

КАФЕДРА ФАРМАКОЛОГИИ

Зав. кафедрой
профессор В.Е. Новиков



ФАРМАКОЛОГИЯ

pharmakon – лекарство

logos – учение



ЛЕКАРСТВОВЕДЕНИЕ

- Фармакология
- Токсикология
- Фармация



Фармакология

1. Фундаментальная фармакология
2. Клиническая фармакология
3. Фармакотерапия опухолей



Good laboratory practice

GLP

качественная лабораторная
практика



Good clinical practice

GCP

качественная клиническая
практика



Good manufacturing practice

GMP

качественная производственная
практика



Good pharmaceutical practice

GPP

качественная фармацевтическая
практика



ОБЩАЯ ФАРМАКОЛОГИЯ

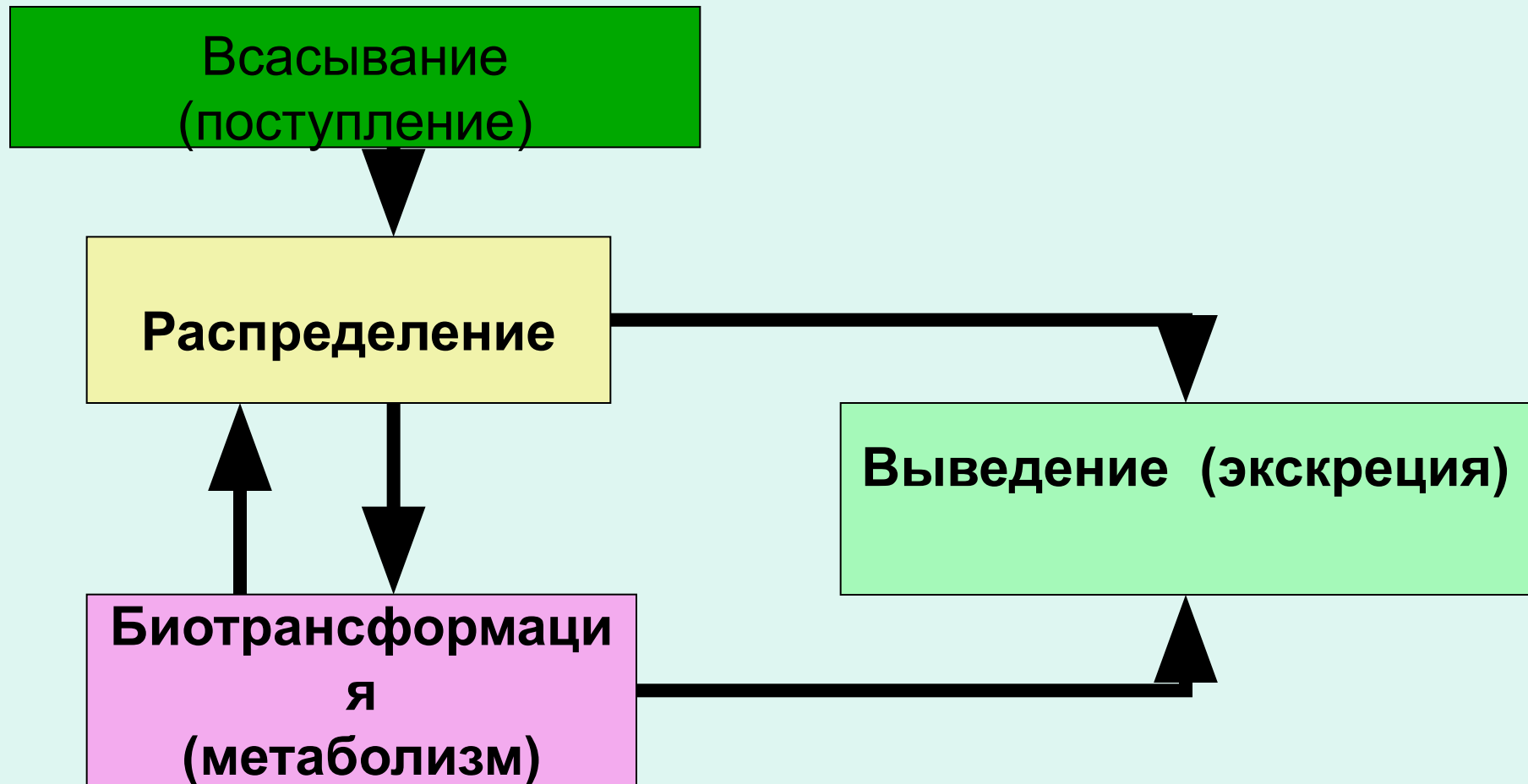
Рассматривает
общие закономерности взаимодействий
лекарства и организма

