

Государственное бюджетное образовательное учреждение высшего профессионального образования «Красноярский государственный медицинский университет имени профессора В.Ф. Войно-Ясенецкого»
Министерства здравоохранения Российской Федерации

Фармацевтический колледж

ФАРМАКОЛОГИЯ

В 10 ЧАСТЯХ

Часть 2. Фармакодинамика лекарственных средств

сборник методических указаний для обучающихся
к внеаудиторной (самостоятельной) работе

для специальности 33.02.01 - Фармация

Красноярск

2015

УДК 615 (07)
ББК 52.81
Ф 24

Фармакология. В 10 ч. Ч. 2. Фармакодинамика лекарственных средств : сб. метод. указаний для обучающихся к внеаудитор. (самостоят.) работе для специальности 33.02.01 – Фармация / сост. М. В. Анисимова, Т. В. Потупчик; Фармацевтический колледж. – Красноярск : тип. КрасГМУ, 2015. – 44 с.

Составители: Анисимова М.В.
к.м.н. Потупчик Т.В.

Сборник методических указаний предназначен для внеаудиторной работы обучающихся. Составлен в соответствии с ФГОС СПО (2014) по специальности 33.02.01 – Фармация, рабочей программой дисциплины (2014г.).

Утверждено к печати методическим советом фармацевтического колледжа (протокол № 3 от 09.11.2015 г.)

КрасГМУ
2015

Содержание

Пояснительная записка	4
Общие положения	5
Механизмы действия лекарственных веществ	6
Виды действия лекарственных веществ	10
Виды доз лекарственных веществ	13
Принципы дозирования лекарственных веществ	15
Виды лекарственной терапии	19
Повторное применение лекарственных веществ	20
Взаимодействие лекарственных веществ	26
Тестовые задания	30
Ситуационные задачи	37
Эталоны ответов	40
Рекомендуемая литература	44

Пояснительная записка

Сборник методических указаний для обучающихся к внеаудиторной (самостоятельной) работе по разделу «Общая фармакология» дисциплины «Фармакология» специальности 33.02.01 – Фармация.

Сборник предназначен для эффективного освоения материала по теме «Фармакодинамика», представляющего сложность при изучении для обучающихся по специальности.

Сборник содержит теоретический материал о механизмах действия лекарственных веществ, основных и побочных фармакологических эффектах, видах действия лекарственных веществ на организм и видах лекарственной терапии.

В сборник включены практические задания для самостоятельной работы, в форме проблемно-ситуационных задач и тестовых заданий базового уровня сложности закрытого типа с одним вариантом ответа, разработаны для возможности самостоятельно проконтролировать уровень подготовленности по данной теме раздела учебной дисциплины.

Ко всем ситуационным задачам и тестовым заданиям имеются эталоны ответов, что позволяет осуществлять самоконтроль освоения знаний по данной теме.

Выполнение представленных заданий способствует закреплению и углублению знаний теоретического материала по теме, профессиональных терминов, определений, формированию умения будущих молодых специалистов квалифицированно работать со справочной литературой, аннотациями к лекарственным препаратам, другими источниками информации и на основании этих знаний и умений в доступной форме консультировать посетителей аптеки.

ОБЩИЕ ПОЛОЖЕНИЯ

Фармакодинамика – это раздел общей фармакологии, изучающий изменения в организме под влиянием лекарственных веществ:

- механизмы действия
- локализация действия
- фармакологические эффекты
- виды действия лекарственных веществ.

Фармакодинамика описывает, как действуют конкретные лекарственные препараты на организм, по каким механизмам, какие полезные и нежелательные изменения в работе органов, систем и в обмене веществ они вызывают; какие фармакологические эффекты и по каким показаниям могут быть использованы в медицинской практике; какие осложнения могут возникнуть от приема конкретного препарата.

Механизм действия лекарственного вещества рассматривается как влияние на биологические системы различной сложности – от целого организма до отдельных клеток. Субклеточных образований, циторецепторов и ферментов.

Фармакодинамика лекарственных веществ состоит из первичной и вторичной фармакологических реакций.

Первичная фармакологическая реакция представляет собой взаимодействие с циторецепторами – биомакромолекулами, генетически детерминированными для взаимодействия с биологически активными веществами, включая лекарственные средства.

Взаимодействие с циторецепторами необходимо для развития вторичной фармакологической реакции в виде изменений метаболизма и функции клеток и органов.

Нерцепторные механизмы действия встречаются редко. Отсутствуют циторецепторы для ингаляционных наркотических средств, плазмозаменителей, осмотических мочегонных препаратов, комплексообразователей.

Одна и та же первичная фармакологическая реакция может приводить к различным вторичным изменениям, например, возбуждение альфа-адренорецепторов норадреналином вызывает расширение зрачков и сужение сосудов. В основе вторичной фармакологической реакции иногда лежат различные первичные механизмы, например, спазм бронхов возникает при возбуждении М-холинорецепторов ацетилхолином или Н₁-рецепторов гистамином.

Фармакологические эффекты лекарственного вещества это изменения в деятельности органов, систем организма, которые вызывает данное лекарственное вещество. Например, усиление сокращений сердца, снижение артериального давления, стимуляция умственной деятельности, устранение страха и напряженности и т.п.

Каждое лекарственное вещество вызывает ряд характерных для него фармакологических эффектов. В терапии конкретного заболевания

используют лечебные (полезные) эффекты лекарственного вещества, которые определяют как основные эффекты. Нежелательные, вызывающие осложнения терапии, фармакологические эффекты называют побочными эффектами.

Описание всех возможных видов действия, фармакологических эффектов препарата на системном уровне также является задачей фармакодинамики. Фармакодинамика определяет ряд понятий и терминов, которые широко используются в частной фармакологии при описании направленности действия, способов применения и других характеристик препаратов.

МЕХАНИЗМЫ ДЕЙСТВИЯ ЛЕКАРСТВЕННЫХ ВЕЩЕСТВ

Механизмы действия лекарственных веществ это способы, которыми вещества вызывают ответные реакции организма или фармакологические эффекты. Попав в организм, лекарственные вещества взаимодействуют с теми клетками, которые располагают биологическим субстратом, способным реагировать с данным веществом. К основным вариантам механизмов действия относится влияние лекарственных веществ на такие фармакологические мишени как:

- специфические рецепторы
- ферменты
- ионные каналы
- транспортные системы.

Большинство лекарственных веществ взаимодействует со специфическими рецепторами. Эти рецепторы представлены чаще всего функционально активными белковыми молекулами, локализованными в липидных клеточных мембранах.

Взаимодействие лекарственных веществ с рецепторами дает начало биохимическим реакциям, которые ведут к возникновению фармакологических эффектов. Различают специфические рецепторы, связанные с клеточными мембранами (мембранные рецепторы), и внутриклеточные рецепторы.

Рецепторная теория описывает механизм действия большинства групп лекарственных средств.

Циторецепторы (греч. *kytos* – сосуд, клетка, лат. *recipere* – получать) созданы природой для регуляторных биохимических веществ организма (эндогенных лигандов) – гормонов (инсулин, глюкокортикоиды и др.), нейромедиаторов (ацетилхолин, норадреналин и др.), аутокинов (холецистокинин, гастрин и др.), регулирующих и контролирующую работу всех органов и систем организма.

Циторецепторы имеют структуру липопротеинов, гликопротеинов, металлопротеинов, нуклеопротеинов.

Концепция циторецепторов была предложена Паулем Эрлихом и Джоном Лэнгли в начале XX века. По мнению Эрлиха, функцию рецепторов выполняют молекулярные боковые цепи клеточной протоплазмы, способные воспринимать питательные вещества и токсины. Боковые цепи, циркулирующие в крови, образуют антитоксины (антитела). Рецепторами являются также «крайние образования» чувствительных клеток. Они превращают физическую или химическую энергию раздражения в возбуждение чувствительных нервов. Лэнгли установил, что кураре устраняет сокращение скелетных мышц, вызываемое никотином, но не изменяет возбуждающий эффект электрического тока.

В структуре циторецепторов присутствуют домен для связывания лигандов и эффекторный домен. Активные центры циторецепторов образованы функциональными группами аминокислот, фосфатидов, нуклеотидов, сахаров.

В большинстве своем размеры молекул препаратов несопоставимо малы по сравнению с размерами тех биосубстратов, с которыми они реагируют. Вследствие этого физико-химическое взаимодействие молекул лекарства происходит не с биосубстратом вообще, а с какой-то ограниченной его зоной, природно готовой для такого взаимодействия. Эти зоны, а если они не известны, то и сам субстрат обозначают термином рецептор.

По отношению к циторецепторам лекарственные средства обладают аффинитетом (лат. *affinis* – родственный) и внутренней активностью. Аффинитет (сродство) рассматривают, как способность образовывать комплекс с циторецепторами. Внутренняя активность направлена на создание их активной стереоконформации, приводящей к появлению клеточного ответа. В зависимости от выраженности аффинитета и наличия внутренней активности лекарственные средства разделяют на 2 группы:

- **агонисты** (греч. *agonists* – соперник, *agon* – борьба), или миметики (греч. *mimēomai* – подражать) – вещества с умеренным аффинитетом и высокой внутренней активностью; полные агонисты вызывают максимально возможный клеточный ответ, частичные (парциальные) агонисты – менее значительную клеточную реакцию;

- **антагонисты** (греч. *antagonism* – соперничество, *anti* – против, *agon* – борьба), или блокаторы – вещества с высоким аффинитетом, но лишенные внутренней активности. Они экранируют циторецепторы от действия эндогенных лигандов и препятствуют развитию клеточного ответа, усиливая эффекты других, неблокированных циторецепторов.

Вещества, блокирующие активные центры циторецепторов, являются конкурентными антагонистами.

Возможно сочетание в фармакодинамике свойств агониста и антагониста, например, **агонисты-антагонисты** возбуждают одни циторецепторы и блокируют другие.

Циторецепторы возбуждаются только в начальный момент взаимодействия с лекарственными средствами. Для агонистов характерна высокая константа

диссоциации комплекса «лекарство - циторептор». Антагонисты, обладая высоким аффинитетом, более продолжительно связываются с циторепторами, при этом в первый момент взаимодействия возможно появление эффекта возбуждения.

Лекарственные средства устанавливают с циторепторами непрочные физико-химические связи – вандерваальсовы, ионные, водородные, дипольные по принципу комплементарности - активные группы лекарств взаимодействуют с соответствующими группами активного центра циторепторов.

Необратимые ковалентные связи с циторепторами образуют немногие вещества – необратимые ингибиторы холинэстеразы, тяжелые металлы, цитостатики. Все они высокотоксичны.

Циторепторы классицируют на 4 типа:

- репторы – протеинкиназы
- репторы ионных каналов
- репторы, ассоциированные с G-белками
- репторы – регуляторы транскрипции.

Примеры циторепторов – протеинкиназ – репторы инсулина, лимфокинов, эпидермального и тромбоцитарного факторов роста (рис.1).

