

# Фармакология

-наука по изысканию новых лекарственных средств и изучению изменений в живом организме при их действии.

# В результате изучения фармакологии студент должен:

## ЗНАТЬ:

- а) основы Законодательства РФ в сфере обращения лекарственных средств:
  1. Федеральный закон от 12.04.2010 N 61-ФЗ (ред. от 29.12.2015) "Об обращении лекарственных средств"
  2. ПРИКАЗ от 20 декабря 2012 г. N 1175н «ОБ УТВЕРЖДЕНИИ ПОРЯДКА НАЗНАЧЕНИЯ И ВЫПИСЫВАНИЯ ЛЕКАРСТВЕННЫХ ПРЕПАРАТОВ, А ТАКЖЕ ФОРМ РЕЦЕПТУРНЫХ БЛАНКОВ НА ЛЕКАРСТВЕННЫЕ ПРЕПАРАТЫ, ПОРЯДКА ОФОРМЛЕНИЯ УКАЗАННЫХ БЛАНКОВ, ИХ УЧЕТА И ХРАНЕНИЯ
  - 3.
  4. Приказ №110 от февраля 2007 г.«О порядке назначения им выписывания лекарственных средств»- оформление требований).
- б) принципы изыскания новых лекарственных средств,
- в) государственную систему экспертизы испытаний новых лекарственных средств,
- г) общие принципы фармакокинетики и фармакодинамики лекарственных средств,
- д) классификацию и характеристику основных групп лекарственных препаратов, фармакодинамику и фармакокинетику, показания и противопоказания к применению лекарственных средств; виды лекарственных форм, дозы отдельных препаратов; несовместимость лекарств,
- е) основные нежелательные реакции наиболее распространённых лекарственных средств, способы профилактики и коррекции;
- ж) общие принципы оформления рецептов и составление рецептурных прописей лекарственных средств, общепринятые сокращения и обозначения в рецептах, употребление латинского языка, правила хранения и использования лекарственных средств;
- з) источники информации: Государственная фармакопея, Государственный реестр лекарственных средств, Энциклопедия лекарств и др.

## В результате изучения фармакологии студент должен: **уметь**

- а) отличать понятия «лекарственная форма», «лекарственное вещество», «лекарственное средство», «лекарственный препарат», «лекарственное сырьё», «биологически активная добавка к пище» (БАД), «гомеопатическое средство»;
- б) анализировать действие лекарственных средств по совокупности их фармакологических свойств;
- в) оценивать возможности использования лекарственных средств для фармакотерапии;
- г) выписывать рецепты лекарственных средств;
- д) оценивать возможность токсического действия лекарственных средств и способы терапии отравлений лекарственными средствами;
- е) проводить поиск по вопросам фармакологии, используя источники информации – справочники, базы данных, Интернет-ресурсы.

# РАЗДЕЛЫ ФАРМАКОЛОГИИ:

1. Теоретическая (история, теории, концепции, методы, расчёты и т.д.);
2. Экспериментальная (фундаментальная);
3. Клиническая.

# История фармакологии.

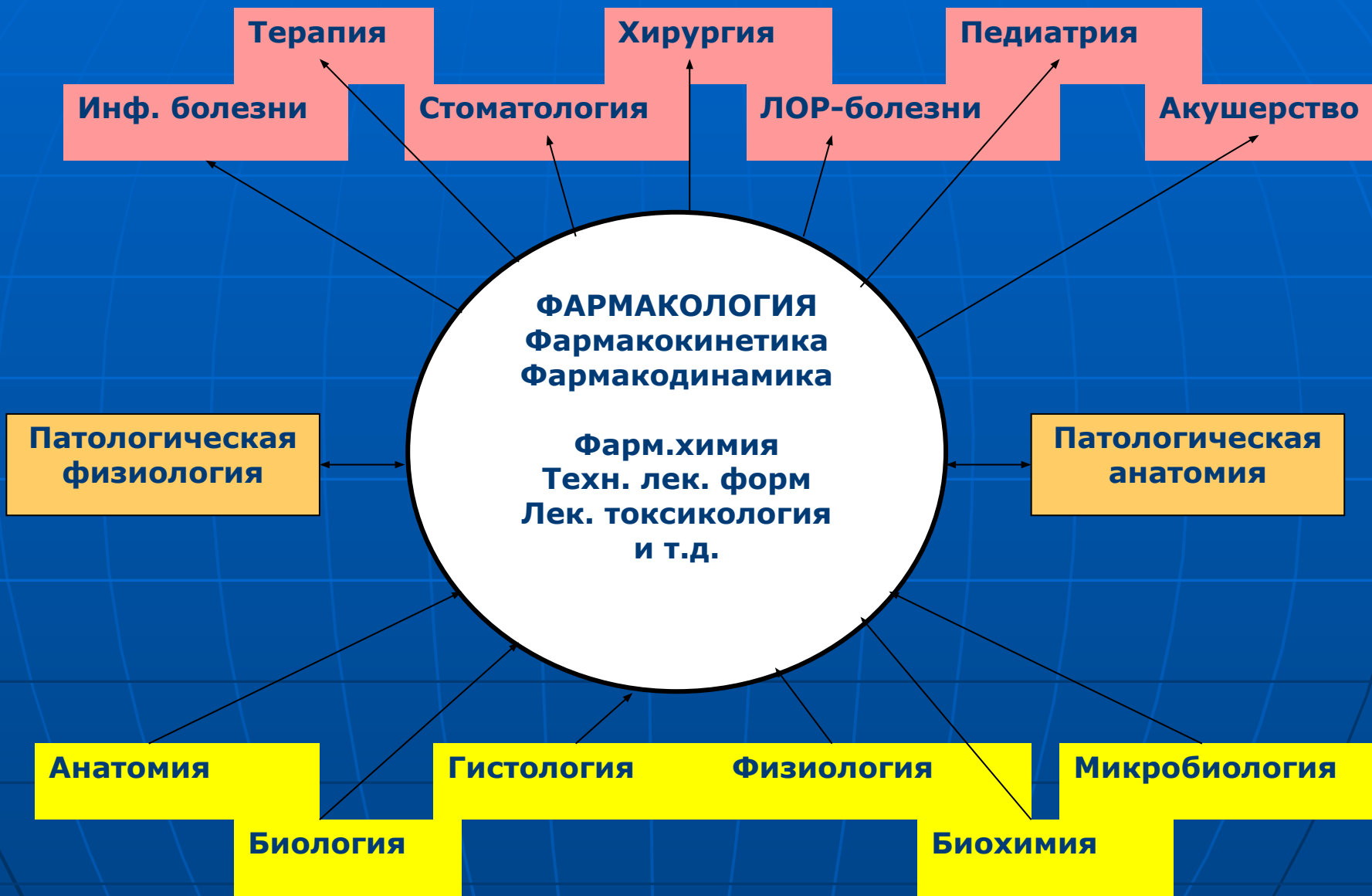




**Николай  
Павлович  
Кравков**

1865 - 1924, Рязань— Ленинград

**русский фармаколог,  
основоположник советской  
фармакологии русский фармаколог,  
основоположник советской  
фармакологии, член-  
корреспондент Российской академии  
наук русский фармаколог,  
основоположник советской  
фармакологии, член-  
корреспондент Российской  
академии наук (1920), академик  
Военно-медицинской академии (1914).**



# ФАРМАКОКИНЕТИКА

The background of the slide is a solid blue color. Overlaid on this background is a faint, light blue grid pattern that resembles a globe or a coordinate system. The grid consists of vertical and horizontal lines that curve slightly to follow the shape of a sphere.



# Фармакокинетика

(греч. PHARMACON - ЛЕКАРСТВО,  
KINETICOS – ДВИЖУЩИЙ)

раздел фармакологии, изучающий процессы всасывания, распределения, депонирования, метаболизма и выведения лекарственных веществ в организме.

- **это то, что организм делает с лекарством**

# ПУТИ СОВЕРШЕНСТВОВАНИЯ ЛЕКАРСТВ

Разработка более  
эффективных способов  
применения известных  
лекарств

Оптимизация  
используемых лекарств  
путем их химической  
модификации

Создание совершенно  
новых лекарственных  
препаратов



# Этапы изучения и внедрения новых ЛС:

- I Доклинические (эксперимент) исследования
- II Рассмотрение материалов в Фармкомитете Минздрава РФ
- III Клинические исследования препарата
- IV Рассмотрение в Фармкомитете и получение разрешения на выпуск

# Фазы клинических испытаний

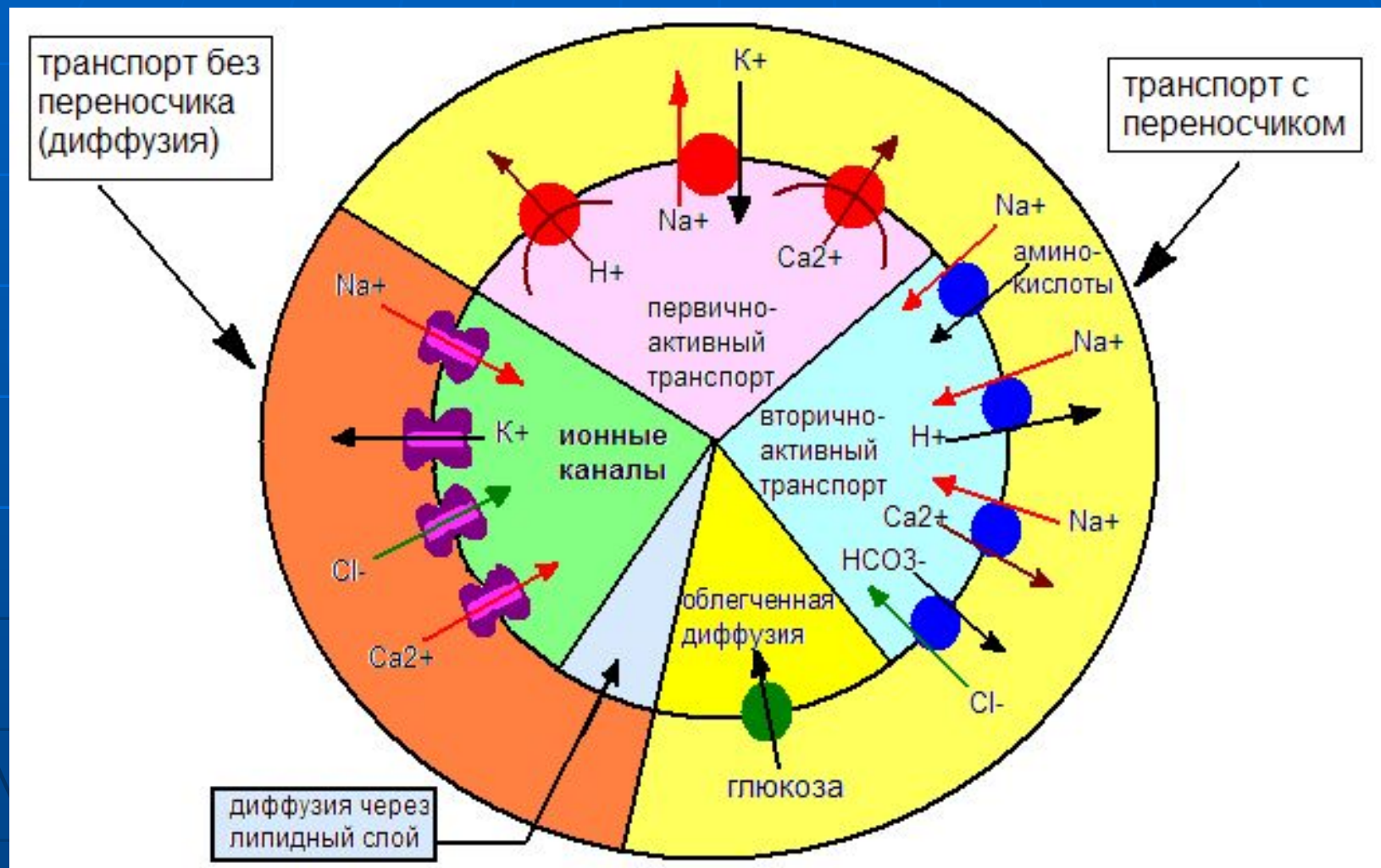
Фазы	Типичное количество пациентов	Основные задачи
I	20-80	Первое применение препарата у человека, оценка токсичности и безопасности, определение параметров фармакокинетики
II	100-800	Установление эффективности, определение оптимальных режимов дозирования, оценка безопасности
III	1000-4000	Подтверждение данных об эффективности и безопасности, сравнительные исследования со стандартными препаратами
IV	Десятки тысяч	Дальнейшее изучение эффективности для оптимизации применения препарата, долгосрочные исследования безопасности, оценка редких нежелательных лекарственных реакций

