

***Фармакокинетика
лекарственных
средств***



кинетик а лекарств

венных средств

- Фармакокинетика (pharmakon – лекарство и kinetikos – движения)

Фармакокинетика изучает:

- всасывание (абсорбцию) ЛС,
- распределение ЛС в организме,
- биотрансформацию (метаболизм) ЛС
- выведение (экскрецию, элиминацию) ЛС из организма.

ика

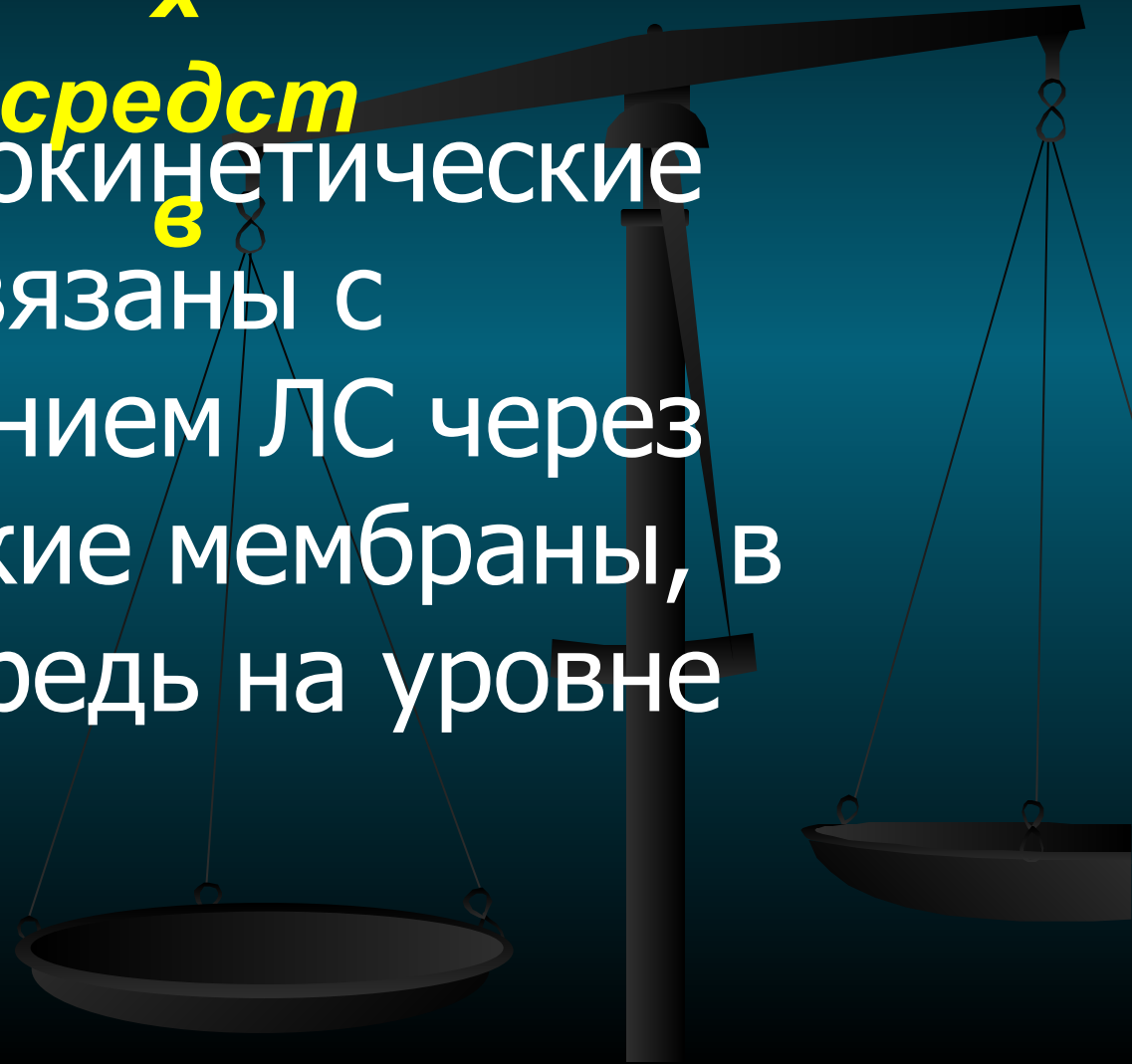
*лекарс
твенны*

х

средств

в

- Все фармакокинетические процессы связаны с проникновением ЛС через биологические мембраны, в первую очередь на уровне клеток



Проникновение ЛС через

биомембраны

- 1. Пассивная диффузия
- 2. Фильтрация
- 3. Активный транспорт
- 4. Пиноцитоз

Механизмы проникновения ЛС через клеточную мембрану обладают универсальным характером и имеют значение не только на этапе всасывания, но и на этапах распределения и выделения

Пассивная диффузия

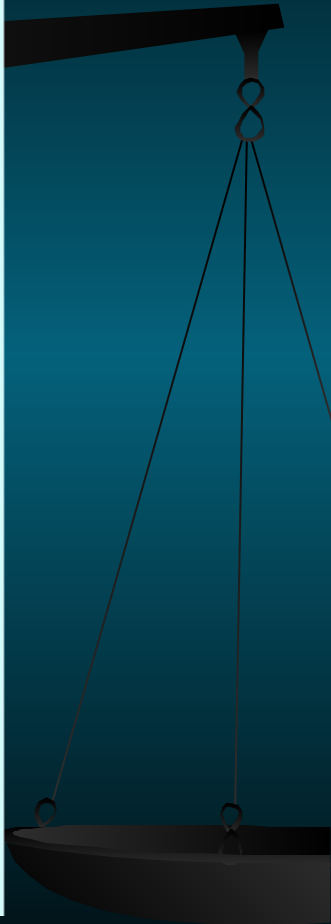
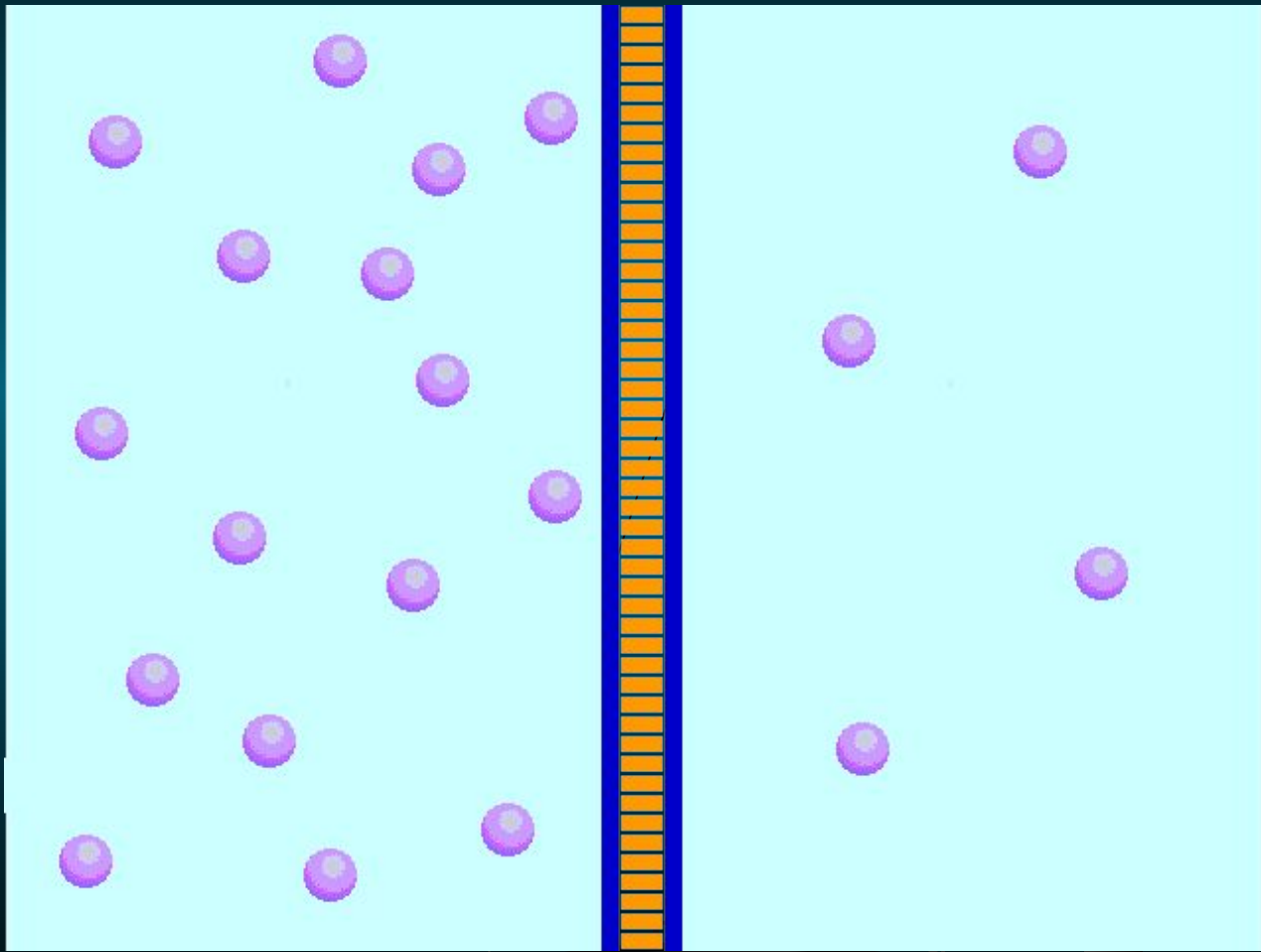
- По градиенту концентрации (от большей концентрации к меньшей);

Происходит:

- без затраты энергии;
- без белка-переносчика.

Таким способом проникают большинство ЛС.

Пассивная диффузия вещества всегда направлена в сторону меньшей его концентрации (по градиенту концентрации) и продолжается до выравнивания этой концентрации по обе стороны клеточной мембраны. Например, после приема внутрь препарат диффундирует из желудочно-кишечного тракта в кровь, а затем из крови в ткани.



Пассивная диффузия

- Пассивная диффузия лекарственных средств может осуществляться как через фосфолипидный бислой клеточной мембраны, так и через ее поры. Через фосфолипидный бислой клеточной мембраны легко проникают липофильные (жирорастворимые) ЛС.
- Скорость пассивной диффузии липофильных лекарственных средств не зависит от размеров их молекул, а полностью определяется степенью их жирорастворимости, и чем она выше, тем легче эти ЛС проникают через мембрану.

ная диффузия

- Не растворимые в жирах ЛС, т.е. гидрофильные, и, следовательно, не проникают через липидный бислой мембран.
- Это обусловлено тем, что молекулы гидрофильных лекарственных средств полярны (несут отрицательный или положительный заряд), т.е. полностью ионизированы. В том случае, когда такое полярное (ионизированное) соединение подходит к наружной границе липидного бислоя, которая представляет собой также полярные, фосфолипиды, происходит электростатическое взаимодействие между молекулами лекарственных средств и фосфолипидами.
- Если, например, эти молекулы имеют одинаковый электрический заряд «+» и «+», согласно законам электростатики они отталкиваются друг от друга.

Пассивная диффузия

ЗИЯ

- По градиенту концентрации (от большей концентрации к меньшей);

Происходит:

- без затраты энергии;
- без белка-переносчика.

Таким способом проникают большинство ЛС.



пассивная диффузия

Наиболее быстрым методом пассивной диффузии проникают ЛС:

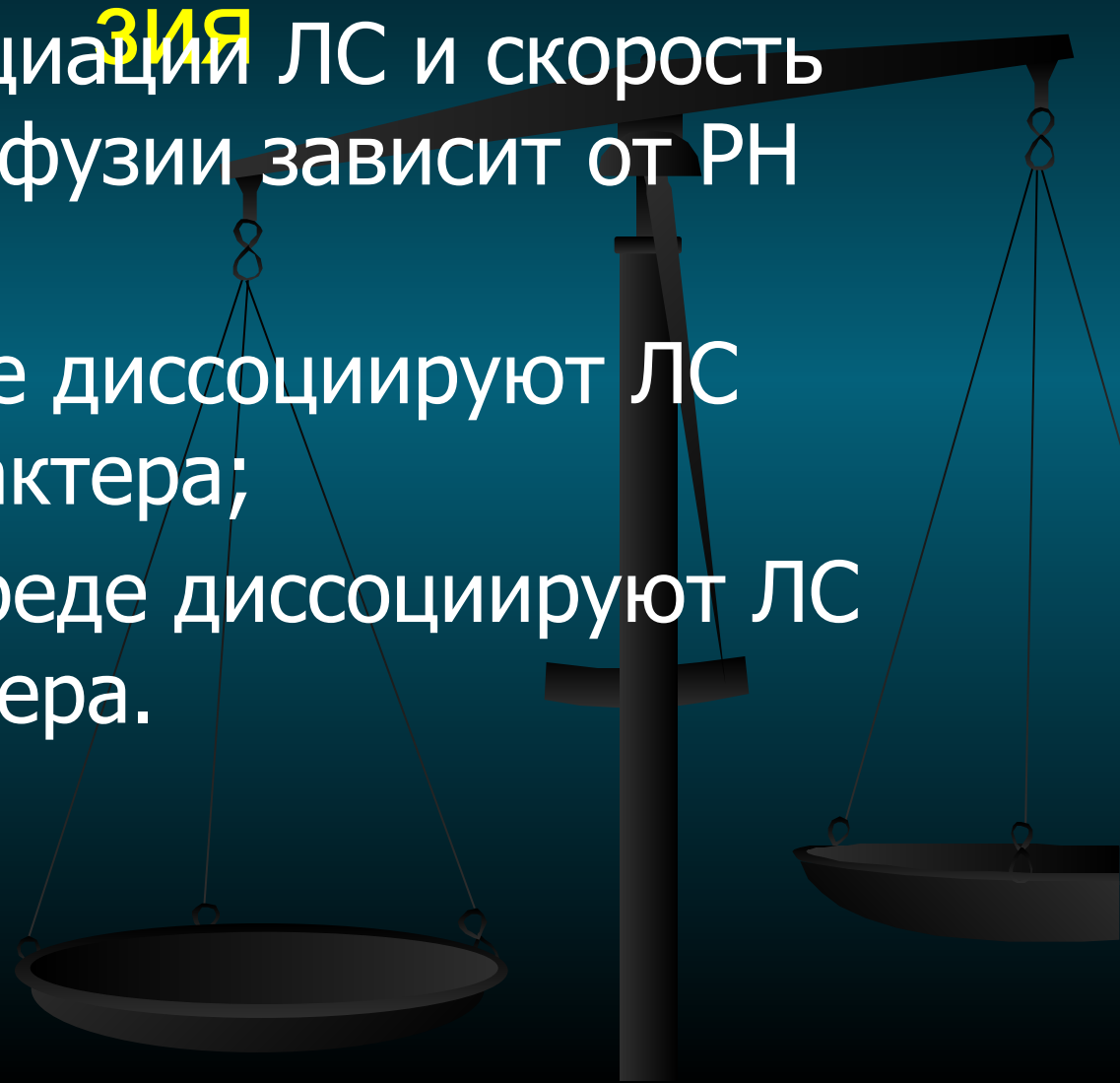
- липофильные соединения: алкалоиды, ЛС для наркоза, спирт этиловый (хорошо растворяются в липидном слое биомембран);
- Неполярные и недиссоциированные соединения (не имеют заряда и потому их проникновение не зависит от заряда мембраны)

Гидрофильная диффузия

- Гидрофильные ЛС проникают через биомембраны в зависимости от степени диссоциации:
- Чем менее диссоциирована молекула на ионы, тем легче она проникает через биомембрану, т.к. любая биомембрана заряжена:
 - имеет «+» заряд снаружи клетки и «-» изнутри

Пассивная диффузия

- Степень диссоциации ЛС и скорость пассивной диффузии зависят от РН среды :
- -в кислой среде диссоциируют ЛС основного характера;
- -в щелочной среде диссоциируют ЛС кислого характера.

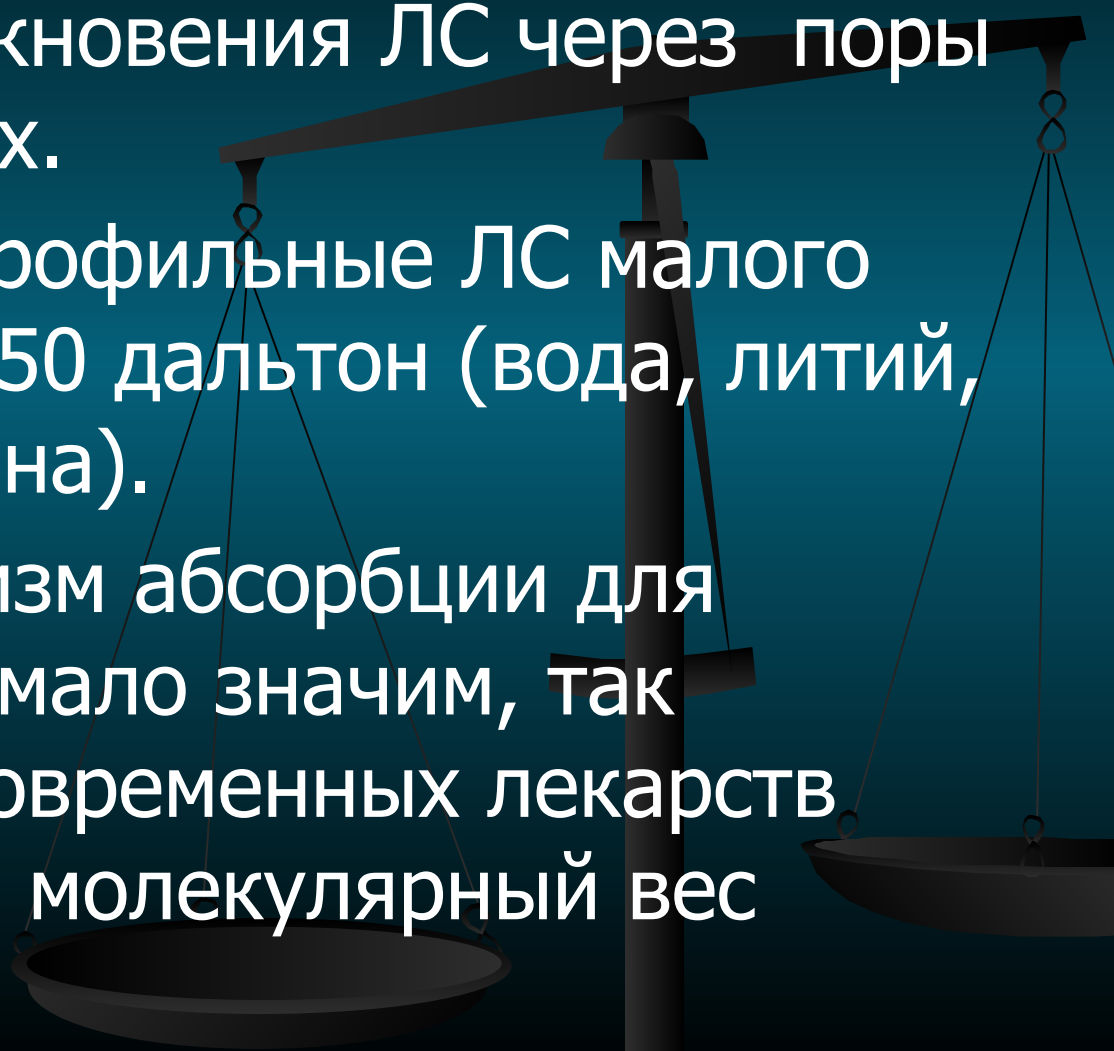


Классификация диффузия

- Эта закономерность имеет важнейшее значение для всасывания ЛС В ЖКТ:
- ЛС-слабые кислоты всасываются в желудке, где РН кислая;
(ацетилсалициловая кислота, анальгин и др.)
- ЛС – слабые основания - всасываются в кишечнике, где РН-щелочная.

