

**Министерство здравоохранения Украины
Высшее государственное учебное заведение
«Украинская медицинская стоматологическая академия»**

«Утверждено»

на заседании кафедры экспериментальной
и клинической фармакологии с
клинической иммунологией и
аллергологией

Заведующий кафедрой

Профессор _____ Девяткина Т.А.

«_____» _____ 2017 г. Пр. № _____

**Методические указания
для самостоятельной работы студентов
во время подготовки практического занятия**

Учебная дисциплина	Клиническая фармакология
Тема занятия 1	Предмет и задача клинической фармакологии. Основные положения фармакокинетики и фармакодинамики. Взаимодействие лекарственных препаратов, виды побочного действия лекарств, осложнения медикаментозной терапии. Клинико-фармакологическая характеристика лекарственных средств, которые влияют на гемостаз и липидный обмен.
Курс	5-й
Факультет	подготовки иностранных студентов, медицинский

Полтава 2017

1. Актуальность темы:

В современной медицинской практике широко используются лекарственные средства разных фармакологических групп, арсенал которых за последнее время существенно увеличился. Новые разнообразные по строению и механизму действия средства применяются для лечения разных заболеваний, что существенно распространяет возможность фармакотерапии.

Клиническая фармакология – область медицины, предметом которой является изучение действия на организм лекарственных средств и определения методов и принципов их применения. Назначение ЛС в практической медицине должно базироваться на современных достижениях клинической и экспериментальной фармакологии, с соответствующим клиническим и специальным контролем за их действием. Клиническая фармакология включает такие основные разделы: фармакокинетику и фармакодинамику. Для обоснованного применения лекарственных средств врачи разных профессий должны знать основы фармакокинетики и фармакодинамики, показания и противопоказания к их назначению.

2. Конкретные цели:

- а) усвоить основные понятия фармакокинетики и фармакодинамики и их значение в клинической практике;
- б) знать основные этапы фармакокинетики;
- в) знать универсальные механизмы действия лекарственных средств.

3. Базовые знания, умения, навыки, необходимые для изучения темы (междисциплинарная интеграция)

Название предыдущих дисциплин	Полученные навыки
Латинский язык	Раздел "Фармакологическая терминология и медицина". Владеть умением верного написания названия препаратов латинским языком, согласно грамматики. Владеть знаниями об окончании в родительном падеже существительных и прилагательных разных отмен при выписывании препарата: в рецептах
Нормальная физиология	Раздел "Физиология сердечно-сосудистой системы" - применить знание из этого раздела
Биологическая химия	Определить роль некоторых ферментов (аденозиндезаминазы, фосфодиэстеразы, гуанилатциклазы и др.) в работе сердечно-сосудистой системы. Применить знание из этого раздела при рассмотрении механизмов действия отдельных препаратов
Фармакология	Раздел «Фармакология препаратов, которые влияют на функцию сердечно-сосудистой системы». Применять знание этого раздела при рассмотрении фармакодинамики и фармакокинетики отдельных препаратов

4. Задание для самостоятельной работы во время подготовки к занятию.

4.1. Перечень основных сроков, параметров, характеристик, которые должен усвоить студент при подготовке к занятию:

Термин	Определение
Минимально терапевтическая доза	наименьшее количество препарата, которое способно вызывать лечебный эффект.
Минимальная токсическая доза	доза препарата, при которой проявляются побочные эффекты.
Широта	диапазон между минимальной токсической и минимальной

терапевтического действия	терапевтической дозой.
Эффективность	способность ЛС вызывать максимально возможное действие.
Период полувыведения ($T_{1/2}$)	время, за которое из организма элиминируется половина введенной дозы.
Биодоступность	содержание свободного (не связанного с белком) препарата в плазме.
Терапевтическая оценка	определение клинической ценности ЛС к способу его введения.

4.2. Теоретические вопросы к занятию:

1. Назвать виды фармакотерапии.
2. Назвать основные этапы фармакокинетики.
3. Указать какие факторы влияют на процесс всасывания.
4. Указать какие факторы влияют на процесс распределения.
5. Указать какие факторы влияют на процесс метаболизма.
6. Указать какие факторы влияют на процесс вывода лекарственных средств.
7. Назвать виды действия ЛС.
8. Изложить механизмы действия ЛС.