# способы проникновения веществ через биологические мембраны

## Механизмы

- Пассивная диффузия
- Активный транспорт
- Фильтрация через поры
- Пиноцитоз

# Проникновение веществ в клетку



# Пассивная диффузия

## (липидная диффузия)

- процесс растворения ЛВ в липидах мембраны и движение через них.
- **по градиенту концентраций**
- Основной (не требует энергии)
- Лучше - жирорастворимые ЛС (липофильные, неполярные)
- Слабые электролиты проникают только в неионизированном виде
- Тонкая кишка (главным образом)
- Толстая и прямая кишка (дополнительно)

# Фильтрация

## водная диффузия

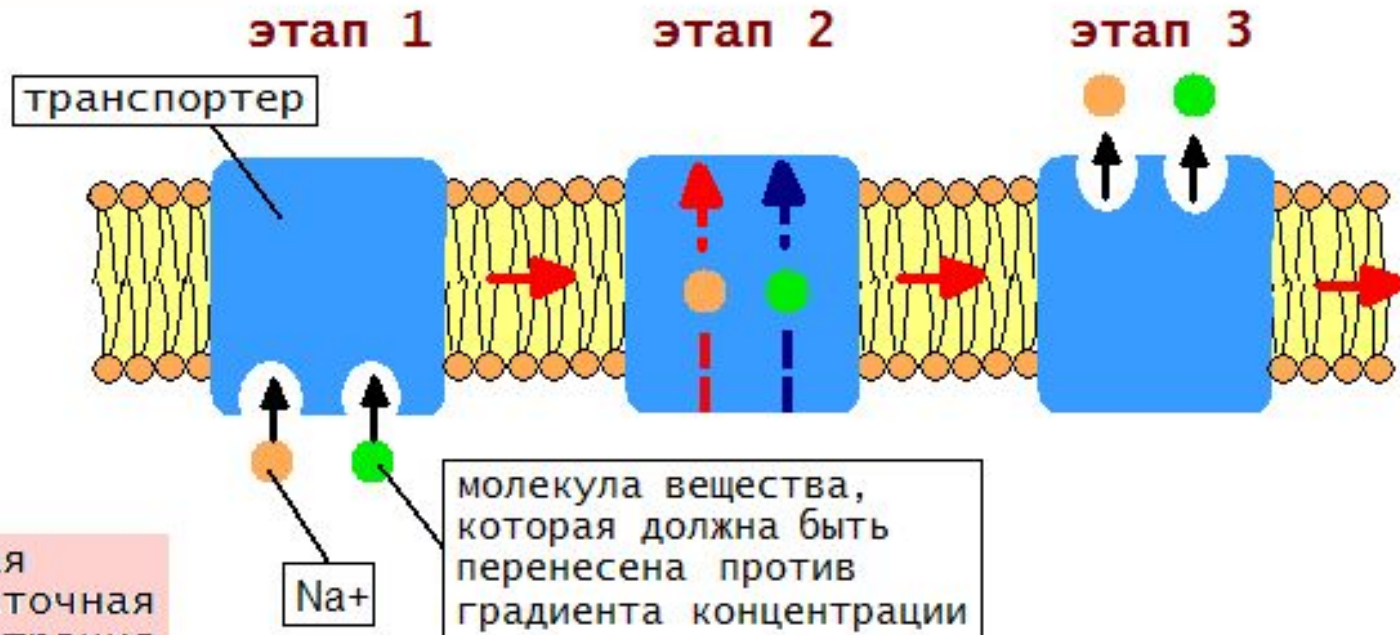
- **пассивное** перемещение молекул вещества
- **по градиенту концентрации** через заполненные водой поры в мембране каждой клетки и между соседними клетками
- характерен, **мелких** гидрофильных молекул и ионов (вода, мочеви́на).



# Активный транспорт

низкая  
внутриклеточная  
концентрация  
ионов  $\text{Na}^+$

внутриклеточная жидкость



высокая  
внеклеточная  
концентрация  
ионов  $\text{Na}^+$

внеклеточная жидкость

# Активный транспорт

- транспортные системы- встроенные в мембрану **переносчиков** (чаще белки)
- не зависит от градиента концентрации
- избирателен
- насыщаем
- характерен для гидрофильных полярных молекул, ряда неорганических ионов, сахаров, аминокислот, пиримидинов, аминокислоты в ЖКТ, через ГЭБ

# Активный транспорт

- а) облегченная диффузия – осуществляется по градиенту концентрации **без затраты АТФ**
- б) активный транспорт – против градиента концентрации **с затратами АТФ**

# Пиноцитоз

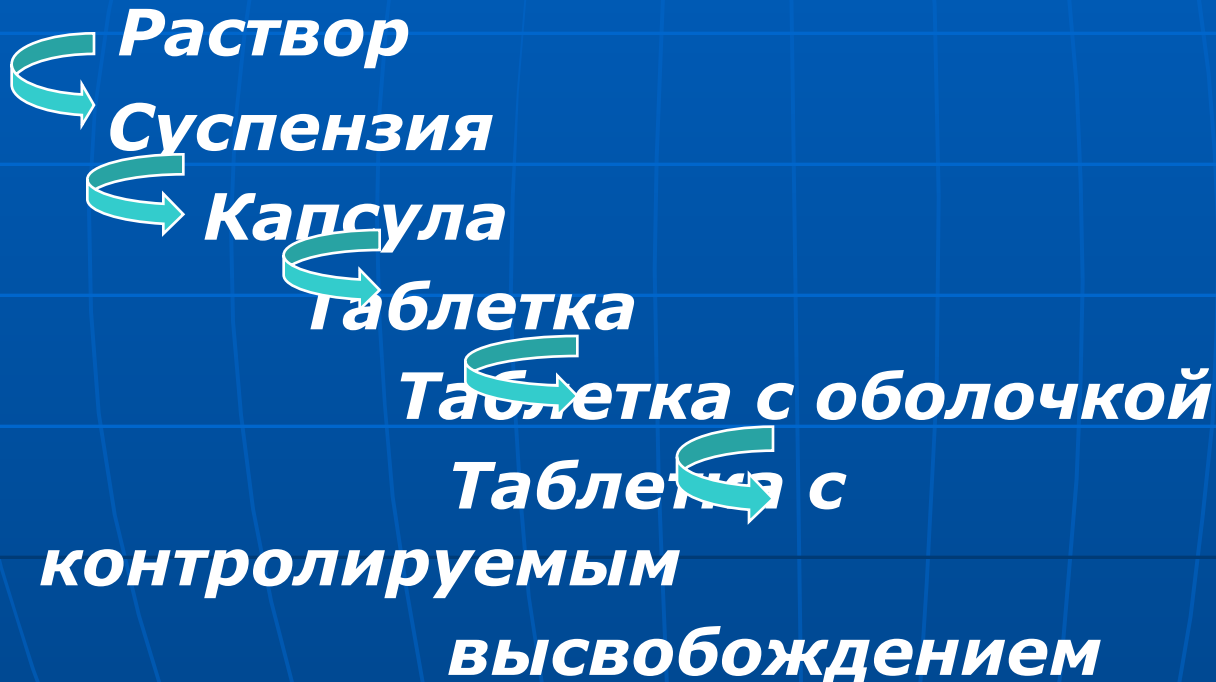
- процесс активного поглощения клеткой жидкостей или коллоидных растворов с участием вакуоли (пузырька). Захватив лекарственное вещество (молекулы его), вакуоль перемещается по цитоплазме к противоположной стороне клетки: лекарство выделяется из пузырька в клетку или транспортируется из клетки. Характерен для высокомолекулярных полипептидов.

# Основные фармакокинетические процессы

- Лекарство проходит 2 фазы:
- 1. *фармацевтическая* (высвобождение из лекарственной формы) фаза
- 2. *фармакокинетическая* фаза:
  - Всасывание (абсорбция)
  - Распределение
  - Депонирование
  - Метаболизм
  - Выведение (экскреция) лекарства

# Высвобождение из лекарственной формы

- **Скорость**



# Фармакокинетика

От греч. *Pharmakon* - лекарство, *kinetikos* - движущий) - раздел фармакологии, изучающий процессы

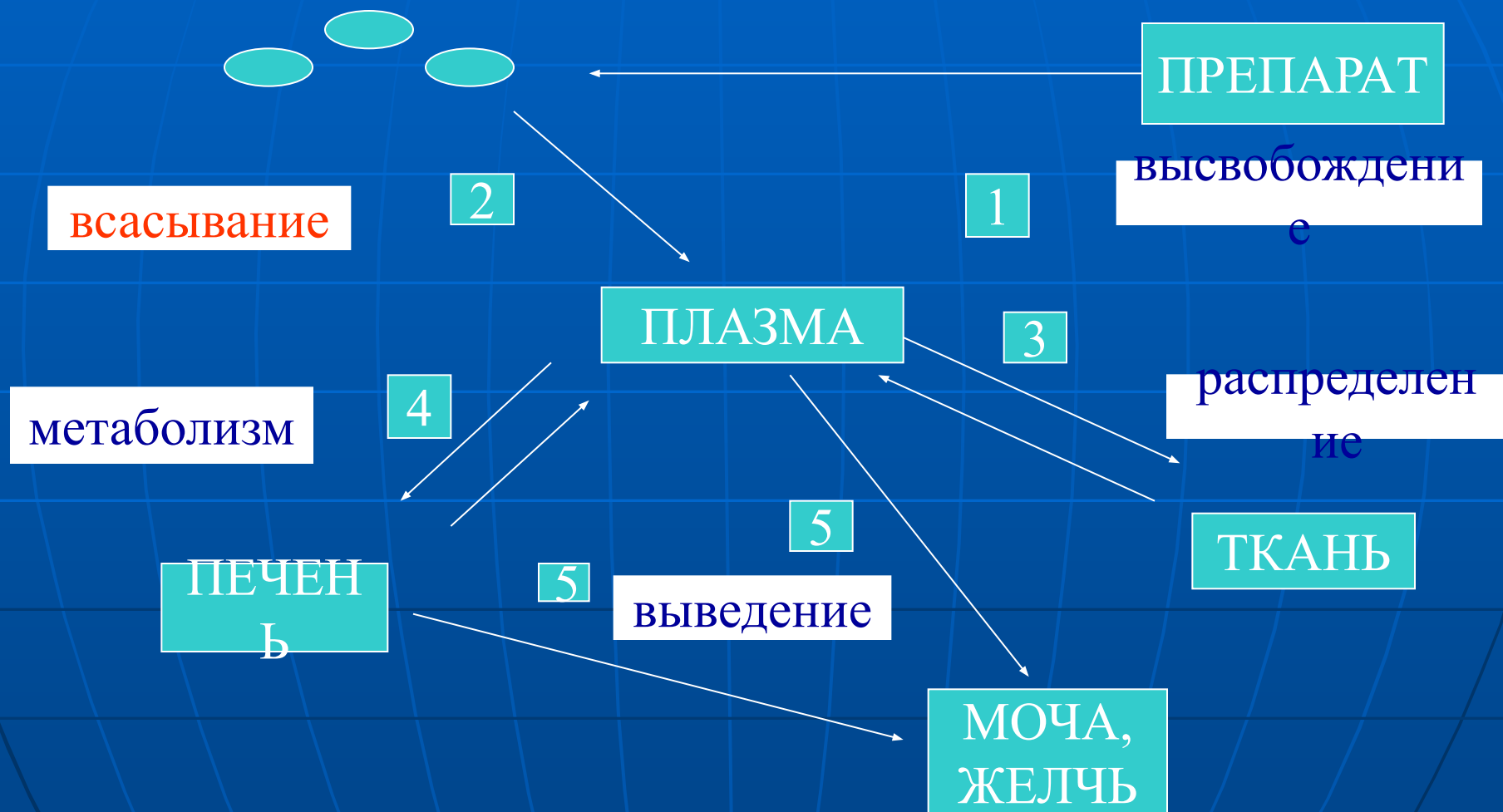
- всасывания,
- распределения,
- депонирования,
- метаболизма (превращения),
- выделения лекарственных средств.

