

L/O/G/O



# ЛЕКЦИЯ № 3-6.

*«Общая фармакология»*



# 1. Фармакодинамика. Фармакологический эффект, механизмы действия лекарственных веществ.

Фармакодинамика (pharmakon – лекарство, dynamis – сила) – раздел фармакологии, изучающий эффекты лекарственных веществ, механизм их действия, а также виды действия лекарственных веществ и условия, влияющие на их действие в организме.

*(то, что лекарство делает с организмом)*



**Фармакологический эффект** – изменение функции органов или системы органов, возникающее под влиянием лекарственных средств.

Одно и то же лекарство может вызывать несколько эффектов.

**Например,** эфедрин расслабляет бронхи – полезное (основное) действие; повышает АД и стимулирует ЦНС (бессонница) – нежелательное (побочное) действие.





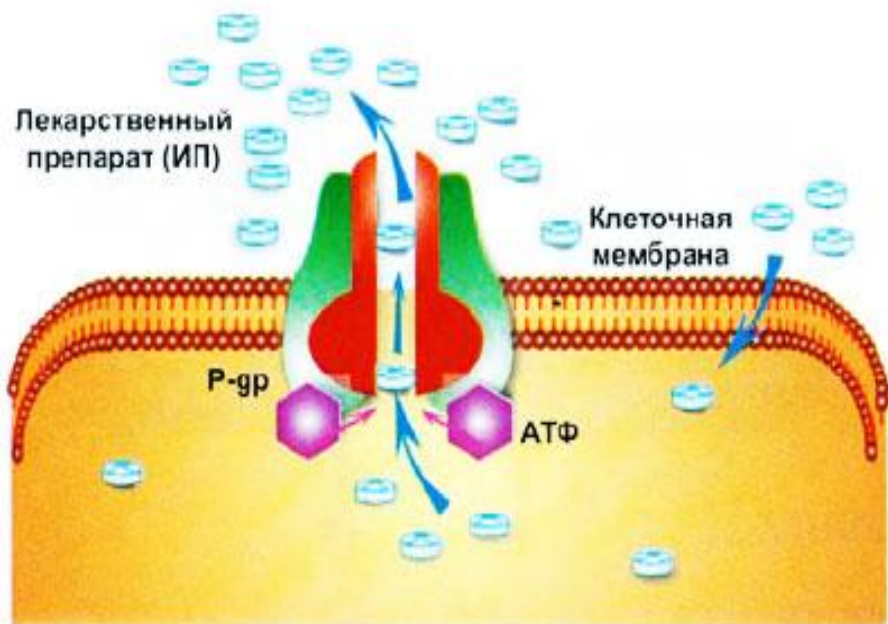
## Механизмы действия лекарственных веществ



### Рецепторный механизм.

Под рецепторами понимают макромолекулярные структуры, обладающие избирательной чувствительностью к определенным химическим соединениям. При взаимодействии ЛС с рецепторами происходят биохимические изменения в организме, сопровождающиеся тем или иным клиническим эффектом.

✓ Если ЛВ прямо возбуждает и повышает функциональную активность рецепторов, то его называют **агонистом**, если препятствует действию специфических агонистов, то его относят к группе **антагонистов**.

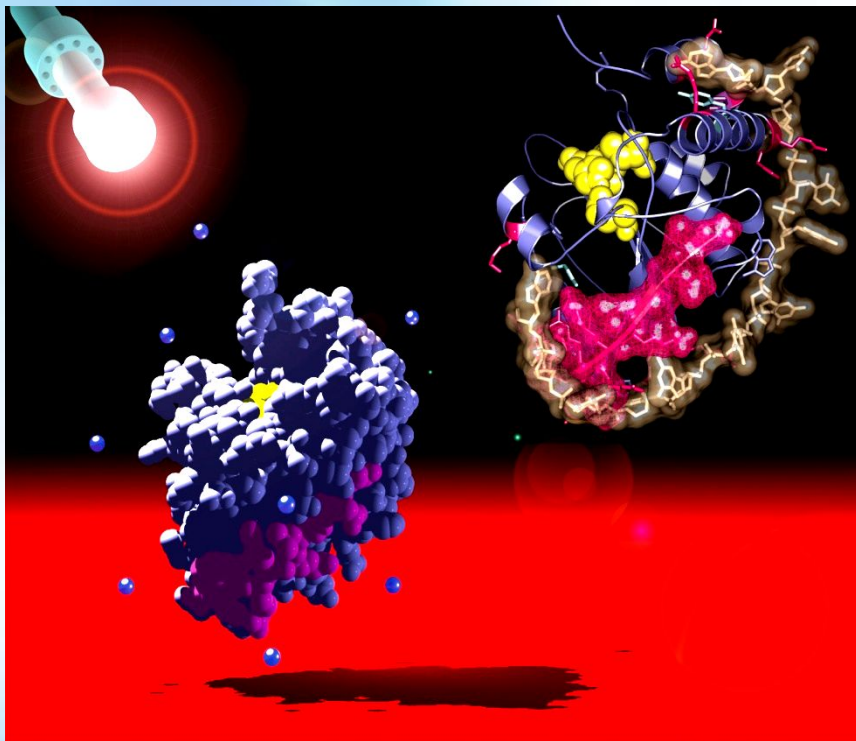


## Мембранный (физико-химический) механизм.

**Связан с влиянием ЛС на токи ионов (натрия, калия, хлора и др.), определяющих трансмембранный электрический потенциал.**

*По такому механизму действуют средства для наркоза, антиаритмические препараты, местные анестетики и др.*





## Ферментный механизм.

Определяется способностью некоторых ЛС оказывать активирующее или угнетающее влияние на ферменты.

*Арсенал ЛС с таким механизмом действия весьма широк. Можно выделить группу антихолинэстеразных препаратов (физостигмин, прозерин), ингибиторов МАО (ниаламид), ингибиторов ангиотензинпревращающего*

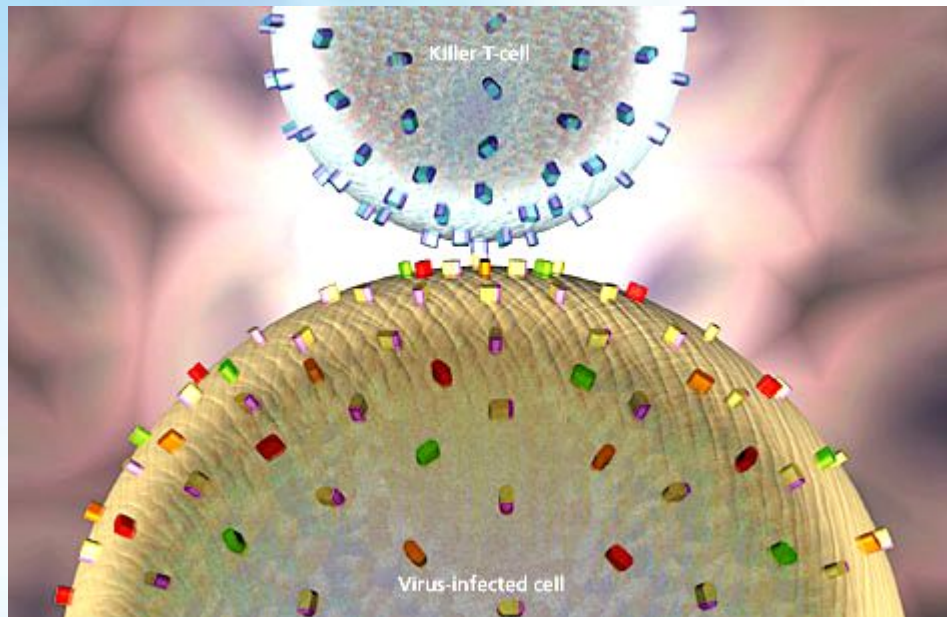
*фермента (АПФ) – каптоприл, эналаприл, блокаторов калий-водородной аденозинтрифосфатазы – омега-3 и др.*



**Механизм прямого химического взаимодействия.**

**В этом случае ЛС способны взаимодействовать с молекулами или ионами внутри или вне клетки (*связывание железа дефероксамином, соляной кислоты – антацидными средствами и пр.*)**