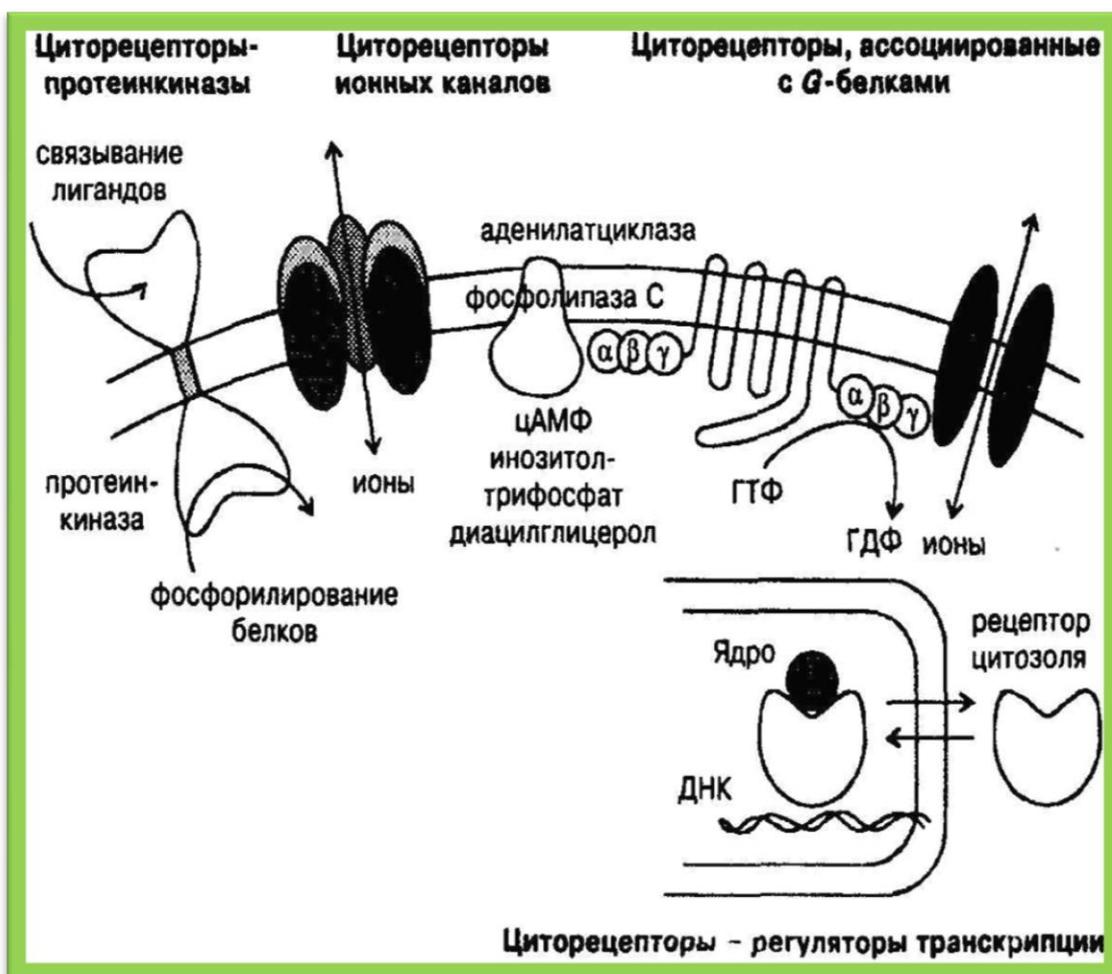


Рис.1. Циторепторы.

Циторекцепторы новых каналов, повышая проницаемость мембран для Na^+ , K^+ , Ca^{2+} , Cl^- , обеспечивают мгновенный клеточный ответ. Примеры рецепторов ионных каналов: Н-холинорецепторы, рецепторы глутаминовой и аспарагиновой кислот; ГАМК_A-рецепторы.

Циторекцепторы, ассоциированные с G-белками, состоят из регуляторного домена для связывания лигандов, внутримембранного G-белка и эффекторной системы. G-белок передает информацию от регуляторного домена на эффекторную систему, используя энергию АТФ. Эффекторная система представлена аденилатциклазой, фосфолипазами А₂, С и D, белками ионных каналов, транспортными белками. При возбуждении рецепторов образуются внутриклеточные биологически активные вещества – вторичные мессенджеры (англ. messenger – вестник, посредник).

Аденилатциклаза превращает АТФ во вторичный мессенджер цАМФ. Рецепторы могут как активировать, так и ингибировать аденилатциклазу.

Например, рецепторы активации: бета- адренорецепторы; D₁-дофаминовые рецепторы; 5-HT_{4,6,7}-рецепторы серотонина; H₂-рецепторы гистамина;

Рецепторы ингибирования: альфа₂ - адренорецепторы; D₂-дофаминовые рецепторы; 5-HT₁-рецепторы серотонина; M_{2,4} –холинорецепторы; опиоидные рецепторы и др.

Циторекцепторы-регуляторы транскрипции взаимодействуют с тиреоидными, стероидными гормонами, витамином D и ретиноидами. Транспортные белки крови передают лиганды клеточным белкам, затем комплексы поступают в ядро. Функция рецепторов – активация или ингибирование транскрипции генов.

Рецепторную функцию выполняют также мембраносвязанные и растворимые ферменты, транспортные белки (Na^+ , K^+ , АТФ-аза) и структурные белки (тубулин).

Далеко не все рецепторы, реагирующие с лекарственными веществами, идентифицированы. Некоторые неплохо изучены, но не известны эндогенные лиганды, которые активируют их в физиологических реакциях, например, лиганды к бензодиазепиновым, барбитуратным и многим другим рецепторам.

Фармакологическими мишенями для лекарственной терапии могут быть не только рецепторы клеточных мембран, но и активные, регуляторные центры ферментов, белков, осуществляющих транспорт ионов и веществ через мембраны (пермеаз), регуляторные участки ДНК в хромосомах, РНК и др. Существуют группы препаратов, фармакологический эффект которых никак не связан с циторекцепторами. Например, ингаляционные общие анестетики (эфир, фторотан), этиловый спирт, накапливаются в липидном слое мембран и нарушают проведение нервных импульсов, вход в клетки ионов натрия, кальция и функционирование цепей нейронов.

Некоторые лекарства оказывают лечебное действие за счет чисто химической реакции с веществами, образующимися при физиологических процессах. Например, антациды — это щелочные соединения,

нейтрализующие соляную кислоту желудочного сока, и таким образом устраняющие изжогу.

В результате взаимодействия лекарственного вещества с фармакологической мишенью происходит активация или торможение функций клетки и органа в целом и соответствующие изменения обмена веществ. Это является непосредственной целью фармакотерапии - физиологические сдвиги в организме:

- усиление или торможение определенных функций мозга
 - учащение или урежение сердечных сокращений
 - повышение или снижение ударного объема сердца, кислородного запроса миокарда
 - повышение или снижение артериального давления
 - расширение бронхов
 - усиление или снижение секреции желез
 - повышение или снижение тонуса полых органов моторики кишечника и др.
- Эти эффекты прогнозируются по характеру и степени выраженности, в зависимости от необходимости приостановки или изменения развития патологического процесса и облегчения страданий больного.

ВИДЫ ДЕЙСТВИЯ ЛЕКАРСТВЕННЫХ ВЕЩЕСТВ

Все фармакологические эффекты могут быть разделены на основные - определяющие показания к применению данного лекарства, и побочные - нежелательные, опасные для больного, определяющие противопоказания к его применению.

Среди основных эффектов может быть выявлено главное действие, которое лежит в основе лечебного или профилактического назначения препарата определенному больному, и сопутствующие эффекты — иногда также полезные при лечении заболевания.

Главное действие – это терапевтические эффекты лекарственных средств.

Побочное действие – это дополнительные, нежелательные эффекты. Фармакологические эффекты одного и того же лекарственного средства могут оказаться главными или побочными при различных заболеваниях. Например, при лечении бронхиальной астмы главное действие адреналина – расширение бронхов; при гипогликемической коме – усиление гликогенолиза и повышение содержания глюкозы в крови.

Побочные реакции наблюдаются при приеме многих лекарственных средств. Частота их при амбулаторном лечении достигает 10-20%, а 0,5-5% больных нуждаются в госпитализации из-за осложнений фармакотерапии.

Фармакологические эффекты лекарственных средств, кроме того, классифицируются по видам действия:

1. Местное действие – эффекты лекарственных средств на месте применения (потеря болевой и температурной чувствительности под влиянием местных анестетиков; боль, гиперемия, отек кожи в области нанесения раздражающих препаратов). Местное действие оказывают лекарственные вещества в форме мазей, кремов, линиментов, гелей, желе, пластырей, присыпок, растворов, примочек, капель, обеспечивающие действие лекарственного средства на поверхности кожи или слизистой оболочки.

2. Резорбтивное действие (лат. resorbeo –поглащаю) – эффекты лекарственных средств после всасывания в кровь и проникновения через гистогематические барьеры (анальгезия при применении наркотических средств, наркотических и ненаркотических анальгетиков; повышение умственной и физической работоспособности у людей, принимающих кофеин). Резорбтивное действие оказывают лекарственные средства в различных лекарственных формах, обеспечивающих попадание в лекарства кровь: таблеток, драже, порошков, растворов и капель для приема внутрь, сиропов, растворов для парентерального введения и др. (рис.2).

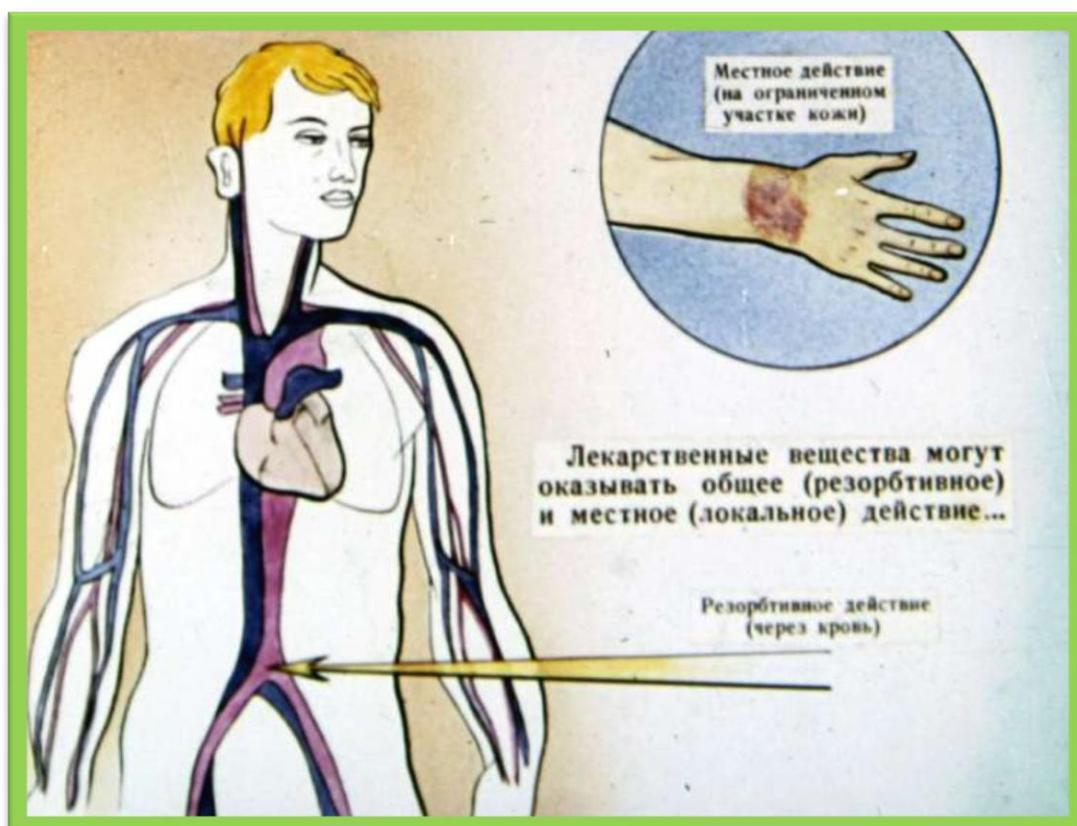


Рис.2. Местное и резорбтивное действие.

