

Ветеринарная фармакология и ТОКСИКОЛОГИЯ

Лекция 1

Фармакология (греч. pharmakon — лекарство, logos — учение) — наука о лекарственных веществах. Изучает лекарственные средства, их действие на здоровый и больной организм животных, т. е. исследует изменения в живом организме под влиянием лекарственных веществ и на этом основании определяет показания и противопоказания для их применения, способы и условия использования лекарственных веществ для лечения больного организма и профилактики болезней у животных. Ветеринарную фармакологию можно условно подразделить на три раздела: общая и фармацевтическая рецептура, общая и частная фармакология.



Общая рецептура имеет особое значение для ветеринарных фельдшеров (техников), поскольку им нередко приходится готовить различные растворы, настои, отвары, мази, линименты и другие лекарственные формы (лекарства) в условиях лечебных ветеринарных учреждений в местах массового выращивания животных. Общая фармакология изучает общие закономерности взаимодействия лекарственных веществ в организме, т. е. фармакокинетику (пути введения, всасывание, распределение в организме, метаболизм и выведение лекарственных веществ), изменения в организме, вызываемые лекарственными веществами, виды действия лекарственных средств, зависимость фармакотерапевтического действия от дозы и концентрации, повторное применения и при комбинированном введении лекарств, индивидуальных особенностей организма и его состояния, а также основное и побочное действие, токсические эффекты и общие меры оказания первой помощи. В частной фармакологии рассматривают вопросы фармакодинамики и фармакокинетики применительно к той или иной группе лекарственных средств, имеющих наиболее важное значение для практической ветеринарии.

Ветеринарная токсикология — это наука о токсинах, токсических веществах, интоксикациях. Основная цель ветеринарной — обеспечение безвредного, безопасного производства животноводческой продукции и функционирования экосистемы села. Основная цель достигается решением следующих задач: определение источников контаминации токсинами объектов животноводства; установление основных загрязнителей; изучение токсикокинетики и токсикодинамики токсинов; разработка методов индикации; разработка способов и методов детоксикации, антидотов; токсикологическая оценка новых лекарственных средств, кормовых добавок.



ИСТОРИЯ ФАРМАКОЛОГИИ

Учение о лекарствах является одной из самых древних медицинских дисциплин. Употребляя в пищу те или иные растения, наблюдая за животными, поедающими растения, человек постепенно знакомился со свойствами растений, в том числе и с их лечебным действием. О том, что первые лекарства были в основном растительного происхождения, мы можем судить по наиболее древним из дошедших до нас образцов письменности.

Известно, что в Древней Греции Гиппократ (III век до н. э.) использовал для лечения заболеваний различные лекарственные растения. При этом он рекомендовал пользоваться целыми, необработанными растениями, считая, что только в этом случае они сохраняют свою целебную силу. Позднее медики пришли к выводу, что в лекарственных растениях содержатся действующие начала, которые можно отделить от ненужных, балластных веществ. Во II веке н. э. римский врач Клавдий Гален широко применял различные извлечения (вытяжки) из лекарственных растений. Для извлечения действующих начал из растений он использовал вина, уксусы. Спиртовые вытяжки из лекарственных растений применяют и в настоящее время. Это настойки и экстракты. В память о Галене настойки и экстракты относят к так называемым галеновым препаратам

Большое количество лекарственных средств растительного происхождения упоминается в сочинениях крупнейшего таджикского медика эпохи Средневековья Абу Али Ибн-Сины (Авиценны), жившего в XI веке. Некоторые из этих средств используются и в настоящее время: камфора, препараты белены, ревеня, александрийского листа, спорыньи и др.

В X—XI веке появились на Руси первые рукописные руководства по лекарствоведению. Они содержали описания лекарственных средств растительного происхождения и назывались «травниками», «зелейниками». Лекарственные растения в те времена продавались в зеленых лавках вместе с овощами. Лица, не имеющие медицинского образования, часто использовали эти растения неправильно, что приводило к отравлениям. Свободная торговля лекарственными растениями была запрещена только в начале XVIII века. Указом Петра I лекарственные растения разрешалось продавать только в аптеках. К этому времени относится создание «аптекарских огородов», на которых специально выращивали лекарственные растения.