- 1. Фармакокинетика*
- 2. Фармакодинамика*



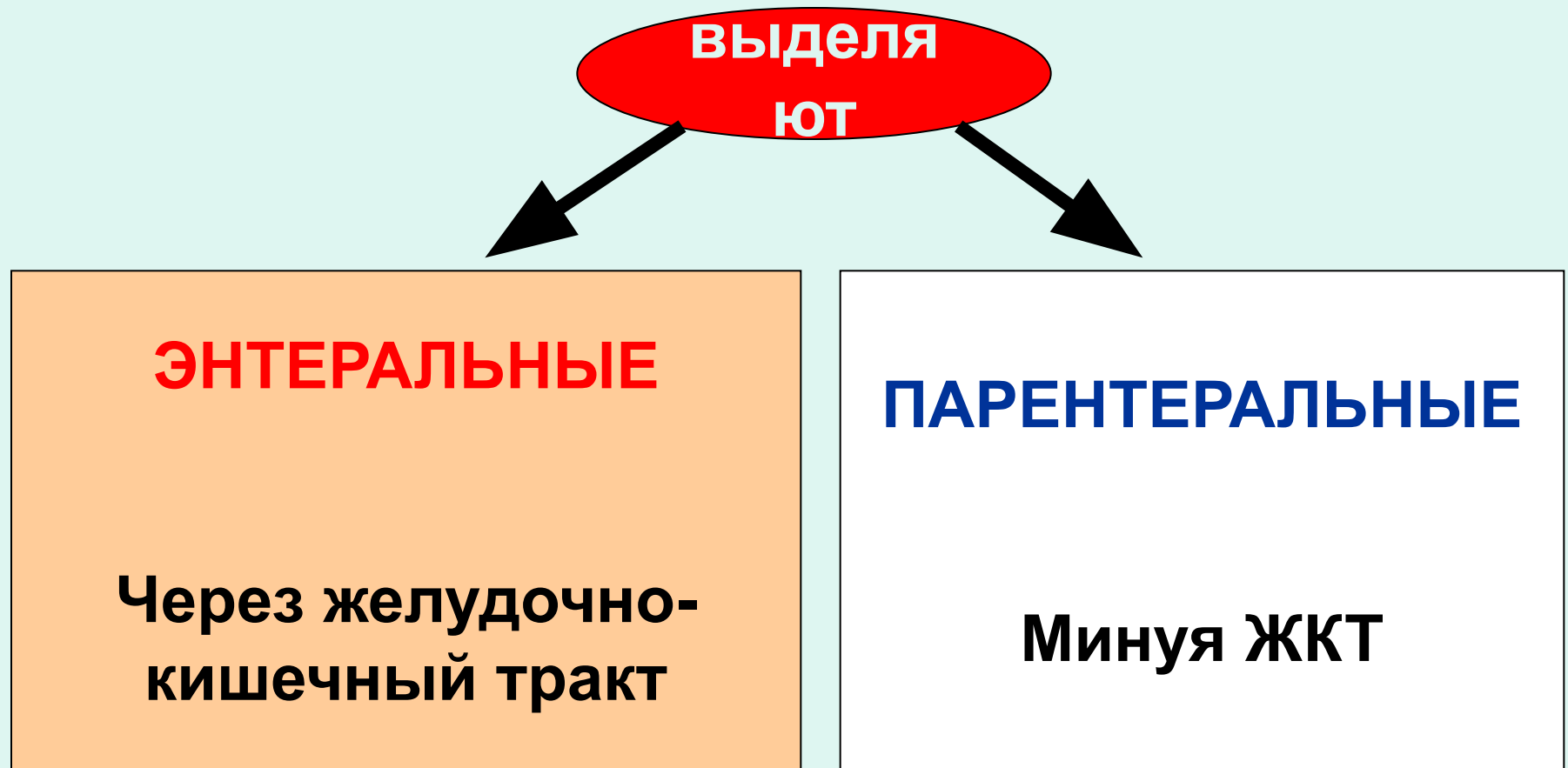
**ФАРМАКОКИНЕТИКА,
ЕЕ СОДЕРЖАНИЕ И
ПРАКТИЧЕСКОЕ ЗНАЧЕНИЕ**

Фармакокинетика – судьба лекарственных средств в организме (греч. pharmakon - лекарство, kineo- двигать)



Пути введения лекарственных средств в организм

от пути введения ЛС зависят скорость развития эффекта, выраженность и длительность эффекта, а в отдельных случаях – характер действия ЛС



Основные пути введения лекарственных средств

ЭНТЕРАЛЬНЫЕ (от лат. enteron-кишечник)

Пероральный (per os)
Через рот

Сублингвальный

Ректальный (per rectum)

суббукальный

внутрижелудочный

дуоденальный

преимущества

перорального применения лекарственных препаратов

- Простота и удобство применения
- Не требуют стерилизации
- Возможность самостоятельного применения препаратов пациентами (не требует участия медперсонала)
- Можно пользоваться в любых условиях

недостатки

перорального применения лекарственных препаратов

- ❑ **Медленное развитие терапевтического эффекта**
- ❑ **лекарственные средства могут инактивироваться соляной кислотой желудочного сока** (бензилпенициллин, эритромицин, адреналин), **протеазами** (белковые препараты — инсулин, кортикотропин), **ферментами бактерий толстого кишечника** (дигоксин);
- ❑ **Способность к всасыванию отсутствует у высокополярных соединений** (миорелаксанты, стрептомицин);

недостатки

перорального применения лекарственных препаратов

- **пища, как правило, замедляет всасывание лекарственных средств, так как после еды изменяется рН пищеварительных соков, ускоряется перистальтика кишечника**, исключение составляют жирорастворимые соединения — витамины, которые более интенсивно всасываются под влиянием желчи и жиров пищи;
- **лекарственные средства образуют с компонентами пищи не всасывающиеся комплексы**: например, антибиотики групп тетрациклина и левомицетина, сульфаниламиды, кислота ацетилсалициловая связываются с ионами кальция и железа; алкалоиды осаждаются танином чая, кофе и фруктовых соков (**большинство лекарственных средств рекомендуют принимать за 30—40 мин до еды или через 1,5— 2 ч после еды**, слабые основания запивают щелочной минеральной водой)

недостатки

перорального применения лекарственных препаратов

- ❑ **лекарственные средства могут оказывать раздражающее влияние на желудок и кишечник** (нестероидные противовоспалительные средства, соли калия и брома, резерпин, нейролептик аминазин), **такие препараты принимают после еды;**
- ❑ **лекарственные средства подвергаются пресистемному метаболизму** - инактивации ферментами слизистой оболочки тонкого кишечника и **печени** при первом пассаже, до поступления в артериальный кровоток (β -адреноблокаторы, нитроглицерин, противоаритмическое средство этmozин, блокатор кальциевых каналов верапамил);

