Государственное бюджетное образовательное учреждение высшего профессионального образования «Красноярский государственный медицинский университет имени профессора В.Ф. Войно-Ясенецкого» Министерства здравоохранения

Российской Федерации

ГБОУ ВПО КрасГМУ им. проф. В.Ф. Войно-Ясенецкого Минздрава России

Кафедра Фармакологии с курсами клинической фармакологии, фармацевтической технологии и последипломного образования

**МЕТОДИЧЕСКИЕ УКАЗАНИЯ**

**ДЛЯ ОБУЧАЮЩИХСЯ №2**

**к внеаудиторной (самостоятельной) работе**

**по дисциплине «Фармакология»**

**для специальности** 060101 – Лечебное дело (очная форма обучения)

**ТЕМА:** «**КРУГЛЫЙ СТОЛ «ОБЩАЯ ФАРМАКОЛОГИЯ»**

**(В ИНТЕРАКТИВНОЙ ФОРМЕ).**

Утверждены на кафедральном заседании

протокол № \_\_\_\_ от «\_\_\_»\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_ 20\_\_ г.

Заведующий кафедрой:

к.м.н., доцент \_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_ Веселова О.Ф.

Составитель:

к.м.н., доцент \_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_Окладникова Е.В.

Красноярск

2020

1. **Занятие №2**

**Тема:** «Общая фармакология» (в интерактивной форме).

1. **Формы работы:**

- Подготовка к практическим занятиям.

- Подготовка материалов по НИРС.

**Содержание темы**

Общая фармакология – раздел фармакологии, изучающий вопросы фармакокинетики и фармакодинамики лекарственных средств (ЛС).

Фармакокинетика - раздел общей фармакологии, изучающий пути введения, всасывание, распределение в организме, депонирование, метаболизм и выведение ЛС.

**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) – подкожно, внутривенно, субарахноидально, внутримышечно, внутрикостно, внутриартериально и др.

- Неинъекционные (без нарушения целостности кожных покровов) – в полость конъюнктивы, интраназально, интравагинально, трансдермально, ингаляционно

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

Достоинства введения ЛС через рот:

- Удобство для больного (не требуется помощи медицинского персонала при приеме лекарственного средств1);

- 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 лекарственного вещества (ЛВ);

- Влияние пищи и других ЛВ 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.

Некоторые ЛС для получения быстрого терапевтического эффекта вводят в организм сублингвально (под язык). Легкорастворимые таблетки, растворы, капли (на кусочке сахар1) держат во рту до их полного рассасывания (около 15 мин). Освобождающееся при этом лекарственное вещество всасывается в систему верхней полой вены и попадает в общий кровоток, минуя ЖКТ и печень. Под языком обильное кровоснабжение, поэтому ЛВ быстро и хорошо всасываются, эффект наступает через 1-2 мин. Так, при приступах стенокардии сублингвально вводят нитроглицерин, для купирования гипертонического криза применяют нифедипин и каптоприл.

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 ЛВ 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 способ введения 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. Подкожно и внутримышечно не рекомендуют вводить ЛВ, вызывающие некроз или раздражение тканей. Внутримышечно можно вводить взвеси труднорастворимых и медленно всасывающихся ЛС с целью обеспечения пролонгированного их действия. К отрицательным моментам инъекционного введения относятся: нарушение целостности кожных покровов, болезненность, участие медицинского персонала для выполнения инъекции, риск инфицирования ВИЧ, гепатитом, сифилисом.

Ингаляционный способ введения (от лат. *inhalare* - вдыхать) - введение ЛС с вдыхаемым воздухом. Таким путем можно вводить газы, пары летучих веществ, аэрозоли, мелкодисперсные порошки. Ингаляционный способ введения позволяет создать высокую концентрацию ЛВ на месте введения, что наиболее удобно для лечения бронхолегочных заболеваний и купирования приступов, например, бронхиальной астмы.

Накожно ЛС наносят путем втирания в кожу специальных мазей, линиментов, паст или путем прикрепления пластырей. ЛС можно вводить трансдермально (от греч. *derma* - кож1) через кожу. Иногда ионизированные ЛВ вводят с помощью электрофореза или ионофореза.

В последнее время широкое распространение получили трансдермальные терапевтические системы. С их помощью возможно длительно поддерживать постоянную концентрацию действующих веществ в плазме крови, например фентонил для лечения боли у онкологических больных.

**Основные закономерности всасывания лекарственных веществ**

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

- Пассивная диффузия - 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;

- Облегченная диффузия - 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. Лекарственное вещество соединяется со специальным белком-переносчиком, который активно транспортирует его из области с низкой концентрацией в область с высокой концентрацией. Процесс перехода лекарственного вещества идет против градиента концентрации и сопровожден затратой метаболической энергии;

-  Фильтрация - 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;

- 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.

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 липидах (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 равна 100%. При других путях введения (даже при внутримышечном и подкожном) биодоступность никогда не достигает 100%.

