

*

ФЕДЕРАЛЬНОЕ ГОСУДАРСТВЕННОЕ АВТОНОМНОЕ ОБРАЗОВАТЕЛЬНОЕ УЧРЕЖДЕНИЕ ВЫСШЕГО
ОБРАЗОВАНИЯ
**БЕЛГОРОДСКИЙ ГОСУДАРСТВЕННЫЙ НАЦИОНАЛЬНЫЙ
ИССЛЕДОВАТЕЛЬСКИЙ УНИВЕРСИТЕТ
(НИУ «БелГУ»)**

**МЕДИЦИНСКИЙ ИНСТИТУТ
МЕДИЦИНСКИЙ КОЛЛЕДЖ**

ЦМК «Фармацевтических дисциплин»

Общая фармакология

преподаватель Чмутова А.А.

Белгород 2019

Фармакология – наука изучающая взаимодействие ЛС с организмом человека

Фармакология:

1. Общая фармакология
2. Частная фармакология

Основные разделы общей фармакологии:

1. Фармакодинамика – изучает биологические эффекты ЛС в организме.
2. Фармакокинетика – изучает процессы всасывания, распределения, метаболизма и экскреции ЛС.

1. Пути введения лекарств в организм

Все пути введения лекарств в организм делятся на две группы:

- 1) энтеральные (через пищеварительный тракт) — пероральный, трансбуккальный, сублингвальный, ректальный, в 12-перстную кишку (рис.1);
- 2) парентеральные (минуя пищеварительный тракт) — подкожный, внутримышечный, внутривенный, субарахноидальный, ингаляционный и др (рис.2).

Каждый из этих путей введения лекарств имеет положительные и отрицательные стороны.

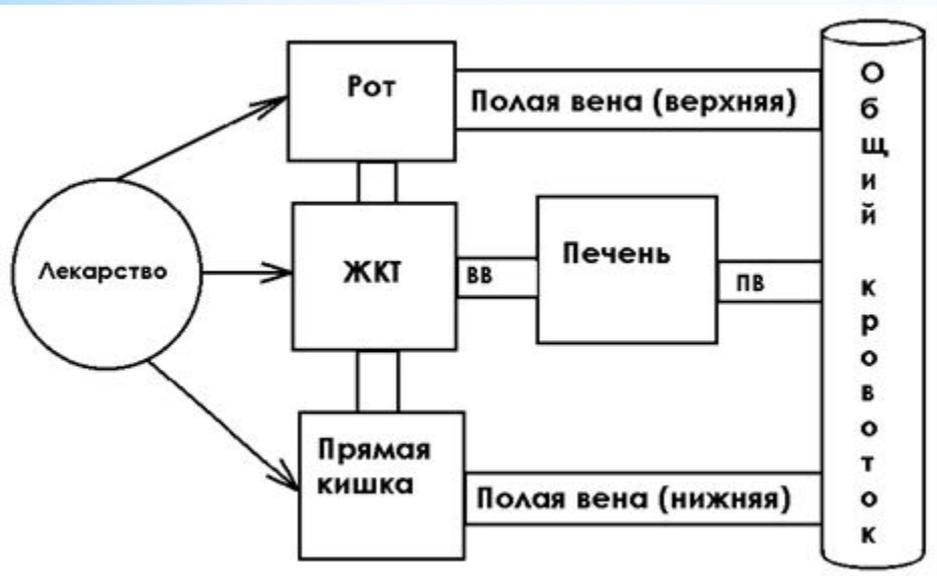


Рис. 1. Энтеральные пути введения ЛВ.
ЖКТ—желудочно-кишечный тракт;
ВВ—воротная вена; ПВ—печёночная вена