# Знание фармакокинетики

- Позволяет предвидеть появление нежелательных эффектов
- возможность взаимодействия препаратов друг с другом
- помогает выбрать оптимальный режим дозирования чтобы обеспечить терапевтическую концентрацию ( $C_0$ )



# «СУДЬБА» ЛС В ОРГАНИЗМЕ



**Всасывание**—это процесс движения лекарственного вещества из места введения в системный кровоток

## Пути введения

1. Энтеральный путь (через ЖКТ)
2. Парентеральный путь (минуя ЖКТ)
  - неинъекционные и
  - инъекционные

# виды путей введения лекарственных средств

- **без нарушения целостности кожных покровов** – через рот (внутрь), через прямую кишку, ингаляционно, интраназально, трансдермально.
- **с нарушением целостности кожных покровов** – подкожно, внутримышечно, внутривенно, внутриартериально, эндолимфатически, в полости плевры, брюшины, суставов, интралюмбально, в желудочки мозга

# Наиболее часто используемые пути введения лекарственных веществ

## ЭНТЕРАЛЬНЫЕ пути введения

- Сублингвальное введение (ч/з 1-2 мин)
- Пероральное введение (per os) (ч/з 20-40 минут)
- Ректальное введение (ч/з

## ПАРЕНТЕРАЛЬНЫЕ пути введения:

- Внутривенное (ч/з 1-2 мин-на кончике иглы)
- внутриартериальное (ч/з 1-2 мин-на кончике иглы)
- внутримышечное (ч/з 5-20 мин)
- подкожное (10-20 мин)
- внутрикожное (10-20 мин)
- под оболочки мозга (интратекальный, эпидуральный)
- Трансдермальное введение ( 10-20мин)

## Ингаляционное введение

## МЕСТНОЕ введение (на кожу, на слизистые)

- Интраназальное введение
- в конъюнктивный мешок

# Прием внутрь

- —самый распространенный, самый безопасный, удобный и дешевый способ введения лекарственных средств.
- Не требуется стерильности препаратов
- Лекарственное вещество, абсорбируемое Лекарственное вещество, абсорбируемое из верхнего отдела ЖКТ, подвергается действию ферментов в кишечной стенке, которые могут его метаболизировать. Абсорбированное лекарство попадает в систему воротной вены и переносится в печень — основной орган, где происходит метаболизм лекарственных веществ..

# НЕДОСТАТКИ ПЕРОРАЛЬНОГО ПУТИ ВВЕДЕНИЯ

- 1. Абсорбция многих ЛС зависит от приема пищи, функционального состояния ЖКТ и др. факторов, с трудом учитывающихся на практике
- 2. Не все ЛС хорошо всасываются в ЖКТ
- 3. Некоторые ЛС разрушаются в желудке (инсулин, пенициллин)
- 4. Часть ЛС оказывает НЛР на слизистую ЖКТ (НПВС – изъязвления слизистой, антациды – подавляют моторику)
- 5. Не применим у пациентов в бессознательном состоянии и при нарушении глотания

# Пероральный путь введения

Всасывание	Преимущества	Недостатки и меры предосторожности
Скорость и степень всасывания колеблются в зависимости от многих факторов	Самый удобный, дешевый и, как правило, наиболее безопасный	Необходимость активного участия больного. Биодоступность лекарственных средств, которые плохо растворяются в воде, медленно всасываются, нестабильны или в значительной степени метаболизируются в печени и кишечнике, низкая и сильно колеблется

# Влияние pH желудка на всасывание

- Слабые кислоты

↑ pH (щелочная среда) ↓  
↑ Степень ионизации ↓  
↓ Липофильность ↓  
↓ Всасывание ↓

- Слабые основания

↓ pH (кислая среда) ↓  
↑ Степень ионизации ↓  
↓ Липофильность ↓  
↓ Всасывание ↓



# ЛС, всасывание которых ухудшается при изменении рН в желудке

■ рН 

Салицилаты  
Фенилбутазон  
Сульфаниламиды  
Барбитураты

■ рН 

Кодеин  
Хинидин  
Рифампицин  
Эритромицин

# ЛС, которые принимают внутрь во время еды

- Гипотиазид
- Гризеофульвин
- Пропроналол
- Метопролол
- Цефуроксим аксетил

# Препараты, которые принимают внутрь за 1 час до еды

- Разрушаются при ↓ рН

Ампициллин

Эритромицин

- Связываются с пищей ↑ рН

Тетрациклин

Эритромицин

Фузидин

Сульфаниламиды

Каптоприл

Препараты Fe

# ЛС, которые принимают внутрь после еды

- НПВС (курсовой прием)
- Глюкокортикоиды
- Резерпин, раунатин
- Теофиллин, аминофиллин
- Препараты калия

# Причины применения других путей введения

- лекарство нестабильно или быстро инактивируется в ЖКТ;
- способность лекарства абсорбироваться в ЖКТ снижена в результате рвоты или заболеваний, нарушающих абсорбцию;
- для получения терапевтического эффекта требуется местное применение лекарства,
- системная абсорбция будет вызывать нежелательные эффекты (например, местная анестезия).
- Необходимость миновать ЖКТ и обеспечить быстрый эффект

# Сублингвальный путь введения

- Абсорбция из полости рта через слизистую оболочку щек или из подъязычной области (сублингвально) дает возможность лекарству поступить непосредственно в кровь, обходя воздействия в ЖКТ и печени, связанные с переходом в систему воротной вены.
- Этот путь подходит для лекарств с приемлемым вкусом или при необходимости получения быстрого эффекта (нитроглицерин).

# Сублингвальный путь введения преимущества

- 1. Удобное и быстрое введение
- 2. Быстрое всасывание ЛС
- 3. ЛС не подвергается пресистемной элиминации
- 4. Действие препарата можно быстро прервать

# Сублингвальный путь введения недостатки

- 1. Неудобство, создаваемое частым регулярным использованием таблеток
- 2. Раздражение слизистой рта, избыточное выделение слюны, способствующее заглатыванию ЛС и уменьшению его эффективности
- 3. Неприятный вкус



# Ректальный и назальный пути введения

- используют для введения лекарств, которые при пероральном введении подвержены значительной предсистемной элиминации.
- Лекарства могут быть введены ректально (в прямую кишку) в виде свечей, клизм и др. Степень метаболизма лекарственных веществ выражена меньше, чем при пероральном приеме, так как кровоснабжение нижних отделов ЖКТ за счет системы воротной вены менее развито, чем верхних отделов ЖКТ.
- ректальная и интраназальная абсорбция может быть нестабильной.
- Можно использовать назальный спрей для получения системного эффекта (гормоны)..

# Ректальный путь введения преимущества

- 1. Половина ЛВ не подвергается пресистемному метаболизму
- 2. Не раздражается слизистая ЖКТ
- 3. Удобно, когда другие пути введения неприемлимы (рвота, морская болезнь, грудные дети)
- 4. Местное действие

# Ректальный путь введения недостатки

- 1. Неприятные для пациента психологические моменты
- 2. Всасывание ЛС значительно замедляется при неопорожненной прямой кишке.

# ИНТРАНАЗАЛЬНАЯ ДОСТАВКА ЛЕКАРСТВ

- ЭТО СПЕЦИФИЧЕСКИЙ СПОСОБ  
ВВЕДЕНИЯ ЛЕКАРСТВЕННЫХ  
ПРЕПАРАТОВ ПУТЁМ ИХ РАСПЫЛЕНИЯ В  
НОСОВОЙ ПОЛОСТИ

# ПРЕИМУЩЕСТВА ИНТРАНАЗАЛЬНОЙ ДОСТАВКИ ЛЕКАРСТВ

- НАЛИЧИЕ ЦЕНТРАЛЬНОГО ДЕЙСТВИЯ
- ВЫСОКАЯ БИОДОСТУПНОСТЬ
- ОТСУТСТВИЕ ПЕРВОГО ЭФФЕКТА ПРОХОЖДЕНИЯ ЧЕРЕЗ ПЕЧЕНЬ
- УДОБСТВО И ЛЁГКОСТЬ ПРИМЕНЕНИЯ
- БЫСТРОТА РАЗВИТИЯ СИСТЕМНОГО ЭФФЕКТА

# НЕКОТОРЫЕ ПРЕПАРАТЫ ДЛЯ ИНТРАНАЗАЛЬНОГО ПРИМЕНЕНИЯ

- 1.СТАДОЛ (БУТОРФАНОЛ)
- 2.ИМИГРАН (СУМАТРИПТАН)
- 3.АДИУРЕТИН СД (ДЕСМОПРЕССИН)
- 4.ОКСИТОЦИН (ОКСИТОЦИН)
- 5.БЕКОНАЗЕ (БЕКЛОМЕТАЗОН)
- 6.МИАКАЛЬЦИК (КАЛЬЦИТОНИН)
- 7.ПОЛИОКСИДАНИЙ (ПОЛИОКСИДОНИЙ) И ДР.

# Введение лекарств через кожу (Трансдермальный путь)

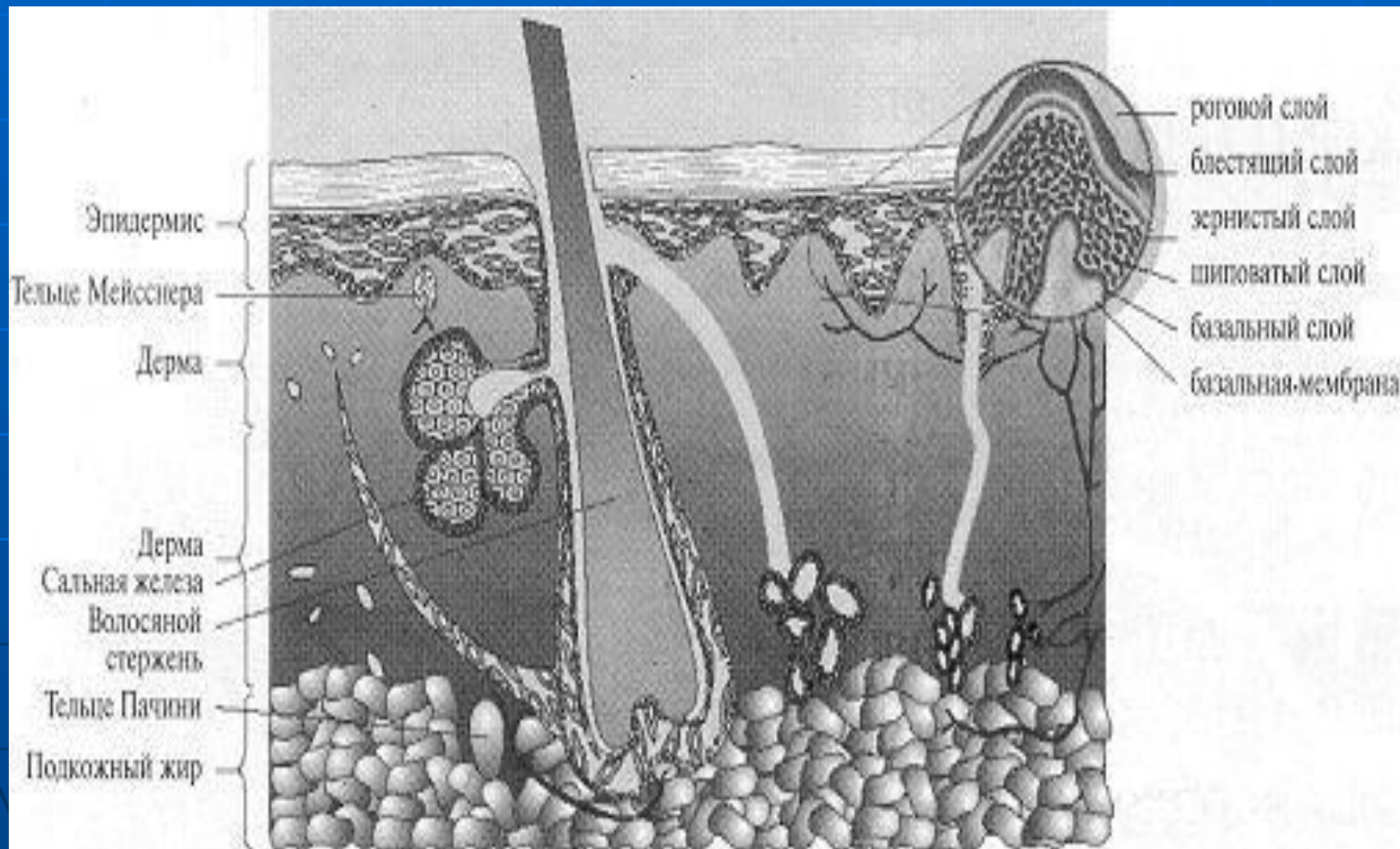
- Кожа представляет собой труднопреодолимый барьер для лекарств.
- Можно получить системные эффекты, применяя этот путь введения лекарства в организм. (Нитроглицерин абсорбируется системно).
- накожный пластырь (фентанил, никотин, противозачаточные, гормональные)

# ТРАНСДЕРМАЛЬНЫЕ ТЕРАПЕВТИЧЕСКИЕ СИСТЕМЫ

- ЭТО СПЕЦИАЛЬНАЯ СЛОЖНАЯ  
ЛЕКАРСТВЕННАЯ ФОРМА,  
ПРЕДНАЗНАЧЕННАЯ ДЛЯ ВВЕДЕНИЯ  
ЛЕКАРСТВ ЧЕРЕЗ КОЖУ БЕЗ  
ИНЪЕКЦИЙ.



# СТРОЕНИЕ КОЖИ



- ТРУДНОПРОХОДИМА ДЛЯ ЛЕКАРСТВ

# СТРУКТУРА ТТС

- 1. ОСНОВНАЯ МЕМБРАНА, ПРЕДОТВРАЩАЮЩАЯ ВЫСВОБОЖДЕНИЕ ЛВ,
- 2. ЛЕКАРСТВЕННЫЙ РЕЗЕРВУАР,
- 3. МЕМБРАНА ОБЕСПЕЧИВАЮЩАЯ ОПТИМАЛЬНУЮ СКОРОСТЬ ВЫСВОБОЖДЕНИЯ ЛВ,
- 4. КЛЕЙ,
- 5. ЗАЩИТНАЯ ПЛЁНКА ДЛЯ ХРАНЕНИЯ СИСТЕМЫ.