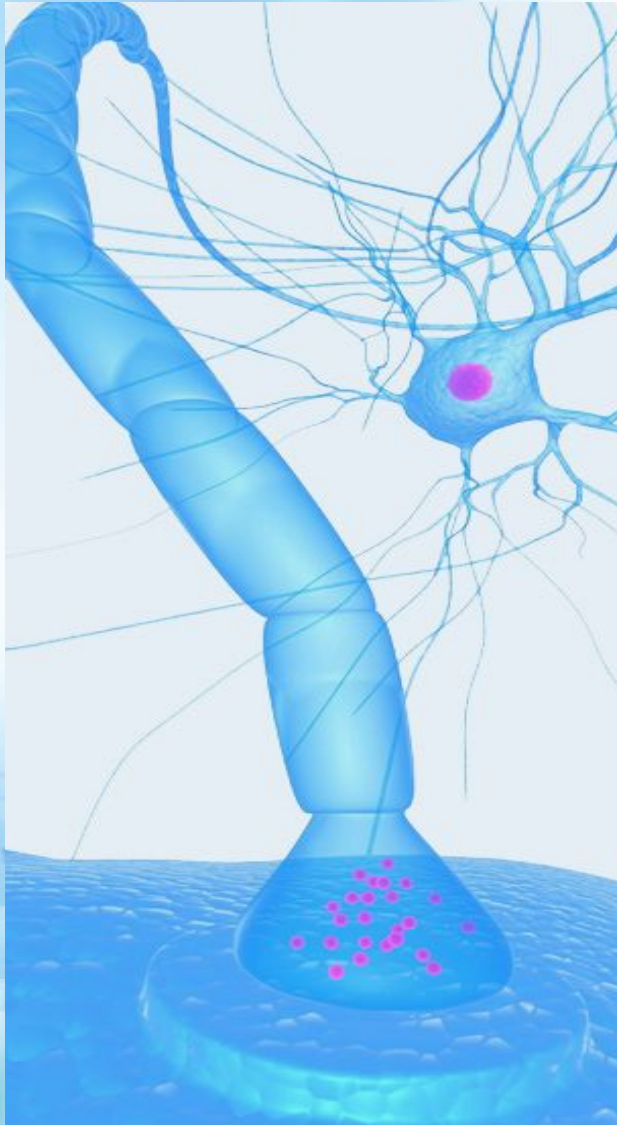


## Понятие о рецепторах.

Основной задачей нервной системы является переработка информации, которая поступает в нее как из внешней среды, так и из недр самого организма.

Информация в нервную систему поступает от специализированных образований, называемых рецепторами.





Рецепторы состоят из нервных окончаний, дендритов (ветвящийся отросток нервной клетки (нейрона), воспринимающий сигналы от других нейронов, рецепторных клеток или непосредственно от внешних раздражителей) чувствительных нейронов, и клеток глии, выполняющих вспомогательную функцию. Нервные окончания имеют особое строение стенки (мембраны), поляризация которой приводит к выработке медиаторов (веществ посредников). Изменение состояния мембраны может происходить под действием самых различных раздражителей – температуры, света, химических веществ, давления и т.д. Высвободившиеся медиаторы вступают в ряд сложных реакций, приводящих к формированию нервного импульса, который поступает в центральную нервную систему.



## Существует несколько типов рецепторов:



- **Барорецепторы** – реагируют на изменения атмосферного давления,
- **Хемосенсоры** – реагируют на химические раздражители, наибольшее их количество находится в полости рта,
- **Гидрорецепторы** – рецепторы, реагирующие на изменения влажности,
- **Механорецепторы** – чувствительны к механическим раздражителям,
- **Ноцирецептор** – рецепторы реагирующие на повреждение тканей,
- **Осморецептор** – реагируют на изменения осмотического давления,
- **Фоторецептор** – реагируют на свет,
- **Проприоцептор** – реагируют на изменения положения тела в пространстве,
- **Терморецептор** – реагирую на изменения температуры,
- **Болезные рецепторы.**





## Фармакологические рецепторы (ФР/РФ)

**рецепторы (клеточные, тканевые),  
расположены на мембране эффекторной  
клетки; воспринимают регуляторные и  
пусковые сигналы нервной и эндокринной  
систем, действие многих фармакологических  
препаратов, избирательно влияющих на эту  
клетку, и трансформируют указанные  
воздействия в её специфическую  
биохимическую или физиологическую  
реакцию.**



**Наиболее исследованы РФ, посредством которых осуществляется действие нервной системы. Влияние парасимпатического и двигательного отделов нервной системы (медиатор ацетилхолин) передают два типа РФ: Н-холиноцепторы передают нервные импульсы на скелетные мышцы и в нервных ганглиях с нейрона на нейрон; М-холинорецепторы участвуют в регуляции работы сердца и тонуса гладких мышц. Влияние симпатической нервной системы (медиатор норадреналин) и гормона мозгового вещества надпочечника (адреналина) передаётся альфа- и бета-адреноцепторами. Возбуждение альфа-адреноцепторов вызывает сужение сосудов, подъём артериального давления, расширение зрачка, сокращение ряда гладких мышц и т.д.; возбуждение бета-адреноцепторов – увеличение сахара в крови, активацию ферментов, расширение сосудов, расслабление гладких мышц, усиление частоты и силы сердечных сокращений и т.д. Т. о., функциональное влияние осуществляется через оба типа адреноцепторов, а метаболическое - преимущественно через бета-адреноцепторы.**



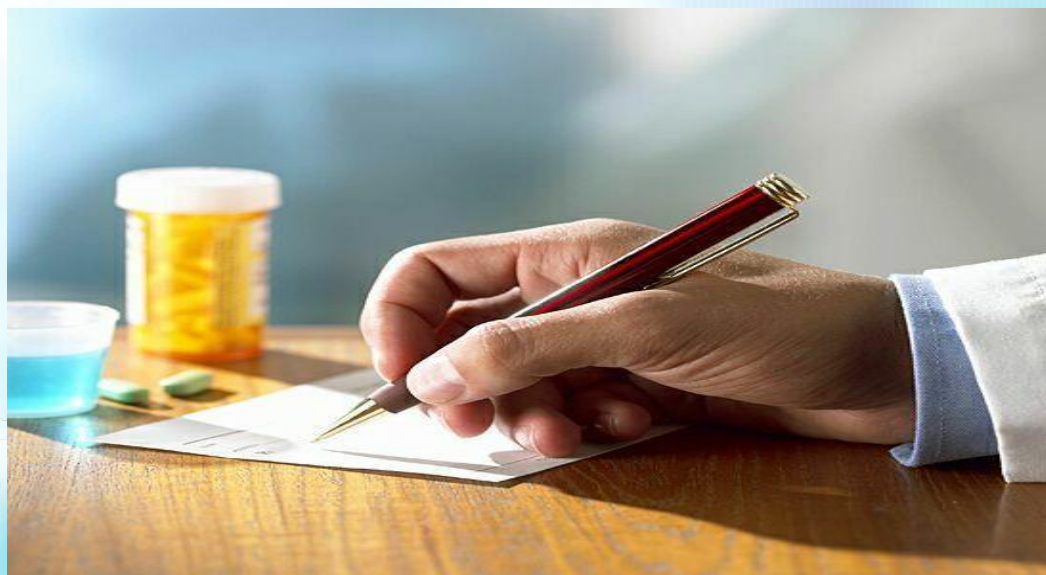


*Обнаружены также РФ, чувствительные к дофамину, серотонину, гистамину, полипептидам и другим эндогенным биологически активным веществам и к фармакологическим антагонистам некоторых из этих веществ. Терапевтический эффект ряда фармакологических препаратов обусловлен их специфическим действием на специфические рецепторы.*



## 2. Виды действия лекарственных веществ.

**Это проявление активности препарата, которая используется в конкретном случае для лечения и профилактики.**







**Местное действие** – действие лекарственных веществ в местах их нанесения или введения. Например, нанесение местноанестезирующего средства (*лидокаина*) на слизистую оболочку блокирует чувствительные окончания только в местах нахождения препарата.

**Системное (резорбтивное) действие** – действие, которое начинается после всасывания лекарственного вещества с места введения в общий кровоток (резорбция); т.е., всасываясь в кровь, лекарственные вещества разносятся по организму.

**Избирательное действие** – связано со способностью лекарств накапливаться в отдельных тканях или с неодинаковой чувствительностью клеточных рецепторов к различным лекарствам. Например, сердечные гликозиды влияют избирательно на сердце, а нейролептики – на ЦНС.

**Прямое действие** – в этом случае действие лекарственных веществ реализуется в месте непосредственного контакта вещества с тканями. Например, сердечные гликозиды (строфантин) усиливают работу сердца, влияя непосредственно на миокард.



**Непрямое (рефлекторное) действие** – при этом действие лекарственных веществ опосредуется влиянием на чувствительные рецепторы, возбуждение которых сопровождается изменениями функционального состояния соответствующих нервных центров или исполнительных органов. Например, *лобелин* стимулирует рецепторы синокаротидной зоны и рефлекторно увеличивает частоту и объем дыхания, а *горчичники*, наложенные на грудную клетку, раздражают кожные рецепторы и рефлекторно улучшают трофику ткани легких.

**Обратимое действие** – временное действие препарата; действие большинства лекарственных препаратов при однократном введении заканчивается в течение нескольких часов или суток.

**Необратимое действие** – при этом действие лекарственных веществ сопровождается стойкими изменениями функциональной структуры макромолекул, гибелью клеток. Например, так действуют противоопухолевые, противовирусные средства и некоторые другие.

**Токсическое действие** – действие, связанное с передозировкой лекарственного препарата и проявляющееся в нарушении функций органов и систем (нарушение слуха, слепота, поражение печени, кровотворения и т. д.).





**Угнетающее** – в результате действия лекарственного вещества функция организма понижается ниже нормы (эфир).

**Возбуждающее** – в результате действия лекарственного вещества функция организма повышается выше нормы (кофеин).

**Тонизирующее** – функция организма повышается до нормы (жень-шень).

**Успокаивающее** – функция организма понижается до нормы (настойка валерианы).

**Основное (лечебное) действие** – представляет собой основное действие, присущее данному лекарственному препарату (т.е. то действие, на которое рассчитывает врач при назначении). Например, противоаритмическое действие верапамила.