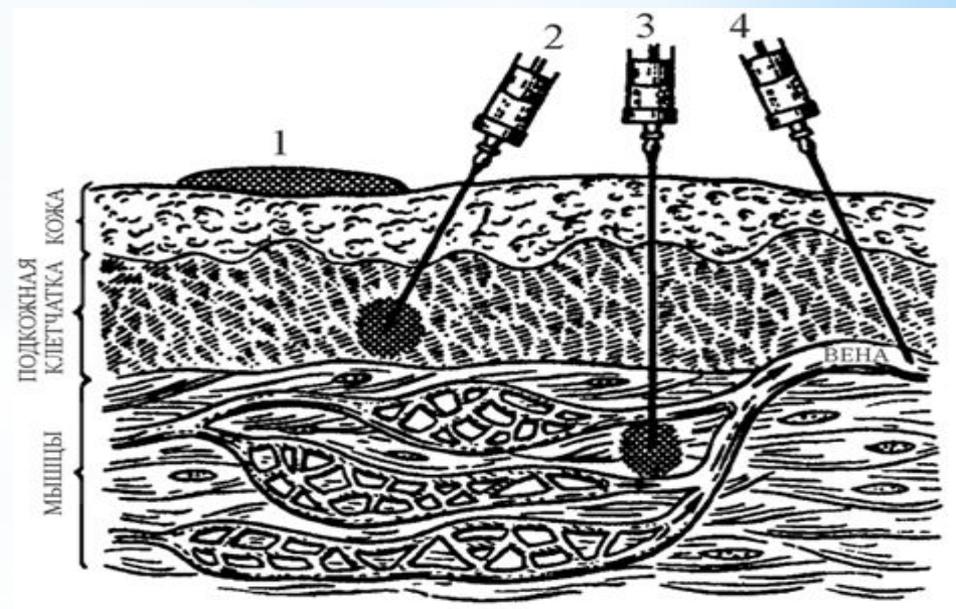


Рис.2. Парентеральные пути введения ЛВ.
1—накожный; 2 — подкожный;
3 — внутримышечный; 4 — внутривенный.

Энтеральные пути введения

1. Пероральный путь введения (per os — через рот). Этот путь является наиболее распространенным потому, что он очень прост и удобен для больного. Так можно вводить все твердые и жидкие лекарственные формы. Однако он имеет и недостатки. Принятое внутрь лекарство подвергается воздействию пищеварительных соков и может потерять свою активность. Примером этого является разрушение протеолитическими ферментами инсулина и других препаратов белковой природы. Для некоторых препаратов небезразличной оказывается соляная кислота желудка или щелочная среда кишечника.

Всасывание лекарств из желудочно-кишечного тракта в кровь и быстрота наступления лечебного эффекта зависят от целого ряда обстоятельств. Во-первых, всасывание зависит от природы самого лекарства. Некоторые вещества очень плохо всасываются в желудочно-кишечном тракте (стрептомицин, гликозиды строфанта, сульфат магния и др.), поэтому назначение их внутрь с целью резорбтивного (в результате всасывания) действия нерационально. Во-вторых, содержимое желудка (пищевые массы) может значительно затормозить всасывание лекарств. Кроме того, всасывание лекарств зависит также от состояния слизистой оболочки желудочно-кишечного тракта и pH среды.

Наиболее рационально принимать лекарство натощак, т. е. за 20—30 мин до еды. В это время в желудке и верхнем отделе кишечника не содержится пищи, и поэтому не выделяются пищеварительные соки. Для уменьшения раздражающего действия лекарств на слизистую оболочку желудочно-кишечного тракта их рекомендуется запивать водой (в некоторых случаях молоком) или готовить в виде микстур с добавлением слизи.

2. Сублингвальный путь введения. Этот путь имеет некоторые преимущества в сравнении с пероральным. Так, всасывание некоторых лекарств при помещении их под язык или за щеку происходит довольно быстро, лекарства не подвергаются воздействию основных пищеварительных ферментов и соляной кислоты и, наконец, всасываемое вещество попадает в общий кровоток через верхнюю полую вену, минуя печеночный барьер.

Сублингвальный путь введения используется для назначения некоторых сосудорасширяющих средств быстрого действия (нитроглицерин, нитранол), стероидных гормонов (метилтестостерон, прегнин) и других лекарств, которые плохо всасываются или разрушаются в желудочно-кишечном тракте.