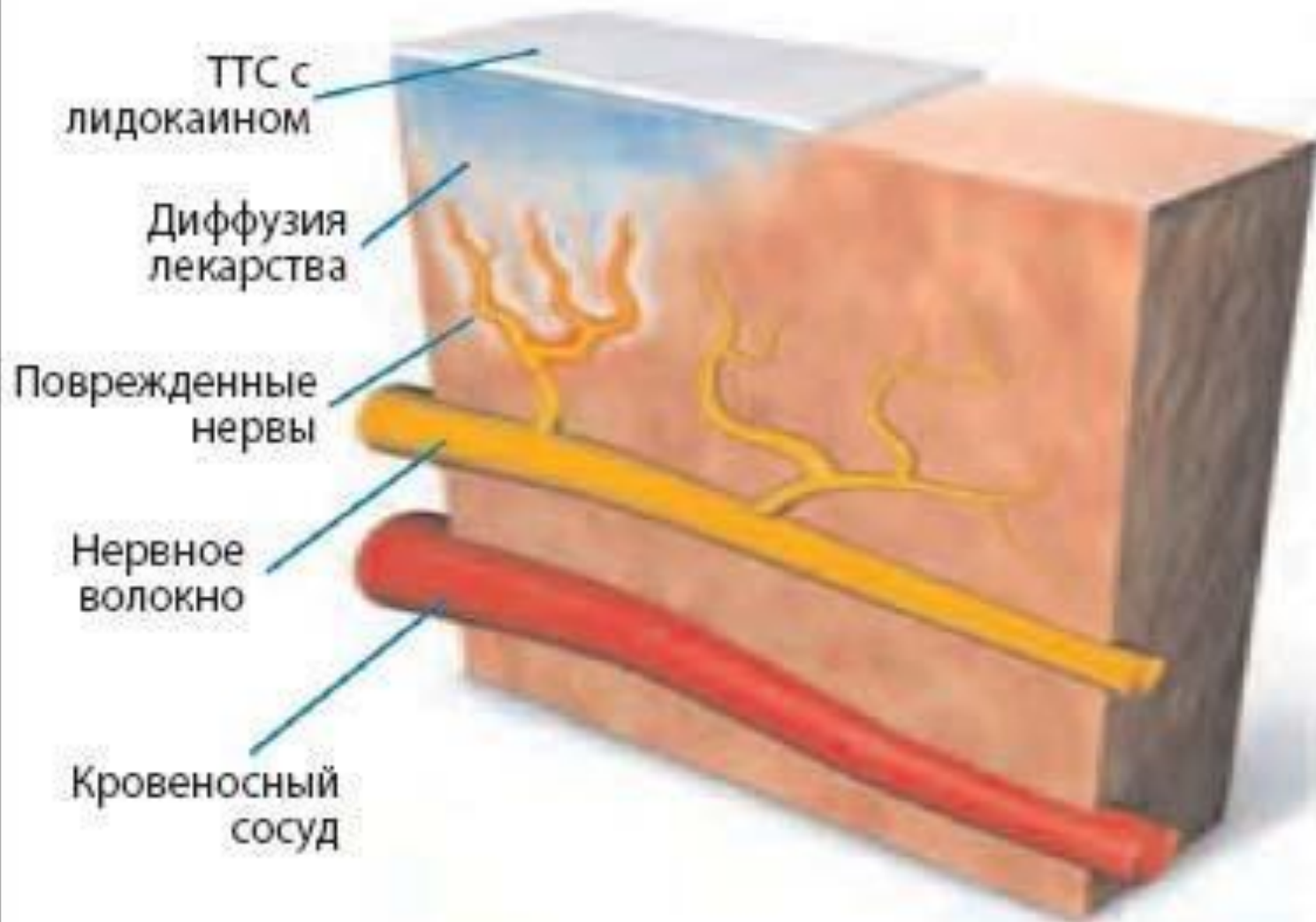


Рис. 1. Действие TTC с 5% лидокаином при постгерпетической невралгии

# СОВРЕМЕННЫЕ ТТС

- 1.НИКОТИНЕЛ (НИКОТИН),
- 2.НИТРО-ДУР (НИТРОГЛИЦЕРИН),
- 3.ДЕПОНИТ (НИТРОГЛИЦЕРИН),
- 4.ДЮРОГЕЗИК (ФЕНТАНИЛ),
- 5.КЛИМАРА (ЭСТРАДИЛ),
- 6.ТРАНСДЕРМ СКОП (СКОПОЛАМИН),
- 7.ТЕСТОДЕРМ (ТЕСТОСТЕРОН)

# Парентеральный путь введения

- Биодоступность, выше, действие быстрое, предсказуемое, точность дозирования.
- Применяется при неотложных состояниях или когда прием внутрь невозможен ( при рвоте, бессознательном состоянии, когда больной не выполняет предписания врача)
- Наиболее быстрая абсорбция лекарства - при его введении непосредственно в кровоток, внутривенно, внутриартериально.
- недостатки: дороже, болезненный, требует соблюдения правил асептики. Сложности при самостоятельном лечении.
- если абсорбция лекарственного вещества из места введения происходит слишком быстро, ее можно замедлить следующими способами:
  - используя препараты, медленно высвобождающие лекарственное вещество из связанного состояния в месте введения;
  - одновременно применяя второй, сопутствующий препарат, снижающий кровоток в месте инъекции (например, агонист  $\alpha$ -адренорецепторов вместе с местным анестетиком для продления действия).

# Внутрисосудистое введение преимущества

- 1. Быстрое поступление в кровь (неотложные состояния)
- 2. Быстрое создание высокой системной концентрации и возможность ею управлять
- 3. Позволяет вводить ЛС, разрушающиеся в ЖКТ

# Внутрисосудистое введение недостатки

- 1. Технические сложности внутрисосудистого доступа
- 2. Риск развития инфекции в месте инъекции
- 3. Тромбозы вен в месте введения ЛС (эритромицин) и болевые ощущения (калия хлорид)
- 4. Некоторые ЛС адсорбируются на стенках капельниц (инсулин)

# Внутривенный путь введения

Всасывание	Преимущества	Недостатки и меры предосторожности
Отсутствует (препарат вводится непосредственно в кровь)	Используется при неотложных состояниях. Позволяет подбирать дозу. Пригоден для введения высокомолекулярных лекарственных средств (белки, пептиды). Пригоден для введения лекарственных средств в больших объемах и препаратов, обладающих раздражающим действием (если последние успевают равномерно распределиться в крови)	Повышен риск побочных эффектов. Как правило, препараты нужно вводить медленно. Не пригоден для масляных растворов и нерастворимых в воде лекарственных средств



# Внутримышечный

Всасывание	Преимущества	Недостатки и меры предосторожности
<p>Достаточно быстрое для водорастворимых препаратов.</p> <p>Медленное, длительное для препаратов длительного действия</p>	<p>Пригоден для введения лекарственных средств в умеренном объеме, масляных растворов и некоторых препаратов, которые обладают раздражающим действием</p>	<p>Противопоказан во время антикоагулянтной терапии.</p> <p>Влияет на результаты некоторых диагностических исследований (например, определение активности КФК)</p>

# Подкожный путь введения

- Подкожная (п/к) инъекция или имплантация лекарства обеспечивает более медленную абсорбцию по сравнению с внутривенным или сублингвальным путем. Примером может служить подкожная имплантация гестагенов (например, норгестрела) как метода контрацепции. В этом случае под кожей создается депо препарата, из которого лекарственное вещество медленно поступает в кровотоки и длительность его действия увеличивается.

# Подкожный путь введения

Всасывание	Преимущества	Недостатки и меры предосторожности
<p>Достаточно быстрое для водорастворимых препаратов. Медленное, длительное для препаратов длительного действия</p> <p><b>ЛС</b></p>	<ol style="list-style-type: none"><li>1. Пригоден для некоторых нерастворимых лекарственных средств (суспензии) и подкожных имплантатов</li><li>2. Больной может делать инъекции самостоятельно после обучения</li><li>3. Длительный эффект</li></ol>	<p>Нельзя ввести большой объем лекарственного средства. Медленное всасывание и проявление эффекта ЛС При введении препаратов, которые обладают раздражающим действием, могут возникать боль и некроз тканей Атрофия жировой ткани в месте введения и уменьшение скорости всасывания ЛС</p>

# Ингаляционный путь введения

- Для ЛС, которые абсорбируются из легких (наркоз).
- если мишень действия легкие, бронхи.
- Нежелательные системные эффекты снижаются.
- Общая доза может быть снижена (глюкокортикоиды и агонисты  $\beta 2$ -адренорецепторов при лечении астмы).
- различные устройства для того, чтобы обеспечить нужную дозировку (турбухалер, небулайзер)
- вводят порошки и жидкости (аэрозоли)
- требует навыка пациента или мед. персонала, спец. устройств и оборудования
- частично попадает в ЖКТ

# Ингаляционный путь введения преимущества

- 1. Быстрое начало действия и высокая концентрация в месте введения при лечении заболеваний дых. путей
- 2. Хорошая контролируемость действия
- 3. Уменьшение токсических системных эффектов

# Ингаляционный путь введения недостатки

- 1. Необходимость специального устройства (ингалятора)
- 2. Сложность использования аэрозолей под давлением для некоторых больных

# Местный путь введения

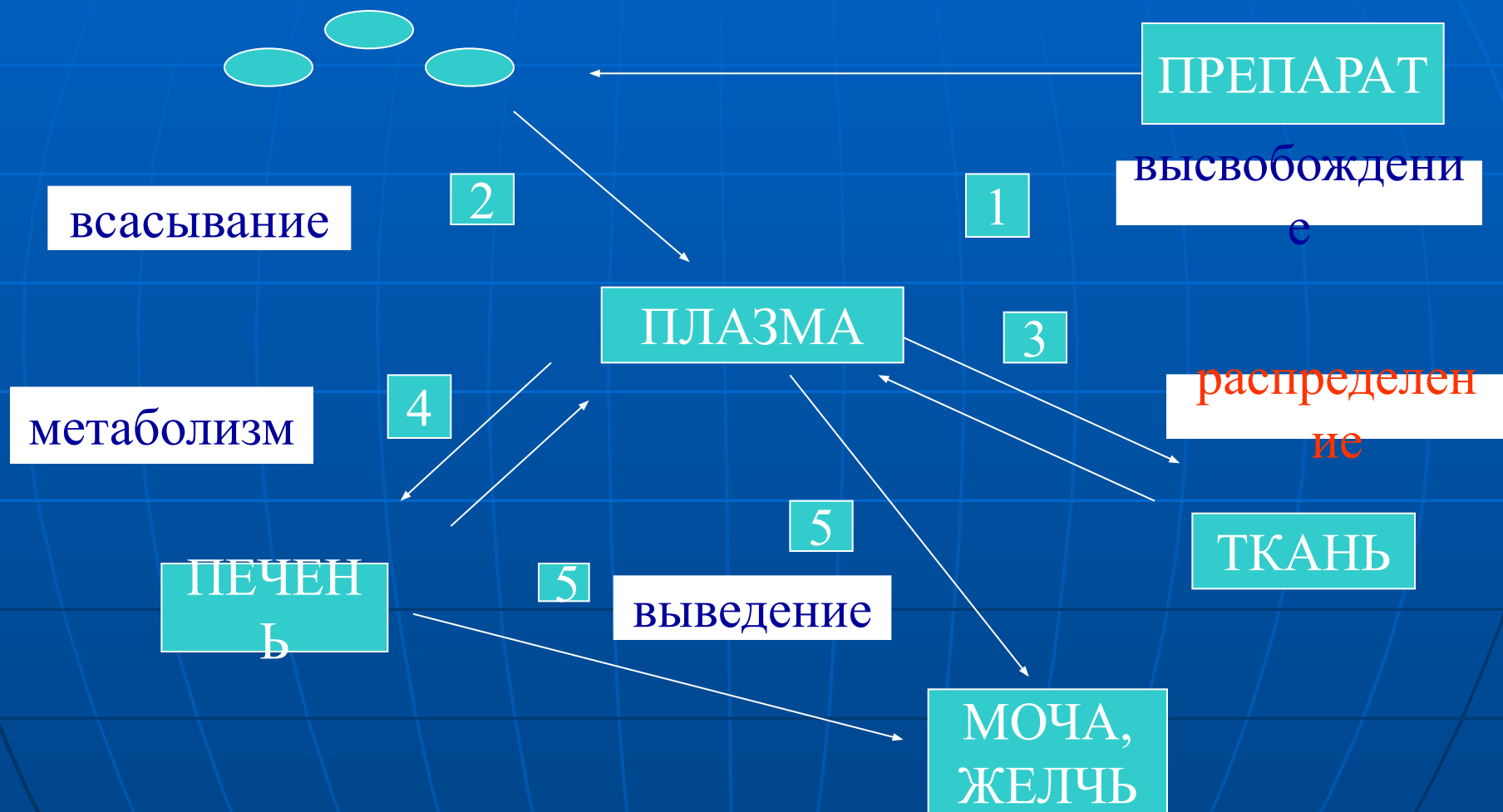
- Высокая действующая концентрация ЛС в месте введения
- Избегаются нежелательные системные эффекты данного ЛС
- При нарушении целостности кожных покровов препарат может попасть в системный кровоток – проявление нежелательных системных эффектов.