**Побочное действие** – как правило нежелательное действие ЛС, вызывающее осложнения. Например, главное действие морфина – обезболивающее, а способность вызывать лекарственную зависимость – побочное.

***Пример «положительного» побочного действия – димедрол, это антигистаминный препарат, обладающий снотворным действием (побочное действие), которое впоследствии также нашло применение в клинической практике.***

### 3. Классификация побочного действия.

В соответствии с принятым в настоящее время определением Всемирной организацией здравоохранения (ВОЗ) к побочному действию ЛС относят *«любую реакцию на ЛС, вредную или нежелательную для организма, которая возникает при его использовании для лечения, диагностики и профилактики заболеваний».*







**Согласно классификации побочного действия по патогенетическому принципу, выделяют следующие его виды:**

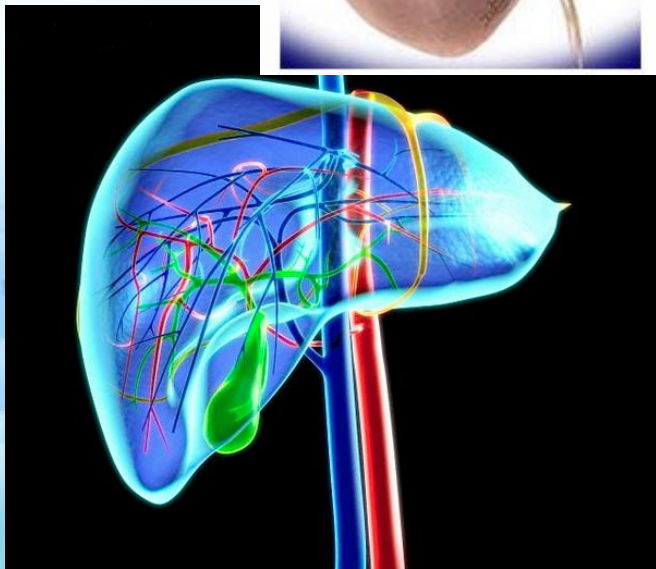
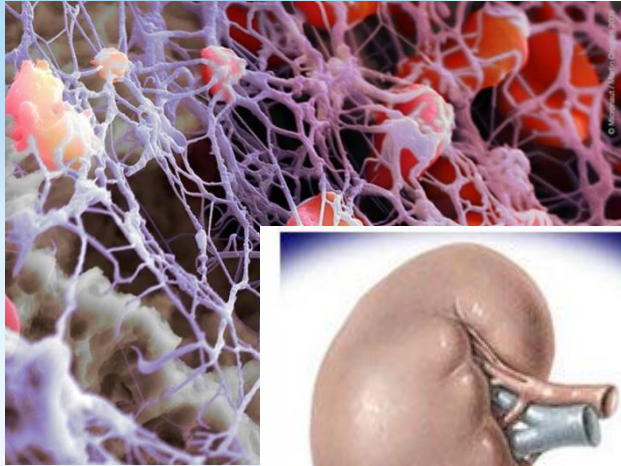
- 1. связанное с фармакологическими свойствами ЛВ**
- 2. токсические осложнения, обусловленные относительной и абсолютной передозировкой ЛВ**
- 3. вызванное повышенной тканевой чувствительностью (идиосинкразия, аллергические реакции)**
- 4. вызванное особенностями функционального состояния организма**
- 5. синдром отмены**
- 6. синдром «обкрадывания»**
- 7. синдром «рикошета»**
- 8. лекарственная зависимость**
- 9. лекарственная устойчивость**
- 10. парамедикаментозное побочное действие**



## Побочное действие, связанное с фармакологическими свойствами ЛВ

Под таким видом побочного действия понимают фармакологическое действие, развивающееся при приёме ЛС в терапевтических дозах и обусловленное их влиянием на одноптипные рецепторы, расположенные в различных органах и тканях организма, либо на другие типы рецепторов и/или специализированные участки воспринимающих тканей органов-мишеней.





**Побочное действие, связанное с токсическими осложнениями, обусловленными относительной и абсолютной передозировкой ЛС.**

**В основе развития токсического (повреждающего) действия лежит, как правило, чрезмерное повышение его концентрации в плазме крови и/или органах и тканях организма.**

**Однако, такое повреждающее действие ЛС, может быть обусловлено не только передозировкой, но и нарушением его фармакокинетики (снижение связи с белком и, как следствие этого, повышение содержания его активной фракции в плазме крови; замедление биотрансформации; снижение почечной экскреции и т.д.).**



**Токсические осложнения побочного действия могут проявляться в виде таких повреждающих действий, как:**

- **общее (генерализованное, системное)** – характеризуется системным проявлением повреждающего (вредного) действия препарата.
- **местное** – может проявиться, например, в виде абсцесса, флебита на месте введения препарата и т.п.
- **органоспецифическое:**
  - \* **нейротоксическое** – повреждающее ткани нервной системы
  - \* **гепатотоксическое** – повреждающее ткани печени
  - \* **нефротоксическое** – повреждающее ткани почек
  - \* **гематотоксическое** – угнетающее кроветворение
  - \* **ототоксическое** – повреждающее органы слуха
  - \* повреждение органов зрения
  - \* **мутагенное** – особый вид органоспецифического токсического действия, повреждающее хромосомный аппарат мужских и женских половых клеток, а также плод).





**В зависимости от сроков беременности выделяют 3 типа повреждающего действия ЛС на плод:**

- **эмбриотоксическое** (0 – 3 нед. после оплодотворения)
- **тератогенное** (4 – 10 нед. после оплодотворения)
- **фетотоксическое** (10 – 36 нед. после оплодотворения)





Особый вид токсичности ЛВ – **онкогенность** (способность ЛС вызывать злокачественные новообразования).

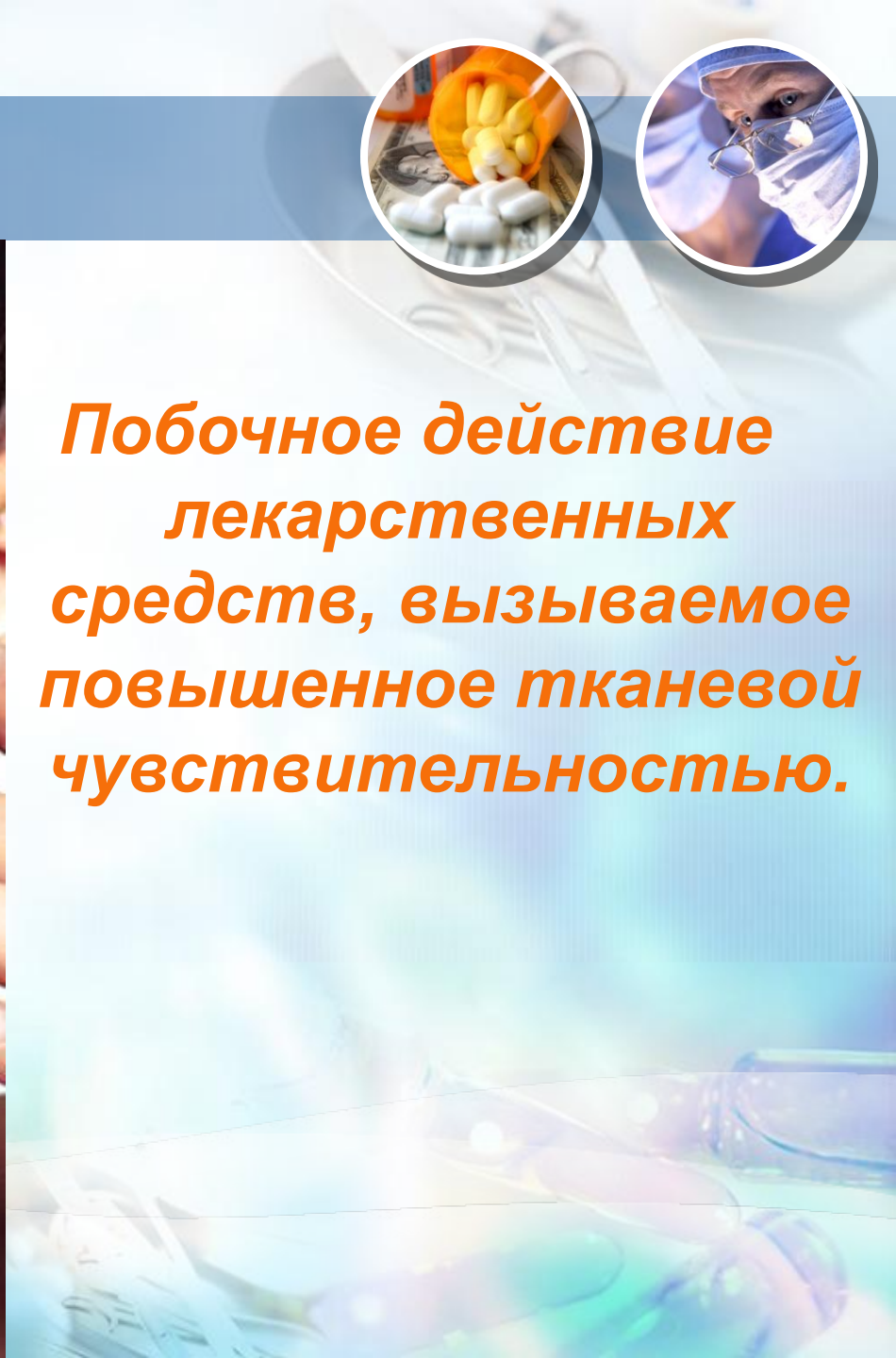
Если у препарата выявляют такое побочное действие, его тут же запрещают к клиническому применению.







