

Аурика Луковкина

Фармакология. Конспект

лекций для

вузов



Аурика Луковкина

**Фармакология. Конспект
лекций для вузов**

«Научная книга»

2009

Луковкина А.

Фармакология. Конспект лекций для вузов / А. Луковкина — «Научная книга», 2009

Представляем вашему вниманию книгу содержащую более 80-и конспект лекций по "Фармакологии" В их числе: Фармакокинетика и фармакодинамика. Основные понятия Основные вопросы фармакокинетики Взаимодействие лекарственных средств Средства для наркоза Спирт этиловый Снотворные средства Противопаркинсонические средства Противосудорожные средства Средства, влияющие на функции органов дыхания Кардиотонические средства Рвотные и противорвотные средства и многие другие.

Содержание

Лекция 1. Фармакокинетика и фармакодинамика. Основные понятия (часть 1)	5
1. Основные положения фармакокинетики	6
2. Основные положения фармакодинамики	8
Лекция 2. Фармакокинетика и фармакодинамика. Основные понятия (часть 2)	9
1. Факторы, влияющие на фармакокинетику и фармакодинамику лекарственных веществ	9
2. Побочное и токсическое действие лекарственных веществ	10
Лекция 3. Основные вопросы фармакокинетики (часть 1)	11
1. Пути введения лекарственных веществ	12
2. Всасывание	13
Механизмы всасывания	13
Лекция 4. Основные вопросы фармакокинетики (часть 2)	15
1. Распределение лекарственных средств в организме. Биологические барьеры. Депонирование	15
2. Химические превращения (биотрансформация и метаболизм) лекарственных веществ в организме	16
Лекция 5. Основные вопросы фармакокинетики (часть 3)	17
1. Пути выведения лекарственных веществ	17
2. Местное и резорбтивное действие лекарственных средств	18
Лекция 6. Основные вопросы фармакодинамики (часть 1)	19
1. Мишени лекарственных средств	20
2. Понятие о веществах-агонистах и антагонистах	21
Лекция 7. Зависимость фармакотерапевтического эффекта от свойств лекарственных средств и условий их применения	23
1. Химическое строение	23
2. Дозы и концентрации	24
3. Повторное применение лекарственных средств Химическое строение	25
Лекция 8. Взаимодействие лекарственных средств (часть 1)	26
1. Основные виды взаимодействия лекарственных препаратов	26
2. Фармакологическое взаимодействие	27
Лекция 9. Взаимодействие лекарственных средств (часть 2)	29
1. Фармацевтическое взаимодействие	29
Конец ознакомительного фрагмента.	30

Аурика Луковкина

Фармакология

Конспект лекций для ВУЗов

Лекция 1. Фармакокинетика и фармакодинамика. Основные понятия (часть 1)

Общая фармакология изучает закономерности взаимодействия лекарственного вещества и живого организма. Основными разделами ее является фармакокинетика и фармакодинамика.

1. Основные положения фармакокинетики

I. *Пути введения лекарственных веществ* – энтеральные (пероральный, сублингвальный, ректальный), парентеральные без нарушения целостности кожных покровов (ингаляционный, вагинальный) и все виды инъекций (подкожные, внутримышечные, внутривенные, внутриартериальные, внутрисуставные, с введением в спинно-мозговой канал и др.).

II. *Всасывание лекарственных средств* при разных путях введения в основном происходит за счет пассивной диффузии через мембраны клеток, путем фильтрации через поры мембран и пиноцитоза). Факторы, влияющие на всасывание: растворимость вещества в воде и липидах, полярность молекулы, величина молекулы, рН среды, лекарственная форма; биодоступность (количество неизмененного вещества в плазме крови относительно исходной дозы препарата), учитывающая потери вещества при всасывании из желудочно-кишечного тракта и при первом прохождении через печеночный барьер (биодоступность при внутривенном введении принимают за 100 %).

Распределение лекарственных веществ в организме в большинстве случаев оказывается неравномерным и зависит от состояния биологических барьеров – стенки капилляров, клеточных мембран, плацентарного и гематоэнцефалического барьеров. Трудности преодоления последнего обусловлены его структурными особенностями: эндотелий капилляров мозга не имеет пор, в них отсутствует пиноцитоз, они покрыты глиальными элементами, выполняющими функцию дополнительной липидной мембраны (в ткань мозга легко проникают липофильные молекулы).

Распределение лекарственных веществ зависит также от сродства последних к разным тканям и от интенсивности тканевого кровоснабжения; обратимое связывание лекарственных веществ с плазменными (преимущественно альбумином) и тканевыми белками, нуклеопротеидами и фосфолипидами способствует их депонированию.

III. *Биотрансформация* (превращение) лекарственных веществ в организме (метаболическая трансформация, конъюгация или метаболическая трансформация) – превращение лекарственных веществ путем окисления (с помощью микросомальных ферментов печени при участии НАДФ, O₂ и цитохрома Р-450), конъюгация – присоединение к лекарственному веществу или его метаболиту химических группировок и молекул эндогенных соединений (глюкуроновой и серной кислот, аминокислот, глутатиона, ацетильных и метильных групп); результат биотрансформации – образование более полярных и водорастворимых соединений, легко удаляющихся из организма. В процессе биотрансформации активность вещества обычно утрачивается, что лимитирует время его действия, а при заболеваниях печени или блокаде метаболизирующих ферментов продолжительность действия увеличивается (понятие об индукторах и ингибиторах микросомальных ферментов).