Правильно  
выбранный путь  
введения  
обеспечивает  
создание  
оптимальной  
концентрации  
лекарства в  
организме и скорости  
наступления эффекта





# «СУДЬБА» ЛС В ОРГАНИЗМЕ



# РАСПРЕДЕЛЕНИЕ

- **Распределение ЛС** - процесс распространения ЛС по органам и тканям после того, как они поступят в системный кровоток.
- **Отсеки распределения:**
  - 1. Внеклеточное пространство (плазма, межклеточная жидкость)
  - 2. Клетки (цитоплазма, мембрана органелл)
  - 3. Жировая и костная ткань (депонирование ЛС)

# РАСПРЕДЕЛЕНИЕ

- **Природа ЛС** - чем меньше размеры молекулы и липофильнее ЛС, тем быстрее и равномернее его распределение.
- · **Размер органов** – чем больше размер органа, тем больше лекарственного средства может поступить в него без существенного изменения градиента концентраций
- · **Кровоток в органе** - в хорошо перфузируемых тканях (мозг, сердце, почки) терапевтическая концентрация вещества создается значительно раньше, чем в тканях плохо перфузируемых (жировая, костная)
- · **Наличие гистогематических барьеров** – ЛС легко проникают в ткани с плохо выраженным ГГБ
  - Гематоэнцефалический барьер
  - гематоофтальмический барьер
  - плацентарный барьер

- Лекарственный препарат , попав в кровь, находится в ней в двух фракциях: **свободной и связанной.**

- **Лекарства связываются с:**

- альбуминами
- кислыми альфа 1 – гликопротеинами
- липопротеинами
- гамма-глобулинами
- форменными элементами крови (эритроцитами и тромбоцитами)

# Распределение ЛС в организме

## 1 фаза

Зависит от кровотока:

поступление в органы с хорошим кровоснабжением (сердце, печень, мышцы)

## 2 фаза

Зависит от связывания с белками

Основные связывающие белки:

- альбумины (ЛС - кислоты)
- альфа 1 - кислый гликопротеин (ЛС - основания)

# Факторы, влияющие на распределение

## I. Свойства организма - барьеры

- Гематоэнцефалический
- Гематоофтальмический
- Капсула предстательной железы
- Клеточные мембраны

## II. Свойства препарата

-  растворимость в жирах

## III. Доза препарата

# РАСПРЕДЕЛЕНИЕ

- · **Связывание лекарства с белками плазмы** - чем больше связанная фракция ЛС, тем хуже его распределение в ткани, т. к. покидать капилляр могут лишь свободные молекулы.
- · **Депонирование лекарства в тканях** - связывание ЛС с белками тканей способствует его накоплению в них, т. к. снижается концентрация свободного ЛС в периваскулярном (вокругсосудистом) пространстве и постоянно поддерживается высокий градиент концентраций между кровью и тканями.
- Липофильные, неполярные- распределяются равномерно
- гидрофильные полярные - неравномерно

# ДЕПОНИРОВАНИЕ

- это процесс накопления ЛС в различных тканях, при распределении их в организме путем обратимого связывания с белками, фосфолипидами и нуклеопротеинами клеток.



# ДЕПОНИРОВАНИЕ

- Связанное с белками ЛС не проявляет фармакологической активности. Но поскольку это связывание обратимо, часть вещества постоянно высвобождается из комплекса с белком (происходит это при снижении концентрации свободного вещества в плазме крови) и оказывает фармакологическое действие.

# Резервуары ЛС в организме

## *Белки плазмы*

- активностью обладает несвязанная фракция ЛС
- связывание зависит от концентрации белков
- связывание является неселективным
- ЛС могут вытесняться эндогенными веществами и другими ЛС
- при вытеснении ЛС из связи с белками - усиление эффекта, риск развития нежелательных реакций

# Резервуары ЛС в организме

- Клетки (макролиды)
- Жировая ткань (амиодарон)
- Кости (тетрациклины)
- Трансцеллюлярные резервуары (ЖКТ, ликвор)

# Степень связывания препаратов с белками плазмы крови

Препарат	% связанного препарата
Варфарин	99,5
Диазепам	99
Фенитоин	96
Хинидин	71
Лидокаин	51
Дигоксин	25
Гентамицин	3
Атенолол	0

Наибольшее значение имеет связывание на 85-90% и более

# Биологические барьеры:

1. Кожа
2. Гемато-энцефалический барьер
3. Фето-плацентарный барьер
4. Через эпителий молочных желез
5. Капиллярная стенка

# Проникновение лекарств через гематоэнцефалический барьер (ГЭБ)

**ГЭБ** - это динамически функционирующая мембрана между кровью и мозгом, которая регулируется самим мозгом

# Виды транспорта через гематоэнцефалический барьер

- Для глюкозы и аминокислот – специальные носители, которые синтезируются эндотелием
- Для инсулина, трансферрина – специальные рецепторы, которые их захватывают, а затем освобождают в интерстициальное пространство мозга

# Состояния, при которых повышается проницаемость гематоэнцефалического барьера

- Заболевания мозга (менингит, травма)
- Нарастание остаточного азота в крови
- Новорожденные и дети грудного возраста



# Удаление лекарств из мозга

- Осуществляется при участии сосудистого сплетения желудочков по типу секреции вещества в почечных канальцах или с током спинно-мозговой жидкости через ворсинки паутинной оболочки

# Элиминация лекарственных средств

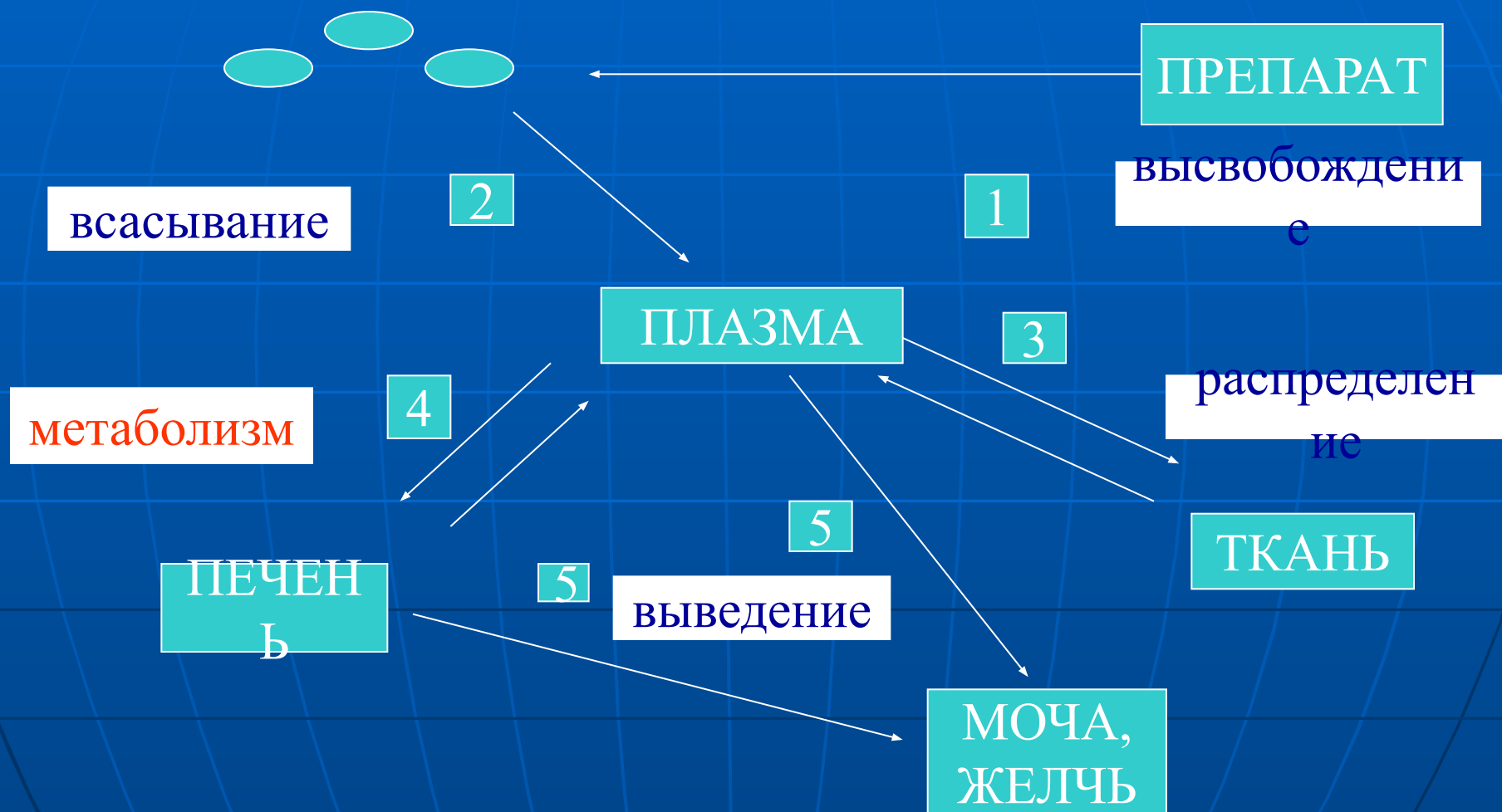
- Элиминация – это удаление лекарственного вещества из организма путем
  - -биотрансформации (метаболизм, конъюгация)
  - экскреции (выведения)

# КВОТА ЭЛИМИНАЦИИ

количеством выделенного лекарственного вещества за сутки в процентах от введенной дозы.

**ПЕРИОД ПОЛУВЫВЕДЕНИЯ** - время, в течение которого содержание вещества в плазме крови снижается на 50%. Зависит от выведения вещества из организма, его биотрансформации и депонирование в тканях.

# «СУДЬБА» ЛС В ОРГАНИЗМЕ



# Биотрансформация

- Может происходить в печени (микросомальные ферменты) стенке кишечника, почках и других органах
- Токсические продукты биотрансформации обезвреживаются не только за счет конъюгации, но и за счет ковалентного связывания с альбуминами.
- Некоторые лекарства способны подавлять биотрансформацию (НПВС, эстрогены, сульфаниламиды, транквилизаторы, нитроглицерин, антибиотики и т.д.)
- На биотрансформацию лекарств влияет печеночный кровоток (снижение при циррозе печени)

# БИОТРАНСФОРМАЦИЯ

- представляет собой совокупность процессов, обеспечивающих физико-химические и биохимические изменения ЛВ в организме и, как правило, способствующих их инактивации и выведению.
- В ряде случаев метаболиты лекарственных средств обладают биологической активностью и определяют фармакологический эффект лекарства.  
Выделяют два основных вида биотрансформации:
  - **метаболическую трансформацию и**
  - **конъюгацию.**

# МЕТАБОЛИЧЕСКАЯ ТРАНСФОРМАЦИЯ

- это превращение веществ за счет реакции I типа (несинтетические):
  - окисление микросомальные
  - восстановление ферменты печени
  - гидролиз
  - комбинация процессов
- в результате-метаболиты

# КОНЪЮГАЦИЯ

это биосинтетический процесс, сопровождающийся **присоединением** к лекарственному веществу или его метаболитам ряда химических группировок или молекул эндогенных соединений

