рецепторами
- 4) биотрансформации

44. ДЕЙСТВИЕ ЛВ, КОТОРОЕ РАЗВИВАЕТСЯ ПОСЛЕ ЕГО ПОПАДАНИЯ В ОБЩИЙ КРОВОТОК

- 1) местное
- 2) резорбтивное
- 3) избирательное
- 4) обратимое

45. ДЕЙСТВИЕ ЛЕКАРСТВЕННОГО ПРЕПАРАТА, НА КОТОРОЕ МЫ РАССЧИТЫВАЕМ, НАЗНАЧАЯ ЛЕКАРСТВЕННОЕ ВЕЩЕСТВО

- 1) прямое
- 2) косвенное
- 3) обратимое
- 4) главное

46. ДЕЙСТВИЕ ЛЕКАРСТВЕННОГО ПРЕПАРАТА, КОТОРОЕ ОСУЩЕСТВЛЯЕТСЯ НА МЕСТЕ ЕГО ПРИЛОЖЕНИЯ

- 1) прямое
- 2) косвенное
- 3) местное
- 4) избирательное

47. ДОЗА ЛЕКАРСТВЕННОГО ПРЕПАРАТА, КОТОРАЯ НЕ ИСПОЛЬЗУЕТСЯ ДЛЯ ЛЕЧЕНИЯ

- 1) разовая
- 2) ударная
- 3) поддерживающая
- 4) токсическая

48. ДОЗА ЛЕКАРСТВЕННОГО ПРЕПАРАТА, НЕОБХОДИМАЯ ДЛЯ ПОДДЕРЖАНИЯ ЕГО ПОСТОЯННОЙ ТЕРАПЕВТИЧЕСКОЙ КОНЦЕНТРАЦИИ В КРОВИ

- 1) курсовая
- 2) ударная
- 3) суточная
- 4) поддерживающая

49. ВИД КУМУЛЯЦИИ ЛВ

- 1) физическая
- 2) функциональная
- 3) химическая
- 4) психологическая

50. АТИПИЧНАЯ РЕАКЦИЯ ОРГАНИЗМА НА ЛВ, ОБУСЛОВЛЕННАЯ ГЕНЕТИЧЕСКИМИ ФАКТОРАМИ

- 1) аллергия
- 2) канцерогенность
- 3) мутагенность
- 4) идиосинкразия

51. ДЕЙСТВИЕ ЛЕКАРСТВЕННОГО ПРЕПАРАТА, КОТОРОЕ РЕАЛИЗУЕТСЯ ПРИ РЕФЛЕКТОРНОМ ЕГО ВОЗДЕЙСТВИИ НА ЭКСТЕРО -ИЛИ ИНТЕРОРЕЦЕПТОРЫ

- 1) прямое
- 2) рефлекторное
- 3) косвенное
- 4) главное

ИТОГОВОЕ ЗАНЯТИЕ

Теоретический этап

Вопросы для подготовки к итоговому занятию

1. Определение предмета «фармакология».
2. Пути введения ЛВ в организм. Выбор путей введения для оказания экстренной помощи на основе понятия «биодоступность».
3. Основные вопросы фармакокинетики ЛС. Основные механизмы абсорбции ЛС.
4. Распределение лекарственных средств в организме, депонирование
5. Биотрансформация лекарственных средств.
6. Пути выведения (экскреции), понятие об элиминации.
7. Виды действия ЛС.
8. Основные механизмы действия ЛС.
9. Три группы факторов, влияющих на фармакокинетику и фармакодинамику ЛС.
10. Виды доз ЛС.
11. Изменение действия ЛС при повторном применении.
12. Кумуляция, виды кумуляции.
13. Взаимодействие ЛС.
14. Фармакогенетика, хронофармакология. Определение, задачи.
15. Побочные эффекты при применении ЛС.
16. Основные виды лекарственной терапии. Примеры.
17. Аллергические реакции при применении ЛС. Меры профилактики.

18. Три критических периода эмбриогенеза. Примеры препаратов, обладающих эмбриотоксическим, фетотоксическим и тератогенным действием.
19. Особенности введения ЛС у детей младшего возраста.
20. Характеристика ферментных систем печени у новорожденных и детей первых двух месяцев жизни.