IV. *Выведение лекарственных веществ* из организма в основном осуществляется с мочой и желчью: с мочой выводятся вещества путем фильтрации и активной кальциевой секреции; скорость их выведения зависит от скорости реабсорбции в канальцах за счет простой диффузии. Для процессов реабсорбции важное значение имеет рН мочи (в щелочной среде быстрее выводятся слабые кислоты, в кислой – слабые основания); скорость выведения почками характеризует почечный клиренс (показатель очищения определенного объема плазмы крови в единицу времени). При выделении с желчью лекарственные вещества покидают организм с экскрементами и могут подвергаться в кишечнике повторному всасыванию (кишечнопеченочная циркуляция). В удалении лекарственных веществ принимают участие и другие железы, включая молочные в период лактации (возможность попадания в организм грудного ребенка лекарств); одним из принятых фармакокинетических параметров является период полувыве-

дения вещества (период полужизни $T_{1/2}$), отражающий время, в течение которого содержание вещества в плазме снижается на 50 %.

2. Основные положения фармакодинамики

I. *Виды фармакологического действия лекарств* (местное, резорбтивное, прямое и косвенное, рефлекторное, обратимое, необратимое, преимущественное, избирательное, специфическое действие). Во всех случаях лекарственное вещество взаимодействует с определенными биохимическими субстратами; активные группировки макромолекулярных субстратов, взаимодействующих с веществами, получили название рецепторов, а рецепторы, взаимодействие с которыми обеспечивает основное действие вещества, называются специфическими. Сродство вещества к рецептору, приводящее к образованию с ним комплекса, обозначается термином «аффинитет»; способность вещества при взаимодействии с рецептором вызывать тот или иной эффект называется внутренней активностью; вещество, при взаимодействии с рецептором вызывающее биологический эффект, называется агонистом (они и есть внутренне активные); агонизм может быть полным (вещество вызывает максимальный эффект) и частичным (парциальным). Вещества, при взаимодействии с рецептором не вызывающие эффекта, но устраняющие эффект агониста, называются антагонистами.

II. *Типовые механизмы действия лекарственных веществ* (миметическое, литическое, аллостерическое, изменение проницаемости мембран, освобождение метаболита от связи с белками и др.).

III. *Фармакологические эффекты* – прямые и косвенные.

IV. *Виды фармакотерапевтического действия* (этиотропное, патогенетическое, симптоматическое, главное и побочное).

Лекция 2. Фармакокинетика и фармакодинамика. Основные понятия (часть 2)

1. Факторы, влияющие на фармакокинетику и фармакодинамику лекарственных веществ

I. *Химическое строение, физико-химические, физические свойства.* Свойства лекарственных веществ зависят от их химического строения, наличия активных группировок, формы и размера молекулы. Для взаимодействия вещества с рецептором важно их пространственное соответствие, т. е. комплементарность (что подтверждается различиями в активности стереоизомеров, например, 1- и d-адреналина). Многие количественные и качественные характеристики вещества зависят от их липофильности или гидрофильности, а также степени диссоциации.

II. *Действие лекарственного вещества в зависимости от дозы* (количество вещества на один прием) или концентрации влияет на скорость развития эффекта, его выраженность и длительность, а иногда и характер; кроме разовой, используют среднюю, высшую, терапевтическую, суточную и курсовую дозы. Доза может оказаться токсической и летальной; широта терапевтического действия определяется разницей между минимально активной (пороговой) и минимально токсической дозой.

III. *Повторное введение лекарственных веществ* может сопровождаться привыканием, материальной и функциональной кумуляцией, лекарственной зависимостью (психической и физической), абстиненцией (синдром лишения) и сенсibilизацией.

IV. Для *развития фармакологического действия* имеют значение пол и возраст, а также генетические факторы.

V. *Понятие о хронофармакологии*: степень активности лекарственных веществ нередко зависит от времени их применения в течение суток (хронофармакология лекарств).

VI. *Виды взаимодействия лекарственных веществ при их комбинированном применении*: фармацевтическое (в составе лекарственной формы), фармакокинетическое (изменение всасывания, транспорта, депонирования, биотрансформации и введение лекарственных веществ при сочетанном применении) и фармакодинамическое (синергизм и антагонизм; их разновидности и значение).

2. Побочное и токсическое действие лекарственных веществ

- I. Побочные эффекты аллергической и неаллергической природы.
- II. Органотоксичность лекарственных веществ.
- III. Понятие о тератогенности лекарственных воздействий и эмбриотоксичности.
- IV. Значение генетических факторов в развитии нежелательных эффектов лекарственной терапии, понятие об идиосинкразии.

Лекция 3. Основные вопросы фармакокинетики (часть 1)

Фармакокинетика – это раздел фармакологии, изучающий процессы всасывания, распределения, депонирования, метаболизма и выведения лекарственных веществ.