4.3. Практические задания, которые выполняются на занятии:

1. Что является предметом изучения фармакокинетики.
2. Дать определение понятия фармакокинетики.
3. Назвать основные закономерности всасывания распределения.
4. Биотрансформации и выведения ЛС.
5. Что является предметом изучения фармакодинамики.
6. Назвать универсальные механизмы действия ЛС.

Содержание темы:

Изучение терапевтической оценки возможно по результатам:

1. Доклинических экспериментальных исследований.
2. Клинических исследований.

Хронофармакология – направление фармакологии, которое изучает зависимость фармакологического эффекта от времени дня, года, биоритмов человека.

Основное действие ЛС – действие, которое используется с целью лечения данного больного.

Плацебо – индифферентное вещество в лекарственной форме, которое имитирует фармакологическое или лекарственное средство.

Равновесная концентрация в крови – это количество ЛС в крови или тканях, которая достигается при одинаковой скорости введения и выведения ЛС.

Исследования фармакокинетики при разных путях введения ЛС дают возможность рекомендовать конкретный режим дозирования при определенном пути поступления препарата в организм в зависимости от локализации патологического процесса, его остроты и тяжести.

Клиническая фармакология изучает взаимодействие лекарств с организмом. Суть действия лекарств – образование комплекса с биосубстратом (субмолекулярный и молекулярный уровень). Выделяют два главных раздела – фармакокинетика и фармакодинамика. Фармакокинетика – это раздел фармакологии о всасывании, распределении, связи с белком, метаболизме и выведении ЛС.

Значение фармакокинетики для рациональной фармакотерапии:

1. Выбор препарата.
2. Выбор дозы.
3. Выбор пути введения ЛС.

4. Установление схемы курсовой терапии.

Основные понятия фармакокинетики и их клиническое значение

Термин	Определение	Клиническое значение
Период полужизни (полувыведение, полуэлиминации) $T_{1/2}$	Время, на протяжении которого концентрация ЛС в плазме крови снижается на 50% от начального уровня (является функцией объема распределения и клиренса)	Служит для определения времени, которое необходимо для достижения равномерной концентрации в крови (обычно 3-5 дней периодов жизни). Может использоваться для оценки вывода, но менее четкий и информативный, чем клиренс
Объем распределения V	Гипотетический объем жидкостей организма, необходимый для равномерного распределения всего количества ЛС в концентрации аналогической концентрации в плазме крови	Служит для подбора "нагрузочной дозы", которая необходима для образования эффективной концентрации в крови
Клиренс Cl	Объем крови или плазмы, из которого ЛС выводится за единицу времени	Служит для подбора поддерживаемой дозы, которая помогает достичь равновесной концентрации в крови. Клиренс более нужен для оценки введения ЛС, чем период полужизни. Зависит от функции органа вывода и скорости доставки ЛС к данному органу
Равновесная концентрация в крови C	Количество ЛС в тканях или крови, которое достигается при одинаковой скорости введения ЛС и его вывод	На фоне равномерной концентрации развивается полный клинический эффект
Биодоступность F	Относительное количество от введенной дозы ЛС, которая достигается естественной циркуляцией, а также скорости появления ЛС в кровяном русле	Служит для подбора дозы ЛС для перорального приема

Фармакологические особенности всасывания ЛС в полости рта

Слизистая оболочка полости рта покрыта многослойным эпителием, который в норме не ороговевает. Лучше всего проходят ЛС через слизистую оболочку полости рта, языка, щек и, особенно, десны. В этих местах ЛС хорошо всасывается в кровь. Используется это свойство для предоставления помощи при острых патологических состояниях (пример: нитроглицерин принимают под язык; пролонгированная его форма - тринитролонг прикрепляется к десне в участке 2-4 зубов). При пероральном употреблении ЛС начинает всасываться уже в ротовой полости, потом растворяется в ЖКТ, адсорбируется слизистой, поступает в кровь мезентериальной системы, проходит через печень, где подвергается частичному метаболизму, и только после этого часть активного препарата поступает в системное кровообращение.