Фильтрация

- Процесс проникновения ЛС через поры в биомембранах.
- проникают гидрофильные ЛС малого размера: 100-150 дальтон (вода, литий, этанол, мочеви́на).
- Данный механизм абсорбции для фармакологии мало значим, так большинство современных лекарств имеет большой молекулярный вес



АКТИВН

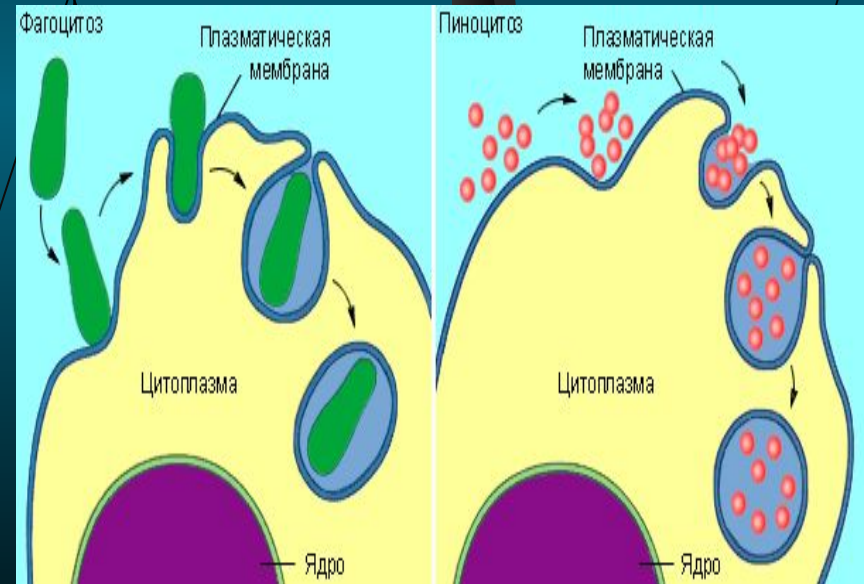
ЫЙ ТРАНСП

ОРТ

- Перенос ЛС через клеточные мембраны с помощью имеющихся в них белков-ферментов или транспортных белков
- возможен против градиента концентрации;
- с затратой энергии
- Активным транспортом осуществляется перенос гидрофильных полярных молекул, аминокислот, железа, витаминов, пиримидиновых оснований и др.
- **Пример** - йод из крови поступает в ткань щитовидной железы против 50-кратного градиента концентрации

Пиноцитоз

- Транспорт ЛС с помощью фрагмента биомембраны, из которой образуется вокруг молекулы ЛС особая капсула (вакуоль).
- Такая вакуоль отделяется от мембраны и переносится вглубь клетки.



Всасывание лекарств

Всасывание ЛС это процесс поступления ЛС из места введения в системный кровоток.

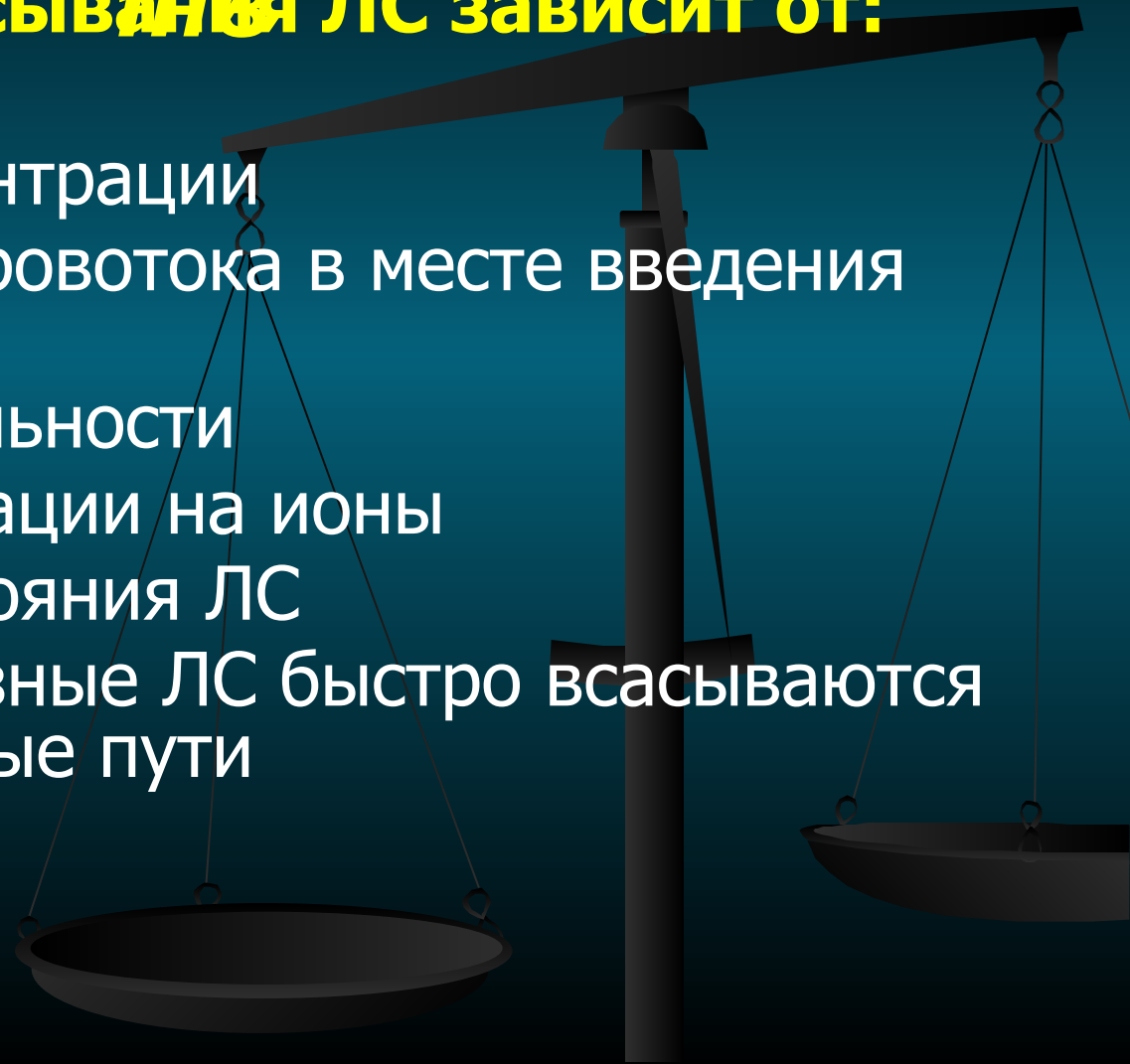
Процесс всасывания происходит в результате проникновения (адсорбции) ЛС через биологические мембраны (слизистая оболочка ЖКТ, органов дыхания, кожи и др.).

всасывание лекарств

Скорость всасывания ЛС зависит от:

- пути введения
- градиента концентрации
- интенсивности кровотока в месте введения ЛС
- степени липофильности
- степени диссоциации на ионы
- агрегатного состояния ЛС

Пример: газообразные ЛС быстро всасываются через дыхательные пути



всасывание лекарств

При приеме внутрь *т.е.* скорость всасывания
зависит от:

- степени измельчения ЛС;
- перистальтики ЖКТ (чем больше перистальтика, тем слабее всасывание);
- состава пищи в ЖКТ (возможно образование невсасывающихся комплексов:

Пример: тетрациклин+кальций в пище.

лекарств в организме - процесс поступления

Скорость распределения зависит от:

ЛС из крови
в органы

- интенсивности кровотока;
- возможности связывания ЛС с белками; крови (образуется депонированная форма ЛС, которая не способна проникать в органы);
- способности депонироваться в тканях;

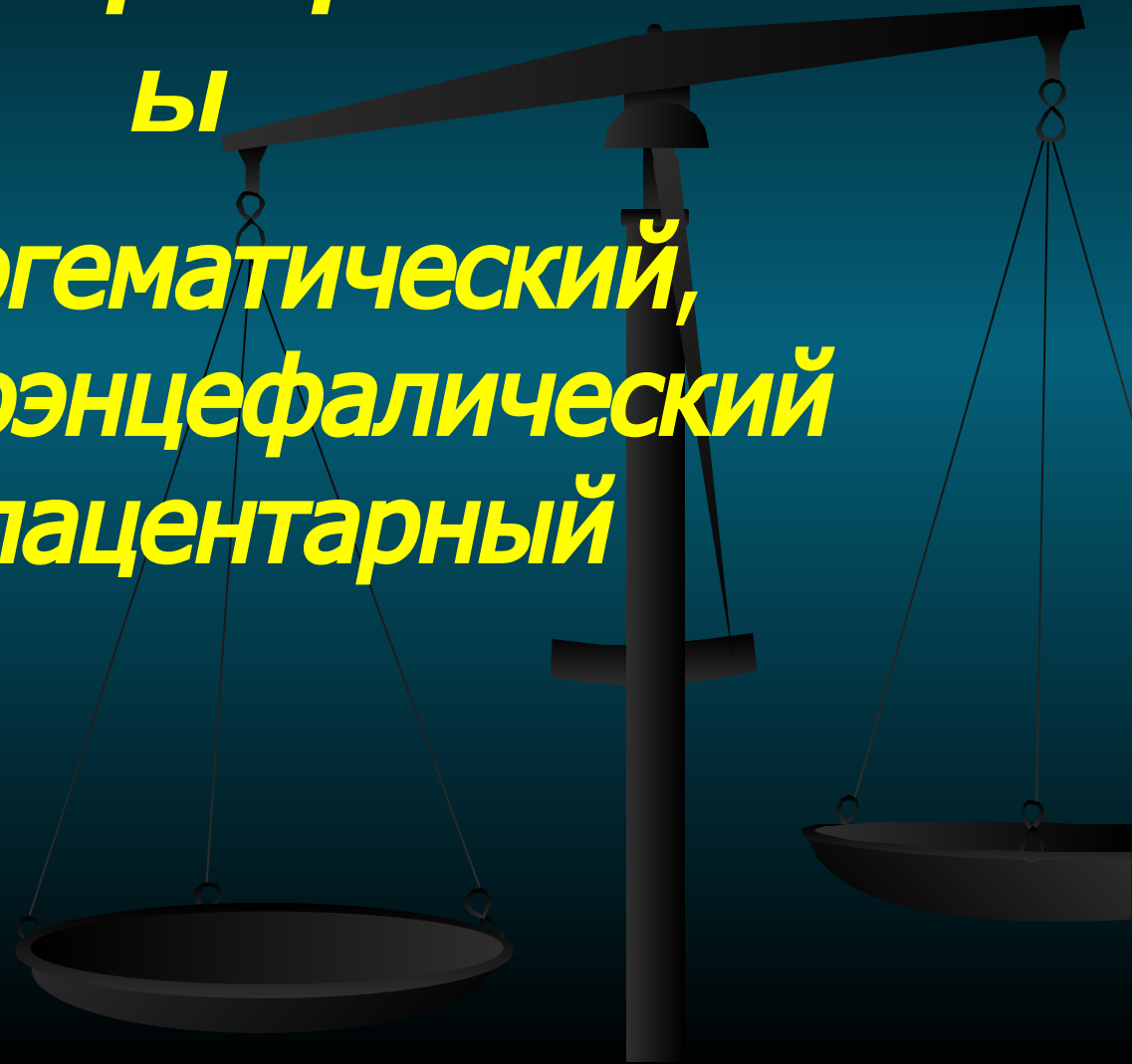
Примеры:

- ЛС, хорошо растворимые в жирах, откладываются в нервной ткани (эфир);
- йод депонируется щитовидной железой;
- тетрациклин депонируется в костях и зубах.
- проницаемости биологических барьеров;

**ически
е
барьер**

ы

**гистогематический,
гематоэнцефалический
плацентарный**



гематоэнцефалический барьер

(ГЭБ)

- ГЭБ - комплекс биологических мембран, которые отделяют ткани головного мозга и спинного мозга от крови.
- Затрудненное проникновение ЛС через ГЭБ связано с тем, что эндотелий капилляров мозга не имеет пор, а также тем, что глиальные элементы (астроглия) выстилают наружную стенку капилляров и выполняют функцию дополнительной липидной мембраны.
- В основном ЛС проходят через ГЭБ путем диффузии и активного транспорта.

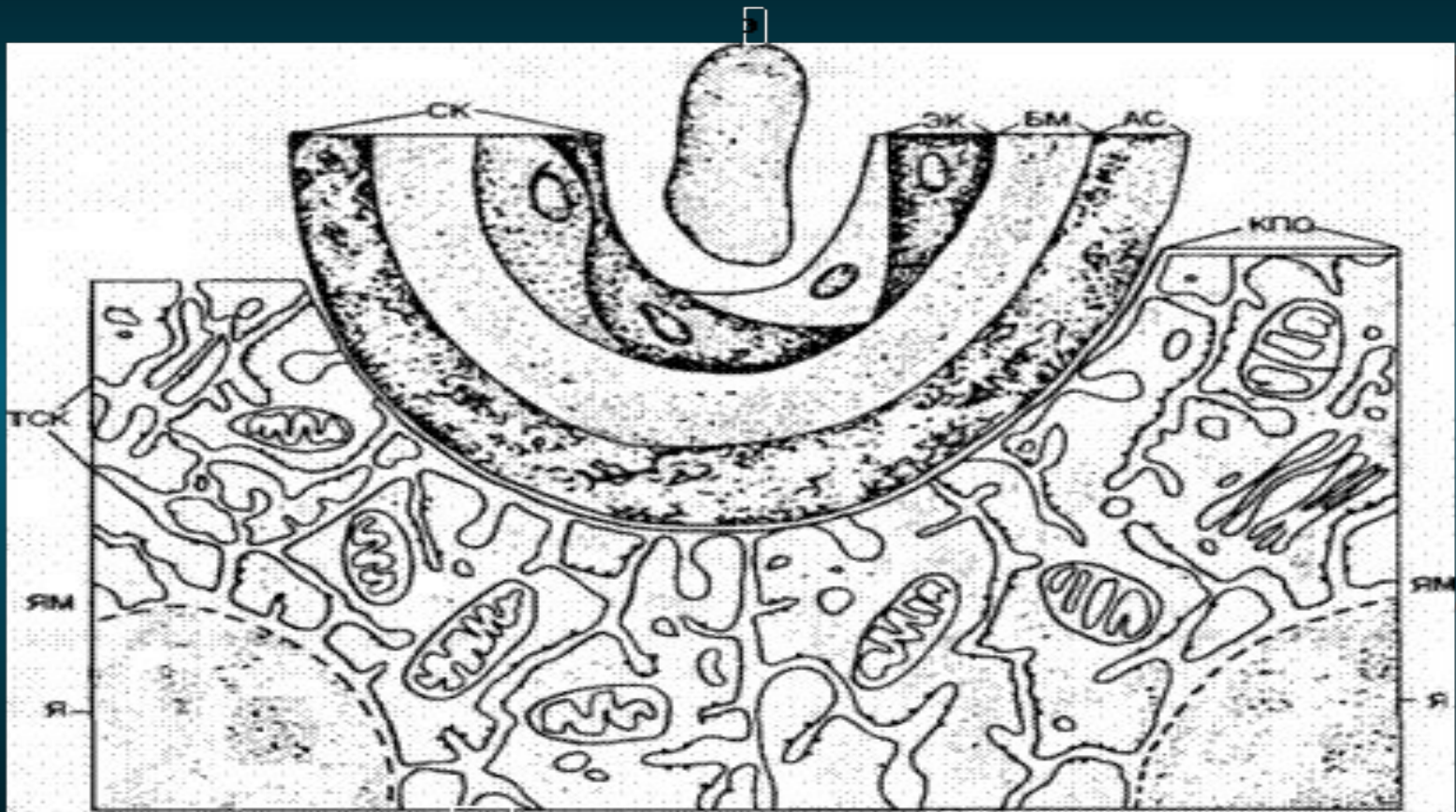


Рис. 47. Структура гематоэнцефалического барьера (по Д. А. Рубцу). СК — стенка капилляра; ЭК — эндотелий кровеносного сосуда; БМ — базальная мембрана; АС — астроглиальный слой; КПО — клетки перicyты органа; ТСК — транслюкцентная система клеток эндотелия капилляров; ЯМ — пиа материя; Я — ядро; Э — эритроциты.

гематоэнцефальный барьер

- **Особенности проникновения через ГЭБ:**
 - большинство гидрофильных ЛС не проникают через ГЭБ;
 - при воспалении проницаемость ГЭБ увеличивается (бензилпенициллин при менингите);
 - липофильные ЛС легко проникают через ГЭБ
- Пример: ЛС для наркоза, спирт этиловый, алкалоиды (кофеин, атропин, морфин)

атически

е

барьеры

- Отделяют кровь от тканей;
- Гематоофтальмический (от тканей глаза);
- Плацентарный (от тканей плода);
- легко проникают липофильные ЛС;
- проницаемость плацентарного барьера зависит от срока беременности и ряда других факторов:
- на ранних сроках большинство ЛС легко проникает через плацентарный барьер;
- на поздних сроках проницаемость барьера снижается.
- при токсикозе беременности, гипоксии, кровотечениях, эндокринных нарушениях проницаемость плаценты возрастает. Через нее могут проникать такие вещества, которые в обычных условиях не проникают через плаценту.
- проницаемость лекарства через плаценту является причиной токсического (тератогенного) действия ЛС

Вещества, проникающих в кровь плода через плацентарный барьер

Группа веществ	Представители
1. Наркотические средства	Эфир, хлороформ, циклопропан, закись азота, трибромэтанол, трихлорэтилен, барбитураты, тиобарбитураты, уретан
2. Снотворные (седативные)	Барбитураты, хлоралгидрат, талидомид, этанол и другие спирты, бром
3. Аналгетики	Морфин и его аналоги
4. Антипиретики	Салицилаты, фенацетин, хинин
5. Гормоны	Эстроген, гестаген, андроген, кортикостероиды, анаболические стероиды, инсулин
6. Химеотерапевтические средства	Пенициллин, сульфониламиды, стрептомицин, эритромицин, ПАСК
7. Прочие	Иприты, триметиленмеламин, аминоптерин, свинец, мышьяк,

Трансформация лекарственных средств

- Под **биотрансформацией** (или превращением, или метаболизмом) понимают комплекс физико-химических и биохимических превращений ЛС, способствующих их переводу в более простые, ионизированные, более полярные и, следовательно, водорастворимые компоненты (метаболиты), которые легче выводятся из организма.

сформац ия лекарст венных средств

- Биотрансформация лекарственных средств осуществляется, в основном, с участием ферментов печени в первую очередь митохондриальных, а также ферментов кишечника, легких, почек, крови, плаценты.

форма и лекарств енных средств

- Условно метаболические процессы разделяются на две фазы.
- В **первой фазе метаболической трансформации** в результате реакций окисления, восстановления или гидролиза происходит изменение молекулы ЛС с образованием функциональных группировок с активными атомами водорода - оксигрупп, первичных или вторичных аминогрупп, карбоксигрупп и т.д.

сформац ия лекарст венных средств

- Во **второй фазе** с участием этих функциональных группировок проходит конъюгация ЛС с высокополярными кислотными остатками : глюкуроновой , серной кислот и некоторых аминокислот.
- При этом возрастает гидрофильность метаболита ЛС и оно быстро выводится с мочой.

сформац ия лекарст венных средств

- Биотрансформация, как правило, приводит к снижению или исчезновению фармакологической активности (к инаktivации лекарства).
- Однако, в ряде случаев может происходить образование активных или токсичных метаболитов.