***Побочное действие  
лекарственных  
средств, вызываемое  
повышенное тканевой  
чувствительностью.***





**Идиосинкразия** –  
врождённая  
гиперчувствительность к ЛС,  
обусловленная, как правило,  
наследственными  
(генетическими) энзимопатиями  
(отсутствием или нарушением  
активности каких-либо  
ферментов).

Реже может иметь приобретённый характер  
(развивается) в вследствие перенесённых или  
имеющихся заболеваний **на первый приём ЛС (!)**





***Аллергические реакции*** - такой вид взаимодействия ЛС и его метаболита с организмом человека в результате которого при повторном приёме препарата развивается патологический процесс.

Всегда реализуются только **после повторного приёма ЛС (!)**, т.е. в тех случаях, когда организм пациента был предварительно к нему сенсibilизирован.





***Побочное действие, вызванное функциональным состоянием организма***

**Может возникать у пациентов, страдающих заболеванием каких-либо органов, при назначении ЛС в среднетерапевтических дозах. Наибольшее клиническое значение имеют нарушение фармакодинамики и фармакокинетики ЛС у пациентов, страдающих заболеванием печени, почек.**

В этом случае могут нарушаться скорость метаболизма ЛС, выведения их из организма, в результате чего повышается концентрация ЛС в плазме крови и реализуется его токсическое действие. Поэтому дозы для больных подбирают строго индивидуально.





## ***Синдром отмены лекарственных средств***

**Проявляется в резком ухудшении состояния больного при резком прекращении, как правило, длительного применения ЛС. Например, при резком прекращении приема клофелина (антигипертензивный препарат) возможно развитие гипертонического криза.**



## *Синдром «обкрадывания»*

**Явление, когда ЛС, улучшающее функциональное состояние органа, вызывает ухудшение состояния др. органов или систем организма.**





## *Синдром рикошета*



**Явление, когда, в силу каких-либо причин, эффект препарата изменяется на противоположный.**



## *Лекарственная зависимость*

**Характеризуется патологической потребностью в приеме ЛС, как правило, психотропных с целью избежать синдрома**

**абстиненции или нарушений психики, возникающие при резком прекращении приема данных ЛС.**





**Лекарственная зависимость бывает 2 видов:**

- **психическая** – состояние, характеризующееся немотивированной потребностью в приеме какого-либо ЛС, чаще психотропного, с целью предотвращения психического дискомфорта вследствие прекращения приема препарата; не сопровождается развитием синдрома абстиненции. (!)
- **физическая** – характеризуется развитием синдрома абстиненции вследствие прекращения приема ЛС или после введения его антагониста.



***Синдром абстиненции*** – состояние пациента, возникающее после прекращения приема какого-либо психотропного ЛС и характеризующееся беспокойством, депрессией, потерей аппетита, спастическими болями в животе, головной болью, дрожанием, потливостью, слезотечением, чиханием, «гусиной» кожей, повышением температуры тела и т.д.



## *Лекарственная устойчивость*

**Состояние, при котором отсутствует эффект от приема ЛС, не преодолеваемый увеличением дозы и сохраняющийся даже при назначении такой дозы, которая всегда вызывает побочное действие.**

**Считается, что в основе этого феномена лежит не столько устойчивость организма пациента к какому-либо ЛС, сколько снижение индивидуальной чувствительности к препарату, обусловленное генетическими или функциональными особенностями конкретного больного.**







## *Парамедикаментозное побочное действие*

**Это действие, обусловленное не фармакологическими свойствами лекарственных средств, а эмоциональной, психогенной реакцией пациента на тот или иной препарат. Особенно часто они встречаются после замены препарата известной фирмы на идентичный препарат другой фирмы.**



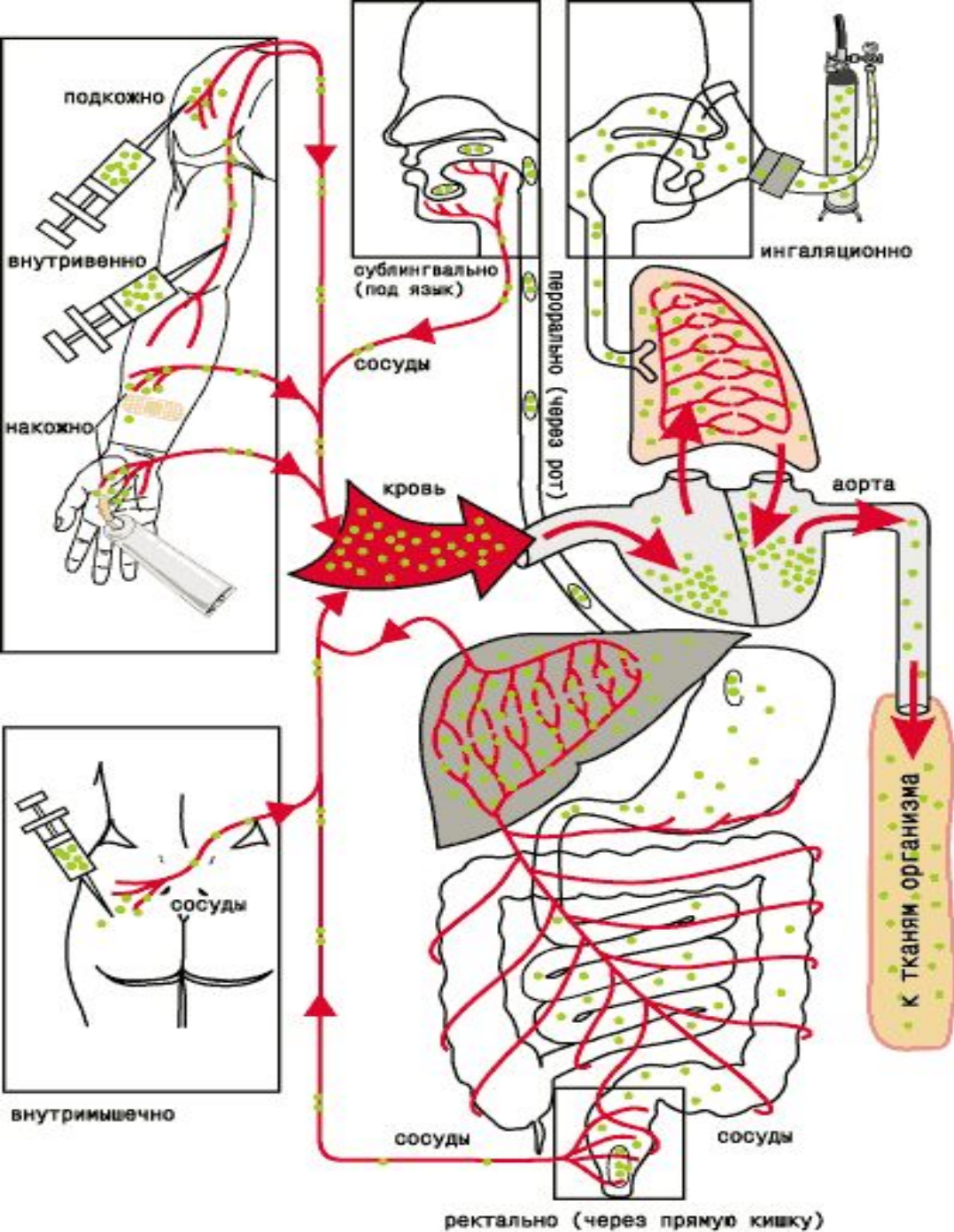


Известны случаи **ятрогенных** (от самовнушения) аллергических осложнений фармакотерапии. Например, у чрезмерно эмоциональных больных, испытывающих страх перед инъекцией ЛС и недоверие к врачу могут возникнуть извращенные, парадоксальные реакции на ЛС.



Для лечения и профилактики подобных явлений требуется психотерапия и строгое соблюдение вопросов деонтологии в аптечном обслуживании больных.





## 4. Фармакокинетика. Пути введения лекарственных веществ в организм.







**Фармакокинетика** (pharmakon – лекарство, kineo – двигать) – раздел фармакологии, изучающий процессы введения, распределения, биотрансформации и выведения лекарственных веществ.

*(то, что организм делает с лекарством)*

# Пути введения

энтеральные  
(через ЖКТ)

- пероральный
- сублингвальный /  
буккальный
- ректальный

парентеральные  
(минуя ЖКТ)

- инъекционный
- наружный
- ингаляционный

# Энтеральные пути введения



## Пероральный (через рот).

Наиболее распространенный путь. Перорально назначают ЛС, которые хорошо всасываются слизистой оболочкой желудка и кишечника. Скорость и полнота всасывания ЛС из ЖКТ зависит от времени приема пищи, ее состава и количества.