Основным местом всасывания является верхний отдел тонкого кишечника. Абсорбция проходит значительно быстрее, чем в желудке, поэтому скорость эвакуации из желудка есть одним из важных факторов влияния на скорость всасывания в ЖКТ. Следует учесть, что снижение всасывания и, соответственно, биодоступности препарата при употреблении с пищей еще не является показанием к их назначению перед пищей, так как

при этом препарат может проявить раздражающее действие или иметь неприятный вкус. С другой стороны, многие ЛС, особенно при длительном использовании, повышают всасывание некоторых ингредиентов пищи и вызывают разные патологические состояния. Так, гормональные контрацептивы повышают всасывание фолиевой и аскорбиновой кислот, рибофлавина; антикоагулянты побочного действия - витамина К; слабительные средства - жирорастворяющих витаминов и др. На всасывание влияет комбинация ЛС. Антациды, повышая pH, осуществляют ионизацию кислых соединений и задерживают их всасывание /сульфаниламиды, нитрофураны, салицилаты, оральные антикоагулянты, фенобарбитал/. ПАСК уменьшает всасывание рифампицина. Холестирамин, который образует хелатные соединения, задерживает всасывание многих ЛС /антикоагулянты, сердечные гликозиды, глюкокортикоиды и др/. Ректальное введение ЛС - ЛС всасываются быстрее, чем при пероральном употреблении. ЛС попадают в системное кровообращение, пройдя печень, не подвергаются действию ферментов и флоры кишечника, в результате чего биодоступность препаратов повышается, особенно тех, которые метаболизируются в печени при первом прохождении. Необходимо учитывать, что у старых людей при ряде заболеваний снижается абсорбция ЛС в связи с атрофией слизистой прямой кишки.

Таким образом, всасывание при энтеральном использовании ЛС всегда варьирует, поэтому дозирование осложнено. Еще большие изменения и нарушения абсорбции препаратов наблюдаются при разных заболеваниях и, прежде всего, при патологии ЖКТ.

Внутривенный путь введения: основное преимущество - большая скорость введения препарата в кровь и, соответственно, скорость наступления эффекта, а также точность дозирования. Внутривенный способ эффективен в экстренных ситуациях. ЛС можно вводить быстро /одномоментно - болюсом/, относительно медленно /на протяжении нескольких минут/ и долго - капельно; капельный способ нередко используется сразу после одномоментного введения нескольких препаратов с целью быстрого наступления эффекта и длительного поддержания равновесной концентрации в крови. Недостатки - травмирование тканей во время инъекции, необходимость соблюдения правил асептики, большая достоверность трудных непредвиденных реакций /анафилактический шок, коллапс, судороги и др./.

Внутримышечный путь введения - абсорбция зависит от pH и растворимости ЛС в воде, от местного кровообращения, от места инъекции.

Подкожное введение - быстрое достижение концентрации в крови водорастворимых веществ, масляные растворы всасываются медленно.

Другие способы введения ЛС используются реже. При парентеральном пути введения ЛС попадают в кровь, пройдя печень.

Аппликационный /накожный/ путь введения - чаще всего используют для получения локального эффекта. Некоторое лекарство /нитроглицерин/ при всасывании через кожу дают системный эффект.

Ингаляционный путь введения ЛС - благодаря большой поверхности альвеол и особенностям кровообращения в легких обеспечивается быстрое всасывание препаратов. Используется для летучих и газообразных веществ, средств для наркоза. Кроме того, ингаляционным путем вводят бронходилататоры и отхаркивающие ЛС.

Введение ЛС в полость носа, рта, мочевого пузыря, конъюнктивальный пузырь, вагину - используют при лечении разных воспалительных процессов соответствующей локализации.

Механизмы всасывания

1. Пассивная диффузия - перемещение молекул ЛС за градиентом концентрации.
2. Фильтрация - это прохождение через поры мембран, определяется разностью между осмотическим и онкотическим давлением по обе стороны мембраны для гидрофильных молекулярных соединений, а для ионов - наличием в них противоположного заряда по отношению к заряду пор.
3. Активный транспорт - может проходить с помощью носителей и с

использованием энергии против градиента концентрации.

4. Облегченный транспорт - не может протекать против градиента концентрации.

5. Пиноцитоз - инвагинация клеточной стенки с образованием вакуоли, в которой переносимое вещество доходит противоположной мембраны, где и становится свободной.

Распределение лечебных средств в организме

Большинство ЛС распределяются в организме неравномерно. Это зависит от следующих факторов: способность ЛС проникать через мембраны; состояние гемодинамики; связь ЛС с белком.