сформац ия лекарст венных средств

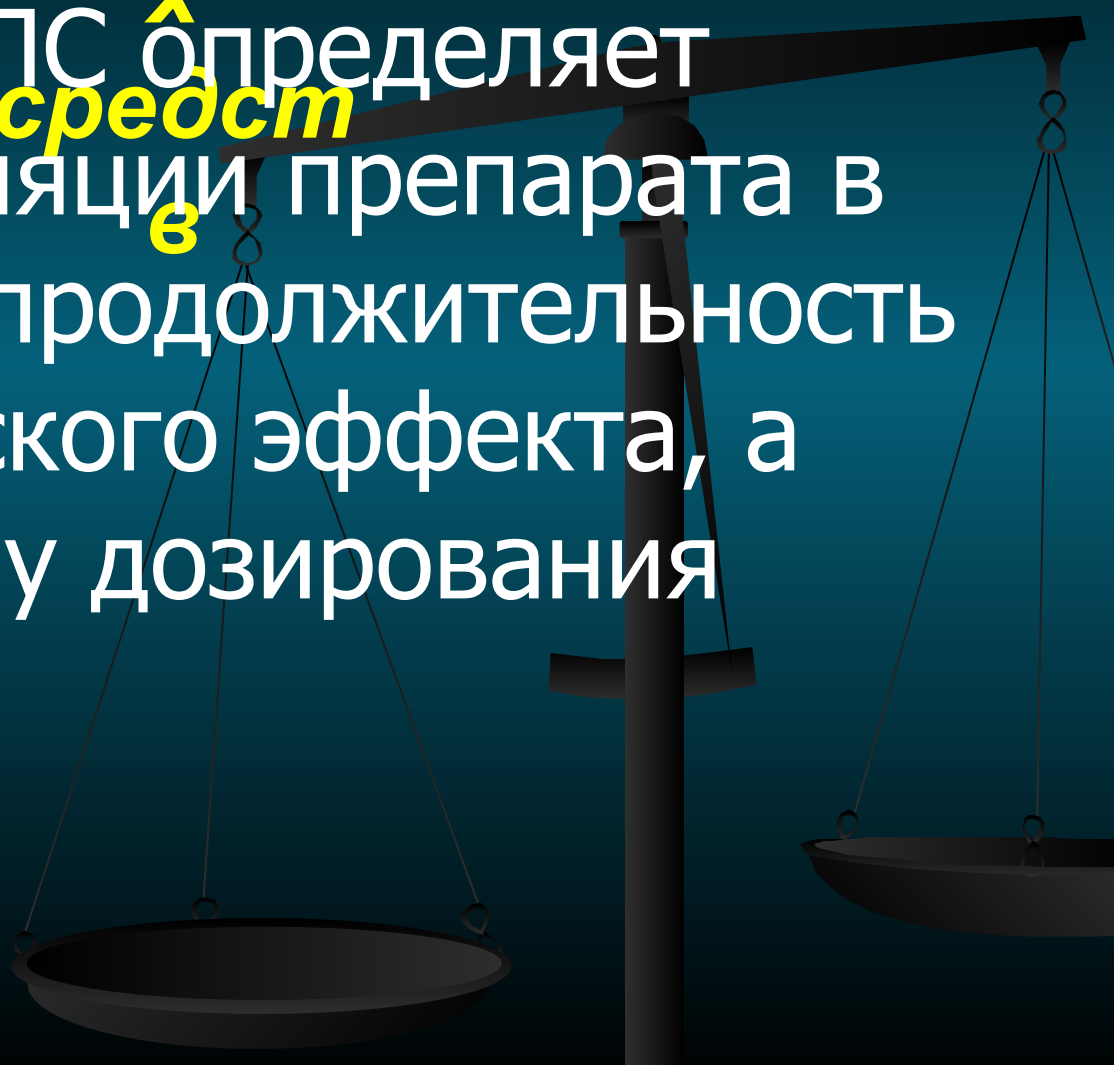
- В некоторых случаях в процессе метаболизма препарата получают токсичные метаболиты, обуславливая побочный или токсический эффект лекарства.
- Пример: при метаболизме амидопиринна получается канцерогенное вещество диметилнитрозамин.

ация

лекарс твенны

- Метаболизм ЛС ^Х определяет время циркуляции препарата в организме и продолжительность терапевтического эффекта, а значит - схему дозирования препарата.

средств
в



ация

лекарс
твенны

Скорость метаболизма ЛС зависит от: средств

- физиологического состояния печени;
- возраста животного (у новорожденных и старых животных активность ферментов снижена);
- пола (у самок гормоны эстрогены тормозят активность ферментов печени);
- способности ЛС изменять активность ферментов печени (индукция и ингибирование)

сформац ия лекарст венных средств

- Индукция имеет (+) и (-) значения:
Она ведет к развитию привыкания и несовместимости лекарств, требуется коррекция доз.
- известно около 250 лекарственных веществ, способных вызвать индукцию метаболических ферментов.

сформац ия лекарст венных средств

- Индукторы цитохрома Р-450: фенобарбитал, элениум, карбамазепин, стероидные гормональные препараты и др.
- При применении этих лекарственных средств уменьшается их эффективность при повторном приеме в той же дозе, т.к. ускоряется их биотрансформация.
- Поэтому при курсовом назначении ЛС-индукторов необходимо корректировать дозу: увеличивать ее на $1/3$

сформац ия лекарст венных средств

- Индукция метаболических ферментов - обратимый процесс. Спустя некоторое время после прекращения поступления индукторов в организм активность ферментов снижается, достигая исходного уровня.

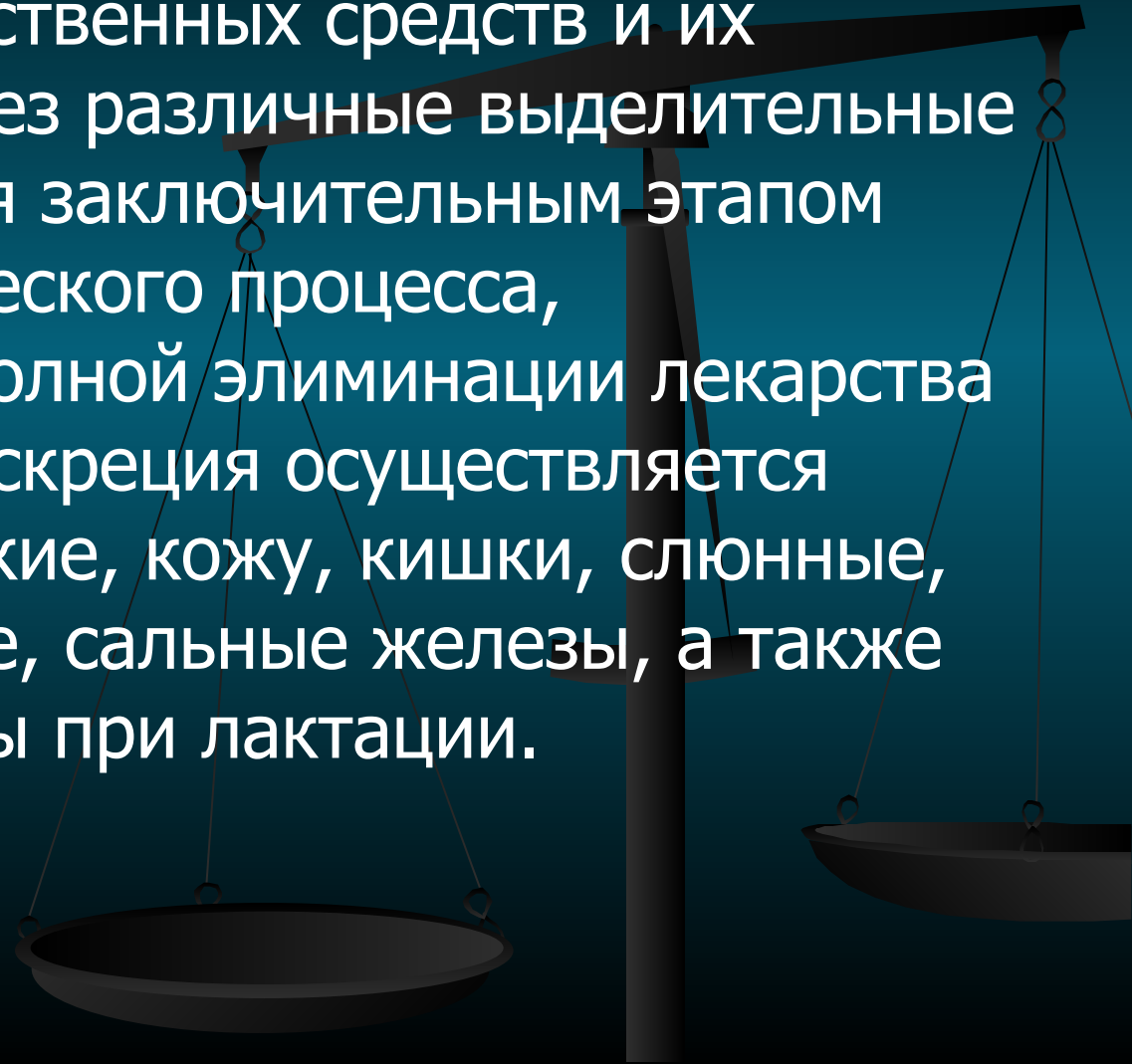
сформац ия лекарст венных средств

- К ЛС- ингибиторам метаболизма относятся :
 - соли тяжелых металлов,
 - антибиотики (левомицетин, олеандомицин, эритромицин).
- При назначении ЛС-ингибиторов возможна материальная кумуляция (накопление количества ЛС из-за замедления его биотрансформации).

■

Выведение лекарственных средств из организма

- Экскреция лекарственных средств и их метаболитов через различные выделительные системы является заключительным этапом фармакокинетического процесса, приводящего к полной элиминации лекарства из организма. Экскреция осуществляется через почки, легкие, кожу, кишки, слюнные, потовые, слезные, сальные железы, а также молочные железы при лактации.



Лекарственные средства из

организма

- Основными путями экскреции (выведения) лекарственных препаратов является выведение ЛС с мочой и калом.
- Наряду с этим препараты могут выводиться из организма с выдыхаемым воздухом, с секретом молочных, потовых и слюнных желез.

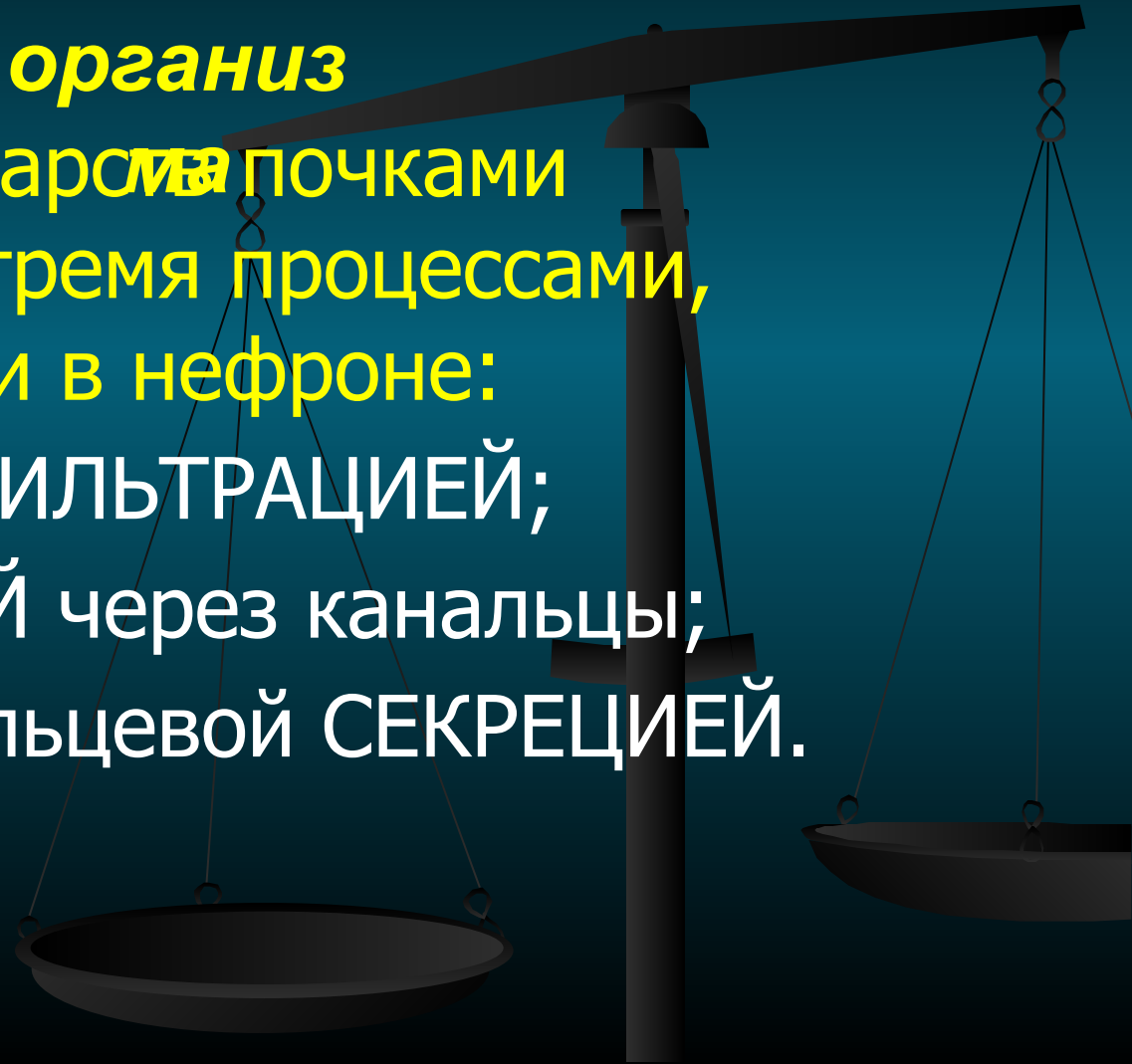
лекарств

**венных
средств**

из

организ

- Выведение лекарств почками определяется тремя процессами, происходящими в нефроне:
- клубочковой ФИЛЬТРАЦИЕЙ;
- РЕАБСОРБЦИЕЙ через канальцы;
- активной канальцевой СЕКРЕЦИЕЙ.



лекарств

венных средств

из

органов
ма

- Низкомолекулярные соединения растворенные в плазме (не связанные с белками) фильтруются через мембраны капилляров клубочков и капсул.
- Существенную роль играет активная секреция веществ в проксимальных канальцах с участием транспортных систем. Таким путем выделяются сильные кислоты и основания, пенициллины, сульфаниламиды, хинин, гистамин.
- Липофильные соединения могут проникать из крови в просвет канальцев (проксимальных и дистальных) путем простой диффузии через их стенки. Как правило липофильные соединения подвергаются в почечных канальцах обратному всасыванию (реабсорбции) – жирорастворимые витамины

из

Факторы, влияющие на скорость выведения ЛС почками

- скорость почечного кровотока (тонус сосудов почек, сердечный выброс);
- значение pH мочи.

Пример: слабые кислоты быстро элиминируются при щелочной реакции мочи (например барбитураты и салицилаты) и наоборот.

лекарств

**венных
средств**

**Из
Факторы, влияющие на скорость
выведения ЛС почками
организма**

- **возраст животного:** у новорожденных и старых животных резко снижена активность ферментов, участвующих в канальцевой секреции и потому выведение ЛС почками у них замедлено;
- физиологическое состояние почек.
- при патологии почек способность их экскретировать лекарственные вещества снижается. В результате даже при использовании нормальных доз препаратов уровень их в крови повышается и пролонгируется действие лекарств.

лекарств

**венных
средств**

**Факторы, влияющие на скорость
выведения ЛС почками**

при назначении препаратов с нефротоксическим побочным действием (стрептомицин, гентамицин, фуросемид, кумариновые антикоагулянты) может замедлиться выведение ЛС почками из-за ухудшения функции почек.



Фармакодинамика- изучает

закономерности проявления эффектов при введении фармакологич веществ в динамие на метаболическом, функциоальном и морфологическом уровнях.

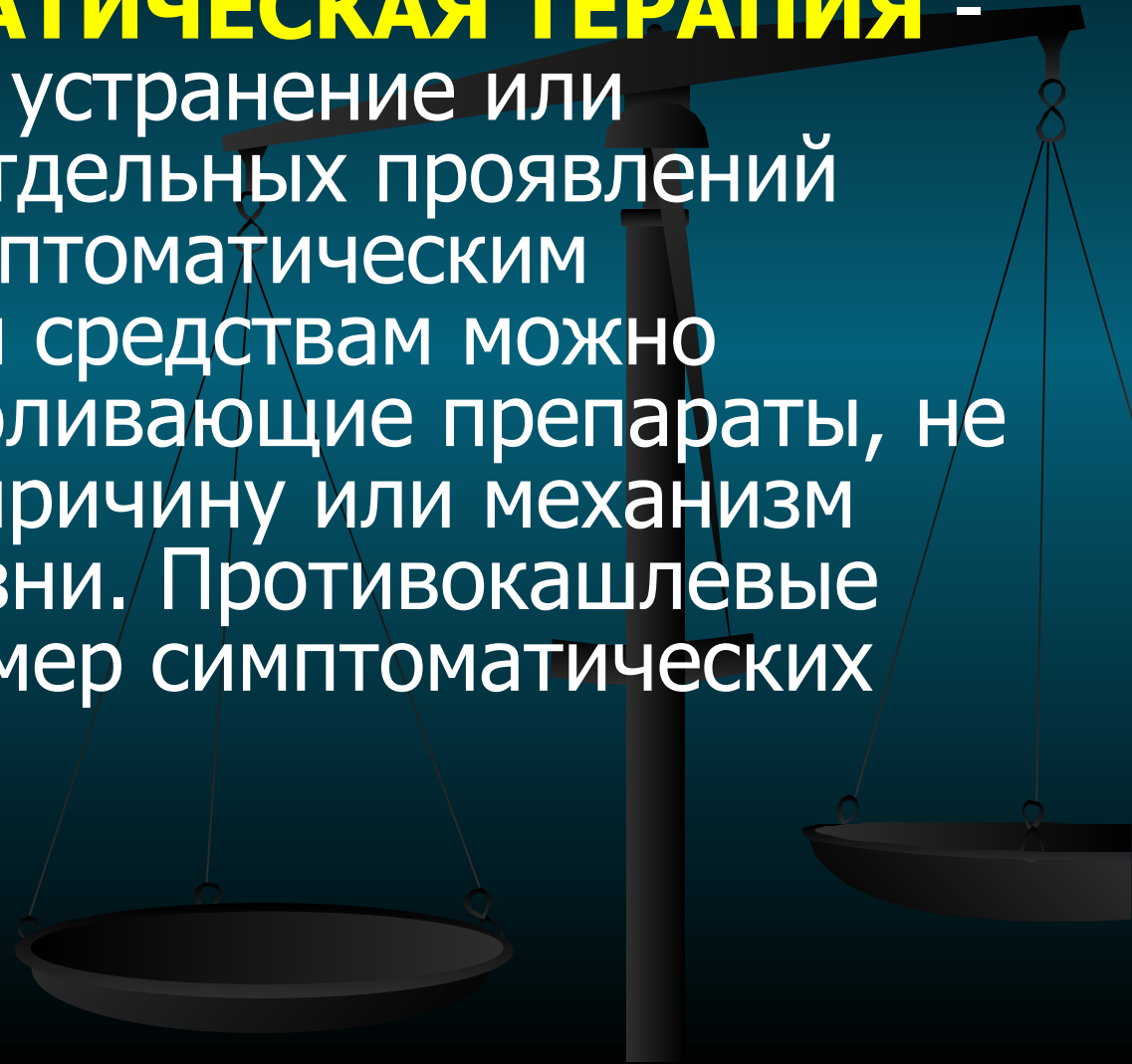
Фармакодинамич процессы подразделяются на три уровня: фаза нарастани эффекта(45-60 мин), поддержание на макс уровне –стабилизация(2-5 ч),фаза восстанвления/затухания эффектов