Практический этап

Решение ситуационных задач

Задача №1

Пациент, 67 лет в течение многих лет состоит на диспансерном учете с диагнозом: Бронхиальная астма, средней степени тяжести, стадия компенсации. Получает базисную терапию ингаляционными глюкокортикостероидами и препарат эуфиллин (таблетки). Последние 2 года на фоне хронического употребления алкоголя в больших дозах в биохимическом анализе крови пациента лечащий врач стал отмечать повышение уровня активности печеночных трансаминаз. Поэтому он обратился к клиническому фармакологу за консультацией для решения вопроса о необходимости коррекции дозы эуфиллина, так как биотрансформация этого препарата происходит в печени.

Решите задачу, ответив на вопросы

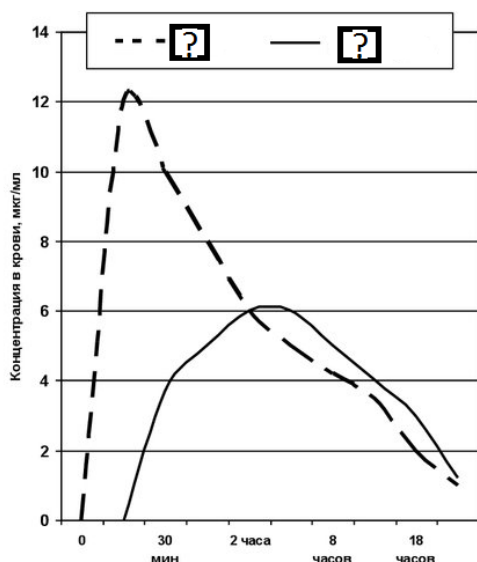
1. Что такое биотрансформация?
2. Дайте характеристику двух основных этапов биотрансформации
3. Как должна измениться доза эуфиллина, если у больного отмечается нарушение детоксикационной функции печени?
4. Приведите примеры лекарственных препаратов, изменяющих активность микросомальных ферментов печени.

Задача №2

На графике, приведенном ниже, показана фармакокинетика периндоприла в зависимости от пути его введения.

Решите задачу, ответив на вопросы

1. Вместо вопросительных знаков укажите возможные пути введения препарата, основываясь на скорости развития терапевтического эффекта и его продолжительности.
2. Какие факторы оказывают влияние на быстроту развития эффекта при пероральном введении препарата?
3. Подвергается ли препарат кишечно-печеночной рециркуляции? Ответ обоснуйте используя график.
4. Для какого пути введения характерна более высокая биодоступность препарата?



Задача №3

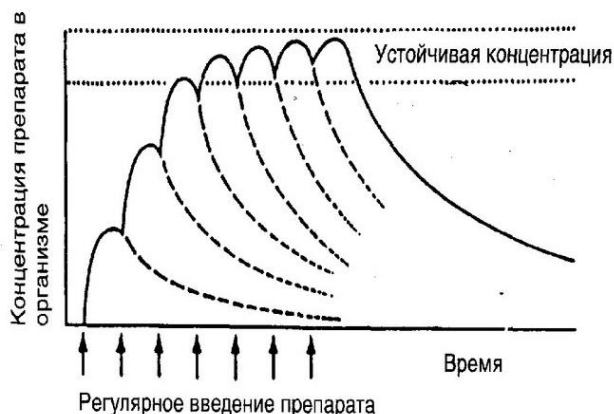
Ребенку 5 лет для профилактики судорожных припадков невропатологом был назначен фенобарбитал. Ребенок также находится на лечении у педиатра с диагнозом: рахит, по поводу которого получает витамин Д.

Решите задачу, ответив на вопросы

1. Как необходимо изменить дозу витамина Д, если известно, что фенобарбитал повышает биотрансформацию витамина Д в печени?
2. Приведите примеры ЛС, которые являются индукторами или ингибиторами микросомальных ферментов печени.
3. Какие микросомальные ферменты принимают участие в метаболизме ЛС?
4. Определите вид взаимодействия фенобарбитала и витамина Д.

Задача №4

На графике, приведенном ниже, проиллюстрирован эффект, который может наблюдаться при повторном введении лекарственного вещества в организм.



Решите задачу, ответив на вопросы

1. Определите о каком эффекте идет речь?
2. Приведите примеры его разновидностей.
3. Приведите примеры ЛВ (препаратов) для иллюстрации данного эффекта.

4. Используется ли вышеизложенная Вами информация в практической медицине?

