Документ подписан простой электронной подписью
Информация о владельце:
ФИО: Комин Андрей Эдуардович
Должность: ректор
Дата подписания: 27.07.2026 18:54:26
Уникальный программный ключ:
f6c6d686f0c899fdf76a1ed8b448452ab8ca...

МИНИСТЕРСТВО НАУКИ И ВЫСШЕГО ОБРАЗОВАНИЯ
РОССИЙСКОЙ ФЕДЕРАЦИИ
ФЕДЕРАЛЬНОЕ ГОСУДАРСТВЕННОЕ БЮДЖЕТНОЕ ОБРАЗОВАТЕЛЬНОЕ
УЧРЕЖДЕНИЕ ВЫСШЕГО ОБРАЗОВАНИЯ
«ПРИМОРСКИЙ ГОСУДАРСТВЕННЫЙ АГРАРНО-ТЕХНОЛОГИЧЕСКИЙ
УНИВЕРСИТЕТ»

Р.А. Жилин

ВЕТЕРИНАРНАЯ ФАРМАКОЛОГИЯ

Учебное пособие



Уссурийск, 2024

СОДЕРЖАНИЕ

	Сокращения	4
	Введение. Основные понятия общей фармакологии	5
1	История развития фармакологии	8
2	Содержание и задачи фармакологии	13
	2.1 Развитие и задачи фармакологии	13
	2.2 Источники получения лекарственных веществ и средств	14
	2.3 Номенклатура лекарственных средств	18
	2.4 Фармакопея	20
	2.5 Основные термины и определения лекарственных средств для животных	22
3	Фармакокинетика лекарственных средств	26
	3.1 Всасывание лекарственных веществ	26
	3.2 Распределение лекарственных веществ	29
	3.3 Депонирование лекарственных веществ	32
	3.4 Биотрансформация лекарственных веществ	33
	3.5 Экскреция лекарственных веществ	34
	3.6 Элиминация лекарственных веществ	35
	3.7 Изучение фармакокинетических процессов лекарственных веществ	37
4	Способы введения лекарственных средств	43
	4.1 Энтеральные способы введения лекарств	43
	4.2 Парентеральные способы введения лекарственных препаратов	49
5	Фармакодинамика лекарственных веществ	62
	5.1 Механизм действия лекарственных веществ	62
	5.2 Зависимость фармакологического эффекта от дозы вещества	65
	5.3 Виды действия лекарственных веществ	68
	5.4 Факторы, влияющие на действие лекарственных веществ	72
	5.5 Изменения, возникающие при повторном введении лекарства	74
	5.6 Взаимодействие лекарственных препаратов	75
6	Формы лекарственных веществ	79
	6.1 Характеристика основных лекарственных форм	79
	6.1.1Твердые лекарственные формы	79
	6.1.2 Мягкие лекарственные формы	86
	6.1.3 Жидкие лекарственные формы	92
	6.1.4 Лекарственные формы для инъекций	95
	6.1.5 Хранение и отпуск ядовитых и сильнодействующих лекарственных веществ	97
	Список использованных источников	99

СОКРАЩЕНИЯ

АД – артериальное давление

ГГБ – гистогематическмй барьер

ГПБ – гематоплацентарный барьер

ГТБ – гематотестикулярный барьер

ГФБ – гематофолликулярный барьер

ГЭБ – гематоэнцефалический барьер

ЛВ – лекарственное вещество

ЛП – лекарственный препарат

ЛС - лекарственное средство

ПБ – плацентарный барьер

ФД – фармакодинамика

ФК – фармакокинетика

ФТ – фармакотерапия

ЦНС – центральная нервная система

СДЯВ – сильнодействующие вещества

ВВЕДЕНИЕ
ОСНОВНЫЕ ПОНЯТИЯ ОБЩЕЙ ФАРМАКОЛОГИИ

Фармакология относится к фундаментальным ветеринарным наукам, поэтому овладение её основами необходимо молодым специалистам для более рационального использования лекарственных средств при лечении и профилактике различных заболеваний.

Цель написания данного учебного пособия - повышение качества подготовки ветеринарных специалистов, а также обеспечение эффективного овладения учебным материалом по дисциплине «Фармакология с токсикологией».

Фармакология (от греч. pharmakon - лекарство, яд и logos - слово, учение) - наука, изучающая взаимодействие лекарственных веществ (ЛВ) с живыми организмами на биомолекулярном, субклеточном, клеточном, органном и системном уровнях, преимущественно в условиях патологии. Она также изучает последствия применения лекарств и занимается открытием и разработкой новых лекарственных средств.

Термин "лекарство" является производным французского слова drogue, что в переводе означает - сухая трава. **Лекарство, лекарственное вещество** – это химическое вещество или соединение природного или синтетического происхождения, которое является основным действующим началом, определяющим лекарственные свойства.

Термины «лекарственное средство» и «лекарство» взаимозаменямы.

Лекарственные средства - вещества или их комбинации, вступающие в контакт с организмом животного или человека, проникающие в органы, ткани организма человека или животного, применяемые для профилактики, диагностики, лечения заболевания, полученные из растений, крови, из органов, тканей организма животного, минералов методами синтеза или с применением биологических технологий.

К лекарственным средствам относятся фармацевтические субстанции и лекарственные препараты.

Фармацевтические субстанции - лекарственные средства в виде действующих веществ биологического, биотехнологического, минерального или химического происхождения, обладающие фармакологической активностью, предназначенные для производства, изготовления лекарственных препаратов и определяющие их эффективность;

Лекарственные препараты - лекарственные средства в виде лекарственных форм, применяемые для профилактики, диагностики, лечения

заболевания, реабилитации, для сохранения, предотвращения или прерывания беременности.

Между лекарством и ядом нет принципиального различия, так как любое лекарство в большой дозе может вызвать токсический эффект и, наоборот, ядовитые вещества в определенных дозах оказывают лечебное действие.

На все вышеуказанные положения разрабатываются стандарты, утверждаемые государственными учреждениями стран (Фармакологический комитет, Фармакопейный комитет).

Фармакологию принято подразделять на медицинскую и ветеринарную. Ветеринарная фармакология изучает закономерности физиологических и биохимических изменений в организме животных под влиянием лекарственных веществ и на основе этого определяет показания, способы и условия применения этих веществ в ветеринарной практике.

Фармакология, очень обширная наука, стоящая на стыке многих экспериментальных и клинических областей медицины, и ветеринарии. В курсе фармакологии выделяют «Общую фармакологию», в которой рассматриваются общие закономерности фармакокинетических свойств и фармакодинамических эффектов лекарственных веществ, а также «Частную фармакологию», содержащую сведения об отдельных группах лекарственных веществ и отдельных лекарственных препаратах.

Общая фармакология - изучает наиболее общие закономерности влияния химических соединений на живой организм безотносительно к групповой принадлежности этих соединений.

Частная фармакология - рассматривает конкретные фармакологические группы и отдельные лекарственные препараты. Изучает влияние лекарств на организм в зависимости от их химической природы или от системы органов, на который они оказывают влияние.

В последние два десятилетия выделилась в самостоятельную науку **клиническая фармакология**, изучающая воздействие лекарственных средств на организм больного животного. Это обусловлено сложностью переноса экспериментальных данных на больное животное, необходимостью изучать действие лекарственных веществ на больном организме, разрабатывать принципы и методы рационального применения лекарств, исследовать и предупреждать осложнения лекарственной терапии и т.п.

Экспериментальная фармакология исследует влияние потенциальных лекарственных веществ на организм лабораторных животных, что является необходимым этапом внедрения новых лекарств.

В настоящее время фармакология как базовая наука имеет 4 основных раздела:

- Фармакокинетика
- Фармакодинамика
- Фармакотерапия
- Токсикология лекарств (нежелательное действие лекарств).

Основными разделами общей фармакологии являются фармакокинетика и фармакодинамика. Взаимодействие лекарственного препарата с организмом изучается в двух аспектах: как он влияет на организм - фармакодинамика и что с ним происходит в организме - фармакокинетика.

Фармакокинетика изучает пути и механизмы поступления, всасывания, распределения, депонирования, биотрансформации и выведения лекарственных средств из организма.

Фармакодинамика изучает фармакологические эффекты, механизмы действия, локализацию действия и виды действия лекарств на организм.

Фармакодинамику и фармакокинетику фармакологи изучают в опытах на животных, используя фармакологические, физиологические, биохимические и патофизиологические экспериментальные методы. Кроме того, о фармакодинамике и фармакокинетике лекарственных веществ судят, исследуя их свойства при применении в клинической практике. Такие данные относятся к области клинической фармакологии.

1 ИСТОРИЯ РАЗВИТИЯ ФАРМАКОЛОГИИ

История применения лекарственных веществ насчитывает много тысяч лет. Уже давно люди при заболеваниях стремились для облегчения своих страданий и болей у животных прибегать к той или иной терапии. Лечебные средства они черпали из мира растений, а по мере накопления опыта стали использовать вещества животного и минерального происхождения. Отыскание лечебных средств было эмпирическим, то есть на основании личного опыта, причем внимание обращалось, прежде всего, на такие средства, которые привлекали древнего человека формой, окраской, запахом, вкусом, сильным физиологическим действием. Самые древние письменные источники по фармакологии или лечению больных обнаружены на территориях Индии и Китая. Некоторым книгам, содержащим сведения о препаратах растительного происхождения, а также препаратах, приготовленных на основе металлов, средств животного происхождения (жабьи веки, кости слона, тигра, рога, плавники и т. д.) уже около 3000 лет. Самые ранние источники Восточной медицины обнаружены в Египте и королевствах Ассирии и Вавилонии. В древних египетских папирусах, в частности папирусе Эберса, которые были написаны около 3000-4000 лет назад, упоминается почти о 700 лекарственных препаратах растительного происхождения, в том числе имеются сведения об опии и касторовом масле.

Первая систематизация имеющегося опыта лечения больных лекарственными средствами была сделана в IY веке до нашей эры, когда древнегреческий врач и мыслитель Гиппократ собрал воедино медицинские наблюдения и сделал попытку дать им философское обоснование.

Дальнейшее развитие фармакология получила в трудах Галена, крупнейшего представителя Римской медицины II века нашей эры. В отличие от Гиппократа, считавшего, что в природе даны лекарства в готовом виде, Гален ввел в практику извлечение из природных материалов, чаще всего из растений, полезных начал. Такие препараты до сих пор носят название галеновых.

Дальнейшее развитие о лекарствах наука получила в трудах Авиценны (X век нашей эры). Ученый оставил замечательный труд "Канон врачебного искусства" в 5 книгах, причем вторая книга "Канона" посвящена изучению простых лекарственных средств с точки зрения практического врача.

В XYI веке, в эпоху Возрождения, против учения Гиппократа-Галена выступил крупнейший мыслитель Парацельс (Теофраст Гогенгейм). Этот врач дал начало химическому направлению фармакологии.

Современная же фармакология как отрасль науки сформировалась сравнительно недавно, она развилась благодаря экспериментам на животных, впервые проведенным Francois Magendi/Франсуа Мажанди (1783-1855) и Claude Bernard/Клод Бернар (1813-1878).

Принципиальное значение имело то обстоятельство, что для анализа действия лекарственных средств стали использоваться экспериментальные методы. Прогресс в фармакологии стал возможен благодаря развитию физиологии, биохимии и органической химии. Качественно новым этапом фармакологии явилось получение синтетических препаратов, что стимулировало зарождение химико-фармацевтической промышленности. Все это, безусловно, стимулировало прогресс фармакологии и привело к открытию экспериментальных фармакологических лабораторий, а в университетах на медицинских факультетах кафедр фармакологии.

Ученик Бухгейма - Освальд Шмидеберг, назначенный в 1872 году заведующим первой из когда-либо созданных кафедр фармакологии в Страсбургском университете (Германия), считается основателем современной экспериментальной фармакологии.

В средние века на Руси уже были известны труды великих врачей Гиппократа, Галена, Авиценны. С началом образования крупных княжеств знания о лекарственных растениях стали систематизировать и появились первые рукописные труды травники, где были описаны лечебные свойства трав и способы приготовления из них сборов, настоев, отваров. Когда появилось книгопечатание, типографским способом стали издаваться лечебники. В этот период существовали зелейные (от слова зелье) лавки, в которых продавались лекарственные травы.

При Иване Грозном в 1581 г. в Москве появилась первая аптека и была создана Аптекарская Палата. В Москве, Рязани, Новгороде успешно развивались аптекарские огороды, где культивировали и выращивали лекарственные растения. В 1594 г. в Москве была организована школа лекарей. С этого времени началось становление национальной русской медицины, фармации и фармакологии.

В период реформ Петра I торговать лекарствами разрешалось только в аптеках. В Москве было открыто 8 аптек. В 1707 г. была образована Медицинская канцелярия по управлению госпиталями, госпитальными школами, аптеками. В 1725 г. при Петербургской Академии наук были открыты отделения анатомии, физиологии, химии и организованы экспедиции в Сибирь и на Дальний Восток для расширения знаний о лекарственных растениях.

В 1778 г. в России впервые издается Государственная Фармакопея. В медицинских учебных заведениях Петербурга, Москвы, Казани, Юрьева физиологами и фармакологами начали проводиться экспериментальные исследования лекарств на животных. Е.В. Пеликан (1824-1884) изучал действие кураре и строфанта; А.М. Филомафитский (1807-1849) исследовал действие эфира и хлороформа; великий русский хирург Н.И. Пирогов (1810-1881) изучал наркотическое действие эфира на собаках, а затем ввел эфирный наркоз в хирургическую практику.

Вторая половина XIX века в России характеризуется дальнейшими и разносторонними глубокими экспериментальными работами в области фармакологии.

Основатель русской физиологии И.М. Сеченов (1829-1905) в 1860 г. защитил диссертацию «Материалы для будущей физиологии алкогольного опьянения» и в дальнейшем проводил изучение действия различных веществ на нервную и мышечную системы.

Русский физиолог И.П. Павлов (1849-1936) начал свою научную деятельности с изучения действия сердечных гликозидов и жаропонижающих средств. С 1890 по 1895 годы он возглавлял кафедру фармакологии в Военно-медицинской академии Петербурга. Под его руководством было изучено влияние на ЦНС бромидов и кофеина, на систему пищеварения горечей и других веществ. И.И. Мечников (1845-1916) создал теорию иммунитета, главной частью которой было учение о фагоцитозе как защитном механизме организма, что впоследствии явилось фундаментом для изыскания и изучения действия лекарственных веществ на иммунную систему.

Основатель российской фармакологии Н.П. Кравков (1865-1924), заведующий кафедрой фармакологии Военно-медицинской академии (1899 г), родоначальник целой школы фармакологов. Его работы были посвящены проблемам общей фармакологии: зависимости действия лекарства от дозы, комбинированному действию веществ, влиянию температурных факторов на действие веществ.

А.Н. Кудрин (1918-1999) разработал химико-фармацевтическое направление в фармакологии, составными частями которого явились изыскание новых лекарственных средств и разработка теории целенаправленного поиска наиболее активных соединений и первоначальное изучение характера и механизма их действия; биологический контроль качества и безопасности применения лекарственных средств.

М.Д. Машковский (1908-2002) наряду с исследованиями по созданию и изучению лекарственных средств уделял много внимания научно-

литературной работе. Издал книгу «Лекарственные средства», первое издание вышло в 1954 г., впоследствии переиздавалась 16 раз, тщательно перерабатываясь в соответствии с изменением номенклатуры лекарственных средств и накоплением данных об их свойствах, механизмах действия и опыте клинического применения. Для нескольких поколений врачей эта книга стала настольной, не только с точки зрения справочного издания, но и как объективный источник современных и постоянно обновляемых знаний, касающихся всех основных аспектов фармакологии. Именно это издание сделало М.Д. Машковского самым известным фармакологом в советское время.

Ветеринарная фармакология развивается в тесной связи и в содружестве с медицинской фармакологией. Основателем ветеринарной фармакологии в Советском Союзе является профессор Н. А. Сошественский, проводивший обширные исследования по действию лекарственных веществ на сельскохозяйственных животных и создавший советскую школу ветеринарных фармакологов. К числу крупнейших институтов следует отнести ВНИФИ (Всесоюзный научно-исследовательский химико-фармацевтический институт в Москве и отделения его в других городах), ВИЛР (Всесоюзный институт лекарственных растений), Институт фармакологии АМН, Институт антибиотиков и др. Крупные фармакологические отделы и лаборатории имелись при многих научно-исследовательских институтах республик Советского Союза.



Рисунок 1 – Ветеринарная аптека (музей) Ветеринарной академии Литовского университета наук здоровья

В XX веке фармакология достигла больших успехов. Появился новый раздел фармакологии – химиотерапия. Появились антибиотики, противотуберкулезные, сульфаниламидные ЛС. В арсенал ЛС вошли инсулины и другие гормональные ЛС. Позже были открыты высокоактивные противовоспалительные средства, психотропные, противобластомные и другие ЛС, что позволяет успешно лечить различные заболевания.

Казахским населением на протяжении веков в лечении человека использовался богатый опыт народной медицины. Наряду с мистическими приемами и обрядами в лечении людей широко применялись лекарственные препараты, приготовленные из трав и кореньев, многие из которых были неизвестны европейской и российской медицине того времени.

До 1810 года в Казахстане лечением животных занимались сами казахи-скотоводы или лекари-знахари, затем стали работать командированные из России ветеринарные специалисты, а с 1891 года была учреждена собственная ветеринарная служба. Специалистов готовили Омская и Тобольская ветеринарные школы, а также ветеринарные институты - Казанский, Юрьевский, Варшавский. В 1897 году открыта первая Уральская ветеринарно бактериологическая лаборатория. Большой вклад в становление казахстанской ветеринарии внесли А.П. Петровский, У.Б. Базанов, Т.И. Исенгулов, К.И. Скрябин, А.П. Сейдалин и другие.

Дальнейшее совершенствование методов лечения и профилактики болезней животных, изыскание средств, повышающих их резистентность, продуктивность и плодовитость, будет важным вкладом в дело улучшения обеспеченности населения страны продуктами животноводства.

Контрольные вопросы

1. Краткий исторический очерк о развития науки.
2. Первая систематизация лекарственных средств.
3. Начало химического направления фармакологии.
4. Издание Государственной Фармакопеи.
5. Развитие фармакологии в период Советского Союза.
6. Значение работ отечественных ученых в развитии фармакологии.

2 СОДЕРЖАНИЕ И ЗАДАЧИ ФАРМАКОЛОГИИ

2.1 Развитие и задачи фармакологии

Развитие фармакологии в настоящее время идет по двум главным направлениям:

- фундаментальные исследования для выяснения принципов и механизмов действия лекарственных средств (ЛС) на организм;

- прикладные исследования: разработка эффективных препаратов как основы лечения заболеваний.

Фармакология является универсальным методом лечения. Прогресс ее оказал благотворное влияние как на клиническую ветеринарную медицину, так и на медицинскую и биологические науки.

Фармакология тесно связана с химией, биологией, морфологией, нормальной и патологической физиологией, с клиническими дисциплинами и оказывает огромное влияние на их развитие. С помощью лекарственных веществ изучают тончайшие и сложные процессы в организме и управляют ими.

Диапазон фармакологических исследований очень широк. Он включает изучение влияния веществ на биологические системы разной сложности - от целого организма до отдельных клеток.

Прогресс фармакологии характеризуется непрерывным поиском и созданием новых, более активных и безопасных препаратов. В последнее время в получении новых лекарственных средств все большее значение приобретают фундаментальные исследования. Они касаются не только химических (теоретической химии, физической химии и др.), но и сугубо биологических проблем. Успехи молекулярной биологии, молекулярной генетики, молекулярной фармакологии стали существенным образом сказываться на таком прикладном аспекте фармакологии, как создание новых препаратов. Действительно, открытие многих эндогенных лигандов, вторичных передатчиков, пресинаптических рецепторов, нейромодуляторов, выделение отдельных рецепторов, разработка методов исследования функции ионных каналов и связывания веществ с рецепторами, успехи генной инженерии и т.п. - все это сыграло решающую роль в определении наиболее перспективных направлений конструирования новых лекарственных средств.

Современные задачи фармакологии

1. Совершенствование лекарственных средств в уже известных классах химических соединений с целью приближения к идеальному препарату в каждой из таких групп. т.е. химическим путем получают огромное

количество вариантов из существующих препаратов с улучшенными качествами: удлинение действия препарата, превращение препарата в его нейтральные метаболиты, меньше побочных эффектов.

2. Создание лекарств с новыми точками приложения в организме, с новым механизмом действия на патологический организм.

3. Получение синтетических аналогов гормонов, химических посредников передачи нервных импульсов, т.е. получаются вещества естественным подобным действием.

4. Анализ и освоение опыта народной медицины в области фитотерапии.

2.2 Источники получения лекарственных веществ и средств.

Поиск новых лекарственных средств и веществ обычно начинается с исследований химиков и фармакологов, творческое содружество которых является основой для «конструирования» новых препаратов. Реализуется совместными усилиями различных отраслей науки: химии, фармакологии, и фармации.

Создание лекарственных средств обычно начинается с исследований химиков и фармакологов, творческое содружество которых является основой для «конструирования» новых препаратов.

Новые лекарственные средства должны влиять на организм целенаправленно и точно с минимальными побочными эффектами. В конце 19 века Пауль Эрлих (1854-1915гг.) был первым учёным, кто начал целенаправленный поиск.

По своему происхождению лекарственные препараты подразделяются на следующие 4 группы:

- Растительное происхождение
- Животное происхождение
- Минеральное происхождение
- Химический синтез

Лекарственные средства **неорганический природы** получают из руды, минералов, воды минеральных источников, озер, морей и т.д.