недостатки

перорального применения лекарственных препаратов

- ❑ при приеме лекарственных средств в положении лежа возможна их задержка в пищеводе с развитием изъязвлений;
- ❑ прием внутрь **невозможен** при резекции кишечника, синдроме мальабсорбции (ухудшение всасывания) у пациентов с тяжелыми заболеваниями органов пищеварения и сердечно-сосудистой системы, а также
 - ✓ при рвоте,
 - ✓ оказании неотложной помощи,
 - ✓ бессознательном состоянии пациента

БИОДОСТУПНОСТЬ лекарственных средств –(концентрация ЛВ в крови по отношению к принятой дозе через определенное время)

**важнейший показатель фармакокинетики – часть принятой
внутри дозы лекарственных средств, достигшая
системного кровотока в неизменном виде и в виде
активных метаболитов, образовавшихся в процессе
всасывания и в результате пресистемного метаболизма.**

Биодоступность зависит:

- **От пути введения**
- **От индивидуальных особенностей организма больного (состояния его ЖКТ, сердечно-сосудистой системы, печени, почек)**
- **От биофармацевтических факторов (лекарственная форма, ее состав, особенности технологии производства)**

*Если биодоступность меньше 25-30% -такие ЛС принимать
через рот нецелесообразно.*

Сублингвальное (под язык) и суббукальное (защечное) введение ЛС

Основано на том, что слизистая ротовой полости имеет обильное кровоснабжение, особенно в области языка и его корня.

ДОСТОИНСТВА

- ЛВ не подвергаются воздействию желудочного сока и пресистемного метаболизма
- Быстро поступают в систему верхней поллой вены, минуя печень
- Высокая степень биодоступности
- Быстрое развитие терапевтических эффектов

Сублингвальный (под язык) и суббукальный (защечное) пути введение

НЕДОСТАТКИ

- ❑ **Используются для ограниченного количества ЛВ.** Не все препараты для энтерального введения всасываются в ротовой полости (обычно в системный кровоток поступают неорганические соли, моносахара, аминокислоты). Небольшая всасывающая поверхность слизистой оболочки ротовой полости позволяет назначать только **высокоактивные ЛВ**, эффективные в небольших концентрациях.
- ❑ Этот путь непригоден для раздражающих веществ и веществ с неприятным вкусом.
- ❑ **Необходимость держать во рту, не разжевывая и не проглатывая** (важно равномерно и полностью рассасывать лекарственную форму, иначе уменьшается поступление ЛВ в кровь и снижается эффективность).- это невозможно в бессознательном состоянии и в раннем детском возрасте

Ректальное введение

ДОСТОИНСТВА

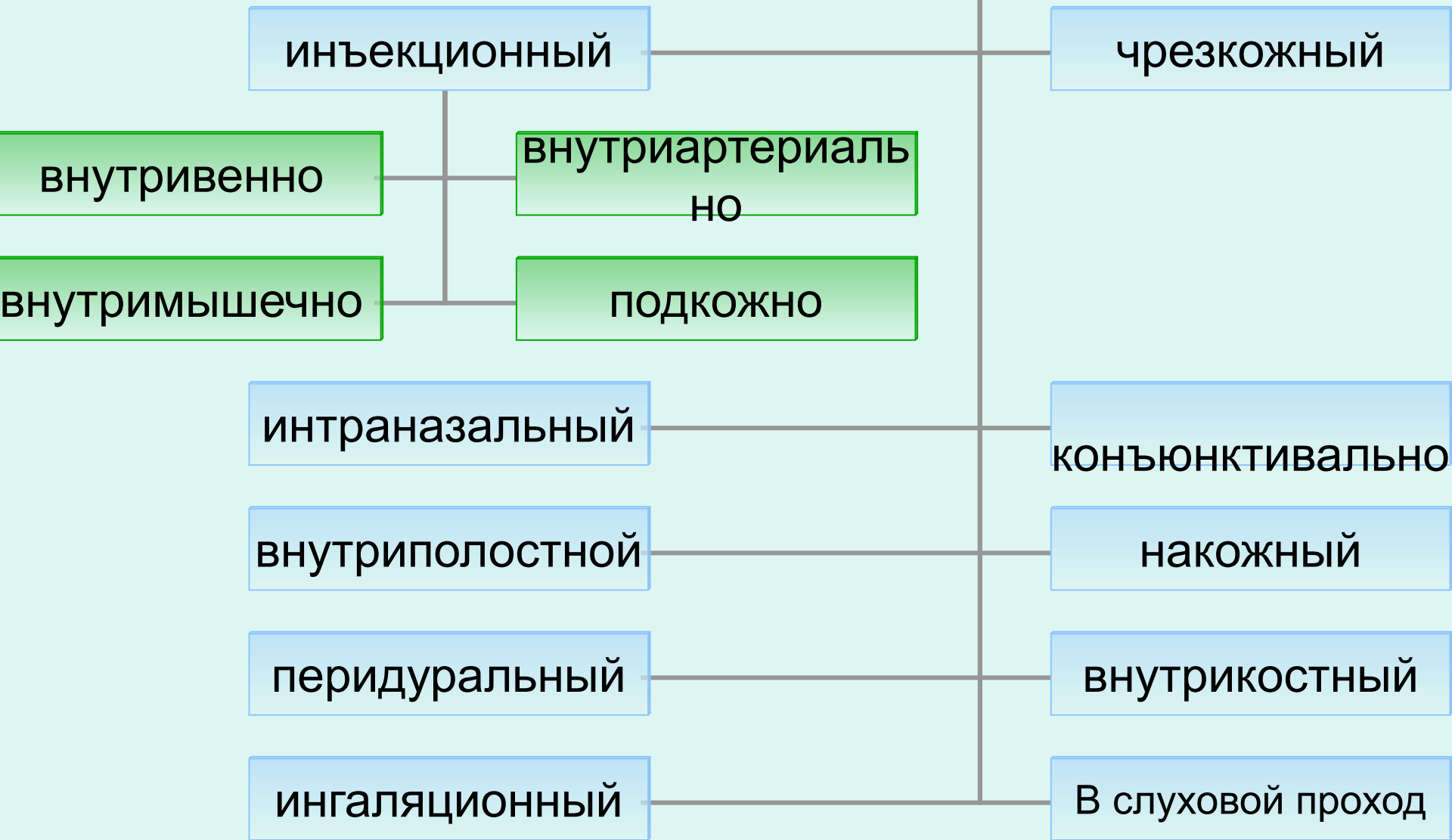
- Обеспечивает быстрое поступление ЛВ в системный кровоток
- Отсутствует эффект первого прохождения через печень
- Высокая биодоступность и быстрое развитие терапевтического эффекта
- Можно использовать при затруднении парентерального приема(сужении пищевода, при наличии у больного тошноты и рвоты)
- Позволяет избежать механического раздражения лекарственной формой слизистых оболочек желудка.