ВИДЫ ДЕЙСТВИЯ ЛЕКАРСТВЕННЫХ ВЕЩЕСТВ

При анализе фармакодинамики лекарственных веществ обязательно учитывают основные виды их действия: направление, изменение функций (возбуждение, угнетение, изменение чувствительности), принципы воздействия вещества (прямое или косвенное), силу и продолжительность действия, локализацию фармакологического эффекта (местное, резорбтивное, рефлекторное) и распространенность его (избирательное, общее), степень значительности (основное, второстепенное, нежелательное). Действие лекарственных веществ на месте их применения называется *местным*. Обволакивающие лекарственные средства покрывают слизистую оболочку желудка и кишечника, препятствуя раздражению чувствительных нервных окончаний; при нанесении местноанестезирующих веществ на слизистые оболочки или раневые поверхности наступает обезболивание в месте их нанесения; нанесение раздражающего или противомикробного линимента оказывает местное противовоспалительное или противомикробное действие. Однако только местное действие проявляется крайне редко, так как часть наносимого вещества или втираемой лекарственной формы может всасываться или действовать рефлекторно. Поэтому более правильно говорить о преимущественном местном действии лекарств. Действие лекарственного вещества после всасывания его в общий кровоток, а затем проникновения в органы и ткани называют *резорбтивным*.

Как при местном, так и при резорбтивном действии лекарственных средств они могут оказывать *прямое, косвенное или рефлекторное действие*. Например, кофеин действует на сердце, оказывая прямое стимулирующее влияние на миокард, что приводит к усилению сердечных сокращений. *Косвенное действие* на сердце связано с тем, что в результате действия кофеина на сосудодвигательный центр происходит сужение сосудов органов брюшной полости и расширение сосудов легких, головного мозга и почек, кожных и скелетных мышц, что обеспечивает большее поступление кислорода в кровь, которая через расширенные сосуды сердца в результате лучшего кровоснабжения дополнительно усиливает сокращения сердца. *Рефлекторное действие*, например, наблюдают при назначении раствора аммиака (нашатырного спирта). Вызывая раздражение рецепторов верхних дыхательных путей, он рефлекторно повышает возбудимость дыхательного центра, что приводит к учащению и усилению дыхания.

Избирательное действие, когда после резорбции лекарственные вещества, накапливаясь преимущественно в отдельных тканях, проявляют в них наиболее выраженное фармакологическое действие, вызывая усиление биохимических процессов, и чем они интенсивнее, тем больше выражено избирательное действие. Сердечные гликозиды избирательно действуют на сердце, наркотические вещества, растворяясь в липоидах, накапливаются в ЦНС. В результате такого влияния отмечается и общее действие на весь организм, характерное не только наступлением наркоза, но и более или менее выраженным снижением функций многих органов и систем. Избирательное действие оказывают местноанестезирующие вещества, холиномиметики и холинолитики в области окончаний холинергических нервов.

Главное, или основное, действие — это ведущее действие того или иного лекарственного средства на орган, систему или микроорганизмы. Другими словами, главное — то действие, ради чего применяют лекарство. Например, рвотные средства возбуждают рвотный центр или раздражают рецепторы слизистой оболочки пилорической части желудка, кислота ацетилсалициловая (аспирин) — жаропонижающее средство, а при длительном применении, особенно натошак, вызывает язву желудка — *побочное действие*. При тщательном изучении фармакодинамики современных лекарственных средств оказалось, что многие лекарства обладают побочным действием, о чем теперь указывают во вкладышах к готовым лекарственным формам. Некоторые сульфаниламиды или антибиотики, действуя противомикробно, вызывают аллергические реакции на коже; ингаляционные наркотические средства при попадании внутрь иногда вызывают рвоту и т. д. Иногда лекарственное вещество оказывает побочное (отдаленное) действие спустя значительное время после окончания его применения (гонадотоксическое, эмбриотоксическое, тератогенное, мутагенное и канцерогенное).