Лекарственные средства **органической природы** получают из сырья исходного: нефти, газа, каменного угля, горючего сланца, древесины и продуктов ее переработки.

Растительное сырье служит для получения алкалоидов, витаминов, гликозидов. Доля препаратов растительного происхождения составляет более 30%. К наиболее распространенному и давно известному лекарственному

сырью относятся многие растения, как дикорастущие, так и культивируемые специализированными предприятиями.

Животное сырье служит для получения гормонов, ферментов, биологически активных веществ, препаратов на основе животного сырья. Лекарственные средства получают из органов и тканей животных, продуктов жизнедеятельности грибков и бактерий, минералов. Из продуктов жизнедеятельности грибков получают антибиотики.

В середине XIX века появился химический синтез. Посредством химического синтеза получают более 50% лекарственных препаратов.

В начале XX века появляется иммунологический способ получения лекарственных средств в виде антимикробных и антитоксических сывороток, и вакцин. В этом же веке получены первые антибиотики, их название было введено в 1942 году Зельманом Ваксманом.

Начиная с 1980-х годов XX века получают комплексные и индивидуальные препараты с помощью генной инженерии и биотехнологии.

Создание лекарств является сложным и дорогостоящим процессом и осуществляется в тесном содружестве химиков, биотехнологов, фармакологов и клиницистов. С момента создания молекулы до момента начала продажи лекарственного препарата проходит больше 10 лет, необходимых для тщательнейшего планирования и исследований. Многие используемые в настоящий момент лекарственные препараты были открыты в ходе экспериментов, которые проводились на животных и на людях. Однако в наше время многие лекарственные препараты разрабатываются с прицелом на конкретное заболевание. Сначала изучают патологические изменения в организме на биохимическом и клеточном уровне, вызываемые заболеванием, что позволяет в дальнейшем разработать химические соединения, способные специфичным образом предотвратить или скорректировать такого рода патологические изменения.

Основными путями создания препаратов являются:

1) направленный синтез, основанный на знании свойств биологически активных веществ: воспроизведение биогенных веществ; создание антиметаболитов; модификация молекул соединений с известной биологической активностью; изучение структуры субстрата, с которым взаимодействует лекарственное средство; сочетание фрагментов структур двух соединений с необходимыми свойствами; синтез, основанный на изучении химических превращений веществ в организме (пролекарства; средства, влияющие на механизмы биотрансформации веществ).

2) эмпирический поиск методом скрининга и случайные находки;

3) получение препаратов из растений, животных, минералов;

4) выделение активных веществ из грибов и микроорганизмов методами биотехнологии: клеточная и генная инженерия.

Направленный синтез осуществляется путем воспроизведения биогенных веществ, образующихся в организме (например, адреналин), создания антиметаболитов, являющихся структурными аналогами естественных метаболитов (например, сульфаниламиды), путем изменения структуры известных биологически активных соединений с целью усиления их действия (например, преднизолон), а также создание препаратов на основе изучения их химических превращений в организме.

Под ***скринингом*** понимают эмпирический поиск лекарственных средств путем "просеивания" через фармакологические исследования веществ с неизвестными свойствами. Этот метод слишком трудоемкий, дорогой и малоэффективный.

Традиционными методами создания новых лекарственных средств являются модификация соединений с известной биологической активностью с целью их совершенствования и выяснение зависимости между структурой веществ и их фармакологическим действием, что служит основой синтеза новых лекарственных средств.

В фармакологических лабораториях ведется также работа по изысканию новых лекарственных средств. Производство лекарственных препаратов происходит на фармацевтических предприятиях (Рис. 2, 3, 4).



Рисунок 2 – Лаборатория фармацевтического завода

Принципиально новым подходом к синтезу лекарственных веществ является выяснение трехмерной структуры макромолекул-мишеней

(рецепторы, ферменты и др.), с которыми взаимодействуют биологически активные вещества.



Рисунок 3 – Крупная фармакологическая лаборатория

Прогрессу в этой области способствуют рентгеноструктурный анализ и спектроскопия на основе ядерно-магнитного резонанса, генная инженерия, а также компьютерное моделирование структуры молекул и их взаимодействия с лекарственными веществами.



Рисунок 4 – Операционная производственная линия в фармацевтической фабрике

На этой основе создают лекарственные вещества с высоким сродством с рецепторами и, следовательно, с большой избирательностью действия и эффективностью.

Наиболее древним способом получения лекарств является ***выделение их из растений.*** Вначале использовали растения, обработанные простейшими способами (порошки, настои, отвары, настойки, экстракты). Впоследствии научились выделять из растений химически чистые вещества (алкалоиды, гликозиды и др.). Многие препараты получают из животных тканей (гормоны и др.), из минералов (соли, кислоты и др.), из грибов и микроорганизмов (антибиотики, вакцины, сыворотки).

В последние годы появились рекомбинантные препараты (препараты эндогенных веществ, полученные методами генной инженерии), препараты моноклональных антител.

К новым лекарственным средствам предъявляют высокие требования, особенно к их безопасности. Каждый новый лекарственный препарат исследуют очень подробно, такие исследования доступны только крупным фармакологическим лабораториям.

Внедрение лекарственных средств в практику проходит ряд этапов. Первый этап – экспериментальное фармакологическое изучение на лабораторных животных: выяснение механизма действия, фармакологических эффектов, процессов всасывания, превращения и выделения, побочного действия, сравнительная оценка с эталонным препаратом, изучение действия на патологической модели. При получении положительных результатов переходят ко второму этапу – к экспертной оценке результатов фармакологического исследования, и в орган государственного контроля лекарственных средств по заключению, которого соответствующее министерство дает разрешение для клинических испытаний вещества. Третий этап - клинические испытания на большом количестве сельскохозяйственных животных. Только после успешных клинических испытаний принимают решение о промышленном производстве нового лекарственного препарата.

2.3 Номенклатура лекарственных средств

В связи с бурным ростом фармацевтической промышленности фармакология в последние два - три десятилетия получила в свое распоряжение огромное число новых лекарственных препаратов - сотни тысяч наименований.

В настоящее время большое количество лекарств импортируется из других стран. Многие лекарственные препараты производятся одновременно

рядом фирм, и каждая фирма дает препарату свое название. Поэтому один и тот же препарат может поступать в аптеки под разными названиями. В то же время для большинства лекарств существуют международные названия, которые обычно указываются на упаковке препарата после его фирменного названия. Так как запомнить все фирменные названия лекарственных препаратов невозможно, надо ориентироваться прежде всего на их международные названия.

Каждое лекарственное средство имеет несколько названий:

- химическое;
- международное непатентованное название;
- торговое (коммерческое).

Химическое название отражает состав и структуру лекарственного вещества. Оно точно описывает препарат, но обычно слишком сложно для широкого использования (химические названия в практике не используются). *Пример:* этил-1-метил-4-фенилизонипектотата гидрохлорид.

Патентованное коммерческое название - присваивается фармацевтическими фирмами, производящими данный оригинальный лекарственный препарат и является их коммерческой собственностью (торговой маркой), которая охраняется патентом. *Пример:* торговое название ацетилсалициловой кислоты - аспирин.

Международное непатентованное название или генерическое (полный термин: международное непатентованное название фармацевтической субстанции, МНН, англ. International nonproprietary namesfor pharmaceutical substances, INN) - это название лекарственного вещества, рекомендованное Всемирной Организацией Здравоохранения (ВОЗ), принятое для использования во всем мире в учебной и научной литературе с целью удобства идентификации препарата по принадлежности к определенной фармакологической группе. *Пример:* ацетаминофен.

Таким образом, один и тот же препарат может иметь несколько, а порой не один десяток, фирменных наименований. На упаковках любого лекарственного препарата должно быть кроме фирменного названия указано обязательно и международное непатентованное название.

В связи с таким громадным количеством лекарств и их названий классификация их очень трудна и есть множество ее вариантов.

Предпочтительным является выписывание лекарств под их непатентованными названиями, что снижает возможность врачебных ошибок. Такие препараты дешевле, чем медикаменты с фирменным названием. Кроме того, выписывание лекарства под их непатентованным

названием дает возможность аптеке предоставить препарат любой фирмы, производящей данное лекарство.

Для клиницистов наиболее удобной классификацией лекарств является та, что строится по ***нозологическому принципу*** (например, средства для лечения бронхиальной астмы, гепатотропные препараты и т.п). Но лучшие классификации учитывают такие признаки препаратов, как локализация действия, фармакологическое действие, терапевтическое применение. Одной из таких классификаций, являющихся наиболее совершенной, является классификация академика М.Д. Машковского, согласно которой изложен и его известный справочник.

Все лекарственные средства, разрешенные к применению, заносятся в ***международную фармакопею***, которая является основным официальным документом по лекарствоведению. Первая создана в Америке в 1820 году.

2.4 Фармакопея

Фармакопея представляет собой сборник рекомендованных требований, не имеющих законодательного характера для любой страны, а предлагающихся как основа для разработки любых национальных требований на фармацевтические препараты. Любая страна может включать перевод части или всех предложений в свои национальные требования. Организация при определенных условиях дает государственным или частным издательствам право перевода Международной фармакопеи.

Фармакопея – это сборник официальных документов (свод стандартов и положений), устанавливающих нормы качества лекарственного сырья – медицинских субстанций, вспомогательных веществ, диагностических и лекарственных средств и изготовленных из них препаратов. В фармакопее приводятся указания по изготовлению, сведения о способах идентификации и анализе качества и количества лекарственного вещества, а сведения о фармакологических эффектах даются очень кратко. В фармакопее приводятся названия формы, описываются физико-химические свойства основных лекарственных веществ и указаны их в высшие разовые и суточные дозы, а также имеются списки ядовитых (список А) и сильнодействующих (список Б) лекарственных средств. Кроме того, в фармакопее приводятся сведения о различных реактивах и методах используемых в фармацевтической практике.

Положения фармакопеи основаны на достижениях фармацевтической химии и её фармацевтического анализа, его критериев, способов и методов. Выполнение изложенных норм и требований Фармакопеи в сочетании с

исполнением требований стандарта GMP обеспечивает надлежащее качество лекарственных субстанций и препаратов.

Характер требований на лекарственные средства оказывает определенное влияние на международную торговлю медикаментами. В силу ряда обстоятельств некоторые страны, не имеющие национальных фармакопеи, обычно в дополнение к фармакопее США и Великобритании руководствуются требованиями Международной фармакопеи (Канада) или используют Международную фармакопею для контроля лекарственных препаратов, не включенных в национальные фармакопеи (Бельгия, Югославия, ОАР и др.).

Выпуск Международной фармакопеи соответствовал давно известному стремлению унифицировать имеющиеся фармакопеи, что еще в период между 1874 и 1902 г. привело к первым попыткам создать сборник международных требований на лекарственные средства.

В настоящее время фармакопея состоит из 4-х частей:

– том - рецептурные препараты;

– том - безрецептурные препараты;

– том - стандарты лекарственных средств;

– том - основные фармакопейные статьи.

В Республике Казахстан в 2008 году выпущено первое издание Государственной фармакопеи. Государственная фармакопея - фармакопея, находящаяся под государственным надзором. Государственная фармакопея является документом общегосударственной законодательной силы, его требования обязательны для всех организаций данного государства, занимающихся изготовлением, хранением и применением лекарственных средств, в том числе растительного происхождения.

Все лекарственные вещества регистрируются в государственном реестре ветеринарных препаратов, разрешённых для обращения на территории Казахстана. Обращение лекарственных средств - разработка, доклинические исследования, клинические исследования, экспертиза, государственная регистрация, стандартизация и контроль качества, производство, изготовление, хранение, перевозка, ввоз на территорию Республики Казахстан, вывоз с территории Республики Казахстан, реклама, отпуск, реализация, передача, применение, уничтожение лекарственных средств.

Государственный реестр РК ветеринарных препаратов ежегодно обновляется, в него вносятся новые препараты поступающие на рынок.

2.5 Основные термины и определения лекарственных средств для животных

Общие термины и определения лекарственных средств для животных согласно Технического регламента РК "Требования к безопасности лекарственных средств и биологических препаратов, используемых в ветеринарии" от 23 апреля 2008 года N 380 САПП РК и национального стандарта РФ ГОСТР 52682-2006 дата введения 2008-01-01:

- лекарственное средство для животных: Вещество или смесь веществ природного, растительного, животного или синтетического происхождения, обладающее (ая) фармакологическим действием.

- обращение лекарственных средств для животных: Обобщенное понятие деятельности, включающее разработку, исследования, производство, изготовление, маркирование, упаковывание, хранение, перевозку, государственную регистрацию, реализацию, применение лекарственных средств для животных и иные действия в сфере их обращения, в том числе утилизацию недоброкачественных и фальсифицированных лекарственных средств для животных.

- изъятие из обращения лекарственного средства для животных: Процесс, в результате которого данное лекарственное средство для животных изымается из сети распространения фармацевтической продукции из-за недостатков или побочных реакций, возникающих при его применении.

- фармакологические лекарственные средства для животных: Лекарственные средства для животных, предназначенные для диагностики, профилактики, лечения болезней, изменения иммунного статуса, анестезии, обездвиживания, предотвращения беременности, эвтаназии, восстановления или коррекции физиологических функций, полученные из природного, биологического сырья, веществ синтетического происхождения, методами синтеза или с применением микробиологических технологий.

- биологические лекарственные средства для животных: Лекарственные средства для животных, предназначенные для активной и пассивной иммунизации, а также диагностики и профилактики болезней животных с целью формирования специфического иммунитета, полученные из аттенуированных штаммов или инактивированных культур микроорганизмов, их токсинов и антигенов, грибов, крови животных, иммунизированных антигеном, или из крови реконвалесцентов, содержащей антитела, обладающие строго специфическим действием на антигены.

- гомеопатические лекарственные средства для животных: Одно- или многокомпонентные лекарственные средства для животных, содержащие, как правило, микродозы активных соединений.

- иммунологические лекарственные средства для животных: Лекарственные средства для животных, предназначенные для иммунологической профилактики, иммунологической терапии или диагностики иммунного статуса животного.

- диагностические препараты: Средства биологического или синтетического происхождения, предназначенные для диагностики болезней или физиологического состояния животных, а также для индикации и идентификации микроорганизмов и продуктов их жизнедеятельности.

- набор (тест-система): Полный комплект компонентов, предназначенных для проведения диагностических исследований, а также для индикации и идентификации микроорганизмов и продуктов их жизнедеятельности.

- комплексное лекарственное средство для животных: Лекарственное средство для животных, содержащее более одного действующего вещества.

- новое лекарственное средство для животных: Лекарственное средство для животных, содержащее субстанцию или штаммы микроорганизмов, ранее не использовавшиеся в ветеринарной практике в Республики Казахстан.

- патентованное лекарственное средство для животных: Лекарственное средство для животных, право на производство и продажу которого охраняется законом.

- ветеринарный препарат: Дозированное лекарственное средство для животных в определенной лекарственной форме, готовое к применению.

- фальсифицированное лекарственное средство для животных: Лекарственное средство для животных, преднамеренно сопровождаемое ложной информацией о составе и/или производителе.

- недоброкачественное лекарственное средство для животных: Лекарственное средство для животных, не соответствующее требованиям нормативного документа, или лекарственное средство для животных с истекшим сроком годности.

- лечебная кормовая добавка: Природные или синтетические вещества или их смеси, биологически активные вещества, обладающие фармакологическим действием, готовые к применению без дальнейшей обработки или вводимые в состав корма (применяемые с водой) в соответствии с инструкцией по применению.

Характеристики и показатели безопасности лекарственных средств для животных:

- лекарственная форма лекарственного средства для животных: Готовое к использованию лекарственное средство для животных в удобном для применения состоянии, при котором достигается необходимый эффект.

- доза лекарственного средства для животных: Определенное количество лекарственного средства для животных, вводимого в организм животного.

- летальная доза лекарственного средства для животных: Количество лекарственного средства для животных, приводящее животное, для лечения которого данное средство предназначено, к летальному исходу.

- диапазон терапевтического действия лекарственного средства для животных: Интервал между минимальной и максимальной дозой лекарственного средства для животных.

- безопасность лекарственного средства для животных: Характеристика лекарственного средства для животных, включающая его эффективность и качество, основанная на сравнительном анализе его эффективности и оценки риска причинения вреда здоровью животных, людей и окружающей среде.

- эффективность лекарственного средства для животных: Характеристика степени предусмотренного положительного влияния лекарственного средства для животных на течение или предупреждение болезни, изменение иммунного статуса, анестезию, обездвиживание, предотвращение беременности, восстановление, исправление или изменение физиологических функций, диагностику.

- биодоступность лекарственного средства для животных: Скорость и степень всасывания лекарственной субстанции из дозированной формы лекарственного средства для животных, которые определяются кривой "концентрация-время" в системной циркуляции или же по экскреции, обычно по выделению с мочой.

- фармакологические свойства лекарственного средства для животных: Фармакодинамика, фармакокинетика, всасывание, распределение, метаболизм, выведение из организма лекарственного средства для животных.

- остаточное количество лекарственного средства для животных: Количество действующего или вспомогательного вещества лекарственного средства для животных или его метаболитов, которое содержится в продукции животноводства и может оказаться опасным для здоровья человека, животных или окружающей среды.

- риск для здоровья людей (животных, окружающей среды) в процессе обращения лекарственного средства для животных: Любой риск для здоровья

людей (животных, окружающей среды), имеющий отношение к обращению лекарственного средства для животных.

- побочная реакция в результате применения лекарственного средства для животных: Нежелательная или опасная реакция, происходящая при применении разрешенных доз лекарственного средства для животных в течение установленного интервала времени.

- противопоказание к применению лекарственного средства для животных: Состояние животного, при котором применение лекарственного средства для животных нецелесообразно или опасно для жизни животного.

- применение лекарственного средства для животных не по показаниям: Применение лекарственного средства для животных с нарушением инструкции по применению.

- период ожидания: Интервал времени между последним применением лекарственного средства для животных и получением от животных продукции, необходимый для снижения количества лекарственного средства в животноводческой продукции до максимально допустимых уровней, безопасных для здоровья человека и животных.

- стабильность лекарственного средства для животных: Способность лекарственного средства для животных сохранять свои физико-химические, микробиологические и биофармацевтические свойства в пределах требований, установленных нормативным документом.

Контрольные вопросы

1. Фармакопея, ее содержание и назначение.
2. Основные этапы развития фармакологии.
3. Источники и способы получения лекарственных веществ и средств.
4. Номенклатура лекарственных веществ
5. Химический синтез ЛВ
6. Термины и определения лекарственных средств для животных
7. Характеристики и показатели безопасности лекарственных средств для животных

3 ФАРМАКОКИНЕТИКА ЛЕКАРСТВЕННЫХ СРЕДСТВ

Фармакокинетика - раздел клинической фармакологии, изучающий способы введения лекарственных веществ в организм, процессы всасывания, распределения, связывания с белками крови, депонирования, биотрансформации, и выведения лекарственных веществ из организма.

Фармакокинетика является относительно новой наукой. Ее развитие стало возможным благодаря разработке и внедрению в практику высокочувствительных методов определения содержания лекарственных веществ в биологических средах - газовой и жидкостной хроматографии, радиоиммунных, ферментно-химических и других методов, а также благодаря разработке методов математического моделирования фармакокинетических процессов. Фармакокинетические исследования проводятся специалистами в области аналитической химии, провизорами, фармацевтами, биологами, но результаты могут быть очень полезны для врача. На основании данных о фармакокинетике того или иного препарата определяют дозы, оптимальный путь введения, режим применения препарата и продолжительность лечения. Регулярный контроль содержания лекарственных средств в биологических жидкостях организма позволяет своевременно корригировать лечение.

В фармакокинетике лекарственных препаратов выделяют пять основных этапов: всасывание, распределение, депонирование, биотрансформаця и экскреция из организма.

3.1 Всасывание лекарственных веществ

1 этап – всасывание – абсорбция (лат. absorbeo**)**. При большинстве способах введения лекарственные вещества, до попадания в кровь, проходят процесс всасывания. Всасывание - это процесс проникновения лекарственного вещества с места введения в кровеносную и/или лимфатическую систему. Всасывание лекарственного вещества (ЛВ) начинается сразу после его введения. От пути введения ЛВ зависят скорость и степень его всасывания, и в конечном итоге скорость развития фармакологического эффекта, его величина и продолжительность. Всасывание может происходить со всех поверхностей тела животного, но особенно интенсивно из желудочно-кишечного тракта, из легких, с поверхности слизистых оболочек. Из тонкого кишечника вещества через систему воротной вены попадают в печень и только затем - в общее кровяное русло. Большинство ЛВ оказывает действие только после достижения системного кровотока и последующего распределения по органам и тканям.

О количестве ЛВ, которое достигло места своего действия, судят по общему количеству неизмененного вещества, поступившего в системный кровяное русло. Считается, что существует прямая корреляция между количеством вещества в системном кровотоке и в органах и тканях, где оно оказывает свое действие. С этой целью и используют термин *биодоступность.*

Биодоступность, определяют, как часть введенной дозы ЛВ, которая в неизмененном виде достигла системного кровотока, т.е. отношение количества лекарственного вещества, растворенного в крови к общему количеству лекарства, введенного в организм, выраженное в процентах. Например, если биодоступность препарата равна 50%, следовательно, 50% принятой дозы не поступило в кровь. Биодоступность вещества при внутривенном введении принимают равной 100%. Биодоступность ЛВ при приеме внутрь, как правило, меньше 100%. В справочной литературе обычно приводят значения биодоступности ЛВ при введении внутрь.