недостатки

проведения процедур, высокая чувствительность слизистой к воздействиям, возможность раздражения слизистой, малая всасывающая поверхность

Основные пути введения лекарственных средств

парентеральные



Инъекционное введение

Преимущества

- Быстрое достижение терапевтического эффекта;
- Возможность применения для экстренной помощи;
- можно вводить ЛС, разрушающиеся или плохо всасывающиеся в ЖКТ; (не зависит от еды)
- При В/В введении биодоступность составляет 100%

Недостатки

- Необходимость участия медперсонала,
- Необходимость стерилизации (Существует вероятность инфицирования пациента)
- Возможно развитие осложнений (гематомы, тромбоз), возможно повреждение сосудов и нервов
- При в/м и п/к введении только часть ЛВ поступает в системный кровоток
- Скорость всасывания зависит от капиллярного кровотока (в/м)
- Подкожное введение ЛВ способствует их постепенному поступлению в кровь (Неэффективность при нарушениях местного кровообращения, например при шоке (П/К))

Ингаляционное введение

- Используется в первую очередь для купирования приступов и лечения бронхиальной астмы
- Возникают эффекты, связанные как с местным, так и с системным действием ЛВ
- Позволяет ускорять время всасывания, обеспечивать избирательность действия на дыхательную систему
- При ингаляционном введении поступающие в легкие ЛВ всасываются быстро, главным образом за счет пассивной диффузии
- Ингаляционно ЛВ вводят в виде аэрозолей, порошков, газов. Применяются специальные системы доставки (дозированные аэрозольные ингаляторы, небулайзеры и др.).

Чрезкожное введение

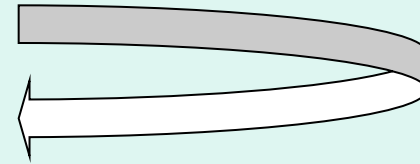
Кожа- естественный барьер, защищает тело от воздействий внешней среды. Защита обеспечивается путем создания многослойного труднопреодолимого барьера, который удерживает чужеродные вещества от их проникновения во внутреннюю среду.

- ❖ При накожном нанесении большинства препаратов всасывание ЛВ в кровь и системное действие отсутствуют. Они оказывают местное действие
- ❖ Разработаны **трансдермальные** терапевтические системы, которые обеспечивают развитие системных эффектов.
- ❖ К другим способам чрезкожной доставки ЛВ относятся электрофорез, лазерное излучение, липосомы, мицеллы, ультразвук и магнитные поля.

Всасывание лекарственных средств

Всасывание (абсорбция) – процесс поступления ЛС из места введения в кровеносную и/или лимфатическую систему.

Всасывание зависит:



- от пути введения ЛС
- от лекарственной формы и физико-химических свойств ЛС
- от растворимости ЛС в тканях и в месте введения
- от скорости кровотока в этих тканях и в месте введения

МЕХАНИЗМЫ ВСАСЫВАНИЯ

Процесс всасывание представляет собой преодоление лекарственными средствами липопротеиновой плазматической мембраны клеток. В кишечнике – это один слой эпителия, при всасывании с поверхности кожи – несколько клеточных слоев.

Основные механизмы всасывания:

- **Пассивная диффузия**, свойственная липофильным лекарственным веществам. Не требует затрат энергии, происходит по градиенту концентрации ЛС – из зоны с большей концентрацией в зону с меньшей концентрацией. (наиболее распространенный механизм всасывания ЛС).
- **Облегченная диффузия**. Не требует затрат энергии, всасывание происходит по градиенту концентрации, но с участием переносчиков (преимущественно АТФ)