**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 состоит из эндотелиальных клеток капилляров сосудов мозга, базальной мембраны и глиальных клеток. Скорость прохождения ЛВ через барьер зависит от его растворимости в липидах. При менингите, энцефалите, хронической гипоксии проницаемость ГЭБ может повышаться. Плацентарный барьер - между матерью и плодом - начинает активно функционировать с 14-15 недели беременности. Поступление ЛВ из крови матери в кровь плода зависит от проницаемости плацентарного барьера и, как правило, липофильности вещества. Именно поэтому при назначении ЛС в период беременности всегда необходимо тщательно анализировать их способность и характер возможного влияния на плод.

**Метаболизм (биотрансформация) лекарственных веществ**

Под метаболизмом понимают совокупность химических и биохимических превращений ЛС 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 лекарственных веществ снижает или сводит к нулю их фармакологическую активность. Однако в некоторых случаях химические реакции превращают инертное вещество (пролекарство) в высокоактивное соединение.

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, транферазы, гидролазы. К специфическим относят моноаминооксидазу (МАО), катехол-О-метилтрансферазу, инсулиназу, алкогольдегидрогеназу и др.

Различают два типа реакций метаболизма лекарственных препаратов в организме: метаболическую трансформацию (несинтетические реакции) и конъюгацию (синтетические реакции).

**Несинтетические реакции метаболизма**

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

**Окисление.** Окислению подвергаются [этанол](http://www.lsgeotar.ru/pharma_mnn/2637.html?XFrom=www.studmedlib.ru), [фенобарбитал](http://www.lsgeotar.ru/pharma_mnn/2360.html?XFrom=www.studmedlib.ru), мепротан и другие вещества. Окислительному дезаминированию подвергаются, например, симпатомиметические амины ([эфедрин](http://www.lsgeotar.ru/pharma_mnn/2673.html?XFrom=www.studmedlib.ru)). Микросомальное окисление обеспечивает первую фазу метаболизма большинства гидрофобных ЛС.

**Восстановление.** Восстановление происходит при насыщении двойных связей, превращении нитрогрупп в аминогруппы (-NO2  → -NH2).

**Гидролиз.** Гидролизу подвергаются сложные эфиры ([прокаин](http://www.lsgeotar.ru/pharma_mnn/1957.html?XFrom=www.studmedlib.ru" \t "_blank), 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, глютатионом, глютамином, глюкуроновой кислотой и др.) и остатками функциональных групп (метильным, ацетильным, карбоксильным, аминным, сульфатным) и др.

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

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

Взаимодействие гидроксильных ОН-групп с бисульфатом и образование группы -О-SО2ОН. Таким путем метаболизируются глюкокортикоиды (ГК).

Взаимодействие фенольной или спиртовой группы с глюкуроновой кислотой. Такие соединения образуют [хлорамфеникол](http://www.lsgeotar.ru/pharma_mnn/2444.html?XFrom=www.studmedlib.ru), [морфин](http://www.lsgeotar.ru/pharma_mnn/1618.html?XFrom=www.studmedlib.ru), [норэпинефрин](http://www.lsgeotar.ru/pharma_mnn/1742.html?XFrom=www.studmedlib.ru). 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. Хлоралгидрат в организме и окисляется, и восстанавливается, а затем соединяется с глюкуроновой кислотой. ЛС, имеющие в своей структуре реакционно способные группы -ОН, -СООН, -NH2, -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](http://www.lsgeotar.ru/pharma_mnn/2360.html?XFrom=www.studmedlib.ru" \t "_blank)), [рифампицин](http://www.lsgeotar.ru/pharma_mnn/2039.html?XFrom=www.studmedlib.ru), [карбамазепин](http://www.lsgeotar.ru/pharma_mnn/1217.html?XFrom=www.studmedlib.ru); «ингибиторами» - [циметидин](http://www.lsgeotar.ru/pharma_mnn/2518.html?XFrom=www.studmedlib.ru), [хлорамфеникол](http://www.lsgeotar.ru/pharma_mnn/2444.html?XFrom=www.studmedlib.ru) (левомицетин♠), [кетоконазол](http://www.lsgeotar.ru/pharma_mnn/1239.html?XFrom=www.studmedlib.ru), [эритромицин](http://www.lsgeotar.ru/pharma_mnn/2613.html?XFrom=www.studmedlib.ru).

**Выделение лекарственных веществ и их метаболитов из организма**

Под экскрецией (от лат. *excretum* - выделение) понимают различные пути выделения ЛВ и их метаболитов из организма (с калом, мочой, с выдыхаемым воздухом, потом, слюной, слезной жидкостью). 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 полуэлиминации (Т1/2), который показывает время (часы или минуты) снижения концентрации ЛВ в крови в 2 раза (50%). Например: Т1/2 дигоксина 165 ч, сульфалена 65 ч, ампициллина 1 ч, ацетилхолина, эпинефрина 2-3 мин.