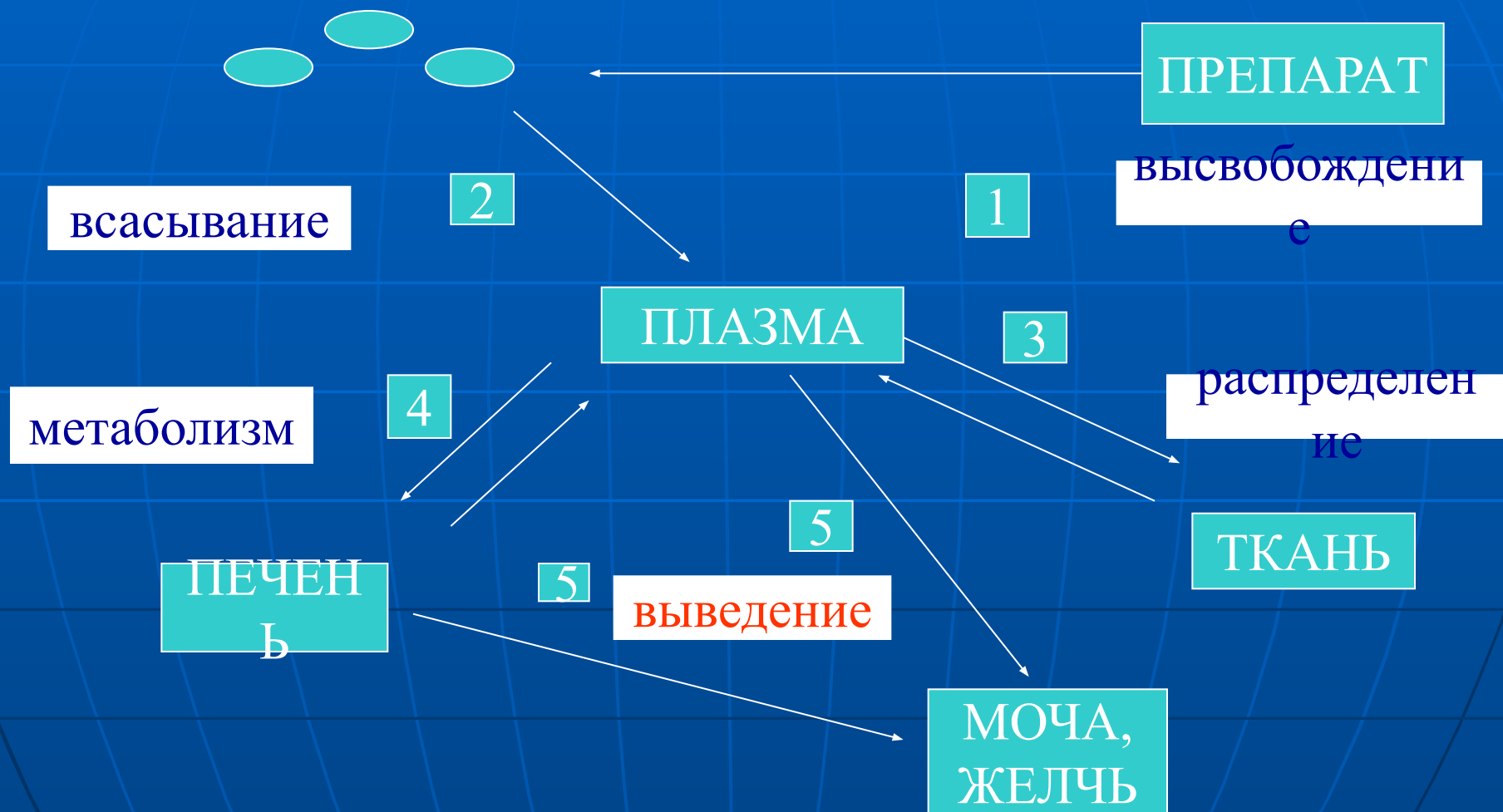
**Реакции II типа** (синтетические, конъюгации)

- Глюкуронизация - микросомы печени
- Аминоконъюгация
- Ацетилирование
- Сульфоконъюгация
- Метилирование

в результате - **конъюгаты**



# «СУДЬБА» ЛС В ОРГАНИЗМЕ



# ЭКСКРЕЦИЯ

- **Последним этапом взаимодействия лекарств с живым организмом является их выведение или ЭКСКРЕЦИЯ.**
- **Лекарственные препараты, за исключением препаратов для ингаляционного наркоза, как правило, экскретируются не через те структуры, в которых происходила абсорбция (всасывание).**
- **Основными путями экскреции являются почки, печень, ЖКТ, легкие, кожа, слюнные железы, потовые железы, молоко матери.**

# Выведение (экскрекция) лекарственных веществ и их метаболитов:

Это удаление лекарственного средства  
из организма

- Экскреция осуществляется:
  - печенью
  - почками
  - кишечником
  - легкими
  - железами внешней секреции

# Основные пути выведения лекарства

- **С мочой**
- **С желчью** (пенициллины, тетрациклины стрептомицин, дигитоксин и др.)
- **через кишечник** (доксидиклин и др.)
- **Со слюной** (пенициллины, сульфаниламиды, салицилаты, бензодиазепины, тиамин, этанол)

## Пути выведения лекарств из организма (продолжение)

- **через легкие** (ингаляционные общие анестетики, йодиды, камфора, этанол, эфирные масла)
- **с потом** (некоторые сульфаниламиды, тиамин)
- **с молоком** (антибиотики пенициллины, цефалоспорины - до 20 %), антикоагулянты и др.

# Печень

- экскретирует желчью как неизмененные соединения, так и образовавшиеся в ней метаболиты

# Почки

Выведение лекарств почками складывается из:

- фильтрации
- секреции
- реабсорбции

# ЭКСКРЕЦИЯ

Выведение лекарств почками определяется тремя процессами, осуществляемыми в нефроне:

- пассивной клубочковой ФИЛЬТРАЦИЕЙ;
- пассивной диффузией через канальцы или РЕАБСОРБЦИЕЙ;
- активной канальцевой СЕКРЕЦИЕЙ.

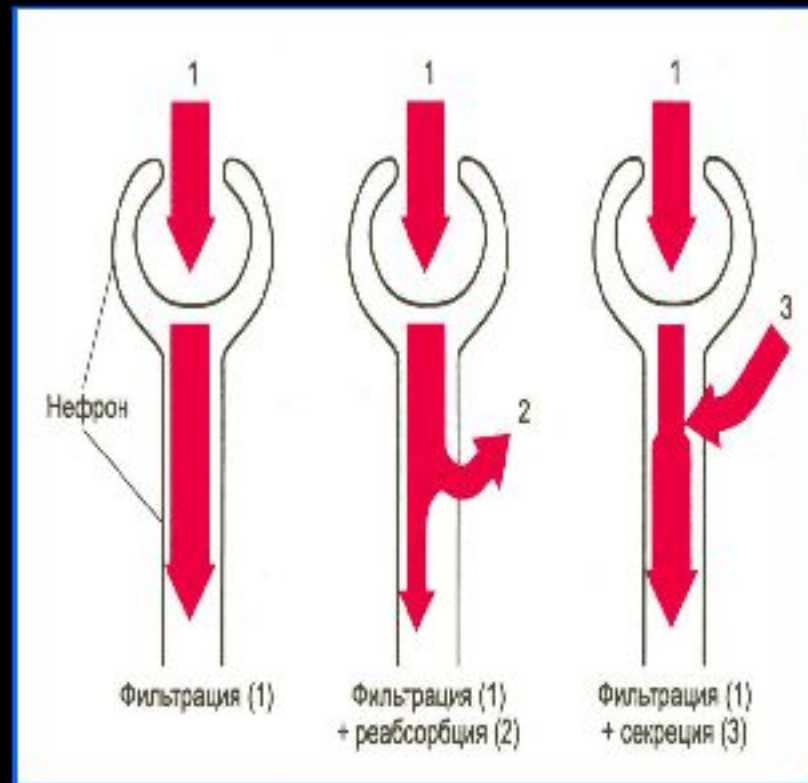


**Выведение лекарств почками складывается из их фильтрации, секреции и реабсорбции.**

- **Фильтрация лекарств в клубочках осуществляется пассивно. Молекулярная масса веществ не должна быть больше 5—10 тыс, они не должны быть связаны с белками плазмы крови.**
- **Секреция — процесс активный (с затратой энергии при участии специальных транспортных систем), не зависящий от связывания препаратов с белками плазмы крови.**
- **Реабсорбция обратный захват ЛС и поступление в кровь. Глюкоза, аминокислоты, катионы и анионы реабсорбируются активно, а жирорастворимых веществ - пассивно.**

# ЭКСКРЕЦИЯ

- **Фильтрация — основной механизм экскреции почками лекарств, не связанных с белками плазмы крови.**
- **В связи с этим в фармакокинетике элиминирующую функцию почек оценивают по скорости именно этого процесса.**
- **Способность почек к выведению лекарств путем фильтрации проверяется по экскреции эндогенного креатинина, так как оба процесса происходят параллельно с одинаковой скоростью.**



# Фармакокинетика

- В литературе часто термины "элиминация" и "экскреция" употребляют как синонимы.
- Но необходимо помнить, что **ЭЛИМИНАЦИЯ** - это более широкий термин, соответствующий сумме всех метаболических (биотрансформация) и экскреторных процессов, в результате которых активное вещество исчезает из организма.

# Секреция

- Активный процесс (с затратой энергии при участии транспортных систем), не зависящий от связывания препарата с белками плазмы

# Реабсорбция

- Реабсорбция глюкозы, аминокислот, катионов, анионов происходит активно.
- Реабсорбция жирорастворимых веществ происходит пассивно

# Основные фармакокинетические термины

- Биодоступность
- Клиренс
- Период полувыведения

# Биодоступность

- Часть активного вещества, достигающая системного кровотока, выраженная в %
- Служит для подбора дозы лекарства
- При внутривенном введении – 100 %

# На биодоступность влияют:

- Скорость всасывания
- Полнота всасывания
- Путь введения
- Пресистемный метаболизм



## ПРИМЕР:

При приеме внутрь  
биодоступность:

- Ампициллина – 35-40 % (натощак)
- Оксациллина – 25-30 % (натощак)
- Амоксициллина – 75 – 93 %

- Параметром БИОДОСТУПНОСТИ

является

**биоэквивалентность**



(устанавливается в  
клинических испытаниях по  
упрощенной схеме)

Пример:

**СРАВНЕНИЕ** оригинального  
препарата с дженериком

# Фармакокинетические термины (продолжение)

- Биодоступность
- Клиренс
- Период полувыведения

# Клиренс

- **Объем крови или плазмы, из которого лекарственное вещество выводится за единицу времени**
- отражает скорость метаболизма и экскреции (выведения) лекарства
- **Расчитывается по формуле:**  
$$CL = CL_{\text{печ}} + CL_{\text{поч}} + CL_{\text{другие}}$$

- Пример: Антибиотик ЦЕФАЛЕКСИН
- **Плазменный клиренс**  $4,3 \text{ х мин}^{-1}$ ,
- 91 % экскретируется (выводится) в неизменной виде с мочой

Мужчина (вес 70 кг):

вычисляется **общий клиренс** по формуле:

$(4,3 \text{ х } 70)$  или **300 мл/мин**

**Почечный клиренс** составляет 91 % - **273 мл/мин**

**Таким образом:** почки способны каждую минуту очищать 273 мл плазмы от цефалексина

# Основные фармакокинетические термины (продолжение)

- Биодоступность
- Клиренс
- Период полувыведения

# ПЕРИОД ПОЛУВЫВЕДЕНИЯ

- время, в течение которого концентрация лекарства в организме уменьшается в 2 раза (на 50 %)
- Используется для оценки скорости элиминации лекарства
- Для определения времени достижения равновесной концентрации лекарства

# Фармакокинетика

- Термин "ПЕРИОД ПОЛУЭЛИМИНАЦИИ" более удачен, чем "ПЕРИОД ПОЛУВЫВЕДЕНИЯ", так как лекарства не только выводятся, но и биотрансформируются.
- Период полуэлиминации можно определить по графику "концентрация-время", измерив интервал времени, за который любая концентрация вещества на кривой уменьшилась наполовину.



# Фармакокинетика

- **Количественно элиминацию ксенобиотика можно оценить и с помощью коэффициента элиминации.**
- **Он отражает ту часть (в процентах) лекарственного вещества, на которую происходит уменьшение его концентрации в организме в единицу времени (чаще за сутки).**

# Равновесная концентрация

- Постоянный уровень ЛС в крови при одинаковой скорости его введения и выведения
- При равновесной концентрации развивается максимальный клинический эффект для данной дозировки.

# Различают терапевтические, токсические и летальные дозы

- Терапевтические дозы: минимальные действующие, средние терапевтические и высшие терапевтические.
- Минимальные действующие дозы (пороговые дозы) вызывают минимальный терапевтический эффект. Обычно они в 2–3 раза меньше средней терапевтической дозы.
- Средние терапевтические дозы оказывают у большинства больных необходимое фармакотерапевтическое действие.
- Разовая доза (pro dosi) — количество ЛВ на один приём, суточная доза (pro die) — количество ЛВ, которое больной принимает в течение суток. Поскольку индивидуальная чувствительность больных и тяжесть заболеваний могут варьировать, средние терапевтические дозы обычно выражают в виде диапазона доз (например, разовая доза диклофенака составляет 0,025 – 0,05 г).
- Ударная доза — доза, превышающая среднюю терапевтическую дозу. С неё обычно начинают лечение противомикробными средствами (антибиотиками, сульфаниламидами), чтобы быстро создать высокую концентрацию вещества в крови. После достижения определённого терапевтического эффекта назначают поддерживающие дозы.