3. Ректальный путь введения. В прямую кишку (*per rectum*) лекарства вводятся в виде суппозиторий (свечей) или лекарственных клизм объемом не более 50—100 мл для взрослого. Из прямой кишки лекарства довольно быстро всасываются в кровь и попадают в общий кровоток, в основном через систему нижней полой вены, минуя печень. Поэтому сила действия препаратов при ректальном введении выше, чем при приеме внутрь. Ректальный путь введения используется в тех случаях, когда назначать лекарство внутрь невозможно или когда нужно избежать первоначального контакта лекарства с печенью, или верхними отделами ЖКТ.

Парентеральные пути введения

Парентеральные пути введения лекарств по сравнению с энтеральными обеспечивают более быстрое развитие эффекта, особенно при внутривенном введении. Однако, продолжительность действия препарата может быть короче. Для пролонгирования (удлинения) эффекта нередко используются специально приготовленные формы лекарств, в виде суспензий, например, бициллин, препараты инсулина пролонгированного действия и др. Такие лекарственные формы обычно вводят внутримышечно и сравнительно редко подкожно. Внутривенное введение суспензий и масляных растворов категорически запрещается, потому что это опасно для жизни в связи с возможной эмболией (закупоркой) сосудов жизненно важных органов, в первую очередь легких и головного мозга. Для внутривенного введения используются исключительно водные растворы лекарственных препаратов. Вводят их обычно медленно, иногда капельно.

1. Подкожно и внутримышечно не следует вводить вещества, обладающие выраженным местнораздражающим действием, например, раствор кальция хлорида, так как это может привести к воспалительной реакции тканей и даже к их некрозу (омертвлению).

При парентеральном введении имеется возможность точного учета эффективной дозы лекарственных препаратов.

Некоторые лекарства (например, пенициллины, стрептомицин и др.) плохо проникают в мозг даже при их высокой концентрации в крови. Это связано с существованием так называемого гематоэнцефалического барьера (лат. haema — кровь, encephalon — головной мозг). Поэтому при заболеваниях мозга некоторые лекарства приходится вводить непосредственно под оболочки спинного мозга. Такой путь введения называется субарахноидальным.

Общим недостатком парентеральных способов введения препаратов является травмирование больного, необходимость специального инструмента (шприца) и его тщательной стерилизации. Растворы лекарств для инъекций используются только в стерильном виде.

2. Ингаляционный способ введения лекарств (путем вдыхания) довольно прост и доступен. Однако он ограничен физическими свойствами препарата. Только летучие жидкости и газы (эфир, закись азота и др.) быстро всасываются из легких в кровь. Некоторые нелетучие растворы лекарств используются для ингаляций при помощи специальных распылителей (ингаляторов).

3. Эпидермальный способ применения лекарств широко используется в дерматологии для непосредственного воздействия на патологический процесс. Втирание в кожу мазей и линиментов, способствует более глубокому их проникновению и всасыванию в кровь. Иногда вводят лекарственные вещества (растворы) через неповрежденную кожу или слизистые оболочки путем электрофореза. В этом случае их всасывание обеспечивается слабым электрическим полем.

4. Интрастернальный (в грудину) путь введения иногда используется у детей и лиц старческого возраста, когда требуется быстро оказать помощь, но технически невозможно ввести лекарство внутривенно.

5. Внутривентриально и внутриплеврально вводят растворы лекарственных средств только по специальным показаниям.

6. Интраназально (в носовые отверстия) лекарство вводят в основном при заболеваниях слизистой носовой полости (местное действие); но иногда в расчете на резорбтивное действие за счет всасывания в кровь.

2. Типы и виды действия лекарственных веществ

1. Местное действие может проявляться при непосредственном контакте лекарства с тканями организма, например с кожей или слизистыми оболочками. К местному действию относится также реакция тканей (подкожной клетчатки, мышц и др.) на инъекцию лекарств. Среди лекарств местного действия широко используются раздражающие, местноанестезирующие, вяжущие, прижигающие и др. Следует учитывать, что при местном действии лекарств, особенно раздражающих, возбуждаются нервные рецепторы и посредством нервной системы действие препарата распространяется на другие органы или на весь организм.

2. Резорбтивное действие начинается после всасывания лекарства в кровь (лат. *resorptio* — всасывание), независимо от путей его введения в организм.

3. 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 центральную нервную систему.