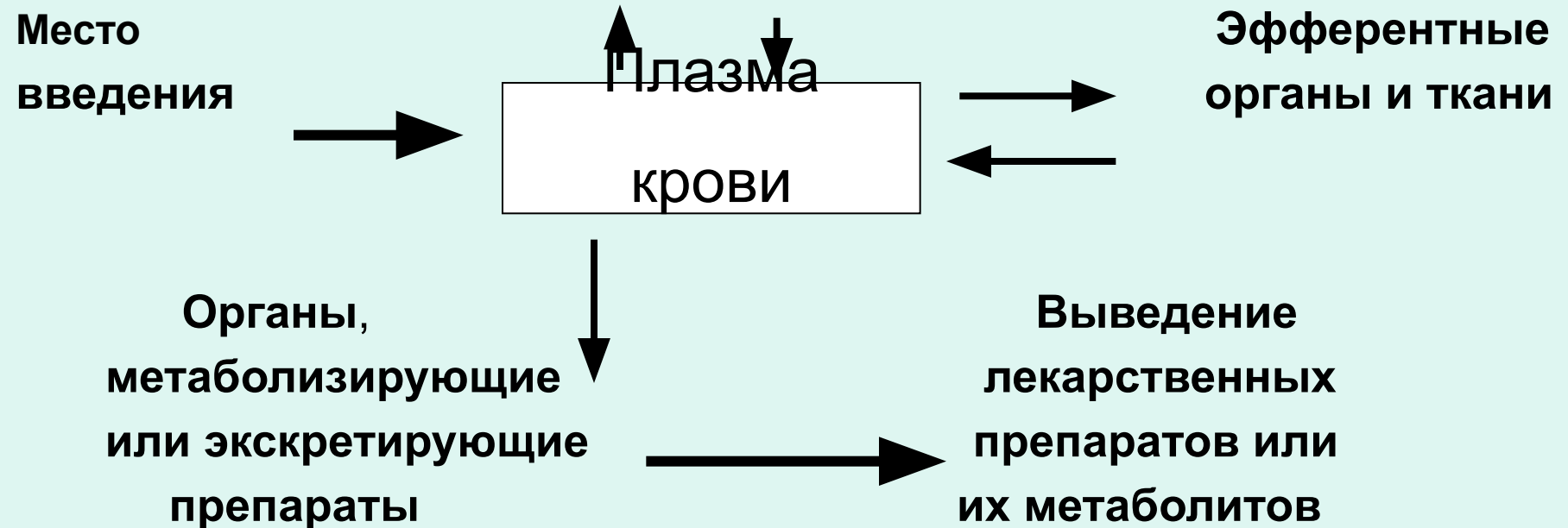
МЕХАНИЗМЫ ВСАСЫВАНИЯ

- **Активный транспорт** происходит против градиента концентрации (в сторону большей концентрации) с затратами энергии на перемещение ЛС через клеточную мембрану
- **Фильтрация** через поры клеточной мембраны с током воды в зависимости от гидростатического и осмотического давления (характерна для гидрофильных лекарств).
- **Пиноцитоз** – происходит инвагинация клеточной мембраны с образованием вакуоли, которая мигрирует к противоположной стороне мембраны.

Распределение ЛС в организме -

это накопление и проникновение лекарственного вещества в различные ткани, органы и жидкие среды организма.

белки и др.
транспортные
системы крови



Распределение ЛС в организме

- Объем распределения ЛВ определяется степенью его захвата органами и тканями из плазмы крови.
- Знание объема распределения позволяет оценить доступность внеклеточных и внутриклеточных областей для ЛВ, помогает при выборе пути введения и дозирования препарата.
- Так, ЛВ с маленьким объемом распределения (гидрофильные ЛС –аминогликозиды, антибиотики, блокаторы гистаминовых H₂-рецепторов) распространяются только во внеклеточном пространстве, но не проникают в мозг и другие органы, ограниченные гистогематическими барьерами.

Липофильные ЛВ (фторхинолоны, дигитоксин)- имеют большой объем распределения быстро распределяются по всему организму, одинаково хорошо проникая во внеклеточное и внутриклеточные области.

Факторы, влияющие на распределение ЛС

- Способ введения лекарственного препарата
- **Интенсивность кровообращения в органе или ткани**
- Химическая природа ЛВ (липофильность и ионизация) и связанная с ней возможность препарата проникать через мембраны
- **Связывание с белками плазмы крови**
- **Гистогематические барьеры**
- Накопление в жировой ткани и других депо
- Конкурентное взаимодействие данного лекарственного вещества с другими экзо- или эндогенными молекулами

Липофильность и ионизация

Стенка кров. сосудов – липидопористая мембрана. Через поры капилляров из крови в межклеточное пространство проходят растворимые в воде (гидрофильные) соединения. Но они не проникают в клетку через ЦПМ.

ЦПМ – двойной слой фосфолипидов с включением белков – хорошо пропускает липофильные вещества.

ЦПМ – плохо пропускает ионизированные полярные вещества. Они прежде должны видоизмениться, прежде чем проникнуть через мембрану.

Гистогематические барьеры (ГГБ)

Из крови ЛС поступают в органы. Ограничивают поступление препаратов в ткани ГГБ. Основными барьерами являются:

- Гематоэнцефалический барьер (ГЭБ)
- Гематоофтальмический барьер
- Гематотестикулярный
- Гематофолликулярный

- Плацентарный барьер
- Эпителий молочных желез

Особенность поступления ЛВ через гематоэнцефалический барьер (ГЭБ)

Благодаря **ГЭБ** осуществляется контроль поступления молекул из кровотока в ЦНС и цереброспинальную жидкость

Могут проникать:

- Липофильные лекарственные вещества,
- Низкомолекулярные вещества (преимущественно неорганические ионы)
- ЛВ, имеющие специальные переносчики (транспортные системы)
- **Проницаемость ГЭБ возрастает** при воспалении мозговых оболочек, при черепно-мозговых травмах.
- **Непроходим** для гидрофильных ионизированных веществ.

Гематофтальмический барьер

находится между кровью капилляров и внутриглазной жидкостью в камерах глаза и обеспечивает постоянство химического состава водянистой влаги.

- Избирательно проникают: белки, аминокислоты, аскорбиновая кислота, в меньшей степени электролиты
- **Хорошо** проникают в среды глаза липофильные соединения (неизбирательно по градиенту концентрации путем диффузии)
- **Непроходим** для гидрофильных ионизированных веществ

Гематофолликулярный барьер

Формируют тека-клетки созревающего фолликула, фолликулярного эпителия и его базальной мембраны. Не существует прямого контакта между фолликулярной жидкостью и яйцеклеткой.

Известно, что существуют специфические транспортные системы, осуществляющие избирательный перенос ряда лекарственных веществ через гематофолликулярный барьер, однако в настоящее время классифицировать эти вещества затруднительно.