1. Пути введения лекарственных веществ

Существующие пути введения подразделяют на энтеральные (через пищеварительный тракт) и парентеральные (минуя пищеварительный тракт). К энтеральным путям относится введение в рот, под язык, трансбуккально, через двенадцатиперстную и прямую кишку.

Всасывание подавляющего количества веществ происходит в тонком кишечнике, чему благоприятствуют большая площадь всасывающей поверхности кишечника и его интенсивное кровоснабжение.

2. Всасывание

Механизмы всасывания

1. *Пассивная диффузия* через мембрану клеток, определяющаяся градиентом концентрации. Чем выше липофильность веществ, тем легче они проникают через клеточную мембрану.

2. *Фильтрация через поры мембран.* Таким образом всасываются вода, некоторые ионы, мелкие гидрофильные молекулы (мочевина).

3. *Активный транспорт* с участием транспортных систем клеточных мембран характеризуется избирательностью к определенным соединениям, возможностью конкуренции двух веществ за один транспортный механизм, насыщенностью (при высоких концентрациях вещества), возможностью транспорта против градиента, концентрации и затратой энергии. Таким образом происходит всасывание гидрофильных полярных молекул, ряда неорганических ионов, сахаров, аминокислот, пиримидинов.

4. *Пиноцитоз* осуществляется путем инвагинации клеточной мембраны с последующим образованием вакуоли, в которой находится жидкость с захваченными крупными молекулами вещества (так всасывается витамин В12 с внутренним фактором Касла).

В тонком кишечнике лекарственные вещества всасываются в основном путем пассивной диффузии. Всасывание происходит довольно медленно и зависит от функционального состояния слизистой кишечника, его моторики, рН среды, количественной и качественной характеристик содержимого кишечника.

Если препарат разрушается желудочным соком или оказывает раздражающее действие на слизистую оболочку желудка, то его назначают в специальных лекарственных формах (капсулах, драже), которые растворяются только в кишечнике.

Важно иметь в виду, что из тонкой кишки вещества попадают в печень, где часть их инактивируется или экскретируется с желчью, а лишь затем поступает в общий кровоток. В связи с тем что системное действие вещества развивается только после попадания его в кровоток, откуда оно проникает в ткани, предложен термин «биодоступность». Он отражает количество неизмененного вещества, которое достигло плазмы крови, относительно исходной дозы препарата. При энтеральном введении биодоступность определяется потерями вещества при его всасывании из пищеварительного тракта и при первом прохождении через печеночный барьер.

При введении вещества под язык (сублингвально) – в таблетках, гранулах, каплях – всасывание начинается довольно быстро. В этом случае препараты оказывают общее действие, минуя при первом пассаже печеночный барьер и не контактируя с ферментами и средой желудочно-кишечного тракта. Сублингвально назначают некоторые вещества с высокой активностью, доза которых невелика (нитроглицерин, гормоны).

Иногда препараты вводят через зонд в двенадцатиперстную кишку (например, магния сульфат как желчегонный препарат), что дает возможность быстро создать в кишечнике высокую концентрацию соединения.

При введении в прямую кишку (per rectum) значительная часть вещества (приблизительно 50 %) поступает в кровоток минуя печень. Вещество не подвергается воздействию ферментов ЖКТ.

Всасывание из прямой кишки происходит путем простой диффузии. Ректально лекарственные вещества назначают в суппозиториях или лекарственных клизмах.

К парентеральным путям введения относят подкожный, внутримышечный, внутривенный, внутриартериальный, интратеральный, внутрибрюшинный, ингаляционный, субарахноидальный, субокципитальный и др.

Наиболее распространенные парентеральные пути введения – под кожу, в мышцу и в вену. Особенно быстро наступает эффект при внутривенном введении, несколько медленнее – при внутримышечном и подкожном введении. Для пролонгирования фармакотерапевтического эффекта лекарственные вещества вводят в мышцу в малорастворимом виде (взвесь), в масле или других основах, задерживающих всасывание вещества из места введения.

При *внутримышечном* или *подкожном* введении веществ, обладающих выраженным раздражающим действием, возникают воспалительные реакции, инфильтраты, даже некрозы.

Внутривенно лекарство вводят обычно медленно. Возможно однократное, дробное или капельное введение. Внутривенно нельзя вводить нерастворимые масляные соединения (возможность эмболии), средства с выраженным раздражающим действием (приводят к развитию тромбоза, тромбофлебита), препараты, вызывающие свертывание крови или гемолиз.

Внутриартериальное введение позволяет создать в области, кровоснабжаемой данной артерией, высокие концентрации вещества. Таким образом вводят противоопухолевые вещества и рентгеноконтрастные препараты.

Интрастернальный путь введения (в грудину) используют при технической невозможности внутривенного введения (у детей, стариков). Внутривентриально препараты вводят редко (например, антибиотики во время полостных операций). Ингаляционным путем в организм вводят газообразные летучие соединения и аэрозоли.

Лекарственные вещества, плохо проникающие через гематоэнцефалический барьер, могут быть введены под оболочки мозга (*субарахноидально, субдурально, субокипитально*).

Некоторые препараты (высоколипофильные) всасываются и оказывают резорбтивное действие при нанесении их на кожу (например, нитроглицерин).