Если необходимо создать высокую концентрацию препарата в ЖКТ, наоборот, используются ЛС, которые плохо всасываются в ЖКТ – это позволяет получить хороший терапевтический эффект при отсутствии системных побочных реакций.







**Чтобы предотвратить раздражающее действие некоторых ЛС на слизистую оболочку желудка, используют таблетки, покрытые пленками (оболочками) устойчивыми к действию желудочного сока, но распадающимися в щелочной среде кишечника или микстуры с добавлением слизи.**

**Наиболее рационально принимать лекарство натощак (за 20-30 мин до еды), т.к. в это время в желудке и верхнем отделе кишечника не содержится пищи, и поэтому не выделяются пищеварительные соки.**

**Запивать большим количеством воды (иногда молоком), принимать по возможности стоя.**



## Недостатки:

- подверженность действию пищеварительных соков → инактивация ЛС.
- относительно медленно развитие терапевтического действия
- влияние пищи на всасывание ЛС.
- невозможность введения ЛС через рот при тошноте, рвоте, бессознательном состоянии, спазме жевательных мышц, непроходимости пищевода и др.
- невозможность приема ЛС, которые плохо всасываются в ЖКТ (стрептомицин, гликозиды строфанта, сульфат магния и др.) *поэтому назначение их внутрь с целью резорбтивного (в результате всасывания) действия нерационально.*

## Достоинства:

*Прост и удобен для больного → не требует помощи медперсонала.*



## Сублингвальный (под язык)

**Слизистая оболочка ротовой полости обильно кровоснабжается → вещества по венам пищевода не подвергаясь действию основных**

**пищеварительных ферментов и соляной кислоты быстро попадают в системный кровоток, минуя печень, и начинают сравнительно быстро действовать.**





**Этот путь используется для назначения некоторых сосудорасширяющих средств быстрого действия (нитроглицерин), стероидных гормонов и других лекарств, которые плохо всасываются или разрушаются в ЖКТ. Препарат следует держать под языком до полного рассасывания→применяются лекарства только с приятным вкусом и в небольшой дозе.**

**Иногда препараты применяют за щеку (буккально) или на десну в виде пленок.**



### *Ректальный (в прямую кишку).*

Прямая кишка имеет густую сеть кровеносных и лимфатических сосудов → многие ЛС (в виде суппозиториев, лекарственных клизм) хорошо всасываются с поверхности ее слизистой оболочки.

Вещества через нижние геморроидальные вены попадает в системный кровоток, в основном минуя печень. Поэтому сила действия препаратов при ректальном введении выше, чем при приеме внутрь. Ректальное введение позволяет избежать раздражения желудка. Ректально можно применять ЛС в случаях невозможности или затруднения их введения через рот.



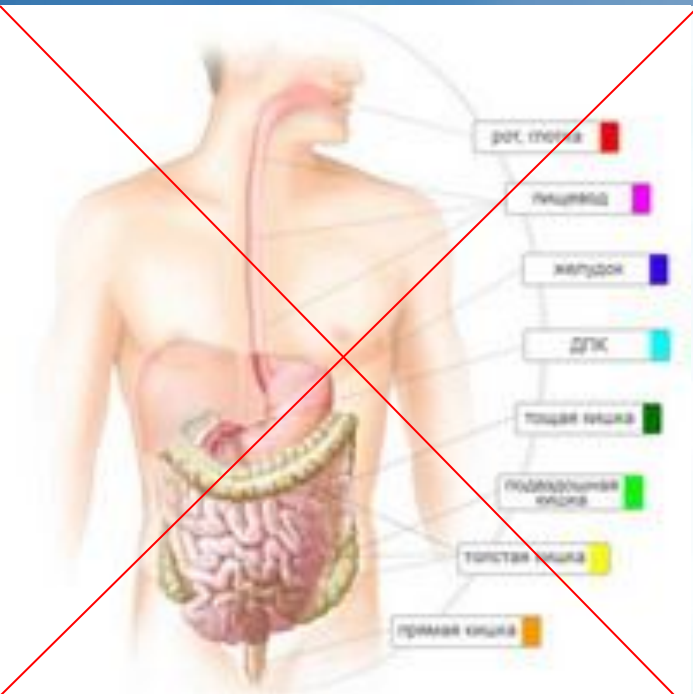


## Недостатки:

- психологические затруднения и неудобство применения
- препараты, обладающие раздражающим действием оказывают послабляющий эффект



## Парентеральные пути введения



**Минусы ЖКТ**

По сравнению с энтеральными обеспечивают более быстрое развитие эффекта, особенно при в/в введении, но продолжительность действия ЛС может быть короче. При парентеральном введении имеется возможность точного учета эффективной дозы ЛС, что является ценным при оказании экстренной помощи.



## **Наружный.**

**Смазывание, ванночки, полоскания, присыпки и др. применяются в при лечении заболеваний слизистой оболочки рта, тканей зуба, десен, губ. кожи.**



**При этом способе ЛС оказывает местное действие (противовоспалительное, анестезирующее, антисептическое и т.п.).**





# Инъекционный.

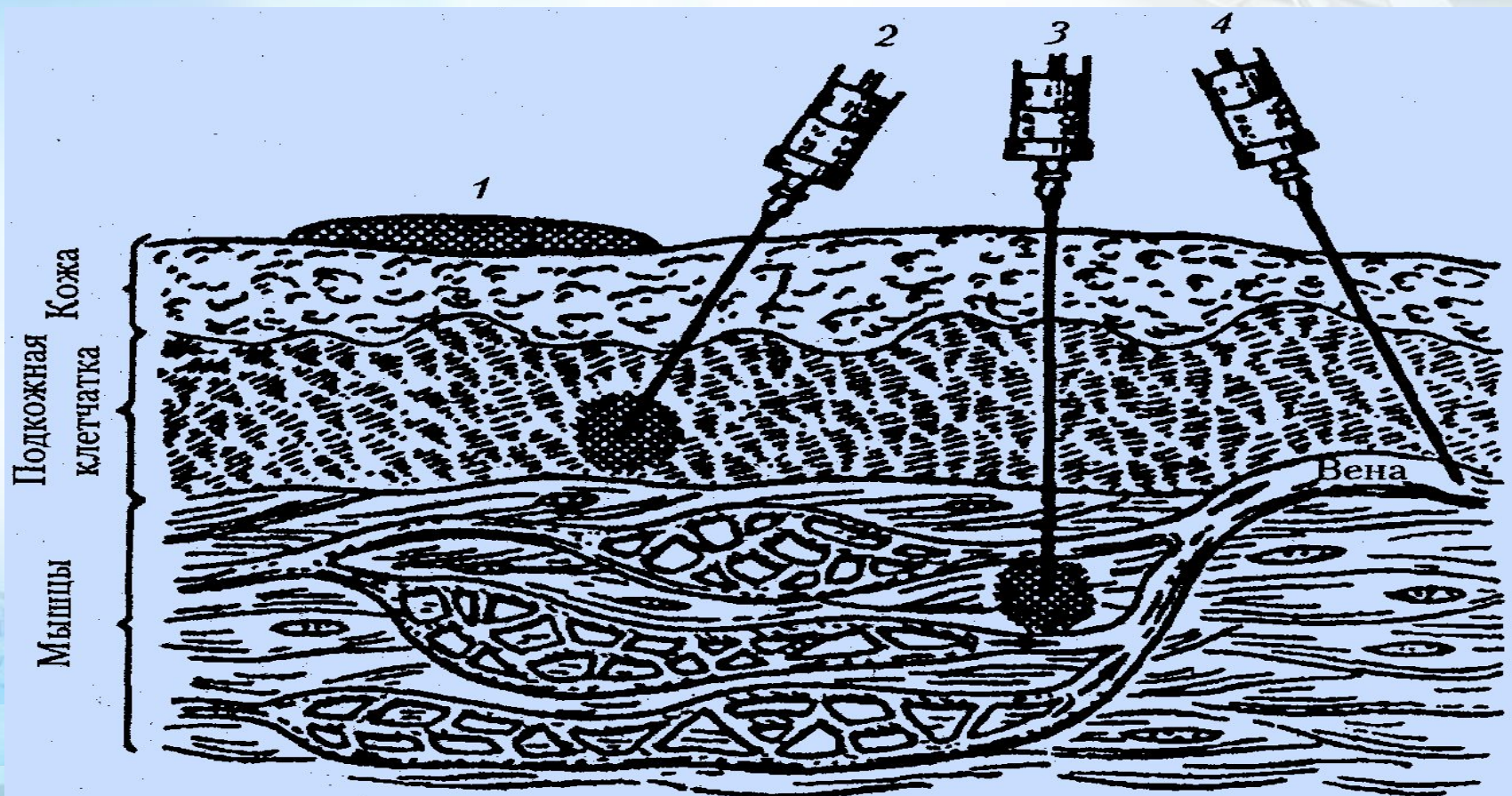


Рис. 1. Парентеральные пути введения лекарства в организм:  
1 — накожный; 2 — подкожный; 3 — внутримышечный; 4 — внутривенный





## ***Внутривенный.***

Более быстрое наступление эффекта, более точное дозирование.