Взаимосвязь фармакокинетики и фармакодинамики

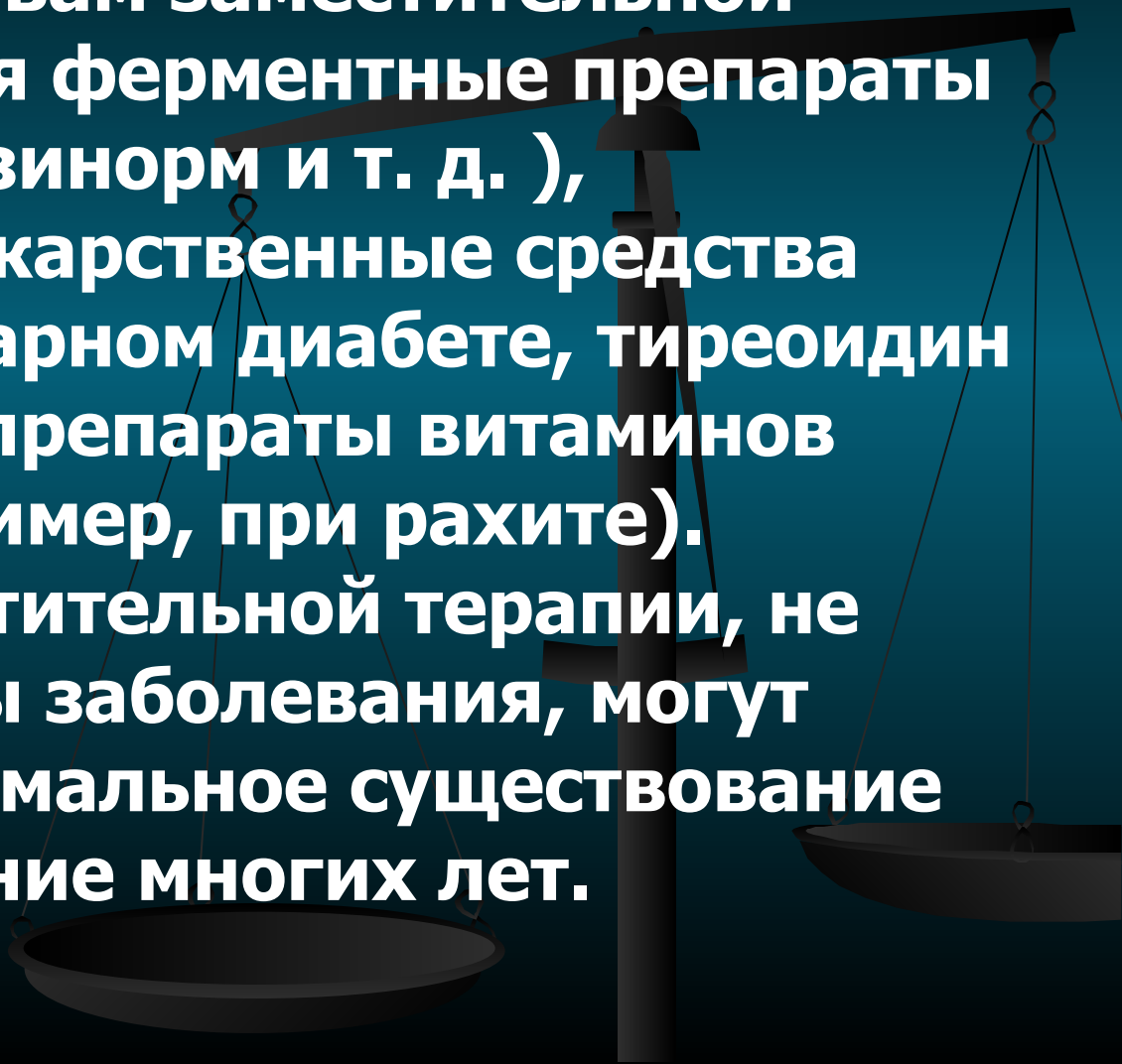


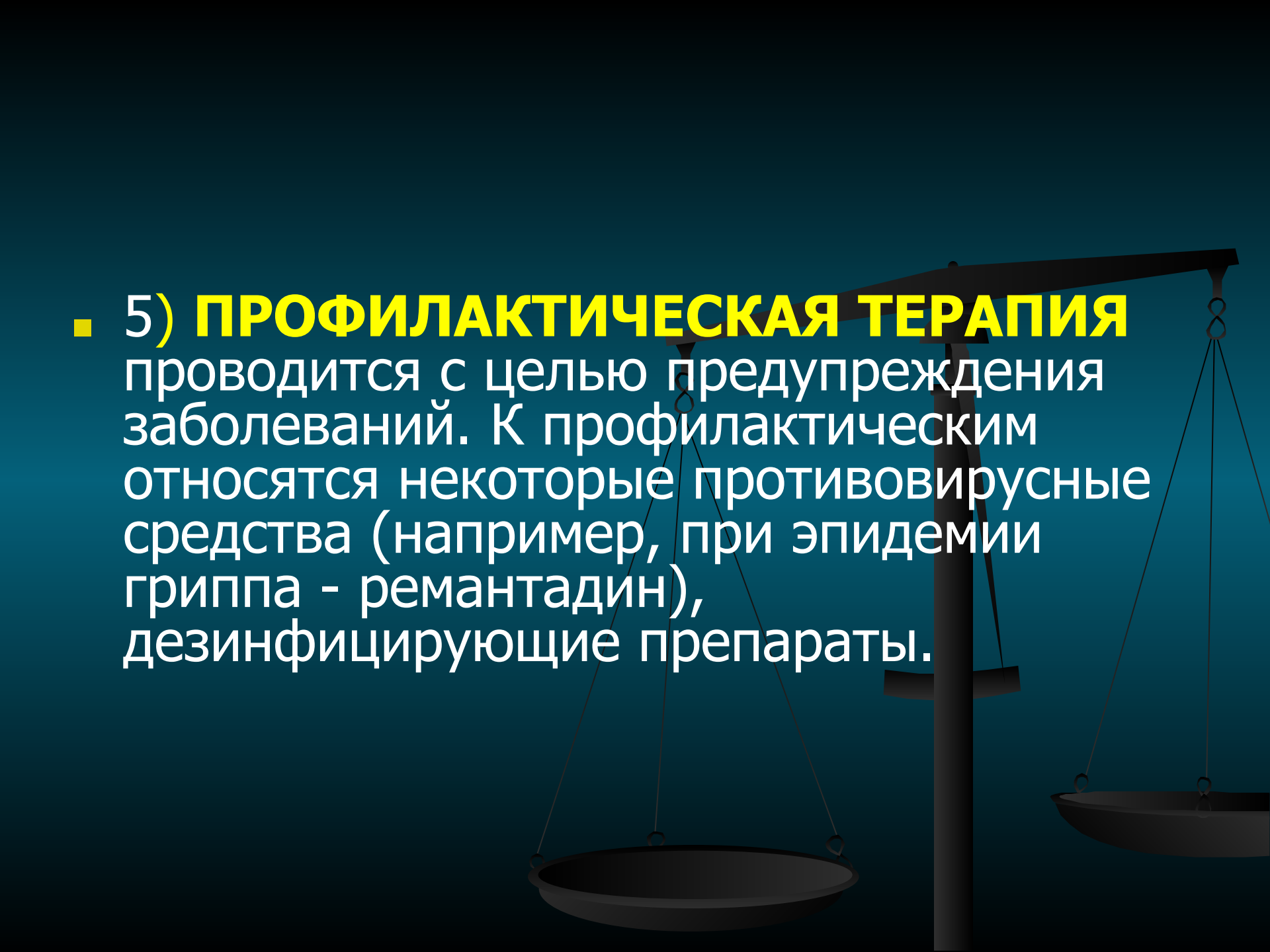
- 1) **ЭТИОТРОПНАЯ ТЕРАПИЯ** - направлена на устранение причины болезни. Примером этиотропной терапии могут быть лечение противомикробными средствами.
- 2) **ПАТОГЕНЕТИЧЕСКАЯ ТЕРАПИЯ** - направлена на устранение или подавление механизмов развития болезни. Большинство применяемых в настоящее время лекарств относится именно к группе препаратов патогенетической терапии. Например сердечные гликозиды, противовоспалительные и многие другие лекарственные препараты оказывают терапевтическое действие путем подавления соответствующих механизмов развития заболевания.

- 3) **СИМПТОМАТИЧЕСКАЯ ТЕРАПИЯ** – направлена на устранение или ограничение отдельных проявлений болезни. К симптоматическим лекарственным средствам можно отнести обезболивающие препараты, не влияющие на причину или механизм развития болезни. Противокашлевые средства - пример симптоматических средств.



- **ЗАМЕСТИТЕЛЬНАЯ ТЕРАПИЯ** используется при дефиците естественных биогенных веществ. К средствам заместительной терапии относятся ферментные препараты (панкреатин, панзинорм и т. д.), гормональные лекарственные средства (инсулин при сахарном диабете, тиреоидин при микседеме), препараты витаминов (витамин Д, например, при рахите). Препараты заместительной терапии, не устраняя причины заболевания, могут обеспечивать нормальное существование организма в течение многих лет.

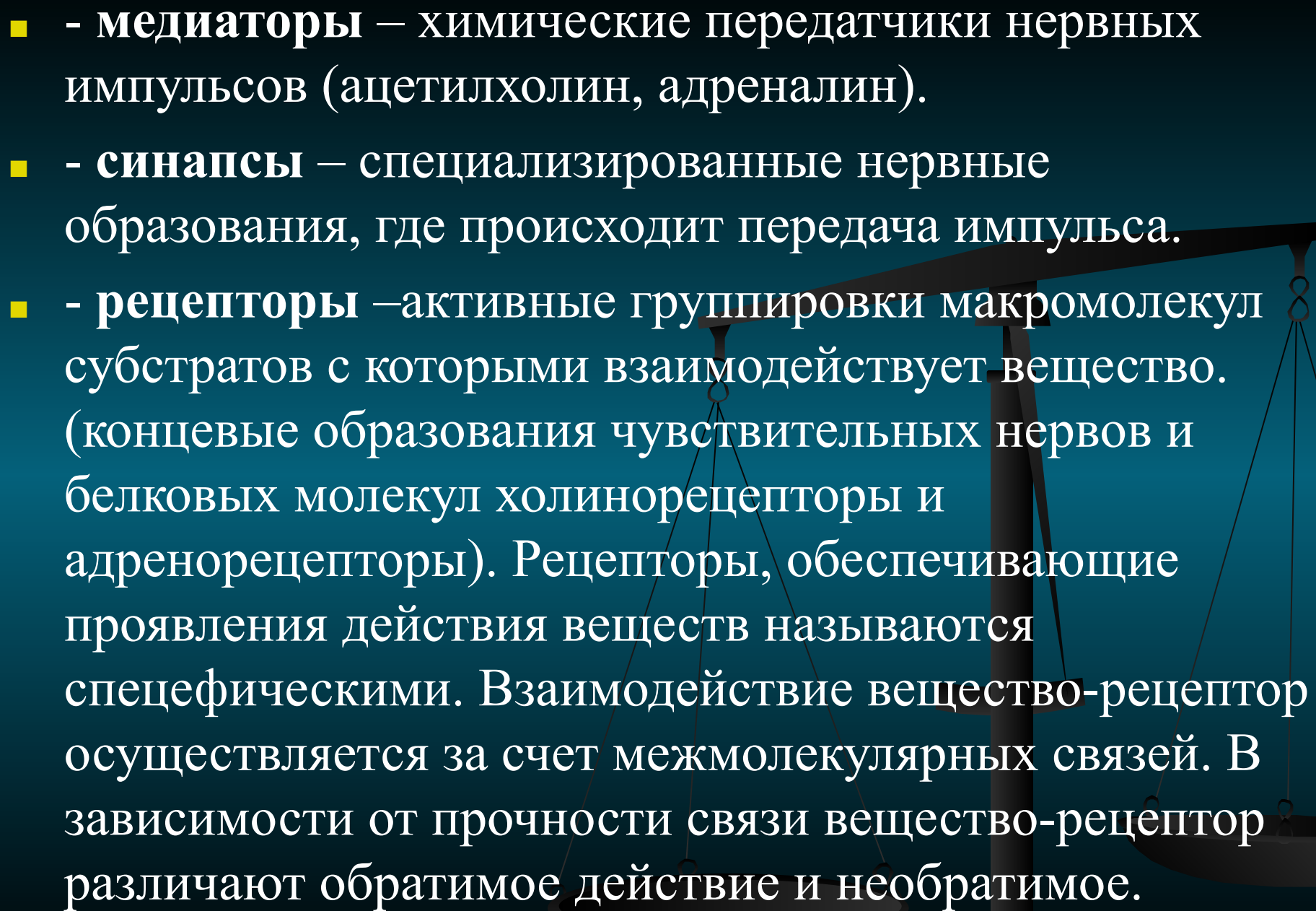


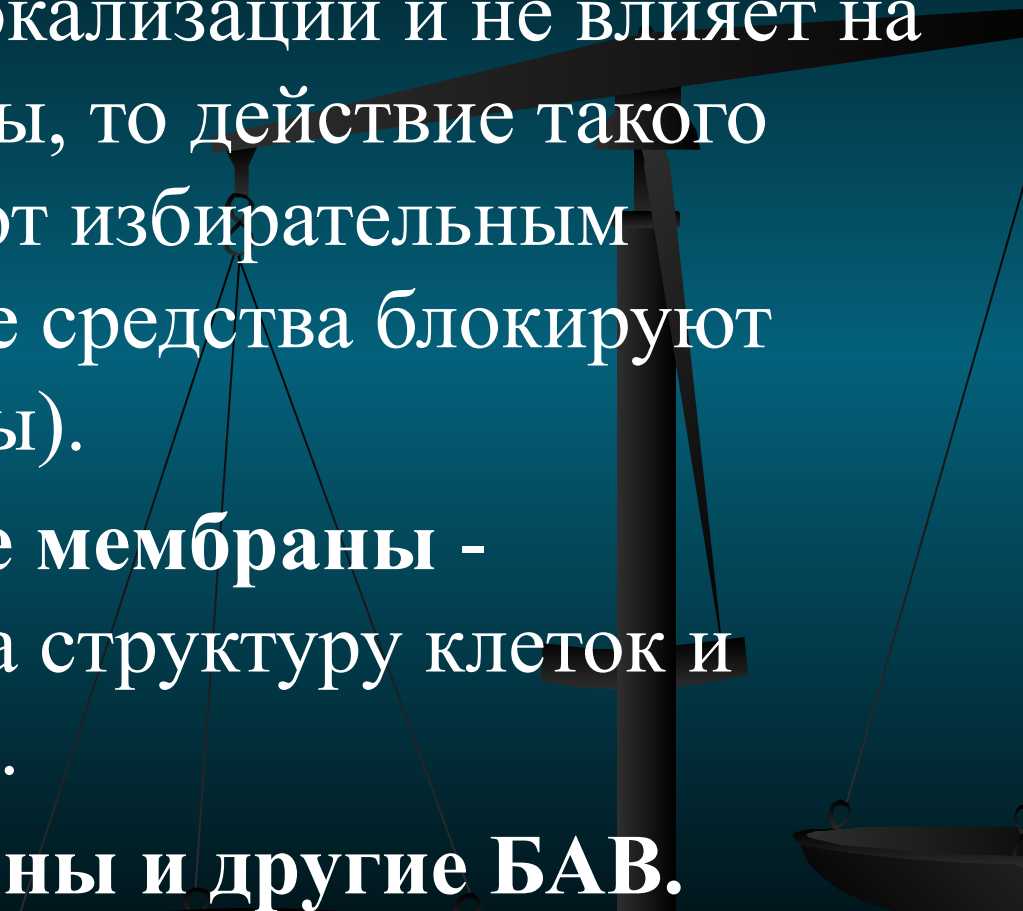
- 
- **5) ПРОФИЛАКТИЧЕСКАЯ ТЕРАПИЯ** проводится с целью предупреждения заболеваний. К профилактическим относятся некоторые противовирусные средства (например, при эпидемии гриппа - ремантадин), дезинфицирующие препараты.

Виды действия ЛС

Механизм действия + рычаги и
мишени действия: +72 слайд



- 
- - **медиаторы** – химические передатчики нервных импульсов (ацетилхолин, адреналин).
 - - **синапсы** – специализированные нервные образования, где происходит передача импульса.
 - - **рецепторы** – активные группировки макромолекул субстратов с которыми взаимодействует вещество. (концевые образования чувствительных нервов и белковых молекул холинорецепторы и адренорецепторы). Рецепторы, обеспечивающие проявления действия веществ называются специфическими. Взаимодействие вещество-рецептор осуществляется за счет межмолекулярных связей. В зависимости от прочности связи вещество-рецептор различают обратимое действие и необратимое.

- 
- Если вещество взаимодействует только с функционально однозначными рецепторами определенной локализации и не влияет на другие рецепторы, то действие такого вещества считают избирательным (курареподобные средства блокируют холинорецепторы).
 - - **биологические мембраны** - ответственные за структуру клеток и транспорт ионов.
 - - **энзимы, гормоны и другие БАВ.**

резорбтив ное действие

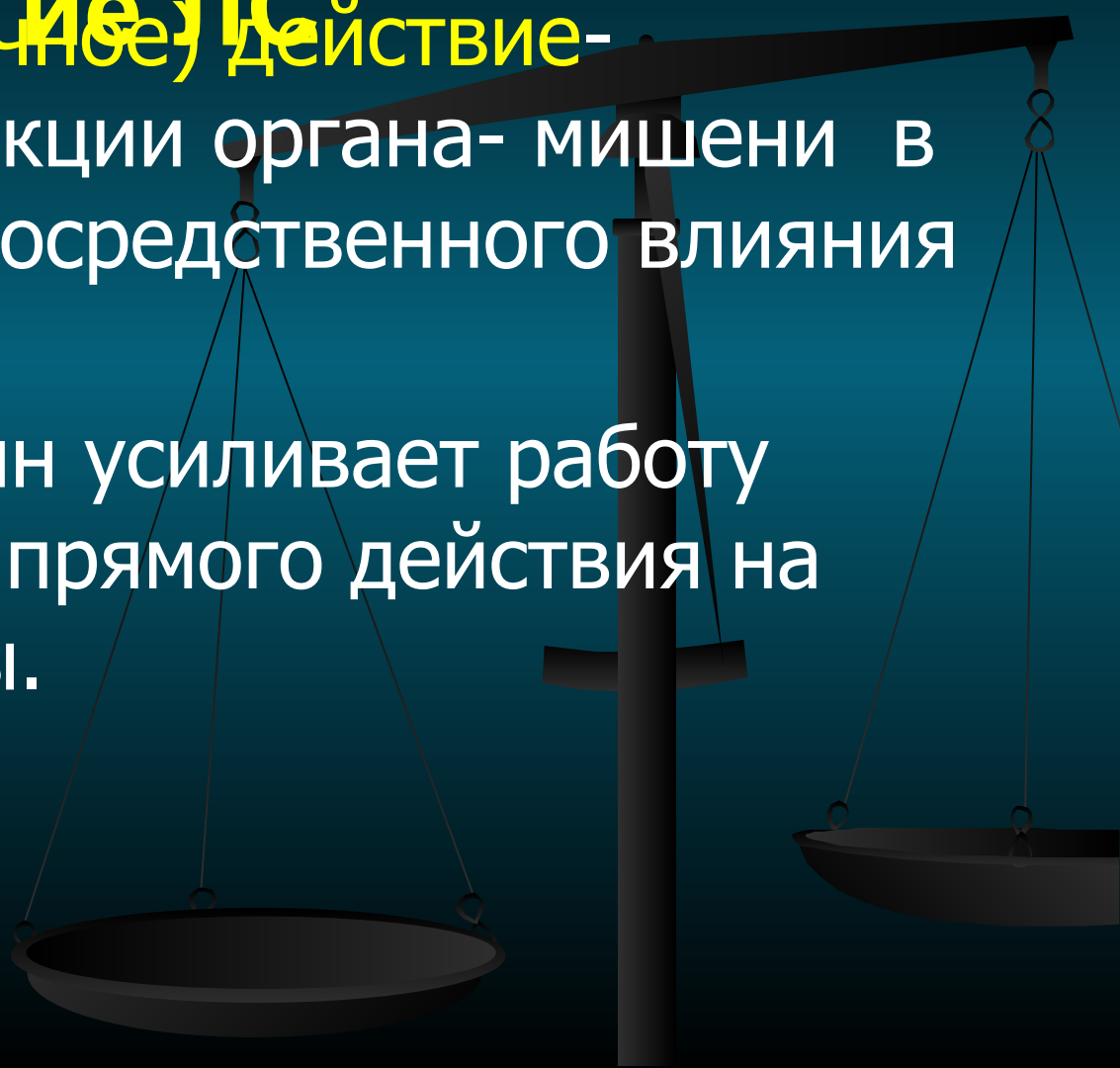
- **Местное действие** - совокупность изменений, вызываемых ЛС на месте применения.
- Примеры:
 - гиперемия, жжение, отёк ткани при нанесении на кожу раздражающих ЛС (горчичник);
 - местная анестезия (обезболивание) при применении анестетиков (новокаин).

- **Резорбтивное действие** -эффекты ЛС после всасывания в кровь и распределения по органам
- Пример: кофеин возбуждает ЦНС и усиливает работу сердца.

