

# Лекция № 2

Общая фармакология

## Фармакокинетика

- Всасывание  
(адсорбция)
- Распределение
- Биотрансформация
- Выведение  
лекарства

## Фармакодинамика

- Фармакологические  
эффекты лекарства
- Механизм действия  
лекарства
- Взаимодействие  
лекарств

# Пример:

- Фармакокинетика валидола- эффект наступает через 2-3 минуты после сублингвального применения и длится 30 минут
- Фармакодинамика валидола- раздражает холодовые рецепторы ротовой полости, вызывает рефлекторное расширение коронарных артерий, увеличивает приток крови к сердцу, снимает боль в сердце

Пути введения  
лекарств

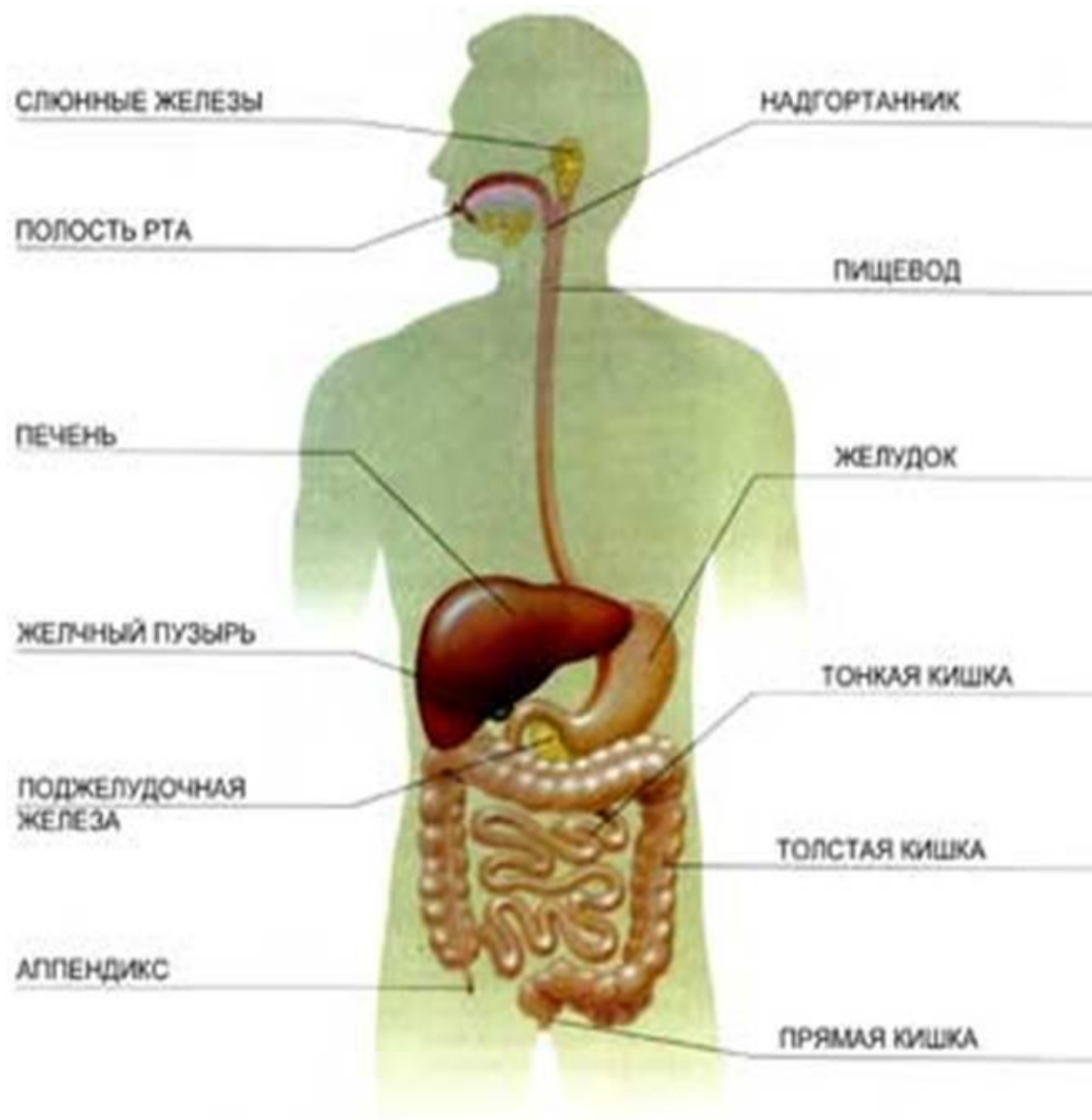
```
graph TD; A[Пути введения лекарств] --> B[Энтеральные (через ЖКТ)]; A --> C[Парентеральные (минуя ЖКТ)]; B --> D["• Пероральный  
• Сублингвальный  
• Ректальный"]; C --> E["• Инъекционный  
• Ингаляционный  
• Накожный"];
```

Энтеральные  
(через ЖКТ)

- Пероральный
- Сублингвальный
- Ректальный

Парентеральные  
(минуя ЖКТ)

- Инъекционный
- Ингаляционный
- Накожный



# Пероральный путь- вводят

большинство лекарств (для планового лечения)

- Прост, удобен для пациента, не требует участия мед.персонала
- Нетравматичен
- Не требует стерильности
- Оптимально принимать лекарства - за 30 минут до еды или через 2 часа после еды (кроме особых случаев), запивать  $\frac{1}{2}$ -1 стаканом воды (кроме особых случаев)
- Лекарства медленно всасываются- эффект развивается через 30-120 минут
- Лекарства частично разрушаются пищеварительными соками, в печени
- Не пригоден для оказания быстрой помощи
- Не пригоден при рвоте, нарушении глотания, часто у детей
- Л. Могут раздражать ЖКТ, вызывать гастрит, язву.