Кроме указанных факторов на биодоступность лекарств влияют их лекарственные формы, разрушение в пищеварительном тракте и при прохождении через печень. Таким образом, биодоступность ЛС при назначении внутрь зависит от многих факторов, колеблется в широких пределах и трудно предсказуема.

Во время движения в организме ЛВ проникают через клеточную (цитоплазматическую) мембрану, имеющие липопротеиновую структуру, микропоры и ферменты. Основные способы проникновения веществ через клеточную мембрану: пассивная диффузия, фильтрация, активный транспорт, пиноцитоз. Рисунок 5 и 6.

Механизмы проникновения ЛВ через мембраны:

Пассивная диффузия- проникновение веществ через мембрану в любом ее месте по градиенту концентрации вещества(если с одной стороны мембраны концентрация вещества выше, чем с другой стороны, вещество проникает через мембрану в сторону меньшей концентрации). Этот механизм лежит в основе всасывания подавляющего большинства лекарственных препаратов, молекулы которых являются электро-нейтральными. Так как мембраны состоят в основном из липидов, путем пассивной диффузии через клеточную мембрану легко проникают липофильные неполярные вещества, т.е. вещества, которые хорошо растворимы в липидах и не несут электрических зарядов. Таким образом, интенсивность и полнота всасывания этим механизмом прямо пропорциональна липофильности, то есть жирорастворимости вещества. Чем больше липофильность, тем выше способность вещества всасываться (барбитураты, салицилаты, спирты). Она

осуществляется без затраты энергии. Гидрофильные полярные вещества путем пассивной диффузии через мембрану практически не проникают.

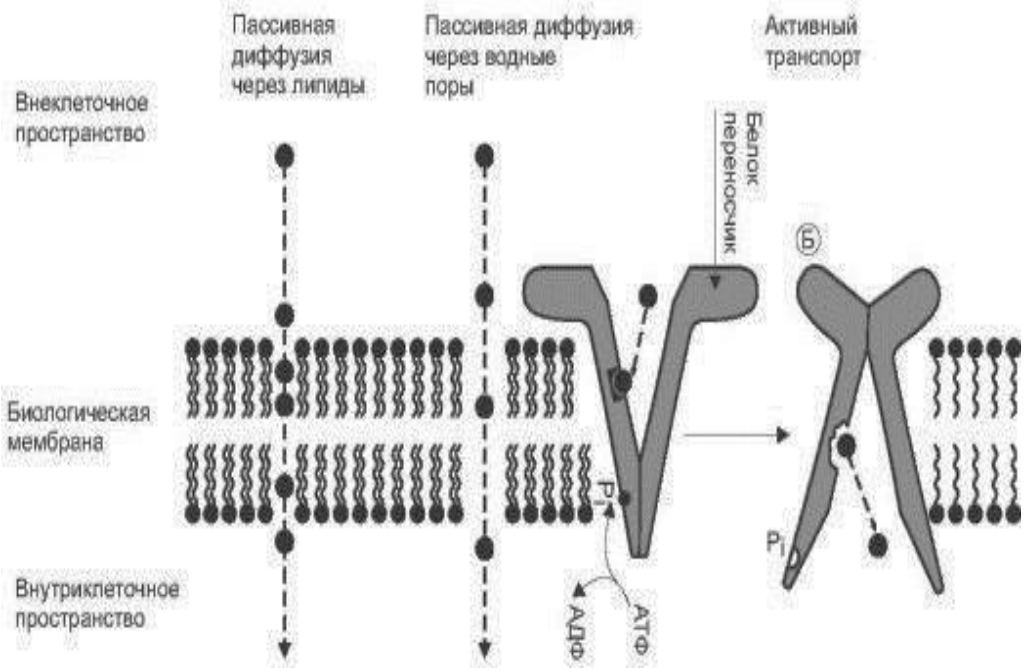


Рисунок 5 - Основные способы проникновения веществ через биологические мембраны

Фильтрация. В клеточной мембране имеются водные каналы (водные поры) (Рис.5), через которые проходит вода и могут проходить растворенные в воде гидрофильные полярные вещества, если размеры их молекул не превышают диаметра каналов, т.е. могут всасываться низкомолекулярные соединения (вода, многие катионы).

Активный транспорт обычно осуществляется через мембраны с помощью специальных переносчиков, идет с затратой энергии, не зависит от градиента концентрации, характеризуется избирательностью и насыщаемостью (водорастворимые витамины, аминокислоты, сахара). Такими транспортными системами обычно являются функционально активные белковые молекулы, встроенные в цитоплазматическую мембрану. Лекарственное вещество, имеющее *аффинитет* к транспортной системе, соединяется с местами связывания этой системы с одной стороны мембраны; затем происходит конформация белковой молекулы и вещество высвобождается с другой стороны мембраны.

Пиноцитоз (от греческого *pino* - пью), характерен лишь для высокомолекулярных соединений (полимеров, полипептидов). Происходит с

образованием и прохождением везикул через клеточные мембраны и высвобождением вещества с другой стороны клетки.

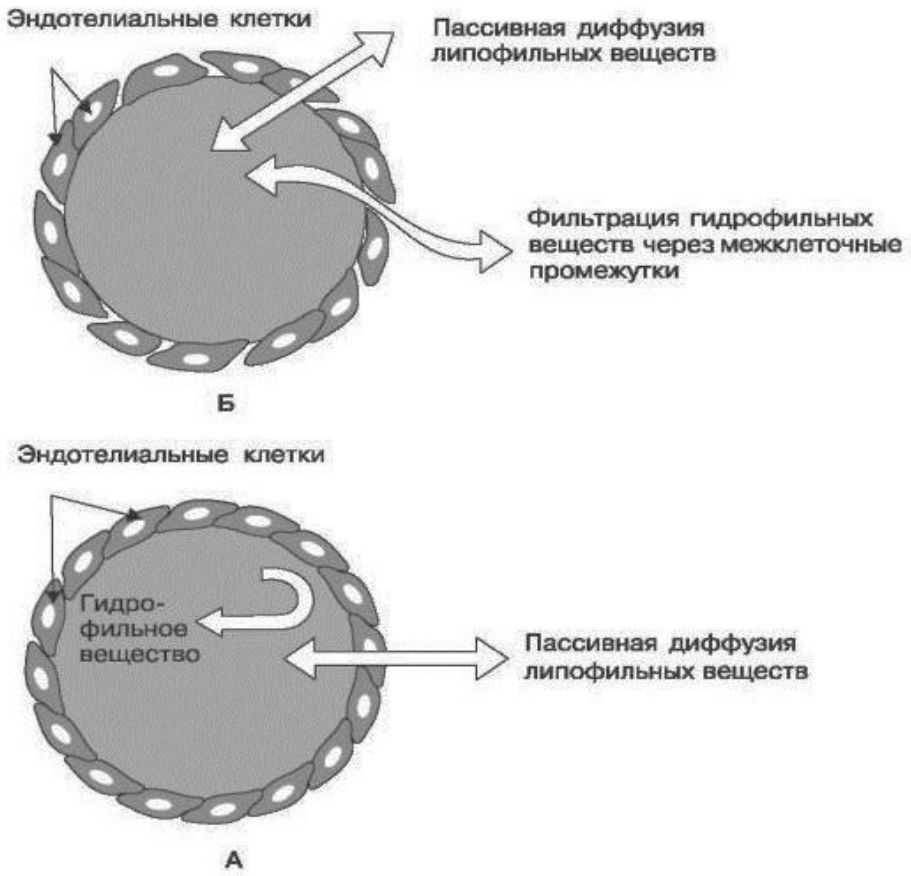


Рисунок 6 - Проникновение веществ через стенки капилляров мозга (А) и капилляров скелетных мышц (Б)

Абсорбция лекарственных веществ может осуществляться этими механизмами при различных путях введения (энтеральных и парентеральных), кроме внутривенного, при котором препарат сразу поступает в общее кровяное русло. Кроме того, перечисленные механизмы участвуют в распределении и выведении лекарств.

3.2 Распределение лекарственных веществ

2 этап - распределение. После попадания лекарственного вещества в кровеносное русло наступает следующий этап - **распределение,** процесс проникновения лекарственного средства из крови в органы и ткани, где чаще всего и находятся клеточные мишени их действия. Самые высокие концентрации лекарственного вещества создаются в хорошо кровоснабжаемых органах (мозг, почки, печень, легкие), самые низкие - в жировой клетчатке, в костях. Этот процесс зависит от сродства лекарства

различным органам и тканям. Распределение вещества происходит тем быстрее и легче, чем больше оно растворимо в жирах, как и на этапе всасывания, и чем меньше его молекулярная масса. При попадании в общий кровоток липофильные неполярные вещества распределяются в организме относительно равномерно, а гидрофильные полярные вещества – неравномерно. Распределение зависит от скорости проникновения ЛВ через биологические мембраны и барьеры. Препятствиями для распределения гидрофильных полярных веществ являются биологические тканевые барьеры, отделяющие некоторые ткани от крови. Тканевые барьеры, имеющие сложную структуру, защищают от попадания в определённые ткани чужеродных веществ (в том числе и лекарств), предотвращая повреждение ими тканей.

К таким барьерам относятся гематоэнцефалический, гистогематический, гематофолликулярный, гематотестикулярный, плацентарный и эпителий молочных желез.

Наиболее важным барьером является *гематоэнцефалический барьер (ГЭБ),* препятствующий проникновению лекарств в центральную нервную систему (ЦНС). Гематоэнцефалический барьер образован слоем эндотелиальных клеток капилляров мозга, в котором отсутствуют межклеточные промежутки. Он обладает избирательной проницаемостью. Для ионизированных молекул непроницаем, т.е. препятствует проникновению гидрофильных полярных веществ из крови в ткани мозга. Многие заряженные молекулы не действуют на ЦНС вследствие того, что не могут пройти ГЭБ. Однако при воспалительных процессах, нарушениях кислотно-основного состояния, при некоторых нарушениях обмена веществ его проницаемость резко возрастает, в результате чего мозг становится подвержен вредному действию различных веществ. У молодых животных до одного года ГЭБ недостаточно сформирован, поэтому слабо защищает ткань мозга не только от ксенобиотиков (инородных веществ), но и от продуктов метаболизма (*например, билирубин*).

Гистогематическмй барьер (ГГБ) представляет собой капиллярную стенку, состоящую из клеток эндотелия, цементирующего вещества (гиалуроновая кислота и др.), ферментов и мелких пор. Липоидорастворимые вещества проходят через мембраны клеток, водорастворимые - через цементирующее вещество и поры. Через капиллярную стенку хорошо проникают вещества с молекулярной массой до 5-6 тыс.

Гематофолликулярный (ГФБ) и гематотестикулярный (ГТБ) барьеры защищают половые клетки от повреждения ксенобиотиками. Они содержат липопротеиновые мембраны и легко проницаемы для липофильных

неионизированных молекул (наркотические средства, алкоголь и др.). Поэтому возможно повреждение генного материала (мутагенный эффект). Последствия такого повреждения могут тяжело отразиться на потомстве.

Плацентарный барьер (ПБ) - обеспечивает защиту плода в матке беременной от ксенобиотиков, однако его защитная роль ограничена. ПБ очень порозный барьер на ранних стадиях беременности, а также при многих заболеваниях (воспалительные процессы и др.). ЛВ с молекулярной массой меньше 400 легко проникают через плаценту путем пассивной диффузии. Проницаемость плаценты зависит от многих условий и постепенно возрастает до последних сроков беременности. Во время беременности лекарственные препараты, введенные самкам, могут проникать через гемато-плацентарный барьер (ГПБ) и оказать губительное или токсическое влияние на плод, то есть проявляется эмбриотоксическое или тератогенное действие. В медицине широкую известность получила трагедия с препаратом талидомид с тератогенным действием. Он был внедрен в клинику как средство устранения нервного напряжения у беременных женщин. На женщин он оказал прекрасное седативное действие, однако в последующем, у них стали рождаться дети с чудовищными уродствами - ластообразными конечностями, серьезными дефектами лицевого и мозгового черепа. Поэтому в медицине во время беременности, особенно в первые сроки назначение ЛС требует особой осторожности.

Эпителий молочных желез также легко проницаем для липофильных соединений. Среда pH молока составляет 6,5-7,0, поэтому ЛВ с основными свойствами ионизируются слабо и легко проникают в молоко, кислые ЛВ ионизируются в большей степени и проникают хуже. Если ЛС, вводимые самкам (кормящим щенков, телят, молочным коровам и т.д.), токсичны или могут накапливаться в молоке в опасных концентрациях, вскармливание молодняка таким молоком необходимо прекратить или утилизировать.

На распределение лекарственных веществ также влияет их способность связываться с белками крови, что обеспечивает задержку эффекта (латентный период) и депонирование (кумуляция). Большая роль принадлежит альбуминам, которые выполняют связывающую и транспортную функции.

Различают ***3*** *фракции вещества:*

- свободная,
- связанная с белками,
- фиксированная в тканях.

Фракции находятся в динамическом равновесии и непрерывно переходят одна в другую. Действие оказывает только свободная фракция, она

же подвергается биотрансформации и экскреции. Поэтому, чем выше концентрация в крови и тканях свободной фракции лекарственного вещества, тем быстрее и сильнее действие. *Например,* лишь 3-5% строфантина в крови связываются с альбуминами, поэтому он быстро проникает в сердечную мышцу и начинает действовать через 10-15 минут, тогда как дигитоксин связывается с белками крови на 95-97%, поэтому его действие развивается очень медленно.

Содержание свободной фракции ЛВ в плазме крови зависит от содержания альбуминов. При низком содержании белков (болезни печени, почек, голодание) концентрация свободной фракции резко возрастает, что может привести к усилению эффекта и развитию интоксикации, либо, наоборот, к ослаблению в результате увеличения скорости выведения из организма.

Для некоторых препаратов характерно также перераспределение. Эти лекарственные препараты, вначале накапливаясь в одной ткани, в последующем перемещаются в другой орган, являющийся мишенью для них. Например, средство для неингаляционного наркоза тиопентал натрия вследствие своей высокой липофильности накапливается в жировой ткани и лишь потом начинает проникать в ЦНС и оказывать свое наркотическое действие.

Некоторые ЛВ могут ***депонироваться в тканях,*** образуя внеклеточные и клеточные депо. Депонирование происходит за счет связывания с белками и фосфолипидами. Прочность связывания различна. Одни ЛВ (*например, средства для наркоза*) образуют непрочные комплексы с фосфолипидами и быстро выводятся из жировых депо. Другие (*сульфаниламиды длительного действия, соли тяжелых металлов*) прочно связываются с белками и долго задерживаются в тканях. В соединении с белками плазмы вещества не проявляют фармакологической активности. Однако часть вещества высвобождается из связи с белками и оказывает фармакологическое действие. Например, сульфаниламиды, салицилаты могут таким образом усиливать действие назначаемых одновременно непрямых антикоагулянтов. При этом свертываемость крови может чрезмерно снижаться, что ведет к кровотечениям.

3.3 Депонирование лекарственных веществ

3 этап – *депонирование.* При распределении лекарственного вещества в организме часть вещества может задерживаться (депонироваться) в различных тканях. Из «депо» вещество высвобождается в кровь и оказывает фармакологическое действие. Липофильные вещества могут депонироваться

в **жировой ткани**. Так, средство для внутривенного наркоза тиопентал натрий вызывает наркоз, который продолжается 15-20 минут. Кратковременность действия связана с тем, что 90% тиопентала натрия депонируется в жировой ткани. После прекращения наркоза наступает посленаркозный сон, который продолжается 2-3 часа и связан с действием препарата, высвобождаемого из жирового депо.

Антибиотики из группы тетрациклинов на длительное время депонируются в **костной ткани**. Многие вещества депонируются в крови, *связываясь с белками плазмы* крови. В соединении с белками плазмы вещества ***не проявляют фармакологической активности.*** Однако часть вещества высвобождается из связи с белками и оказывает фармакологическое действие. Вещества, которые более прочно связываются с белками, могут вытеснять вещества с меньшей прочностью связывания. Действие вытесненного вещества при этом усиливается, так как увеличивается концентрация в плазме крови его свободной (активной) формы. Например, сульфаниламиды, салицилаты могут таким образом усиливать действие назначаемых одновременно непрямых антикоагулянтов. При этом свертываемость крови может чрезмерно снижаться, что ведет к кровотечениям.

3.4 Биотрансформация лекарственных веществ

4 этап – ***биотрансформация*** *лекарственных веществ* - химическое превращение лекарственного вещества. Это процесс, при котором активное лекарственное вещество подвергается превращениям и становится, как правило, биологически неактивным. Биотрансформаця происходит преимущественно в печени, а также в почках, легких, стенке кишечника и в других органах. Биотрансформации подвергается большинство лекарственных веществ. Исключение составляют наркозные средства и гидрофильные ионизированные соединения, которые выделяются в неизмененном виде. Результатом биотрансформации является превращение липоидорастворимых соединений в водорастворимые и выведение их из организма.

Различают два основных вида биотрансформации - *метаболическую трансформацию* (окисление, восстановление, гидролиз) и *конъюгацию* (ацетилирование, метилирование, образование соединений с глюкуроновой кислотой и др.). Соответственно, продукты превращений называют метаболитами и конъюгатами. Обычно вещество подвергается сначала метаболической трансформации – это 1 фаза реакции метаболизма, а затем конъюгации – 2 фаза реакции метаболизма.

Метаболическая трансформация или метаболизм (реакции метаболизма 1-й фазы), происходит под действием ферментов - окисление, восстановление, гидролиз. Большинство веществ метаболизируется путем окисления, для которого необходим кислород. Поэтому нарушение кровообращения, гипоксия резко снижают метаболизм ЛВ. Метаболиты, как правило, менее активны, чем исходные соединения, но иногда оказываются активнее (токсичнее) исходных веществ.

Конъюгация - реакции метаболизма 2-й фазы, при которой происходит присоединение к молекуле вещества остатков других молекул в основном глюкуроновой кислоты, а также могут быть соединения с серными кислотами, с алкильными радикалами, с образованием неактивного комплекса, легко выводимого из организма с мочой или каловыми массами.

Следует помнить, что в ряде случаев лекарственный препарат становится активным лишь после реакций метаболизма в организме, то есть он является пролекарством, превращающимся в лекарство только в организме. Например, ингибитор ангиотензин превращающего фермента эналаприл приобретает свою активность лишь после метаболизма в печени и образования из него активного соединения эналаприлата.

Основную роль в биотрансформации играют микросомальные ферменты печени, степень активности которых обусловливает вариабильность реакции животных на ЛВ. Чем выше активность микросомальных ферментов, тем ниже концентрация ЛВ и фармакологический эффект, и наоборот. Активность микросомальных ферментов снижается при заболеваниях печени, интоксикации ядами, нарушениях кровообращения, возраста животного, при этом замедляется биотрансформация лекарственных средств, усиливается и удлиняется их действие. Микросомальные ферменты действуют на липофильные неполярные вещества, превращая их в гидрофильные полярные соединения, которые легче выводятся из организма.

3.5 Экскреция лекарственных веществ

5 этап – *выведение* *или* ***экскреция ЛВ*** *из организма*. Основным органом выведения являются почки, однако лекарства могут выводиться и кишечником, лёгкими, потовыми, сальными и молочными железами. Лекарственные вещества экскретируются из организма в виде метаболитов после ряда превращений, конъюгатов или в неизмененном виде. Накопление этих веществ в почках является предпосылкой для проявления токсического действия на этот орган т.е. ***нефротоксичности***. Таким эффектом обладают

антибиотики ***стрептомицин, гентамицин, неомицин*** и др. антимикробные и сосудосуживающие средства.

Экскреция зависит от растворимости лекарственных веществ в воде и жирах. Водорастворимые соединения выводятся с мочой полностью, так как не подвергаются обратному всасыванию, жирорастворимые легко подвергаются реабсорбции в почечных канальцах путем пассивной диффузии.

Имеют значение также реакция мочи, так кислые соединения быстрее выводятся щелочной мочой, а основания выводятся мочой кислой. Кроме того, на процесс выведения ЛВ из организма оказывают влияние кровоснабжение почек (при снижении АД ухудшается клубочковая фильтрация), и патологические процессы в почках. При назначении ЛС эти факторы необходимо учитывать.

Кроме того, необходимо знать способ выведения чтобы правильно дозировать препарат при, например, заболеваниях почек или печени, для правильного лечения отравлений. Кроме того, знание способа выведения может повысить эффективность проводимой терапии. Например, антимикробное средство уросульфан выводится в неизменном виде почками, поэтому его назначают при инфекциях мочевыводящих путей, антибиотик тетрациклин выводится желчью, поэтому именно его назначают при инфекциях желчевыводящих путей; при бронхитах назначают камфару, которая, выделяясь легкими, разжижает мокроту и облегчает ее отхаркивание.

Некоторые лекарственные вещества выделяются через ***желудок и кишечник*** (морфин, соли тяжелых металлов), через ***молочные железы*** (большинство липофильных соединений), через ***потовые и сальные железы*** (препараты брома, йода). Летучие лекарственные вещества выделяются из организма **через легкие** с выдыхаемым воздухом.

Особое значение имеет ***экскреция ЛВ с молоком.*** Большинство ЛВ проникает в молоко и может с молоком попадать в организм человека и вызывать нежелательные последствия.

3.6 Элиминация лекарственных веществ

Биотрансформация и экскреция лекарственных веществ объединяются термином элиминация. **Элиминация** - это сумма всех процессов, связанных с метаболизмом и выведением лекарственного препарата, то есть прекращением его действия. Степень элиминации характеризуется по периоду полувыведения препарата т.е. период полуэлиминации - $\mathbf{t_{1/2}}$ и константе элиминации - $\mathbf{к_{e1}}$ ($к_e$).