### **Возможность:**

- быстрого прекращения поступления препарата в кровеносное русло (прекращение инъекции) при возникновении побочных реакций.
- введения ЛС которые не всасываются в ЖКТ или раздражают его слизистую оболочку.

**Внутривенно вводятся только стерильные растворы. Вводят их обычно медленно, иногда капельно.**



**Внутривенное введение суспензий и масляных растворов **категорически запрещается!** – опасно для жизни, в связи с возможной эмболией (закупоркой) сосудов жизненно важных органов, в первую очередь легких и головного мозга.**

**При длительном применении возможно возникновение венозного тромбоза.**

**Этот путь сложен (по сравнению с в/м, п/к), требует участия мед. персонала, спец. инструментария, болезненный.**





## ***Внутриартериальный.***

**Для лечения заболеваний некоторых органов ЛС, которые быстро метаболизируются или связываются тканями, вводят в артерию. При этом высокая концентрация препарата создается только в соответствующем органе, системного действия удастся избежать.**





**Данным способом вводят также сосудорасширяющие средства при обморожениях, эндартериите, с целью рентгеновского исследования регионарных сосудов и др.**

**Чреват серьезным осложнением –**

**тромбоз артерии!** 

**внутриартериальные инъекции**

**осуществляет только врач, как правило**

**хирург.**



## ***Внутримышечный.***

**Относительно быстрое наступление эффекта (растворимые ЛВ – в течение 10-30 мин). Объем вводимого вещества не должен превышать 10 мл.**

**После введения препарата может появиться местная болезненность, абсцессы**





## **Подкожный.**

**Всасывание медленнее, чем при в/м и в/в → медленное наступление терапевтического эффекта, но сохраняется более длительно.**

**Нельзя вводить лекарства, обладающие раздражающим действием (напр., р-р кальция хлорида – некроз ткани).**







**Ингаляционный.**

**В виде аэрозолей и газов.**

**ЛВ быстро всасываются и оказывают местное и резорбтивное действие.**





**При использовании газообразных веществ прекращение ингаляции ведет к быстрому прекращению их действия (эфир для наркоза, фторотан) → легче управлять концентрацией ЛС.**

**При вдыхании аэрозоля достигается высокая концентрация лекарственного средства в бронхах (сальбутамол, астмопент) при минимальном системном эффекте.**

**Ингаляционно ЛС поступают сразу в левые отделы сердца через легочные вены и могут оказать кардиотоксическое действие.**

**Ингаляционно невозможно применение раздражающих лекарственных веществ.**



## **Т.о., от путей введения зависит:**

- скорость наступления эффекта**
- выраженность эффекта**
- длительность действия лекарственного препарата**
- избирательность накопления препарата в том или ином органе**
- эффективная доза препарата и др.**





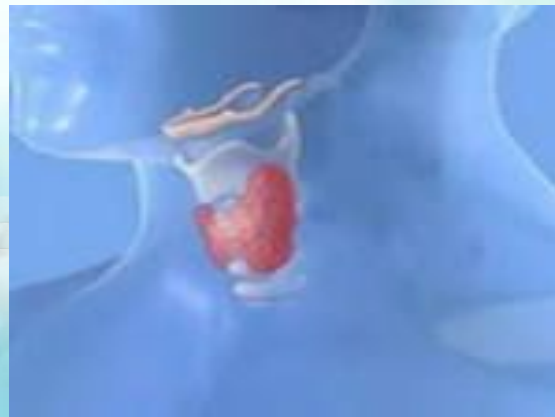
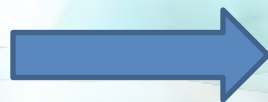
## **5. Распределение лекарственных веществ.** **Механизмы всасывания.**

**В зависимости от способности связываться с тканями лекарство может распределяться в организме равномерно или неравномерно (избирательно).**

**Неравномерное распределение лекарственных веществ связано с их избирательным накоплением (депонированием) в том или ином органе или ткани.**



**Например, йод депонируется в щитовидной железе, средства для наркоза – в жировой ткани, тетрациклин – в костной ткани и зубной эмали и т.п.).**





**В крови и других тканях организма многие лекарства вступают в обратимую связь с белками. По мере инактивации лекарственного вещества (особенно в печени) и выведения его из организма происходит отщепление от белков новых порций препарата. Следовательно, продолжительность действия лекарства зависит от прочности его связи с белковой молекулой, скорости инактивации и выведения из организма.**





ЛВ, связанное с белком плазмы крови – неактивная фракция;  
ЛВ, не связанное с белком плазмы крови – активная фракция.



***В организме лекарственное вещество распределяется путем проникновения через различные барьеры.***

**Защитные барьеры организма (гистогематические барьеры), через которые способны проникать лекарственные вещества:**

- ***гематофтальмический барьер*** — между кровью и водянистой влагой глаза.
- ***гематолимфатический барьер*** — между кровью и лимфой.
- ***гематоэнцефалический барьер*** — между кровью, ликвором и нервной тканью.





- **гематоплевральный барьер** — между кровью и жидкостью полости плевры.
  - **гематоплацентарный барьер** — гистогематический барьер между кровью и плодом.
  - **гематонейрональный барьер** — отделяет кровеносные сосуды от периферических нервов, из-за чего периферическая нервная ткань воспринимает далеко не всё.
- и др.

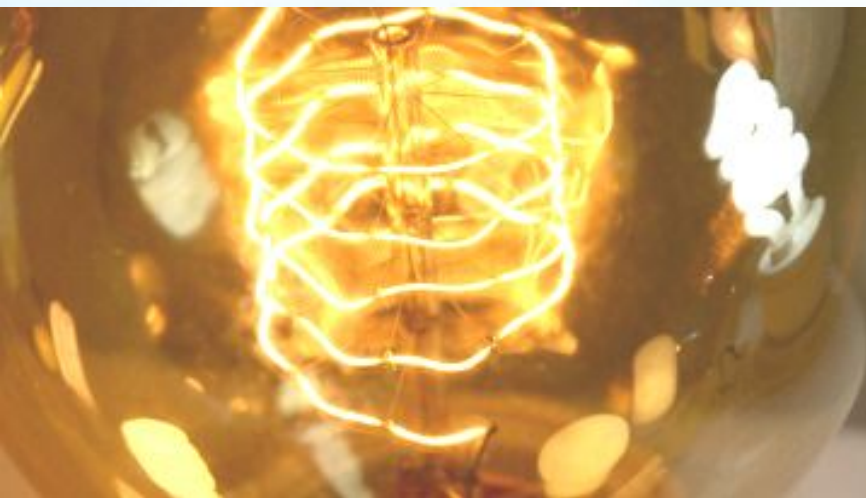


Проникать вещество может:

*пассивно*  
*(без затраты энергии)*

**И**

*активно*  
*(с затратой энергии).*





***Всасывание*** (резорбция, абсорбция) – физиологический процесс перехода различных веществ из места введения через биологические мембраны в кровь, лимфу, слюну, тканевые жидкости и т.д. (*т.е. всасывание – это то, посредством чего происходит распределение ЛВ*).



## **Механизмы всасывания (механизмы проникновения ЛВ через биологические барьеры)**

### **Пассивные механизмы всасывания:**

#### ***Пассивная диффузия.***

**Характерна для веществ, хорошо растворимых в липидах (т.е. веществ липофильного характера). Возможна в обоих направлениях, т.е. внутрь клетки и из нее. Пассивная диффузия всегда направлена в сторону меньшей концентрации.**

**Например, лекарство из ЖКТ поступает в кровь (снижается содержание), из в крови в ткани (снижается содержание). После снижения содержания в крови (разрушилось, вывелось) направление диффузии меняется, т.е. из ткани в кровь (снижается содержание).**





### *Облегченная диффузия.*

**Липидорастворимые ЛВ проникают через биологические мембраны по градиенту концентрации, но с большей скоростью, чем при простой диффузии. Это обеспечивается специальными веществами-переносчиками.**

### *Фильтрация.*

**Характерна для веществ растворимых в воде. Вещество поступает внутрь клеток путем фильтрации через поры клеточных стенок. Проникают только вещества с минимальной молекулярной массой.**

## Активные механизмы всасывания

### *Активный транспорт.*

**Перемещение ЛВ через мембраны осуществляется с помощью специальных транспортных систем, содержащихся в самих мембранах против градиента концентрации (из области низкой в область высокой концентрации).**

**Таким образом, всасываются гидрофильные полярные молекулы, некоторые неорганические ионы, сахара, аминокислоты.**





## *Пиноцитоз.*

**Характерен для веществ, с большой молекулярной массой (белки, полипептидные гормоны).**

**Происходит поглощение вещества мембранными везикулами. Суть процесса состоит в том, что переносимое вещество контактирует с определенным участком поверхности мембраны и этот участок прогибается внутрь, края углубления смыкаются, образуется пузырек с веществом.**

**Он отшнуровывается от внешней поверхности мембраны и переносится внутрь клетки.**





## Всасывание вещества в ЖКТ зависит от:

- **измельченности**
- **растворимости**

*(вещество, растворимое в липидах быстрее всасывается)*

- **заболеваний ЖКТ**
- **микрофлоры**
- **активности ферментов ЖКТ**

*(разрушает бензилпенициллин, инсулин)*



## ● **свойств лекарств**

- *если лекарство является слабым основанием, то лучше всасывается в более щелочной среде /димедрол, эфедрин, кодеин, морфин/; их надо запивать щелочными минеральными водами или молоком*
- *если лекарство является слабой кислотой, то лучше всасывается в более кислой среде (во время еды или сразу после еды) /ампициллин, аспирин, парацетамол, фенобарбитал/*

## ● **скорости опорожнения желудка.**

*Чем быстрее поступает в кишечник, тем быстрее он всасывается. Щелочная минеральная вода, молоко повышает скорость опорожнения желудка /аспирин/*



- **состава, количества, плотности пищи.**
  - *от состава (нельзя тетрациклин +молоко, т.к. образуется комплекс)*
  - *большой объем жидкости ускоряет опорожнение желудка и увеличивается всасывание*
  - *плотная пища замедляет всасывание*





**Биодоступность** —  
показатель,  
характеризующий  
степень, с которой  
лекарственное средство  
всасывается с места  
введения в системный  
кровоток и  
накапливается там в

терапевтически значимой концентрации, а также скорость,  
с которой этот процесс происходит (выражается в %).