Задача №5

Пациент с диагнозом: Бронхиальная астма, получает селективный М-холиноблокатор Ипратропия бромид. Сутки назад прооперирован по поводу гнойного аппендицита. В послеоперационном периоде для профилактики пареза кишечника назначен раствор неостигмина метилсульфата (непрямой М-холиномиметик).

Решите задачу, ответив на вопросы

1. Допустима ли данная комбинация ЛП? Почему?
2. Определите вид взаимодействия Ипратропия бромида и Ацеклидина.
3. Что такое привыкание к ЛП?
4. Что такое синергоантагонизм?

Эталоны ответов к тестовым заданиям

1.	2	18.	4	35.	3
2.	1	19.	3	36.	3
3.	2	20.	1	37.	4
4.	1	21.	1	38.	2
5.	3	22.	2	39.	1
6.	1	23.	1	40.	3
7.	1	24.	1	41.	2
8.	1	25.	3	42.	2
9.	3	26.	2	43.	3
10.	4	27.	2	44.	2
11.	1	28.	1	45.	4
12.	3	29.	4	46.	3
13.	3	30.	1	47.	4
14.	3	31.	4	48.	4
15.	1	32.	1	49.	2
16.	3	33.	1	50.	4
17.	2	34.	2	51.	2

Эталоны ответов к ситуационным задачам

Эталон ответа к задаче №1

1. Заместительная терапия.
2. Профилактическая терапия.
3. Этиотропная терапия.
4. Симптоматическая терапия.

Эталон ответа к задаче №2

1. Нет, так как введение масляных растворов в вену недопустимо.

2. Это приведет к развитию жировой эмболии.
3. Масляные растворы можно вводить внутримышечно, подкожно.
4. Фармакокинетика.

Эталон ответа к задаче №3

1. Патогенетическая терапия.
2. У больного развился синдром отмены препарата.
3. Для профилактики синдрома отмены после длительного приема препарата необходима постепенная его отмена.
4. Повторное назначение некоторых ЛС может приводить к усилению, ослаблению или извращению эффектов.

Эталон ответа к задаче №4

1. Аллергическая реакция по типу крапивницы.
2. Для профилактики аллергических реакций перед введением ЛС необходимо собрать у больного аллергологический анамнез.
3. Снижение дозы препарата не приведет к уменьшению выраженности аллергической реакции, так как аллергические реакции дозозависимы.
4. Нет, они не зависят от пути введения препарата.

Эталон ответа к задаче №5

1. Произошла адсорбция антибактериального препарата активированным углем.
2. Фармакокинетический, на этапе всасывания.
3. Фармацевтическое взаимодействие ЛВ – взаимодействие ЛВ до их введения в организм человека (в одном шприце, склянке и др.).
4. Антагонизм, синергизм.

Эталон ответа к задаче №6

1. Период полувыведения лекарственного средства ($T_{0,5}$) - это время за которое из организма выводится половина принятой дозы лекарственного средства.
2. Привыкание характеризуется отсутствием фармакологического эффекта при приеме терапевтической дозы, для возобновления которого необходимо повышение дозы.
3. Синдром отмены – это возвращение патологического состояния в более тяжелой форме, чем до лечения после резкой отмены препарата.
4. При резкой отмене снотворного средства (фенобарбитал) синдром отмены проявится упорной бессонницей у больного. При резкой отмене транквилизатора (феназепам) синдром отмены проявится возвращением чувства страха, тревоги, возможны панические атаки у больного.

Эталон ответа к задаче №7

1. Для оказания неотложной помощи использовали антидот, способный перевести яд в нетоксичные продукты.
2. Раствор натрия тиосульфата является комплексообразователем, образующим при взаимодействии с токсичными веществами цианидами безопасные соединения – роданиды.
3. Данные вещества являются антагонистами.
4. Химический антагонизм.

СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ

АД – артериальное давление

В/в – внутривенно

В/м – внутримышечно

ГАМК – гамма-аминомасляная кислота

ГК – глюкокортикоиды

ГЭБ – гематоэнцефалический барьер

ДПК – двенадцатиперстная кишка

ЖКТ – желудочно-кишечный тракт

ЛВ – лекарственное вещество

ЛС – лекарственное средство

МЕ – международные единицы

НПВС – нестероидные противовоспалительные средства

П/к – подкожно

C_{max} – максимальная концентрация

ТИ – терапевтический индекс

T_{1/2} – период полувыведения

ЦНС – центральная нервная система

ГЛОССАРИЙ

Абстинентный синдром (лат. *abstinentia* - воздержание) – группа симптомов различного сочетания и степени тяжести, возникающих при полном прекращении приема психоактивного вещества, либо снижении его дозы после неоднократного, обычно длительного и/или в высоких дозах употребления.