1. Способность ЛС проникать через мембраны. Одни ЛС проходят через эндотелий капилляров, не способны проникать через другие мембраны, и потому распределяются только в межклеточной жидкости, другие свободно проходят через мембраны и распределяются по всему организму. Липофильные ЛС хорошо растворяются в липидах, которые могут привести к образованию депо в тканях. К препаратам, которые выборочно накапливаются в жировой ткани, относится тиопентал. 2. Состояние гемодинамики - определяет проникновение вещества с кровью. Уже в первые минуты после всасывания большая часть ЛС попадает к тем органам и тканям, которые наиболее активно перфузируются кровью - сердце, почки, печень. Медленнее идет насыщение лекарственными препаратами мышц, слизистых оболочек, кожи, жировой ткани. Для образования в этих тканях терапевтической концентрации лекарственных средств нужно от десятков минут до нескольких часов. Нарушение гемодинамики могут изменять кинетику распределения. Так, при геморрагическом шоке или застойной сердечной недостаточности перфузия большинства органов уменьшается. Перфузия главного мозга и миокарда уменьшается в меньшей мере. Кроме того, нарушение скорости гломерулярной фильтрации и печеночного кровотока ведут к снижению почечного и печеночного клиренса. В результате концентрация ЛС в плазме крови, особенно после внутривенного введения, будет увеличиваться. При этом, если эффект данного препарата зависит от концентрации, то интенсивность и продолжительность его действия будут также увеличиваться. Например: продолжительность действия тиопентала при шоке увеличивается.

3. Связь ЛС с белком. Основным результатом процессов распределения, с точки зрения клинической фармакологии - попадание ЛС в место своего действия /биофаза/, где ЛС связывается со специфическими клеточными рецепторами, которые отвечают за осуществление специфического эффекта препарата.

ЛС могут связываться с белками плазмы крови - альбуминами, липопротеинами, глобулинами, а также форменными элементами крови. Белок играет роль депо, выполняет связывающую и транспортную функции. Нерастворимые в воде соединения транспортируются только в связанном состоянии. Препарат, который вступил в связь с белком, индифферентный. Свободный /не связанный с белком/ препарат - является биологически активной формой ЛС.

Метаболизм лекарственных средств

Метаболизм или биотрансформация ЛС - это комплекс физико-химических и биохимических преобразований ЛС, которые оказывают содействие образованию более полярных водорастворимых компонентов, которые легче выводятся из организма. В своем большинстве метаболиты ЛС менее фармакологически активные и менее токсичные, чем исходные соединения. Однако биотрансформация некоторых веществ приводит к образованию метаболитов, более активных в сравнении с исходным веществом. Например, метилдопа /допегит/ метаболизируется с образованием более активного метилнорадреналина.

Существует два типа реакций метаболизма ЛС: несинтетические /окислительно-восстановительные/ и синтетические. К несинтетическим относят реакции окисления, восстановления, и гидролиз. Все несинтетические реакции разделяют на две группы: микросомальные - такие, что катализируются ферментами эндоплазматического

ретикулума и немикросомальные - такие, что катализируются ферментами, локализованными в других местах. Окислительно-восстановительные реакции - это эволюционно более молодой путь, его можно рассматривать как начальный этап биотрансформации. Синтетические реакции - такие, в основе которых лежит конъюгация ЛС с эндогенными субстратами /глюкуроновой кислотой, сульфатом, глицином, глутатионом, метильными группами и водой/. Это эволюционно более древний путь, где продукты окисления и восстановления обычно на деле конъюгируют. Соединение ЛС и эндогенных субстратов проходит через ряд функциональных групп: гидроксильную, карбоксильную, аминную, атомы галогена. После завершения реакции конъюгации молекулы ЛС становятся более полярными и легче выводятся из организма.

Выведение лекарственных средств из организма

Выведение ЛС из организма может проходить с помощью разных механизмов через почки, органы пищеварения, легкие, кожу, с секретом слюнных, потовых и слезных желез.