Период полувыведения *(полужизни) лекарственного вещества* - это интервал времени, в течение которого концентрация активного лекарственного вещества в крови снижается наполовину. Его обычно используют как показатель убыли препарата из крови. Период полувыведения может варьировать в очень большом интервале времени, например, у пенициллина $\mathbf{t_{1/2}}$составляет 28 минут, а у витамина Д - 30 дней.

Константа элиминации $\mathbf{к_{e1}}$ ($к_e$)-показывает, какая часть ЛВ в процентах, уменьшается в организме за единицу времени (обычно в течение суток). *Например,* внутривенно введено вещество А в дозе 10 мг.$к_{e1}$ = 0,1/ч. Через 1 час в плазме крови останется 9 мг, через 2 часа - 8,1 мг. Константа элиминации должна учитываться при определении поддерживающей дозы.

Клиренс (Clearance) – показатель того, какое количество плазмы крови освобождается от вещества в единицу времени. Клиренс определяется в мл/мин. Различают почечный клиренс, печеночный клиренс, общий клиренс.

При постоянной концентрации вещества в плазме крови почечный клиренс - Cl_r (renal) можно определять по формуле:

$$Cl_r = \frac{C_b * V_y}{C_p} \text{ мл/мин},$$

где, C_b и C_p - концентрации вещества соответственно в моче и плазме крови, а V_y - скорость мочеотделения.

Общий (total) клиренс определяется по формуле $Cl_t = V_d * k_{el}$. Другими словами, Cl_t показывает, какая часть объема распределения освобождается от вещества в единицу времени.

Для оптимального терапевтического эффекта и для предупреждения токсического действия необходимо поддерживать в плазме крови постоянную (стационарную) терапевтическую концентрацию лекарственного вещества. Стационарную концентрацию обозначают как $\mathbf{C_{ss}}$ (steady-state concentration). В справочниках и руководствах по фармакологии приводят значения средних терапевтических концентраций для наиболее употребительных лекарственных веществ.

Определяют также минимальную терапевтическую концентрацию (минимальную эффективную концентрацию) -$\mathbf{C_{ss}^{min}}$ и максимальную терапевтическую концентрацию (максимальную безопасную концентрацию) - $\mathbf{C_{ss}^{max}}$, выше которой концентрации становятся токсическими. Интервал между C_{ss}^{min} и C_{ss}^{max} соответствует *терапевтической широте* (Рисунок 7).

Чем больше терапевтическая широта лекарственного средства, тем легче его использовать в практической медицине. Наоборот, при малой терапевтической широте увеличивается вероятность попадания в зону токсических концентраций. Для поддержания средней терапевтической

концентрации лекарственного вещества можно вводить раствор этого вещества внутривенно капельно.

При этом концентрация вещества в плазме крови сначала повышается быстро, затем медленнее и, наконец, устанавливается стационарная концентрация, при которой скорость введения вещества равна скорости его элиминации (биотрансформация + экскреция).

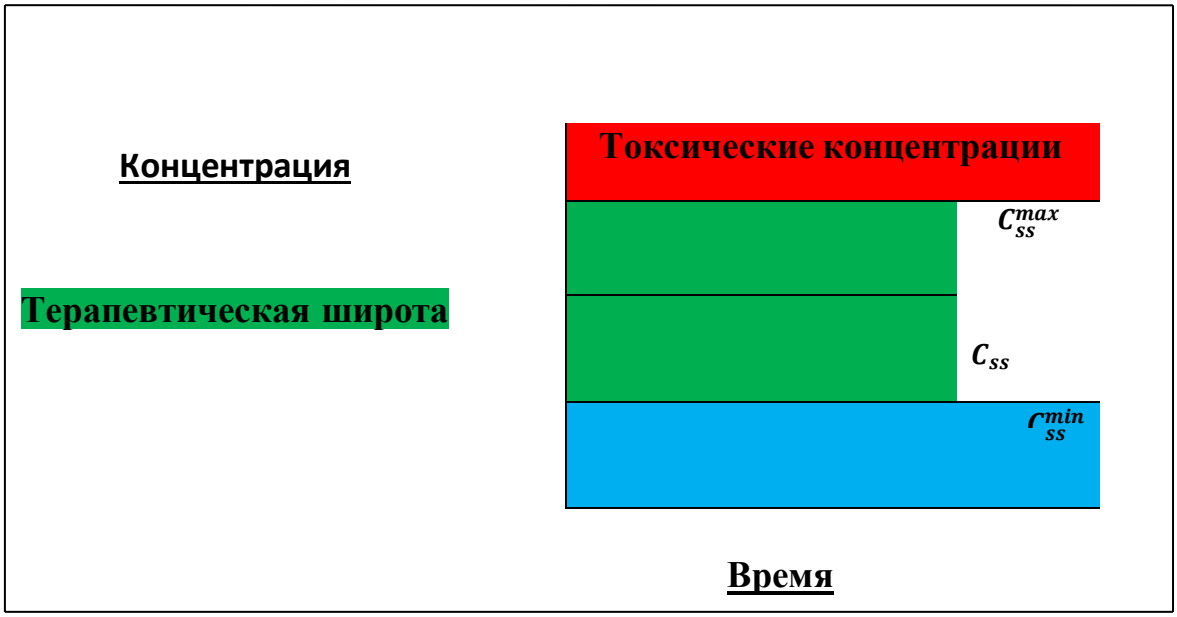


Рисунок 7 – Стационарные концентрации ЛВ

Скорость введения определяют по формуле

$$\frac{D}{T} = Css \times Clt,$$

Где, $\frac{D}{T}$ – количество вещества, вводимого в единицу времени.

Однако значительно чаще лекарственные вещества назначают внутрь или в виде отдельных инъекций. В этих случаях целесообразно сначала вводить *нагрузочную дозу* для быстрого достижения терапевтической концентрации, а затем назначать малые дозы, которые поддерживают терапевтическую концентрацию - *поддерживающие дозы.*

$D = \frac{Css \times Vd \times T}{1{,}44 \times F \times t½}$-поддерживающая доза (D).

3.7 Изучение фармакокинетических процессов лекарственных веществ

Знание основных принципов фармакокинетики, умение ими пользоваться на практике приобретают особое значение в случаях, когда неясны причины неэффективности лечения или плохой переносимости

больным лекарственного препарата, при лечении больных животных, страдающих заболеваниями печени и почек, при одновременном применении нескольких лекарственных средств и др.

Фармакокинетические исследования необходимы при разработке новых препаратов, их лекарственных форм, а также при экспериментальных и клинических испытаниях лекарственных средств.

В настоящее время в практике количественного определения содержания лекарственных веществ в биологических субстратах все большее применение находят так называемые «гибридные» методы. Под этим подразумевается **сочетание масс-спектрометрии с хроматографическими методами разделения** (Рисунок 8).

Масс-спектрометр обладает присущей ему селективностью по массе изучаемых соединений, тогда как хроматография позволяет в большей степени отделить изучаемые вещества от матрикса реальной биопробы.



Рисунок 8 – Высокоэффективный жидкостный хроматограф с масс-спектрометрическим детектором
Лаборатория фармакологии ветеринарной школы университета г.Пизы
Италия

Процессы, происходящие с лекарственными препаратами в организме, могут быть описаны с помощью ряда параметров.

Наиболее интегративным показателем фармакокинетических процессов является ***кривая концентрации вещества в плазме крови*** (Рисунок 9). Под концентрацией понимают сумму свободной и связанной с белками фракций

ЛВ. Она отражает различные фазы фармакокинетики: всасывание, распределение и элиминацию (обезвреживание) вещества. Кривая отражает время от введения ЛВ до появления начального эффекта (латентный период действия), время от появления эффекта до его максимума, время от появления эффекта до его окончания (продолжительность действия). Наиболее важными для клиники являются время развития максимального эффекта и продолжительность действия лекарства, следовательно, концентрация зависит от дозы, биодоступности препарата, скорости распределения в организме, биотрансформации и экскреции.

Константы скорости элиминации (Kel), абсорбции (Ка) и экскреции (Кех) характеризуют соответственно скорость исчезновения препарата из организма путем биотрансформации и выведения, скорость поступления его из места введения в кровь и скорость выведения с мочой, калом, слюной и др.

Период полувыведения (T1/2) – время, необходимое для уменьшения вдвое концентрации препарата в крови, зависит от константы скорости элиминации (T1/2=0,693/Kel). Период полуабсорбции (T1/2,a) – время, необходимое для всасывания половины дозы препарата из места введения в кровь, пропорционален константе скорости абсорбции (T1/2,a=0,693/Ка).

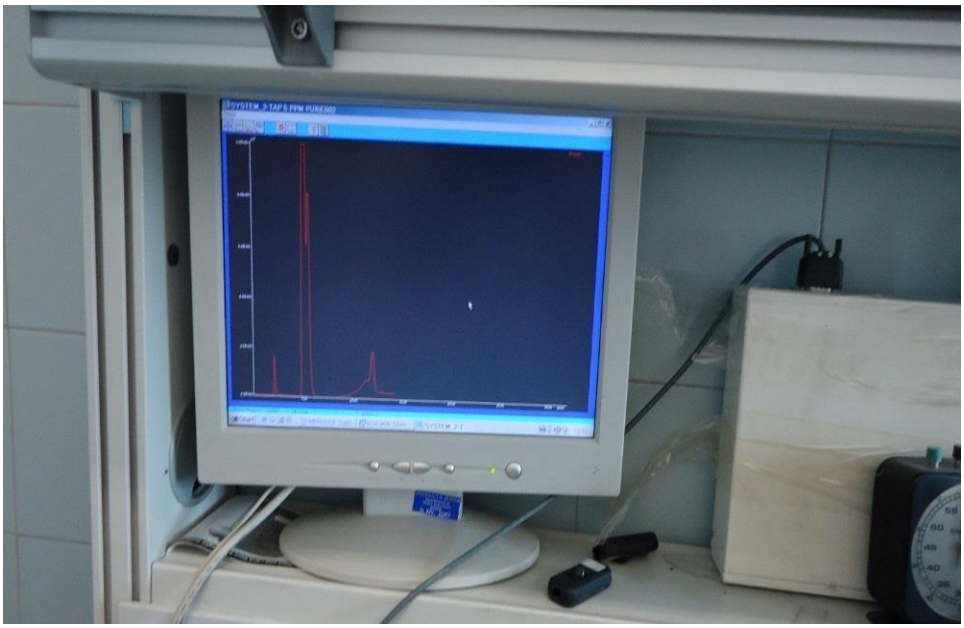


Рисунок 9 - Кривая концентрации вещества в плазме крови
Лаборатория фармакологии ветеринарной школы университета г.Пизы
Италия

Распределение препарата в организме характеризуют период полураспределения, кажущаяся начальная и стационарная (равновесная) концентрации, объем распределения. Период полураспределения (T1/2,a) – время, необходимое для достижения концентрации препарата в крови, равной 50% от равновесной, т.е. при наличии равновесия между кровью и тканями. Кажущаяся начальная концентрация (C0) – концентрация препарата, которая была бы достигнута в плазме крови при внутривенном его введении и мгновенном распределении по органам и тканям. Равновесная концентрация (Css) – концентрация препарата, которая установится в плазме (сыворотке) крови при поступлении препарата в организм с постоянной скоростью. При прерывистом введении (приеме) препарата через одинаковые промежутки времени в одинаковых дозах выделяют максимальную (Cssmax) и минимальную (Css_{min}) равновесные концентрации. Объем распределения препарата (Vd) характеризует степень его захвата тканями из плазмы (сыворотки) крови. Vd (Vd= D/C0) – условный объем жидкости, в котором нужно растворить всю попавшую в организм дозу препарата (D), чтобы получилась концентрация, равная кажущейся начальной концентрации в сыворотке крови (C0).

Общий клиренс препарата (Clt) характеризует скорость “очищения” организма от лекарственного препарата. Выделяют почечный (Clr) и внепочечный (Cler) клиренсы, которые отражают выведение лекарственного вещества соответственно с мочой и другими путями (прежде всего с желчью). Общий клиренс является суммой почечного и внепочечного клиренса.

Лекарственные вещества могут неполностью всасываться в кишечнике, подвергаться метаболизму в стенке кишечника. Поэтому часто используют более общий термин – ***пресистемная элиминация.*** Количество неизмененного вещества, попавшего в общий кровоток, в процентном отношении к введенному количеству обозначают термином «**биодоступность**». *Например*, биодоступность пропранолола 30%, это означает, что при приеме внутрь в дозе 0,01 г (10 мг) только 0,003 г (3 мг) неизмененного пропранолола попадает в кровь.

Для определения биодоступности лекарственное вещество вводят в вену, при внутривенном введении биодоступность вещества = 100%. Через определенные интервалы времени определяют концентрации вещества в плазме крови и строят кривую изменения концентрации вещества во времени. Затем ту же дозу вещества назначают внутрь, определяют концентрации вещества в крови и строят кривую концентрация – время (Рисунок 10).

Измеряют площади под кривыми – AUC (Area Underthe Curve). Абсолютная биодоступность F (Fraction) - часть дозы препарата (в %), которая достигла системного кровотока после внесосудистого введения, равна отношению AUC после введения исследуемым методом (внутрь, в мышцу и др.) к AUC после внутривенного введения и обозначается в процентах:

Относительную биодоступность определяют для сравнения биодоступности двух лекарственных форм для внесосудистого введения. Она равна отношению (AUC/AUC)(D/D) после введения двух сравниваемых форм.

Время, ч

Рисунок 10 - Биодоступность лекарственного вещества

Общая биодоступность – часть принятой внутрь дозы препарата, которая достигла системного кровотока в неизмененном виде и в виде метаболитов, образовавшихся в процессе всасывания в результате так называемого пресистемного метаболизма, или «эффекта первичного прохождения».

При одинаковой биодоступности двух веществ скорость их поступления в общий кровоток может быть различной. Соответственно

различными будут время достижения пиковой концентрации, максимальная концентрация в плазме крови, величина фармакологического эффекта. В связи с этим вводят понятие «биоэквивалентность». ***Биоэквивалентность*** двух веществ означает сходные биодоступность, пик действия, характер и величину фармакологического эффекта.

Величина (AUC) связана с другими фармакокинетическими параметрами - объемом распределения, общим клиренсом. При линейности кинетики препарата в организме величина AUC пропорциональна общему количеству (дозе) препарата, попавшего в системный кровоток. Часто определяют площадь под частью кривой (от нуля до некоторого времени t); этот параметр обозначают AUCt, например, площадь под кривой от 0 до 8 ч – AUC8.

Контрольные вопросы

1. Сущность и значение фармакокинетики лекарственных средств.
2. Всасывание лекарственных веществ. Основные механизмы всасывания, факторы, влияющие на всасывание.
3. Биодоступность лекарственных веществ.
5. Биотрансформация лекарственных веществ в организме, ее сущность и виды.
6. Распределение лекарственных веществ. Биологические барьеры.
7. Депонирование и выведение лекарственных веществ из организма.

4 СПОСОБЫ ВВЕДЕНИЯ ЛЕКАРСТВЕННЫХ СРЕДСТВ

Фармакокинетические свойства лекарственных средств и их фармакодинамические эффекты во многом зависят от способов введения лекарственных веществ в организм. От путей введения лекарственных средств зависят скорость наступления и достижения максимального фармакологического эффекта, его продолжительность и интенсивность т.е. выраженность. Поэтому необходимо учитывать особенности и принципы выбора путей введения лекарственных веществ в организм.

При выборе способа введения ЛС необходимо учитывать следующие основные факторы:

- лекарственную форму;
- стойкость препарата в пищеварительных соках;
- способность всасываться через слизистую пищевого канала и биодоступность;
- цель фармакотерапии.

Способы введения лекарственных средств подразделяют на:

- энтеральные - через желудочно-кишечный тракт;
- парентеральные - минуя желудочно-кишечный тракт.

4.1 Энтеральные способы введения лекарств

Энтеральное (от греч. e*nto* – внутри и *enteron* - кишка) - через желудочно-кишечный тракт. Выделяют следующие энтеральные способы введения лекарств – пероральное, ректальное, интравагинальное, руменаторное. При этих путях введения вещества всасываются в основном путем пассивной диффузии. Поэтому хорошо всасываются липофильные неполярные вещества и плохо - гидрофильные полярные соединения.

Пероральное введение *(peros)* – введение животному ***через ротовую полость*** в желудок лекарств – растворы, микстуры, болюсы, таблетки (Рисунок 11). Многие лекарственные вещества назначают животным с кормом, питьевой водой или вводят через зонд прямо в желудок, рубец, двенадцатиперстную кишку, зоб (Рисунок 12).

При введении внутрь лекарственные вещества всасываются в основном путем пассивной диффузии. Таким образом, легко всасываются липофильные неполярные вещества. Всасывание слабокислых соединений (ацетилсалициловой кислоты, барбитуратов, спиртовых настоев и др.) начинается в желудке, в кислой среде которого большая часть вещества не ионизирована. Однако, основным местом всасывания всех ЛВ, включая слабые кислоты, является кишечник. Этому способствуют большая

всасывающая поверхность слизистой оболочки кишечника и ее интенсивное кровоснабжение. Слабые основания всасываются в кишечнике лучше слабых кислот, так как в щелочной среде кишечника слабые основания, в основном, находятся в неионизированной форме, что облегчает их проникновение через мембраны эпителиальных клеток.



Рисунок 11 – Пероральное введение ЛВ твердой формы



Рисунок 12 – Пероральное введение ЛВ жидкой формы Donkey (осёл) с помощью носо-пищеводного зонда
(ветеринарная школа Пизанского университета, Италия)

Лекарства вводят перорально при желудочно-кишечных заболеваниях, а также во всех других случаях, когда возникает необходимость достигнуть резорбтивного действия на организм животного.

При назначении ЛС внутрь имеет значение ***лекарственная форма.*** Общим правилом является то, что жидкие формы (водные и спиртовые растворы, суспензии, микстуры) всасываются лучше, чем порошки, всасываемость которых зависит от степени дисперсности частиц, а порошки всасываются лучше, чем таблетки, драже и гранулы. Всасывание твёрдых форм (таблеток, капсул) во многом зависит от скорости, с которой твердые лекарственные формы распадаются в кишечнике. Для ускорения дезинтеграции (распадаемости) таблеток в их состав включают специальные дезинтегрирующие вещества, способствующие разрушению таблеток. После дезинтеграции таблеток (или капсул) процесс всасывания ЛВ зависит от скорости его растворения в содержимом кишечника и поступления к месту всасывания. Увеличение количества и уменьшение размеров микрочастиц, содержащих лекарственное вещество, ускоряют его всасывание.

Эффект препарата, введенного внутрь, развивается через 20-40 минут, в зависимости от содержимого желудка и кишечника, липофильности лекарства, характера растворителя. Эффект спиртовых растворов лекарственных препаратов наступает примерно в два раза быстрее, чем водных. При этом необходимо учитывать наличие и характер патологического процесса в органах пищеварения, секрецию пищеварительных желез, растворимость лекарственных веществ в липидах, способность к диссоциации, возможность многократного выделения веществ в просвет кишечника и повторного всасывания (циклические процессы), состояние микробной флоры кишечника, взаимодействие с различными пищевыми и лекарственными веществами и т.п. Это является серьезным недостатком энтерального пути введения, так как все указанные факторы влияют на всасывание и биодоступность препарата.

Уменьшение биодоступности ЛВ при приеме внутрь может быть связано с различными причинами. Одни ЛВ частично разрушаются под влиянием пищеварительных ферментов ЖКТ, другие неполностью всасываются в кишечнике (например, гидрофильные полярные соединения) или подвергаются метаболизму в стенке кишечника. Кроме того, многие вещества подвергаются интенсивной элиминации при первом прохождении через печень и поэтому имеют низкую биодоступность. Соответственно, дозы таких ЛВ при введении внутрь обычно превышают дозы, необходимые для достижения того же эффекта при парентеральном введении.

Количество и качественный состав содержимого ЖКТ также влияет на всасывание ЛВ. Ионизированные формы ЛВ плохо растворяются в липидах и плохо всасываются. Поэтому всасывание электролитов соответствует растворимости в липидах неионизированной формы вещества. Слабокислые соединения (*например, салицилаты*) в кислой среде желудка (pH 1,0-1,5) ионизируются плохо, поэтому всасываются преимущественно в желудке. Слабые основания (*например, алкалоиды*) лучше всасываются в кишечнике (pH в 12-перстной кишке около 6,6), так как плохо ионизируются в щелочной среде. Необходимо также учитывать, что (*например, у собак*) наиболее кислой среда желудка бывает во время, и сразу после кормления, а наименее кислой - за 1 час до кормления и через 1,5-2 часа после нее. Поэтому кислые соединения следует назначать вовремя или сразу после кормления, а основания за 1 час до кормления или через 1,5-2 часа после кормления.

Большое влияние на всасывание лекарств оказывают ***объем*** *и характер корма,* которая может изменить pH среды. Компоненты корма способны нарушать всасывание ЛВ. Так, например, ионы кальция, содержащиеся в молоке, образуют с антибиотиками тетрациклинового ряда плохо всасывающиеся комплексы. Существенное значение имеет также хелатообразование (*хелаты - внутрикомплексные соединения, центральным звеном которых является атом металла*). Хелатные соединения плохо всасываются в кишечнике. Они образуются при взаимодействии ЛВ с молочными продуктами, содержащими казеинат кальция, овощными кормами, содержащими железо, и т.п. Жиры повышают всасывание жирорастворимых лекарств: витамины А, Д, К, Е, противоглистные препараты и др. Некоторые лекарственные вещества существенно влияют на всасывание других ЛВ, принимаемых одновременно. Активированный уголь и другие энтеросорбенты подавляют всасывание практически всех ЛВ. Антациды препятствуют всасыванию противомикробных средств группы фторхинолонов, так как магний, кальций, алюминий, входящие в состав антацидов, образуют с фторхинолонами невсасывающиеся хелатные комплексы.