Если ЛС в виде раствора ввести внутривенно, то это обеспечит 100% или **абсолютную биодоступность**. Изменение вида лекарственной формы, технологии производства, дозы или пути введения может оказать значительное влияние на биодоступность ЛС. В этом случае имеет место **относительная биодоступность**, которую на практике определяют для разных серий лекарственных препаратов, для лекарств при изменении технологии их производства или изменении их лекарственной формы, а также препаратов, выпущенных различными производителями.



## 6. Биотрансформация лекарственных веществ.

**Большинство лекарственных веществ подвергается в организме *биотрансформации***

***(химическому превращению, метаболизму).***





Различают 2 основных вида превращения лекарств:

1. метаболическая трансформация
2. конъюгация

***Метаболическая трансформация*** – это превращение веществ за счет окисления, восстановления и гидролиза.

***Конъюгация*** – это биосинтетический процесс, сопровождающийся присоединением к лекарственному веществу или его метаболитам отдельных химических группировок .



**Конъюгация может быть единственным путем превращения лекарственных веществ, либо она следует за предшествующей ей метаболической трансформацией.**



Главная роль в биотрансформации лекарственных веществ принадлежит ***микросомальным ферментам печени***, которые превращают липофильные соединения в гидрофильные и тем самым способствуют их выведению из организма водными средами (моча, слюна, слезная жидкость, фекалии, пот и др.).





**Исключение из липофильных веществ составляют средства для ингаляционного наркоза, основная часть которых в химические реакции в организме не вступает и выводится легкими в неизменном виде.**

**Процессы биотрансформации в основном осуществляются в печени, могут происходить в почках, кишечнике, легких, крови, плаценте.**



## *Активность микросомальных ферментов печени зависит от:*

- **состояния печени (больная или здоровая).**
- **возраста; у новорожденных система еще не совершенна и им не назначают многие лекарства, т. к. для них они будут токсичными; активность их ферментов снижена, поэтому им назначают препараты в минимальных дозах.**
- **пола человека (мужчина или женщина); у мужчин активность выше, чем у женщин, т.к. синтез ферментов стимулируется мужскими половыми гормонами.**



Кроме того, на активность ферментов печени могут влиять лекарственные вещества.

***Индукторы*** – лекарственные средства, которые повышают активность микросомальных ферментов печени, тем самым ускоряют биотрансформацию других совместно принятых с ними препаратов. Ускорение метаболизма препарата ведет к резкому снижению его терапевтического действия. Поэтому, при назначении препаратов индукторов ферментов печени дозу назначаемых совместно с ними препаратов нужно увеличить.





**К индукторам ферментов относятся: фенобарбитал, дифенин, бутадион, аминазин, седуксен, мепробамат, элениум, гризеоувульвин, рифампицин, бутамин и др., а также в некоторой степени алкоголь и кофе.**

**Ряд ЛС могут ускорять собственный метаболизм в печени – *аутоиндукция* (органические нитраты, бутадион, фенобарбитал).**



***Ингибиторы*** – лекарственные средства, которые снижают (угнетают) активность ферментов печени. В этих случаях замедление биотрансформации ЛС в печени под влиянием ингибиторов метаболизма ведет к более длительному пребыванию совместно принятых с ними препаратов в циркуляторном русле, что может быть причиной изменения их эффектов и переносимости. В таких случаях необходимо уменьшить дозу веществ, назначаемых совместно с ингибиторами метаболизма.

К ингибиторам микросомальных ферментов относятся: *циметидин, фуразолидон, синкумар, изониазид, трихопол и др.*



**Также, биотрансформация замедляется при заболевании печени и может привести к усилению действия препарата вплоть до токсических проявлений.**

**Например, гексенал (средство для наркоза) в печени разрушается через 30 минут и действие его прекращается. А если печень больная, то гексенал разрушится только через 6-8 часов (обычная доза) и столько будет действовать наркоз, что, несомненно, вредно для организма.**





В результате биотрансформации лекарственные средства обычно теряют свою фармакологическую активность (или она значительно снижается). Но в ряде случаев образующиеся метаболиты более активны, чем исходное лекарственное вещество. Их называют **фармакологически активные метаболиты (ФАМ)**. У них может меняться характер фармакологической активности, часто возрастает токсичность.



Способность некоторых лекарственных веществ образовывать ФАМ обусловила применение их в клинической практике **пролекарств**, у которых фармакологическая активность проявляется после метаболических превращений.

Например, такие средства как *фталазол*, *метилдофа*, *фтивазид* и др. превращаются в фармакологические активные субстанции в организме, пройдя путь биотрансформации. Практическая ценность использования в клинической практике пролекарств заключается в том, что с их помощью удастся повысить избирательность действия и безопасность лечения.



## 7. Выведение лекарственных веществ.

### I. Основные пути.

- ***Через почки с мочой.*** Если почки больные, то лекарственные вещества задерживаются в организме и может быть отравление (если произошло отравление и чтобы вывести вещество надо назначить мочегонное)
- ***Через ЖКТ с калом*** (морфин). И если морфин ввели парентерально, все равно он выводится из организма через ЖКТ и при отравлении надо сделать клизму.





- ***Через железы***

- **молочные (морфин, никотин). Мама кормит ребенка и через молоко никотин попадает ему и может быть угнетение дыхания.**
- **потовые (препараты брома)**
- **слюнные (препараты йода)**



## II. Неосновные пути.

- *Через легкие* (алкоголь, эфир)
- *Через поверхность кожи* (фенилин – ладони окрашивает в желтый цвет).

**Некоторые препараты при длительном приеме могут раздражать ткани выделительных органов и вызывать воспаление и делать повреждение (бром – потовые железы)**



***Элиминация*** – совокупность процессов биотрансформации и выведения.

***Пресистемная элиминация*** – комплекс процессов, приводящих к инаktivации (разрушению) лекарственных веществ до его попадания в кровь. Например, в желудке часть веществ под действием соляной кислоты и пепсина разрушаются.

***Период полуэлиминации*** – время, за которое концентрация лекарства в крови снизится на 50%.





***Общий клиренс*** – объем плазмы крови в мл, который отчистится от лекарства за единицу времени (мин.) /выведение вещества плазмы крови всеми органами, участвующими в процессе элиминации./

- **печеночный** – объем плазмы в мл очищенный от ЛВ за 1 мин при прохождении его через печень.
- **почечный** – объем плазмы в мл очищенный от ЛВ за 1 мин за счет выделения с мочой.



## 8. Факторы, влияющие на действие лекарственных веществ в организме.



### I. Внешние факторы.

#### *1. химическое строение*

- вещества, имеющие одинаковое строение имеют одинаковое действие
- сходные по химическому строению имеют разное действие (морфин – анальгетик, кодеин - противокашлевое)
- разные по строению, но действие одно



**2. растворимость** – растворимые в воде легче всасываются в ЖКТ

**3. измельченность** – чем мельче препарат, тем быстрее всасывается

**4. лекарственная форма** – одно и то же лекарственное вещество, но в разных ЛФ имеет разную длительность действия (нитроглицерин и его пролонгированные формы)

**5. вспомогательные вещества** – они могут усиливать или ослаблять действие ЛВ





## **6. дозы:**

- **по силе действия**

- 1. минимальная терапевтическая – доза оказывает наименьшее лечебное действие**
- 2. средняя терапевтическая – доза, оказывающая наилучший оптимальный эффект (чаще всего применяется в медицине)**
- 3. максимальная терапевтическая – предельно допустимая доза**
- 4. минимальная токсическая – доза, с которой начинаются токсические явления**
- 5. средняя токсическая – токсическое явление наибольшее**
- 6. летальная - смерть**



- по приему
  1. разовая – кол-во ЛП на один прием
  2. суточная – кол-во ЛП на одни сутки
  3. дробная – доза, которую дают частями
  4. ударная – в первый прием дают большое количество ЛП, а затем снижают
  5. приемная – сначала дают обычную дозу, а потом снижают



## II. Внутренние факторы.

- 1. *возраст*** – дети и пожилые более чувствительны к ЛП, поэтому им дозу подбирают индивидуально
- 2. *масса тела*** – чем больше масса тела, тем больше требуется препарата
- 3. *пол*** – женщины более чувствительны к ЛП, т. к. медленный метаболизм
- 4. *индивидуальная чувствительность*** – зависит от генетических свойств организма.