Агонисты – лекарственные вещества с умеренным аффинитетом и высокой внутренней активностью, вызывающие максимально возможный клеточный ответ.

Аддитация – вид синергизма, при котором фармакологический эффект комбинации ЛВ более выраженный, чем действие одного из компонентов, но меньше предполагаемого эффекта их суммы.

Анафилактический шок или анафилаксия (от др.-греч. ἀνά- «против-» и φύλαξις «защита») – аллергическая реакция немедленного типа, состояние

резко повышенной чувствительности организма, развивающееся при повторном введении аллергена.

Ангионевротический отек – аллергическая реакция организма, которая выражается в отеке подкожной клетчатки, кожи и слизистых.

Антагонизм – вид взаимодействия ЛВ, приводящий к уменьшению или полному устранению действия одного из них.

Биодоступность лекарственного вещества – показатель, отражающий количество лекарственного вещества, которое достигло плазмы крови, относительно исходной дозы.

Биотрансформация – это комплекс физико-химических и биохимических превращений лекарственного вещества, в процессе которых образуются полярные водорастворимые вещества (метаболиты).

Взаимодействие лекарственных веществ – явление, когда одновременное применение двух или более препаратов дает эффект, который отличается от эффектов каждого из них в отдельности.

Время достижения максимальной концентрации (T_{max}) – скорость всасывания лекарственного вещества и скорость наступления терапевтического эффекта.

Гематоэнцефалический барьер – физиологический барьер между кровеносной системой и центральной нервной системой.

Гистогематический барьер (от греческого *ἵστός* - «ткань» и *αἷμα* - «кровь») – общее название физиологических механизмов, функционирующих между кровью и тканевой жидкостью, регулирующих обменные процессы между кровью и тканями, тем самым обеспечивая постоянство состава и физико-химических свойств тканевой жидкости, а также задерживающих переход в нее чужеродных веществ из крови и промежуточных продуктов обмена.

Идиосинкразия – генетически обусловленная атипичная реакция на лекарственное вещество

Канцерогенный эффект – это побочный эффект лекарственного вещества, вызывающий развитие злокачественных опухолей

Катехоламины – физиологически активные вещества, относящиеся к биогенным моноаминам; являются медиаторами (норадреналин, дофамин) и гормонами (адреналин) симпатoadреналовой системы.

Константа скорости абсорбции (K_a) – скорость поступления препарата в кровь из места введения.

Константа скорости элиминации – скорость удаления вещества из организма.

Крапивница (лат. *urticaria*), называемая иногда крапивная лихорадка, крапивная сыпь, уртикария) – кожное заболевание, дерматит преимущественно аллергического происхождения, характеризующееся быстрым появлением сильно зудящих, плоско приподнятых бледно-розовых волдырей (лат. *urtica*), сходных по виду с волдырями от ожога крапивой.

Кумуляция – накопление в организме человека фармакологического вещества или его эффекта.

Курсовая доза – количество лекарственного вещества, необходимое на курс лечения.

Лекарственная зависимость – непреодолимое стремление к повторному приему лекарств.

Летальная доза – количество лекарственного вещества, вызывающее смертельный исход.

Медиатор – биологически активное химическое вещество для передачи нервного импульса от одной клетки к другой.

Метаболизм (от греч. μεταβολή – «превращение, изменение»), или **обмен веществ** – набор химических реакций, которые возникают в живом организме для поддержания жизни.

Мутагенный эффект – это побочный эффект лекарственного вещества, приводящий к развитию генетических нарушений и болезней (т.е. генных, хромосомных и геномных мутаций)

Общий клиренс лекарственного вещества – объем плазмы крови, очищаемый от лекарственного вещества за единицу времени (мл/мин) за счет выведения почками, печенью. Общий клиренс представляет собой сумму почечного и печеночного клиренса.

Парадоксальная реакция – реакция организма на введение лекарственных средств, интенсивность которой обратно пропорциональна ожидаемому эффекту ("сильный" препарат вызывает малый эффект или наоборот) или направленность которой было невозможно прогнозировать.

Период полуабсорбции ($T_{1/2}$) – время, необходимое для поступления в сосудистое русло 1/2 дозы лекарственного препарата из места введения.