3. Прямое (первичное) действие – изменение лекарственными средствами функции органов в результате действия на клетки этих органов. Например, сердечные гликозиды усиливают сердечные сокращения,

блокируя Na^+ , K^+ , АТФ-азу мышечных клеток миокарда; мочегонные средства повышают диурез, нарушая реабсорбцию ионов и воды в почечных канальцах.

4.Косвенное (вторичное) действие – изменение лекарственными средствами функции органов и клеток в результате действия на другие органы и клетки, функционально связанные с первыми.

Например, сердечные гликозиды оказывают мочегонное влияние, усиливая сердечные сокращения, улучшают кровоток в почках, повышают фильтрацию и образование мочи.

5.Рефлекторное действие – изменение функции органов за счет прямой стимуляции чувствительных нервных окончаний. Деполяризация нервных окончаний вызывает импульс, который по рефлекторным дугам при участии нервных центров передается на исполнительные органы. Рефлекторными эффектами обладают кожные раздражители, отхаркивающие, рвотные, желчегонные, слабительные средства; аналептики и др.

6.Обраимое действие обусловлено установлением непрочных физико-химических связей с циторцепторами, характерно для большинства лекарственных средств.

7.Необратимое действие возникает в результате ковалентных связей с циторцепторами, характерно для немногих препаратов, как правило, обладающих высокой токсичностью и применяемых местно.

8.Избирательное (селективное) действие – влияние лекарственных средств на функцию только определенных органов и систем, обусловленное в большей степени избирательным связыванием с циторцепторами, в меньшей степени – избирательным накоплением в органах и тканях; в редких случаях - создания лекарствами высоких концентраций в клетках, на которые они оказывают действие.

Например, магния сульфат, не всасываясь из кишечника, усиливает перистальтику и вызывает желчегонный эффект. При парентеральном введении ионы магния угнетают ЦНС. Ингаляционные наркотические средства создают в головном мозге концентрацию, в 1,5-2 раза более высокую, чем в крови. Йод интенсивно поступает только в щитовидную железу.

Чем выше избирательность действия лекарственного препарата, тем меньше побочных эффектов и осложнений он вызывает.

Если препарат оказывает на организм неизбирательное действие, то оценивается его преимущественное действие, либо общее действие на многие функции и органы одновременно.

ФУНКЦИОНАЛЬНЫЕ ИЗМЕНЕНИЯ, ВЫЗЫВАЕМЫЕ ЛЕКАРСТВЕННЫМИ СРЕДСТВАМИ В ОРГАНИЗМЕ (ПО Н. В. ВЕРШИНИНУ)

Возбуждение – повышение функции выше нормы: положительное возбуждение – сокращение миометрия под влиянием препаратов спорыньи, примененных в большой дозе для остановки маточного кровотечения; отрицательное возбуждение – судороги при отравлении стрихнином, камфорой.

Успокоение – возврат возбужденной функции к норме: снижение температуры тела жаропонижающими средствами при лихорадке, уменьшение боли под влиянием анальгетиков.

Угнетение – снижение функции ниже нормы: положительное угнетение – утрата сознания, подавление рефлексов и снижение тонуса скелетных мышц при наркозе; отрицательное угнетение – торможение дыхательного центра при действии наркотических, снотворных средств, наркотических анальгетиков.

Тонизирование – возврат угнетенной функции к норме: улучшение деятельности дыхательного и сосудодвигательного центров при дыхательной недостаточности, коллапсе, шоке под влиянием камфоры, кофеина и других analeптиков; усиление сокращений декомпенсированного миокарда у больных, получающих сердечные гликозиды.

Паралич – прекращение функции: положительный паралич – обратимое устранение болевой чувствительности при действии сильных местных анестетиков, полное расслабление скелетной мускулатуры, вызываемое миорелаксантами; отрицательный паралич – необратимый паралич дыхательного центра после его возбуждения атропином и analeптиками в токсических дозах.

ВИДЫ ДОЗ ЛЕКАРСТВЕННЫХ ВЕЩЕСТВ

В экспериментальной фармакологии для установления дозы пользуются альтернативной или градированной системами. В альтернативной системе устанавливают в процентах количество животных, у которых лекарственные средства вызывают фармакологический эффект. В градированной системе регистрируют степень изменения эффекта в зависимости от дозы. Так, для альтернативной системы эффективная доза ЭД₅₀ обозначает дозу, вызывающую эффект у 50% животных, в градированной системе - это доза, обеспечивающая фармакологическую реакцию, равную 50% от максимально возможной

Все лекарственные средства имеют терапевтические, токсические и летальные (смертельные) дозы.

Терапевтические дозы:

- минимальная терапевтическая доза – минимальное количество

лекарственного средства, вызывающее терапевтический эффект.

- средняя терапевтическая доза – диапазон доз, в которых лекарственное средство оказывает оптимальное профилактическое или лечебное действие у большинства больных.

- максимальная терапевтическая доза – максимальное количество лекарственного средства, не оказывающее токсического действия.

Токсические дозы:

- Минимальная токсическая доза – доза, вызывающая слабо выраженные симптомы интоксикации или отравление в 10% наблюдений.

- средняя токсическая доза – доза, вызывающая интоксикацию средней тяжести или отравление в 50% наблюдений.

- максимальная токсическая доза – доза, вызывающая тяжелую интоксикацию или интоксикацию в 100% наблюдений, но при этом не возникают летальные исходы.

Летальные дозы:

- минимальная летальная доза ($ЛД_{10}$) – доза, вызывающая гибель в 10% наблюдений

- средняя летальная доза ($ЛД_{50}$) – доза, вызывающая гибель в 50% наблюдений.

- максимальная летальная доза ($ЛД_{100}$) – доза, вызывающая гибель всех отравленных животных.

В эксперименте терапевтические, токсические и летальные дозы вычисляют с помощью математических расчетов.

Препараты списков А и Б (сильнодействующие и ядовитые) имеют высшие разовые и суточные дозы, превышение которых недопустимо и у многих больных может приводить к выраженным побочным и опасным токсическим реакциям. Эти дозы также указаны в ГФ Х, в рецептурных справочниках, инструкциях, прилагаемых к препарату.

Для каждого лекарственного препарата определяют широту терапевтического действия – диапазон между средней и максимальной терапевтической дозой.

Для достижения быстрого терапевтического эффекта лекарственные средства иногда назначают в ударных дозах (антибиотики, сульфаниламды). Препараты, способные к кумуляции, применяют в поддерживающих дозах. В педиатрической практике лекарственные средства дозируют в расчете на массу или поверхность тела ребенка.

Зависимость действия лекарственных средств от дозы может быть не только количественной, но и качественной. Например, ацетил-хлорид в малых дозах возбуждает М-холинорецепторы; в дозах, в 10 раз больших, – также Н-холинорецепторы; натрия оксипутират в малых дозах оказывает обезболивающее и седативное действие, а средних дозах – противосудорожное и снотворное, в больших дозах – наркотическое действие.

ПРИНЦИПЫ ДОЗИРОВАНИЯ ЛЕКАРСТВЕННЫХ ВЕЩЕСТВ

Оптимальная доза лекарственного средства должна оказывать у большинства больных максимальный терапевтический (лечебный) эффект без токсических проявлений, с учетом режима приема (интервал между приемами или инъекциями, время и кратность их в течение суток) и длительностью курса лечения.

При назначении лекарственного препарата в начале лечения, ориентируются на средние терапевтические дозы - результат обобщения коллективного опыта врачей, которые выражаются в виде границ доз. Например, 0,25—0,5 г анальгина для взрослого на один прием. Эти дозы рассчитаны на «среднего больного», приводятся в инструкциях по применению данного лекарства и в справочниках. Также определены средние дозы для детей разного возраста.

При подборе дозы лекарственного средства большое значение имеет возраст, пол, масса больного, имеющиеся заболевания в анамнезе и др. В зависимости от тяжести заболевания, степени реагирования больного и изменений динамики симптомов в дозы вносят необходимые коррективы по ходу лечения.

Средняя терапевтическая доза официально установлена для больных в возрасте 18—60 лет. При лечении конкретного больного дозы корректируют индивидуально, в соответствии с личными данными каждого больного. Например, прописывают нижнюю дозу в границах средних людям небольшого роста и массы, с отклонениями в развитии, истощенным и ослабленным больным. Дозирование некоторых лекарств, производят в расчете на 1 кг массы тела.

Наиболее точный расчет дозы лекарственного средства можно получить на единицу поверхности тела — табличный интегральный показатель, который учитывает массу, рост, возраст и пол человека и с которым связаны основной обмен, сердечный индекс и ряд других важных функциональных величин.

При назначении лекарственных средств женщинам учитывается конституционные факторы, гормональный фон, который меняется в ходе месячного цикла и с возрастом. Процессы биотрансформации в печени женщин происходит медленнее, чем у мужчин. Женщины сильнее реагируют на психотропные, гормональные препараты. Лекарственная терапия, как правило, должна прерываться в период месячных и в течение нескольких предшествующих дней.

При назначении лекарственных средств больным старших возрастных групп учитывается не только возраст и характер патологии, а также имеющиеся в анамнезе хронические заболевания, изменения процессов биотрансформации, экскреции лекарственных средств. Среднюю терапевтическую дозу, как правило, уменьшают в 2 раза.

Изучением индивидуальных особенностей фармакодинамики и фармакокинетики лекарственных средств у больных старшего, пожилого и старческого возраста занимается **гериатрическая фармакология**.

Лекарственная терапия детей (особенно до 14—16 лет) требует специальных знаний и лечение должен проводить профессионал — врач-педиатр. У детей, особенно младшего возраста, несформированы механизмы нервной и гуморальной регуляции, функции обезвреживания лекарственных веществ, иммунитет, функции эндокринной системы, процессы роста и развития, по сравнению со взрослыми людьми.

Система микросомальных ферментов биотрансформации в печени и других органах формируется у новорожденного к концу 2-й недели, но достигает окончательного развития лишь по завершении полового созревания. Все эти факторы учитываются при установлении высших разовых и суточных доз лекарств для детей разного возраста.

Изучением особенностей фармакодинамики и фармакокинетики лекарственных средств у детей занимается **педиатрическая фармакология**.

Назначение лекарств беременным женщинам требует большой осторожности, так как возможно их крайне отрицательное действие на плод. При беременности желательно не назначать женщинам никаких лекарств. У беременных с хронической патологией, при возникновении острой инфекции или патологии, обусловленной самой беременностью, назначая лечение, прописывают лишь те препараты, безопасность которых для плода твердо доказана и подтверждена опытом.

Плацентарный барьер разделяет кровообращение матери и плода, непроницаем для ионизированных молекул, крупномолекулярных веществ (полиглюкин, гепарин, инсулин и др.). Лекарства — слабые кислоты и основания, способные частично пребывать в неионизированной форме (рН крови плода несколько ниже, чем крови матери), достаточно хорошо, хотя и не быстро проникают в кровь плода, причем некоторые из них (дигитоксин, тубазид и др.) могут накапливаться в его тканях. Назначение их особенно опасно. Серьезные нарушения развития плода могут вызвать гормональные и антигормональные препараты, психотропные средства.