На выделение ЛВ оказывают влияние многие факторы, среди них молекулярная масса, концентрация вещества в крови и моче, рКа, растворимость в воде и липидах, рН мочи, почечный и печеночный кровоток и др. В тех случаях, когда лекарственное вещество 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 рН 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 выделяются (элиминируются) (от лат. *eliminare* - изгонять) 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, хлороформ, [этанол](http://www.lsgeotar.ru/pharma_mnn/2637.html?XFrom=www.studmedlib.ru)). Молочные железы выделяют с молоком различные водорастворимые и жирорастворимые вещества (снотворные, [этанол](http://www.lsgeotar.ru/pharma_mnn/2637.html?XFrom=www.studmedlib.ru), [морфин](http://www.lsgeotar.ru/pharma_mnn/1618.html?XFrom=www.studmedlib.ru), 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](http://www.lsgeotar.ru/pharma_mnn/968.html?XFrom=www.studmedlib.ru), что необходимо учитывать при назначении ЛС, обладающих токсическим действием на печень, и больным с ее заболеванием. ЛВ, плохо всасывающиеся из желудочно-кишечного тракта ([фталилсульфатиазол](http://www.lsgeotar.ru/pharma_mnn/2426.html?XFrom=www.studmedlib.ru" \t "_blank), [сульфагуанидин](http://www.lsgeotar.ru/pharma_mnn/2145.html?XFrom=www.studmedlib.ru), натрия сульфат), выделяются с каловыми массами. Через потовые и сальные железы выделяются в небольших количествах жирорастворимые вещества ([йод](http://www.lsgeotar.ru/pharma_mnn/1130.html?XFrom=www.studmedlib.ru), бром, салицилаты).

**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.

**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. Лекарственные средства, 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](http://www.lsgeotar.ru/pharma_mnn/1618.html?XFrom=www.studmedlib.ru), [тримеперидин](http://www.lsgeotar.ru/pharma_mnn/2299.html?XFrom=www.studmedlib.ru) (промедол), к частичным агонистам относят [бупренорфин](http://www.lsgeotar.ru/pharma_mnn/462.html?XFrom=www.studmedlib.ru) и к агонистам-антагонистам - пентазоцин⊗ (является агонистом κ-рецепторов и антагонистом μ-опиоидных рецепторов), сходными свойствами обладает и другой анальгетик [буторфанол](http://www.lsgeotar.ru/pharma_mnn/473.html?XFrom=www.studmedlib.ru).

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 действуют антагонисты наркотических анальгетиков [налоксон](http://www.lsgeotar.ru/pharma_mnn/1636.html?XFrom=www.studmedlib.ru), [налтрексон](http://www.lsgeotar.ru/pharma_mnn/1637.html?XFrom=www.studmedlib.ru). 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 (см. гл. 35).

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.

Лекарственные вещества могут стимулировать активность ферментов или ингибировать ее (ингибиторы ацетилхолинэстёразы — антихолинэстеразные средства, ингибиторы моноаминоксидазы и др.)

Действие лекарственного вещества на мембраны клеток заключается в изменении трансмембранного электрического потенциала вследствие влияния на трансмембранный транспорт ионов. Таким образом действуют антиаритмиеские, противосудорожные средства, общие и местные анестетики.

Лекарственные вещества непосредственно взаимодействуют с небольшими молекулами внутри клеток или внутриклеточными структурами. Таким образом действуют антациды, масляные слабительные.

**Типы и виды действия лекарственных средств**

*Главное действие* - основное действие лекарственного препарата, ради которого его используют в клинической практике. Например, главное действие клонидина (клофелина♠) - гипотензивное, для морфина характерно обезболивающее действие, [дротаверин](http://www.lsgeotar.ru/pharma_mnn/934.html?XFrom=www.studmedlib.ru) (ношпа♠) 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 ульцерогенное действие (изъязвление ЖКТ). У морфина - угнетение дыхания, у клонидина - психические расстройства.

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

*Резорбтивное действие* (от лат. *resorbtio* - всасывание) развивается после всасывания в кровь и распределения по всему организму. Так действуют многие ЛВ: снотворные, анальгетики, гипотензивные 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.

*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](http://www.lsgeotar.ru/pharma_mnn/2597.html?XFrom=www.studmedlib.ru" \t "_blank), [фенотерол](http://www.lsgeotar.ru/pharma_mnn/2366.html?XFrom=www.studmedlib.ru)) непосредственно стимулируют адренорецепторы, адреноблокаторы ([пропранолол](http://www.lsgeotar.ru/pharma_mnn/1976.html?XFrom=www.studmedlib.ru" \t "_blank), [атенолол](http://www.lsgeotar.ru/pharma_mnn/232.html?XFrom=www.studmedlib.ru), [доксазозин](http://www.lsgeotar.ru/pharma_mnn/910.html?XFrom=www.studmedlib.ru)) их блокируют, препятствуя действию на рецепторы медиатора норадреналина и других катехоламинов, циркулирующих в крови; холиномиметические средства ([пилокарпин](http://www.lsgeotar.ru/pharma_mnn/1859.html?XFrom=www.studmedlib.ru), ацеклидин) стимулируют периферические М-холинорецепторы мембран эффекторных клеток и вызывают такие же эффекты, как и при раздражении вегетативных холинергических нервов; холиноблокирующие средства ([атропин](http://www.lsgeotar.ru/pharma_mnn/239.html?XFrom=www.studmedlib.ru), бускопан, пирезепин⊗) блокируют М-холинорецепторы и препятствуют взаимодействию с ними медиатора ацетилхолина.