Период полуэлиминации – время, необходимое для снижения концентрации вещества в плазме крови на 50%.

Поддерживающая доза – доза, необходимая для поддержания терапевтической концентрации лекарственного вещества в крови.

Полнота всасывания – количество (в %) всосавшегося вещества.

Потенцирование – вид синергизма, которое характеризует более выраженным эффектом комбинации лекарственных средств, чем простая сумма эффектов каждого из них.

Пресистемный метаболизм – это биотрансформация лекарственного вещества при первичном прохождении через печень в процессе всасывания.

Привыкание – ослабление или отсутствие лечебного эффекта при длительном приеме лекарств.

Простое суммирование – вид синергизма, при котором комбинация двух лекарственных средств дает эффект, равный простой сумме эффектов каждого из них.

Реаптейк (лат. repto - медленно передвигаться, переползать, переплывать) – процесс обратного захвата нейротрансмиттера в синаптической щели пресинаптической мембраной.

Рецепторы – активные группировки макромолекул субстратов, с которыми взаимодействует вещество.

Синдром отмены – реакция организма, возникающая при прекращении или снижении приема лекарственного средства и проявляющаяся ухудшением состояния пациента более выраженного, чем до лечения.

Синергизм – вид взаимодействия ЛВ, приводящее к усилению эффекта комбинации веществ при однонаправленном действии.

Суточная доза – количество ЛВ на сутки.

Тахифилаксия – привыкание, возникающее очень быстро, иногда после первого введения вещества.

Тератогенное действие (тератогенность) – (греч. teratos - чудовище, урод, уродство) – свойства физического, химического или биологического фактора вызывать нарушения процесса эмбриогенеза, приводящие к возникновению аномалий.

Токсичная доза – количество лекарственного вещества, вызывающие опасные для организма токсические эффекты

Ударная доза – доза лекарственного вещества, которая превышает последующие дозы.

Фармакогенетика – наука, изучающая индивидуальные особенности метаболизма и распределения ЛВ в организме, определяемые на генетическом уровне, которые задают биологический базис индивидуальной чувствительности к фармакотерапии.

Фармакодинамика – раздел общей фармакологии, изучающей локализацию действия, механизм действия и биологические эффекты лекарственного вещества.

Фармакокинетика – раздел общей фармакологии, изучающей пути введения, процессы всасывания, распределения, депонирования, биотрансформации и выведение ЛВ из организма.

Хронофармакология – наука, изучающая зависимость фармакологического эффекта от суточных биоритмов человека.

Эйфория – положительно окрашенный аффект или эмоция. Ощущается как внезапное, всезаполняющее чувство счастья, восторга.

Список литературы

1. Венгеровский, А. И. Фармакология. Курс лекций : учебное пособие / А. И. Венгеровский. – 4-е изд., перераб. и доп. – М. : ГЭОТАР-Медиа, 2015. – 736 с.
2. Фармакология : руководство к лабораторным занятиям / Д. А. Харкевич, Е. Ю. Лемина, В. П. Фисенко [и др.]. – М. : ГЭОТАР-Медиа, 2012. – 488 с.
3. Фармакология. Тестовые задания : учебное пособие / под ред. Д. А. Харкевича. – 3-е изд., испр. и перераб. – М. : ГЭОТАР-Медиа, 2013. – 352 с.
4. Федюкович, Н. И. Фармакология : учебник / Н. И. Федюкович, Э. Д. Рубан. – 10-е изд., доп. и перераб. – Ростов н/Д : Феникс, 2013. – 700 с.
5. Харкевич, Д. А. Основы фармакологии : учебник / Д. А. Харкевич. – 2-е изд., испр. и доп. – М. : ГЭОТАР-Медиа, 2015. – 720 с.
6. Харкевич, Д. А. Фармакология : учебник / Д. А. Харкевич. – 11-е изд., испр. и доп. – М. : ГЭОТАР-Медиа, 2015. – URL : <http://www.studmedlib.ru/book/ISBN9785970434123.html> (дата обращения: 19.03.2020). – Текст : электронный.
7. Чабанова, В. С. Фармакология : учебное пособие – 4-е изд., испр. и доп. / В. С. Чабанова. – Минск : Вышэйшая школа, 2013. – 447 с.

Типография КрасГМУ
Подписано в печать 23.07.2021. Заказ № 18839

660022, г.Красноярск, ул.П.Железняка, 1