Прямое действие

- Прямое (первичное) действие - изменение функции органа- мишени в результате непосредственного влияния на него.
- Пример: Кофеин усиливает работу сердца за счет прямого действия на кардиомиоциты.

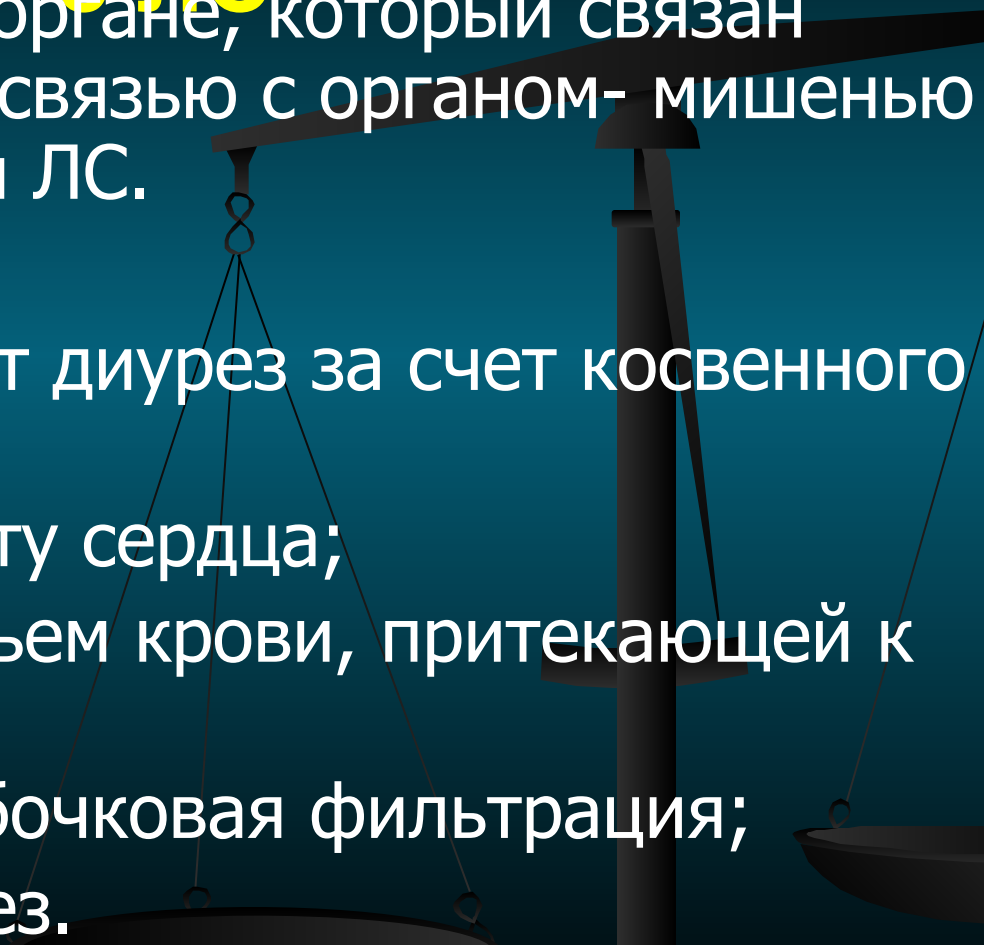
ие ЛС



КОСВЕН

ное действи

е ЛС

- Это изменения в органе, который связан функциональной связью с органом-мишенью прямого действия ЛС.
 - Пример:
 - Кофеин усиливает диурез за счет косвенного действия:
 - стимулирует работу сердца;
 - увеличивается объем крови, притекающей к почкам;
 - активируется клубочковая фильтрация;
 - усиливается диурез.
- 

ое действие

-
разновидно
сть

косвенного

действия

- Происходит через рефлекторную дугу.
- ЛС раздражает и возбуждает экстеро- и энтерорецепторы.
- Нервный импульс поступает по афферентным путям в определенные центры спинного или головного мозга,
- затем по эфферентным путям ответный нервный импульс приходит в определенный орган и изменяет его функцию.

Рефлекс

торное действи

е

■ Пример 1.:

- горечь полыни при приеме внутрь раздражает вкусовые рецепторы ротовой полости;
- Импульс по афферентным путям поступает в пищевой центр коры мозга и возбуждает его;
- По эфферентным путям к секреторным железам ЖКТ поступает активирующий импульс;
- Возникает рефлекторное действие: усиление секреции пищеварительных соков (слюны, желудочного сока и др.)
- Этот механизм действия горечей открыл в опытах на собаках И.П. Павлов.

■ Пример 2.

- Использование горчичников при патологии органов дыхания: рефлекторно улучшается трофика органов дыхания (через экстерорецепторы кожи).

Избират

ельное действие

ЛС

- Это действие на определенные морфофункциональные структуры организма в результате структурного сходства с ними: рецепторы, ферменты, структуры клеточной мембраны.

Пример 1:

- карбахолин возбуждает холинорецепторы во всех органах и тканях организма. Это происходит потому, что он избирательно действует на холинорецепторы, т.к. имеет структурное сходство с эндогенным веществом - медиатором ацетилхолином.

Избират ельное действие

ЛС

Пример 2

- Антибиотик пенициллин нарушает образование клеточной стенки в микробной клетке
Этот эффект происходит потому, что пенициллин избирательно угнетает активность фермента (транспептидаза), от которого зависит процесс образования клеточной стенки.

Неизбирательное действие ЛС

- Это однотипное действие ЛС на разные органы и ткани.
- Пример1):
- Наркозные ЛС тормозят возбудимость и проводимость нервных импульсов в разных структурах ЦНС, т.к. обладают единым общемембранным типом действия:
 - снижают проницаемость мембран нейронов для ионов натрия и калия.

Неизбирательное действие ЛС

Пример 2

- ЛС -митропные спазмолитики (но-шпа, папаверин и др.) устраняют спазм гладких мышц во всех органах:
- расширяют мочеточники ;
- расширяют желчевыводящие пути;
- расширяют бронхи.

и побочно е

- **Главное-действие** действие ради которого применяется ЛС в конкретной клинической ситуации.

Пример: адреналин усиливает работу сердца.

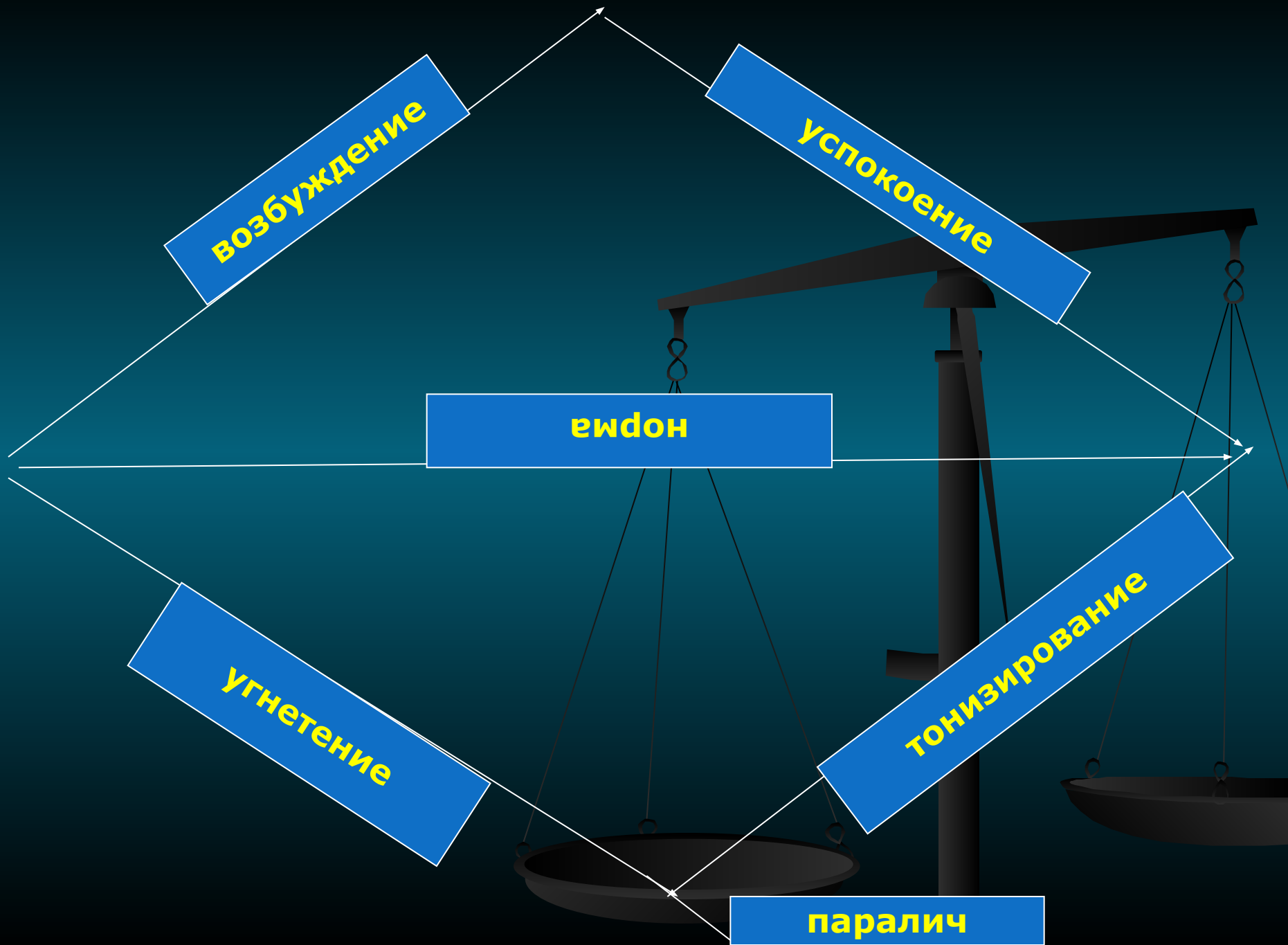
- **Побочное - действие** ЛС, действие которое проявляется одновременно с главным при введении терапевтической дозы, но нежелательно или вредно в конкретной клинической ситуации.

Пример: Адреналин повышает содержание глюкозы в крови.

- Это действие побочное при лечении сердечной недостаточности.
- Но при гипогликемической коме это действие — главное, а действие на сердце - побочное.

Функциональные
изменения, вызываемые
ЛС.

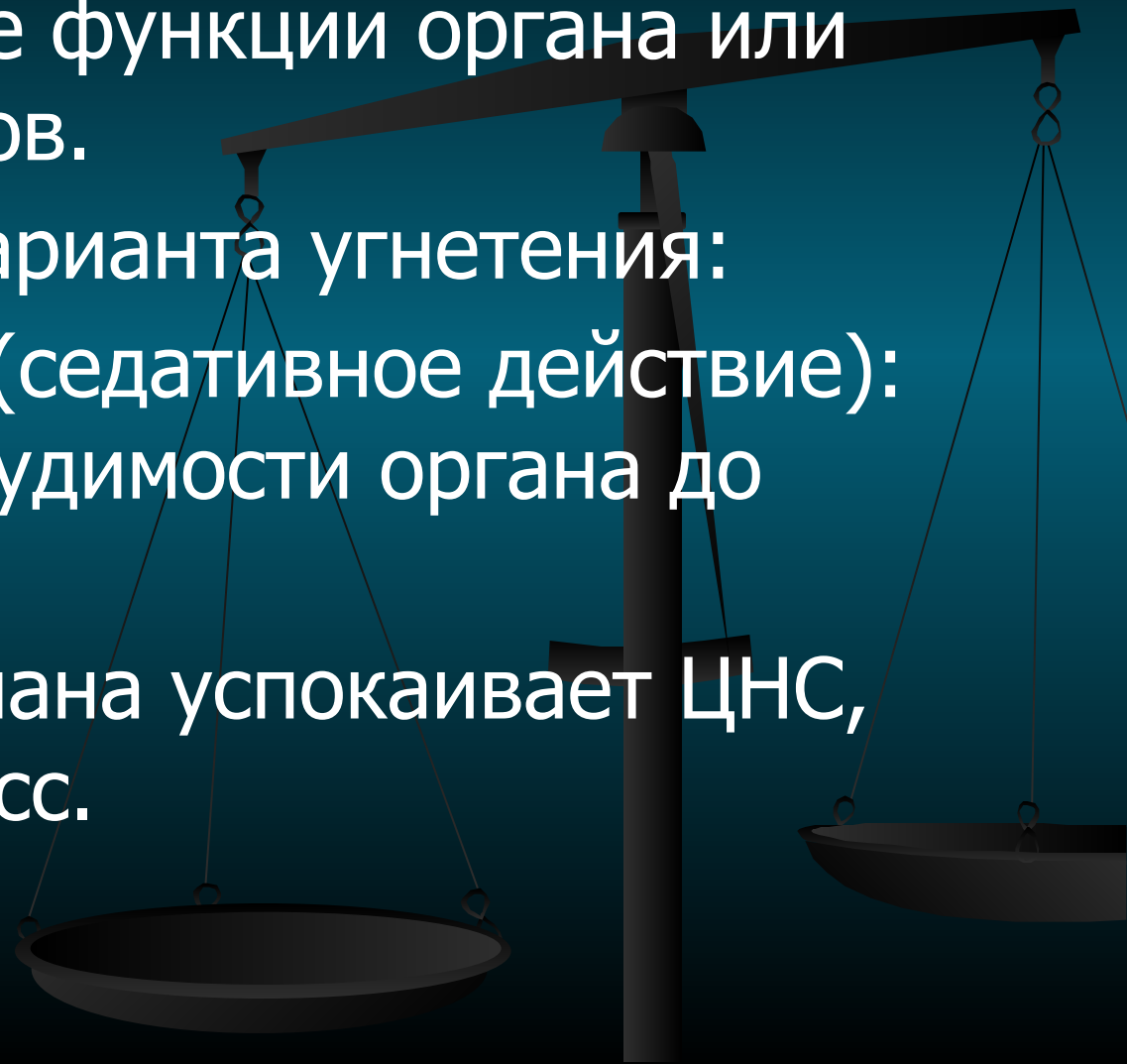




Угнетение

- Это ослабление функции органа или системы органов.
- Различают 3 варианта угнетения:
- 1. Успокоение (седативное действие): снижение возбудимости органа до нормы.

Пример: валериана успокаивает ЦНС, устраняет стресс.



Угнетение

- 2. Ослабление функции ниже нормы.

Пример: Анальгетики (морфин, анальгин) временно устраняют боль.

- 3. Кратковременное обратимое полное отключение функции органа. (паралич).

Пример:

- миорелаксанты (дитилин, тубокурарин) расслабляют скелетные мышцы в результате временного паралича нервно-мышечной передачи.

Возбу ждение

- Повышение функции выше нормы.

Пример: действие спорыньи на матку: сокращается миометрий, пережимаются кровеносные сосуды в толще матки, останавливается маточное кровоотечение.

Пример: стрихнин возбуждает ЦНС, вызывает судороги.

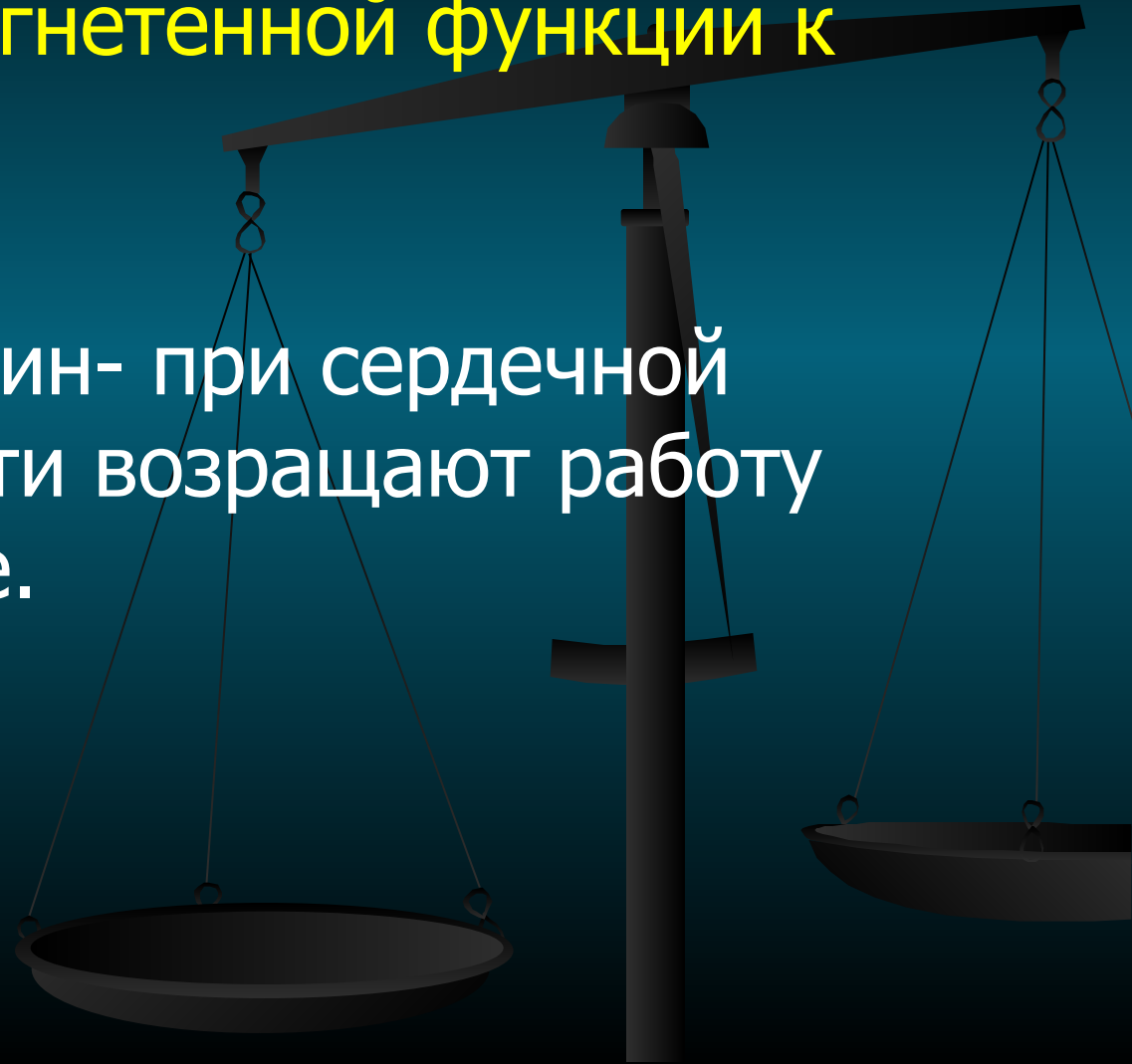
Тонизи рованы

е

- Возвращение угнетенной функции к норме.

Пример:

- камфора, кофеин- при сердечной недостаточности возвращают работу сердца к норме.



Механизмы действия ЛС



Механи

ЗМЫ действи

я ЛС

- Это результат первичного физико-химического взаимодействия молекул ЛС с биологическими структурами организма (мембрана, органеллы клетки, ферменты).

Различают 3 вида механизмов действия ЛС:

- физические,
- химические,
- биохимические.