Степень опасности лекарственных средств зависит от срока беременности, в зависимости от которого выделяют токсические эффекты на плод:

- тератогенный эффект развивается в первые 12 недель беременности, особенно с 3 по 10 недели, когда в основном происходит закладывание органов. Некоторые препараты могут нарушить этот процесс и вызвать анатомические дефекты и иные нарушения развития плода вплоть до уродств.

- фетотоксический эффект развивается в поздние сроки беременности, в последующие после 12 недель беременности, когда лекарственные препараты влияют на уже зрелый плод и способны вызвать нарушения плацентарного кровотока (индометацин), сердечного ритма (бета-

адреноблокаторы и др.), углеводного обмена (адреномиметики и др.), угнетение ЦНС (нейролептики, бензодиазепины, большинство антидепрессантов, наркотические анальгетики), ацетилсалициловая кислота, антагонисты витамина К (антикоагулянты), антибиотики группы аминогликозидов (стрептомицин и др.), что приводит к развитию последующей необратимой глухоты, врожденным порокам сердца и др. патологиям новорожденного. Опасны прием алкоголя беременной и курение. На вынашивание плода влияет возраст матери (опаснее у очень молодых и стареющих женщин), наличие патологии печени и почек.

Осторожность требуется также при назначении лекарств кормящей матери. Эпителий молочных желез ведет себя как типичная липидная мембрана, разделяющая кровь матери со стабильным рН порядка 7,4 от «кислого» молока (рН 6,5—7,0). Лекарственные вещества основного характера будут легко переходить в молоко и накапливаться в нем.

Например, концентрация основного антибиотика эритромицина в молоке в 7 раз выше, чем в плазме крови матери. Препараты — слабые кислоты (пенициллины, сульфаниламиды и др.) проникают намного слабее, их концентрации в молоке в 2—5 раз ниже, чем в крови матери. Большинство лекарственных препаратов противопоказаны при кормлении.

При обострении хронической патологии или возникновении у матери острых заболеваний, требующих фармакотерапии, переводят ребенка на искусственное вскармливание.

Изучением особенностей фармакодинамики и фармакокинетики лекарственных средств у беременных и кормящих женщин занимается **перинатальная фармакология**.

Различные заболевания могут сильно изменить переносимость препарата и его терапевтическую активность. На выбор и дозирование лекарственных средств значительно влияют состояние и характер патологии больного.

Острые и хронические заболевания печени и почек замедляют обезвреживание и выведение лекарственных веществ из организма. Таким больным противопоказаны любые препараты с гепато- и нефротоксическим действием. При недостаточности почек назначают препараты, максимально обезвреживающиеся в печени, а при заболеваниях печени — выделяемые почками в основном в неизменном виде.

Ослабленным, истощенным больным дозы большинства препаратов уменьшают в 1,5—2 раза.

Больные с такими патологиями как инфаркт миокарда, предынфарктное состояние, инсульт, острое нарушение мозгового кровообращения, шок, кровопотеря, сепсис, обширные ожоги и др., проявляют необычно высокую реактивность к средствам, угнетающим ЦНС и сердечнососудистую деятельность (психотропные препараты, адренолитики, ганглиоблокирующие и сосудорасширяющие средства).

Действия же лекарственных средств с возбуждающим типом (дыхательные

аналептики, сосудосуживающие и кардиостимулирующие препараты и др.) могут быть ослаблены и быстро приводить к истощению функциональных резервов нервной и сердечнососудистой систем.

Лечебное и профилактическое действие некоторых лекарств, например, сердечных гликозидов, противоаритмических средств, зависит от состояния водно-электролитного баланса. Поэтому у больных с гипокалиемией, возникающей на фоне упорной рвоты, диареи, сильном потении, резко увеличивает опасность острой интоксикации этими средствами.

В таких случаях дозы препаратов также уменьшают.

Больным с низким объемом циркулирующей крови (ОЦК) в результате кровопотери, дегидратации и по другим причинам, предварительно восстанавливают ОЦК путем вливания крови, плазмозаменителей, солевых растворов. После чего сосудосуживающие и кардиостимулирующие препараты оказывают действие в меньших дозах и без риска истощения функций, развития необратимого состояния в результате гипоксии тканей и жизненно важных органов.

При сахарном диабете, эндокринных заболеваниях (гипер- и гипотиреоз, кортикоидная недостаточность и др.), аллергических патологиях в анамнезе применение многих лекарственных средств, противопоказано или требует корректировки доз и курса лечения.

Индивидуальную повышенную чувствительность к лекарственным препаратам определяют с помощью кожных проб и анамнеза, в том числе семейного.

Влияние наследственности на реакции организма к ксенобиотикам вообще и лекарствам в частности было известно давно, но лишь с 1960-х гг. начата разработка проблемы в рамках фармакогенетики.

В ходе многолетних исследований было определено, что от родителей детям могут передаваться следующие патологии:

- степень чувствительности клеточных рецепторов к определенным лекарственным веществам
- способность отвечать аллергической реакцией или быстрой сенсibilизацией на многие лекарства
- развитие токсических проявлений даже от небольших доз определенных препаратов при первом же их приеме - идиосинкразия
- замедление скорости биотрансформации и обезвреживания некоторых лекарств, связанное с дефицитом ферментов – энзимопатия.

Установлено, что необычно высокая токсичность ряда лекарств для некоторых людей обусловлена прочным блоком или выпадением (вследствие мутации) отдельных генов, ответственных за синтез ферментов биотрансформации этих препаратов. В результате дефицита или отсутствия таких ферментов резко замедляется инактивация многих препаратов, причем избирательно: побочные и токсичные эффекты возникают именно от той группы препаратов, которые обезвреживаются этим ферментом.

Например, при генетическом дефиците ложной холинэстеразы плазмы резко

задерживается инактивация лекарств, сложных эфиров в крови (новокаин, дитилин и др.) и нарастает интоксикация от данных препаратов.

При дефиците у больного ацетилирующих ферментов печени нарастает интоксикация от приема таких препаратов как изониазид и его аналоги, сульфаниламиды, диазолин, новокаинамид и др.

Наиболее распространен генетически обусловленный дефицит фермента глюкозо-6-фосфат дегидрогеназы в эритроцитах. У таких людей неожиданную и опасную гемолитическую анемию могут вызвать салицилаты, парацетамол, амидопирин, сульфаниламиды, сульфоны, многие противомаларийные средства, нитрофураны, левомецетин и ряд других препаратов.

Ферментопатии (энзимопатии) передаются по наследству и часто проявляются внезапно. Выявить их помогает семейный анамнез, тщательный опрос больного о его реагировании на разные лекарства в прошлом. Особая осторожность требуется при назначении детям лекарств, которые ранее ими не принимались, необходим медицинский контроль за реакцией после первых приемов. Часто эти требования не выполняются, и токсические проявления от приема лекарств, в правильно подобранных дозах возникают неожиданно и для медиков, и для больных, причем в очень ранние сроки.

ВИДЫ ЛЕКАРСТВЕННОЙ ТЕРАПИИ

Этиотропная (каузальная) терапия – устранение причины болезни: применение противомикробных, противовирусных и противопаразитарных средств при инфекционных заболеваниях, антидотов при отравлениях.

Патогенетическая терапия – воздействие на ранние, начальные механизмы патогенеза (развития) заболеваний: назначение антигипертензивных средств при артериальной гипертензии, сердечных гликозидов при сердечной недостаточности, противовоспалительных средств при ревматизме, психотропных препаратов для лечения психических расстройств.

Симптоматическая терапия – устранение или уменьшение отдельных внешних проявлений (симптомов) болезни. С целью симптоматической терапии назначают обезболивающие, жаропонижающие, противосудорожные, сосудосуживающие средства и др.

Заместительная терапия – восполнение недостаточного количества естественных метаболитов организма. С целью заместительной терапии назначают витаминные, гормональные, ферментативные средства, соли йода, фтора, железа, кальция.

Профилактическая терапия – предупреждение развития заболевания с применением лекарственных средств. С профилактической целью назначают асептики, дезинфицирующие, противовирусные, витаминные средства.

Медицинской статистикой зарегистрировано более 20 тысяч самостоятельных болезней (нозологических единиц). В отношении подавляющего числа неинфекционных заболеваний нет лекарств, которые бы устраняли причину будущей болезни и предупреждали ее развитие на начальной стадии, т. е. действовали как бы на «корни дерева патогенеза», и арсенал медицины ограничен патогенетическими и симптоматическими средствами.

Такое положение отражает неполноту наших знаний о причинах конкретных болезней и многообразие этих причин, часто в принципе не поддающихся устранению лекарственными веществами.

ПОВТОРНОЕ ПРИМЕНЕНИЕ ЛЕКАРСТВЕННЫХ ВЕЩЕСТВ

При повторном применении лекарственных средств могут возникать специфические побочные эффекты, свойственные определенной фармакологической группе препаратов или одному конкретному препарату. Наиболее изученные осложнения от приема препаратов позволили определить правила обращения с такими лекарствами, соблюдение которых позволяет избежать нежелательных эффектов при получении максимально полезного лечебного действия.

При повторных приемах задержка инактивации и выведения препарата, вследствие патологии печени и почек либо превышение дозировок над скоростью элиминации, ведут к накоплению препарата.

Кумуляция (лат. *cumulatio* - увеличение, скопление) – накопление в организме молекул лекарственных веществ (материальная кумуляция) или их эффектов (функциональная кумуляция).

Потенциальная вероятность кумуляции тем выше, чем медленнее препарат инактивируется в организме и чем прочнее он связывается с биосубстратом в тканях.

Материальная кумуляция возникает при приеме липофильных веществ, обладающих низким печеночным и/или почечным клиренсом и длительным периодом полуэлиминации. Наибольшей способностью к кумуляции обладают сердечные гликозиды наперстянки (дигитоксин, целанид, дигоксин), бромиды, витамины А и Д, антикоагулянты непрямого действия (варфарин, финилин), фенобарбитал и ряд других средств с высоким значением T_{05} .

Кумуляция имеет как положительное, так и отрицательное значение. Положительное значение связано с пролонгированием действия лекарственных средств, возможностью их редкого приема, например, больные тяжелой застойной сердечной недостаточностью, могут не принимать сердечные гликозиды ночью. Отрицательное значение - опасность нтоксикации в результате суммирования дозы

повторно введенного препарата с его количеством, сохранившемся от предыдущего назначения.

Для того, чтобы исключить интоксикации, необходимо принимать кумулирующие средства в поддерживающей дозе равной количеству препарата, элиминируемому за сутки:

$$\text{Поддерживающая доза} = \frac{\text{Полная терапевтическая доза} * KЭ\%}{100\%}$$

КЭ - коэффициент элиминации (часть дозы в процентах, элиминируемая за сутки).

Относительная материальная кумуляция развивается при заболеваниях печени и почек, а также у детей и пожилых людей. При патологии печени возможна кумуляция активных метаболитов лекарственных средств.

Функциональная кумуляция это нарастание лечебного эффекта с его явной избыточностью, переходящей в интоксикацию, обгоняет по времени физическое накопление препарата (его может и не быть). Функциональная кумуляция говорит о высоком уровне реагирования больного на данный препарат.

Примером функциональной кумуляции является хронический алкоголизм при злоупотреблении спиртом этиловым; паралич центров продолговатого мозга при отравлении свинцом, возникающий после элиминации яда из организма.

Способы предупреждения и устранения кумуляции - это внимательный клинический контроль за динамикой функциональных сдвигов; корректировка доз и режима лечения. Кумуляция более вероятна при амбулаторной терапии хронических больных лишь с эпизодическим (как правило, редким) контролем.