4. Прямое действие лекарства проявляется в тканях, с которыми оно непосредственно контактирует. Такое действие иногда называют первичной фармакологической реакцией.

5. Косвенное действие является ответом на первичную фармакологическую реакцию других органов. Например, сердечные гликозиды, усиливая сокращения сердца (прямое действие), улучшают кровообращение и функцию других органов, например почек и печени (косвенное действие).

6. Рефлекторное действие является разновидностью косвенного действия, в котором участвует нервная система (рефлекторная дуга). Оно может возникать при резорбтивном и местном действии лекарств. Например, внутривенное введение цититона рефлекторно возбуждает дыхание; горчичник, приложенный к коже, рефлекторно улучшает функцию внутренних органов.

7. Главное и побочное действие. Под главным понимают основное, желательное действие лекарства, на которое рассчитывает врач. Побочное действие является, как правило, нежелательным, вызывающим осложнения.

8. Обратимое действие — это временный фармакологический эффект, который прекращается после выведения лекарственного вещества из организма или после его разрушения. Например, после наркоза функция центральной нервной системы полностью восстанавливается.

9. Необратимое действие выражается в глубоких структурных нарушениях клеток и их гибели, вызываемых, например, прижиганием бородавок нитратом серебра, или необратимое ингибирование фермента ацетилхолинэстеразы фосфорорганическими соединениями.

3. Дозирование лекарственных средств.

Количество введенного в организм лекарственного вещества (доза) выражается в весовых или объемных единицах измерения; для некоторых препаратов дозу выражают в международных единицах действия (МЕ). Минимальная терапевтическая доза или пороговая доза – это то наименьшее количество препарата, которое способно вызывать лечебный эффект.

Минимальная токсическая доза – это доза препарата, при которой начинают возникать токсические явления. При дальнейшем увеличении дозы токсический эффект усиливается, а количество препарата, которое вызывает гибель человека или животных, называется *смертельной дозой* (LD — dosis letalis).

Терапевтическая широта – это диапазон доз между минимальной терапевтической и минимальной токсической дозами.

Индекс терапевтического действия – это отношение максимальной лечебной дозы к пороговой .

Чем больше широта терапевтического действия лекарственного вещества, тем большую ценность оно представляет, поскольку облегчается подбор оптимальной дозы для каждого больного и уменьшается возможность развития токсического действия.

Ударная доза- это доза которая превышает последующие дозы примерно в 2-3 раза и определяет общую, то есть курсовую дозу на весь период лечения. Это позволяет избежать привыкание возбудителя инфекции к лекарству.

Индивидуальный подбор доз должен проводиться с учетом возраста больного, массы тела, пола, состояния организма, сопутствующих заболеваний особенно печени и почек и других факторов. Больным старше 60 лет дозы лекарственных средств уменьшают на 1/2- 1/3 дозы среднего возраста. Это обусловлено особенностями фармакокинетики и фармакодинамики лекарственных средств у пожилых людей.

Сложнее дозировать лекарственные средства детям, поскольку у них, помимо больших возрастных различий в массе тела, имеется существенная вариабельность в чувствительности и созреваний ферментных систем.

С учетом этих особенностей детского организма для них составляются таблицы, предусматривающие дозирование лекарственных средств до 1 года, на последующие годы или на 1 кг массы тела.

4. Несовместимости лекарственных средств

1. Фармацевтическая
2. Фармакологическая

В зависимости от характера изменений, возникающих при комбинации лекарственных веществ, могут наблюдаться следующие явления:

Синергизм – однонаправленное действие препаратов, бывает в виде суммирования и потенцирования.

Суммирование – когда суммируется действие двух препаратов.

Потенцирование – когда один препарат усиливает действие другого.

Антагонизм – разнонаправленное действие препаратов.

Фармацевтическое взаимодействие - компоненты ЛС непосредственно взаимодействуют друг с другом. В результате этого взаимодействия лекарственные вещества могут потерять свои лечебные свойства или могут образоваться новые соединения, отрицательно действующие на организм человека: не растворимость, образование осадков, изменение окраски и т.д.

Фармакологическая несовместимость – в процессе всасывания, распределения, метаболизма, экскреции.