кие

механизмы

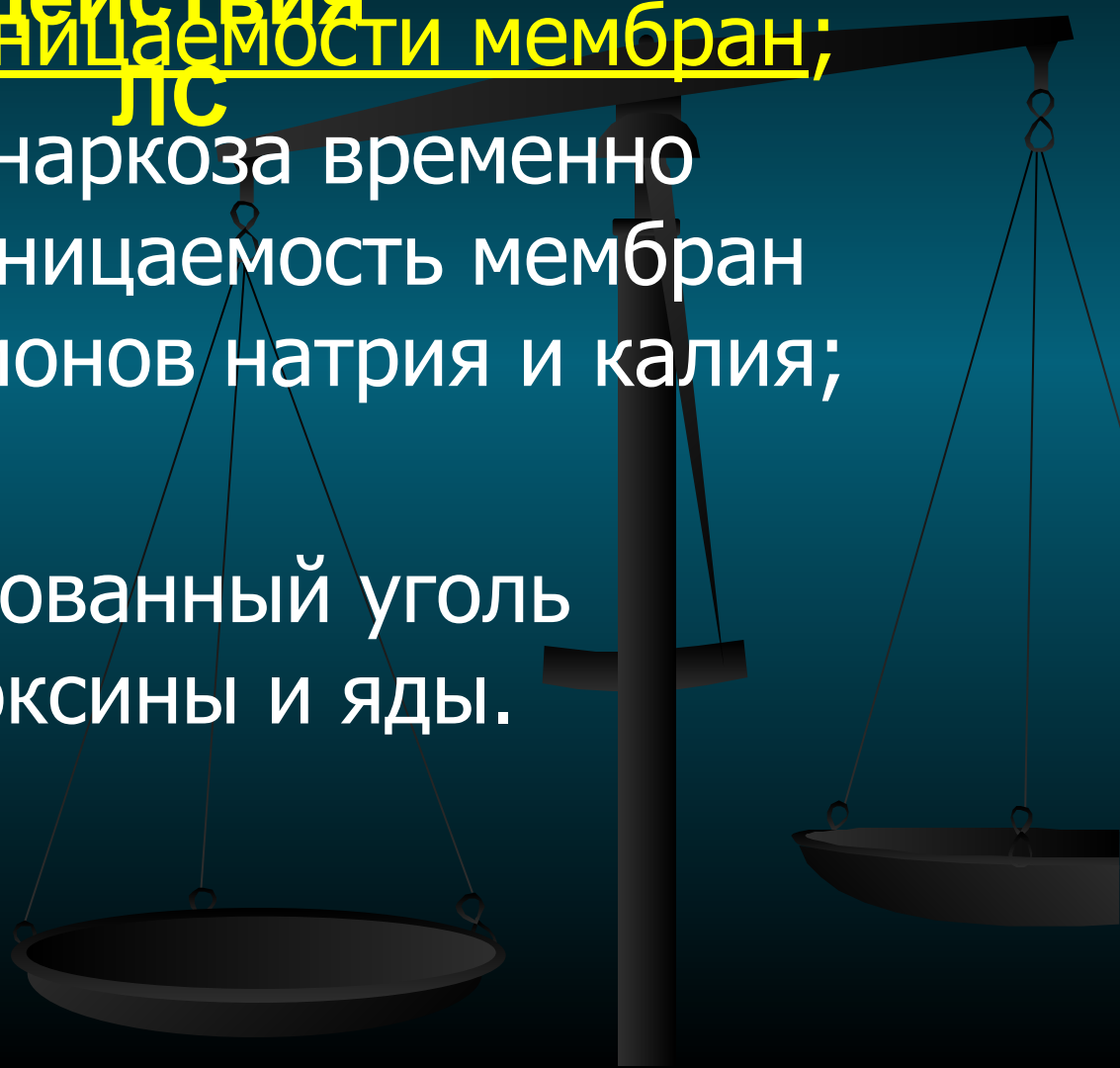
действия

- изменение проницаемости мембран;

Пример: ЛС для наркоза временно блокируют проницаемость мембран нейронов для ионов натрия и калия;

- адсорбция;

Пример: активированный уголь адсорбирует токсины и яды.



ие

механизм ы

действия

ЛС

- ЛС вступает в прямую химическую реакцию с тканями организма;

Пример:

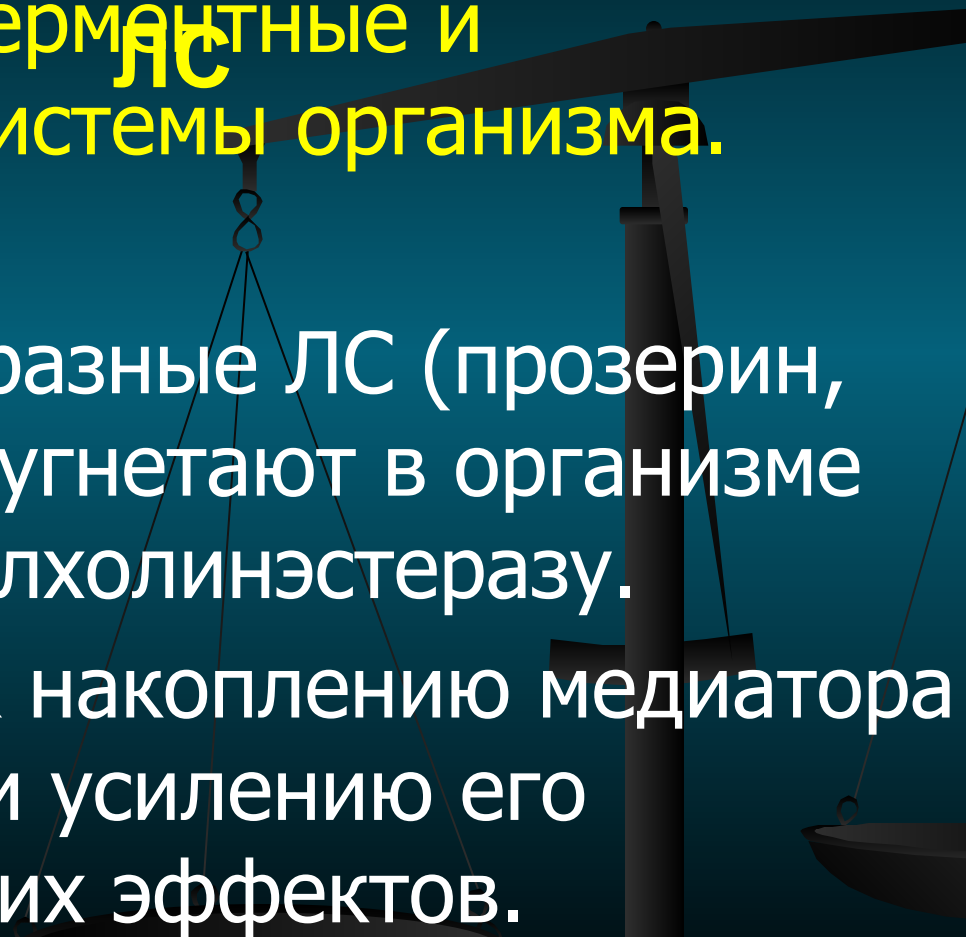
- Тяжелые металлы (препараты меди, свинца, серебра) образуют с белками поверхностных тканей альбуминаты-денатурированные белки. Пленка из альбуминатов защищает нижележащие ткани от повреждения.
- Это механизм вяжущего действия ЛС.

еские

**механизм
ы**

действия

ЛС

- Действие на ферментные и рецепторные системы организма.
 - Пример:
 - антихолинэстеразные ЛС (прозерин, физостигмин) угнетают в организме фермент ацетилхолинэстеразу.
 - Это приводит к накоплению медиатора ацетилхолина и усилению его физиологических эффектов.
- 

Ческие механизмы

действи

Пример биохимического
механизма действия на
рецепторы:

- Адреналин возбуждает адренорецепторы в сердце и т. о. усиливает работу сердца



Условия, влияющие на действие ЛС



Влияющ
ие на
действие

1. Свойства ЛС ЛС
2. Свойства организма животного
3. Режим назначения ЛС



ЛС
влияющие
на их
действие

- химическая структура;
- физико-химические свойства ЛС;
- доза ЛС;
- концентрация ЛС.



ХИМИЧЕ

ская структу

- Строение молекулы ЛС определяет тип фармакологического действия и особенности фармакокинетики.
- Наличие функциональных групп обеспечивает избирательное действие на определенные биоструктуры организма.

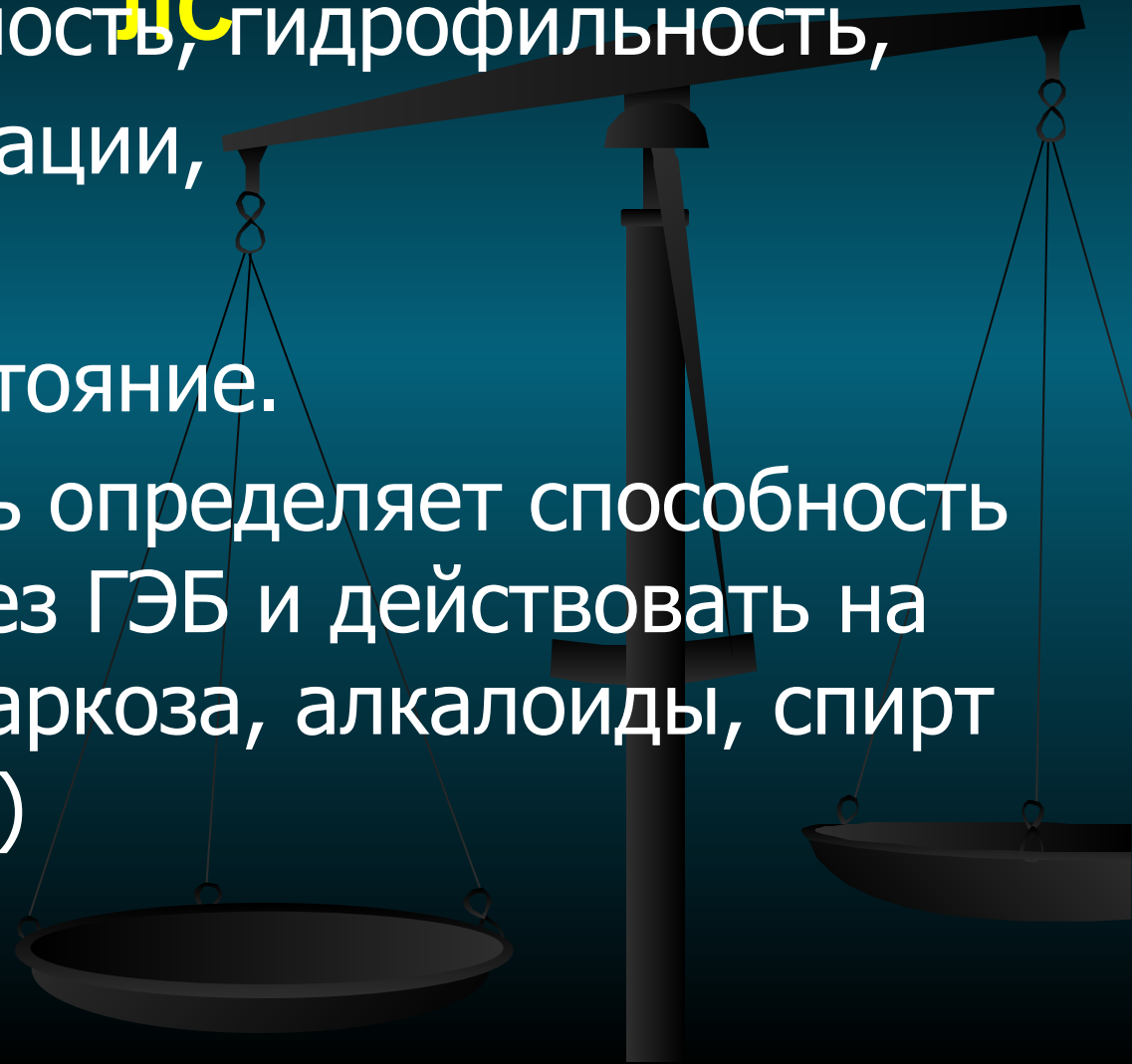
Пример : все сердечные гликозиды имеют в структуре молекулы стероидное кольцо-циклопентанпергидрофенантрен. Оно избирательно взаимодействует с каналами кальция в мембране кардиомиоцитов;

- -повышается содержание внутриклеточного кальция;
- - усиливается сократимость сердца.

■ Различные радикалы в молекуле СГ приводят к различиям в фармакокинетики: скорость всасывания, распределения, способность к материальной кумуляции и др.

ХИМИЧЕСКИЕ СВОЙСТВА

- Это липофильность, гидрофильность,
- степень ионизации,
- полярность,
- агрегатное состояние.
- Липофильность определяет способность проникать через ГЭБ и действовать на ЦНС (ЛС для наркоза, алкалоиды, спирт этиловый и др.)



Доза

- Количество ЛС на 1 прием.
- При увеличении дозы действие ЛС повышается и при определенной дозе достигает максимума: при дальнейшем повышении дозы эффект не изменяется.
- Это происходит потому, что количество рецепторов, реагирующих с ЛС, ограничено.
- Зависимость: доза-эффект для большинства ЛС имеет вид S-образной кривой.
- Для некоторых ЛС эта зависимость прямо пропорциональна:

Пример: ингаляционные ЛС для наркоза угнетают ЦНС при ингаляции вплоть до паралича ЦНС.

Виды и характеристика доз

1. Терапевтическая: минимальная, средняя, максимальная; (для животных приводится диапазон от мин. до максимальной).

Пример: эритромицин для КРС: 10-15 мг/кг);

ЕД-50: доза, вызывающая фармакологический эффект у 50% испытуемых;

2. Токсическая: вызывает токсическое действие и отравление;

3. Летальная: вызывает гибель.

ЛД-50: -доза, вызывающая гибель 50% испытуемых;

4. ТИ=терапевтический индекс: отношение ЛД-50 к ЕД-50

Чем больше ТИ, тем безопаснее ЛС.

5. Широта терапевтического действия (ШТД): диапазон доз от минимальной терапевтической до максимально терапевтической.

-Чем больше ШТД, тем безопаснее ЛС.

характеристика

- 1. Терапевтическая доза: **ДОЗ**
- минимальная, средняя и максимальная (в инструкциях по применению ЛС указывается диапазон доз от минимальной до максимальной).

Пример: окситетрациклин 5-10 мг/кг массы тела.

Широта терапевтического действия (ШТД): диапазон доз от минимальной терапевтической до максимальной терапевтической. Чем больше ШТД, тем безопаснее ЛС

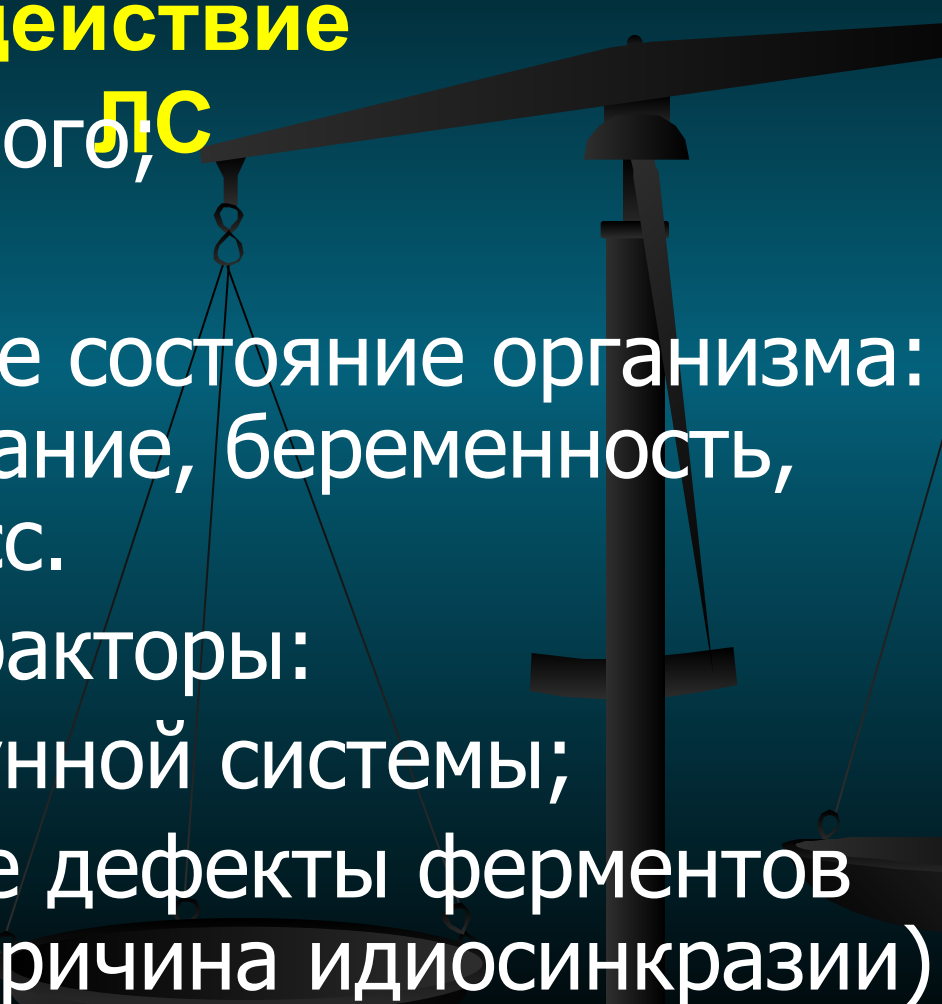
Пример: кокцидиостатик мадурамицин 5-10 мкг/кг

- 2. Токсическая: вызывает токсическое действие и отравление;
- 3. Летальная: вызывает гибель.
- ЛД-50: -доза, вызывающая гибель 50% испытуемых;
- 4. ТИ=терапевтический индекс: отношение ЛД-50 к ЕД-50
- Чем больше ТИ, тем безопаснее ЛС.

характеристика

- 2. Токсическая доза: оказывает токсическое действие, проявляющееся нарушением физиологических функций организма;
 - 3. Летальная доза: доза приводящая к гибели животного.
 - В фармакологии используется понятие ЛД-50, т.е. доза, вызывающая гибель 50% испытуемых животных
 - И понятие терапевтический индекс: отношение ЛД-50 к терапевтической дозе
 - Чем больше терапевтический индекс, тем безопаснее ЛС и тем сложнее его передозировать
- Пример:** терапевтический индекс для окситетрациклина 150, а для мадурамицина 5.

а,
влияющи
е на

- Вид животного, действие ЛС
 - Возраст животного, ЛС
 - Пол животного;
 - Функциональное состояние организма: норма, заболевание, беременность, лактация, стресс.
 - Генетические факторы:
 - состояние иммунной системы;
 - наследственные дефекты ферментов метаболизма (причина идиосинкразии)
- 

назначени

**я ЛС,
влиятельно**

и на их

действие

- Повторное (многократное) применение ЛС;
- Одновременное применение нескольких ЛС



назначени

я ЛС,
влиятельно

и на их

действие

- Изменения действия ЛС при повторном применении



Кумуляция

- Кумуляция - нарастание специфического фармакологического действия при повторных введениях одного и того же лекарственного вещества
- При материальной кумуляции количество повторно вводимого вещества суммируется с тем его количеством, которое сохранилось в организме от предыдущего введения, в связи с чем суммарная действующая доза увеличивается и эффект усиливается.
- Происходит в результате замедления биотрансформации и/или выделения ЛС.