Основные пути вывода ЛС из организма

Пути	Механизм вывода	Лечебные средства
С мочой	Клубочковая фильтрация, активная канальная секреция	Большинство ЛС в активной форме
С желчью	Активный транспорт, пассивная диффузия, пиноцитоз	Дигитоксин, пенициллины, тетрациклины, стрептомицин, хинин, стрихнин, четвертичные аммониевые соединения
Через кишечник	Пассивная диффузия, желчная секреция без рециклирования	Доксициклин, ионизированные органические соединения
Со слюной	Пассивная диффузия и активный транспорт	Пенициллины, сульфаниламиды, салицилаты, бензодиазепины, тиамин, этанол
Через легкие	Пассивная диффузия	Ингаляционные анестетики, йодиды, камфара, этанол, эфирные масла
С потом	Пассивная диффузия	Некоторые сульфаниламиды, тиамин
С молоком	Пассивная диффузия и активный транспорт	Антикоагулянты, антибиотики, тиреостатики, литий, карбамазепин

ФАРМАКОДИНАМИКА ЛЕКАРСТВЕННЫХ СРЕДСТВ

Фармакодинамика изучает физиологические, биофизические, биохимические изменения функции клеток, органов, тканей организма в ответ на введение лекарства, т.е. она изучает механизм действия, биологические и терапевтические эффекты ЛС.

Механизм действия лекарственных средств

Выделяют такие механизмы действия ЛС:

- 1) действие на специфические рецепторы;
- 2) действие на специфические ферменты;
- 3) физико-химическое влияние на мембраны клеток;
- 4) непосредственное химическое взаимодействие с веществами клеток.

Действие на специфические рецепторы

Рецепторы представляют собой функциональные макромолекулярные структуры, которые являются исключительно чувствительными к действию химических соединений. В процессе эволюции возникли рецепторы, чувствительные к определенным эндогенным регуляторам /гормонов, ферментов, медиаторов/ и разных биоактивных веществ. Скорость и прочность связи ЛС с рецепторами определяют сроком "афинитет". При высоком афинитете к рецепторам необходимый эффект может быть достигнут даже при их низкой концентрации. При росте концентрации ЛС его молекулы вступают в реакцию с активными центрами других рецепторов, к которым в ЛС меньший афинитет; это ведет к росту числа фармакологических эффектов, препарат становится менее селективным.

Таким образом, селективность - это избирательность действия ЛС. Например: бета-1-адреноблокаторы в небольших дозах блокируют лишь бета-1-адренорецепторы, а в больших дозах они блокируют как бета-1-, так и бета-2-адренорецепторы, исчезает их селективность.

Способность ЛС в результате взаимодействия с рецепторами вызвать реакцию, которая совпадает с функциональной значимостью рецептора, носит название внутренней активностью ЛС. ЛС, которые имеют аффинитет и владеют внутренней активностью к рецептору, носят название агонисты или миметики /стимуляторы/.

ЛС, которые имеют аффинитет и способны препятствовать взаимодействию с рецепторами эндогенных и экзогенных агонистов, носят название антагонисты /литики, блокираторы/. ЛС, которые объединяют свойства агонистов и антагонистов, носят название частичные /парциальные/ агонисты. Если преобладает блокирующий эффект, такое ЛС носит название антагонист с собственной активностью.

Соотношение специфических рецепторов в органах имеет индивидуальные расхождения. Число их изменяется при разных заболеваниях. Самые ЛС также могут изменять количество активных рецепторов.

Рецепторам присуща химическая комплементарность, которая состоит в определенном распределении ионных зарядов. Например: рецептор имеет трехмерное пространственно-структурное строение с активным центром, который представляет собой универсальный канал для двух разных молекул. Если одна молекула попадает к энзимологическому центру, она не способна его покинуть. Если за короткое время - к этому центру попадает еще одна молекула, осуществляется химическое взаимодействие. Если дальше сюда попадает и третья молекула, которой также присущий аффинитет к активному центру, но не к другим введенным молекулам, то каталитическая функция энзима будет блокирована, и последняя молекула носит название конкурентный ингибитор энзима.

Основная масса рецепторов локализуется на внешней и внутренней поверхностях мембраны клетки и ее органелах. Наиболее частыми точками влияния ЛС есть медиаторные и гормональные рецепторы, АТФ-аза $\text{Na}^+ - \text{K}^+$ насоса, Ca^{2+} , K^+ и Na^+ - внутримембранные каналы. В соответствии с алостерической теорией, взаимодействие ЛС с рецепторами проходит на уровне химических или физико-химических процессов и объясняется изменением конформационных состояний активных лигандов рецептора или связыванием нескольких активных групп "гибких" поливалентных лигандов. Характер реакции, ее сила, оборачиваемость и продолжительность, обусловленные особенностями связи ЛС с рецептором. Прочность связи зависит от расстояния электростатического взаимодействия между двумя атомами. Характер взаимодействия сложный, в нем принимают участие одновременно разные виды связи: вандервальсовы /слабые, оборачиваемые/; координационные ковалентные /хелатные, как, например, связь ЛС и антидота - унитиола с мышьяком/ - крепкие, необорачиваемые. При назначении ЛС с целью временного влияния на организм необходимо, чтобы связь с рецептором был оборачиваемый. При борьбе с инфекцией, наоборот, преимущество в ЛС, которые образуют с микроорганизмами необорачиваемые комплексы.