Привыкание - ослабление эффектов при повторном приеме лекарственных средств. Для возобновления терапевтического действия необходимо повышение дозы. Например, доза транквилизатора сибазона, оказывающая противотревожное влияние, обычно составляет 5-10 мг/день, на фоне привыкания она возрастает до 1000 мг/день.

Привыкание может быть врожденным и приобретенным. Врожденное (наследственное) привыкание обусловлено энзимопатией. Мутация гена альдегиддегидрогеназы нарушает метаболизм спирта этилового. При этом продукт окисления этанола - уксусный альдегид не окисляется в уксусную кислоту. Накопление уксусного альдегида сопровождается токсическими эффектами, что заставляет воздерживаться от употребления спирта этилового.

В основе приобретенного привыкания лежат фармакокинетические и фармакодинамические механизмы.

Фармакокинетические механизмы привыкания.

1.Нарушение всасывания. Известно, что мышьяковистый ангидрид всасывается из кишечника только при наличии щелочной среды кишечного сока. При повторных приемах мышьяк, вызывая воспалительный процесс (энтерит), создает кислую среду в кишечнике. Это уменьшает резорбтивное токсическое действие (собаки,

получавшие внутривенно в течение 2 лет мышьяковистый ангидрид в малых дозах, переносят 2,5 г токсина без симптомов отравления, но его парентеральное введение в дозе 2 мг вызывает гибель).

2.Изменение активности ферментов метаболизма. Индукция ферментов метаболической трансформации сопровождается привыканием, если лекарства преобразуются в неактивные продукты. Ингибирование приводит к привыканию при применении пролекарств, требующих метаболической активации, например, истощение ресурсов восстановленного глутатиона в эндотелии сосудов прекращает восстановление группы $-NO_2$ нитроглицерина в функциональную группу $-NO$.

Фармакодинамические механизмы привыкания.

- 1.Десенситизация (снижение чувствительности) циторцепторов.
- 2.Снижение количества циторцепторов (даун-регуляция).
- 3.Уменьшение выделения нейрорегуляторов. Агонисты циторцепторов тормозят выделение нейромедиаторов по принципу отрицательной обратной связи. Например, наркотические анальгетики нарушают освобождение эндогенных обезболивающих пептидов - энкефалинов, β -эндорфина и динарфинов).
- 4.Снижение возбудимости чувствительных нервных окончаний. Такой механизм лежит в основе привыкания к слабительным средствам при их длительном назначении.
- 5.Включение компенсаторных механизмов регуляции. Терапевтическое действие антигипертензивных средств ослабляется либо в связи с тахикардией и ростом минутного сердечного выброса, либо из-за ухудшения почечного кровотока, уменьшения диуреза и повышения объема циркулирующей крови. Известно привыкание вследствие обучения. В таких ситуациях жизненный опыт и повышенная бдительность позволяют исправлять нарушения поведения, вызываемые химическими веществами. Больные хроническим алкоголизмом обучаются ходить по прямой линии после приема спирта этилового, несмотря на функциональные расстройства в двигательной сфере.

Тахифилаксия (греч. *tachys* - быстрый, *phylaxis* - бдительность, охрана) представляет собой быстрое, в течение нескольких часов, привыкание к лекарственным средствам. Тахифилаксия возникает чаще всего в результате истощения ресурсов медиатора в синаптических окончаниях. Например, адреномиметик непрямого действия эфедрин вытесняет норадреналин из гранул в адренергических синапсах и тормозит его нейрональный захват. Это сопровождается опустошением гранул и ослаблением гипертензивного влияния.

Привыкание может возникать одновременно к разным эффектам лекарственных средств. Например, при длительном приеме фенобарбитала наступает привыкание к снотворному действию при сохранении его противосудорожного влияния; терапия транквилизаторами сопровождается ослаблением миорелаксирующего эффекта, хотя противотревожное действие не изменяется.

Развитие привыкания может быть преодолено за счет комбинирования лекарственных средств с разными механизмами действия, но с одинаковым конечным результатом. Или требуется переход на препараты другой химической группы с иными способами биотрансформации.

Попытки преодолеть привыкание простым увеличением дозировки того же самого препарата чреваты развитием осложнений лекарственной терапии.

Синдром отмены это недостаточность функций органов и клеток после прекращения приема лекарственных средств, подавляющих данные функции. Развивается при длительном приеме гормональных средств и состоит в стойком подавлении функции собственных желез. Вводимый извне гормон (или его аналог) делает ненужной работу собственной железы, и она подвергается (как неработающий орган) атрофии, степень которой пропорциональна длительности лечения.

Синдром отмены наиболее часто развивается после отмены глюкокортикоидов (преднизолон, метилпреднизолон, дексаметазон). Гормональные препараты, создавая высокую концентрацию в крови, по принципу отрицательной обратной связи тормозят секрецию АКТГ (аденокортикотропный гормон) гипофизом. Возникает атрофия надпочечников. Резкая же отмена применявшегося гормона вызывает острую кортикоидную недостаточность с шокоподобным синдромом и острой надпочечниковой недостаточностью.

Восстановление структуры и функции, например, надпочечников после курса кортизонотерапии может потребовать до полугода и более.

Устранение острых нарушений требует экстренной компенсации дефицита гормона введением его извне. Предупредить гиподисфункцию собственных эндокринных желез (коры надпочечников, половых желез) можно лишь очень постепенным прекращением гормонотерапии, уменьшением частоты приемов и дозировок.

Феноменом отдачи («рикошета») - возвращение патологического состояния, но в более тяжелой форме, чем до лечения в ответ на внезапное прекращение приема лекарственного вещества.

Характеризуется растормаживанием регуляторного процесса или отдельной реакции, подавляемых ранее лекарственным веществом. В результате происходит как бы суперкомпенсация процесса с резким обострением болезни по сравнению даже с долечевным уровнем.

Например, при длительной терапии артериальной гипертензии клонидином или нифедипином, снижающими артериальное давление и резком прекращении их приема - развивается феномен отдачи – гипертонический криз (резкое повышение артериального давления).

Известно, что снотворные средства - производные барбитуровой кислоты подавляют гипногенную систему быстрого сна. После завершения терапии увеличиваются количество эпизодов быстрого сна и его продолжительность, больные страдают от кошмарных сновидений, сон не приносит отдыха. При длительном назначении β -адреноблокаторов для лечения стенокардии

происходит новообразование β -адренорецепторов в миокарде (ап-регуляция), после отмены препаратов медиатор норадреналин и гормон адреналин возбуждают ранее существовавшие и “новые” адренорецепторы. У больных повышается потребность сердца в кислороде, появляются тяжелые приступы стенокардии, и даже развивается инфаркт миокарда.

Как и в первом варианте, лучшим способом профилактики феномена отдачи является постепенная отмена данного препарата или всей химической или фармакологической группы с заменой при необходимости другими лекарствами.

Для профилактики синдромов отдачи и отмены лекарственные средства отменяют медленно, с постепенным уменьшением дозы.

Сенсибилизация проявляется аллергическими реакциями на лекарственные средства. Выраженность аллергии зависит от химического строения лекарства и его метаболитов, сроков хранения препарата, индивидуальной реактивности больного и не связана с введенной дозой. Активными аллергенами являются лекарственные средства местные анестетики (новокаин, лидокаин); противомикробные средства (сульфаниламиды); антибиотики группы бета - лактамов (пенициллины, цефалоспорины); нейролептики. Низкомолекулярные лекарственные средства приобретают антигенные свойства после связывания с белками крови и тканей и модификации структуры этих белков. Антигенами становятся ацетилированные белки.

Различают 4 типа аллергических реакций на лекарственные средства.

Тип I (реагиновый) вызывают витамин B_1 новокаин, пенициллину стрептомицин. Эти препараты стимулируют продукцию иммуноглобулина E , который фиксируется на рецепторах тучных клеток и повышает выделение медиаторов аллергии - гистамина, серотонина, лейкотриенов. Развивается аллергическая реакция немедленного типа (крапивница, кожная сыпь, ринит, конъюнктивит, отек гортани, бронхоспазм, анафилактический шок).

Тип II (цитотоксический) возникает как результат взаимодействия иммуноглобулинов G , M и комплемента с циркулирующими клетками крови. Это создает опасность лизиса форменных элементов крови. Метилдопа может вызывать гемолитическую анемию, хинидин - тромбоцитопению, бутадиион - агранулоцитоз.

Тип III (иммунокомплексный) развивается в ответ на прием парацетамола, хинидина, аймалина, пенициллинов, сульфаниламидов, изо-ниазида, метотрексата, ретинола. Образуются иммуноглобулины G и M , связывающие комплемент. Иммунокомплексы, повреждая эндотелий и базальную мембрану сосудов, освобождают гистамин, серотонин, активируют кининовую систему, повышают агрегацию тромбоцитов. Развивается сывороточная болезнь (лихорадка, крапивница, лимфаденопатия, васкулит, артралгия, артрит).

Тип IV(гиперчувствительность замедленного типа) - активация клеточного звена иммунитета спустя 24-48 часов после очередного приема

лекарственного средства. Медиаторы аллергии - лимфокины выделяются сенсibilизированными макрофагами и Г-лимфоцитами. Возникает при нанесении лекарственных средств на кожу и проявляется контактным дерматитом.

Пристрастие или лекарственная зависимость проявляется непреодолимым стремлением к повторному употреблению средств, обеспечивающих психологический комфорт: повышение работоспособности и жизненных сил (психостимулирующие средства) или успокоение, отсутствие тревожности, страха, приятное расслабление, мнимое стирание жизненных конфликтов, быстрое и легкое засыпание (психоседативные средства).

Вещества с наркотическим действием вызывают эйфорию (греч. *ей* - хорошо, *phero* - переношу) - чувство радости, счастья, удовлетворения.

Ощущение психологического комфорта сопровождается формированием **психической зависимости**. При прекращении приема психотропных средств возникает ощущение психологического дискомфорта, неуверенности, психического напряжения, конфликтность, нарушение сна, чувство страха, депрессия, раздражительность, агрессия, прострация. Стремление избавиться от этих ощущений заставляет вновь принимать то же лекарство, что и прежде, или его фармакологический заменитель, причем обычно в нарастающих дозах.

Физическая зависимость обусловлена значительным нарушением обмена веществ головного мозга под влиянием наркотиков. Особенно выражено их воздействие на метаболизм нейромедиаторов и биоэнергетику. Многие наркотические вещества стимулируют синтез ферментов инактивации медиаторов, повышают выделение медиаторов, вызывают образование дополнительных рецепторов, включают функции латентных синапсов и проводящих путей.

При прекращении приема наркотических веществ, вызывающих физическую зависимость, возникает **абстинентный синдром** (лат. *abstinentia* - воздержание) - комплекс психических и вегетативных расстройств по типу синдрома отдачи (нарушения функций противоположны тем, которые вызывает наркотик). Например, морфин устраняет боль, угнетает дыхательный центр, напротив, при лишении морфина появляются спонтанная боль в животе, костях, суставах, мышцах и частое дыхание. После приема наркотического средства абстинентный синдром проходит.

Пристрастие сочетается с привыканием (толерантность) по фармакокинетическим и фармакодинамическим механизмам. Например, известны случаи приема 500 мг морфина через 10 дней систематического злоупотребления без симптомов интоксикации, при терапевтической дозе морфина - 10 мг. Привыкание быстрее формируется к эйфории, чем к нарушениям жизненно важных функций (расстройства дыхания, кровообращения). Это может становиться причиной тяжелого отравления.