Пример:

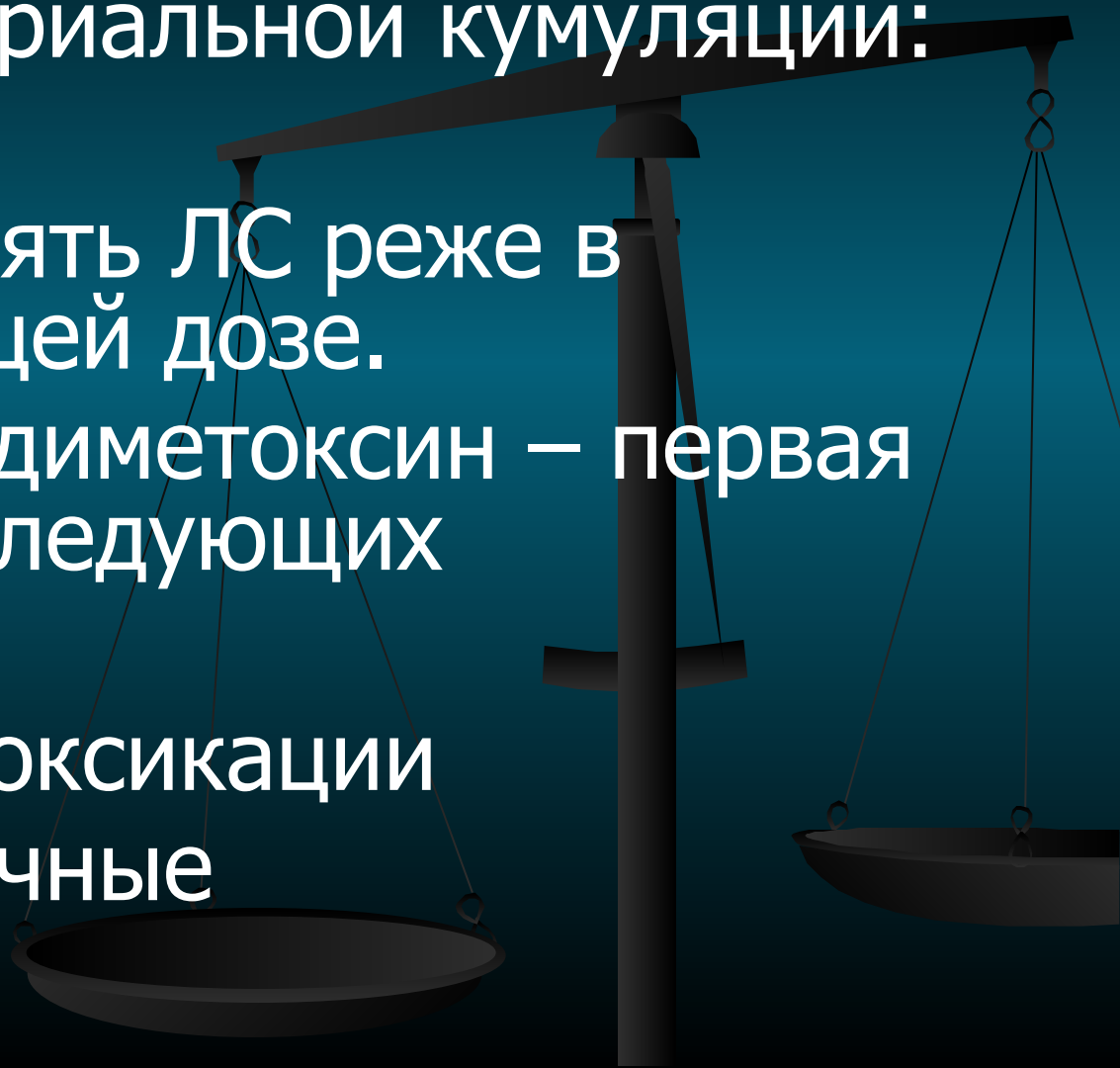
- бромиды, стрихнин, сульфаниламиды длительного действия

Кумуляция

- Значение материальной кумуляции:
- (+) значение:
- Можно применять ЛС реже в поддерживающей дозе.

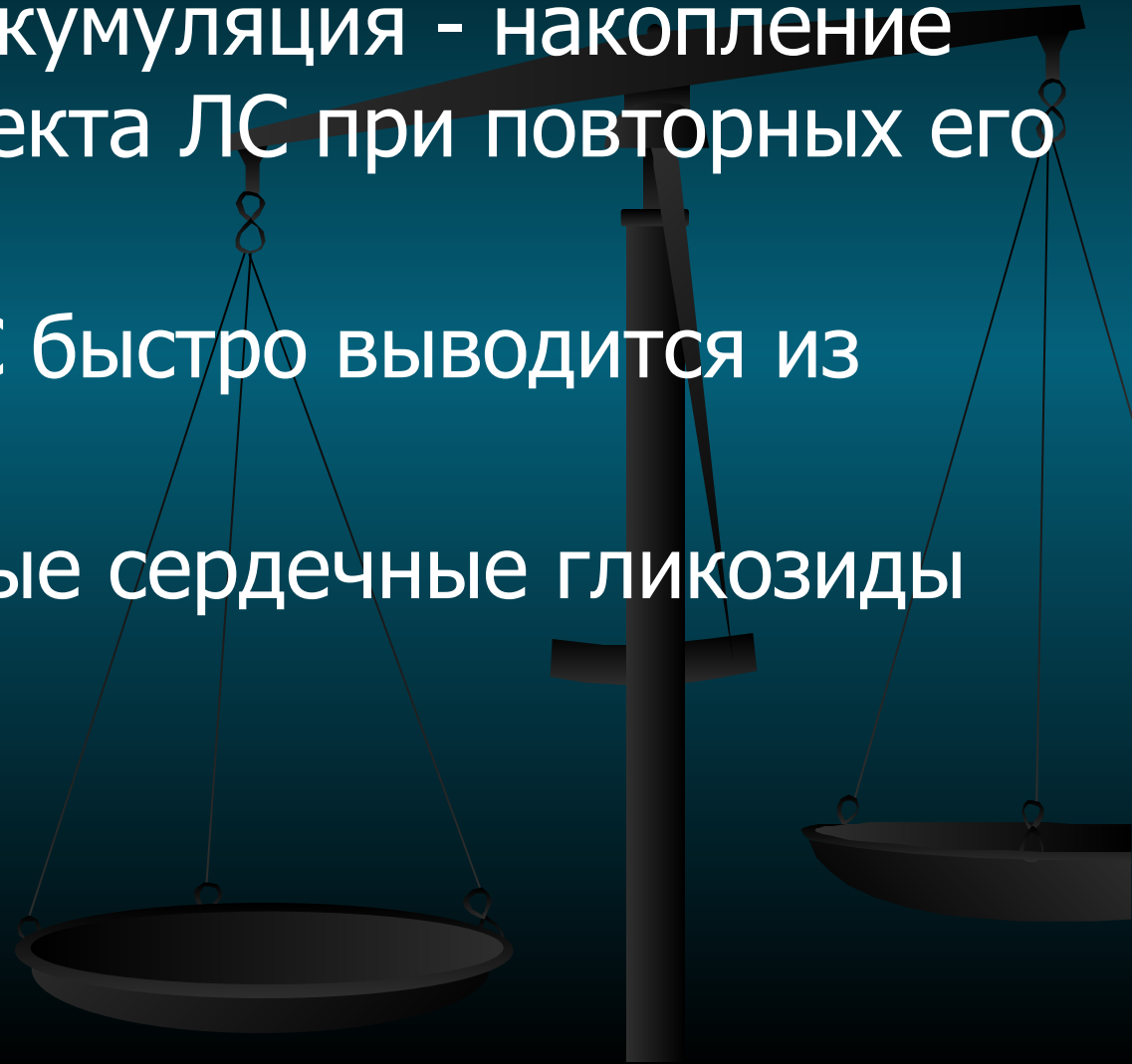
Пример: сульфодиметоксин – первая доза выше последующих

- (-) значение:
- Опасность интоксикации
- Пример: сердечные



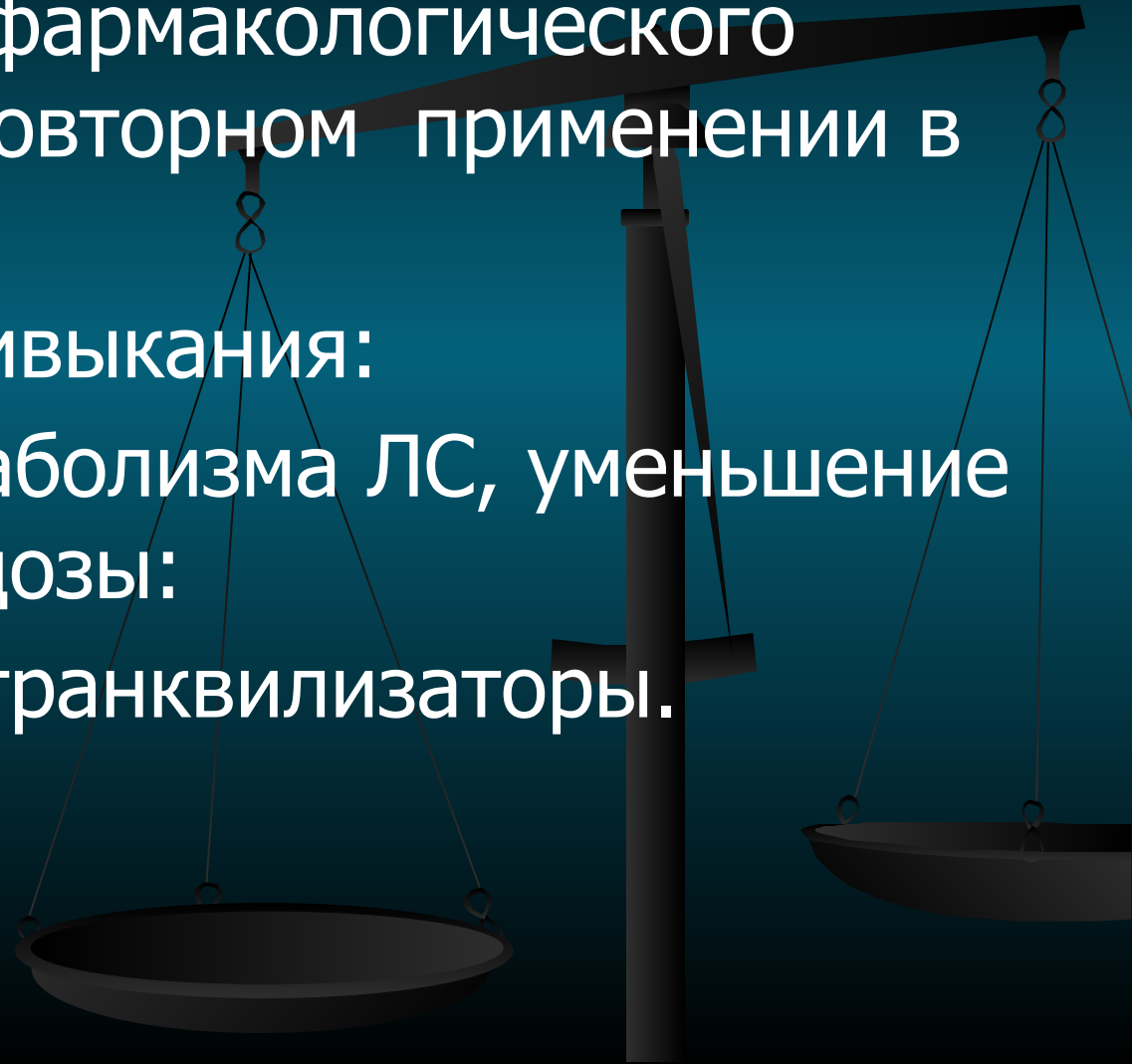
Кумуляция

- Функциональная кумуляция - накопление остаточного эффекта ЛС при повторных его введениях
- при этом само ЛС быстро выводится из организма.
- **Пример:** некоторые сердечные гликозиды



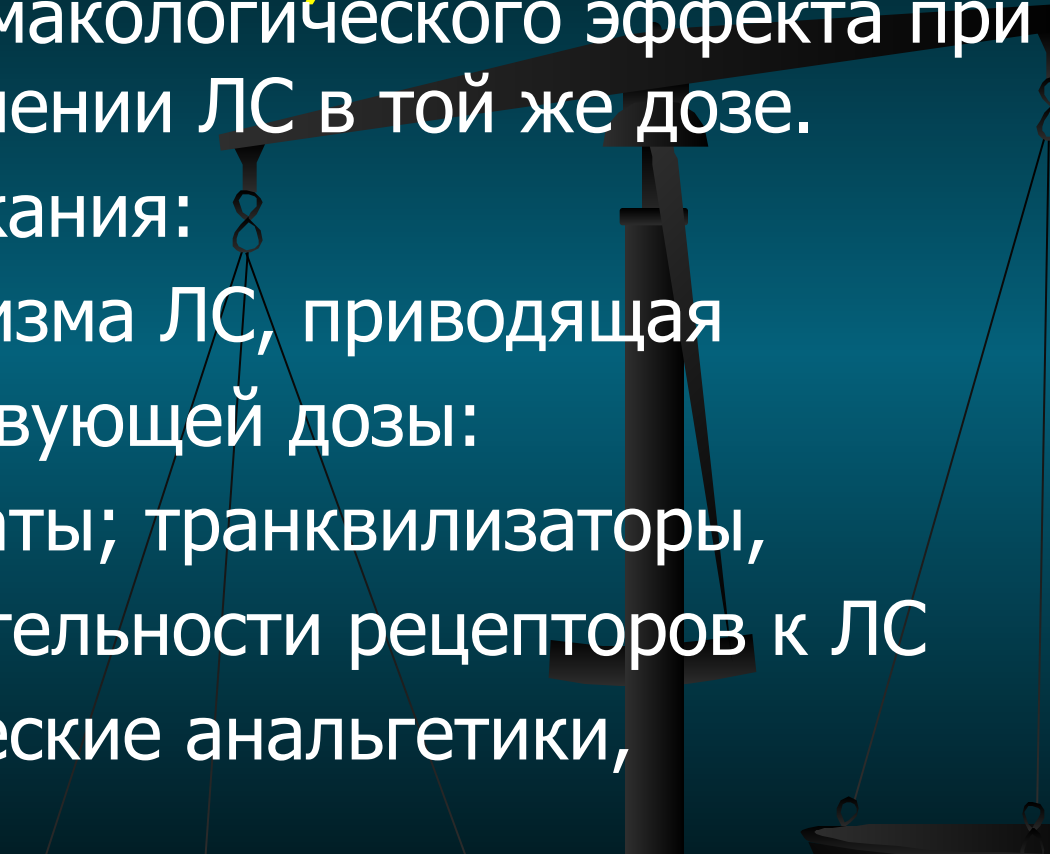
Привыкание (толерантность)

- Это снижение фармакологического эффекта при повторном применении в той же дозе.
- Механизмы привыкания:
 - -индукция метаболизма ЛС, уменьшение действующей дозы:
 - Барбитураты; транквилизаторы.



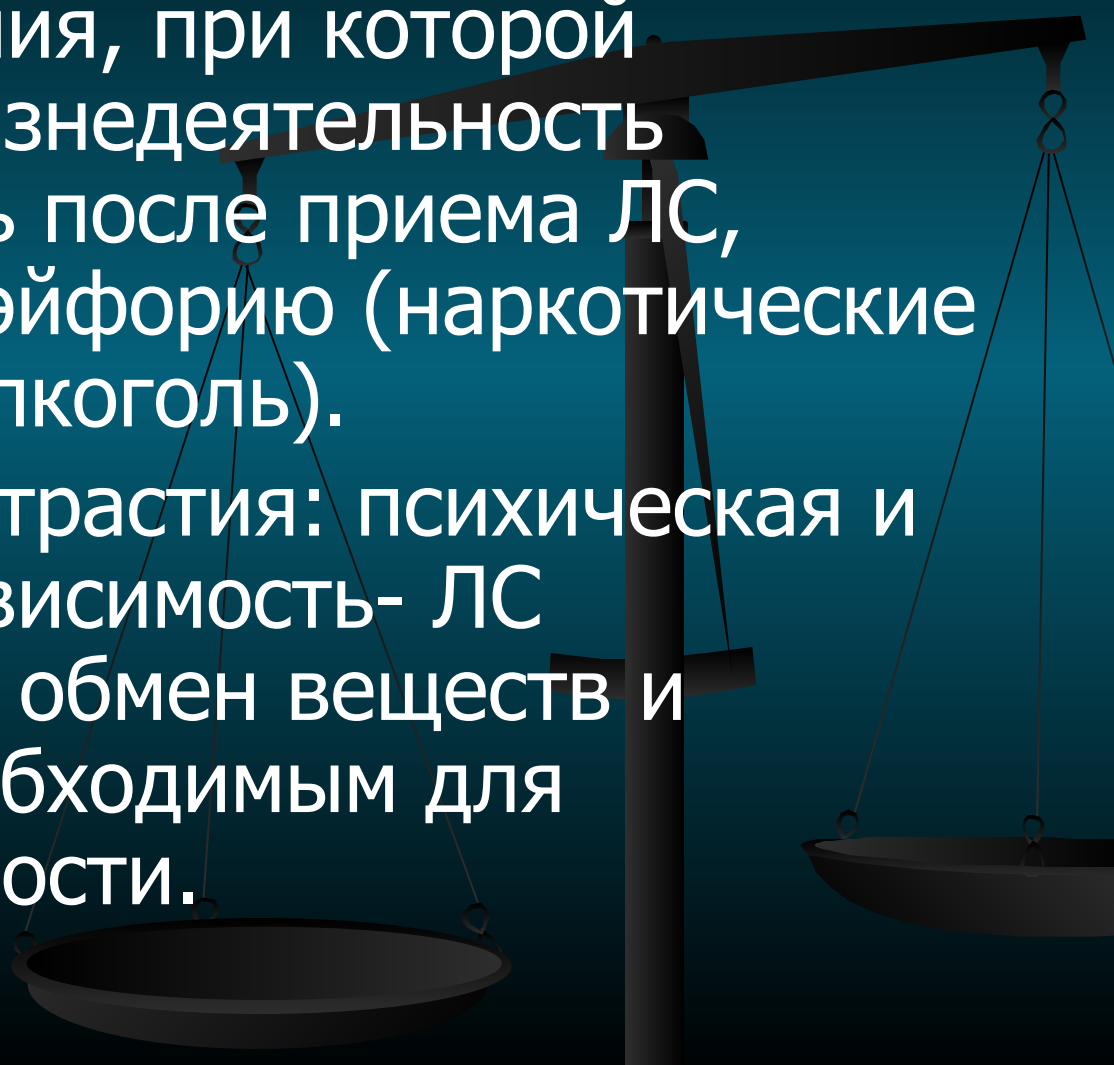
Привыка

ние (толеран тность)

- Это снижение фармакологического эффекта при повторном применении ЛС в той же дозе.
 - Механизмы привыкания:
 - индукция метаболизма ЛС, приводящая к уменьшению действующей дозы:
 - **Пример:** барбитураты; транквилизаторы,
 - Снижение чувствительности рецепторов к ЛС
 - **Пример:** наркотические анальгетики, слабительные
- 

Пристрастие

- Форма поведения, при которой нормальная жизнедеятельность возможна лишь после приема ЛС, вызывающего эйфорию (наркотические анальгетики, алкоголь).
- Механизм пристрастия: психическая и физическая зависимость- ЛС встраивается в обмен веществ и становится необходимым для жизнедеятельности.



Сенсибилизация

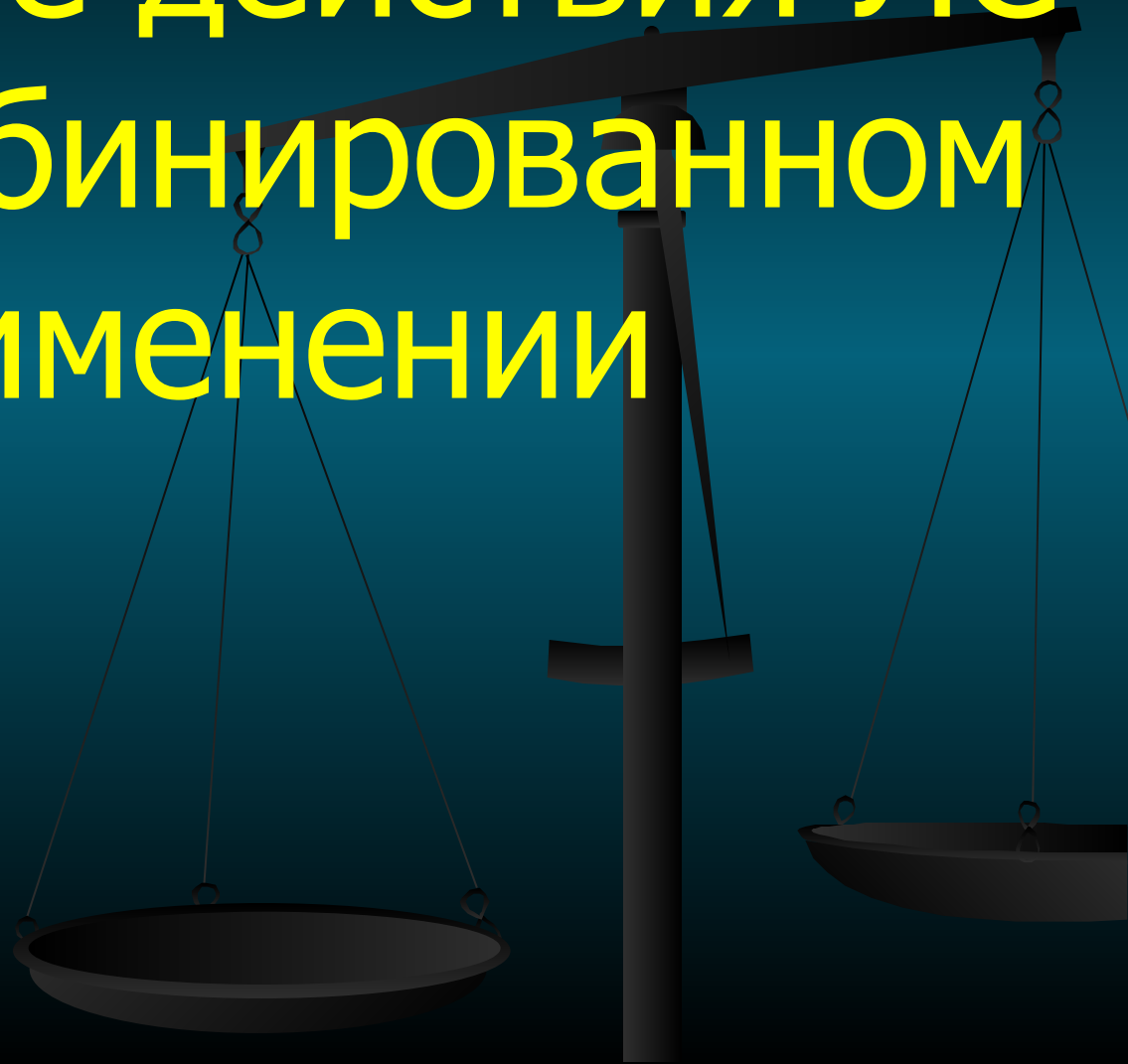
- Нетипичная реакция организма на повторное введение ЛС.
- Возникает при образовании антител к ЛС при первичном контакте с ЛС.
- При повторном введении образуется комплекс ЛС-антитело, на которое развивается аллергическая реакция.