Количественно меру фармакологического ответа на один прием ЛС определяют два параметра: соотношение числа занятых ЛС рецепторов к их общему количеству и время его удержания на специфическом рецепторе. Силу фармакологического ответа можно прогнозировать за кинетическим уравнением Михаэлиса-Ментена, в соответствии с которым эффект есть пропорциональным количеству рецепторов, которые заняты ЛС. /Например, эффект инсулинотерапии при диабете, препаратов железа при железодефицитной анемии и т.д./. Сила действия препарата зависит от скорости и характера конформационных изменений рецепторов. Если эти изменения состоялись, то увеличение дозы не приводит к дальнейшему ее росту, так как все рецепторы уже оккупированы. По такому механизму действуют нитраты. Характер и сила

взаимодействия ЛС и рецептора проявляются фармакологическим ответом, который чаще всего обусловлена прямым действием ЛС, реже изменением посредственной системы, и только в одиночных случаях - рефлекторным действием.

Влияние на активность ферментов

Ферменты играют важную роль в регуляции функций организма. Соответственно, механизм действия определенных ЛС базируется на индукции /усилении/ или ингибиции /угнетении/ активности ферментов. Например: галантамин, прозерин угнетают активность фермента холинэстеразы и таким образом вызывают эффекты, характерные для возбуждения парасимпатической НС /из-за отсутствия сократительного действия холинэстеразы на ацетилхолин/. Мочегонный препарат диакарб угнетает активность фермента карбоангидразы, которая катализирует образование угольной кислоты в почках, и через угнетение карбоангидразы уменьшает обратное всасывание натрия в почечных каналах.

Пример индукции ферментов с помощью ЛС: фенобарбитал через повышение активности печеночной глюкуронилтрансферазы /фермента, который оказывает содействие конъюгации билирубина/ снижает билирубинемия.

Физико-химическое влияние на мембраны клеток

Электрофизиологические процессы, которые лежат в основе деятельности нервной и мышечной систем, зависят от контакта ионов, которые изменяют трансмембранный потенциал. Механизм действия ряда ЛС /антиаритмические, противосудорожные, местные анестетики/ состоит в изменении транспорта ионов через клеточные мембраны. Препараты названных групп имеют мембраностабилизирующее действие: они изменяют проницаемость мембран для ионов натрия, калия и кальция и таким образом поднимают образование потенциала действия, уменьшают скорость проведения импульса.

Изменение проницаемости мембран состоит также в основе механизма действия некоторых антибиотиков /нистатин, леворин, полимиксин/ - они действуют как катионные детергенты.

Прямое химическое влияние

Принцип прямого химического действия состоит в основе антидотной терапии: при этом антидоты непосредственно взаимодействуют с молекулами или ионами. Например, активные сульфгидрильные группы унитиола вступают в реакцию с тиоловыми ядрами в крови и тканях и образуют с ними нетоксичные комплексы, которые выводятся с мочой. Связывание яда приводит к восстановлению функций ферментных систем организма, пораженных ядом. Другим примером прямого химического взаимодействия служит нейтрализация соляной кислоты антацидными ЛС.

Взаимодействие лекарственных средств

Основные основания и механизмы взаимодействия ЛС.

Под взаимодействием ЛС понимают изменение фармакологического эффекта ЛС при их одновременном или последовательном использовании.

В зависимости от количества ЛС, что используют при фармакотерапии, выделяют такие ее формы:

монотерапия – использование одного ЛС;

комбинированная терапия – для достижения определенного эффекта назначают одновременно несколько ЛС (например, для снижения повышенного АД при гипертонии одновременно назначают несколько ЛС из разных групп: мочегонные, периферические вазодилататоры, препараты центрального действия и др.);

комплексная терапия – используется, когда существует несколько проблем одновременно (например, для лечения инфаркта миокарда используют наркотические анальгетики, антикоагулянты, антиаритмические, антиангинальные ЛС и др.).