*Косвенное действие* возникает как следствие влияния лекарственного вещества, вторично, опосредованно при формировании конкретного фармакологического эффекта. Например, симпатолитики ([резерпин](http://www.lsgeotar.ru/pharma_mnn/2013.html?XFrom=www.studmedlib.ru)) нарушает синтез и высвобождение медиатора из пресинаптической мембраны. Антихолинэстеразные средства ([неостигмина метилсульфат](http://www.lsgeotar.ru/pharma_mnn/1698.html?XFrom=www.studmedlib.ru" \t "_blank)) 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* лекарственных веществ 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](http://www.lsgeotar.ru/pharma_mnn/1761.html?XFrom=www.studmedlib.ru) - на гладкую мускулатуру матки, [сальбутамол](http://www.lsgeotar.ru/pharma_mnn/2073.html?XFrom=www.studmedlib.ru) избирательно влияет на β2-адренорецепторы бронхов и матки.

*Неизбирательным действием* обладают адреномиметик [эпинефрин](http://www.lsgeotar.ru/pharma_mnn/2597.html?XFrom=www.studmedlib.ru) (связывается со всеми адренергическими рецепторами), антихолинергические средства [атропин](http://www.lsgeotar.ru/pharma_mnn/239.html?XFrom=www.studmedlib.ru), [платифиллин](http://www.lsgeotar.ru/pharma_mnn/1907.html?XFrom=www.studmedlib.ru) (блокируют все типы М-холинорецепторов неизбирательно).

**Побочные эффекты лекарственных средств**

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](http://www.lsgeotar.ru/pharma_mnn/2455.html?XFrom=www.studmedlib.ru) (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, PgE1). 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 - клинико-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 псевдохолинэстеразы 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. 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 мин) после приема ЛВ, при повторных курсах терапии. Из аллергических реакций немедленного типа необходимо подробнее остановиться на анафилактическом шоке. 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 (АД) и ослабление сердечной деятельности. Иммунологически опосредованную повышенную чувствительность организма к экзогенным или эндогенным антигенам называют сенсибилизацией (от лат. *sensibilis* - чувствительный). Аллергические реакции замедленного типа развиваются через 24-48 ч и более, после повторного введения ЛВ, к которому имеется сенсибилизация 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, ГК), гипотензивного средства [клонидин](http://www.lsgeotar.ru/pharma_mnn/1266.html?XFrom=www.studmedlib.ru), адреноблокатора пропранолола 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 в/в 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](http://www.lsgeotar.ru/pharma_mnn/2512.html?XFrom=www.studmedlib.ru) 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](http://www.lsgeotar.ru/pharma_mnn/2131.html?XFrom=www.studmedlib.ru), [неомицин](http://www.lsgeotar.ru/pharma_mnn/1694.html?XFrom=www.studmedlib.ru)). Гематотоксическое (угнетающее кроветворение) действие оказывает большинство цитостатических средств, так как непосредственно уменьшает влияние на быстро размножающиеся ткани, в том числе на кроветворную систему (костный мозг).

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 нед 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 мес беременности, когда происходит закладка органов ребенка. Эмбриотоксическое действие некоторых веществ заключено в нарушении развития эмбриона до 12 нед беременности. Фетотоксическое действие связано с изменением функции органов и систем плода, а также обмена веществ в период с 13-й по 40-ю нед.

**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 сут; противотуберкулезные препараты применяют от 0,5 до 1,5-2 лет; гормон инсулин пожизненно.

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

**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**

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](http://www.lsgeotar.ru/pharma_mnn/1618.html?XFrom=www.studmedlib.ru), [кодеин](http://www.lsgeotar.ru/pharma_mnn/1276.html?XFrom=www.studmedlib.ru), 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) x доза взрослого.

• Доза ребенка = (возраст ребенка ÷ 24) x 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. 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](http://www.lsgeotar.ru/pharma_mnn/346.html?XFrom=www.studmedlib.ru) может вызвать аллергические реакции, антикоагулянт [фениндион](http://www.lsgeotar.ru/pharma_mnn/2355.html?XFrom=www.studmedlib.ru) - 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](http://www.lsgeotar.ru/pharma_mnn/2613.html?XFrom=www.studmedlib.ru) 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](http://www.lsgeotar.ru/pharma_mnn/1379.html?XFrom=www.studmedlib.ru), назначенный в виде суппозиториев, поступает в кровь больных спустя 10-15 мин, а принятый в той же дозе в виде таблеток ни у одного из пациентов не был обнаружен в течение 30 мин. Выделение левомепромазина с мочой также значительно увеличено у больных, которые получают препарат в виде суппозиториев.

**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 изыскивает ЛС и схемы применения для их профилактики и лечения нарушенных биоритмов (десинхрозов). 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 препарты коры надпочечников (глюкокортикоиды) и их синтетические заменители с учетом хронофармакологических принципов рационально применять в утренние часы (≈8 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 гипотензивный эффект препарата [клонидин](http://www.lsgeotar.ru/pharma_mnn/1266.html?XFrom=www.studmedlib.ru) 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.

