

Фармакология
Конспект лекций для вузов

УДК 37.0
ББК 92
М70

Миццо В. П.

М70 Фармакология / Миццо В. П.. — М. : Т8 Издательские технологии / RUGRAM, 2020. — 306 с. — (Полезные конспекты).

ISBN 978-5-521-75772-5

Представляем вашему вниманию книгу содержащую более 80 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.

BIC JN
BISAC EDU000000

ISBN 978-5-521-75772-5

© Т8 RUGRAM, оформление, 2020
© Т8 Издательские технологии, 2020

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, внутриполостные, 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 средства 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, O_2 и цитохрома Р- 450), конъюгация – присоединение к лекарственному веществу или его метаболиту химических группировок и молекул эндогенных соединений (глутаминовой 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 ингибаторах 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 полувыведения 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, l- 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, pH 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%)