Психическая, физическая зависимости и привыкание характерны для

злоупотребления спиртом этиловым, наркотическими анальгетиками (группа морфина, промедол, фентанил и др.), снотворными и психоседативными средствами (барбитураты, бензодиазепины и др.), психостимуляторами (фенамин, центедрин, сиднокарб и др.).

Психическую зависимость вызывают не применяемые в медицине галлюциногены диэтиламид лизергиновой кислоты (ДЛК, *LSD*), растительное сырье и извлечения из него (опий, маковая соломка, марихуана или план, гашиш, листья ката, листья южноамериканского кустарника эритроксилона кока, сам кокаин и его «товарные» варианты — крег и др.), продукты индийской конопли (марихуана, гашиш, анаша).

Лекарственная зависимость или наркомания требует продолжительной фармакотерапии, предупреждения феномена отдачи, снижения привыкания. Лечение пристрастия состоит в переводе больного на прием слабодействующих аналогов, постепенном снижении их дозировок и, наконец, отказе от приема. Параллельно проводится психотерапия, гипноз, диетотерапия, лечебная физкультура, курортолечение и др.

ВЗАИМОДЕЙСТВИЕ ЛЕКАРСТВЕННЫХ ВЕЩЕСТВ

В терапии большинства заболеваний применяется комбинированное лечение с целью повлиять на разные звенья патологического процесса, добиться лучших результатов и одновременно понизить дозы каждого из компонентов. Больным, находящимся на стационарном лечении, назначают от 4-6 до 10 лекарственных препаратов. Наряду со средствами терапии основного заболевания назначаются общеукрепляющие препараты, вещества для лечения сопутствующей патологии и осложнений основного заболевания. Амбулаторным больным лекарств назначают меньше и тоже несколько — в зависимости от характера патологии. Некоторые лекарства с собственным коммерческим названием тоже содержат комбинацию из нескольких препаратов фиксированного состава.

При совместном применении нескольких лекарств следует помнить о том, что они могут изменять как фармакокинетику, так и фармакодинамику друг друга. Выделяют следующие типы взаимодействия лекарственных веществ:

- фармакокинетическое — влияние одного лекарственного вещества на всасывание, связывание с белками плазмы, распределение, биотрансформацию и выведение другого;
- фармакодинамическое — влияние лекарственных веществ на связывание с рецепторами, ионными каналами, ферментами, фармакологические эффекты друг друга;
- физико-химическое взаимодействие между лекарственными веществами в средах организма.

Количественная сторона взаимодействия специально изучается экспериментальной и клинической фармакологией.

Комбинируемые средства могут взаимодействовать как синергисты, антагонисты и синерго-антагонисты.

Синергизм (греч. *synergos* - действующий вместе) - усиление действия одного лекарственного средства другим. Различают суммированный и потенцированный синергизм.

Суммированный синергизм, или *аддиция* (от лат. *Addition* – *добавление*) – действие комбинации равно арифметической сумме эффектов комбинируемых лекарственных средств. Он характерен для лекарств одной фармакологической группы, влияющих на одни и те же циторепторы, клетки, органы.

Например, синергизм общих анестетиков для ингаляционного наркоза; фуросемида и кислоты этакриновой при сердечной недостаточности.

Потенциальный синергизм (потенцирование), или *супераддиция* – действие комбинации превышает арифметическую сумму эффектов комбинируемых препаратов. Возникает в результате фармакокинетических и фармакодинамических механизмов:

1) изменение всасывания

Например, адреномиметики, суживая сосуды, препятствуют всасыванию крови местных анестетиков с усилением их местного обезболивающего влияния.

Вещества, создающие в пищеварительном тракте кислую среду (кислота аскорбиновая, ацетилсалициловая), повышают всасывание лекарств со свойством слабых кислот – салицилатов, индометацина, фуросемида, антикоагулянтов непрямого действия, сульфаниламидов, тетрациклина; напротив, антоциды, вызывают сдвиг рН в щелочную сторону, активируют всасывание оснований – алкалоидов, анальгина, димедрола.

2) вытеснение лекарств из связи с белками крови

Например, противовоспалительные средства бутадиион и индометацин вытесняют из связи с альбуминами антикоагулянты и сахаропонижающий препарат глибенкламид с опасностью соответственно кровотечений и гипокалиемии.

3) повышение проницаемости мембран

Например, инсулин облегчает проникновение глюкозы и ионов калия через мембрану клеток.

4) ингибирование метаболизма

Например, ацетилхолинэстеразные средства пролонгируют и усиливают действие ацетилхолина; блокатор альдегиддегидрогеназы тетурам потенцирует эффекты продукта окисления спирта этилового – уксусного альдегида; ингибиторы цитохрома Р-450 повышают действие лекарств, имеющих метаболический клиренс.

Потенцирование широко используется в медицине и позволяет существенно понизить дозировки каждого из компонентов. Например, в

анестезиологии применяют потенцированный наркоз с использованием миорелаксантов, транквилизаторов, анальгетиков. В терапии артериальной гипертензии для значительного усиления антигипертензивного эффекта комбинируют сосудорасширяющие препараты с мочегонными средствами.

К сожалению, и суммация, и потенцирование нередко проявляются не только в лечебном, но и в токсическом взаимодействии препаратов. Последнее служит противопоказанием для их комбинирования и обычно отражено в прилагаемых к лекарству инструкциях и в справочниках.

Например, при совместном применении антибиотиков-аминогликозидов (стрептомицин, канамицин, гентамицин) и мочегонных препаратов (фуросемид, кислота этакриновая) возрастает риск вестибулотоксических и ототоксических осложнений. Введение в вену кальция хлорида на фоне терапии сердечными гликозидами вызывает аритмию.

Антагонизм сопровождается ослаблением действия одного лекарственного средства другим. Различают несколько видов антагонизма.

Физический антагонизм - уменьшение всасывания в кровь и резорбтивного действия.

Например, адсорбенты (уголь активированный, ионообменная смола колестирамин) препятствуют всасыванию многих принятых внутрь препаратов.

Солевые слабительные средства (магния и натрия сульфаты), повышая осмотическое давление в просвете кишечника, задерживают всасывание лекарств, растворенных в кишечном соке.

Ионы кальция, магния, железа образуют невсасывающиеся комплексы с тетрациклином, левомецетином, сульфаниламидами, кислотой ацетилсалициловой, бутадионом.

Средства, создающие в пищеварительном тракте кислую или щелочную среду, тормозят всасывание соответственно лекарств - оснований или кислот.

Сосудосуживающее средство адреналин снижает всасывание лекарств, введенных под кожу или в мышцы.

Химический антагонизм - химическое взаимодействие лекарственных средств в крови с образованием неактивных продуктов.

Химическими антагонистами являются калия перманганат, натрия тиосульфат, унитиол, комплексообразователи (динатриевая соль этилендиаминтетрауксусной кислоты) и другие antidotes, используемые для терапии отравлений.

Например, натрия тиосульфат переводит токсический молекулярный йод в нетоксические йодиды, цианиды - в безопасные роданиды.

Физиологический (функциональный) антагонизм - взаимодействие, лекарственных средств, оказывающих разнонаправленное влияние на функции клеток и органов.

Физиологический антагонизм разделяют на непрямой и прямой. Прямой антагонизм может быть конкурентным и неконкурентным.

Непрямой антагонизм - результат действия на различные клетки.

Например, адреномиметик адреналин расширяет зрачки вследствие сокращения радиальной мышцы радужной оболочки, холиномиметик ацетилхолин-хлорид суживает зрачки, вызывая сокращение круговой мышцы.

Прямой антагонизм - результат действия на одни и те же клетки.

Неконкурентный антагонизм возникает при связывании лекарственных средств с различными циторцепторами; конкурентный антагонизм – между агонистами и антагонистами одних циторцепторов.

Примеры неконкурентного антагонизма – сужение бронхов гистамином, возбуждающим H_1 -рецепторы гладкой мускулатуры, и расширение бронхов бета-адреномиметиками.

Антагонизм между блокаторами ацетилхолинэстеразы и блокаторами холинорецепторов.

Конкурентными антагонистами являются М-холиномиметик пилокарпин и М-холиноблокатор атропин; адреномиметик норадреналин и альфа-адреноблокатор фентоламин; гистамин и блокатор H_2 -гистаминовых рецепторов ранитидин.

Синерго-антагонизм – взаимодействие лекарственных веществ, когда одни эффекты комбинируемых лекарственных средств усиливаются, а другие ослабляются.

Например, в составе таблеток Аэрон скополамин и гиосциамин - синергисты по тормозящему влиянию на рвотный центр. Скополамин угнетает дыхательный центр, напротив, гиосциамин его тонизирует.

Альфа-адреноблокаторы ослабляют гипертензивную фазу и усиливают гипотензивную фазу действия адреналина.

Таким образом, взаимодействие лекарственных веществ в организме разнообразно и по характеру, и по механизмам. Несмотря на все эти сложности, комбинированное лечение болезней является определяющей тенденцией современной медицины. Тем не менее, если это возможно, предпочтение всегда следует отдавать монотерапии — лечению одним препаратом. Оно всегда лучше контролируется, дает меньше (и более прогнозируемых) побочных реакций, технически и психологически проще для больного и, как правило, дешевле.

Тестовые задания

Выберите один правильный ответ:

1. ЭТАП ФАРМАКОДИНАМИКИ ЛЕКАРСТВЕННЫХ ВЕЩЕСТВ

- 1) механизм действия
- 2) биотрансформация
- 3) всасывание
- 4) распределение
- 5) экскреция

2. ПОНЯТИЕ ФАРМАКОДИНАМИКИ ЛЕКАРСТВЕННЫХ ВЕЩЕСТВ

- 1) биотрансформация
- 2) всасывание
- 3) экскреция
- 4) виды действия
- 5) элиминация

3. НАКАПЛИВАНИЕ ЛЕКАРСТВЕННЫХ ВЕЩЕСТВ В ОРГАНИЗМЕ

- 1) привыкание
- 2) кумуляция
- 3) биотрансформация
- 4) антагонизм
- 5) конъюгация

4. ОПРЕДЕЛЕНИЕ СИНЕРГИЗМА

- 1) накопление
- 2) ослабление действия
- 3) усиление действия
- 4) привыкание
- 5) толерантность

5. ОПРЕДЕЛЕНИЕ АНТАГОНИЗМА

- 1) лекарственная зависимость
- 2) усиление действия
- 3) привыкание
- 4) ослабление действия
- 5) толерантность

6. ВИД ДЕЙСТВИЯ ЛЕКАРСТВЕННЫХ ВЕЩЕСТВ ПОСЛЕ ВСАСЫВАНИЯ В КРОВЬ

- 1) избирательное
- 2) резорбтивное
- 3) рефлексорное
- 4) местное
- 5) раздражающее

7. ОТСУТСТВИЕ ФАРМАКОЛОГИЧЕСКОГО ДЕЙСТВИЯ, ТРЕБУЮЩЕЕ ПОВЫШЕНИЯ ДОЗЫ

- 1) привыкание
- 2) синдром отдачи
- 3) лекарственная зависимость
- 4) интоксикация
- 5) идиосинкразия

8. ЛОКАЛЬНОЕ ДЕЙСТВИЕ ЛЕКАРСТВЕННЫХ ВЕЩЕСТВ

- 1) избирательное
- 2) резорбтивное
- 3) рефлекторное
- 4) местное
- 5) раздражающее