Лекция 4. Основные вопросы фармакокинетики (часть 2)

1. Распределение лекарственных средств в организме. Биологические барьеры. Депонирование

Абсорбируясь, вещества попадают в кровь, а затем проникают в органы и ткани. Большинство лекарственных веществ распределяются неравномерно. Существенное влияние на характер распределения веществ оказывают биологические барьеры. Это стенка капилляров, клеточные мембраны, гематоэнцефалический и плацентарный барьеры.

Через стенку капилляров большинство лекарственных веществ проходит легко. Исключение составляют белки плазмы и их комплексы с препаратами. Значительно затруднено прохождение многих веществ через гематоэнцефалический барьер. Это связано с особенностями строения капилляров мозга: их эндотелий не имеет пор, через которые в обычных капиллярах проходят многие вещества. В капиллярах мозга почти отсутствует пиноцитоз. Определенное значение имеют и глиальные элементы (астроглия), выстилающие наружную поверхность эндотелия и играющие роль дополнительной липидной мембраны. Через гематоэнцефалический барьер плохо проходят полярные соединения. Липофильные молекулы проходят в ткань мозга легко. В основном вещества проникают через гематоэнцефалический барьер путем диффузии, а некоторые – за счет активного транспорта.

Имеются отдельные небольшие участки головного мозга, в которых гематоэнцефалический барьер практически неэффективен (эпифиз, задняя доля гипофиза). При некоторых патологических состояниях (например, при воспалении мозговых оболочек) проницаемость гематоэнцефалического барьера повышается.

Сложным биологическим барьером является и плацентарный барьер. Через него также проходят липофильные соединения (путем диффузии). Ионизированные полярные вещества через плаценту проходят плохо.

Лекарственные вещества, циркулирующие в организме, частично связываются, образуя внеклеточные и клеточные депо. К экстрацеллюлярным депо могут быть отнесены белки плазмы, особенно альбумины. Вещества могут накапливаться в соединительной и костной ткани (тетрациклины). Некоторые препараты (акрихин) в особенно больших количествах обнаруживаются в клеточных депо. Связывание их в клетках возможно за счет белков, нуклеопротеидов, фосфолипидов. Особый интерес представляют жировые депо, так как в них могут задерживаться липофильные соединения.

Продолжительность нахождения веществ в тканевых депо варьируется в широких пределах. Очень длительно задерживаются в организме ионы тяжелых металлов.

2. Химические превращения (биотрансформация и метаболизм) лекарственных веществ в организме

В неизменном виде выделяются только высокогидрофильные ионизированные соединения. Из липофильных веществ исключение составляют средства для ингаляционного наркоза, основная часть которых в химические реакции в организме не вступает. Они выводятся легкими в том же виде, в каком были введены.

В биотрансформации лекарственных веществ принимают участие многие ферменты, из которых важнейшая роль принадлежит микросомальным ферментам печени. Они метаболизируют чужеродные для организма липофильные соединения, превращая их в более гидрофильные. Субстратной специфичности у них нет. Существенное значение имеют и немикросомальные ферменты различной локализации, особенно в случаях биотрансформации гидрофильных веществ.

Выделяют два основных пути превращения лекарственных веществ: метаболическую трансформацию и конъюгацию. Метаболическая трансформация – это превращение веществ за счет окисления, восстановления и гидролиза. Окислению подвергаются кодеин, фенацетин, аминазин, гистамин. Окисление происходит за счет микросомальных оксидаз смешанного действия при участии НАДФ, кислорода и цитохрома Р-450.

Восстановлению подвергаются левомецетин, хлоралгидрат и нитразепам. Происходит это под воздействием систем нитро- и азидоредуктаз. Сложные эфиры (атропин, ацетилсалициловая кислота, новокаин) и амиды (новокаинамид) гидролизуются при участии эстераз, амилаз, фосфатаз и т. д.

Конъюгация – это биосинтетический процесс, сопровождающийся присоединением к лекарственному веществу или его метаболитам ряда химических группировок или молекул эндогенных соединений. Так происходит метилирование веществ (гистамин, катехоламины), их ацелирование (сульфаниламиды), взаимодействие с глюкуроновой кислотой (морфин), сульфатами (левомецетин, фенол), глутатионом (парацетамол).

В процессах конъюгации участвуют многие ферменты: глюкуранилтрансфераза, сульфог-, метил-, глутатионил-S-трансферазы и др.

Конъюгация может быть единственным путем превращения веществ или следовать за метаболической трансформацией.

При биотрансформации вещества переходят в более полярные и более растворимые метаболиты и конъюгаты. Это благоприятствует их дальнейшим химическим превращениям, а также способствует их выведению из организма. Известно, что почками выводятся гидрофильные соединения, тогда как липофильные в значительной степени реабсорбируются в почечных канальцах. В результате биотрансформации лекарственные вещества теряют свою биологическую активность. Таким образом, эти процессы лимитируют во времени действие веществ. При патологии печени, сопровождающейся снижением активности микросомальных ферментов, продолжительность действия ряда веществ увеличивается.