Причины несовместимости при всасывании:

1. химическое и физико-химическое взаимодействие препаратов между собой и компонентами пищи;
2. изменение кислотности ЖКТ
3. состояние моторики и перистальтики ЖКТ
4. Состоянии микрофлоры кишечника.

5. Явления при повторном введении лекарственных веществ

При повторных введениях могут наблюдаться: привыкание, лекарственная зависимость (пристрастия), кумуляция, сенсбилизации с последующей аллергической реакцией.

Привыкание. Постепенное ослабление действия ЛВ (толерантность), вынуждающее увеличивать дозу препарата или заменять его другим.

Тахифилаксия – это очень быстрое развивающееся привыкание к ЛС. Например, при повторном введении эфедрина с небольшими промежутками (20-30 мин) наблюдается значительное уменьшение сосудосуживающего эффекта уже после 2-3 инъекций.

Лекарственная зависимость (пристрастие). Это явление характеризуется сильным, иногда непреодолимым, стремлением к систематическому употреблению некоторых лекарственных и других веществ, вызывающих эйфорию (своеобразное опьянение, приятное настроение).

Различают *психическую* и *физическую* лекарственную зависимость. Психическая - сопровождается неприятными эмоциональными явлениями, угнетенным настроением, иногда агрессивностью. При физической - состояние усугубляется нарушениями функции сердечно-сосудистой системы и других органов. Может возникнуть острая сердечно-сосудистая недостаточность (коллапс).

Кумуляция – накопление ЛВ в организме (лат. *simulatio* — скопление). В таких случаях повторные введения лекарств в терапевтических дозах могут привести к значительному повышению их концентрации в организме (материальная кумуляция) и отравлению.

6. Виды отрицательного действия лекарственных средств

К явлениям отрицательного действия можно отнести сенсibilизацию, аллергию, мутагенность и канцерогенность.

Сенсibilизация (повышение чувствительности) организма при повторных введениях лекарств и возникновение аллергических реакций.

Лекарственная аллергия — это своеобразная реакция организма на повторное введение препарата, независимо от его дозы. В основе, аллергической реакции лежат иммунные процессы. Различают аллергические реакции немедленного (анафилаксия) и замедленного типов, характеризующиеся многообразием симптомов: крапивница и другие кожные сыпи, нарушение кроветворения, сывороточная болезнь, бронхиальная астма, анафилактический шок и др.

Мутагенность — это способность веществ вызывать стойкое повреждение генетического аппарата зародышевой клетки, что проявляется в изменении генотипа потомства.

Канцерогенность — это способность веществ вызывать развитие злокачественных опухолей.

Фармакокинетика — это раздел фармакологии, изучающий процессы, происходящие с лекарственными веществами в организме: всасывание, транспорт, распределение и циркуляция, химические превращения (метаболизм) и выведение из организма.

1. Основные закономерности всасывания лекарственных веществ

Всасывание — процесс перехода ЛВ из места введения в кровь через полупроницаемую мембрану.

В основе всасывания ЛВ лежат физико-химические и физиологические механизмы. К физико-химическим механизмам всасывания относятся диффузия и фильтрация.

Пассивная диффузия. ЛВ движутся в направлении градиента концентрации (из зоны концентрированного раствора в зону разбавленного) до тех пор, пока по обе стороны мембраны концентрации не станут одинаковыми. Диффузия — пассивный процесс и не нуждается в энергии .

Облегченная диффузия. ЛВ соединяется с белком-переносчиком (транспортный белок), который переносит Л В в кровь, а сам остается внутри мембраны. Процесс идет без затраты энергии, по градиенту концентрации.

Фильтрация. Этот путь проникновения ЛВ ограничен размером пор в мембране и их числом. Через поры могут поступать вещества с небольшой молекулярной массой (вода, мочевины, глицерин и др.), незаряженные и водорастворимые. Проникновение катионов и анионов через эти каналы затруднено в связи с наличием заряда на мембране клеток.

Физиологические механизмы транспорта включают :

1. Пиноцитоз

2. Активный транспорт, для осуществления которого требуются специальные транспортные системы.