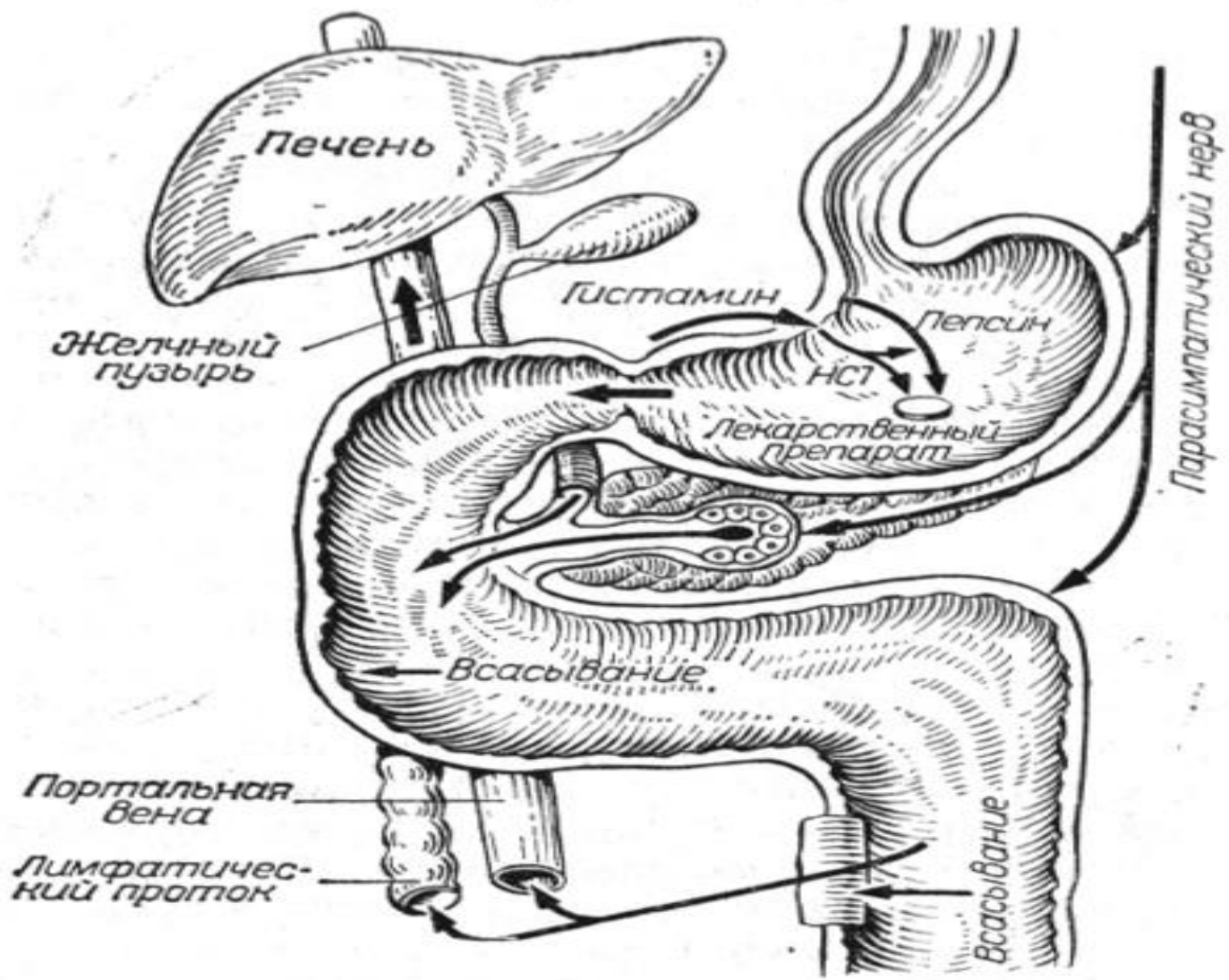


Рис. 11. Энтеральный путь введения лекарственных препаратов.

-Л. принятое натошак действует  
быстрее

- Пища, другие Л. могут  
уменьшать(усиливать) действие  
Л.

- Болезни желудка и кишечника  
замедляют (уменьшают)  
всасывание Л. и действие их  
снижается