Обратимое действие характерно для большинства лекарственных средств. Например, растительные вяжущие лекарственные средства, они же и противовоспалительные средства, применяемые при лечении слизистых оболочек или кожи, взаимодействуя с белковыми веществами поверхностного слоя слизистой оболочки, образуют растворимые альбуминаты (соединения с белками), что приводит к уплотнению поверхностного слоя слизистой оболочки. Вследствие этого снижается выделение слизи, экссудата, и это предохраняет какое-то время чувствительные нервные окончания от раздражения, воспаление уменьшается. В уплотненном слое сужаются сосуды, понижается их проницаемость, а потому и уменьшается экссудация. Так могут действовать в слабых концентрациях и некоторые соединения тяжелых металлов (свинца ацетат, калия-алюминия сульфат, квасцы, препараты цинка, меди, серебра и др.). Однако если их назначать в больших концентрациях или длительное время, то образуются нерастворимые альбуминаты (прижигание), т. е. возникает *необратимое действие*. Раствор йода при нанесении на садину вызывает необратимые изменения в поверхностном слое кожи и т.д.

СИНЕРГИЗМ И АНТАГОНИЗМ

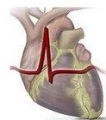
Синергизмом называется одновременное действие в одном направлении двух или нескольких лекарственных веществ, обеспечивающих более высокий эффект, чем каждое из них в отдельности. Синергизм может быть аддитивным – т.е. выражаться в простом суммировании эффектов веществ данной комбинации, и потенцирующим – когда реакция ткани на одновременное введение веществ проявляется значительно более выраженным эффектом, чем сумма эффектов отдельно введенных препаратов. *Антагонизмом* называется противоположное действие двух веществ на одну и ту же ткань, орган, систему. Антагонизм может быть прямым и косвенным. Прямой антагонизм возникает в результате противоположного действия лекарственных веществ, направленного на один и тот же орган или систему. Косвенный антагонизм возникает в результате противоположного действия лекарственных веществ направленного на разные органы или системы, но имеющие прямое отношение к одной и той же функции.

Виды комбинированного действия лекарственных средств

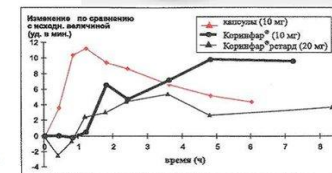
• Синергизм



• Антагонизм



Сердечные гликозиды

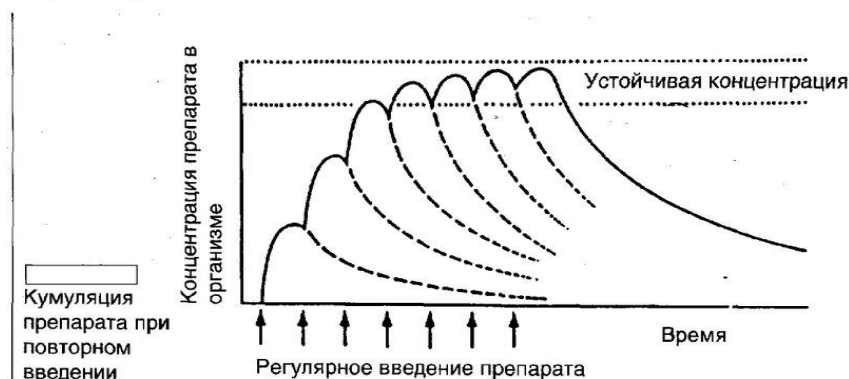


антагонисты ионов кальция

ОСОБЕННОСТИ ДЕЙСТВИЯ ЛЕКАРСТВЕННЫХ ВЕЩЕСТВ ПРИ ПОВТОРНЫХ ПРИЕМАХ (ПОНЯТИЕ О КУМУЛЯЦИИ, ПРИВЫКАНИИ, СЕНСИБИЛИЗАЦИИ, ТАХИФИКТАСИИ).