Пиноцитоз — важный механизм поступления питательных веществ внутрь клетки (эндоцитоз) и выведения ненужных и вредных веществ из нее (обратный пиноцитоз, или экструзия).

Активный транспорт. Лекарственное вещество соединяется со специальным белком-переносчиком, который активно транспортирует его из области с низкой концентрацией в область с высокой концентрацией. Процесс перехода лекарственного вещества идет против градиента концентрации и сопровождается затратой метаболической энергии. С помощью активного транспорта происходит всасывание лекарственных веществ в кишечнике, их распределение в организме и выведение через почки.

Большинство ЛВ имеет относительно низкую молекулярную массу, поэтому основным механизмом их всасывания является диффузия (пассивная и облегченная).

Важным физико-химическим свойством, влияющим на скорость всасывания ЛВ, является их растворимость в липидах (жирах).

К другим факторам, влияющим на процессы всасывания ЛВ, относятся лекарственная форма, путь введения, площадь поверхности всасывания и интенсивность ее кровоснабжения. На всасывание ЛВ могут оказывать влияние также возраст и пол пациента, беременность и заболевания желудочно-кишечного тракта (ЖКТ).

2. Распределение лекарственных веществ в организме

После попадания в кровь ЛВ распределяется в организме в соответствии со своими физико-химическими и биологическими свойствами.

Процессы распределения ЛВ и накопления их в определенных органах и тканях зависят от:

- растворимости ЛВ в воде и липидах. Липидорастворимые молекулы накапливаются в тканях, в которых содержится большое количество липидов (в подкожной жировой клетчатке), а водорастворимые — в крови и лимфе;
- способности связываться с белками плазмы крови, а также с белками, находящимися в межклеточных пространствах и внутри клеток. Многие ЛВ обладают выраженным физико-химическим сродством к различным белкам плазмы крови, прежде всего к альбумину. Связывание ЛВ с белками плазмы приводит к снижению их концентрации в тканях и месте действия.;
- скорости кровотока в тканях;
- концентрации ЛВ в крови;
- способности проникать через различные биологические барьеры: гистогематический, гематоэнцефалический, плацентарный, офтальмологический и др., и скорости проникновения.

3. Метаболизм лекарственных веществ

Под метаболизмом (биотрансформацией) понимают совокупность физико-химических и биохимических превращений ЛВ. В организме, преимущественно в печени, происходят различные изменения химической обструкции молекул ЛВ. Метаболизм некоторых ЛВ может происходить в ЖКТ, крови, почках, легких и других органах.

В результате метаболизма вещества становятся более полярными, гидрофильными, т.е. растворимыми в воде. Подобное изменение химической структуры ведет к изменению фармакологических свойств ЛВ (как правило, уменьшению активности) и увеличению скорости его выделения из организма.

Различают два типа реакций метаболизма ЛС в организме:

1. несинтетические
2. синтетические.

К несинтетическим реакциям относят процессы:

- окисления
- восстановления
- нейтрализации
- гидролиза

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

4. Выделение ЛВ из организма

Экскреция - это процесс выделения ЛВ из организма различными путями либо неизменными, либо в виде метаболитов (продуктов метаболизма).

ЛВ и их метаболитов могут выделяться с:

- калом
- мочой
- выдыхаемым воздухом
- потом
- слюной
- слезной жидкостью

Для оценки скорости выведения ЛВ с мочой используют показатель почечного клиренса, который отражает скорость очищения плазмы крови от ЛВ в единицу времени (мл/мин). Кровь, попадая в почки, фильтруется в клубочках вместе с находящимся в ней в свободном состоянии ЛВ. В процессе прохождения через каналы ЛВ реабсорбируется (обратно всасывается). В клинической практике для определения режима дозирования используют показатель периода полувыведения ($T_{1/2}$), который показывает время (час или минута) снижения концентрации ЛВ в крови на 50%. Например, $T_{1/2}$ дигоксина 165 ч, сульфалена 65 ч, ампициллина 1 ч, ацетилхолина, адреналина 2—3 мин. На выделение ЛВ оказывают влияние многие факторы: его молекулярная масса, концентрация в крови и моче, растворимость в воде и липидах, рН мочи, почечный и печеночный кровоток и др.