# Сублингвальный путь -нитроглицерин, валидол, глицин и др.

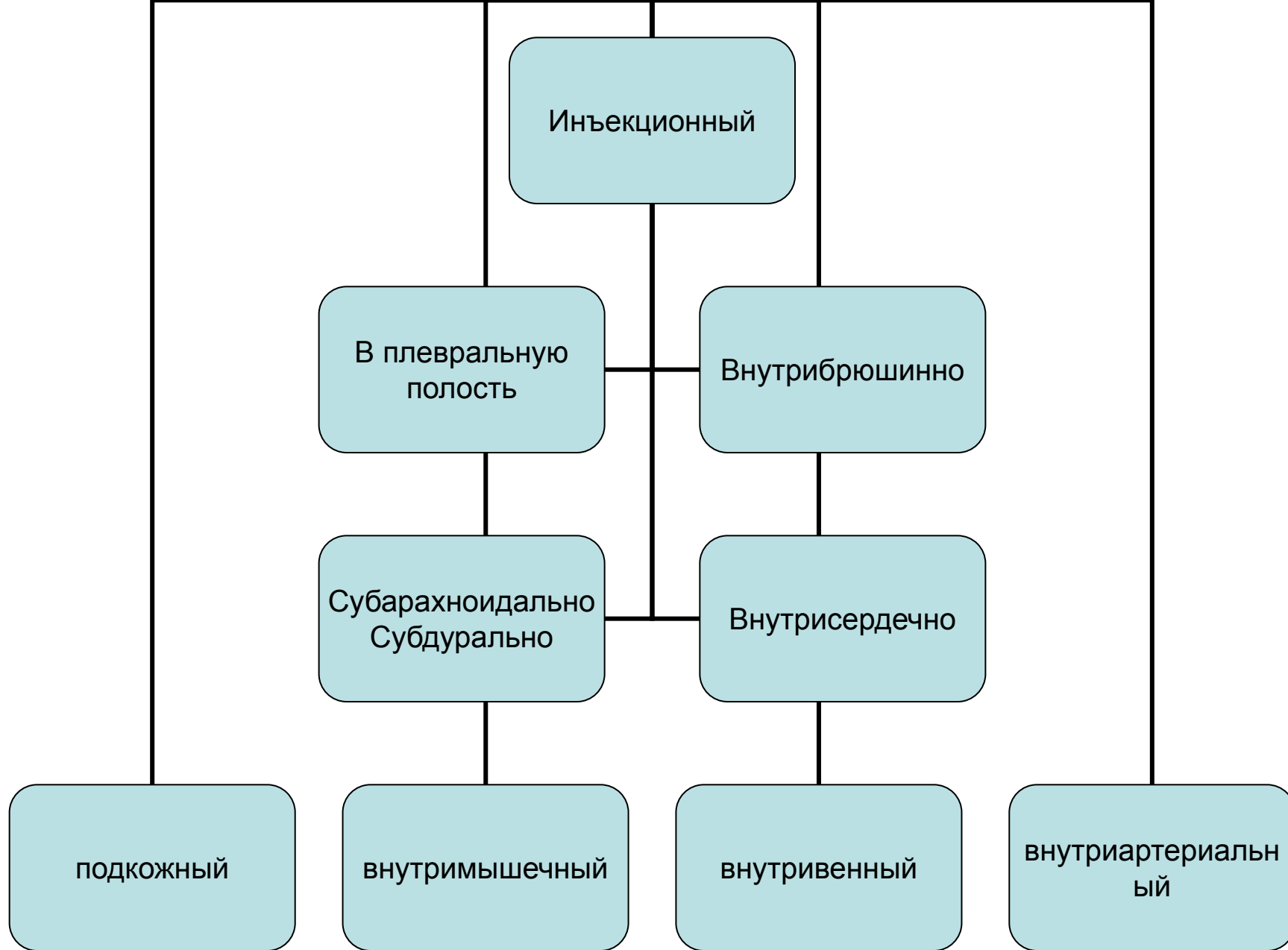
- Всасывается в кровь, минуя желудок и печень
- эффект наступает быстро- через 2-20 минут-часто используют для экстренной помощи
- Не разрушается в ЖКТ и печени и не раздражает их
- Не все лекарства хорошо всасываются в кровь в ротовой полости
- Могут раздражать слизистую оболочку ротовой полости

**Ректальный путь** введения – свечи и лекарственные клизмы для местного действия на прямую кишку (геморрой, трещина прямой кишки, запор) и для общего действия на весь организм (обезболивание и др)

- ЛС быстро всасывается в кровь, минуя желудок, а с нижней трети прямой кишки минуя и печень
- Не раздражает желудок
- Можно при рвоте, при нарушении глотания, детям
- У некоторых пациентов возможны психологические трудности в связи с введением в прямую кишку ЛС

**Ингаляционный** — для местного действия на бронхо-легочную систему-аэрозоли ( при бронхите, БА и др) и для общего действия – наркозные средства (газы и летучие жидкости)

- Легко дозируются
- Быстро всасываются в кровь- **эффект быстрый через 3-10 минут**
- Не разрушаются в печени
- Чувствительность к лекарствам легочной ткани ограничивает применение большинства лекарств ингаляционно
- Взрывоопасность аэрозольных балончиков
- Бронхи должны быть проходимы (наличие слизистых пробок в бронхах - препятствует действию лекарства)