В практической деятельности ветврача лекарственные вещества, редко применяются однократно, чаще их назначают в течение нескольких дней и даже недель. При этом многие лекарственные вещества при повторном применении оказывают на организм иное действие, чем при первом поступлении. Действие одних усиливается, других ослабевает, третьих сопровождается признаками неблагоприятного влияния. Некоторые лекарственные вещества могут надолго задерживаться в организме, так как процессы их химического превращения и выделения протекают медленно. Эти вещества откладываются в тканях различных органов, вступая в прочную связь с тканевыми элементами. Накопление лекарственного вещества в организме обозначают термином – *кумуляция*.

Кумуляция – накопление



Различают кумуляцию материальную, которая развивается в результате накопления вещества в организме при многократном поступлении. К таким веществам относятся: гликозиды, органические соединения ртути, мышьяка, некоторые снотворные и др. При повторном длительном введении в организм подобных веществ, последние накапливаются в тканях до таких концентраций, которые могут вызвать развитие токсических явлений.

Длительное время материальную кумуляцию расценивали как отрицательное явление, в настоящее время клиницисты считают ее положительным фактором, способствующим при правильной дозировки длительно поддерживать лечебную концентрацию вещества в крови на желательном уровне.

Наконец, некоторые лекарственные вещества не обладают способностью к материальной кумуляции. Они не откладываются в тканях, не накапливаются в организме, но при повторном воздействии их суммируются, повышая ответную реакцию организма. Такая кумуляция называется функциональной, или кумуляцией эффекта. Примером такого рода кумуляции может служить хроническое отравление фосфорорганическими соединениями.

Повышенная чувствительность организма к лекарственному веществу при повторном его введении называется *сенсibilизацией*. При этом введении лекарственные вещества вызывают специфический синдром, свойственный аллергическим реакциям (отек слизистых оболочек, повышение температуры тела); анафилактическая реакция – иногда со смертельным исходом. (бронхоспазм, отек легких).

Сенсibilизация

Состояние организма, при котором повторяющееся воздействие вещества вызывает больший эффект, чем предыдущее.

Возможно, это связано с образованием под действием токсичных веществ чужеродных для организма белковых молекул, в ответ на появление которых организм вырабатывает антитела, дающие подобный эффект



При повторном введении некоторых фармакологических агентов может наблюдаться ослабление их действия. Это явление называется привыкание.

Развивается привыкание или в результате нейтрализации лекарственного вещества, замедления его всасывания, или ускорения выделения из организма. Особенно быстро развивается привыкание у животных к болеутоляющим, слабительным, снотворным и другим лекарственным веществам.

Привыкание может быть следствием неправильного лечения (занижение доз, сокращение длительности приема). Привыкание приводит к возникновению устойчивых (резистентных) форм возбудителей, что крайне нежелательно.

Также резистентность нередко передается по наследству (привыкание к сульфаниламидам, антибиотикам).

Привыкание могут вызывать и лекарственные вещества, не оказывающие влияние на ЦНС (слабительным, некоторым сосудорасширяющим).

К явлениям привыкания приближается быстрое понижение чувствительности организма к ряду лекарственных веществ при повторных введениях. Реакция животных в таких случаях редко ослабевает или полностью отсутствует. Такое явление называется тахифилаксией (греч. Tachus – быстрая, phylaxis – защита).

Тахифилаксия наблюдается при повторных введениях – эредрина, фенамина и др. веществ.

Для устранения всех изложенных видов привыкания необходима смена лекарственных препаратов и длительные перерывы в их приеме.

Среди описанных отрицательных явлений применения лекарств: сенсibilизация, кумуляция, привыкание особое место занимают *идиосинкразия и лекарственная аллергия*. Эта группа осложнений имеет в своей основе индивидуальную несовместимость организма с лекарственным препаратом, которая характеризуется высокой чувствительностью к ничтожно малым количествам веществ. При этом ни болезненные явления, ни патофизиологические, патоморфологические изменения, которые их сопровождают не похожи на побочное действие ни одного из лекарственных веществ. Поэтому считается, что при индивидуальной несовместимости организма с лекарством, имеется своя специфическая, извращенная реактивность, не связанная с нормальной реакцией организма на данный лекарственный препарат.