Вид терапии, когда для лечения необоснованно используют слишком большое количество ЛС, называется полипрагмазией.

Виды взаимодействия ЛС:

Синергизм – это одинаково направленное действие ЛС, которое обеспечивает более высокий фармакологический эффект, чем действие каждого ЛС отдельно.

Антагонизм – это есть взаимодействие ЛС, которое приводит к ослаблению или блокированию части или всех фармакологических эффектов одного или нескольких ЛС.

Выделяют такие разновидности синергизма: сенситизация, адитивное действие, сумация, потенцирование.

1. **Сенситизация** – вид синергизма когда один препарат, индифферентный за механизмом действия, усиливает действие другого ЛС (например, инсулин и глюкоза усиливают внутриклеточную фиксацию калия при одновременном использовании в составе поляризующей смеси, одновременное назначение витамина С и препаратов железа повышают концентрацию последнего в крови).

2. **Аддитивное действие** – вид синергизма, когда фармакологический эффект комбинации ЛС больше, чем действие одного по компонентам, но меньше, чем эффект их суммы ($A+B > BA > A(B)$). Например: одновременное использование фуросемида и тиазидов, нитроглицерина и блокаторов бета при ИХС, бета-адреностимуляторов и теофиллина при бронхиальной астме.

3. **Сумация** – вид синергизма, когда эффект комбинации ЛС равняется сумме эффектов каждого ЛС отдельно. Условно сумацию можно изобразить формулой: $AB=A+B$. Например: комбинация фуросемида и урегита при сердечном недостатке. Обычно так действуют препараты с аналогичным механизмом действия.

4. **Потенцирование** – вид синергизма, когда конечный эффект больше суммы каждого из компонентов комбинации. Условно это выглядит так: $AB > A+B$.

Ровные взаимодействия ЛС

Фармацевтическая – к введению в организм: в одном шприце или капельнице, в ЖКТ, в месте инъекции.

Фармакокинетическая – на разных уровнях движения ЛС в организме: всасывание, связи с белками, биотрансформации, выведения.

Фармакодинамическая – на состоянии взаимодействия ЛС с рецепторами: конкуренция за рецептор, влияние на нейромедиаторы, изменение чувствительности рецепторов.

Побочное действие лекарств

Применение любых лекарств соединено с большим или меньшим риском в связи с возможностью развития, рядом с их основным фармакотерапевтическим действием, нежелательных эффектов, отмечаемых как негативное действие лекарств.

Все нежелательные эффекты ЛС можно представить в виде классификации:

1. Токсичные осложнения обусловлены их специфической фармакологической активностью

Передозировка

Абсолютное

Относительное

Побочное действие (на уровне терапевтических доз)

Специфическая, которая возникает в процессе применения препаратов.

Неспецифическая в виде отдаленных вредных последствий: эмбриотоксическая, тератогенная, фетотоксическая, мутагенная, канцерогенная.

2. Непереносимость, обусловленная изменением чувствительности организма к ЛС.

2.1 Медикаментозная идиосинкразия – врожденная сверхчувствительность.

2.1. Медикаментозная аллергия – приобретена повышенная чувствительность (сенсibilизация).

2.2. Псевдоаллергические реакции.

3. Вторичные эффекты

3.1. Биологически вредные влияния: химиорезистентность микроорганизмов, дисбактериозы, реакция обострения, угнетения иммунитета, синдром отмены.

3.2. Генетические последствия.

3.3. Социальные последствия: наркомании, тератогенез, нарушение эмоциональной сферы в связи с использованием психотропных средств, экологические проблемы химиорезистентности.

4. Местные проявления действия лечебных средств.

4.1. На путях введения.

4.2. На путях выведения.

4.3. Как одно из проявлений резорбтивного действия.

Материалы для самоконтроля

А. Тесты для самоконтроля:

1. Назовите, какая фаза действия ЛС предусматривает абсорбцию, распределение, метаболизм и выходы ЛС:

- а) фармацевтическая;
- б) фармакокинетическая;
- в) фармакодинамическая.

2. Какой вид фармакотерапии направлен на устранение или ограничение отдельных проявлений болезни:

- а) профилактическая;
- б) заместительная;
- в) симптоматическая.

3. Назвать, какие факторы влияют на распределение лекарственных средств:

- а) связь ЛС с белком;
- б) состояние гемодинамики;
- в) возраст больного.

4. Каким препаратам присущий эффект первого прохождения через печень.