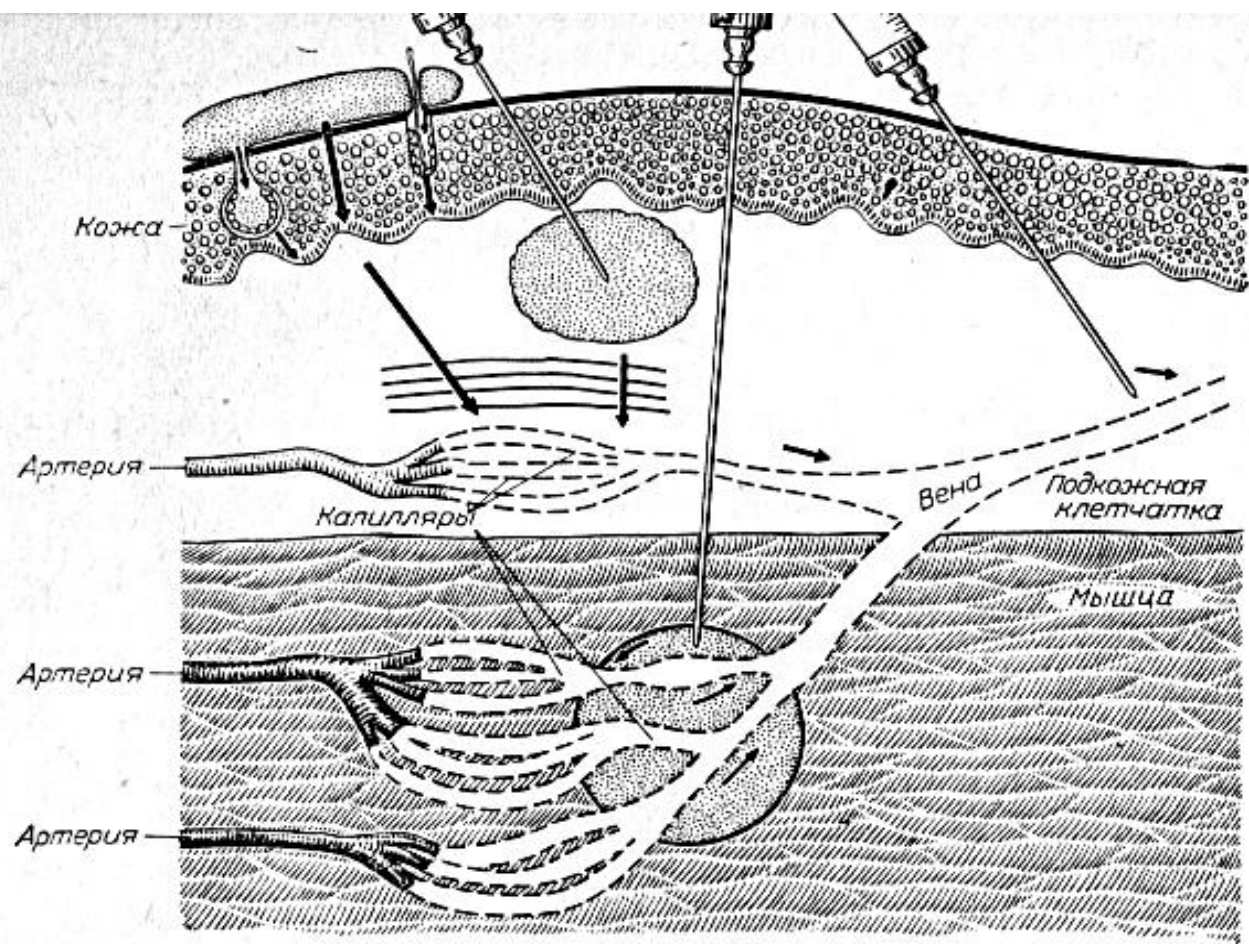


Рис. 10. Схема парентеральных путей введения лекарственных препаратов (на кожу, под кожу, в вену, в мышцу). Стрелкой показано прохождение веществ через клеточные мембраны.

# Подкожный путь- водные и масляные растворы, суспензии- для длительного действия лекарства – плановое лечение

- Эффект развивается медленно- через 30-120 минут
- В п/к клетчатке образуется депо лекарства, откуда оно всасывается в кровь
- Эффект продолжается долго 10 и более часов, лет  
(норплант, тетурам)



# Внутримышечный путь введения

- Эффект развивается через 10-15 минут (водные растворы), через 30 минут (масляные растворы и суспензии)
- Новокаин (лидокаин) замедляют всасывание лекарств !!!
- Масляный раствор надо нагреть
- Суспензию надо взболтать
- При шоке (коллапсе) всасывание лекарств из места введения в кровь замедляется !!!

# Внутривенный путь – действие Л «на конце иглы»

В/в путь введения Л применяют:

- Для оказания экстренной помощи
- Для лечения тяжелых больных
- Для лечения больных в бессознательном положении
- При рвоте ,
- При нарушении глотания (например вследствие инсульта)
- Если лекарство при другом пути введения неэффективно ( маннит, цититон, строфантин и др)



```
graph TD; A[Внутривенно  
Лекарства вводят] --- B[Струйно медленно]; A --- C[Струйно быстро  
(болюсно)]; A --- D[Капельно];
```

Внутривенно  
Лекарства вводят

Струйно  
медленно

Струйно быстро  
(болюсно)

Капельно

# Биотрансформация = метаболизм лекарств

- Это биохимическое превращение лекарства в менее активное, менее токсичное, водорастворимое вещество, которое легко выводится из организма.
- Биотрансформация Л на 90% происходит в клетках печени – гепатоцитах под действием микросомальных ферментов.
- 10 % - в кишечнике, в почках, в легких

# Т.о. В результате биотрансформации

Образуется **метаболит** – вещество менее активное, менее токсичное, чем исходное лекарство.

**Важно!** Не все Л. Проходя через печень подвергаются биотрансформации.

Некоторые Л проходя через печень остаются в активном состоянии и также выводятся. Например, фурадонин – для лечения инфекции мочевых путей.

Редко, Л в результате биотрансформации превращается в более токсичное вещество.

Например, кодеин – в морфин

# Факторы, влияющие на биотрансформацию:

1. Возраст (у детей незрелые ферменты)
2. Пол (у женщин меньше ферментов)
3. Заболевания печени (гепатит, цирроз)
4. Заболевания сердечно-сосудистой системы и других систем
5. Национальность
6. Индивидуальные особенности организма
7. Доза лекарства

Распределение лекарства в организме может быть равномерным или неравномерным.

Распределение (действие) лекарства зависит от:

- растворимости лекарства в воде или жире
- размера молекул лекарства
- степени связывания лекарства с белками крови (альбумином)

# Основные пути выведения ЛВ из организма

ПУТИ ВЫВЕДЕНИЯ	МЕХАНИЗМЫ ВЫВЕДЕНИЯ
С мочой	Клубочковая фильтрация, Активная канальцевая секреция
С желчью	Активный транспорт, пассивная диффузия
Через кишечник	Пассивная диффузия, желчная секреция
Со слюной	Пассивная диффузия, активный транспорт
Через легкие	Пассивная диффузия
С потом	Пассивная диффузия
С молоком	Пассивная диффузия, активный транспорт

# Основные понятия фармакодинамики:

1. Фармакологический эффект
2. Виды действия
3. Механизм действия лекарств
4. Комбинированное действие лекарств (взаимодействие лекарств)
5. Изменение действия лекарств при повторном введении
6. Дозирование лекарств
7. Виды побочного действия лекарств



- Фармакологический эффект (ФЭ) - реакция организма на введение лекарства (изменение функций органов и систем организма)

Например: - повышение АД (гипертензивный)

- снижение АД (гипотензивный)