Пример: ЛС белковой природы, антибиотики, гормоны.

Идиосинкразия

- Нетипичная реакция на первичное введение ЛС, не связанная с иммунными процессами.
- Причина - врожденная патология определенных ферментов печени, участвующих в биотрансформации введенного ЛС. При этом ЛС не выводится из организма, накапливается и вызывает токсическое действие.
- **Пример:**
- Дитилин вызывает миорелаксацию в течение 5 мин., т.к. быстро инактивируется ферментом псевдохолинэстеразой.
- При генетическом дефекте этого фермента резко удлиняется (до 30 мин) период действия дитилина, что может привести к гибели из-за паралича дыхательной мускулатуры.

Изменение действия ЛС при комбинированном применении

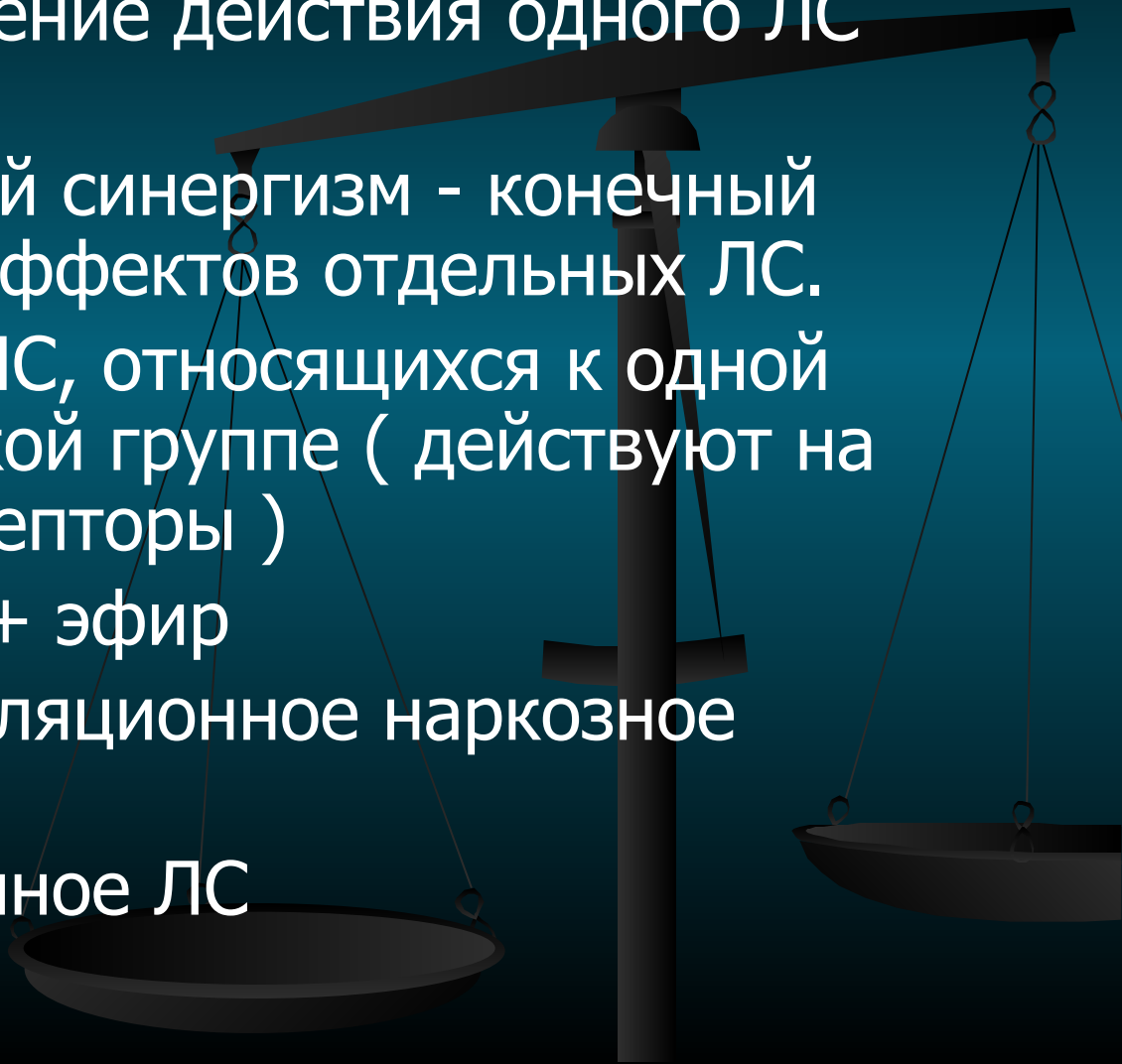


Синергизм

- Синергизм - усиление действия одного ЛС другим ЛС
- А) суммированный синергизм - конечный эффект = сумме эффектов отдельных ЛС.
- Характерен для ЛС, относящихся к одной фармакологической группе (действуют на одни и те же рецепторы)

Пример: гексенал+ эфир

- Гексенал -неингаляционное наркотное средство;
- Эфир-ингаляционное ЛС



Синергизм

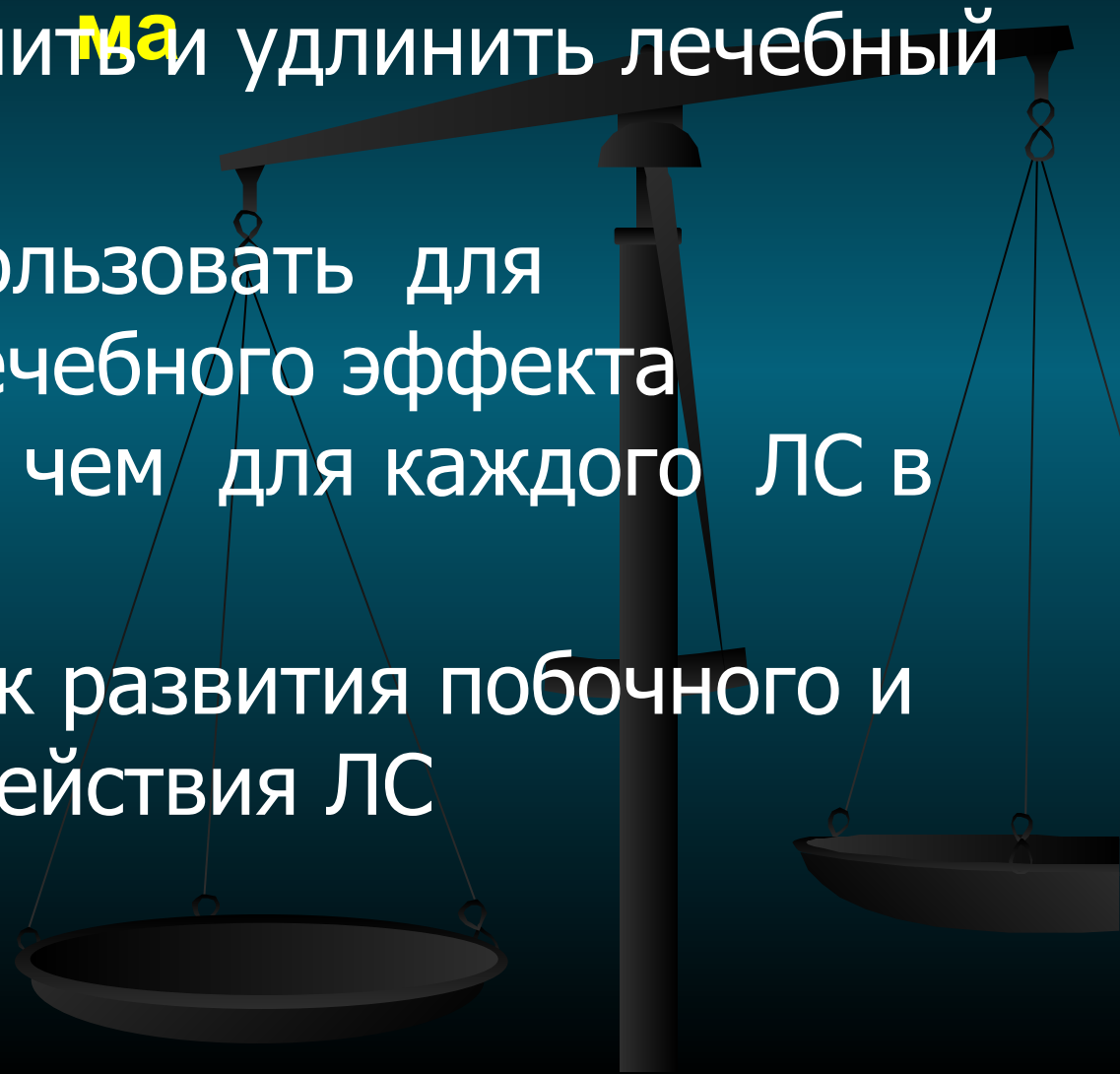
- Б) потенцированный синергизм - конечный эффект превышает сумму эффектов отдельных ЛС.
- Характерен для ЛС, относящихся к разным фармакологическим группам: действуют однонаправленно на разные рецепторы в одном органе.

Пример: аминазин+ эфир.

- Аминазин - нейролептик, угнетает ЦНС через дофаминорецепторы;
- Эфир - ингаляционное средство для наркоза; угнетает ЦНС на уровне мембран нейронов.

кое значение синергиз

- позволяет усилить и удлинить лечебный эффект;
- позволяет использовать для совместного лечебного эффекта меньшие дозы, чем для каждого ЛС в отдельности;
- уменьшает риск развития побочного и токсического действия ЛС

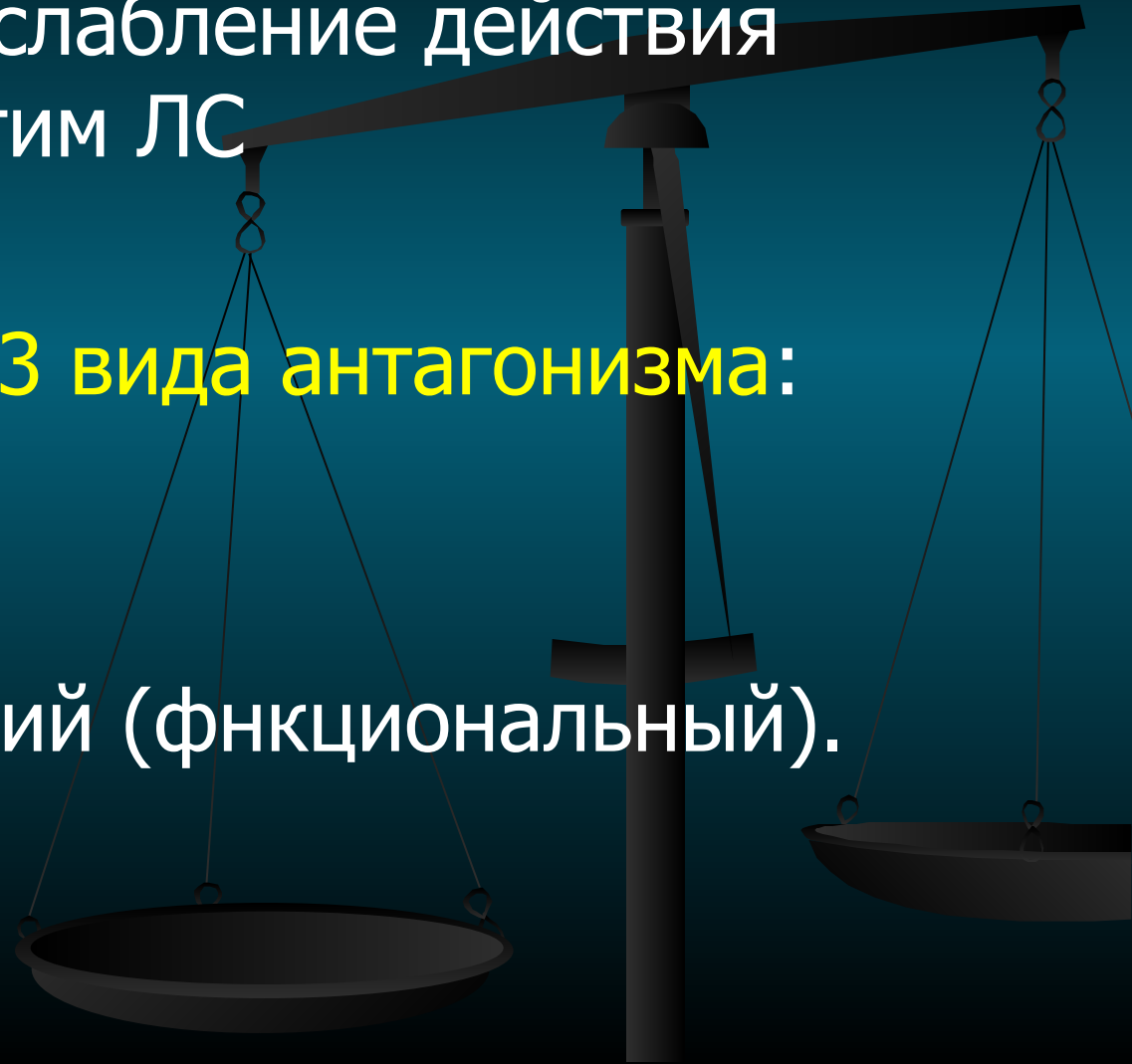


Антагонизм

- Антагонизм - ослабление действия одного ЛС другим ЛС

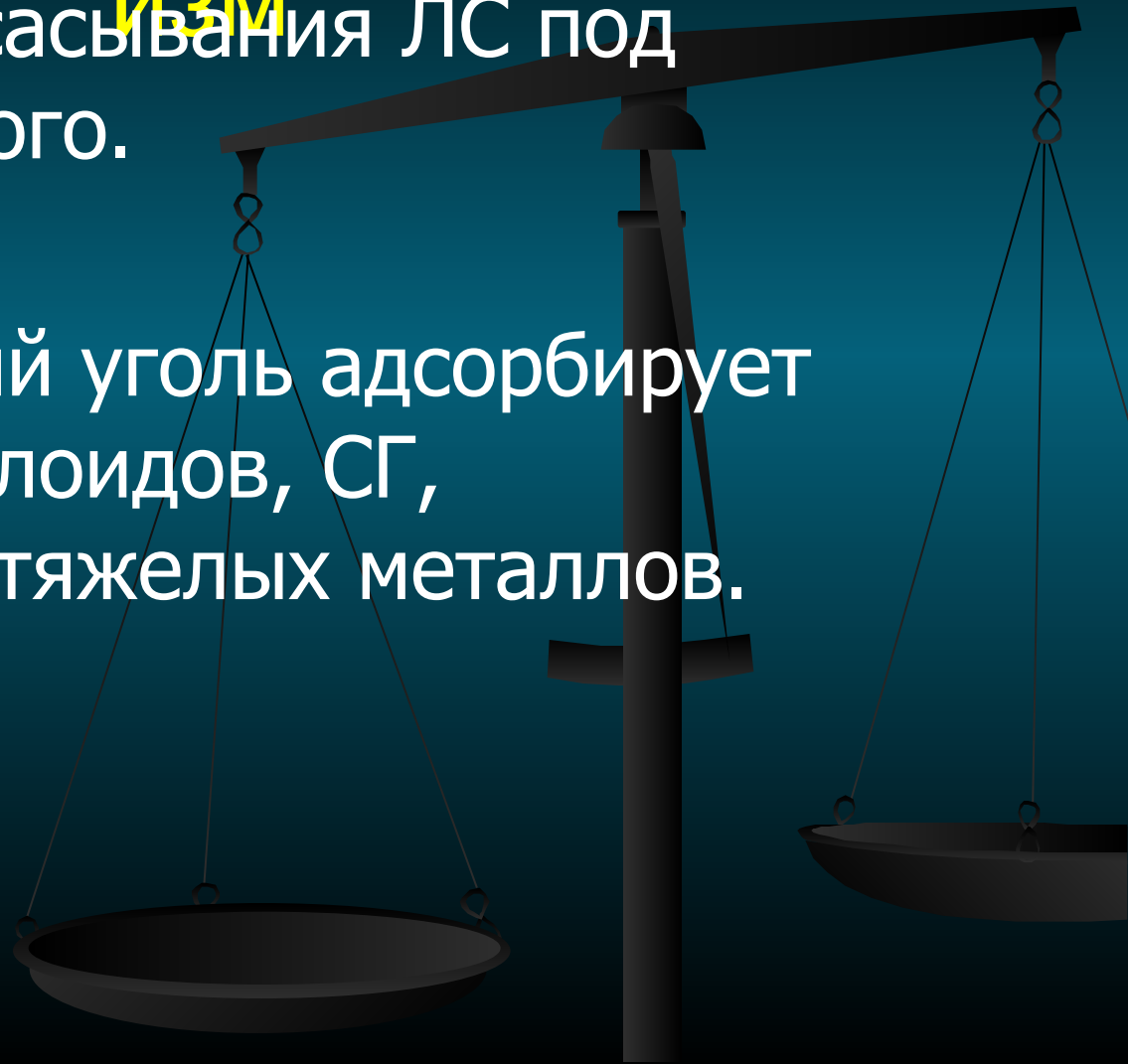
Различают 3 вида антагонизма:

- физический;
- химический;
- физиологический (функциональный).



Физиологический антагонизм

- Торможение всасывания ЛС под влиянием другого.
- **Пример.**
- активированный уголь адсорбирует молекулы алкалоидов, СГ, барбитуратов, тяжелых металлов.



ХИМИЧЕСКИЙ АНТАГОН

- Образование неактивного комплекса в результате химической реакции.

Пример:

- калия перманганат окисляет алкалоиды (атропин, морфин)

Пример.

- Унитиол связывает тяжелые металлы

Пример.

- Соли кальция и железа связывают тетрациклины.

Пример.

- Витамин С создавая кислую среду тормозит всасывание алкалоидов

ФИЗИОЛОГ ический антагониз

М

- Физиологический антагонизм
противоположное действие ЛС на один орган
- А) конкурентный антагонизм
- действие на одни рецепторы в органе;

Пример:

- пилокарпин возбуждает холинорецепторы в круговой мышце глаза и суживает т.о. зрачок;
- атропин блокирует эти же рецепторы: круговая мышца расслабляется - зрачок расширяется.

Физиологический антагонизм

М ■ Б) Неконкурентный антагонизм

- Действие ЛС на разные рецепторы в одном органе.

Пример:

- Гистамин суживает бронхи за счет возбуждения гистаминовых рецепторов;
- Адреналин расширяет бронхи за счет возбуждения адренорецепторов.

ское значение антагоны

- Применяется для лечения отравлений;
- Является причиной несовместимости ЛС.