В отдельных случаях химические превращения лекарственных веществ в организме могут приводить к повышению активности образующихся соединений (имизин < дезипрамин), повышению токсичности (фенацетин < фенетидин), изменению характера действия (одним из метаболитов антидепрессанта ипразида является изониазид, обладающий противотуберкулезной активностью), а также превращению одного активного соединения в другое (кодеин частично превращается в морфин).

Лекция 5. Основные вопросы фармакокинетики (часть 3)

1. Пути выведения лекарственных веществ

Лекарственные вещества, их метаболиты и конъюгаты в основном выводятся с желчью и мочой. В почках низкомолекулярные соединения, растворенные в плазме и не связанные с белками, фильтруются через мембраны капилляров клубочков и капсул. Кроме того, существенную роль играет активная секреция веществ в проксимальных канальцах с участием транспортных систем. Этим путем выделяются органические кислоты и основания, пенициллин, салицилаты, сульфаниламиды, гистамин и др. Некоторые липофильные соединения могут проникать из крови в просвет канальцев путем простой диффузии через их стенки.

Выведение веществ в значительной степени зависит от процесса их реабсорбции в почечных канальцах. Лекарственные вещества реабсорбируются в основном путем простой диффузии. Это касается липофильных неполярных соединений, хорошо проникающих через биологические мембраны. Полярные соединения плохо реабсорбируются из почечных канальцев. В связи с этим для выведения слабых кислот и оснований важное значение имеет рН мочи. Так, при щелочной реакции мочи повышается выведение кислых соединений, а при кислой – увеличивается выведение оснований. Обусловлено это тем, что в указанных условиях соединения ионизированы и практически не реабсорбируются в почечных канальцах. Кроме того, в реабсорбции ряда веществ (аминокислоты, глюкоза, мочева кислота) принимает участие активный транспорт.

Ряд препаратов (тетрациклины, пенициллины и др.) и особенно продукты их превращения в значительном количестве выделяются с желчью в кишечник, откуда частично выводятся с экскрементами, а также могут повторно всасываться и в последующем вновь выделяться в кишечник (так называемая кишечно-печеночная циркуляция, или печеночная рециркуляция).

Газообразные и многие летучие вещества (например, средства для ингаляционного наркоза) выводятся в основном легкими.

Отдельные препараты выводятся слюнными железами (йодиды), потовыми железами (противолепрозное средство дитофал), железами желудка (никотин, хинин), кишечника, слезными железами (рифампицин).

Следует учитывать, что в период лактации молочными железами выводятся многие вещества, которые получает кормящая мать (снотворные, анальгетики, никотин, этиловый спирт).

Для количественной характеристики процесса элиминации (удаления) вещества из организма используется ряд параметров: константа скорости элиминации, период полужизни, общий клиренс.

Клиренс отражает скорость очищения плазмы крови от вещества. Почечный клиренс зависит от процессов фильтрации, секреции и реабсорбции. Печеночный клиренс связан с захватом вещества гепатоцитами и его последующей биотрансформацией, а также с секрецией препарата в желчные пути.

2. Местное и резорбтивное действие лекарственных средств

Действие вещества, проявляющееся на месте его приложения, называют местным. Например, обволакивающие средства покрывают слизистую оболочку, препятствуя раздражению окончаний афферентных нервов. Однако истинно местное действие наблюдается очень редко, так как вещества могут либо частично всасываться, либо оказывать рефлекторное влияние.

Действие вещества, развивающееся после его всасывания и поступления в общий кровоток, а затем в ткани, называют резорбтивным. Резорбтивное действие зависит от путей введения лекарственного вещества и его способности проникать через биологические барьеры.

При местном и резорбтивном действии лекарственные средства оказывают либо прямое, либо рефлекторное влияние. Прямое влияние реализуется на месте непосредственного контакта вещества с тканью. При рефлекторном воздействии вещества влияют на экстеро- или интерорецепторы, поэтому эффект проявляется изменением состояния либо соответствующих нервных центров, либо исполнительных органов. Так, использование горчичников при патологии органов дыхания рефлекторно улучшает их трофику (через экстерорецепторы кожи).

Лекция 6. Основные вопросы фармакодинамики (часть 1)

Основная задача фармакодинамики – выяснить, где и как действуют лекарственные вещества, вызывая те или иные эффекты, то есть установить мишени, с которыми взаимодействуют лекарства.

1. Мишени лекарственных средств

В качестве мишеней лекарственных средств выступают рецепторы, ионные каналы, ферменты, транспортные системы, гены. Рецепторами называют активные группировки макромолекул субстратов, с которыми взаимодействует вещество. Рецепторы, обеспечивающие проявление действия вещества, называют специфическими.

Выделяют 4 типа рецепторов:

рецепторы, осуществляющие прямой контроль за функцией ионных каналов (Н– холинорецепторы, Г АМК_A-рецепторы);

рецепторы, сопряженные с эффектором через систему «G-белки-вторичные передатчики» или «G-белки-ионные каналы». Такие рецепторы имеются для многих гормонов и медиаторов (М– холинорецепторы, адренорецепторы);

рецепторы, осуществляющие прямой контроль функции эффекторного фермента. Они непосредственно связаны с тирозинкиназой и регулируют фосфорилирование белков (рецепторы инсулина);

рецепторы, осуществляющие транскрипцию ДНК. Это внутриклеточные рецепторы. С ними взаимодействуют стероидные и тиреоидные гормоны.