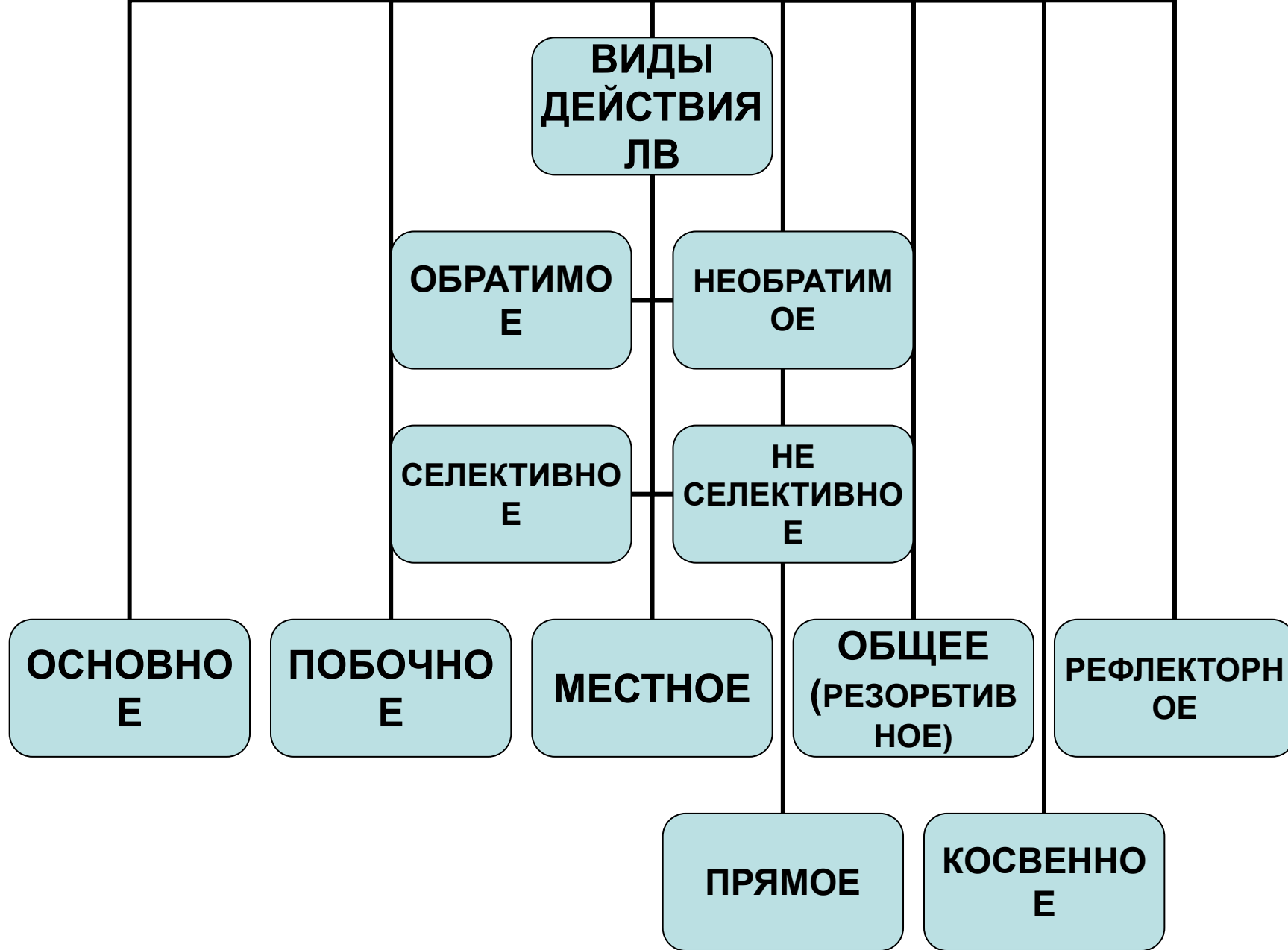
- снижение температуры

(гипотермический)

- уменьшение боли

(анальгезирующий)

- расширение зрачка (мидриаз)



Целесообразность применения ЛВ при данном заболевании определяют:

- **Показания** к назначению - заболевания или состояния, при которых надо назначить данный препарат с лечебной целью
- **Противопоказания** к назначению – заболевания (состояния) при которых данный препарат назначать нельзя