**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 сердечных гликозидов из группы наперстянки). Сердечные гликозиды прочно связываются с белками плазмы крови и длительно циркулируют в организме больного. Введение очередных порций лекарства повышает концентрацию сердечного гликозида (дигоксин) 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 полуэлиминации 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 (скополамин, [дигоксин](http://www.lsgeotar.ru/pharma_mnn/849.html?XFrom=www.studmedlib.ru), [хинидин](http://www.lsgeotar.ru/pharma_mnn/2440.html?XFrom=www.studmedlib.ru), [гидралазин](http://www.lsgeotar.ru/pharma_mnn/650.html?XFrom=www.studmedlib.ru), ГК и др.). При заболеваниях почек кумулируются вещества, преимущественно или в значительной степени выделяющиеся почками в неизменном виде ([фенобарбитал](http://www.lsgeotar.ru/pharma_mnn/2360.html?XFrom=www.studmedlib.ru" \t "_blank), [хлорпромазин](http://www.lsgeotar.ru/pharma_mnn/2455.html?XFrom=www.studmedlib.ru) и другие антипсихотические средства, [морфин](http://www.lsgeotar.ru/pharma_mnn/1618.html?XFrom=www.studmedlib.ru), [кодеин](http://www.lsgeotar.ru/pharma_mnn/1276.html?XFrom=www.studmedlib.ru), [строфантин](http://www.lsgeotar.ru/pharma_mnn/2134.html?XFrom=www.studmedlib.ru) К, [дигоксин](http://www.lsgeotar.ru/pharma_mnn/849.html?XFrom=www.studmedlib.ru), [ацетазоламид](http://www.lsgeotar.ru/pharma_mnn/248.html?XFrom=www.studmedlib.ru) (диакарб), салицилаты, [гидрохлоротиазид](http://www.lsgeotar.ru/pharma_mnn/675.html?XFrom=www.studmedlib.ru), 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.

Уменьшение специфического фармакологического действия ЛС при их повторном введении - привыкание [толерантность (от лат. *tolerantia* - терпение)]. Привыкание характерно для многих ЛВ: болеутоляющих, гипотензивных, 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.

При повторном введении некоторых ЛВ возможна лекарственная зависимость. Для нее характерно возникновение у больного непреодолимого желания повторить прием 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](http://www.lsgeotar.ru/pharma_mnn/1618.html?XFrom=www.studmedlib.ru), [кодеин](http://www.lsgeotar.ru/pharma_mnn/1276.html?XFrom=www.studmedlib.ru) и их синтетические заменители); веществ из растительного сырья: каннабис (марихуана, гашиш); галлюциногенов; стимуляторов ЦНС (амфетамин); местных анестетиков ([кокаин](http://www.lsgeotar.ru/pharma_mnn/1289.html?XFrom=www.studmedlib.ru)); производных барбитуровой кислоты ([фенобарбитал](http://www.lsgeotar.ru/pharma_mnn/2360.html?XFrom=www.studmedlib.ru" \t "_blank)); социально опасных веществ: алкоголь, [никотин](http://www.lsgeotar.ru/pharma_mnn/1706.html?XFrom=www.studmedlib.ru). Лекарственная зависимость может быть психической, физической либо той и другой одновременно. Психическая зависимость - состояние, при котором лекарственное средство 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 вешествами (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. 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. Данный вид взаимодействия - фармацевтическая несовместимость, которая рассмотрена в курсе «Технологии лекарственных форм».

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.

**Фармакодинамическое взаимодействие лекарственных средств**

Взаимодействие возникает на этапе развития фармакологического эффекта. В результате фармакодинамического взаимодействия лекарственных веществ 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 лекарственных веществ 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 лекарственных веществ может проявляться как однонаправленный, так и разнонаправленный процесс реализации фармакологических эффектов. При взаимодействии двух или нескольких однонаправленно действующих лекарственнных 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 лекарственных веществ, 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 однонаправленно и взаимно усиливающие фармакологические эффекты друг друга, вызывают развитие синергизма (от греч. *synergeia* - содружество).

Различают несколько видов синергизма: аддитивный (суммированный), потенцированный, прямой и косвенный.

Аддитивным (суммированным) синергизмом называют эффект взаимодействия двух лекарственных веществ, 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, наркозных или снотворных средств.

Если действие комбинации веществ превосходит сумму эффектов отдельных веществ, то результат такого взаимодействия называют потенцированным синергизмом. Например, нейролептик [хлорпромазин](http://www.lsgeotar.ru/pharma_mnn/2455.html?XFrom=www.studmedlib.ru) потенцирует действие фенобарбитала. 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 транквиланальгезии.

Действие лекарственных средств может быть противоположным - антагонизм. Под антагонизмом понимают 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](http://www.lsgeotar.ru/pharma_mnn/50.html?XFrom=www.studmedlib.ru), белая глина, белок). Вяжущие и адсорбирующее 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](http://www.lsgeotar.ru/pharma_mnn/628.html?XFrom=www.studmedlib.ru), образуя с ним стабильный комплекс, и за счет своих основных свойств нейтрализует [гепарин натрия](http://www.lsgeotar.ru/pharma_mnn/628.html?XFrom=www.studmedlib.ru), содержащий остатки глюкуроновой кислоты.