Сродство вещества к рецептору, приводящее к образованию с ним комплекса «вещество–рецептор», обозначается термином «аффинитет». Способность вещества при взаимодействии со специфическим рецептором стимулировать его и вызывать тот или иной эффект называется внутренней активностью.

2. Понятие о веществах-агонистах и антагонистах

Вещества, которые при взаимодействии со специфическими рецепторами вызывают в них изменения, приводящие к биологическому эффекту, называют агонистами. Стимулирующее действие агониста на рецепторы может приводить к активации или угнетению функции клетки. Если агонист, взаимодействуя с рецепторами, вызывает максимальный эффект, то это полный агонист. В отличие от последнего частичные агонисты при взаимодействии с теми же рецепторами не вызывают максимального эффекта.

Вещества, связывающиеся с рецепторами, но не вызывающие их стимуляции, называют антагонистами. Их внутренняя активность равна нулю. Их фармакологические эффекты обусловлены антагонизмом с эндогенными лигандами (медиаторами, гормонами), а также с экзогенными веществами-агонистами. Если они оккупируют те же рецепторы, с которыми взаимодействуют агонисты, то речь идет о конкурентных антагонистах; если другие участки макромолекулы, не относящиеся к специфическому рецептору, но взаимосвязанные с ним, то говорят о неконкурентных антагонистах.

Если вещество действует как агонист на один подтип рецепторов и как антагонист – на другой, оно обозначается как агонист-антагонист.

Выделяют и так называемые неспецифические рецепторы, связываясь с которыми вещества не вызывают возникновения эффекта (белки плазмы крови, мукополисахариды соединительной ткани); их еще называют местами неспецифического связывания веществ.

Взаимодействие «вещество – рецептор» осуществляется за счет межмолекулярных связей. Один из наиболее прочных видов связи – ковалентная связь. Она известна для небольшого количества препаратов (некоторые противобластомные вещества). Менее стойкой является более распространенная ионная связь, типичная для ганглиоблокаторов и ацетилхолина. Важную роль играют вандерваальсовы силы (основа гидрофобных взаимодействий) и водородные связи.

В зависимости от прочности связи «вещество – рецептор» различают обратимое действие, характерное для большинства веществ, и необратимое действие (в случае ковалентной связи).

Если вещество взаимодействует только с функционально однозначными рецепторами определенной локализации и не влияет на другие рецепторы, то действие такого вещества считают избирательным. Основой избирательности действия является сродство (аффинитет) вещества к рецептору.

Другой важной мишенью лекарственных веществ являются ионные каналы. Особый интерес представляет поиск блокаторов и активаторов Ca^{2+} -каналов с преимущественным влиянием на сердце и сосуды. В последние годы большое внимание привлекают вещества, регулирующие функцию K^{+} -каналов.

Важной мишенью многих лекарственных веществ являются ферменты. Например, механизм действия нестероидных противовоспалительных средств обусловлен ингибированием циклооксигеназы и снижением биосинтеза простагландинов. Антибластомный препарат метотрексат блокирует дигидрофолатредуктазу, препятствуя образованию тетрагидрофолата, необходимого для синтеза пуринового нуклеотида-тимидилата. Ацикловир ингибирует вирусную ДНК-полимеразу.

Еще одна возможная мишень лекарственных средств – транспортные системы для полярных молекул, ионов и мелких гидрофильных молекул. Одно из последних достижений в этом направлении – создание ингибиторов пропанонового насоса в слизистой оболочке желудка (омепразол).

Важной мишенью многих лекарственных веществ считаются гены. Исследования в области генной фармакологии получают все более широкое распространение.

Лекция 7. Зависимость фармакотерапевтического эффекта от свойств лекарственных средств и условий их применения

1. Химическое строение

I. *Химическое строение*, физико-химические и физические свойства лекарственных средств. Для эффективного взаимодействия вещества с рецептором необходима такая структура лекарственного средства, которая обеспечивает наиболее тесный контакт его с рецептором. От степени сближения вещества с рецептором зависит прочность межмолекулярных связей. Для взаимодействия вещества с рецептором особенно важно их пространственное соответствие, т. е. комплементарность. Это подтверждается различиями в активности стереоизомеров. Если вещество имеет несколько функционально активных группировок, то необходимо учитывать расстояние между ними.

Многие количественные и качественные характеристики действия вещества зависят также от таких физических и физико-химических свойств, как растворимость в воде и липидах; для порошкообразных соединений очень важна степень их измельчения, для летучих веществ – степень летучести и т. д.

2. Дозы и концентрации

II. *В зависимости от дозы* (концентрации) меняются скорость развития эффекта, его выраженность, продолжительность, а иногда и характер действия. Обычно с повышением дозы уменьшается латентный период и увеличиваются выраженность и длительность эффекта.