Вероятно, путем диффузии через гематофолликулярный барьер могут поступать липофильные соединения.

Гистогематические барьеры

Плацентарный барьер разделяет кровообращение матери и плода

- К плоду поступают не связанные с белками, липидорастворимые лекарственные средства с молекулярной массой 1 кДа.
- **Не проникают** четвертичные азотистые соединения и высокомолекулярные вещества (плазмозаменители, гепарин, инсулин).

Некоторые ЛС (дигитоксин, фтивазид) накапливаются в тканях плода, создавая концентрации в 2 раза больше, чем в крови матери.

Связывание ЛС с белками крови и тканей

- Большинство ЛВ находится в плазме крови в связанном виде. Слабые кислоты связываются с альбуминами, слабые основания – с кислыми α_1 -гликопротеинами и липопротеинами. Более чем на 90% с белками связываются анаприлин, дифенин, НПВС, аминазин, галоперидол, хлозепид, сибазон, трициклические антидепрессанты, дигитоксин, фуросемид. Специфические транспортные белки есть у витаминов, гормонов, ионов железа. **Степень связывания с белками плазмы влияет на объем распределения ЛВ и скорость наступления терапевтического эффекта.**
- ЛВ, находящееся в связи с белком лишено фармакологической активности (терапевтической активностью обладает только свободная фракция)
- ЛС могут конкурировать за связь с белками между собой и естественными метаболитами организма, повышая вероятность развития побочных эффектов.

ВЫВЕДЕНИЕ (ЭЛИМИНАЦИЯ) ЛЕКАРСТВЕННЫХ СРЕДСТВ

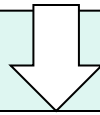
- **Элиминация** (лат.elimino-выносить за порог, удалять) – процесс удаления ЛС из организма.

Элиминация складывается из двух процессов:

Метаболизма (от греч. –metabole-перемена, изменение), или **биотрансформации** (от греч. bios-жизнь, лат. transformatio-видоизменение),

Экскреции
(от лат.excretio-выделение)

Биотрансформация ЛС



Комплекс физико-химических и биохимических превращений ЛС, протекающий в организме, приводящий к изменению структуры исходного соединения.

В процессе реакций ЛВ переходят в более полярные растворимые в воде метаболиты, чем исходные ЛС, что ускоряет их выведение из организма через почки. /метаболиты меньше подвергаются энтерогепатической циркуляции (выведение с желчью в кишечник и повторное всасывание в кровь) и реабсорбции в почечных канальцах/

Без биотрансформации одна терапевтическая доза снотворного Этаминала могла бы находиться в организме 100 лет.

Метаболические превращения лекарств происходят в

Печень –
95%

Кишечник,
почки, легкие,
кожа, плазма
– 5%

Биотрансформация ЛС

В основе биотрансформации ЛС лежат химические реакции. Выделяют 2 типа реакций превращения ЛС в организме: **несинтетические и синтетические**

НЕСИНТЕТИЧЕСКИЕ РЕАКЦИИ -

(фаза I биотрансформации - метаболическая трансформация)

реакции

ферменты

Окисление: (адреналин)

Цитохром Р-450, НАДФ

Восстановление: (преднизолон)

Нитрозоредуктазы, азоредуктазы

Гидролиз: (новокаин, аспирин)

эстеразы, амидазы,

фосфатазы

Происходит изменение химической структуры ЛС

Метаболиты, образующиеся в результате биотрансформации ЛВ обычно обладают **меньшей активностью**. В настоящее время выпущен ряд препаратов, которые в результате реакций метаболической трансформации **повышают** свою **активность**

Пролекарства – (предшественники) –сами не активны, становятся активными веществами только в том случае, когда попадают в организм, в процессе метаболизма

В результате метаболизма превращаются в активные вещества: - ДОФА – в дофамин, эналаприл– в эналаприлат.

Биотрансформация ЛС

СИНТЕТИЧЕСКИЕ РЕАКЦИИ

(фаза II метаболизма)

- реакции **КОНЪЮГАЦИИ** (соединения)

ЛВ взаимодействует с эндогенным веществом:

глюкуроновой, серной, уксусной кислотами, глицином, глутатионом, метильной и ацетильной группами и др.

Препараты: норадреналин, морфин, парацетамол, салициловая кислота и др.

Последствия биотрансформации ЛС

*В результате биотрансформации не только изменяются химическое строение и активность **лекарственных средств**, но и сами лекарства оказывают значительное влияние на функцию **микросомальных ферментов**, участвующих в их метаболизме*

- **Индукторы** ферментов – ускоряют биотрансформацию

В настоящее время известно более 300 ЛС со свойствами индукторов (**Барбитураты (фенобарбитал), диазепам, рифампицин, кофеин, этанол и др,**)

- **Ингибиторы** ферментов – замедляют биотрансформацию (**Лидокаин, Циметидин, Хлорамфеникол (левомицетин), Тетрациклин, эритромицин**)

ЭКСКРЕЦИЯ ЛВ или их метаболитов

ЛС и их полярные метаболиты выводятся из организма с мочой, калом, выдыхаемым воздухом, секретами желез.