Прямой функциональный антагонизм проявляется в возникновении противоположных (разнонаправленных) эффектов при действии двух или нескольких лекарственных веществ на одни и те же клетки, рецепторы или ткани исполнительных органов. Антагонистами наркозных 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 зрачк1) снимают действием атропина (расширение зрачк1), но не наоборот. Двусторонний антагонизм реализуется тогда, когда любое из двух лекарственных веществ 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 лекарственных веществ 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](http://www.lsgeotar.ru/pharma_mnn/1698.html?XFrom=www.studmedlib.ru" \t "_blank) и др.) или отравлении фосфорорганическими соединениями (хлорофос карбофос и др.) в качестве антидота применяют [атропин](http://www.lsgeotar.ru/pharma_mnn/239.html?XFrom=www.studmedlib.ru). Ингибиторы холинэстеразы накапливают медиатор ацетилхолин, действующий на М- и Н-холинорецепторы. [Атропин](http://www.lsgeotar.ru/pharma_mnn/239.html?XFrom=www.studmedlib.ru) блокирует только М-холинорецепторы, препятствуя развитию эффектов их возбуждения. Для полной ликвидации последствий отравления необходимо дополнительное введение реактиваторов холинэстеразы.

**Фармакокинетическое взаимодействие лекарственных средств**

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 α1-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](http://www.lsgeotar.ru/pharma_mnn/835.html?XFrom=www.studmedlib.ru), [верапамил](http://www.lsgeotar.ru/pharma_mnn/552.html?XFrom=www.studmedlib.ru), [пропранолол](http://www.lsgeotar.ru/pharma_mnn/1976.html?XFrom=www.studmedlib.ru), небивалол«% [ацетилсалициловая кислота](http://www.lsgeotar.ru/pharma_mnn/255.html?XFrom=www.studmedlib.ru), [глипизид](http://www.lsgeotar.ru/pharma_mnn/715.html?XFrom=www.studmedlib.ru), [фуросемид](http://www.lsgeotar.ru/pharma_mnn/2434.html?XFrom=www.studmedlib.ru), [омепразол](http://www.lsgeotar.ru/pharma_mnn/1781.html?XFrom=www.studmedlib.ru), [тербинафин](http://www.lsgeotar.ru/pharma_mnn/2193.html?XFrom=www.studmedlib.ru), [изониазид](http://www.lsgeotar.ru/pharma_mnn/1010.html?XFrom=www.studmedlib.ru), [недокромил](http://www.lsgeotar.ru/pharma_mnn/1691.html?XFrom=www.studmedlib.ru) и др), другие обладают низким сродством с белками ([офлоксацин](http://www.lsgeotar.ru/pharma_mnn/1796.html?XFrom=www.studmedlib.ru" \t "_blank), [прокаинамид](http://www.lsgeotar.ru/pharma_mnn/1960.html?XFrom=www.studmedlib.ru) связываются на 15-25%; [кофеин](http://www.lsgeotar.ru/pharma_mnn/1305.html?XFrom=www.studmedlib.ru), [дигоксин](http://www.lsgeotar.ru/pharma_mnn/849.html?XFrom=www.studmedlib.ru), [каптоприл](http://www.lsgeotar.ru/pharma_mnn/1215.html?XFrom=www.studmedlib.ru) - на 25-30%, [этамзилат](http://www.lsgeotar.ru/pharma_mnn/2635.html?XFrom=www.studmedlib.ru), [атенолол](http://www.lsgeotar.ru/pharma_mnn/232.html?XFrom=www.studmedlib.ru) - на 5-15%) либо практически находятся в свободном состоянии. Лекарственное вещество 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 (метаболизма), 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](http://www.lsgeotar.ru/pharma_mnn/2518.html?XFrom=www.studmedlib.ru" \t "_blank), [индометацин](http://www.lsgeotar.ru/pharma_mnn/1063.html?XFrom=www.studmedlib.ru), [хлорамфеникол](http://www.lsgeotar.ru/pharma_mnn/2444.html?XFrom=www.studmedlib.ru), [тетрациклин](http://www.lsgeotar.ru/pharma_mnn/2214.html?XFrom=www.studmedlib.ru)), 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 раздельно, 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 желудочно-кишечного тракта**

*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, противомалярийных и ацетилсалициловой кислоты ослабляется, если их назначить вместе с антисекреторными ЛС, тормозящими секрецию соляной кислоты в желудке ([ранитидин](http://www.lsgeotar.ru/pharma_mnn/2004.html?XFrom=www.studmedlib.ru" \t "_blank), [фамотидин](http://www.lsgeotar.ru/pharma_mnn/2343.html?XFrom=www.studmedlib.ru), [пирензепин](http://www.lsgeotar.ru/pharma_mnn/1883.html?XFrom=www.studmedlib.ru), [омепразол](http://www.lsgeotar.ru/pharma_mnn/1781.html?XFrom=www.studmedlib.ru), ланзапразол℘,[рабепразол](http://www.lsgeotar.ru/pharma_mnn/1994.html?XFrom=www.studmedlib.ru" \t "_blank) 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 средств1). Антацидные средства нежелательно одновременно применять с гастропротекторами (сукральфатом, висмута трикалия дицитратом), так как результатом взаимодействия будет взаимное снижение противоязвенной активности.