# Различают терапевтические, токсические и летальные дозы

- Курсовая доза – доза на курс лечения (при длительном применении ЛВ)..
- Высшие терапевтические дозы — предельные дозы, превышение которых может привести к развитию токсических эффектов. Их назначают, если применение средних доз не оказывает желаемого действия. Для ядовитых и сильнодействующих веществ в законодательном порядке установлены высшие разовые и высшие суточные дозы.
- Токсические дозы — дозы, оказывающие токсическое действие на организм.
- Летальные дозы (от лат. *letum* — смерть) — дозы, вызывающие смертельный исход.

# Расчеты доз ЛС для детей

## Расчеты доз ЛС для детей ВОЗ

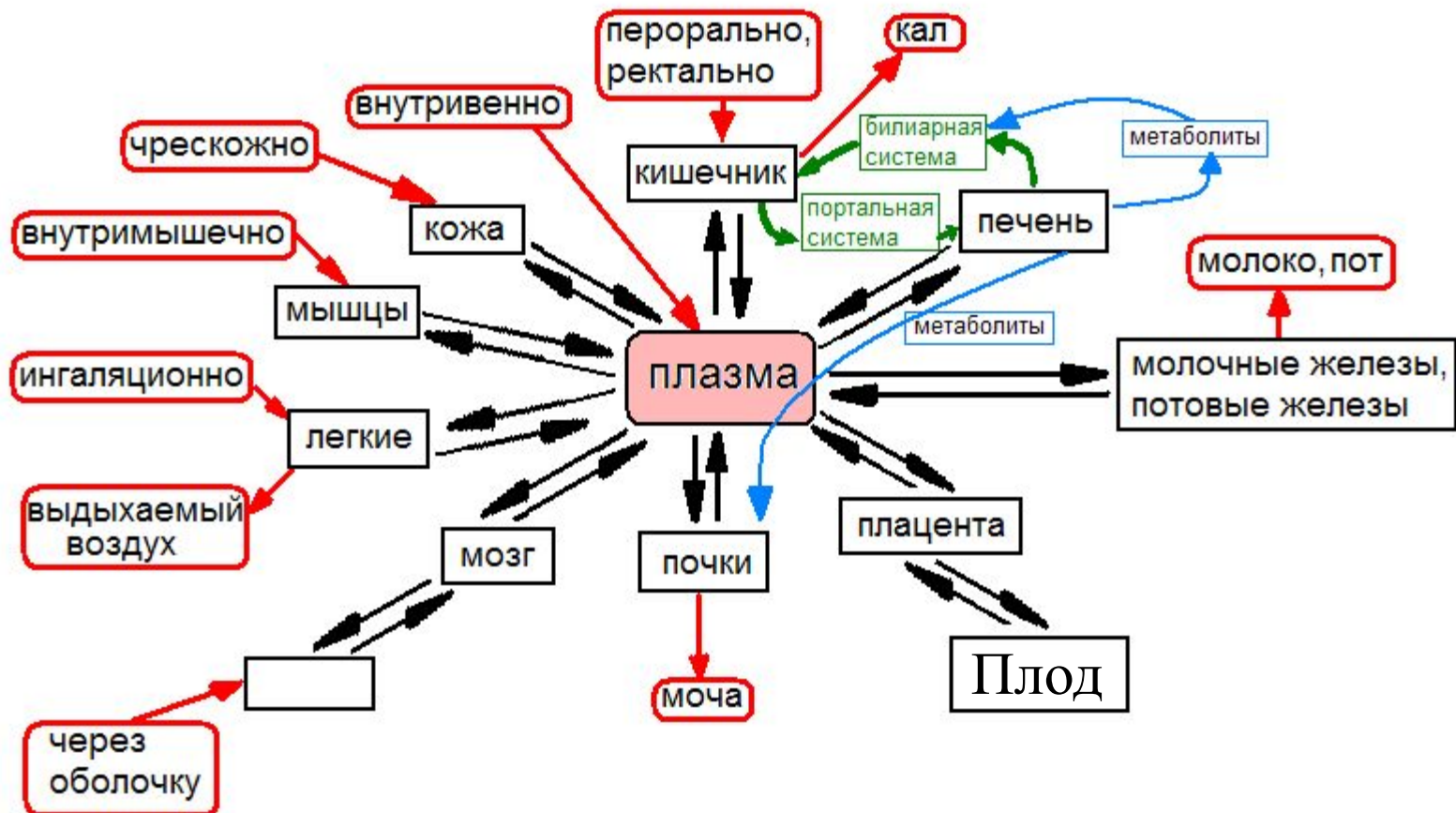
- Ребенку до 1 года назначают  $1/24$ — $1/12$  дозы взрослого,
- в 1 год—  $1/12$ ,
- в 2 года —  $1/8$ , в 4 года —  $1/6$ ,
- в 6 лет —  $1/4$ ,
- в 7 лет —  $1/3$ ,
- в 14 лет —  $1/2$ ,
- в 15—16 лет —  $3/4$  дозы взрослого.

# Взаимосвязь фармакокинетических параметров с фармакокинетическими процессами

- Всасывание характеризует биодоступность
- Распределение – объем распределения
- Метаболизм – клиренс
- Элиминация - период полувыведения

# ФАРМАКОДИНАМІКА

# Поступление и удаление лекарственных веществ





# Фармакодинамика

- (греч. PHARMACON - ЛЕКАРСТВО,
- DYNAMIS – СИЛА, СПОСОБНОСТЬ)
- Раздел фармакологии, изучающий эффекты лекарственных средств и механизмы их действия **на организм**

**(это то, что лекарство делает с организмом)**

# Фармакодинамика (схематически)

Место действия



Механизм действия



эффекты

# Взаимосвязь фармакокинетики и фармакодинамики



# Фармакодинамика

Выделяют 5 основных механизмов действия:

- **Имитация действия БАВ на рецептор** (норадреналин, серотонин, гистамин) – сальбутамол, адреналин, орциприналина сульфат, сальбутамол.
- **Блокирование рецепторов**- атенолол, анаприлин, димедрол, супрастин, тавегил - (R-н1), атропин – (R-м);
- **Блокирование ферментных систем осуществляющих метаболизм БАВ** (циклооксигеназы - НПВС, фосфодиэстеразы – эуфиллин)
- **Блокирование основных транспортных систем.** (H, K – АТФ азы –омепрозол;
- **Лекарства могут оказывать свое действие и за счет их способности вступать в химическое и физическое взаимодействие** (например, антациды нейтрализуют соляную кислоту в желудке; холестирамин или активированный уголь связывают токсические вещества в просвете кишечника и этим препятствуют их всасыванию и т.д.).

# Место действия лекарства

## 1. Рецепторы:

мембранные и внутриклеточные

## 2. Нерецепторные молекулы-мишени:

- Цитоплазматические ионные каналы
- Неспецифические белки и липиды цитоплазматической мембраны
- Иммуноглобулиновые молекулы-мишени
- Ферменты и др.

# ОСНОВНЫЕ ЭФФЕКТЫ ЛЕКАРСТВ

- 1) физиологические эффекты, когда лекарства вызывают такие изменения, как повышение или снижение АД, частоты сердечных сокращений и т. д.;
- 2) биохимические (повышение уровня ферментов в крови, глюкозы и т. д. ).

# Виды действия лекарственных веществ

По локализации фармакологических эффектов	По механизму возникновения эффектов	По специфичности действия на отдельные органы, ткани и системы	По степени выраженности и клиническому проявлению эффектов	По типу воздействия на патологический процесс
<b>1. Местное</b> <b>2. Резорбтивное:</b> а) центральное б) периферическое <b>3. Рефлекторное</b>	<b>1. Прямое (первичное)</b> <b>2. Опосредованное (косвенное, вторичное)</b>	<b>1. Общее</b> <b>2. Преимущественное</b> <b>3. Избирательное</b>	<b>1. Главное</b> а) лечебное б) токсическое <b>2. Второстепенное:</b> а) лечебное б) токсическое	<b>1. Этиотропное</b> <b>2. Патогенетическое</b> <b>3. Симптоматическое</b>

## По локализации фармакологических эффектов

- Резорбтивное действие развивается после всасывания (резорбции) лекарственных веществ в кровь. Лечебный эффект большинства препаратов - результат их резорбтивного действия.
- В связи с тем что функции всех органов и систем регулируются центральной нервной системой, очень часто объектом медикаментозного воздействия является не сам орган или система, а центральная нервная система.



# По локализации фармакологических эффектов

- В связи с этим резорбтивное действие лекарственных веществ подразделяется на центральное и периферическое.
- Центральное действие препарата есть результат влияния его на головной и спинной мозг.
- Периферические эффекты являются следствием действия вещества на периферические органы и ткани.
- Влияние препарата на один и тот же орган за счет центральных и периферических эффектов может не совпадать и быть даже противоположным.
- Например, кофеин на тонус сосудов оказывает двойное действие. За счет прямого (периферического) действия на метаболизм сосудистой стенки он снижает тонус сосудов. Однако поскольку кофеин (у большинства людей) возбуждает головной мозг, в том числе и сосудодвигательный центр, поток вазоконстрикторных импульсов к тем же самым сосудам под воздействием кофеина увеличивается и сосуды суживаются.
- Таким образом, центральное действие кофеина на сосуды — сосудосуживающее, периферическое сосудорасширяющее. Результирующий эффект зависит в первую очередь от исходного состояния сосудистого тонуса.

# ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА ДЕЙСТВИЯ ЛЕКАРСТВЕННЫХ СРЕДСТВ НА ОРГАНИЗМ

- тонизирование (повышение функции до нормы);
- возбуждение (повышение функции сверх нормы);
- успокаивающее действие (седативное), то есть понижение повышенной функции до нормы;
- угнетение (снижение функции ниже нормы);
- паралич (прекращение функции).
- Сумма тонизирующего и возбуждающего эффектов называется результирующим действием.

## Выделяют **ОСНОВНЫЕ** (или **главные**) **и НЕОСНОВНЫЕ** (второстепенные) эффекты лекарств.

- **ОСНОВНОЙ ЭФФЕКТ** - это тот, на котором врач строит свои расчеты при лечении данного (!) больного (анальгетики - для обезболивающего эффекта, гипотензивные - для снижения АД и т. п. ).
- **НЕ ОСНОВНЫЕ**, или не главные эффекты, дополнительные иначе, те, которые присущи данному средству, но развитие которых у данного больного необязательно (анальгетики ненаркотические - помимо обезболивающего эффекта вызывают жаропонижающий эффект и т. п. ).

# ОСНОВНЫЕ ЭФФЕКТЫ ЛЕКАРСТВ

- Выделяют Главные и Второстепенные эффекты лекарств.
- Среди эффектов могут быть **ЖЕЛАТЕЛЬНЫЕ** и **НЕЖЕЛАТЕЛЬНЫЕ** ( или **ПОБОЧНЫЕ** ) эффекты.
- **Пример.** Атропин - расслабляет гладкую мускулатуру внутренних органов. Однако при этом же он одновременно улучшает проводимость в АВ узле сердца (при блокаде сердца), увеличивает диаметр зрачка и т. д. Все эти эффекты нужно рассматривать индивидуально в каждом конкретном случае



# Возникающие эффекты

- Желательные (терапевтические)
- Нежелательные (токсические)
- Немедленные
- Отсроченные
- кумулятивные

Биосубстраты организма, которые являются «мишенями» для действия лекарств:

1. Рецепторы
2. Ионные каналы
3. Ферменты
4. Транспортные системы

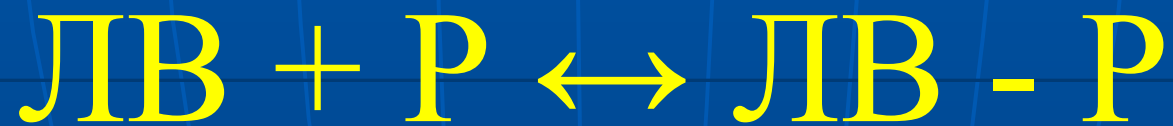
**Рецепторы** — специальные белковые молекулы клеток, расположенные в мембранах или в цитоплазме, с которыми в физиологических условиях взаимодействуют эндогенные регуляторы (гормоны, медиаторы и др.)



С рецепторами обычно  
взаимодействуют  
лекарственные вещества,  
которые по своему  
химическому строению  
имеют сходство с  
эндогенными регуляторами.

В основе взаимодействия лекарственного вещества с рецептором лежит образование химических связей между их молекулами так, как это бывает при химическом взаимодействии веществ.

Чаще всего такое взаимодействие выражается уравнением обратимой химической реакции:



**Агонисты** при взаимодействии с рецептором вызывают такой же эффект, как и эндогенный регулятор, так как они обладают **аффинитетом** (сродство к рецептору) и внутренней активностью (способны активировать рецептор).

Антагонисты связываются с рецептором, **но не активируют его**, так как у них нет внутренней активности.

Агонисты, вызывающие  
максимальный эффект,  
называют полными агонистами.