9. ДЕЙСТВИЕ, НАПРАВЛЕННОЕ НА УСИЛЕНИЕ РЕФЛЕКСА

- 1) местное
- 2) резорбтивное
- 3) рефлекторное
- 4) побочное
- 5) раздражающее

10. НЕЖЕЛАТЕЛЬНЫЙ ЭФФЕКТ ОТ ПРИЕМА ЛЕКАРСТВЕННЫХ СРЕДСТВ

- 1) терапевтический
- 2) фармакологический
- 3) побочный
- 4) лечебный
- 5) местный

11. ТОКСИЧЕСКОЕ ДЕЙСТВИЕ НА ОРГАНЫ СЛУХА

- 1) гепатотоксическое
- 2) нефротоксическое
- 3) ототоксическое
- 4) нейротоксическое

12. НЕПРЕОДОЛИМАЯ ТЯГА К ПРИЕМУ ЛЕКАРСТВЕННОГО СРЕДСТВА

- 1) привыкание
- 2) феномен отмены
- 3) лекарственная зависимость
- 4) сенсбилизация
- 5) кумуляция

13. ТОКСИЧЕСКОЕ ДЕЙСТВИЕ НА ПЕЧЕНЬ

- 1) гепатотоксическое

- 2) нефротоксическое
- 3) ототоксическое
- 4) нейротоксическое
- 5) гематотоксическое

14. УСИЛЕНИЕ ДЕЙСТВИЯ ОДНОГО ВЕЩЕСТВА ДРУГИМ

- 1) антагонизм
- 2) привыкание
- 3) синергизм
- 4) кумуляция
- 5) толерантность

15. ВОСПОЛНЕНИЕ ДЕФИЦИТА ЭНДОГЕННЫХ ВЕЩЕСТВ

- 1) антагонизм
- 2) этиотропная терапия
- 3) синергизм
- 4) заместительная терапия
- 5) рефлекторное действие

16. ТОКСИЧЕСКОЕ ДЕЙСТВИЕ НА ПОЧКИ

- 1) гепатотоксическое
- 2) нефротоксическое
- 3) ототоксическое
- 4) нейротоксическое
- 5) гематотоксическое

17. ОСЛОЖНЕНИЕ, ВЫРАЖЕННОЕ ПАДЕНИЕМ ДАВЛЕНИЯ И БРОНХОСПАЗМОМ

- 1) приступ стенокардии
- 2) анафилактический шок
- 3) инфаркт миокарда
- 4) легочная тромбоэмболия
- 5) ортостатический коллапс

18. ОБЕЗВРЕЖИВАНИЕ КСЕНОБИОТИКОВ

- 1) антагонизм
- 2) биотрансформация
- 3) синергизм
- 4) экскреция
- 5) толерантность

19. ТОКСИЧЕСКОЕ ДЕЙСТВИЕ НА НЕРВНУЮ СИСТЕМУ

- 1) гепатотоксическое
- 2) нефротоксическое
- 3) ототоксическое
- 4) нейротоксическое

5) гематотоксическое

20. ОТСУТСТВИЕ ДЕЙСТВИЯ ЛЕКАРСТВЕННОГО ВЕЩЕСТВА

- 1) идиосинкразия
- 2) антагонизм
- 3) синергизм
- 4) заместительная терапия
- 5) толерантность

21. ЛЕЧЕБНОЕ ФАРМАКОЛОГИЧЕСКОЕ ДЕЙСТВИЕ

- 1) побочное
- 2) основное
- 3) обратимое
- 4) необратимое
- 5) профилактическое

22. БУРНАЯ ОТВЕТНАЯ РЕАКЦИЯ ОРГАНИЗМА НА ПЕРВЫЙ ПРИЕМ ЛЕКАРСТВЕННОГО ВЕЩЕСТВА

- 1) толерантность
- 2) идиосинкразия
- 3) привыкание
- 4) кумуляция
- 5) зависимость

23. ТОКСИЧЕСКОЕ ДЕЙСТВИЕ НА КРОВЕТВОРЕНИЕ

- 1) гепатотоксическое
- 2) нефротоксическое
- 3) ототоксическое
- 4) фетотоксическое
- 5) гематотоксическое

24. ОТСУТСТВИЕ РЕАКЦИИ ОРГАНИЗМА НА ПРИЕМ ЛЕКАРСТВЕННОГО СРЕДСТВА

- 1) зависимость
- 2) идиосинкразия
- 3) привыкание
- 4) кумуляция
- 5) шок

25. МЕХАНИЗМ ДЕЙСТВИЯ ЛЕКАРСТВЕННЫХ ВЕЩЕСТВ

- 1) раздражение слизистой желудка
- 2) повышение потоотделения
- 3) потемнение эмали зубов
- 4) брадикардия
- 5) стимуляция циторцепторов

26. ТОКСИЧЕСКОЕ ДЕЙСТВИЕ НА ПЛОД

- 1) гепатотоксическое
- 2) нефротоксическое
- 3) ототоксическое
- 4) фетотоксическое
- 5) гематотоксическое

27. КОМПЛЕКС МЕРОПРИЯТИЙ ПО ВОССТАНОВЛЕНИЮ ЗДОРОВЬЯ С ИСПОЛЬЗОВАНИЕМ ЛЕКАРСТВЕННЫХ СРЕДСТВ

- 1) фармакодинамика
- 2) фармакотерапия
- 3) фармакокинетика
- 4) фармакология
- 5) общая фармакология

28. ПОБОЧНОЕ ДЕЙСТВИЕ ЛЕКАРСТВЕННЫХ ВЕЩЕСТВ

- 1) снижение артериального давления
- 2) расширение бронхов
- 3) потемнение эмали зубов
- 4) усиление работы сердца
- 5) стимуляция циторцепторов

29. ПРИЧИНА ЗАБОЛЕВАНИЯ

- 1) патогенез
- 2) фармакотерапия
- 3) анамнез
- 4) этиология
- 5) фармакология

30. ДЕЙСТВИЕ ЛЕКАРСТВЕННЫХ ВЕЩЕСТВ НА ОПРЕДЕЛЕННЫЙ ОРГАН, РЕЦЕПТОР ИЛИ ТКАНЬ

- 1) обратимое
- 2) неизбирательное
- 3) необратимое
- 4) селективное
- 5) раздражающее

31. ЛЕКАРСТВЕННЫЕ СРЕДСТВА, СТИМУЛИРУЮЩИЕ ЦИТОРЕЦЕПТОРЫ

- 1) антагонисты
- 2) блокаторы
- 3) ингибиторы
- 4) агонисты
- 5) литики

32. ВИД ТЕРАПИИ, ВОЗДЕЙСТВУЮЩЕЙ НА РАННИЕ, НАЧАЛЬНЫЕ МЕХАНИЗМЫ ПАТОГЕНЕЗА

- 1) заместительная
- 2) симптоматическая
- 3) этиотропная
- 4) патогенетическая
- 5) профилактическая

33. ДОЗА ЛЕКАСТВЕННОГО ВЕЩЕСТВА, УСТАНОВЛЕННАЯ КОЛЛЕКТИВНЫМ ОПЫТОМ ВРАЧЕЙ

- 1) высшая разовая
- 2) высшая суточная
- 3) минимальная
- 4) средняя терапевтическая
- 5) профилактическая

34. ФАРМАКОЛОГИЯ, ИЗУЧАЮЩАЯ ДЕЙСТВИЕ ЛЕКАСТВЕННОГО ВЕЩЕСТВА НА ПЛОД

- 1) педиатрическая
- 2) клиническая
- 3) перинатальная
- 4) гериатрическая
- 5) профилактическая

35. ФАРМАКОЛОГИЯ, ИЗУЧАЮЩАЯ ДЕЙСТВИЕ ЛЕКАСТВЕННОГО ВЕЩЕСТВА НА БОЛЬНОГО ЧЕЛОВЕКА

- 1) педиатрическая
- 2) клиническая
- 3) перинатальная
- 4) гериатрическая
- 5) профилактическая

36. МАКСИМАЛЬНАЯ ДОЗА ЛЕКАСТВЕННОГО ВЕЩЕСТВА, ПРИНИМАЕМАЯ В СУТКИ

- 1) высшая разовая
- 2) высшая суточная
- 3) минимальная
- 4) средняя терапевтическая
- 5) профилактическая

37. ВИД ТЕРАПИИ, УСТРАНЯЮЩЕЙ СИМПТОМЫ ЗАБОЛЕВАНИЯ

- 1) заместительная
- 2) симптоматическая
- 3) этиотропная
- 4) патогенетическая
- 5) профилактическая

38. ЛЕКАРСТВЕННЫЕ СРЕДСТВА, БЛОКИРУЮЩИЕ ЦИТОРЕЦЕПТОРЫ

- 1) антагонисты
- 2) стимуляторы
- 3) индукторы
- 4) агонисты
- 5) миметики

39. ВТОРИЧНОЕ ДЕЙСТВИЕ ЛЕКАРСТВЕННЫХ ВЕЩЕСТВ НА ФУНКЦИИ ОРГАНОВ

- 1) обратимое
- 2) опосредованное
- 3) прямое
- 4) селективное
- 5) раздражающее

40. РАЗВИТИЕ ЗАБОЛЕВАНИЯ

- 1) патогенез
- 2) фармакотерапия
- 3) анамнез
- 4) этиология
- 5) фармакология

Ситуационные задачи

Решите задачу, ответив на вопросы

Задача № 1

Для лечения инфекционного заболевания больному назначили антибиотики группы пенициллина. Однако в амбулаторной карте больного было указано, что у больного повышенная чувствительность к пенициллинам.

Алгоритм ответа

1. Какое тяжелое осложнение может вызвать у данного больного антибиотик пенициллинового ряда?
2. Дать определение.
3. Какие правила приема этих препаратов необходимо соблюдать, что бы избежать подобных побочных эффектов?
4. При каких заболеваниях в анамнезе нельзя назначать данные антибиотики?
5. Какие антибиотики, кроме пенициллиновых, противопоказаны данному больному.

Задача № 2

В медицинской практике применяются сильнодействующие препараты, такие как феназепам, фенобарбитал, имеющие большой период полувыведения, и способны вызывать привыкание и синдром отмены после длительного приема. Известно, что фенобарбитал – снотворное средства, а феназепам противотревожный препарат (транквилизатор).

Алгоритм ответа

1. Что такое период полувыведения лекарственного вещества?
2. Чем характеризуется привыкание?
3. Что такое синдром отмены?
4. Как проявится синдром отмены указанных препаратов?
5. Какие правила приема необходимо соблюдать для предупреждения данных осложнений?

Задача № 3

Для лечения артериальной гипертензии больной принимал препарат центрального действия (клонидин), вызывающий синдром отдачи. После улучшения врач назначил другой антигипертензивный препарат.

Алгоритм ответа

1. Чем характеризуется синдром отдачи?
2. Как осуществляют переход на новый препарат в данном случае?
3. Почему необходимо соблюдать особые правила?
4. Чем характеризуется феномен отмены?
5. Чем отличается синдром отдачи от феномена отмены?

Задача № 4

Одному больному прописали ферментный препарат при воспалении поджелудочной железы и недостатке собственных пищеварительных ферментов, другому больному назначили жаропонижающее средство и капли в нос при ОРВИ, третьему больному назначили антибиотики при бактериальной инфекции верхних дыхательных путей.

Алгоритм ответа

1. Как называется вид лекарственной терапии воспаления поджелудочной железы?
2. Определить вид лекарственной терапии при ОРВИ.
3. Как называется вид противомикробной терапии?
4. Дать определение соответствующим видам терапии.