- **Путем почечной экскреции** удаляются преимущественно гидрофильные ЛВ или их метаболиты (они хорошо растворяются в воде). Основные механизмы почечной экскреции включают клубочковую фильтрацию, канальцевую секрецию, канальцевую реабсорбцию.
- **Слюнные железы** выделяют ЛС путем диффузии и активной секреции. **Экскреции слюнными и потовыми** железами подвергаются йодиды, бромиды, препараты железа, барбитураты, салицилаты, сульфаниламиды, некоторые антибиотики.
- **Слезными железами** выводятся сульфаниламиды и антибиотики, что находит применение в офтальмологии

- **С калом** выводятся вещества, не всосавшиеся в кишечнике (сульфиды тяжелых металлов), а также экскретированные с желчью и стенкой кишечника.
- **Легкие** выводят летучие вещества и газы (закись азота, эфир, фторотан, спирт этиловый)
- **Бронхиальные железы** выводят анионы йода, брома, камфору.
- **В полость желудка** выделяется морфин
- **Экскреция в желчь** происходит через мембраны гепатоцитов путем фильтрации (глюкоза, ионы) и активной секреции (дигоксин, ампициллин, рифампицин, тетрациклин, эритромицин). Концентрация в желчи препаратов, подвергающихся секреции, в 10-100 раз выше, чем в крови.
- **Молочные железы** выделяют разнообразные ЛС, которые поступают в грудное молоко (антикоагулянты, антибиотики, карбамазепин).

Элиминацию ЛС характеризует ряд фармакокинетических параметров:

- **Константа скорости элиминации** – это часть лекарственного вещества, которая должна элиминировать за единицу времени (вычисляется в %)
- **Период полуэлиминации** – время, за которое концентрация ЛВ в крови снижается наполовину (на 50% от исходного уровня) – $T_{1/2}$
- **Клиренс** – (англ. clearance- очищение)- это объем крови или плазмы, очищающийся от лекарственного вещества за единицу времени (в результате биотрансформации, выведения с желчью и мочой, вычисляется в мл/мин/кг)

**ФАРМАКОДИНАМИКА,
ЕЕ СОДЕРЖАНИЕ И
ПРАКТИЧЕСКОЕ ЗНАЧЕНИЕ**

ФАРМАКОДИНАМИКА (от греч. –pharmakon -лекарство и dinamis - сила, действие)

Изучает:

- Фармакологические эффекты
- Механизмы действия лекарственных веществ
- Побочное действие лекарственных веществ
- Реакции организма при повторном и при комбинированном применении лекарств

Виды действия ЛВ

- Местное
- Рефлекторное
- Резорбтивное (лат.resorbeo- поглощаю)
- Прямое и косвенное
- Избирательное и неизбирательное
- Обратимое и необратимое

Фармакологические эффекты ЛВ

- ❑ **Основные (главные)**
- ❑ **Побочные** – дополнительные, нежелательные эффекты

Виды фармакотерапии

- ❑ **Этиотропная** (от греч. aetia–причина и tropos–направление) – устранение причины болезни: применение противомикробных средств при инфекционных заболеваниях
- ❑ **Патогенетическая** (от греч.pathos-болезнь и genesis-происхождение) – воздействие на патогенетические механизмы заболеваний: назначение НПВС при ревматических заболеваниях
- ❑ **Симптоматическая** – устранение или уменьшение отдельных проявлений болезни: использование жаропонижающих
- ❑ **Заместительная** – восполнение недостающего количества естественных метаболитов организма: применение витаминных, гормональных средств, железа, кальция

Механизмы действия ЛВ

Основные понятия:

Специфическое взаимодействие молекул ЛВ с биомолекулами субстрата.

Комплементарность - структурное соответствие молекул-партнеров.

Вторичные посредники (мессенджеры): цАМФ, цГМФ, ионы Са и др.- промежуточные соединения,

участвующие во внутриклеточных процессах.

Рецепторный механизм действия ЛВ

Рецептор – воспринимающий аппарат клетки- связь с лигандами – **белковые макромолекулы разной структуры** – мембранные и цитозольные.

Мембранные:

- 1 тип** – М-холинорецепторы, адренорецепторы- сопряжены с вторичными передатчиками через G-белки.
- 2 тип** – Н-холинорецепторы, ГАМК_A- рецепторы, глутаматные рецепторы, сопряжены с ионными каналами и регулируют их функцию.
- 3 тип** – рецепторы инсулина - осуществляют контроль функции эффекторных органов.

Цитозольные – для стероидных гормонов контролируют синтез ДНК и белков.

Рецепторный механизм действия ЛВ

- По отношению к рецепторам ЛС обладают аффинитетом (лат. –родственный) и внутренней активностью.

Сродство определяется структурной комплементарностью молекул рецептора и лиганда. **Лиганды** – эндогенные вещества, молекулы которых специфически взаимодействуют с молекулами-мишенями. Лиганд несет химический сигнал.

ЛС (в зависимости от выраженности аффинитета и наличия внутренней активности) разделяют на 2 группы:

- **Агонисты** (греч. agonistes –соперник, agon –борьба), или миметики (греч. mimeomai – подражать) – вещества с умеренным аффинитетом и высокой внутренней активностью.
- **Антагонисты** (греч. antagonisma –соперничество, anti-против, agon-борьба) или блокаторы- с высоким аффинитетом

Ферментный механизм действия ЛВ

ЛВ - активаторы ферментов:

теофиллин,
сосудорасширяющие средства, содержащие NO –
активируют
Гуанилатциклазу –
ГТФ – цГМФ
расширение сосудов

ЛВ как ингибиторы ферментов:

АЦХ-эстеразу ингибируют:
прозерин, физостигмин;
МАО – ниаламид,
АПФ – каптоприл, эналаприл и др.;
ЦОГ - НПВС

ЛВ как регуляторы ионных каналов

Активаторы К-каналов:

- миноксидил, diazepoxid – расширяют сосуды;

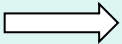
Блокаторы потенциалзависимых К-каналов:

- амиодарон, орнид – противоаритмическое действие;

ЛВ как регуляторы ионных каналов

Блокаторы Са-каналов:

Нифедипин, верапамил, дилтиазем и др.

- Нарушают входение Са⁺⁺ в клетку через потенциалзависимые Са-каналы  расслабляется гладкая мускулатура стенки сосудов и миокарда

Противоаритмическое, антигипертензивное, противоишемическое действие.