Поскольку всасывание большинства лекарственных веществ происходит в кишечнике, большое значение имеет *скорость* ***опорожнения желудка,*** которая зависит от моторики желудка и характера корма. Всасывание может быть затруднено при воспалении слизистой желудка и кишечника, при нарушении кровообращения, при одновременном приеме нескольких ЛС. *Например,* основания способствуют ионизации кислых соединений и затрудняют их всасывание, и наоборот. Вещества, замедляющие перистальтику кишечника (спазмолитики, холиноблокаторы и

др.), способствуют всасыванию, а вещества, ускоряющие перистальтику (холиномиметики, слабительные), ухудшают всасывание.

Из тонкого кишечника вещества всасываются в воротную вену, с током крови поступают сначала в печень и лишь затем в системный кровоток (Рисунок 13). В печени многие ЛВ частично подвергаются биотрансформации (большинство веществ при этом инактивируется) и/или выделяются с желчью в просвет кишечника, поэтому в системный кровоток поступает лишь часть всосавшегося вещества.

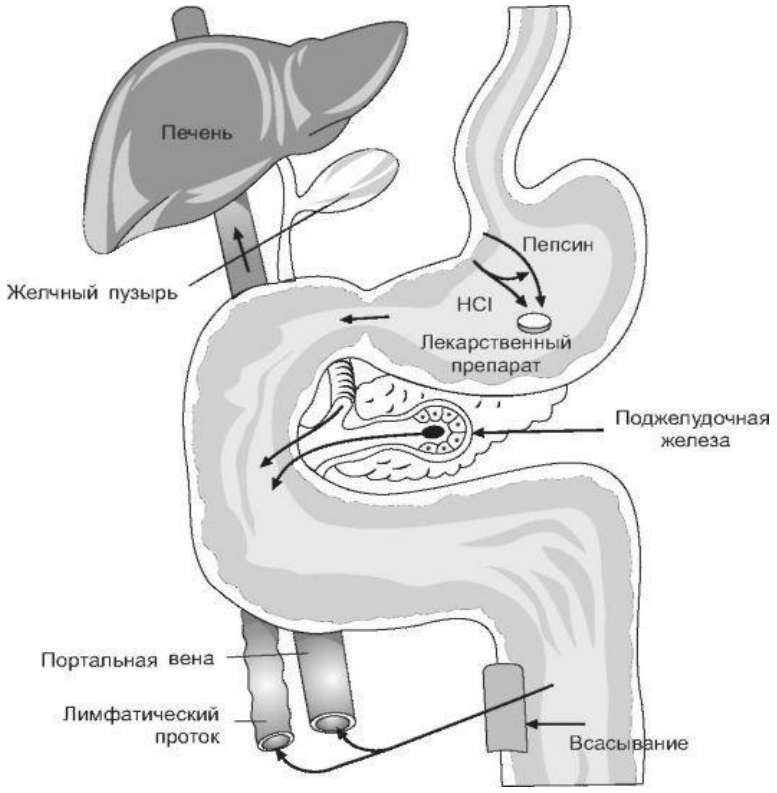


Рисунок 13 - Всасывание лекарственных веществ при введении внутрь

Положительной стороной перорального введения препаратов животным является возможность дачи лекарства с кормом, использование лекарственных средств при групповом методе лечения и профилактики. Лекарства применяемые внутрь, не требуют стерильности. Можно назначать растворимые, малорастворимые и нерастворимые вещества в различных лекарственных формах: растворы, порошки, таблетки, болюсы и т.д. Однако, внутрь можно назначать вещества, не разрушающиеся в ЖКТ в значительной степени. На степень всасывания оказывает также влияние относительная липофильность ЛВ.

К недостаткам перорального введения можно отнести зависимость всасывания ЛВ от состояния слизистой оболочки и моторики кишечника, pH

среды и состава содержимого кишечника (возможность взаимодействия с компонентами корма и другими ЛВ), а также частичная инактивация многих ЛВ при первом прохождении через печень. Кроме того, пероральное применение лекарств *невозможно* при упорной рвоте, отдельных болезнях желудка.

Ректальное введение *(perrectum)* - введение лекарственных средств через прямую кишку в виде лекарственных клизм, палочек и суппозиториев (свечей). Ректально вводят нераздражающие вещества в небольшом объёме и подогретые до температуры тела. Через прямую кишку всасывание лекарственных веществ протекает быстрее, и эффект наступает в среднем через 7 – 10 минут. Прямая кишка не продуцирует секрета, поэтому лекарственные вещества в ней не подвергаются воздействию ферментов и соков. При этом 50% вещества после всасывания попадает в кровь, минуя печень.

У разных видов животных всасывание в прямой кишке происходит с различной скоростью. Между величиной дозы и скоростью всасывания лекарства наблюдается обратная зависимость. Так, у кроликов всасывание происходит быстро и доза ЛС меньше, назначаемых внутрь. У лошадей, крупного рогатого скота всасывание протекает медленнее и дозы те же, что и при назначении внутрь.

С целью ускорения всасывания лекарственных веществ из прямой кишки необходимо ее предварительно освободить от каловых масс.

К недостаткам ректального введения лекарств можно отнести то, что лекарственные вещества, имеющие структуру белков, жиров и полисахаридов (высокомолекулярные), в толстом отделе кишечника не всасываются и не могут оказывать резорбтивное действие.

Руменаторное введение – введение лекарственных веществ непосредственно в рубец осуществляется при проведении руменоцентеза (прокола рубца), при тимпании преджелудков или остром расширении желудка. Через гильзу троакара или длинную толстую иглу вводят (после удаления газов) антисептические, адсорбирующие, руменаторные и другие лекарственные средства.

Интравагинальное введение - введение лекарственных средств через слизистую влагалища в виде суппозоторий и свечей.

Достоинством методов *ректального* и *интравагинального введения* лекарственных веществ является то, что всасывающиеся лекарства в основном минуют печеночный барьер и сразу поступают в кровяное русло. Биодоступность лекарств, при этих путях введения будет выше, чем при пероральном.

4.2 Парентеральные способы введения лекарственных препаратов

При лечении животных широко используют введения в организм жидких лекарственных форм парентерально, то есть, минуя пищеварительный канал. При ***парентеральном введении*** ЛВ поступают либо непосредственно в кровь, либо всасываются из подкожной клетчатки, мышц и полостей (в зависимости от видов инъекций), из альвеол (при ингаляции), минуя печень (Рисунок 14). Для оказания экстренной помощи предпочтение отдают парентеральному пути введения, особенно внутривенному.

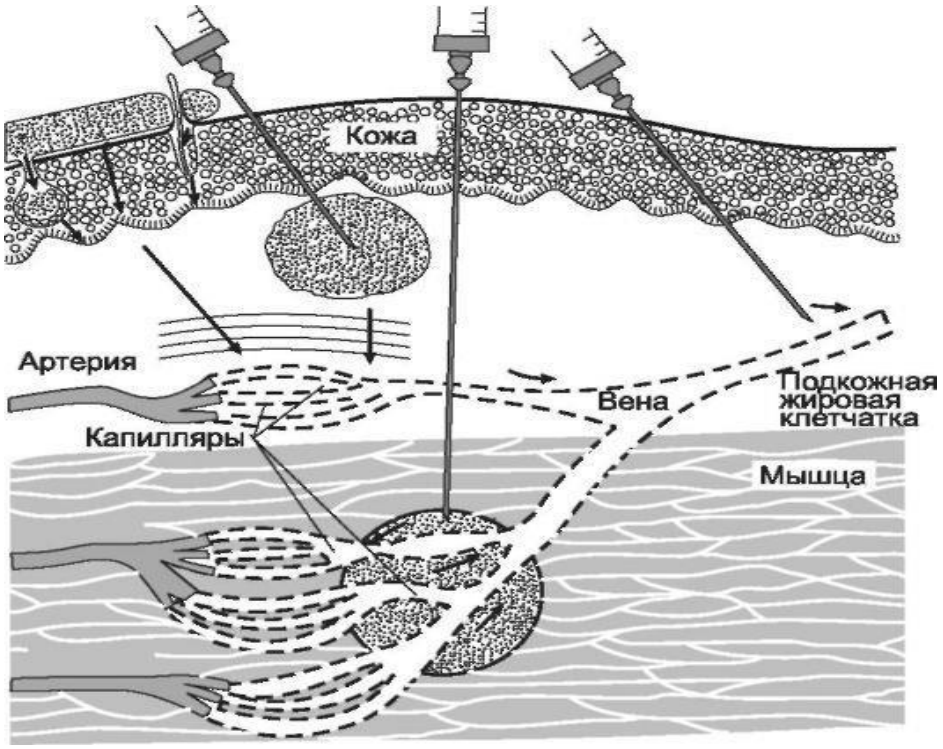


Рисунок 14 - Парентеральные пути введения лекарственных веществ

Врач может более точно предусмотреть концентрацию ЛВ в крови и эффективную дозу. При введении ЛВ под кожу и в мышцы необходимо учитывать состояние кровообращения, так как при замедлении кровотока скорость всасывания может существенно замедлиться.

К ***парентеральным*** способам введения лекарственных веществ относятся инъекции, ингаляции и введение через кожу.

Инъекции (от лат. injectio - вбрасывание, впрыскивание) - введение стерильных лекарственных препаратов с нарушением целостности кожного покрова. С помощью инъекций лекарства вводят под кожу, в мышцы, в вены, артерии, в полости. При этом эффект наступает быстро, особенно при

внутривенном введении, и обеспечивается точность дозировки. Биодоступность в большинстве случаев составляет 100%.

Введение больших количеств жидкости, различных растворов, крови, кровезаменителей и других препаратов, преимущественно самотеком называют вливанием, то есть, **инфузия** (от лат. infusio).

Недостатком инъекций является травмирование тканей, необходимость соблюдать стерильность и опасность непредсказуемых реакций (шок, коллапс, судороги).

Виды инъекций:

- ***внутримышечные*** - вводятся стерильные водные, маслянные растворы, суспензии и эмульсии (Рисунок 15).



Рисунок 15 – Внутримышечное введение

Внутримышечно можно вводить и ***липофильные неполярные***, и ***гидрофильные полярные*** соединения. Всасывание гидрофильных ЛВ происходит в основном путем фильтрации через межклеточные промежутки в эндотелии сосудов скелетных мышц. Липофильные ЛВ всасываются в кровь путем пассивной диффузии через мембраны эндотелиальных клеток. Скорость всасывания зависит от интенсивности кровотока в месте введения.

Мышечная ткань имеет хорошее кровоснабжение, поэтому всасывание ЛВ происходит довольно быстро, что позволяет в большинстве случаев создать достаточно высокую терапевтическую концентрацию ЛВ в крови через 5-10 минут.

Внутримышечно вводят водные растворы (до 10 мл), а для обеспечения длительного эффекта - масляные растворы и суспензии. При введении взвеси суспензии в мышце создается **депо** препарата, из которого лекарственное вещество может медленно и длительно всасываться в кровь. В мышцы **не следует** вводить гипертонические растворы и препараты, обладающие сильным раздражающим действием.

Внутримышечные инъекции менее болезненны.

- ***подкожные*** – введение в подкожную жировую клетчатку стерильных водных, масляных растворов, суспензии и эмульсии, не обладающих местно-раздражающим действием. При подкожном введении липофильные и гидрофильные вещества всасываются путем пассивной диффузии и фильтрации, как и при внутримышечном введении, но более **медленнее**, в связи с менее интенсивным кровоснабжением подкожной клетчатки, чем кровоснабжение мышечной ткани. Эффект наступает через 10-20 минут. Объем вводимых веществ зависит от массы животного, *например,* кошкам и собакам составляет - 1-2 мл. (Рисунок 16), а крупные животные требуют больших доз.



Рисунок 16 – Подкожное введение лекарственного вещества собаке

Например, при обезвоживании организма 1-2 л. гипотонического раствора. Под кожу большие количества раствора вводят медленно с легким массажем места укола. В одно место можно вводить до 200-300 мл препарата из аппарата Боброва или шприца Жанэ.

В подкожную клетчатку можно имплантировать силиконовые контейнеры, таблетированные стерильные лекарственные формы. Благодаря

медленному высвобождению веществ из этих лекарственных форм достигается достаточно постоянная концентрация ЛВ в крови в течение недель и даже месяцев. Таким образом животным вводят анаболические гормональные препараты.

У лошадей и крупного рогатого скота инъекции удобнее делать на боковой поверхности шеи выше яремного желоба (Рисунок 17), у овец – на боковой поверхности тела и внутренней поверхности бедра, у свиней – на шее в области уха и на внутренней поверхности бедра.



Рисунок 17 – Подкожное введение лекарственного вещества корове

Недостаток способа введения – из-за медленного всасывания масляных растворов и взвеси могут образовываться инфильтраты.

Для ускорения всасывания ЛВ из подкожной клетчатки используют согревающие компрессы и местный массаж, что стимулирует кровоток в месте введения. Для ускорения всасывания можно одновременно с ЛВ вводить гиалуронидазу, фермент разрушающий мукополисахариды соединительной ткани (при этом увеличивается площадь всасывания ЛВ).

При подкожном введении веществ, всасывание которых является нежелательным *например*, местных анестетиков, одновременно вводят вазоконстрикторы (сосудосуживающие вещества - адреналин), что уменьшает кровоток в месте введения.

- ***внутривенные*** - положительной стороной внутривенных введений является быстрое действие вводимых лекарственных веществ на организм, что позволяет применять данный способ введения для экстренной,

интенсивной и регидротационной терапии. Объем введения ЛВ - 10-20 мл, можно и больше, тогда это будет *инфузия* (Рис.13).

При внутривенном введении лекарственное вещество сразу попадает в системный кровоток, действие вещества развивается очень **быстро**, обычно в течение 1-2 минут.

В вену вводят только водные растворы лекарственных веществ. В сосуды **нельзя** вводить нерастворимые соединения, масляные растворы и эмульсии, а также водные растворы с пузырьками газа из-за опасности возникновения эмболии. Гипотонические растворы при внутривенном введении вызывают гемолиз эритроцитов.

Лекарства, вводимые в вену должны быть *изотоничны* с кровью или разводиться изотоническими растворами. Во избежание резкого повышения концентрации вещества, большинство лекарственных средств перед внутривенным введением **разводят** в 10-20 мл изотонического (0,9%) раствора натрия хлорида или изотонического (5%) раствора глюкозы и вводят **медленно** - в течение нескольких минут из-за большой нагрузки на сердце. Нередко, лекарственные вещества разводят в 250-500 мл изотонического раствора и вводят в вену капельным (инфузионным) способом (Рисунок 18).



Рисунок 18 - Внутривенное введение (инфузия) ЛВ собаке (клиника Ветеринарной школы Пизанского университета, Италия)

В этих случаях используются специальные системы с капельницами, позволяющие регулировать скорость введения (обычно составляет 20-60

капель в минуту, что соответствует приблизительно 1-3 мл раствора в минуту).

Лошадям внутривенную инъекцию делают на границе верхней и средней трети яремной вены (Рисунок 19), крупному и мелкому рогатому скоту – в яремную вену и подкожную вену живота, свиньям - в вену уха, собакам в бедренную вену и подкожные вены предплечья и голени.



Рисунок 19 - Внутривенное введение ЛВ лошади
(Ветеринарная школа Пизанского университета, Италия)

Внутривенно можно вводить водные растворы, в т. ч. которые при внутримышечном и подкожном введении могут вызывать развитие некрозов тканей, отеков или абсцессов.

Основной недостаток внутривенного введения – действие вещества, попавшего в системный кровоток, не может быть быстро прекращено в случае необходимости, *например*, при передозировке или непереносимости препарата. К недостатком можно отнести и трудность выполнения введения строптивым и мелким животным, а также при судорогах и при падении кровяного давления.

Внутриартериальное введение – введение ЛВ в артерию, кровоснабжающую определенный орган, дает возможность создать в нем

высокую концентрацию действующего вещества. В ветеринарной практике используется редко, в медицине внутриартериально вводят рентгеноконтрастные и противоопухолевые препараты (для терапии локальных опухолей - введение лекарства в артерию, питающую опухоль). В некоторых случаях внутриартериально вводят антибиотики. Введение антибиотика в артерию, кровоснабжающую определенный орган, дает возможность создать в нем высокую концентрацию действующего вещества.

Недостатки способа – требуют специальной подготовки врача.

Другие способы введения используются по особым показаниям *внутриполостные* (интрастернальный, внутрибрюшинный, уретральный, интратрахеальный, внутрисердечный, интракардиальный, внутривымянный).

Интрастернальное (внутригрудное) введение – это введение лекарственных растворов в грудную полость животных. Применяют при невозможности внутривенного введения, *например* у телят, при бронхопневмонии.

Внутритрахеалъное введение. Растворы лекарственных веществ вводят в трахею в средней трети шеи, в области трахеи, ближе к грудной клетке животного с помощью зондов или иглы. Крупных животных при внутритрахеальном введении фиксируют в стоячем положении, а мелких в лежачем боковом положении. При этом голова и шея животного должна находиться выше туловища.

ЛВ можно вводить также в полость плевры (противотуберкулезные средства), в полость суставной сумки (гидрокортизон при ревматоидном артрите), в тело и в просвет органа (введение окситоцина в шейку и тело матки для остановки послеродовых кровотечений).

Внутрибрюшинное введение, вещества вводят в полость брюшины между ее париетальным и висцеральными листками. Внутрибрюшинный метод введения прост и удобен, к тому же брюшная полость обладает хорошей всасывающей способностью. Положительной стороной внутрибрюшинных введений является быстрое действие вводимых лекарственных веществ на организм, что позволяет применять данный способ введения в реанимационной и регидратационной терапии. Внутрибрюшинно вводят питательные и изотонические растворы при обезвоживании организма (диспепсии телят, ожоги), для введения антибиотиков во время хирургических вмешательств на органах брюшной полости. У лошадей укол иглы делают между мечевидным хрящем и пупком, сбоку от белой линии, у крупного рогатого скота – там же, но слева от белой линии живота, у свиней – на точке пересечения маклоко-локтевой линии с сегментальной дугой, проходящей через середину голодной ямки. У мышей

укол иглы проводят в нижней трети живота, отступя от средней линии влево (справа мочевой пузырь), прокалывают одновременно кожу, мускулатуру и брюшину (при проколе ощущается специфический треск). Животное фиксируют головой вниз. (Рисунок 20)



Рисунок 20 - Внутрибрюшинное введение ЛП
(виварий Казахского аграрно-технического университета
им. С.Сейфуллина, Астана)

Внутрисердечная инъекция – это введение лекарственных веществ во внутрисердечную полость. Внутрисердечную инъекцию производят в особо критических случаях: внезапная остановка сердца различного генеза. При этом необходимо помнить, что успех инъекции зависит от времени остановки сердца. Разрыв между остановкой сердца и инъекцией должен быть не более 4 минут. Для возбуждения деятельности сердца чаще всего используют раствор адреналина 1:1000 в дозе 10 мл крупным животным и 0,25–1 мл мелким. Вводят адреналин в полость сердца, смешав с 10 мл изотонического раствора хлорида натрия, подогретого до температуры 40°С, медленно. По окончании сразу же выводят иглу. Прокол производят в правом боковом положении животного, иглу длиной 6–7 см вкалывают слева в межреберный промежуток между 5-м и 6-м ребрами вблизи грудной кости на глубину 3-5 см. Прокол выполняют осторожно и внимательно. При этой инъекции игла должна попасть в левый желудочек сердца. При отсутствии эффекта

инъекцию можно повторить. Из других медикаментов можно отметить растворы 0,1 % атропина и 5 % хлорида кальция.

Недостатки способа: гемопневмоторакс, гемоперикард.

Введение под оболочки мозга. ЛВ можно вводить субарахноидально или субдурально, в основном применяют у собак. Так при инфекционных поражениях тканей и оболочек мозга вводят антибиотики, плохо проникающие через ГЭБ. Субарахноидальное введение местных анестетиков используют для спинномозговой анестезии.

Внутрисуставные введения. Внутрисуставное введение – это инъекция лекарственного препарата непосредственно в полость сустава (Рисунок 21). Внутрисуставное введение кортикостероидов используется, в качестве лечения заболеваний суставов у лошадей.



Рисунок 21 - Внутрисуставное введение ЛВ лошади
(Ветеринарная школы Пизанского университета, Италия)

Внутрикостные инъекции. Внутрикостные инъекции показаны при травмировании крупных вен, интоксикациях и при падении кровяного давления, когда нет возможности сделать внутривенную инъекцию. Красный костный мозг имеет богатую сеть капилляров венозной системы, поэтому введенные вещества быстро всасываются и попадают в кровеносное русло, что позволяет считать внутрикостные введения разновидностью внутривенных. Внутрикостно инъецируют те же растворы, что и внутривенно, за исключением сильно раздражающих веществ.

Внутрикостные инъекции наиболее удобно и безопасно проводить в маклок, но можно делать и в грудную кость.

Ингаляционный способ введения (от лат. *inhalare* - вдыхать) – введение лекарственных препаратов через дыхательные пути. Ингаляционный способ введения, как правило, используются с двумя целями:

- оказать местное лечебное воздействие на дыхательные пути при их заболеваниях (бронхиты, трахеиты);

- получить хорошо управляемый фармакологический эффект - ингаляционный наркоз.