Дозой называют количество вещества на один прием (разовая доза). Обозначают дозу в граммах или долях грамма. Минимальные дозы, в которых лекарственные средства вызывают начальный биологический эффект, называют пороговыми, или минимальными, действующими дозами. В практической медицине чаще всего используют средние терапевтические дозы, в которых препараты у подавляющего большинства больных оказывают необходимое фармакотерапевтическое действие. Если при их назначении эффект недостаточно выражен, дозу увеличивают до высшей терапевтической. Кроме того, выделяют токсические дозы, в которых вещества вызывают опасные для организма токсические эффекты, и смертельные дозы. В некоторых случаях указывается доза препарата на курс лечения (курсовая доза). Если возникает необходимость быстро создать высокую концентрацию лекарственного вещества в организме, то первая доза (ударная) превышает последующие.

3. Повторное применение лекарственных средств

Химическое строение

III. Увеличение эффекта ряда веществ связано с их способностью к кумуляции. Под материальной кумуляцией имеют в виду накопление в организме фармакологического вещества. Это типично для длительно действующих препаратов, которые медленно выводятся или прочно связываются в организме (например, некоторые сердечные гликозиды из группы наперстянки). Накопление вещества при его повторном употреблении может быть причиной развития токсических эффектов. В связи с этим дозировать такие препараты нужно с учетом кумуляции, постепенно уменьшая дозу или увеличивая интервалы между приемами препарата.

Известны примеры функциональной кумуляции, при которой накапливается эффект, а не вещество. Так, при алкоголизме нарастающие изменения ЦНС приводят к возникновению белой горячки. В данном случае вещество (этиловый спирт) быстро окисляется и в тканях не задерживается. Суммируются при этом лишь нейротропные эффекты.

Снижение эффективности веществ при их повторном применении – привыкание (*толерантность*) – наблюдается при использовании различных препаратов (анальгетики, гипотензивные и слабительные вещества). Оно может быть связано с уменьшением всасывания вещества, увеличением скорости его инактивации и (или) повышением выведения, снижением чувствительности к нему рецепторов или уменьшением их плотности в тканях. В случае привыкания для получения исходного эффекта дозу препарата надо повышать или одно вещество заменить другим. При последнем варианте следует учитывать, что существует перекрестное привыкание к веществам, взаимодействующим с теми же рецепторами. Особым видом привыкания является тахифилаксия – привыкание, возникающее очень быстро, иногда после однократного приема препарата.

По отношению к некоторым веществам (обычно нейротропным) при их повторном введении развивается лекарственная зависимость. Она проявляется непреодолимым стремлением к приему вещества, обычно с целью повышения настроения, улучшения самочувствия, устранения неприятных переживаний и ощущений, в том числе возникающих при отмене веществ, вызывающих лекарственную зависимость. В случае психической зависимости прекращение введения препарата (кокаин, галлюциногены) вызывает лишь эмоциональный дискомфорт. При приеме некоторых веществ (морфин, героин) развивается физическая зависимость. Отмена препарата в данном случае вызывает тяжелое состояние, которое, помимо резких психических изменений, проявляется разнообразными, часто тяжелыми соматическими нарушениями, связанными с расстройством функции многих систем организма вплоть до смертельного исхода. Это так называемый синдром абстиненции.

Лекция 8. Взаимодействие лекарственных средств (часть 1)

1. Основные виды взаимодействия лекарственных препаратов

При одновременном назначении нескольких лекарственных веществ возможно их взаимодействие друг с другом, приводящее к изменению выраженности и характера основного эффекта, его продолжительности, а также к усилению или ослаблению побочных и токсических влияний. Взаимодействие лекарственных средств обычно подразделяют на *фармакологическое* и *фармацевтическое*.

Фармакологическое взаимодействие основано на изменении фармакокинетики и фармакодинамики лекарственных средств, химическом и физико-химическом взаимодействии лекарственных средств в средах организма.

Фармацевтическое взаимодействие связано с комбинациями различных лекарственных средств, нередко используемых для усиления или сочетания эффектов, полезных в медицинской практике. Вместе с тем при сочетании веществ может возникать и неблагоприятное взаимодействие, которое обозначается как несовместимость лекарственных средств. Проявляется несовместимость ослаблением, полной утратой или изменением характера фармакотерапевтического эффекта либо усилением побочного или токсического действия. Это происходит при одновременном назначении двух или более лекарственных средств (*фармакологическая несовместимость*). Несовместимость возможна также при изготовлении и хранении комбинированных препаратов (*фармацевтическая несовместимость*).

2. Фармакологическое взаимодействие

I. Фармакокинетический тип взаимодействия может проявляться уже на этапе всасывания вещества, которое может изменяться по разным причинам. Так, в пищеварительном тракте возможны связывание веществ адсорбентами (активированным углем, белой глиной) или анионообменными смолами (холестирамин), образование неактивных хелатных соединений или комплексов (по такому принципу взаимодействуют антибиотики группы тетрациклина с ионами железа, кальция и магния). Все эти варианты взаимодействия препятствуют всасыванию лекарственных средств и уменьшают их фармакотерапевтические эффекты. Для всасывания ряда веществ из пищеварительного тракта важное значение имеет величина рН среды. Так, изменяя реакцию пищеварительных соков, можно существенно влиять на скорость и полноту абсорбции слабокислых и слабощелочных соединений.