Задача № 5

Одни препараты могут вызывать такие тяжелые побочные эффекты как ортостатический коллапс, анафилактический шок, синдром отмены, привыкание. Другие препараты способны вызывать лекарственную зависимость.

Алгоритм ответа

1. Как можно охарактеризовать, в общем, препараты, способные вызывать лекарственную зависимость?
2. Какие фармакологические группы лекарственных средств вызывают пристрастие?
3. Что является причиной формирования лекарственной зависимости?
4. Какое осложнение следует за психической зависимостью?
5. Какие правила приема этих препаратов необходимо соблюдать, что бы избежать данного осложнения?

Задача № 6

Прежде чем, назначить больному лекарственные средства, врач всегда изучает анамнез этого больного, этиологию, патогенез, клинические проявления заболевания. И только после этого назначает фармакотерапию.

Алгоритм ответа

1. Что такое анамнез больного?
2. Что описывает этиология заболевания?
3. Что описывает патогенез?
4. Какие клинические проявления заболеваний определяет врач?
5. Что включает понятие фармакотерапия?

Задача № 7

При изучении анамнеза больного врач исключил препараты с гепато- и нефротоксическим действием, а так же уменьшил в 2 раза среднюю терапевтическую дозу прописанного лекарства.

Алгоритм ответа

- 1.Что обозначает термин гепатотоксическое и нефротоксическое действие лекарства?
- 2.Чем характеризуется нефротоксическое действие лекарства?
- 3.Почему врач исключил препараты с такими побочными эффектами?
- 4.Зачем врач уменьшил дозу лекарства в 2 раза?

Задача № 8

Для лечения тяжелой формы бронхиальной астмы больному назначили гормональный препарат, глюкокортикостероид, вызывающий феномен отмены. После улучшения врач назначил другой препарат, бронхолитик.

Алгоритм ответа

- 1.Какие препараты вызывают феномен отмены?
- 2.Как осуществляют отмену гормональных препаратов?
- 3.Сколько дней должен составлять период отмены?
- 4.Почему необходимо соблюдать особые правила отмены?
- 5.Чем характеризуется феномен отмены?

Задача № 9

Посетителю стоматологической клиники врач посоветовал перед лечением зубов сделать инъекцию местного анестетика артикаина в комбинации с сосудосуживающим веществом эпинефрином для более эффективного обезболивания.

Алгоритм ответа

- 1.Обосновать смысл данной комбинации лекарственных веществ.
- 2.Какое влияние окажут данные лекарственные вещества на фармакологическое действие друг друга?
- 3.Определить тип взаимодействия.
- 4.Какой вид взаимодействия данных лекарственных веществ использовал врач?
- 5.Дать определение взаимодействия лекарственных веществ.

Задача № 10

При отравлении ядом группы цианидов, больному для оказания неотложной помощи ввели раствор натрия тиосульфата в качестве антидота.

Алгоритм ответа

- 1.Объяснить смысл оказания неотложной помощи в данном случае.
- 2.Какое влияние окажут данные вещества на действие друг друга?
- 3.Определить тип взаимодействия.
- 4.Какой вид взаимодействия данных веществ использовали для оказания неотложной помощи?
- 5.Дать определение взаимодействия.

Эталоны ответов к тестовым заданиям

1 – 1	11 - 3	21 - 2	31 - 4
2 – 4	12 - 3	22 - 3	32 - 4
3 – 2	13 - 1	23 - 5	33 - 4
4 – 3	14 - 3	24 - 3	34 - 3
5 – 4	15 - 4	25 - 5	35 - 2
6 – 2	16 - 2	26 - 4	36 - 2
7 – 1	17 - 2	27 - 2	37 - 2
8 – 4	18 - 2	28 - 3	38 - 1
9 – 3	19 - 4	29 - 4	39 - 2
10 - 3	20 - 5	30 - 4	40 - 1

Эталоны ответов к ситуационным задачам

Задача №1

1. Антибиотик пенициллинового ряда является сильным аллергеном и может вызвать анафилактический шок у данного больного.
2. Анафилактический шок это тяжелое проявление аллергической реакции, представляющий опасность для жизни.
3. Для предупреждения развития аллергической реакции у больного, перед применением антибиотика необходимо провести пробу на переносимость.
4. Антибиотики пенициллинового ряда не рекомендуется применять больным с аллергическими заболеваниями в анамнезе.
5. Данному больному противопоказаны антибиотики группы цефалоспоринов.

Задача № 2

1. Период полувыведения лекарственного средства ($T_{0,5}$) это время за которое из организма выводится половина принятой дозы лекарственного средства
2. Привыкание характеризуется отсутствием фармакологического эффекта при приеме терапевтической дозы, для возобновления которого необходимо повышение дозы.
3. Синдром отмены это возвращение патологического состояния в более тяжелой форме, чем до лечения после резкой отмены препарата.
4. При резкой отмене снотворного средства (фенобарбитал) синдром отмены проявится упорной бессонницей у больного. При резкой отмене транквилизатора (феназепам) синдром отмены проявится возвращением чувство страха, тревоги, возможны панические атаки у больного.
5. Для предупреждения данных осложнений сильнодействующие препараты назначают коротким курсом.

Задача № 3

1. Синдром отдачи характеризуется ухудшением состояния больного при резкой отмене препарата.
2. Для предупреждения синдрома отдачи, в данном случае, препарат отменяют постепенно, снижая дозу и заменяя его другим антигипертензивным препаратом.
3. При резкой отмене препарата у больного случится гипертонический криз.
4. Феномен отмены характерен для терапии гормональными препаратами, в частности глюкокортикоидами.
5. При феномене отмены наблюдается стойкое подавление функций собственных желез и острый дефицит данного гормона в организме. Причем степень атрофии железы прямо пропорциональна длительности приема гормонального средства.

Задача № 4

1. В первом случае используется заместительная терапия.
2. Заместительная терапия - это восполнение лекарственным средством дефицита выработки в организме собственных эндогенных биологически активных веществ (гормонов, ферментов). В данном случае ферментные препараты замещают дефицит собственных пищеварительных ферментов поджелудочной железы, возникший при ее воспалении.
3. Во втором случае применяется симптоматическая терапия.
4. Симптоматическая терапия – это устранение симптомов заболевания, таких как высокая температура, насморк. Но не устранение причины заболевания - острой респираторной вирусной инфекции.
5. В третьем случае используется этиотропная терапия.
6. Этиотропная терапия направлена на устранение причины заболевания. В данном случае антибиотик уничтожает бактерии - причину бактериальной инфекции дыхательных путей.

Задача № 5

1. Лекарственную зависимость вызывают лекарственные средства, способные обеспечить человеку психологический комфорт.
2. Пристрастие могут вызывать психотропные лекарственные средства (транквилизаторы, психостимуляторы), наркотические анальгетики.
3. Лекарственные средства могут вызвать ощущение счастья, радости, повышение работоспособности, активности, устранение неуверенности в себе, ощущение покоя, отсутствия проблем и др., исчезающие при отмене препарата. Желание вернуть желаемые эмоции заставляет больного возобновлять прием лекарственного средства.
4. Психическая зависимость переходит в физическую зависимость.
5. Для предупреждения лекарственной зависимости при лечении подобными лекарствами необходимо строго соблюдать назначение врача: принимать их

после точно установленного диагноза, только в рекомендованной дозировке, строго соблюдая частоту приема и курс лечения.

Задача № 6

1. Анамнез это история болезни пациента.
2. Этиология изучает причины и условия возникновения заболеваний.
3. Патогенез изучает механизм развития болезни.
4. Клинические проявления заболеваний это симптомы, признаки: температура тела, состав крови, боль, ее локализация.
5. Фармакотерапия это комплекс мероприятий по восстановлению здоровья с применением лекарственных средств.

Задача № 7

1. Гепатотоксическое действие это токсическое действие лекарства на печень
2. Нефротоксическое действие характеризуется токсическим действием лекарства и нарушением функции почек.
3. У больного в истории болезни описаны хронические заболевания печени и почек, поэтому ему противопоказаны препараты с такими побочными эффектами.
4. Дозу лекарства уменьшают в 2 раза при заболеваниях печени и почек, так как у больного замедлены биотрансформация и элиминация лекарственных средств на фоне данных заболеваний.

Задача № 8

1. Феномен отмены характерен для терапии гормональными препаратами, в частности глюкокортикоидами.
2. Отмену гормональных препаратов осуществляют постепенно, снижая дозу.
3. Период отмены прямо пропорционален длительности приема гормонального средства.
4. При резкой отмене глюкокортикоида возможно развитие надпочечниковой недостаточности и шокового состояния вследствие атрофии железы (коры надпочечников), развившейся в период длительного лечения гормональным препаратом.
5. При длительном приеме гормонального средства наблюдается стойкое подавление функций собственных желез и острый дефицит данного гормона в организме.

Задача № 9

1. Сужая кровеносные сосуды, эпинефрин замедляет всасывание местного анестетика артикаина.
2. Эпинефрин пролонгирует местное обезболивающее действие артикаина.
3. Данное взаимодействие лекарственных веществ называется синергизм.
4. Такой вид синергизма называется потенциальным синергизмом, в данном случае врач использовал изменение всасывания лекарственных веществ.

5. Потенциальный синергизм это взаимодействие комбинации лекарственных веществ, превышающее арифметическую сумму эффектов комбинируемых препаратов.

Задача № 10

1. Для оказания неотложной помощи использовали антидот, способный перевести яд в нетоксичные продукты.

2. Раствор натрия тиосульфата является комплексообразователем, образующим при взаимодействии с токсичными веществами цианидами безопасные соединения - роданиды.

3. Данные вещества являются антагонистами.

4. Химический антагонизм.

5. Химический антагонизм это химическое взаимодействие лекарственных средств в крови с образованием неактивных продуктов.

Рекомендуемая литература

Основная литература

1. Астафьев, В.А. Основы фармакологии с рецептурой: учеб.пособие / В. А. Астафьев. – М. :Кнорус, 2013. – 544с.

Дополнительная литература

1. Харкевич, Д. А. Фармакология с общей рецептурой [Электронный ресурс] : учебник / Д.А. Харкевич. - М. : ГЭОТАР-Медиа, 2013. - 464 с. – Режим доступа:
<http://www.medcollegelib.ru/book/ISBN9785970427002.html>.
2. Майский, В. В. [Фармакология с общей рецептурой](#) [Электронный ресурс] : учеб.пособие / В. В. Майский, Р. Н. Аляутдин. - 3-е изд., доп. и перераб. - М. : ГЭОТАР-Медиа, 2014. - 240 с. : ил. – Режим доступа :
<http://www.medcollegelib.ru/book/ISBN9785970429600.htm>.
3. Аляутдин, Р. Н. Фармакология [Электронный ресурс] : рук.кпракт. занятиям : учеб. пособие / Р. Н. Аляутдин, Н. Г. Преферанский, Н. Г. Преферанская; под ред. Р.Н. Аляутдина. - М. : ГЭОТАР-Медиа, 2010. - 608 с. – Режим доступа :
<http://www.medcollegelib.ru/book/ISBN9785970416747.html>.
4. Фармакология [Электронный ресурс]: учебник / под ред. Р.Н. Аляутдина. - М. : ГЭОТАР-Медиа, 2013. – 832с. - Режим доступа:
<http://www.medcollegelib.ru/book/ISBN9785970425183.html>.

Электронные ресурсы

1. ЭБС КрасГМУ Colibris;
2. ЭБС Консультант студента;
3. ЭБС ibooks;
4. НЭБ elibrary.