Реакции организма на повторные введения ЛС и внезапной отмене

- **Привыкание (или толерантность):** быстрое ослабление фармакологического эффекта: (барбитураты, транквилизаторы, наркотики, мочегонные, антигистаминные)
- **Феномен ускользания (тахифилаксия);**
(эфедрин, адреналин, октадин, празозин)
- **Кумуляция (накопление)–** задержка инактивации:
Материальная (физическая)- накопление ЛВ в плазме,
Функциональная – сохранение и суммация эффектов ЛС
(соли металлов, сердечные гликозиды, витамины А, Д, фенобарбитал, антикоагулянты, стероиды, спирт)
- **Сенсибилизация –** повышение чувствительности к препаратам при повторном введении. **Аллергич. реакция.**
(антибиотики, нейролептики, местные анестетики и др.)

Продолжение

¥ Лекарственная зависимость:

Физическая, психическая

(психотропные средства: наркотики, транквилизаторы, снотворные, амфетамины и др.)

- Эйфория
- Пристрастие (наркомания)
- Абстиненция (синдром воздержания) после отмены препарата;
- Синдром отмены — угнетение функции органа: гипо- функция надпочников после отмены ГК;
- Феномен отдачи — обострение болезни: бессонница после отмены снотворных, повышение АД — после отмены гипотензивных средств.

Взаимодействие ЛС при совместном применении

- Взаимодействием ЛС называется явление, когда одновременное применение двух или более препаратов дает эффект, который отличается от эффекта каждого из них в отдельности

Взаимодействие ЛС при совместном применении

А. Фармацевтическое взаимодействие ЛВ

или фармацевтическая несовместимость (при приготовлении лекарственных форм)

В. Фармакологическое (Физиологическое) взаимодействие

Фармакокинетическое взаимодействие ЛВ -

взаимодействие ЛВ друг с другом при всасывании, транспорте, в процессе биотрансформации и выведения. Результатом является изменение концентрации препарата.

Фармакодинамическое взаимодействие ЛВ

взаимодействие ЛВ друг с другом на уровне рецептора и других механизмов действия, которое не приводит к изменению их биодоступности.

Эффекты при совместном приеме ЛС

Взаимодействие препаратов может привести к:

- Усилению действия одного лекарственного средства другим – **СИНЕРГИЗМУ** (греч. synergos – действующий вместе) – однонаправленное действие двух препаратов
- **Суммация** (суммированный синергизм)- (если комбинация двух ЛС дает эффект, равный простой арифметической сумме эффектов каждого из них: $AB=A+B$)
- **Потенцирование** – действие комбинации превышает арифметическую сумму эффектов комбинируемых препаратов ($AB>A+B$)
- **Аддитивное действие** – эффект комбинации двух препаратов меньше их суммы, но больше, чем эффект каждого из них : $A < AB > B$
- Уменьшение или полное устранение действия одного препарата другим - **АНТАГОНИЗМ**

Антагонизм-взаимодействие ЛС, приводящее к ослаблению или устранению фармакологических эффектов

1. Физический антагонизм – уменьшение всасывания в кровь и резорбтивного действия
2. Химический антагонизм
3. Физиологический (функциональный) антагонизм:
 - ✓ **Прямой (конкурентный) антагонизм**- ЛП действует на одни и те же клетки, но в противоположном направлении.
 - ✓ **Непрямой (косвенный)**- ЛП действуют на различные клетки

Односторонний

Двусторонний

Побочные эффекты ЛС – классификация

(ПДЛ- побочные действия лекарств), ПЭЛ- побочные эффекты лекарств, НПР- неблагоприятные побочные реакции)

¥ типа А, зависящие от ФД препарата:

75% всех НПР, от терапевт. дозы (сухость во рту от Холиноблокаторов, изъязвление желудка от НПВС, угнетение цнс от клонидина.

¥ типа Б, иммунно-аллергической природы:

25%, не зависят от дозы, появляются при повторном применении, неожиданны, опасны (аспириновый бронхоспазм, крапивница, отек слизистых, анафилактический шок и пр. – от антибиотиков).

¥ типа С, возникающие при длительном применении (осложнения фармакотерапии)

Общее токсическое действие ЛС (нейро-, ото-, нефро-, гемато-, гепато-, токсические эффекты; лекарственная зависимость, кумуляция, толерантность и др. от различных ЛС).

Побочные эффекты ЛС – классификация продолжение

¥ типа Д, или отсроченные ПР:

- Канцерогенное (бластомогенное)
- Мутагенное: мутации генов от ЛС (повреждение ДНК), проявляются в последующих поколениях, стойко закрепляются, могут передаваться по наследству.
- Дефекты репродуктивной системы

Побочные эффекты ЛС – отрицательное влияние ЛС на плод

- **Эмбриотоксическое действие:** повреждение неимплантированной бластоцисты (1-3 недели), (аспирин, барбитураты, антиметаболиты, сульфаниламиды и др.) – гибель эмбриона и выкидыш.
- **Тератогенное:** с 3 по 10-12 неделю беременности, нарушение дифференцировки тканей, пороки развития разных органов. (цитостатики, гормоны, психотропные, противоэпилептические средства).

Побочные эффекты ЛС – отрицательное влияние ЛС на плод

- **Фетотоксическое действие:** отриц. действие ЛС на созревающий или зрелый плод (с 3-4 мес.), (β -адреномиметики - нарушение ритма сердца, антибиотики-аминогликозиды - ототоксический эффект; антикоагулянты – кровотечение у плода; гипотензивные средства – гипотрофия плода; алкогольный синдром плода у пьющей матери, и др.) – повышение смертности.
- **На новорожденного:**
через молоко матери (спирт, АБ, антигипертензивные, радиоактивные средства, препараты йода, атропин, тефиллин)