Всасывание и поступление вещества в русло крови через легкие происходит чрезвычайно быстро, так как легочные альвеолы имеют очень большую поверхность. Лучше всасываются липофильные неполярные соединения. При этом лекарственное вещество не подвергается тотчас же обезвреживающему действию печени. Лекарственные вещества поступают в кровь в неизмененном виде, терапевтический эффект наступает быстро.

Ингаляционное введение – ингаляция (лат. *inhalatum* - вдыхать), путь введения лекарственных средств через дыхательные пути, в том числе интраназально. Ингаляционно можно вводить в организм лекарства как местного, так и системного действия: газообразные (закись азота, кислород), пары летучих жидкостей (эфир, фторотан), аэрозоли (взвеси мельчайших частиц растворов). Обычно в нос вводят (в виде капель или аэрозолей) те лекарства, которые вызывают сужение сосудов слизистой оболочки и тем самым устраняют заложенность носа. Один из самых распространенных способов введения бронхорасширяющих средств и препаратов глюкокортикоидов при лечении бронхитов. Ингаляционное введение в виде аэрозолей используют в основном для местного воздействия на слизистую оболочку и гладкие мышцы дыхательных путей, при этом мелкие частицы (менее 2 мкм) достигают альвеол, а более крупные (6 мкм и более) задерживаются эпителием бронхиол и верхних дыхательных путей. Ингаляционно вводят газообразные вещества, пары легко испаряющихся жидкостей, аэрозоли (воздушные взвеси мелкодисперсных частиц жидких или твердых веществ обычно диаметром от 1 до 10 мкм).

Этот способ используют для введения средств для ингаляционного наркоза (газообразных веществ и легко испаряющихся жидкостей) у животных при хирургических операциях. (Рисунок 22, 23, 24)



Рисунок 22 – Ингаляционное введение газообразных веществ собаке - ингаляционный наркоз с интубацией трахеи
Клиника ветеринарной школы университета г.Пизы, Италия



Рисунок 23 – Интубация трахеи у лошади для ингаляционного наркоза и вентиляции лёгких
Клиника крупных животных ветеринарной академии Литовского университета наук здоровья (анестезиолог Зоя Микниене)



Рисунок 24 – Интубация трахеи у лошади при ингаляционной анестезии
Клиника крупных животных ветеринарной академии
Литовского университета наук здоровья

Аэрозольную ингаляцию проводят групповым и индивидуальным способами. В настоящее время используют аэрозольный метод для распыления иммунных сывороток и вакцин (в птицеводстве), антибиотиков и сульфаниламидных препаратов, противовоспалительных и отхаркивающих средств.

Преимущества ингаляционного пути введения:

- действуют непосредственно в месте патологического процесса в дыхательных путях;

- лекарство попадает в очаг поражения, минуя печень, в неизмененном виде, что обусловливает его высокую концентрацию в крови.

Недостатки ингаляционного пути введения:

- при резком нарушении бронхиальной проходимости лекарство плохо проникает в патологический очаг;

- раздражающее действие лекарства на слизистую оболочку дыхательных путей.

В медицинской практике широко используют паровые, тепловлажные, масляные ингаляции, проводимые с помощью специальных аппаратов. Ингаляции лекарственных средств проводят и с помощью карманных ингаляторов.

Поверхностное (наружное) применение лекарственных веществ – это воздействия на кожу (накожные аппликации), и на слизистые оболочки.

Для воздействия на кожу применяются многие лекарственные формы: присыпки, мази, пасты, линименты, эмульсии.

Действие лекарственных веществ может быть общим и местным. Для получения местного эффекта используют специальные лекарственные формы для наружного применения: мази, пасты, линименты, эмульсии, примочки, присыпки, компрессы. Всасывание лекарственных веществ в кровь в этом случае нежелательно. Горчичники, положенные на грудную клетку, вызывают расширение кровеносных сосудов нижних конечностей. Через кожу хорошо всасываются фенол, камфара, йод, лекарства в виде эмульсий. Лекарственные средства в форме водных растворов и эмульсий применяют на кожу путем опрыскивания, обмывания, купания животных в ваннах и в форме аэрозолей. Такие обработки животных чаще производят для борьбы с насекомыми.

Накожные аппликации – могут быть использованы для местного воздействия – это жирорастворимые вещества в форме мазей, линиментов, пасты, кремов и электролиты методом электрофореза для переноса и внедрения лекарственных веществ с поверхности кожи в глубоко расположенные ткани. Возможно введение ионизированных ЛВ с помощью ионофореза (ионофоретическое введение). Всасывание таких веществ после нанесения их на кожу или слизистые оболочки происходит под воздействием слабого электрического поля. Ионофоретический способ введения нередко применяют в медицинской практике, в частности в стоматологии.

Широко применяется нанесение лекарственных средств на слизистые оболочки глаз, носа, ушей: глазные капли и мази, внутри носовые мази и капли, ушные капли и мази. (Рисунок 25). Слизистые оболочки обладают хорошей всасывающей функцией ввиду наличия большого количества капиллярных кровеносных сосудов. Слизистые оболочки лишены жирной основы, поэтому хорошо всасываются водные растворы лекарственных веществ.



Рисунок 25 – Внесение глазных капель на конъюктиву глаза

Контрольные вопросы:

1. Энтеральные способы введения лекарственных средств.
2. Всасывание лекарственных веществ при пероральном введении.
3. Парентеральные способы введения лекарственных веществ.
4. Инъекции и их виды.
5. Внутриполостные способы введения лекарственных средств.
6. Ингаляционное введение лекарственных веществ.
7. Наружное применение лекарственных веществ.

5 ФАРМАКОДИНАМИКА ЛЕКАРСТВЕННЫХ ВЕЩЕСТВ

Одним из фундаментальных разделов фармакологии является фармакодинамика.

Фармакодинаммика (от греч. pharmakon - лекарство и dynamikos - сильный) раздел фармакологии, изучающий комплекс изменений в организме, вызванный лекарственным веществом называется фармакодинамикой. Изменения, вызываемые лекарственным веществом, обозначают как фармакологические эффекты данного вещества.

Основное содержание фармакодинамики составляет биологическое действие лекарственных веществ в органах и тканях и их влияние на ферментативные процессы, т.е. механизм действия лекарственных средств в организме.

Механизм действия лекарственных веществ – это включение, активизация или ослебление влияния биохимических и физиологических рычагов живого организма, которые обеспечивают запланированные изменения в нем.

Влияние лекарственных средств на организм животных зависит от способа, механизма, вида действия их, от доз, используемой формы, путей введения и др.

5.1 Механизм действия лекарственных веществ

Механизм действия лекарственных веществ - это способ взаимодействия лекарственных веществ с рецепторами клеток и тканей организма, при котором происходят биохимические и физиологические изменения течения патологического процесса.

К основным вариантам механизмов действия относятся действие на:

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

Это понятие используют для объяснения действия лекарственных веществ на молекулярном, органном и системном уровне.

Механизм действия лекарственных средств на организм зависит от их физико-химических свойств, от состояния организма в целом и его центральной нервной системы, от условий окружающей среды. При этом реакция организма на фармакологическое средство может носить биологический, химический или физический характер.

Для биологической реакции характерна, *например*, инактивация либо активация медиаторов, ферментов, витаминов, возбуждение или угнетение нервных рецепторов, фагоцитоза и т. д.

*Действие на специфические рецепторы***.** Рецепторы - макромолекулярные структуры, избирательно чувствительные к определенным химическим соединениям. Взаимодействие химических веществ с рецептором приводит к возникновению биохимических и физиологических изменений в организме, которые выражаются в том или ином клиническом эффекте.

Препараты, прямо возбуждающие или повышающие функциональную активность рецепторов, называют ***агонистами***, а вещества, препятствующие действию специфических агонистов, - ***антагонистами***. Антагонизм может быть конкурентным и неконкурентным. В первом случае лекарственное вещество конкурирует с естественным регулятором (медиатором) за места связывания в специфических рецепторах. Блокада рецептора, вызванная конкурентным антагонистом, может быть устранена большими дозами вещества-агониста или естественного медиатора.

Разнообразные рецепторы разделяют по чувствительности к естественным медиаторам и их антагонистам. *Например*, чувствительные к ацетилхолину рецепторы называют холинэргическими, чувствительные к адреналину - адренергическими. По чувствительности к мускарину и никотину холинергические рецепторы подразделяются на мускариночувствительные (м-холинорецепторы) и никотиночувствительные (н-холинорецепторы).

Лекарственные средства вызывают возбуждение (усиление) или угнетение (ослабление) функций.

Возбуждение может привести к восстановлению, стимулированию и переразражению функциональной деятельности органов или тканей.

Восстановление заключается в повышении ослабленных функций органов или систем больного животного до физиологической нормы. *Например*, при сниженной функции сердечной деятельности применяют кофеин, камфору, с целью устранения гипотонии или атонии преджелудков жвачных животных назначают настойку чемерицы.

Стимулирование состоит в повышении функциональной деятельности органов или систем здорового животного до максимальных физиологических показателей. Так, с помощью фармакологических средств можно повысить гемопоэз, регенерацию тканей, секреторную деятельность желез, рост и развитие животных и т. д.

Перераздражение — это усиление функции органов или систем сверх физиологической нормы. В этом случае в органах и тканях развиваются патологические процессы. Например, применение больших доз камфоры, алкоголя приводит к возбуждению и дистрофическим изменениям в центральной нервной системе. Поэтому при значительном и длительном перераздражении может наступить смерть.

Угнетение характеризуется ослаблением тех или иных функций организма по сравнению с исходным состоянием. При этом возможно ослабление повышенных функций до физиологической нормы (успокаивающее или седативное действие), ослабление физиологически нормальных функций и полное прекращение их. Такое действие оказывают нейролептические, наркотические и другие средства. В больших дозах они полностью подавляют функции систем и органов вследствие глубоких изменений, происходящих при этом в центральной нервной системе.

*Влияние на активность ферментов***.** Некоторые лекарственные средства повышают или угнетают активность специфических ферментов. Например, физостигмин и неостигмин снижают активность холинэстеразы, разрушающей ацетилхолин, и дают эффекты, характерные для возбуждения парасимпатической нервной системы. Ингибиторы моноаминоксидазы (ипразид, ниаламид), препятствующие разрушению адреналина, усиливают активность симпатической нервной системы. Фенобарбитал и зиксорин, повышая активность глюкуронилтрансферазы печени, снижают уровень билирубина в крови.

Физико-химическое действие на мембраны клеток. Деятельность клеток нервной и мышечной систем зависит от потоков ионов, определяющих трансмембранный электрический потенциал. Некоторые лекарственные средства изменяют транспорт ионов.Так действуют антиаритмические, противосудорожные препараты, средства для общего наркоза.

Прямое химическое взаимодействие. Лекарственные средства могут непосредственно взаимодействовать с небольшими молекулами или ионами внутри клеток. *Например*, этилендиаминтетрауксусная кислота (ЭДТА) прочно связывает ионы свинца. Принцип прямого химического взаимодействия лежит в основе применения многих антидотов при отравлениях химическими веществами. *Другим примером* может служить нейтрализация соляной кислоты антацидными средствами.

5.2 Зависимость фармакологического эффекта от дозы вещества

Доза – это количество лекарственного вещества, назначенное больному животному на один прием.

В зависимости от показаний и назначения дозы могут быть:

- разовыми (на один прием),
- суточными (несколько приемов в течение суток),
- курсовыми (5 дней, 1 неделю, 2 недели и т.д.),

Дозы бывают минимальными (dosis minim), оптимальными (dosis media), и максимальными (dosis maxima), поэтому дозы чаще указываются от и до, *например,* 5-15. Из минимальных и максимальных доз наибольшее значение имеет пороговая. Под пороговой дозой понимают такое количество вещества, меньше которого фармакологическое действие проявляться не будет.

Действие лекарственных средств, в значительной степени зависит от их дозы или концентрации. Действие лекарственных веществ в дозах и концентрациях, которые превышают терапевтические, обозначают как **токсическое**. Большая корреляция определяется между концентрацией и эффектом. Величина эффекта строго индивидуальна. Как правило, при увеличении дозы увеличивается и величина фармакологических эффектов. Для сравнительной оценки лекарств прибегают к таким "понятиям, как средняя эффективная, доза (ЭД50) - доза лекарства, необходимая для получения эффекта определенной интенсивности у 50% животных. Считают, что вещество А активнее вещества Б во столько раз, во сколько ЭД50 вещества А меньше ЭД50 вещества Б.

Терапевтический индекс - показатель широты терапевтического действия лекарственных веществ, представляющий собой отношение средней смертельной дозы к дозе, вызывающей терапевтический эффект у 50% экспериментальных животных. Терапевтический индекс препарата можно рассчитывать по соотношению его концентраций в плазме крови, вызывающих нежелательные (побочные) эффекты, и концентраций, оказывающих терапевтическое действие, что более точно может характеризовать соотношение эффективности и риска применения данного лекарства. Терапевтический индекс определяют экспериментально по формуле: $T=LD_{50}/LD_{50}$,

где, Т - терапевтический индекс, LD_{50} - доза вещества, вызывающая гибель половины животных, $ЕД_{50}$ - доза или концентрация вещества, дающая эффект у 50% животных. Затем экстраполируют, полученные данные на больного животного.

Практически минимальные эффективные дозы определить очень трудно, поэтому приходится использовать среднетоксичные и средне эффективные дозы.

Для безопасности лекарственной терапии практическую силу имеют высшие допустимые дозы:

- высшая разовая доза - *dosis pro dosi*;
- высшая суточная доза - *dosis pro die*.

В зависимости от степени проявления действия на организм различают следующие дозы:

– стимулирующие – регулируют различные физиологические процессы;

– профилактические (dosis prophylactica) – предотвращают нарушение физиологических процессов;

– лечебные (dosis medicinalis) – терапевтические дозы – восстанавливают нарушенные физиологические процессы;

– токсические (dosis toxica) – (ядовитые) нарушают физиологические процессы, вызывают отравление;

– летальные дозы (dosis letalis) – вызывают гибель животного.

Существует относительное соотношение вышеперечисленных доз. Если стимулирующую дозу принять за 1, то профилактическая составит 1-3, терапевтическая будет 5-8, а токсическая 20-40 единиц. Назначая лекарственное средство, необходимо всегда ориентироваться на средние терапевтические дозы препарата, которые всегда можно найти в справочниках. В ветеринарной практике чаще пользуются лечебными дозами.

Для животных истощенных, а также самок во второй половине беременности высшие дозы ядовитых и сильнодействующих веществ уменьшают наполовину.

Каждое лекарство обладает рядом желательных и нежелательных свойств. Чаще всего при увеличении дозы лекарства до определенного предела желаемый эффект возрастает, но при этом могут возникать нежелательные эффекты. Отношение доз лекарства, при которых вызывается нежелательный или желаемый эффект, используют для характеристики границы безопасности или терапевтического индекса препарата.

Принципы дозирования лекарственных веществ. В основу дозирования лекарств положена зависимость лекарственных веществ от свойств вводимого вещества, его концентрации способа введения, вида, пола, возраста, состояния животного, длительности болезни, индивидуальной чувствительности и др.

Дозирование лекарственных веществ осуществляется в весовых (граммах), объемных (миллилитрах) и единицах действия (ЕД) из расчёта на одно животное или на один килограмм живой массы.

Дозирование лекарственных веществ определяется тремя группами основных факторов:

– факторами, обусловленными организмом животного – вид животного, возраст, пол, живая масса, общее физиологическое состояние, время назначения и способ введения лекарства;

– факторами, обусловленными лекарственным веществом – лекарственная форма и концентрация;

– факторами, обусловленными окружающей средой – условия содержания, кормления, эксплуатации, длительность болезни, время года и др.

Таблица 1 - Принципы дозирования лекарственных веществ

От способа введения	**От вида животного**
Внутрь-1 доза	Лошадь(500кг)-1 доза
Ректально-1 ½ -2 дозы	КРС(400кг)-1-1 ½
П/к-1/3-1/2	МРС(60кг)-1/5-1/8
В/м-1/3- 1/2	Собака(10кг)-1/10-1/16
В/в-1/4	Кошка(2кг)-1/20-1/32
В/трахеально-1/4	Птица(2)-1/20-1/40
От возраста животного	
Лошадь	**КРС**
3-12 лет - 1 доза	3-8 лет - 1 доза
15-20 л - 3/4	10-15 - 3/4
20-25 л - 1/2	15-20 - 1/2
2 г-1/2	2-1/2
1г-1/2	4-8 мес
2-6 мес - 1/24	1-4 мес - 1/16 дозы

Каждый вид животного имеет свои видовые анатомо-физиологические особенности, различную реакцию и живую массу. Необходимо учитывать видовую и индивидуальную чувствительность животных к некоторым лекарственным веществам.

Чувствительность может быть повышенной и пониженной.

При дозировании ЛВ необходимо учитывать возраст животного. Самым устойчивым к действию лекарственных веществ является крупный рогатый скот в возрасте 3–8 лет.

5.3 Виды действия лекарственных веществ

Различают виды действия лекарственных средств местное, резорбтивное и рефлекторное действие, главное и побочное, прямое и косвенное, обратимое и необратимое, избирательное и неизбирательное, терапевтическое и токсическое действие.

В зависимости от локализации действия препарата выделяют:

- **местное действие -** проявляется на месте нанесения препарата. Часто используется для лечения заболеваний кожи, конъюктивы глаза, ротовой полости. Местное действие может иметь разный характер - противомикробное при локальной инфекции, местно-анестезирующее, противовоспалительное, вяжущее и др. Важно запомнить, что основной лечебной характеристикой лекарства, назначаемого местно, является концентрация действующего вещества в нем. При использовании местного действия лекарств важно минимализировать его всасывание в кровь. Для этой цели, например, в растворы местных анестетиков добавляют адреналина гидрохлорид, который, суживая сосуды и, тем самым, уменьшая всасывание в кровь, снижает отрицательное действие анестетика на организм и повышает длительность его действия.

- **резорбтивное** - общее действие (резорбция - всасывание; лат. - resorbeo – поглащаю) - действие лекарственного вещества после его всасывания в общий кровоток и проникновения, распределения в органах и тканях организма. Резорбтивное действие зависит от путей введения лекарственного средства и его способности проникать через биологические барьеры. Резорбтивное действие может быть возбуждающим или угнетающим и др. Основной лечебной характеристикой лекарства, действующего резорбтивно, является доза. Как при местном, так и при резорбтивном действии вещества могут возбуждать различные чувствительные рецепторы и вызывать рефлекторные реакции.

В зависимости от сродства определенным тканям и по степени избирательности выделяют следующие виды действия:

- **избирательное** действие - лекарственное вещество действует избирательно только на один орган, функцию или систему, совсем не затрагивая другие ткани. *Например*, наркотические средства воздействуют только на центральную нервную систему, местно-анестезирующие - на чувствительные нервные волокна, сердечные гликозиды - на сердце и т.д. Основой избирательности действия ЛС (селективности) является сродство (аффинитет) вещества к рецептору, что определяется наличием в молекуле этих веществ определенных функциональных группировок и общей структурной организацией вещества, наиболее адекватной для взаимодействия с данными рецепторами, то есть **комплементарностью.**

- **преимущественное** действие или основное действие лекарственного препарата - это действие, вызывающее наиболее выраженный эффект, на проявление которого в первую очередь и рассчитывали при его назначении.

- **общеклеточное** действие - лекарственное вещество действует в равной степени на все органы и системы, на любую живую клетку. Препараты подобного действия назначаются, как правило, местно. Примером такого действия является прижигающий эффект солей тяжелых металлов, кислот.

Физиологические эффекты:

Под действием лекарственного препарата функция органа или ткани может изменяться по-разному (повышение или снижение АД, частоты сердечных сокращений и т.д.), поэтому по характеру изменения функции можно выделить следующие виды действия:

- **тонизирующее** - действие лекарственного вещества начинается на фоне сниженной функции, а под действием препарата она повышается, приходя к нормальному уровню. *Например,* стимулирующий эффект холиномиметиков при атонии кишечника, которая довольно часто возникает в послеоперационном периоде при операциях на органах брюшной полости.

- **возбуждающее** - действие лекарственного вещества начинается на фоне нормальной функции и приводит к усилению функции этого органа или системы. *Например,* усиление частоты сердечных сокращений, действие солевых слабительных веществ, используемых часто для очищения кишечника перед операцией на органах брюшной полости.

- **седативное** (успокаивающее) действие - лекарственный препарат снижает чрезмерно повышенную функцию и приводит к ее нормализации. Часто используется в неврологической и психиатрической практике, есть особая группа препаратов, которая называется "седативные средства".

- **угнетающее** действие - лекарство начинает действовать на фоне нормальной функции и приводит к снижению ее активности. *Например,*

снотворные средства ослабляют функциональную активность ЦНС и позволяют животному быстрее заснуть.

- **паралитическое действие** - лекарство приводит к глубокому угнетению функции органа вплоть до полного прекращения. *Например,* действие средств для наркоза, которые приводят к временному параличу многих отделов ЦНС, кроме нескольких жизненно важных центров.

В зависимости от способа возникновения фармакологического эффекта лекарственного препарата, при местном и резорбтивном действии, выделяют:

- **прямое** действие, это результат непосредственного влияния лекарства на тот, орган, функцию которого он изменяет. *Например*, кофеин действует на сердце, оказывая прямое стимулирующее влияние на миокард, что приводит к усилению сердечных сокращений;

- **косвенное** действие (опосредованное) - лекарственное вещество оказывает влияние на определенный орган, в результате чего опосредованно, косвенно изменяется и функция другого органа. *Например,* сердечные гликозиды, оказывая прямое действие на сердце, косвенно облегчают дыхательную функцию за счет снятия застойных явлений, увеличивают диурез за счет интенсификации почечного кровообращения, в результате чего исчезают одышка, отеки, цианоз;

- **рефлекторное** действие - лекарственный препарат, действуя на определенные рецепторы, запускает рефлекс, изменяющий функцию органа или системы. *Примером* является действие раствора аммиака (нашатырного спирта), который раздражая рецепторы верхних дыхательных путей, рефлекторно повышает возбудимость дыхательного центра, что приводит к учащению и усилению дыхания. Горчичники, применяемые при заболеваниях органов дыхания, раздражают кожные экстерорецепторы, в результате чего улучшается кровоснабжение тканей и, таким образом, повышается их жизнедеятельность.