Частичные агонисты при  
взаимодействии с теми же  
рецепторами не вызывают  
максимального эффекта, так как  
у них слабая внутренняя  
активность.

По характеру взаимодействия с рецептором лекарственного вещества делят на три категории: агонисты, частичные агонисты и антагонисты

Лекарственное вещество	Аффинитет	Внутренняя активность
Агонист	+	+
Частичный агонист	+	+
Антагонист	+	-

**Конкурентные антагонисты** блокируют те же участки рецепторов, с которыми взаимодействуют эндогенные регуляторы или агонисты. Они устраняют эффекты агонистов в определенном диапазоне концентраций.

**Неконкурентные антагонисты** образуют ковалентные связи с рецептором или действуют алостерически.

# Конечные эффекты лекарственных средств

Это изменение функций клеток, органов или систем организма, которые возникают в итоге взаимодействия лекарственного вещества с биологическим субстратом.



В зависимости от характера и механизма изменения функций выделяют следующие виды действия лекарств.

# Тонизирующее действие

Это повышение  
функции от низкого  
значения до  
нормального уровня.

# Возбуждающее действие

Это увеличение  
функции выше  
нормального уровня.

Седативное действие

Снижение функции до  
нормы.

# Угнетающее действие

Снижение функции  
ниже нормы

Парализующее действие

Полное прекращение  
функции.

В зависимости от  
локализации и  
механизма развития  
различают следующие  
действия лекарств.

# Местное действие

Это эффекты, которые  
возникают на месте  
контакта  
лекарственного  
вещества с тканью.



# Системное действие

Оно развивается после всасывания и распределения ЛВ в организме, когда оно реагирует с биологическими субстратами.

# Рефлекторное действие

Это рефлекторные реакции

в ответ на

стимулирование ЛВ

окончаний афферентных

нервов.

# Прямое действие

Изменение функций органа,  
в результате действия ЛВ  
на биосубстрат этого же  
органа.

# Косвенное действие

Это изменение функций органа, обусловленное действием ЛВ на биосубстрат другого органа.

Косвенное действие может  
возникнуть рефлекторно.

Вдыхание паров аммиака  
вызывает раздражение  
рецепторов носа и это  
рефлекторно приводит к  
усилению дыхания.

Избирательное действие  
возникает при  
взаимодействии ЛВ с  
рецепторами одного  
типа.

Неизбирательное  
действие развивается  
при взаимодействии  
ЛВ с рецепторами  
разных типов.

Обратимое действие —  
функция возвращается к  
исходному уровню после  
диссоциации комплекса  
лекарственное вещество —  
рецептор.



Необратимое действие

возникает при

образовании

ковалентных связей

между лекарственным

веществом и

рецептором.

**Главное действие** — это эффект лекарственного вещества, который вызывают с целью лечения, профилактики или диагностики заболевания.

Все остальные эффекты, возникающие после введения лекарственного вещества, относят к **побочным эффектам**, которые в свою очередь делят на **аллергические и неаллергические**.

# ФАКТОРЫ, ВЛИЯЮЩИЕ НА ВЕЛИЧИНУ ЭФФЕКТА ЛЕКАРСТВЕННЫХ СРЕДСТВ

1) *Первая группа факторов - фармакокинетические факторы* (скорости всасывания или абсорбции, биотрансформации, экскреции (препарата, лекарственного средства).

2) *Вторая группа факторов - физиологические.*

- *Возраст.* С возрастом меняется чувствительность больного к лекарственным средствам. Выделились даже в связи с этим:
- *Масса больного.* Чем больше масса, тем выше доза. Поэтому ЛС дозируют в (мг/кг).
- *Пол.* Выявляется разная чувствительность у мужчин и женщин к некоторым веществам, например, к никотину, алкоголю и т. п., что объясняется различием метаболизма, разницей удельного веса жировой прослойки и т. п
- *Состояние организма.* Действие ЛС на организм после существенной физической нагрузки будет иным, чем без таковой.
- *Биологические ритмы* (суточные, месячные, сезонные, годовые, а сейчас даже популяционные) оказывают самое серьезное влияние на действие ЛС в организме.

# **ФАКТОРЫ, ВЛИЯЮЩИЕ НА ВЕЛИЧИНУ ЭФФЕКТА ЛЕКАРСТВЕННЫХ СРЕДСТВ**

**4) Генетические факторы. Недостаточность фермента бутирилхолинэстеразы в крови, встречающаяся у одного из 2500 человек, является причиной длительной миорелаксации на введение дитилина.**

**5) Внушабельность больных или плацебо эффект. В этом плане антиангинальный эффект лекарств плацебо, например, достигает 40% и до 81% эффект-плацебо возникает от инъекционного пути введения препаратов. Вероятно поэтому использование витаминных препаратов, тонизирующих средств, транквилизаторов во многом обусловлены этим эффектом.**

**6) Доза лекарства. Действие ЛС в очень большой степени определяется их дозой. Дозой называют количество лекарственного вещества, предназначенное на один прием (обычно обозначается как разовая доза).**

# Особые реакции на лекарства

Гиперреактивность – повышенная чувствительность к малым дозам

- Гиперчувствительность – (аллергия)
- Идиосинкразия – извращенная (необычная) реакция на ЛС
- Толерантность –ослабление эффекта ЛС при повторных введениях
- Тахифилаксия – быстро развивающаяся толерантность
- Пристрастие (лекарственная зависимость)- неукротимое, болезненное влечение к ЛС

**Побочные реакции (определение ВОЗ)-**  
вредные, опасные для организма  
реакции,  
развивающиеся при приеме лекарств в  
дозах,  
используемых у человека для  
профилактики, диагностики и/или  
лечения заболеваний,  
а также для коррекции и модификации  
физиологических функций

**Частота 18-40 %**

# Группы риска в возникновении нежелательных эффектов

- Дети раннего возраста (недоношенные и новорожденные)
- Пожилые люди
- Беременные
- Больные с поражением органов биотрансформации и экскреции
- Больные, длительно получающие лекарственные средства
- Больные, получающие одновременно более четырех препаратов
- Больные, получающие лекарственные средства, вызывающие одинаковые нежелательные эффекты

# КЛАССИФИКАЦИЯ ПОБОЧНЫХ ЭФФЕКТОВ ЛЕКАРСТВ И ОСЛОЖНЕНИЙ ФАРМАКОТЕРАПИИ

1. Связанные с фармакологическими свойствами лекарственных средств;
2. Токсические осложнения вследствие передозировки лекарств
3. Вторичные эффекты из-за нарушения иммунобиологических свойств организма (дисбактериоз, кандидоз и др.)
4. Аллергические реакции.
5. Синдром отмены (после прекращения приема лекарства)



# КЛАССИФИКАЦИЯ ПОБОЧНЫХ ЭФФЕКТОВ

- **По прогнозируемости:**
  - прогнозируемые и
  - непрогнозируемые;
- **По характеру возникновения:**
  - прямые и
  - опосредованные;

# КЛАССИФИКАЦИЯ ПОБОЧНЫХ ЭФФЕКТОВ (продолжение)

- По течению:
  - острые - в первые 60 мин после приема ЛС;
  - подострые - через 1-24 часа (аллергические васкулиты, диарея);
  - латентные - через 2 суток.
- По тяжести:
  - легкая степень,
  - средней степени тяжести,
  - тяжелая степень.

# Клиническая классификация побочных эффектов:

## Тип А-

- возрастание качественно обычного ответа на ЛС
- предсказуемые: (парацетамол - печеночная недостаточность)
- Могут развиваться у каждого пациента
- Зависят от дозы

# Клиническая классификация побочных эффектов (продолжение):

## Тип В

- необычные, неожиданные реакции, чаще более тяжелые, нередко с летальным исходом
- Плохо предсказуемые
- Развиваются не у каждого пациента
- Не зависят от дозы

# Примеры типа В

- индивидуальная непереносимость (шум в ушах при приеме аспирина)
- аллергические (крапивница, отек Квинке, анафилактический шок)
- псевдоаллергические реакции – не имеющие иммунного характера (на введение рентгенконтрастных веществ)

# КЛАССИФИКАЦИЯ ПОБОЧНЫХ ЭФФЕКТОВ (продолжение)

- **Тип С –**

реакции при длительном применении лекарств (нефропатия при приеме анальгина)

- **Тип D –**

отсроченные эффекты (канцерогенность)

- **Тип E –**

непредсказуемая неэффективность лечения

# Классификация нежелательных эффектов

- Возникающие при терапевтической концентрации препарата в плазме крови
- Возникающие при токсической концентрации препарата в плазме крови
- Возникновение которых не связано с величиной концентрации лекарства в плазме крови

# Нежелательные эффекты, возникающие при терапевтической концентрации препарата в плазме крови

- Побочные эффекты
- Аллергические реакции
- Псевдоаллергические реакции (анафилактоидные)
- Генетически детерминированные реакции (истинная **идиосинкразия** – гиперчувствительность или непереносимость)
- Развитие **психической и физической зависимости** (наркомании)
- **Синдром обкрадывания** (возникает при использовании сильных вазодилататоров (нитратов, антагонистов кальция) улучшается кровоток в неишемизированных участках и, наоборот, происходит отток крови от участка органа, где сосуды склерозированы.)
- **Толерантность** – ослабление эффекта лекарства при повторных введениях
- **Тахифилаксия** – быстро развивающаяся толерантность



# Нежелательные эффекты, возникающие при токсической концентрации препарата в плазме крови

- **Эмбриотоксический эффект** возникает в первые три недели после оплодотворения
- **Тератогенный эффект** возникает от начала 4-й до конца 10-й недели беременности. Он заключается в нарушении дифференцировки тканей плода, вызывая аномалии внутренних органов и систем.
- **Фетотоксический эффект** – это результат реакции созревающего или уже зрелого плода на лекарственные средства. При этом качество реакции плода практически не отличается от реакции взрослого человека.

# Нежелательные эффекты, возникновение которых не связано с величиной концентрации лекарства в плазме крови

- **Дисбиоз** – качественное и количественное нарушение естественной флоры кишечника
- **Гиповитаминозы**
- **Угнетение иммунитета**
- **Реакция массивного бактериолиза (реакция Яриша-Герксгеймера)** – возникает при массивном освобождении эндотоксинов из погибших микроорганизмов, проявляющаяся ознобом, лихорадкой, коллапсом, олигурией
- **Псевдомембранозный колит**
- **Синдром отмены** – возникает при резкой отмене после длительного применения

# Методы оценки эффективности и безопасности применения лекарственных препаратов

- **Лабораторные:** определение концентрации препарата в крови, клинический анализ крови, общий анализ мочи, копрограмма, исследование биохимических, бактериологических и иммунологических показателей
- **Инструментальные:** ЭКГ, ЭХО, ЭЭГ, рентгенография, гастроскопия, спирометрия
- **Клинические:** учет динамики состояния больного и нежелательных реакций на препарат

В основе аллергического действия лежит сенсibilизация организма лекарственным веществом, при котором развивается иммунная реакция, ведущая к повреждению органов или тканей.

Тератогенное действие приводит к нарушению процессов эмбриогенеза и возникновению аномалий развития. Поэтому не следует применять лекарственные вещества в первые 3 месяца беременности, когда осуществляется эмбриогенез.

# Эмбриотоксическое

действие

—

это

токсическое

действие,

которое проявляется у

эмбриона (до 12 недель

беременности).

Фетотоксическое

действие проявляется у  
плода (после 12 недель  
беременности).

Мутагенное действие —

это изменение в генах,

вызываемое

лекарственным

веществом.



Канцерогенное

действие – способность  
лекарственного вещества  
вызывать развитие рака.

# Факторы, предрасполагающие к побочным эффектам

- Факторы, связанные с пациентом
- Факторы внешней среды
- Лекарственные факторы

# Факторы, связанные с пациентом

- Возраст > 60 лет
- Наследственность
- Пол (у женщин НЛР развиваются чаще)
- Наличие фоновой патологии
- Предшествующие НЛР (риск – в 4 раза)
- Личность (плацебо-реакторы – 35-40 %)
- Привычки (алкоголь, курение, наркомания)
- Срок лечения (1-10 дней)

# Факторы внешней среды

- Пенициллин в воздухе процедурных - аллергия

# Лекарственные факторы, предрасполагающие к побочным эффектам

- Строение, Физико-химические свойства ЛВ
- Путь введения
- Лекарственная форма
- Дозы
- Метод применения
- Взаимодействие

# Профилактика побочных эффектов:

- Никогда не назначать ЛС без четких показаний
- Как можно меньше лекарств
- Если возможно – используйте давно применяемые и хорошо известные препараты
- Новые ЛС - возможна неописанная НЛР
- Лекарственная аллергия или идиосинкразия в анамнезе
- Риск лекарственных взаимодействий
- Возраст, нарушенная функция почек, печени – коррекция дозы
- Четкие инструкции пациентам

**Один опыт я ставлю выше, чем тысячу  
мнений, рожденных только  
воображением.**

**М.В. Ломоносов**