Изменение перистальтики пищеварительного тракта также сказывается на всасывании веществ. Например, повышение холиномиметиками перистальтики кишечника снижает всасывание дигоксина. Кроме того, известны примеры взаимодействия веществ на уровне их транспорта через слизистую оболочку кишечника (барбитураты уменьшают всасывание гризеофульвина).

Угнетение активности ферментов также может влиять на всасывание. Так, дифенин ингибирует фолатдеконъюгазу и нарушает всасывание фолиевой кислоты из пищевых продуктов. В результате развивается недостаточность фолиевой кислоты. Некоторые вещества (алмагель, вазелиновое масло) образуют слои на поверхности слизистой оболочки пищеварительного тракта, что может несколько затруднять всасывание лекарственных средств.

Взаимодействие веществ возможно на этапе их транспорта с белками крови. В этом случае одно вещество может вытеснять другое из комплекса с белками плазмы крови. Так, индометацин и бутадиион высвобождают из комплекса с белками плазмы антикоагулянты непрямого действия, что повышает концентрацию свободных антикоагулянтов и может привести к кровотечению.

Некоторые лекарственные вещества способны взаимодействовать на уровне биотрансформации веществ. Есть препараты, которые повышают (индуцируют) активность микросомальных ферментов печени (фенобарбитал, дифенин и др.). На фоне их действия биотрансформация многих веществ протекает более интенсивно.

Это снижает выраженность и продолжительность их эффекта. Возможно также взаимодействие лекарственных средств, связанное с ингибирующим влиянием на микросомальные и немикросомальные ферменты. Так, противоподагрический препарат аллопуринол повышает токсичность противоопухолевого препарата меркаптопурина.

Выведение лекарственных веществ также может существенно изменяться при комбинированном применении веществ. Реабсорбция в почечных канальцах слабокислых и слабощелочных соединений зависит от значения рН первичной мочи. Изменяя ее реакцию, можно повысить или понизить степень ионизации вещества. Чем меньше степень ионизации вещества, тем выше его липофильность и тем интенсивнее протекает реабсорбция в почечных канальцах. Более ионизированные вещества плохо реабсорбируются и в большей степени выделяются с мочой. Для подщелачивания мочи используется натрия гидрокарбонат, а для подкисления – аммония хлорид.

Следует иметь в виду, что при взаимодействии веществ их фармакокинетика может меняться на нескольких этапах одновременно.

II. Фармакодинамический тип взаимодействия. Если взаимодействие осуществляется на уровне рецепторов, то оно в основном касается агонистов и антагонистов различных типов рецепторов.

В случае синергизма взаимодействие веществ сопровождается усилением конечного эффекта. Синергизм лекарственных веществ может проявляться простым суммированием или потенцированием конечного эффекта. Суммированный (аддитивный) эффект наблюдается при простом сложении эффектов каждого из компонентов. Если при введении двух веществ общий эффект превышает сумму эффектов обоих веществ, то это свидетельствует о потенцировании.

Синергизм может быть прямой (если оба соединения действуют на один субстрат) или косвенный (при разной локализации их действия).

Способность одного вещества в той или иной степени уменьшать эффект другого называют антагонизмом. По аналогии с синергизмом он может быть прямым и косвенным.

Кроме того, выделяют синергоантагонизм, при котором одни эффекты комбинируемых веществ усиливаются, а другие ослабляются.

III. Химическое или физико-химическое взаимодействие веществ в средах организма чаще всего используется при передозировке или остром отравлении лекарственными средствами. При передозировке антикоагулянта гепарина назначают его антидот – протамина сульфат, который инактивирует гепарин за счет электростатического взаимодействия с ним (физико-химическое взаимодействие). Примером химического взаимодействия является образование комплексонов. Так, ионы меди, ртути, свинца, железа и кальция связывают пеницилламин.

Лекция 9. Взаимодействие лекарственных средств (часть 2)

1. Фармацевтическое взаимодействие

Возможны случаи фармацевтической несовместимости, при которой в процессе изготовления препаратов и (или) их хранения, а также при смешивании в одном шприце происходит взаимодействие компонентов смеси и наступают такие изменения, в результате которых препарат становится непригодным для практического использования. В некоторых случаях появляются новые, иногда неблагоприятные (токсические) свойства. Несовместимость может быть обусловлена недостаточной растворимостью или полной нерастворимостью веществ в растворителе, коагуляцией лекарственных форм, расслоением эмульсии, отсыреванием и расплавлением порошков в связи с их гигроскопичностью, возможна нежелательная абсорбция активных веществ. В неправильных рецептурных прописях в результате химического взаимодействия веществ иногда образуется осадок или изменяются цвет, вкус, запах и консистенция лекарственной формы.

Конец ознакомительного фрагмента.

Текст предоставлен ООО «ЛитРес».

Прочитайте эту книгу целиком, [купив полную легальную версию](#) на ЛитРес.

Безопасно оплатить книгу можно банковской картой Visa, MasterCard, Maestro, со счета мобильного телефона, с платежного терминала, в салоне МТС или Связной, через PayPal, WebMoney, Яндекс.Деньги, QIWI Кошелек, бонусными картами или другим удобным Вам способом.