**Механизм действия лекарства-**  
характеризует взаимодействие Л с организмом  
на уровне биомолекул.

**Механизм  
действия  
лекарств**

**Рецепторный**  
**(Взаимодействие  
с рецепторами)**

**Ферментный**  
**(антиферментный)**  
**(Изменение  
Активности  
Ферментов)**

**Влияние на  
Ионные  
каналы**  
**(изменение  
Проницаемости  
Клеточной  
оболочки  
Для ионов Na, K  
И др.0)**

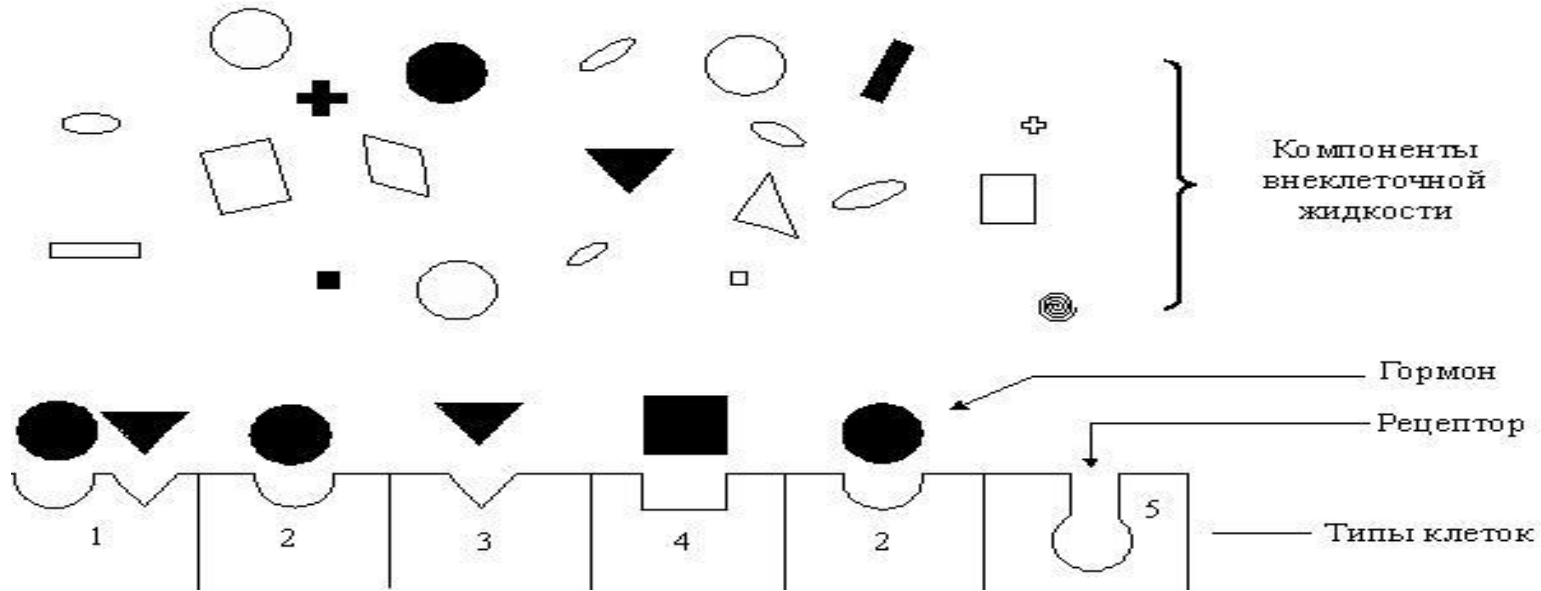
**Влияние на  
Транспортные  
системы**

М.д. большинства лекарств рецепторный-  
связан с действием их на  
специфические структуры клеточных  
мембран – рецепторы

# РЕЦЕПТОР

- Макромолекулы на клеточной мембране, с которыми взаимодействуют гормоны (ферменты, БАВ) и ЛВ
- ЛВ и рецепторы связываются между собой с помощью химических связей
- Взаимодействие рецепторов и ЛВ обратимо, за исключением некоторых ядов.

# Механизм действия гормонов



- Гормоны действуют на органы избирательно, это объясняется тем, что **клетки определенных органов содержат специальные образования - рецепторы**. Органы или клетки, на которые действует конкретный гормон, называют органами-мишенями или клетками-мишенями. Во внеклеточной жидкости содержится множество разнообразных соединений, но рецепторы узнают лишь очень немногие из них. Кроме того, рецепторы должны выбрать определенные молекулы из множества других, присутствующих в более высокой концентрации. На рисунке показано, что **каждая клетка может нести либо один тип рецепторов, либо несколько**.



# ТИПЫ РЕАЛИЗАЦИИ ГОРМОНАЛЬНОГО ДЕЙСТВИЯ

- **Мембранный тип.** При взаимодействии гормона с клеточной мембраной изменяется ее проницаемость для определенных веществ. Так под действием инсулина активируются системы транспорта глюкозы и она начинает активно проникать в клетку. Обычно такой тип действия сочетается с мембранно-клеточным.
- При **мембранно-клеточном типе** гормон не проникая в клетку, а влияет на ее обмен через своего посредника (вторичного мессенджера, первичный - сам гормон).
- **Цитозольный механизм (или ядерный)** свойственен липофильным белкам - стероидам. Они проникают через клеточную мембрану в цитозоль и соединяются с внутриклеточными рецепторами. Комплекс гормон-рецептор проникает в ядро клетки, где избирательно влияет на активность генома, это приводит к снижению или активации синтеза определенных ферментов, что приводит к изменению скорости или направления определенных реакций.
- **Смешанный тип** - присущ йодтиронидам (гормонам щитовидной железы).

- Рецепторы есть во всех клетках организма человека, например: холинорецепторы, адренорецепторы, опиатные рецепторы, инсулиновые рецепторы, гистаминовые и т.д
- Рецепторы выявлены не ко всем лекарствам
- Разные лекарства могут взаимодействовать с одними и теми же рецепторами на клеточных мембранах.

# Рецепторы и их подтипы

Рецепторы	Подтипы
А1-адренорецепторы	а1а, а1в, а1с
А2-адренорецепторы	а2а, а2в, а2с
Аденозиновые	А1, А2а, А2в, А3
Гистаминовые	Н1, Н2, Н3
Дофаминовые	Д1 Д2 Д3
В- адренорецепторы	В1, в2, в3
М-холинорецепторы	М1, М2, М3
Н-холинорецепторы	Мышечные, нейрональные
Опийные рецепторы	

# По механизму действия ЛВ на рецепторы , ЛВ делят:

- **Агонисты( миметики)**  
– Л, которые при взаимодействии с рецепторами, возбуждают их и вызывают фармакологический эффект.
- **Антагонисты (блокаторы)** – Л, связываются с рецепторами и препятствуют действию на них других веществ (гормонов, медиаторов, Л)

# Взаимодействие ЛВ

- Фармацевтическое – химическое взаимодействие до введения в организм при смешивании в ЛФ
- Фармакологическое – после введения в организм

# Синергизм – однонаправленное действие ЛВ

1. Сенситизирующее действие -(препарат усиливает действие другого, например: ГИК, С+ Fe
2. Аддитивное – ФЭ комбинации больше одного из компонентов, но меньше их суммы: в-а/м+ эуфиллин, НГ+ в-а/б
3. **Суммация** – эффект комбинации= сумме эффектов: фуросемид + урегит
4. **Потенцирование** – эффект комбинации > суммы эффектов: адреналин+ преднизолон

# Антагонизм - взаимное ослабление эффекта ЛВ

1. Химический – вступление в реакцию с образованием неактивного вещества
2. Физический – поглощение, например адсорбция
3. Физиологический – конкурентный антагонизм на уровне рецепторов органов -мишеней

# Изменения действия лекарства при повторных введениях

- **Кумуляция** – усиление эффекта ЛВ при повторном введении (может привести к проявлению токсических эффектов)

*материальная* — накопление ЛВ в виде связей с белками,

*функциональная* — накопление эффекта ЛВ, несмотря на его выведение)