- **этиотропное** действие, которое избирательно направлено на устранение причины заболевания. *Например*, при инфекционных болезнях эффективны специфические лечебные сыворотки, антибиотики, при инвазионных - антипаразитарные средства, при витаминной недостаточности - витамины. Сульфаниламиды останавливают развитие возбудителей кокковых инфекций (рожа, пневмония и др.); препараты йода при зобе; противоядия применяют при отравлениях и т. д.;

- **патогенетическое** действие, лекарственные вещества, воздействуя на организм животного через нервную систему, повышают его защитные силы и тем самым активно влияют на развитие и течение воспалительного процесса,

т.е. на патогенез заболевания. Это действие может быть достаточно глубоким, приводящим к излечению больного животного. *Например*, действие сердечных гликозидов, которые не влияют на причину, вызвавшую сердечную недостаточность (кардиодистрофия), но нормализуют обменные процессы в сердце таким образом, что симптомы сердечной недостаточности постепенно исчезают. Вариантом патогенетической терапии является заместительная терапия - искусственным путем вводят в организм недостающие вещества (гормоны, витамины, минеральные вещества и др.), восполняют потери организма (переливание крови, кровезаменителей и др.);

- **симптоматическое** действие в противоположность этиотропному не устраняет причины заболевания, а только снимает или ослабляет сопровождающие его симптомы. *Например*, жаропонижающие - при высокой температуре, противокашлевое при кашле, снятие сильной боли при обширных травмах.

С клинической точки зрения выделяют:

- **основное т.е. желательное** действие - это главное действие того или иного лекарственного средства на орган, систему или микроорганизмы. Таким образом, основной лечебный эффект, ради чего применяют лекарство, на который рассчитывает врач, назначая определенное лекарственное средство (анальгетики - для обезболивающего эффекта и т. п.);

- **неосновные** эффекты, присущие данному средству, но развитие которых у данного больного животного необязательно, *например:* анальгетики ненаркотические - помимо обезболивающего эффекта вызывают жаропонижающий эффект. Одновременно с ними, как правило, возникает побочное действие.

- **побочное** действие - действие лекарства, которое проявляется одновременно с желательным действием при назначении его в терапевтических дозах. При тщательном изучении фармакодинамики современных лекарственных средств оказалось, что многие лекарства обладают побочным действием, о чем теперь указывают во вкладышах к готовым лекарственным формам. *Например*, антибиотики, помимо антимикробного действия могут вызывать признаки диареи, аллергии; ингаляционные наркотические средства при попадании внутрь могут вызвать рвоту и т. п. Иногда лекарственное вещество оказывает побочное действие спустя значительное время после окончания его применения, т.е. отдаленное: гонадотоксическое, эмбриотоксическое, тератогенное, мутагенное и канцерогенное.

Все эти эффекты нужно рассматривать индивидуально в каждом конкретном случае.

6) ***По глубине воздействия лекарства на органы и ткани выделяют:***

- обратимое действие - функция органа под действием лекарства меняется временно, восстанавливаясь при отмене препарата. Обратимое действие характерно для большинства лекарственных средств. *Например*, растительные вяжущие лекарственные средства, они же и противовоспалительные средства, применяемые при лечении слизистых оболочек или кожи, взаимодействуя с белковыми веществами поверхностного слоя слизистой оболочки, образуют растворимые альбуминаты (соединения с белками), что приводит к уплотнению поверхностного слоя слизистой оболочки. Вследствие этого снижается выделение слизи, экссудата, и это предохраняет какое-то время чувствительные нервные окончания от раздражения, воспаление уменьшается. В уплотненном слое сужаются сосуды, понижается их проницаемость, а потому и уменьшается экссудация. Так могут действовать в слабых концентрациях и некоторые соединения тяжелых металлов (свинца ацетат, калия-алюминия сульфат, квасцы, препараты цинка, меди, серебра и др.).

- необратимое действие - более прочное взаимодействие лекарства и биологического субстрата. *Примером* может быть угнетающее действие фосфорорганических соединений на активность холинэстеразы, связанное с образованием очень прочного комплекса. В результате этого активность фермента восстанавливается лишь за счет синтеза новых молекул холинэстеразы в печени. Раствор йода при нанесении на ссадину вызывает необратимые изменения в поверхностном слое кожи и т.д.

5.4 Факторы, влияющие на действие лекарственных веществ

1) ***Важнейшим фактором, определяющим действие лекарственных веществ,*** является их **химическое строение**. Обычно соединения со сходной химической структурой (например, барбитураты, бензодиазепины) обладают сходной фармакодинамикой. Иногда очень близкие по строению вещества проявляют неодинаковое и даже противоположное действие (*например*, эстрогены и андрогены). Определенное значение для фармакодинамики лекарственных средств могут иметь и их **физические и физико-химические свойства**: растворимость в воде и липидах, летучесть, степень диссоциации и др. Поэтому правильнее говорить о фармакологическом спектре действия лекарства, а для определения безвредности использовать интегральные показатели. В этих случаях приходится прибегать к таким количественным понятиям, как терапевтический индекс, границы безопасности, которые

отражают соотношение между желательным и нежелательным действием лекарства.

2) ***Действие лекарственных веществ*** зависит от порядка их назначения, т.е. времени, частоты и повторности введения. Наибольший терапевтический эффект в результате систематического применения лекарственных средств достигается при оптимальной частоте введения препарата, обеспечивающей непрерывное поддержание его терапевтической концентрации в крови.

При повторных введениях эффект лекарственного вещества может усиливаться или ослабляться. Усиление эффекта при этом может быть связано с **материальной или функциональной кумуляцией вещества**. Снижение величины фармакологического эффекта вещества при его повторных введениях обозначают термином **толерантность** «привыкание». Термин «толерантность» чаще используют для обозначения привыкания к токсическому действию веществ.

Быстрое развитие привыкания (в течение нескольких часов) обозначают термином «тахифилаксия». При повторных введениях лекарственных средств к ним может развиться лекарственная зависимость.

3) ***Фармакодинамика лекарственных веществ*** может изменяться при их **совместном применении**. Эффективность и безвредность комбинированной терапии следует изучать точно так же, как изучают действие одного средства. Явление, возникающее при введении двух и более веществ, действующих в одном направлении, называется синергизмом. Явление, характеризующееся ослаблением фармакологического эффекта одного вещества при введении другого, называется антагонизмом.

Антагонизм, связанный с химическим или физико-химическим взаимодействием двух веществ, обозначают как антидотизм, а вещества, ослабляющие по такому принципу действие других веществ, - антидотами.

4) ***На фармакодинамику лекарственных веществ*** могут оказывать влияние **пол, возраст, функциональные и патологические состояния животных**, а также генетические особенности организма. Так, самцы более устойчивы к токсическому действию веществ, которые инактивируются микросомальными ферментами печени. Это связано с тем, что андрогены стимулируют активность указанных ферментов. Система микросомальных ферментов несовершенна у молодых и старых животных. Лекарственные средства, стимулирующие какие-либо функции, более эффективны на фоне их угнетения, например стимуляторы центральной нервной системы, более эффективны на фоне угнетения центральной нервной системы, гормональные препараты более эффективны на фоне угнетения продукции

соответствующих гормонов. Наоборот, вещества угнетающего действия более эффективны на фоне активации соответствующих функций. Некоторые лекарственные препараты (жаропонижающие средства и др.) оказывают терапевтическое действие только в условиях патологии.

5) ***Способы введения препарата***. Как правило, при парентеральном введении препарата его эффект в большинстве случаев проявится быстрее и будет сильнее выражен, чем при энтеральном введении. Однако различия могут касаться не только количественной характеристики эффекта, но и иногда качественной. Например, сульфат магния при введении внутривенно вызывает выраженный гипотензивный эффект, а при введении через рот является мощным слабительным средством, не оказывая влияния на АД.

6) ***Наличие определенных условий***. Некоторые препараты не оказывают своего действия без наличия ряда условий в организме. *Например*, жаропонижающие средства (аспирин) оказывают свое действие лишь при повышенной температуре, а на нормальную температуру они не влияют. Сердечные гликозиды проявят свое кардиотоническое действие лишь при наличии сердечной недостаточности.

7) ***Кормление и режим*** могут значительно повлиять на действие лекарственного препарата. Обильное и богатое белком кормление, как правило, затрудняет всасывание препарата, а значит - снижает скорость наступления и силу проявления эффекта. С другой стороны, растительные жиры и спирт значительно ускоряют процесс всасывания в кишечнике. Регулярность кормления и моциона, правильная эксплуатация приводят организм животного к оптимальному состоянию для наилучшего действия лекарства.

5.5 Изменения, возникающие при повторном введении лекарства

Чаще всего в лечебной практике лекарственные препараты назначаются многократно в течение определенного времени (курсовое лечение). При этом возможны следующие варианты ответной реакции организма:

1). ***Фармакологический эффект препарата не изменяется*** при повторном применении. Наиболее часто встречающийся вариант и наиболее желательный. Все вновь создаваемые в настоящее время лекарственные препараты не должны изменять своего эффекта при повторных введениях.

2). ***Эффект препарата усиливается*** при повторном применении. Это может происходить в результате следующих процессов:

- *материальная кумуляция* - в организме в результате многократного контакта накапливается само вещество или его метаболиты Материальная

кумуляция характерна для стойких пестицидов, которые разлагаются очень медленно (ДДТ, препараты ртути, гептахлор и др.).

- *функциональная кумуляция* - при повторном введении одного и того же вещества накапливается не сам препарат, а его эффект. Накапливается не само вещество, а происходит суммация измененной функции, т.е. само вещество быстро выделяется из организма, но функция органов не приходит в норму и при повторном поступлении происходит наслоение повторного эффекта на первый. Чем меньше коэффициент кумуляции, тем большим кумулятивным действием обладает токсическое вещество.

3). **Ослабление фармакологического эффекта** при повторном применении называется привыкание, или **толерантность**. Привыкание характеризуется постепенным ослаблением эффекта при длительном применении лекарственного препарата, в результате чего для достижения того же самого эффекта приходится повышать вводимую дозу лекарства. Привыкание может возникнуть в результате интенсификации элиминации препарата (повышение активности печеночных ферментов - характерно для барбитуратов) или при снижении чувствительности рецепторов к нему. Вариантом этого действия является тахифилаксия - то есть быстрое привыкание, при котором фармакологический эффект может полностью исчезнуть уже после нескольких последовательных введений.

4). **Сенсибилизация.** При введении в организм препарата, являющегося антигеном, он стимулирует образование антител к нему, и при повторном введении возникает реакция антиген - антитело с типичными аллергическими проявлениями. Это характерно в основном для белковых препаратов (инсулин) или крупномолекулярных соединений (гормоны). Однако такая реакция может быть и на низкомолекулярные соединения, которые становятся полноценными антигенами, соединяясь с белками (альбуминами) крови.

5.6 Взаимодействие лекарственных препаратов

В настоящее время монотерапия, то есть терапия только одним каким-либо препаратом, встречается редко. В большинстве случаев больному назначаются два, три и более лекарств одновременно. Связано это бывает либо с тем, что пытаются повысить эффект одного лекарства другим, либо пытаются уменьшить побочные эффекты препарата другим веществом. При этом препараты могут не оказывать никакого влияния друг на друга, а могут проявлять различные варианты взаимодействия. Эти взаимодействия могут быть фармакодинамическими (влияние на механизм развития

фармакологического эффекта) и фармакокинетическими (влияние на различные этапы фармакокинетики лекарства).

При комбинированной фармакотерапии возможны следующие варианты взаимодействия лекарств друг с другом:

Синергизм - одновременное влияние лекарственных средств на организм в одном направлении, что дает больший лечебный эффект, чем при назначении каждого из них в отдельности. Синергизм бывает прямой (лекарственные средства действуют на одну систему; *например,* хлоралгидрат и алкоголь, влияя на одни и те же нервные клетки, вызывают наркоз) и непрямой (усиление эффекта происходит через влияние на разные системы; *к примеру,* атропин расширяет зрачок путем выключения функции холинергического нерва, а адреналин - через активизирование функции адренергического нерва).

Синергизм может быть следующих двух видов:

а) суммирование - конечный эффект совместного применения препаратов равен сумме эффектов каждого из них в отдельности. Обычно по принципу суммирования действуют препараты, имеющие сходный механизм действия, единую точку приложения. Используют этот метод обычно для того, чтобы уменьшить дозу каждого препарата в комбинации с целью уменьшения вероятности появления побочных эффектов.

б) потенцирование - эффект комбинированного применения препаратов значительно больше, чем простая сумма эффектов каждого из них в отдельности. Таким образом действуют обычно препараты, вызывающие один и тот же эффект разными механизмами. Это действие используется, как правило, для получения более выраженного фармакологического эффекта.

Антагонизм - противоположное действие лекарств, при совместном применении эффект какого-либо препарата из комбинации снижается. Очень часто используется для предупреждения или исключения побочных эффектов лекарства или при лекарственных и нелекарственных отравлениях.

Возможными вариантами антагонизма являются:

- *физико-химический антагонизм* - взаимодействие лекарств происходит на уровне физического или химического взаимодействия и может происходить независимо от живого организма. Примером физического взаимодействия лекарств является процесс адсорбции крупномолекулярных токсинов, попавших в желудок, на молекулах активированного угля, вместе с которым они и выводятся затем из организма. Примером химического взаимодействия является лечение растворами слабой кислоты при отравлении щелочами или, наоборот, растворами слабых щелочей при отравлении кислотами (реакция нейтрализации).

- *физиологический антагонизм* - этот вариант антагонизма может происходить только в организме в результате воздействия препаратов на определенные функции.

Различают следующие варианты физиологического антагонизма:

По точке приложения выделяют:

- *прямой антагонизм* - два вещества действуют противоположно на одну и ту же систему, на один и тот же рецептор, место действия. *Например*: влияние на тонус гладких мышц кишечника пилокарпина (М-холиномиметик) и атропина (М-холиноблокатор).

- *непрямой антагонизм* - два вещества оказывают противоположные эффекты за счет воздействия на разные точки приложения, разные рецепторы, разные системы организма. *Например*: влияние на ритм сердечных сокращений адреналина (адреномиметик) и атропина (холиноблокатор).

По направленности действия выделяют:

- двухсторонний (конкурентный) антагонизм, в основе конкурентное взаимоотношение лекарств за одну и ту же точку приложения. Препараты взаимно снимают эффекты друг друга при повышении концентрации какого-либо из них возле точки приложения. По этому принципу работают сульфаниламидные препараты, которые оказывают свое антибактериальное действие за счет конкурентного антагонизма с парааминобензойной кислотой, необходимой микробу для синтеза клеточной стенки.

- *односторонний антагонизм*, один из препаратов оказывает более сильное влияние, поэтому способен снимать и предупреждать действие второго, но не наоборот. Атропин является антагонистом пилокарпина, но пилокарпин не является антагонистом атропина.

По выраженности различают:

- *полный антагонизм*, когда все эффекты одного препарата, снимаются или предупреждаются другим.

- *частичный антагонизм*, когда препарат снимает или предупреждает лишь часть эффектов другого препарата. Например, наркотический анальгетик морфин кроме сильного обезболивающего действия обладает спазмогенным действием на гладкую мускулатуру, что может привести к резкому сужению желче-и мочевыводящих путей. Для предупреждения этого эффекта вместе с морфином вводят атропин, который не влияет на обезболивающее действие морфина, но предупреждает его спазмогенный эффект.

Несовместимость лекарств, то есть нецелесообразность совместного применения данных лекарств, поскольку в результате резко изменяются

свойства одного из них или обоих. Несовместимость может быть в результате химического взаимодействия препаратов в одной лекарственной форме (выпадение осадков, образование не всасывающихся комплексов и др.). Несовместимость может быть и биологическая, например, при применении глазной ртутной мази одновременно с препаратами йода последний, выделяясь слизистой конъюнктивы, образует токсическое соединение – двуйодистую ртуть, которая нарушает прозрачность роговой оболочки глаза.

Контрольные вопросы

1. Механизм действия и виды действия лекарственных веществ.
2. Фармакологический эффект и доза лекарственного вещества.
3. Дозирование лекарственных веществ.
4. Факторы, влияющие на действие лекарственных веществ.
5. Комбинированное применение лекарственных средств.
6. Особенности действия лекарственных средств при повторных введениях.
7. Взаимодействие лекарственных веществ (синергизм и антагонизм).

6 ФОРМЫ ЛЕКАРСТВЕННЫХ ВЕЩЕСТВ

Лекарственная форма – физическое состояние лекарственного средства, соответствующее способам его введения и применения и обеспечивающее достижение необходимого лечебного эффекта.

Существуют разные системы классификаций лекарственных форм, основанные на разных принципах:

Классификация по агрегатному состоянию.

Все лекарственные формы по агрегатному состоянию делят на 4 группы: твердые, жидкие, мягкие, газообразные. Классификация по агрегатному состоянию наиболее старая, она удобна для первичного разделения лекарственной формы. Агрегатное состояние частично определяет скорость действия лекарственного препарата в известной мере сопряжено с определенными технологическими процессами.

Твердые лекарственные формы: порошки, таблетки, пилюли, гранулы, драже, горчичники, капсулы, сборы трав.

Жидкие лекарственные формы: растворы, суспензии, эмульсии, капли, настои, отвары, настойки, экстракты, микстуры, примочки.

Мягкие лекарственные формы: мази, линименты, пластыри, суппозитории, пасты, гели.

Газообразные лекарственные формы: газы, пары, аэрозоли.

Классификация, основанная на способе применения лекарственных форм. Делят на 2 большие группы:

- энтеральные (через пищеварительный) тракт
- парентеральные (минуя пищеварительный тракт).

6.1 Характеристика основных лекарственных форм

6.1.1 Твердые лекарственные формы

Таблетка - твердая дозированная лекарственная форма. Изготавливают таблетки с помощью специальных автоматов путем прессования медикаментов (рис. 26). Таблетки имеют обычно вид круглых или овальных пластинок с плоской или двояковыпуклой поверхностью и предназначены в основном для приема внутрь.

Различают таблетки:

- прессованные;
- тритурационные (формованные; микротаблетки);
- непокрытые, покрытые;
- шипучие;
- желудочно-резистентные (кишечнорастворимые);

- с модифицированным высвобождением;
- для использования в полостях;
- для приготовления раствора или суспензии и др.

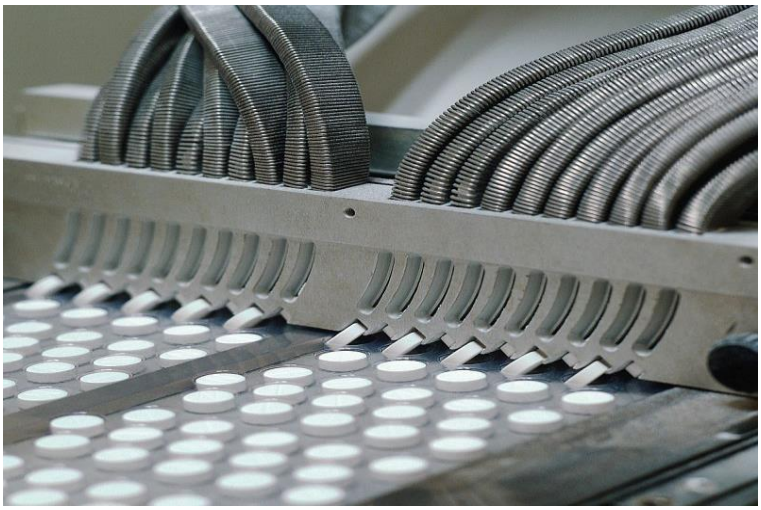


Рисунок 26 - Процесс изготовления таблеток

Таблетки делимые - таблетки диаметром более 9 мм, имеющие одну или две перпендикулярные друг другу риски (насечки), что позволяет разделить таблетку на две или четыре части и таким образом варьировать дозировку лекарственного средства.

Таблетки измельчаемые - таблетки для приготовления раствора или суспензии, требующие предварительного измельчения.

Покрытые и непокрытые - содержащие специальные вспомогательные вещества или полученные по особой технологии, что позволяет программировать скорость или место высвобождения лекарственного вещества.

Таблетки покрытые - таблетки покрытые оболочкой из одного или нескольких слоев вспомогательных веществ природного или синтетического происхождения, иногда с добавлением к веществам, образующим покрытие лекарственных или поверхностно-активных веществ. В зависимости от состава и способа нанесения различают покрытия: дражированные, пленочные, прессованные; в зависимости от среды, в которой должно раствориться покрытие: растворимые в желудке и кишечнорастворимые (Рисунок 27).

В зависимости от назначения и способа применения таблетки разделяются на следующие виды:

- Таблетки вагинальные
- Таблетки имплантируемые

- Таблетки шипучие
- Таблетки для раствора



Рисунок 27 –Твердые лекарственные формы

Таблетки вагинальные (суппозитории вагинальные прессованные) - таблетки для введения во влагалище, получаемые прессованием гранулированного порошка, который представляет собой переработанную жировую суппозиторную массу. Для лучшего введения могут иметь тонкую жировую оболочку. Кроме вагинальных нашли применение и прессованные уретральные и ректальные лекарственные формы.