- а) лидокаин;
- б) нитроглицерин (сублингвально);
- в) морфин.

5. Назвать ингибиторы микросомальных ферментов.

6. Назвать индукторы микросомальных ферментов.

7. Указать комбинацию препаратов, которые приводят к конкуренции за связь с белками:

- а) дигоксин и сульфадиметоксин;
- б) дигоксин и спиронолактон;
- в) неодикумарин и бутадиион;
- г) аспирин и нитроглицерин;
- д) фуросемид и нитросорбид.

В. Задачи для самоконтроля:

1. Какие из перечисленных препаратов повышают активность микросомальных гидролаз: пенициллин, фенobarбитал, бутадиион, пропранолол, нитроглицерин, фуросемид, кортизон?

2. Укажите препараты, связывание которых с белками крови уменьшается при заболевании печени: diazepam, хинидин, оксазепам, аминазин, пропранолол, тубокурарин.

3. Укажите препараты, выведение которых почками повышается в кислой моче: морфин, стрептомицин, бутадиион, хинин, новокаиномид, сульфаниламиды, барбитураты.

4. Укажите препараты, вывод которых почками повышается в щелочной моче: морфин, стрептомицин, бутадиион, барбитураты, сульфаниламиды.

5. Больному 24 года, который болеет гиперацидным гастритом, по поводу острой ангины назначили эритромицин-основу в суточной дозе 3,0 г (0,75 x 4) амбулаторно. Одновременно с этим был посеян гной из миндалин для определения чувствительности

микрофлоры к антибиотикам. Больного осмотрели через 3 дня. Состояние его ухудшилось. Чувствительность микрофлоры к препарату высокая. Почему неэффективна терапия эритромицином?

Рекомендованная литература

Основная:

1. Фармакология: учебник / Чекман И.С., Бобырев В.М., Кресюн В.Й. и др. - Винница: «Нова книга», 2011. - 432 с.
2. Бертрам Г., Катцунг В. Базисная и клиническая фармакология: в 2 томах – Москва; Санкт-Петербург, Билом - Невский диалект, 2008. – 670 с.
3. Машковский М.Д. Лекарственные средства. – 15-е изд., перераб. и доп. в 2 томах – М.: РИА “Новая волна”, 2008. – 1206 с.
4. Михайлов И.Б. Клиническая фармакология. - С.-Пб.: Фолиант, 2002. – 496 с.

Дополнительная:

1. Андреев А.Н., Белокриницкий В.И. Гипертонические кризы. - М.: Медицинская книга; Н.Новгород: Издательство НГМА, 2001. - 60 с.
2. Петрова М.В., Корняк А.В., Краснова Т.Е. Антибиотикопрофилактика послеоперационных осложнений при хирургическом лечении опухолей легких, трахеи и средостения // Анестезиология и реаниматология. – 2001. - № 5. – С. 58-60.
3. Руководство по диагностике, лечению и профилактике бронхиальной астмы / Под ред. А.Г. Чучалина – М., 2005. – 51 с.
4. Фармакотерапия сердечно-сосудистых заболеваний. Руководство для врачей под редакцией Чазова Е.И.. – Москва: Медицина, 2000. – С. 415.
5. Чекман И.С., Горчакова Н.А., Галенко-Ярошевский П.А. Фармакология. Рецептура. Практические занятия. – Киев: ООО «Совет», 2003. – 832 с.
6. Белоусов Ю.Б., Моисеев В.С., Лепахин В.К. Клиническая фармакология и фармакотерапия. Руководство для врачей. Изд. 2-ое исправленное и дополненное. – Москва: Универсум паблишинг, 1997.– с. 930.
7. Фармакология / Дроговоз С.М., Зупанец И.А., Бездетко Н.В. и др. - Харьков: Основа, 2005. – 120 с.
8. Руденко А.А., Берестовая Т.Г. Побочные явления, связанные с особенностями действия антибиотиков в организме человека (классификация, терапия, профилактика) и новые перспективы терапевтической тактики // Фармакологічний вісник. – 2000. – С.17-22.

Информационные ресурсы

1. www.studmedlib.ru
2. www.Med-Tutorial.ru
3. www.Med-books.bv
4. <http://www.osdm.org/index.php>
5. <http://www.evidence-update.ru>
6. <http://www.eacpt.org>
7. <http://medicine.iupui.edu/flockart/>