**Толерантность** (привыкание) –  
снижение эффектов ЛВ при  
повторном применении в  
результате уменьшения  
всасывания, ускорения  
биотрансформации или  
выведения, а также снижения  
чувствительности рецепторов.  
Преодолевается увеличением  
дозы, что может вызвать  
**ИНТОКСИКАЦИЮ**

**Тахифилаксия** – быстрое  
ослабление эффекта, иногда  
сразу после первого введения,  
препарата (чаще при повторном  
применении в течение короткого  
промежутка времени)

## Лекарственная зависимость

(пристрастие) – непреодолимая потребность в повторных приемах препарата с целью улучшения самочувствия или преодоления явлений лишения (абстиненции)

Лекарственная  
зависимость

Физическая –

Психическая –  
нарушение сна,  
Настроения

Тяжелые  
физические  
Расстройства,  
угрожающие

ЖИЗНИ

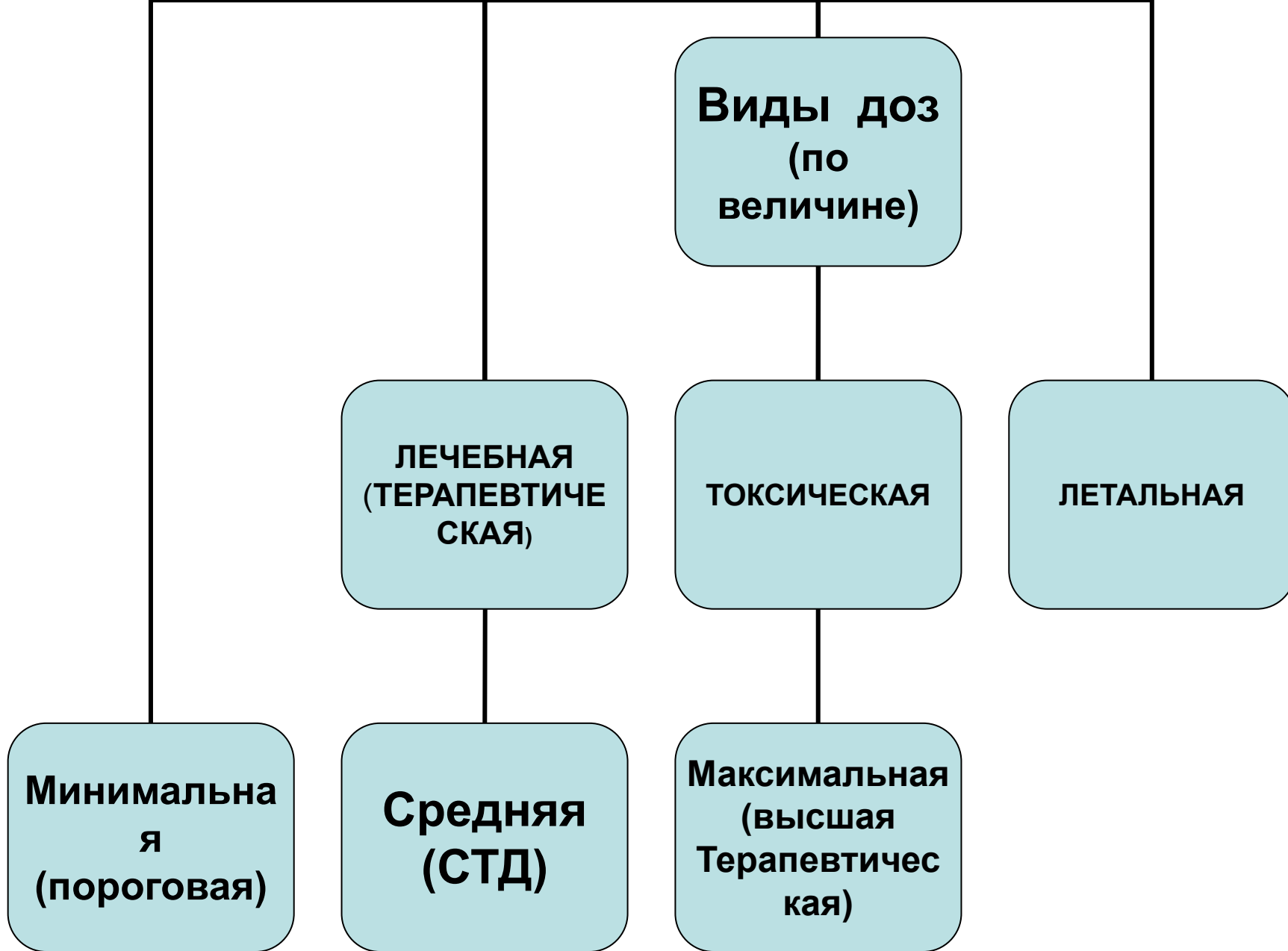
```
graph TD; A[Виды доз (по продолжительности)] --- B[Разовая]; A --- C[Суточная]; A --- D[Курсовая];
```

Виды доз  
(по  
продолжительнос  
ти)

Разовая

Суточная

Курсовая



**Виды доз  
(по  
величине)**

**ЛЕЧЕБНАЯ  
(ТЕРАПЕВТИЧЕСКАЯ)**

**ТОКСИЧЕСКАЯ**

**ЛЕТАЛЬНАЯ**

**Минимальная  
(пороговая)**

**Средняя  
(СТД)**

**Максимальная  
(высшая  
Терапевтическая)**

**Специальн  
ые  
дозы**

**Ударная доза**  
(начальная,  
однократная=  
2 разовым дозам)

**Доза  
насыщения**  
(начальная  
доза ЛВ,  
Способного к  
Кумуляции)

**Поддерживаю  
щая  
Доза**

# Дозы для детей

1. Доза для взрослого  $\times$  массу тела ребенка (кг) / 70
2. Доза для взрослого  $\times$  возраст ребенка / 24
3. Наиболее точный метод – расчет на кг массы тела ребенка.