## 9. Виды лекарственной терапии.

***Этиотропная терапия*** наиболее рациональна, т.к. направлена на причину заболевания, ее устранение. Например, антибиотики подавляют жизнедеятельность стрептококков, т.е. микроорганизмов, которые вызывают ангину и обеспечивает наиболее высокий лечебный эффект.

***Патогенетическая терапия*** предусматривает благотворное воздействие лекарств на процесс развития болезни. Это позволяет значительно сократить продолжительность заболевания, а также избежать осложнений. Например, применение витаминов.



***Симптоматическая терапия*** направлена на устранение отдельных симптомов заболевания, не оказывая влияния на ее причину. Например, аспирин применяется при ревматизме, он понижает воспалительный процесс, но не влияет на возбудителей ревматизма.

***Заместительная терапия*** используется при заболеваниях, связанных с недостаточной продукцией в организме определенных гормонов или ферментов (например, сахарный диабет возникает при недостатке инсулина). В таких случаях назначают соответствующие гормоны или их аналоги в виде лекарственных препаратов. Например, при недостатке инсулина возникает сахарный диабет, то назначают средства заместительной терапии, т.е. сам инсулин.



***Профилактическая терапия*** –  
проводится для предупреждения  
заболеваний.

К профилактическим средствам относят  
витамины, вакцины и сыворотки,  
йодированная соль, обладающая  
противозобным действием, дезинфицирующие  
препараты и т. д.

В медицинской практике часто используется  
комплексное лечение с использованием  
нескольких видов терапии.





## 10. Особенности действия лекарственных веществ при повторном введении.

Повторное введение лекарственных средств имеет место при неоднократном (систематическом) приеме лекарственного вещества. При повторных введениях лекарственных веществ могут возникать снижение (гипореактивность) или повышение (гиперреактивность) реакции организма на них.

Например, к пониженным реакциям организма на лекарственные средства относится **привыкание** (проявляется толерантностью или тахифилаксией); к повышенным – **сенсibiliзация** (проявляется аллергией, идиосинкразией).



Кроме того, при повторном введении лекарственных средств могут развиваться особые состояния — **лекарственная зависимость**, которую также относят к пониженным реакциям, и **кумуляция**.

**1. Привыкание** – пониженная чувствительность на повторное введение лекарственных веществ в той же дозе (снотворные).

- **Тахифилаксия** – быстрое привыкание (препараты эфедрина).

- **Толерантность** – увеличение дозы препарата, чтобы достигнуть необходимого эффекта.



**2. Лекарственная зависимость** – непреодолимое стремление к приему лекарственных веществ (морфин).

Эти наркотические вещества дают **эйфорию** – состояние, характеризующееся отсутствием неприятных ощущений и переживаний.

- ***психическая зависимость*** – непреодолимое стремление к приему лекарственных веществ, но не приводящее к развитию синдрома абстиненции.
- ***физическая зависимость*** – непреодолимое стремление к приему лекарственных веществ, но приводящее к синдрому абстиненции.





***Синдром абстиненции*** – наркотический голод. Человек становится беспокойным, сильное потоотделение, сильный насморк, зрачки расширяются и не реагируют на свет, появляется «гусиная кожа», озноб, сильные боли в животе, бедрах, пояснице, головокружение, рвота, судороги, бред, галлюцинации, мысли о самоубийстве. Человек не в состоянии заниматься чем-то, ему нужен только наркотик, человек становится рабом лекарства. Как только он примет наркотик все сразу проходит.



**3. Кумуляция** – накопление лекарственных веществ в организме. Бывает двух видов:

- **материальная** – происходит накопление лекарственных веществ в связи с медленным выведением (сердечные гликозиды, витамины А, Д, антикоагулянты непрямого действия)
- **функциональная** – длительно сохраняется функция органа (расширенный зрачок после атропина 2-3дня).



**Обычно врач назначает не одно лекарство, а несколько.**

**Установлено, что назначение от 1 до 5 препаратов приводит к развитию нежелательных побочных эффектов у 4% пациентов.**

**При одновременном применении 16-20 препаратов осложнения наблюдаются у 54% больных.**

**При назначении двух и более лекарственных препаратов эффект действия может усиливаться или снижаться.**





## 11. Комбинированное действие лекарственных веществ.

**Синергизм** – явление, при котором вещества усиливают действие друг друга.

В этом случае два или несколько веществ действуют в одном направлении.

**1. Суммированный (аддитивный)** – это когда происходит суммирование эффектов лекарственных веществ без их взаимного усиления.

$$Э_{AB} = Э_A + Э_B$$

$Э_{AB}$  – величина эффекта в результате сочетания

$Э_A$  и  $Э_B$  – эффект веществ, если бы их применяли отдельно.

Эффект действия двух веществ равен сумме эффектов каждого из веществ.



**2. Потенцируемый** – усиление эффекта одного лекарственного вещества под влиянием другого.

$$E_{AB} > E_A + E_B$$

Например:

- новокаин + адреналин = усиливается местноанестезирующее действие.
- папаверин + платифиллин = это два спазмолитика. Папаверин – спазмолитик миотропного действия, расслабляет гладкую мускулатуру стенок сосудов; платифиллин – холинорецепторы и расслабляет гладкую мускулатуру.

Эффект резко увеличивается.

М-



### **Значение синергизма:**

- Удастся уменьшить дозу каждого из ЛС.
- Уменьшаются побочные явления.

**Антагонизм** – явление, при котором вещества ослабевают или уменьшают действие друг друга.

$$E_{AB} < E_A + E_B$$

**1. Химический** – в основе лежит реакция нейтрализации, окислительно-восстановительная реакция.

Например: кислота попала на кожу, смывают водой и нейтрализуют гидрокарбонатом натрия.

При отравлении морфином промывают 0,02% раствором перманганата калия – окисляют морфин (окислительно-восстановительная реакция).





**2. Конкурентный** – возникает между двумя веществами, сходными по строению, за захват одних и тех же рецепторов.

При отравлении морфином применяют налорфин, который имеет большее химическое сродство с рецепторами; налорфин вытесняет морфин и токсическое действие морфина на дыхательный центр прекращается.



**3. Функциональный** – два вещества противоположно действуют на организм:

пилокарпин – сужает зрачок, атропин – расширяет.

**двухсторонний антагонизм** – два вещества противоположно действуют на организм, но они одинаковы по силе.

Например, при отравлении морфином применяют кофеин и наоборот, т.е. при отравлении средствами, возбуждающими ЦНС применяют средства, угнетающие ЦНС.

**односторонний антагонизм** – два вещества противоположно действуют на организм, но они разные по силе. Например, при отравлении пилокарпином применяют атропин, а при отравлении атропином применяют прозерин, т.к. пилокарпин слабее атропина.



## **Значение антагонизма:**

- **используется при отравлении, для оказания помощи.**
- **используется для предупреждения и устранения побочных эффектов.**





## 12. Понятие о несовместимости

В тех случаях, когда сочетание лекарств приносит вред, говорят о несовместимости лекарственных веществ.

**Физическая несовместимость** – причиной служат явления функционального порядка.

- отсыревание и расплавление порошков – образование эвтектических смесей
- адсорбция действующих веществ (одновременное назначение активированного угля и алкалоидов недопустимо).



***Химическая несовместимость*** – в основе лежат химические явления, т.е. вещества реагируют между собой и образуются новые вещества.

Может иметь место в любых лекарственных формах, чаще всего в жидкостях, т.к. в жидкой среде создаются благоприятные условия для возникновения химической реакции.

Ее можно определить по образованию осадка, изменению цвета, запаха или выделения газов, изменению вкуса.



## ***Фармакологическая несовместимость***

**– в основе лежит физиологический процесс, т.е. действие лекарств или усиливается, или ослабляется.**

**Например, наркотики усиливают действие снотворных, алкоголя; аминазин ослабляет действие кофеина.**





## **Вопросы для самоконтроля:**

- **Механизмы действия лекарственных веществ. Понятие о рецепторах.**
- **Виды действия лекарственных веществ. Побочное действие лекарственных веществ.**
- **Отличие энтеральных путей введения от парентеральных. Краткая сравнительная характеристика.**
- **Особенности распределения лекарственных веществ.**
- **Цель биотрансформации, этапы, особенности. Понятие об ингибиторах и индукторах.**
- **Основные пути выведения лекарственных веществ из организма.**
- **Факторы, влияющие на действие лекарственных веществ в организме. Виды лекарственной терапии.**
- **Повторное и комбинированное действие лекарственных веществ. Понятие о несовместимости.**



## Самостоятельная работа:

- Особенности действия лекарственных средств в детском и пожилом возрасте. Влияние лекарственных веществ на плод.
- Работа со справочной литературой, аннотациями лекарственных препаратов.