*Влияние ЛВ на моторику желудочно-кишечного тракта.* 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](http://www.lsgeotar.ru/pharma_mnn/239.html?XFrom=www.studmedlib.ru)) и наркотические анальгетики ([морфин](http://www.lsgeotar.ru/pharma_mnn/1618.html?XFrom=www.studmedlib.ru), препараты кодеин1) 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, дигитоксин1) 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 α1-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 дигитоксина (более 90%) образует комплекс с альбуминами.

**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: этиотропной, направленной на устранение причины возникновения болезни (от греч. *aitia* - причина); патогенетической, направленной на коррекцию механизмов развития болезни (от греч. *pathos* - страдание и *genesis* - происхождение); заместительной, направленной на восполнение недостающих эндогенных веществ в организме; общестимулирующей, направленной на активацию защитно-компенсаторно-приспособительных механизмов организма; симптоматической, направленной на устранение внешних проявлений болезни (симптомов, например, боли или температуры).

Соответственно ЛС можно разделить на этиотропные, патогенетические, симптоматические, общестимулирующего действия (неспецифической терапии) 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 антидоты, 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 (анальгин♠) исчезает головная или зубная боль, ацетаминофен ([парацетамол](http://www.lsgeotar.ru/pharma_mnn/1815.html?XFrom=www.studmedlib.ru)) 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.

Средства неспецифического стимулирующего действия применяют при болезнях, сопровождающихся общей слабостью, низким артериальным давлением, пониженной умственной и физической работоспособностью. К ним относят общетонизирующие средства (препараты женьшеня, элеутерококка, пантокрина и др.), биогенные стимуляторы (препараты алоэ, прополиса, солкосерила♠ и др.) и многочисленные биологические активные добавки к пище.

**4.Самоконтроль по тестовым заданиям данной темы**

1. ВИД ЛЕКАРСТВЕННОЙ ТЕРАПИИ

1)главная

2)ударная

3)поддерживающая

4) заместительная

1. ОДИН ИЗ ГЛАВНЫХ ПУТЕЙ ВЫВЕДЕНИЯ ЛЕКАРСТВЕННЫХ ВЕЩЕСТВ

1)через плаценту

2)через потовые железы

3)через почки

4) с выдыхаемым воздухом

1. ВИД ЛЕКАРСТВЕННОЙ ТЕРАПИИ, НАПРАВЛЕННЫЙ НА УСТРАНЕНИЕ ЭТИОТРОПНОГО ФАКТОРА

1)патогенетическая

2)этиотропная

3)заместительная

4) профилактическая

1. ТАХИФИЛАКСИЯ - ЭТО

1) особый вид привыкания

2) вид лекарственной зависимости

3) вид лекарственной терапии

4) действие лекарственного вещества на эмбрион

1. МЕХАНИЗМ ВСАСЫВАНИЯ ЛЕКАРСТВЕННЫХ ВЕЩЕСТВ

1)рецепторный

2) фильтрация

3) ферментация

4) фагоцитоз

1. ЛИПОФИЛЬНЫЕ ЛЕКАРСТВЕННЫЕ ВЕЩЕСТВА ЛЕГКО ДЕПОНИРУЮТСЯ

1)жировая ткань

2) мозговая ткань

3)скелетные мышцы

4) почки

1. В РЕЗУЛЬТАТЕ БИОТРАНСФОРМАЦИИ ЛЕКАРСТВЕННЫЕ ВЕЩЕСТВА СТАНОВЯТСЯ

1) липофильными

2) жирорастворимыми

3) водорастворимыми

4) токсичными

1. ГЛАВНЫЙ ОРГАН БИОТРАНСФОРМАЦИИ ЛЕКАРСТВЕННЫХ ВЕЩЕСТВ

1)печень

2)почки

3) сердце

4) кожа

1. РАЗДЕЛ ФАРМАКОЛОГИИ, ИЗУЧАЮЩИЙ МЕХАНИЗМ ДЕЙСТВИЯ ЛЕКАРСТВЕННЫХ ВЕЩЕСТВ

1) общая рецептура

2) клиническая фармакология

3) фармакокинетика

4) фармакодинамика

1. ОДНА ИЗ ОСНОВНЫХ «МИШЕНЕЙ» ДЛЯ ДЕЙСТВИЯ ЛЕКАРСТВЕННЫХ ВЕЩЕСТВ(ИСХОДЯ ИЗ ОПРЕДЕЛЕНИЙ ФАРМАКОДИНАМИКИ)

1) кишечник

2) рецепторы

3) ЦНС

4) печень

Эталоны ответов к тестовым заданиям

1 – 4, 2 – 3, 3 – 2, 4 – 1, 5 – 2, 6 – 1, 7 – 3, 8 – 1, 9 – 4, 10 – 2

**5.Самоконтроль по ситуационным, фармакотерапевтическим задачам**

Задача№1

Известно, что биотрансформация лекарственных веществ в печени может быть различной в разные возрастные периоды жизни человека.

1. Каковы особенности биотрансформация лекарственных веществ у детей в период новорожденности?

2. Как изменяется биотрансформация лекарственных веществ в пожилом возрасте?

3. Какова роль лекарственных веществ, индуцирующих синтез микросомальных ферментов печени?