# Рассчитайте суточную и разовую дозу Ребенку 10 лет, масса тела 30 кг:

1. Ф.в. Гропринозин таблетки 500 мг.  
Из расчета Суточная доза 50 мг/кг массы тела в 3 приема. Курс лечения 7 дней
2. Ф.в . Азитромицин таблетки 250 мг для приема внутрь.  
Из расчета 10 мг/ кг массы тела ребенка. Курс лечения 7 дней.

# Дозы для пожилых людей (старше 65 лет)

- Составляют  $\frac{1}{2}$  или  $\frac{1}{3}$  от средней терапевтической дозы

Лекарственное лечение в  
большинстве случаев  
симптоматическое,

всегда имеет отрицательные  
последствия для здоровья

# ПОБОЧНОЕ ДЕЙСТВИЕ ЛЕКАРСТВ

Осложнения лекарственной  
терапии

# Согласно определению ВОЗ

«...Побочное действие – любая вредная или нежелательная для организма пациента реакция на лекарственное средство, при его использовании для лечения, профилактики или диагностики заболеваний»

# Классификация побочных эффектов на ЛС

- Реакции, связанные с повышенной чувствительностью (идиосинкразия, лекарственная аллергия)
- Нарушение иммунитета (дисбиоз, суперинфекция, стафилококковые поражения кожи)
- Привыкание, тахифилаксия, лекарственная зависимость
- Синдром отмены, «обкрадывания», «рикошета»
- ПД, связанные с фармакологическими свойствами лекарства (приводят к нарушению функции органов)
- Токсическое действие, связанное с относительной или абсолютной передозировкой лекарства

Вид побочного действия	Проявления
1. Нефротоксичность – нарушение функции почек	Олигурия, гематурия, кристаллурия
2. Гепатотоксичность- нарушение ф. печени	Желтуха, метеоризм, боли в области печени, темная моча
3. Ототоксичность	шум в ушах, головокружение, <u>снижение слуха</u>
4. Нейротоксичность	Инверсия сна, головная боль, <u>психические расстройства</u>
5. Гематотоксичность	Анемия, лейкопения, <u>тромбоцитопения</u>
6. Ульцерогенное д-е	Язвы в желудке
7. Иммунодепрессивное действие	

Действие ЛВ на плод	Проявления
1. Эмбриотоксическое ( до 12 недель беременности)	Приводит к выкидышу  Приводит к задержке развитию плода (низкая масса тела, недоразвитие органов и систем, нарушение дыхания <u>при рождении</u> )
2. Фетотоксическое ( после 12 недель беременности)	
3. Тератогенное (до 12 недель беременности)	



# Идиосинкразия

Повышенная (необычная) реакция на лекарство вследствие индивидуальной несовместимости организма с лекарством.

Носит врожденный характер.

Связана с отсутствием ферментов, участвующих в метаболизме лекарства.

Проявляется на первое введение лекарства.

# Аллергия

Повышенная или извращенная приобретенная реакция на лекарство.

Проявляется **чаще всего** после повторного введения лекарства. Внешним проявлениям аллергии предшествует сенсibilизация.

Может проявляться через длительное время после первого поступления лекарства в организм

**Не зависит от дозы лекарства**, может возникнуть на минимальные дозы.

Может быть перекрестной (к лекарствам из разных групп, имеющих в молекуле одинаковый участок (антиген), к которому и образуются антитела.

# Из ЛП к истинным аллергенам относятся вещества белковой природы

- Сыворотки и вакцины, гамма-глобулины
- ЛП, полученные от животных (инсулин, контрикал, ферментные(панкреатин), гепарин
- Иммуностимуляторы животного, микробного происхождения (тималин, Т-активин, пирогенал) Фибринолитики (стрептокиназа, фибринолизин)
- Препараты из донорской крови- плазма, альбумин, интерферон, фибринолизин,

Большинство лекарств являются  
неполными аллергенами –  
гаптенами.

Попав в организм человека, они  
образуют комплекс с белками и  
приобретают свойства  
аллергена.

Степень и скорость сенсibilизации зависят от пути введения лекарств.

- Быстрее всего сенсibilизацию вызывают ингаляция лекарства, местные аппликации на кожу и слизистые
- На 2 месте по скорости сенсibilизации в/м и п/к путь введения лекарства
- Меньше всего сенсibilизация возникает на в/в введение лекарства

# По статистике чаще всего аллергию вызывают:

- Антибиотики и синтетические противомикробные средства
- Вакцины, сыворотки
- Анальгетики
- Витамины
- Гормональные препараты
- Анестезирующие, наркотные
- Рентгенконтрастные препараты

# Классификация аллергических реакций по тяжести

1. Тяжелые (могут быть фатальными)- анафилактический шок
2. Тяжелые и средние- приступ бронхиальной астмы (бронхоспазма), отек Квинке, крапивница, аутоиммунные заболевания крови- гемолитическая анемия, тромбоцитопения. Гломерулонефрит, васкулит, альвеолит, ревматоидный артрит, сывороточная болезнь и другие

Тяжелые и средние проявления аллергии требуют немедленной отмены препарата и лечения

3. Легкие формы аллергии- контактный дерматит, конъюнктивит, ринит – быстро проходят при отмене вызвавшего аллергию препарата. Обычно лечения не требуется

# Классификация аллергических реакций по скорости развития

- I. Аллергические реакции немедленного типа – развиваются через несколько минут, часов, реже в течение 2 дней после введения ЛП, сыворотки, вакцины
- II. Аллергические реакции замедленного типа – развиваются через несколько дней, недель после введения ЛП, сыворотки, вакцины



Анафилактический шок- самый грозный вариант острой аллергической реакции.

- Существенной зависимости АШ от дозы, ЛФ, способа введения не установлено (возможно при закапывании капель в нос, глаза, при вдыхании, при укусах насекомых)
- Чем быстрее развивается АШ после введения лекарства, тем хуже прогноз

**Передозировка** – развитие осложнений, связанных с превышением дозы ЛВ

- Абсолютная передозировка – превышение предельно-допустимой дозы
- Относительная передозировка – слишком быстрое введение