Под идиосинক্রазией понимают повышенную или редко извращенную чувствительность отдельных животных к некоторым лекарственным веществам. Идиосинক্রазия имеет наследственное происхождение и зависит от тех или иных ферментов в организме, ответственных за обеззараживание данной химической группы веществ. Идиосинক্রазия обнаруживается при первом приеме лекарственных веществ и сохраняется всю жизнь. Можно привести многочисленные примеры лекарственной идиосинক্রазии.

Например, сульфатиазол вызывает у свиней белой масти папулезную сыпь на коже живота и в паху.

Внутримышечное введение пенициллина у морских свинок и кроликов шиншиллы, может вызвать анафилаксию.

Лекарственная аллергия протекает по типу аллергических реакций, возникающих из различных: кормовые, цветочные аллергии, а также течения аллергические реакции разделяют на 3 вида:

- 1)аллергические реакции замедленного типа - крапивница, бронхоспазм. Они возникают через несколько часов после введения препарата и исчезают после его отмены.
- 2)лекарственный анафилактический шок - возникает внезапно, через несколько минут после введения препарата; характеризуется (удушением, болями в грудной области, резкими нарушениями артериального давления).
- 3)Лекарственная болезнь - является следствием длительного неграмотного медикаментозного лечения.

ПОНЯТИЕ О ДОЗЕ. ПРИНЦИПЫ ДОЗИРОВАНИЯ.

Дозой называется количество лекарственного вещества, назначенное больному. В зависимости от дозы изменения в организме могут быть благоприятными (лечебными и профилактическими) и неблагоприятными (токсическими и даже смертельными). В связи с этим различают дозы лечебные или терапевтические - (*dosis medicinalis*); профилактические - (*dosis prophylactica*); токсические - (*dosis toxica*); и летальные или смертельные - (*dosis letalis*).



Лечебные или профилактические дозы - это такое количество вещества, которое будучи введено в организм изменяет его физиологические функции в нужном (лечебном) направлении, не приводя к необратимым изменениям жизненных процессов.

Ядовитые или токсические дозы - это такие количества вещества, которые при введении в организм ухудшают жизнедеятельность последнего. Эти дозы вызывают в организме необратимые изменения, нарушают физиологические функции, приводят животное к гибели. Предотвратить гибель животного может лишь своевременное врачебное вмешательство. Почти каждое лекарственное вещество может действовать, в зависимости от дозы, во всех трёх направлениях. Пример - Кофеин 2-5 г. (терапевт. доза), увеличение в 5 раз (отравление). Поэтому врач всегда должен об этом помнить и знать широту действия лекарственных веществ.

Терапевтической шириной действия лекарственных веществ называют - диапазон между терапевтической (минимальнодействующей) и токсической (минимальнотоксической) дозами.

Большая терапевтическая ширина является ценным свойством лекарственного средства.

Вещества у которых терапевтическая доза близка к токсической или с ней совпадает, не пригодны для лечебных целей и могут рассматриваться как яды (у стрихнина терапевтическая ширина очень малая).

Различают следующие терапевтические дозы: Минимальные (*dosis minim*), средние (*dosis media*), и максимальные (*dosis maxima*). Из минимальных и максимальных доз наибольшее значение имеет пороговая. Под пороговой дозой понимают такое количество вещества, меньше которого фармакологическое действие проявляться не будет. Средние терапевтические дозы – такое количество вещества, которое осуществляет умеренно-выраженное благоприятное действие на организм.

В экспериментальной фармакологии для количественной оценки фармакологической активности лекарственных веществ и токсичности используют: среднюю эффективную дозу (ЕД₅₀) и средне-смертельную дозу (ЛД₅₀), а также абсолютно смертельную дозу (ЛД₁₀₀), устанавливаемые в опытах на животных. ЕД₅₀ и ЛД₅₀ называют такие дозы, которые соответственно вызывают изучаемый эффект или смерть у 50%, а ЛД₁₀₀ - у 100% животных.

Для безопасности лекарственной терапии практическую силу имеют высшие допустимые дозы: Высшая разовая доза (*dosis pro dosi*); высшая суточная доза (*dosis pro die*).