Задача№2

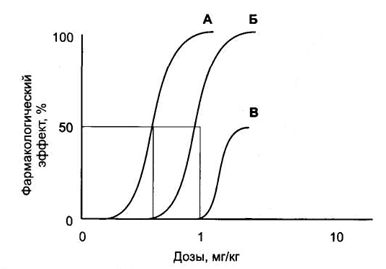


Рис.1 Зависимость доза-эффект

Заполните пропущенные слова (смотри рис.1), используя термины «более», «менее», «одинаково»

1. Вещество А \_\_\_\_\_\_\_ активно, чем вещество Б (сравнение ЭД50).

2. Эффективность веществ А и Б \_\_\_\_\_\_\_\_\_.

3. Вещество В \_\_\_\_\_\_\_ активно и \_\_\_\_\_\_\_ эффективно, чем вещество Б.

Эталоны ответов к ситуационным, фармакотерапевтическим задачам:

Задача№1

1. У новорожденных система микросомальных ферментов несовер­шенна, поэтому ряд лекарственных веществ (например, хлорамфеникол) в первые недели жизни назначать не рекомендуют в связи с их выраженным токсическим действием.

2. Активность микросомальных ферментов печени снижается в пожилом возрасте, поэтому многие лекарственные препараты ли­цам старше 60 лет назначают в меньших дозах по сравнению с ли­цами среднего возраста.

3. Известны лекарственные вещества, индуцирующие синтез мик­росомальных ферментов печени, например, фенобарбитал, гризеофульвин, рифампицин.Индукция синтеза микросомальных фермен­тов при применении указанных лекарственных веществ развивается постепенно (примерно в течение 2 недель). При одновременном назна­чении с ними других препаратов (например, глюкокортикоидов, противозачаточных средств для приема внутрь) действие последних может ослабляться.

Задача№2

1. Вещество А более активно, чем вещество Б (сравнение ЭД50).

2. Эффективность веществ А и Б одинакова.

3. Вещество Вменее активно и менее эффективно, чем вещество Б.

**6.Перечень практических умений по изучаемой теме.**

уметь: объяснять влияние различных факторов (факторов, зависящих от свойств лекарственного вещества, организма больного, окружающей среды) на фармакокинетику и фармакодинамику лекарственных средств.

**7.Рекомендации по выполнению НИРС.**

1.История развития фармакологии в России. Ведущие ученые фармакологи России 18-20 веков.

2. Сравнительная характеристика различных путей введения лекарственных веществ

3. Всасывание и распределение лекарственных веществ – характеристика, особенности

4. Элиминация лекарственных веществ.

5. Характеристика видов действия лекарственных веществ.

6. Основные механизмы действия лекарственных веществ.

7. Факторы, влияющие на фармакокинетику и фармакодинамику лекарственных веществ, обусловленные свойствами лекарственного вещества

8. Факторы, влияющие на фармакокинетику и фармакодинамику лекарственных веществ, обусловленные особенностями организма больного.

9.Особенности фармакокинетики в разных возрастных группах (на примере детей и лиц старческого возраста)

10. Особенности действия лекарственных веществ при повторном применении. Кумуляция. Привыкание, зависимость.

11. Виды взаимодействия лекарственных веществ между собой. Синергизм. Антагонизм.

12. Современные направления фармакологии – хронофармакология и фармакогенетика.

13. Виды лекарственной терапии. Осложнения лекарственной терапии.

14. Влияние лекарственных средств на эмбрион и плод.

15.Общие принципы лечения передозировки и отравлений лекарственными средствами.

**8.Рекомендованная литература по теме занятия**

- основная:

1. Харкевич, Д. А. Фармакология: учебник / Д. А. Харкевич. - М.: ГЭОТАР-Медиа, 2010.

2. Фармакология: учебник для вузов / ред. Р. Н. Аляутдин. - М.: ГЭОТАР-Медиа, 2008.

- дополнительная:

1. Фармакология: руководство к лабораторным занятиям: учебное пособие / Р. Н. Аляутдин и др. - М.: ГЭОТАР-Медиа, 2009.

2. Машковский, М. Д. Лекарственные средства: справочник / М. Д. Машковский. - М.: Новая волна, 2010.

- электронные ресурсы:

1. Фармакология: сб. ситуационных задач с эталонами ответов для студентов 3 курса, обучающихся по спец. 060101 - Лечебное дело / сост. В. В. Гребенникова [и др.]. - Красноярский медицинский университет. - Красноярск: КрасГМУ, 2011.

2. Фармакология: сб. тестовых заданий с эталонами ответов для студентов 3 курса, обучающихся по спец. 060101 – Лечебное дело/ сост. В. В. Гребенникова [и др.]. - Красноярский медицинский университет. - Красноярск: КрасГМУ, 2011.

3. Международная классификация болезней МКБ-10(краткий вариант в трех частях) // Справочно-правовая система «Консультант Плюс». – СПС Консультант Плюс, 2011.

4. Об обращении лекарственных средств : Федеральный закон от 12 апреля 2010 года № 61-ФЗ // Справочно-правовая система «Право.ру». - СПС Право.ру, 2011.

5. Регистр Лекарственных Средств России РЛС : электронная энциклопедия лекарств / ред. Г.Л. Вышковский. - Система справочников «Регистр лекарственных средств России», 2009.