Таблетки имплантируемые (таблетки депо, имплантат) - стерильные таблетки с пролонгированным высвобождением, в виде очень маленького диска или цилиндра для имплантации под кожу. *Например,* стимуляторы роста животным имплантируют за ухом.

Таблетки шипучие - непокрытые таблетки, обычно содержащие кислотные вещества и карбонаты или гидрокарбонаты, которые быстро реагируют в воде с выделением двуокиси углерода; они предназначены для растворения или диспергирования лекарственного средства в воде непосредственно перед приемом.

Таблетки для раствора (таблетки растворимые) - таблетки для приготовления раствора. *Например:* таблетки натрия хлорида.

Таблетки как лекарственная форма имеют положительные и отрицательные качества.

К ***положительным качествам*** относятся:

- удобство транспортировки;

- удобство хранения (по сравнения с порошками таблетки меньше подвержены воздействию влаги, воздуха и света);

- точность дозирования вводимых в таблетки лекарственных веществ в условиях массового производства:

- регулирование последовательного всасывания отдельных лекарственных веществ из таблетки сложного состава (многослойные таблетки);

- пролонгированное действие лекарственных веществ;

- малый объем (портативность);

- меньший дискомфорт от горького или неприятного вкуса или запаха лекарственного вещества.

Недостатки:

- неудобство применения животным;

- лекарственные средства в форме таблеток начинают действовать медленнее, чем лекарственные средства в форме порошков, поскольку таблетки должны вначале распасться; лишь затем лекарственные вещества начинают растворяться и всасываться в организме;

- при длительном хранении таблеток в них могут происходить химические изменения;

- в некоторых случаях таблетки утрачивают способность распадаться в ЖКТ;

- таблетки могут вызывать механическое или химическое раздражение слизистой оболочки органов пищеварительного тракта.

Драже - твердая дозированная лекарственная форма для внутреннего применения, получаемая путем многократного наслаивания (дражирование) лекарственных и вспомогательных веществ на сахарные гранулы. (рис.28)



Рисунок 28 – Драже

В виде драже можно выпускать трудно-таблетируемые лекарственные вещества. Положительные и отрицательные качества драже подобны таковым у таблеток. Драже позволяют скрыть неприятный вкус лекарственных веществ, ослабить их раздражающее действие, предохранить от влияния внешних факторов. Однако в этой лекарственной форме трудно обеспечить точность дозирования лекарственных веществ, добиться их распадаемости в требуемые сроки, быстрого высвобождения.

Порошки - твердая лекарственная форма для внутреннего или наружного применения, обладающая свойством сыпучести. Различают порошки простые, состоят из одного вещества и сложные, состоящие из двух или более веществ, а также порошки неразделенные и разделенные на отдельные дозы.

Классификация порошков:

По способу применения: внутренние и наружные (присыпки, нюхательные, для вдуваний).

По составу: простые и сложные.

По характеру дозирования: неразделенные (не дозированные) и разделенные (дозирование производиться в аптеке).

Требования, предъявляемые к порошкам: сыпучесть; однородность; допустимые нормы отклонения в массе отдельных доз; цвет, вкус, запах, упаковка и оформление, соответствие входящим в состав ингредиентам.

Положительные качества порошков:

- высокая фармакологическая активность, связанная с тонким измельчением лекарственных веществ.

- портативность и большая устойчивость при хранении по сравнению с жидкими лекарственными формами.

- несложность изготовления (простота технологии) по сравнению с таблетками, драже и пилюлями.

- возможность регулирования степени дисперсности.

- универсальность состава, в состав порошков могут входить неорганические и органические вещества, в том числе растительного и животного происхождения, а также небольшое количество жидких и вязких веществ.

Отрицательные качества порошков как лекарственной формы:

- более медленное по сравнению с растворами действие лекарственных веществ, так как порошки, прежде чем всосаться, должны раствориться;

- некоторые вещества в порошках могут изменять свойства под влиянием окружающей среды (кристаллизоваться, окисляться под действием

кислорода, поглощать влагу из воздуха, поглощать посторонний запах, адсорбируя пары пахучих веществ);

- поглощать углерода диоксид из воздуха, превращаясь в другие соединения (магния оксид переходит в магния карбонат);

- образовывать само-расплавляющиеся при комнатной температуре «эвтектические» смеси (эвтектики легко образуют ментол, тимол, фенилсалицилат, резорцин и др.).

- некоторые лекарственные вещества в форме порошков оказывают раздражающее действие на слизистую оболочку (калия и натрия бромиды и т.д.).

Некоторые из перечисленных выше недостатков могут быть легко устранены за счет упаковки порошков в капсулы.

Капсулы - дозированная лекарственная форма, состоящая из лекарственного средства, заключенного в оболочку. В капсулы могут содержать твёрдые и жидкие лекарственные формы. (Рис. 29 и 30) Чаще всего капсулы предназначаются для приема лекарственного препарата внутрь, реже для ректального, вагинального и парентерального способов введения.



Рисунок 29 – Капсулы с гранулами

Применение капсул внутрь позволяет защитить слизистую оболочку пищеварительного тракта от раздражения или окрашивания. Кроме того, лекарственные вещества проходят через желудок в неизмененном виде. Капсулы обеспечивают маскировку неприятного запаха или вкуса лекарственного вещества.



Рисунок 30 – Капсулы с масляным раствором

Положительные качества капсул:

- Точность дозирования.
- Защита лекарственного вещества от воздействия света, воздуха и влаги.
- Исключение неприятного вкуса и запаха лекарственного вещества.
- Хороший внешний вид.
- Способность быстро набухать, растворяться и всасываться.
- Высокая биологическая доступность.
- Полная механизация и автоматизация производства.

Отрицательные качества капсул.

- Высокая гигроскопичность желатина, из которого в основном производятся оболочки капсул.
- Сложность проглатывания.

Карамели (пастилки, троше) - твердая дозированная лекарственная форма, получаемая в результате смешивания лекарственных средств с сахаром и патокой. Используется в медицинской практике. Карамели служат для воздействия на слизистую оболочку полости рта вследствие их полного всасывания, в процессе рассасывания оказывают также влияние на верхние дыхательные пути.

Карандаши - твердая лекарственная форма, получаемая путем расплавления лекарственных средств и имеющая форму цилиндров с заостренным с одной стороны концом. Применяют для смазывания кожи и слизистых оболочек в целях получения вяжущего и прижигающего действия, например, карандаш кровоостанавливающий.

Пилюли - твердая дозированная лекарственная форма для внутреннего применения в виде шариков, приготовленных из однородной пластичной

массы. Пилюли состоят из лекарственного вещества, а также вспомогательных веществ, придающих им необходимые массу и объем, пластичность, обуславливающих склеивание ингредиентов и предотвращающих их затвердевание.

6.1.2 Мягкие лекарственные формы

Мягкие лекарственные формы классифицируют (Таблица1):

- в зависимости от их консистенции: мази, пасты, кремы, гели, линименты;

- по составу лекарственных веществ: простые и сложные;

- по характеру и скорости воздействия на организм: местное действие на верхний слой кожи или поверхность слизистой оболочки и общее или резорбтивное действие (резорбция - поглощение, всасывание), глубина проникания в кожу или слизистую оболочку, достигает кровяного русла и оказывает действие на весь организм.

Мазь (Unguentum) - мягкая лекарственная форма для наружного применения, предназначенная для нанесения на кожу, раны или слизистые оболочки. В состав мазей входят лекарственные вещества, обладающие противомикробным, обезболивающим, противовоспалительным действием. По составу мази могут быть простыми и сложными в зависимости от их основы, состоящего из одной или нескольких лекарственных веществ, равномерно в ней распределенных путём их смешивания. В качестве мазевых основ чаще всего используют вазелин (Vaselinum) и ланолин (Lanolinum). Мазевые основы оказывают решающее значение на степень проявления лечебного эффекта. Вазелин не всасывается кожей и используется для мазей поверхностного действия. Вазелин имеет нейтральную реакцию, стойкий при хранении, добавление растительных масел (1% и более) способствует всасыванию его кожей. Ланолин способствует более глубокому проникновению мази в ткани. В состав мазей также входят стабилизаторы, консерванты. Изготавливают мази чаще всего фабрично-заводским способом, иногда в аптеках.

Мази широко применяются в различных областях ветеринарной медицины: при лечении дерматологических заболеваний, в отоларингологии, хирургической, проктологической, гинекологической практике, а также как средство защиты кожи от неблагоприятных внешних воздействий (органические вещества, кислоты, щелочи). В последнее время в медицине мази применяются и для воздействия на внутренние органы и весь организм с целью лечения, профилактики и диагностики заболеваний.

Свойства основы мазей должны соответствовать цели их назначения. (Таблица 2).

Таблица 1 – Классификация мягких лекарственных форм

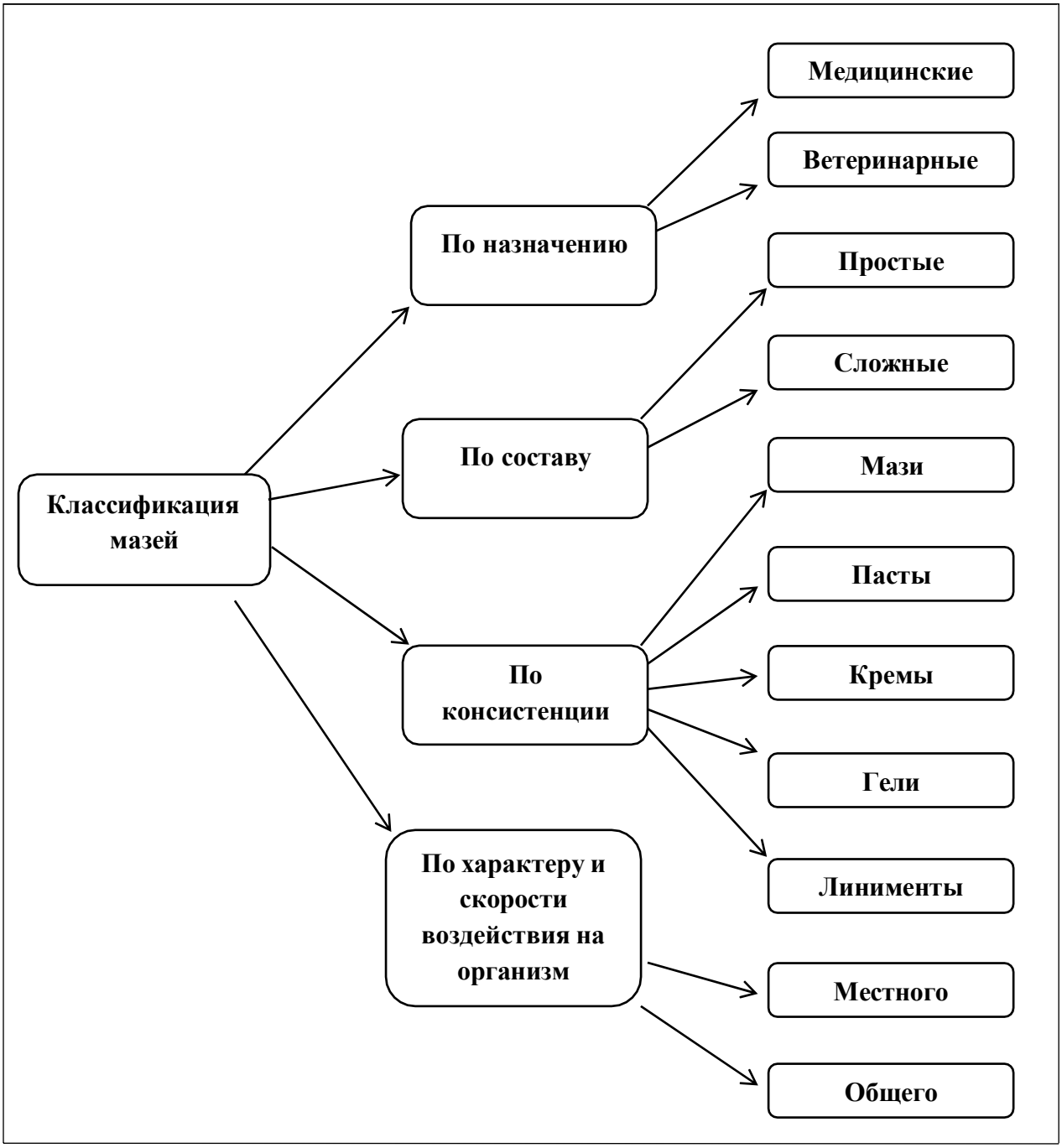
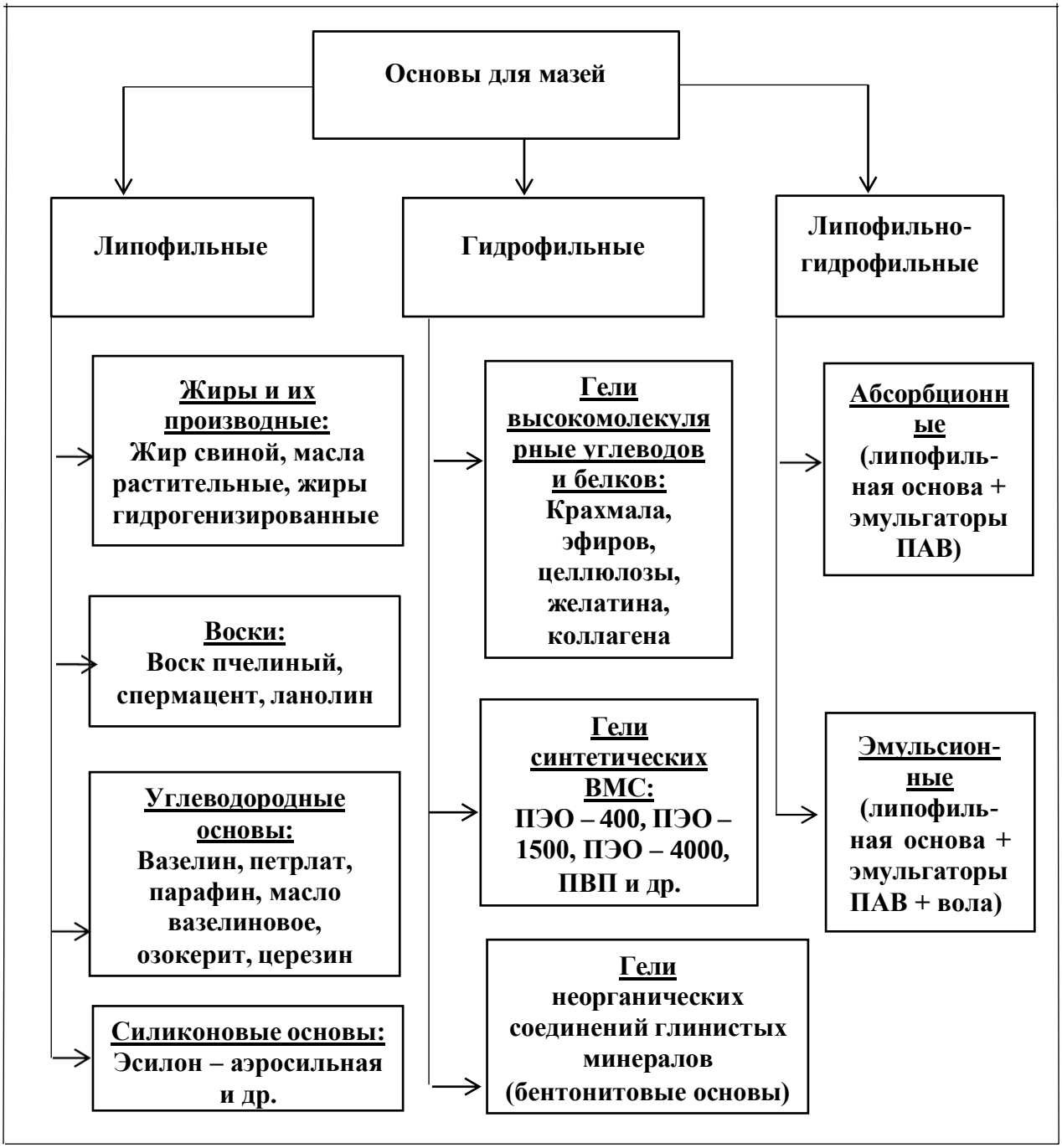


Таблица 2 – Классификация основы для мазей



В форме мазей применяются лекарственные вещества, относящиеся ко всем фармакологическим группам: антисептики, анестетики, гормоны, витамины, противогрибковые средства, анальгетики, антибиотики и др.

Основы для мазей обеспечивают необходимую массу мази и таким образом надлежащую концентрацию лекарственных веществ, мягкую консистенцию, оказывают существенное влияние на стабильность мазей. (Рисунок 31)



Рисунок 31 – Мази

Основы для поверхностно действующих мазей не должны способствовать глубине всасыванию лекарственных веществ. Основы для мазей резорбтивного действия, наоборот, для обеспечения всасывания лекарственных веществ через слой кожи. Основы защитных мазей должны быстро высыхать и плотно прилегать к поверхности кожи. Известно несколько классификаций основ для мазей: по физическим свойствам, по химическому составу, источнику получения и т.д. По возможности растворения лекарственных веществ и основе все мазевые основы делят на 3 группы: липофильные, гидрофильные, липофильно-гидрофильные основы.

Липофильные основы - это разнородные в химическом отношении вещества, имеющие ярко выраженную гидрофобность. К ним относятся жиры и их производные, воски, углеводороды и силиконовые основы. (жиры гидрогенизированные - продукты, получаемые при каталитическом гидрогенизировании масел растительных. При этом, непредельные глицериды переходят в предельные, и жидкие масла меняют консистенцию на мягкую и твердую в зависимости от степени гидрогенизации. Гидрогенизированные жиры более устойчивы при хранении.

Гидрофильные основы - характерной особенностью является способность растворения в воде. Гидрофильные основы не оставляют жирных следов, лучше смываются с кожи и белья. Недостатком их является малая устойчивость к микробной контаминации. К ним относятся гели углеводов и белков, синтетических средств, неорганических веществ.

Липофильно-гидрофильные основы - в них можно легко вводить как водорастворимые, так и жирорастворимые вещества, водные растворы лекарственных веществ. В качестве обязательных компонентов к ним относиться эмульгатор поверхностно-активных веществ (ПАВ).

Гель - мягкая лекарственная форма вязкой консистенции, способная сохранять форму и обладающая упругостью и пластичностью. По типу дисперсных систем различают гидрофильные (способны смешиваться с водой или растворяться в воде) и гидрофобные (липофильные) гели. По сравнению с мазями, гели являются крайне перспективной лекарственной формой, так как имеют pH близкий к pH кожи, быстро изготавливаются, не закупоривают поры кожи, быстро и равномерно распределяются, в гели можно ввести гидрофильные лекарственные вещества, можно изготовить суспензионные гели (например, гель с серой). (Рисунок 32).



Рисунок 32 - Гели

Пасты (pasta - тесто) являются не дозированной лекарственной формой, отличаются от мазей большим содержанием порошкообразных веществ (не менее 25%, но не более 65%) и в связи с этим имеют более густую консистенцию. (Рисунок 33).

Пасты длительнее, чем мази, удерживаются на месте наложения.

Благодаря высокому содержанию порошкообразных веществ пасты в отличие от мазей обладают выраженными адсорбирующими и подсушивающими (поглощающими, впитывающими) свойствами, в силу чего оказывают также и противовоспалительное действие. Эту лекарственную форму обычно используют при назначении лекарственных веществ местного действия, обладающих вяжущими, прижигающими, антисептическими и другими свойствами.



Рисунок 33 - Паста

Суппозитории относятся к дозированным лекарственным формам. При комнатной температуре они имеют твердую консистенцию, при температуре тела расплавляются. (Рисунок 34)

Суппозитории состоят из лекарственных веществ и основы. Лучшей основой является масло какао (Oleum Cacao) - однородная масса плотной консистенции с температурой плавления 30--34 °С.



Рисунок 34 - Суппозотории

Различают суппозитории ректальные – Suppositoria rectalia и вагинальные – Suppositoria vaginalia. Ректальные суппозитории (свечи) обычно имеют форму конуса или цилиндра с заостренным концом. Масса их колеблется от 1,1 до 4 г. Вагинальные суппозитории могут быть сферическими (шарики), яйцевидными (овули) или плоскими с закругленным концом (пессарии). Масса вагинальных суппозиториев от 1,5 до 6 г.

Лекарственные вещества в вагинальных суппозиториях применяют для местного действия, а в ректальных и для резорбтивного действия. Суппозитории, выпускаемые фармацевтической промышленностью.

6.1.3 Жидкие лекарственные формы

Раствор (Solutio) - жидкая лекарственная форма, получаемая путем растворения лекарственного вещества (твердого или жидкого) в растворителе. Таким образом, раствор состоит из двух ингредиентов: растворимого вещества и растворителя. (Рисунок 35)

В качестве растворителей чаще всего используют воду дистиллированную, спирт этиловый 70%, 90%, 95% и жидкие масла - персиковое, вазелиновое и др.

Растворы должны быть прозрачными и не содержать взвешенных частиц или осадка. Используют растворы для наружного и внутреннего применения, а также для инъекций.



Рисунок 35 - Растворы

Растворы для наружного применения используют в виде глазных и ушных капель, капель в нос, примочек, полосканий, промываний, спринцеваний.

Концентрацию раствора можно обозначить тремя способами:

1) в процентах,

2) в отношениях (например, 1:1000, 1:5000 и т.п.),

3) в массо-объемных соотношениях (например, 0,6 - 200 ml, т.е. в 200 мл содержится 0,6 г лекарственного вещества).

Суспензия - это жидкая лекарственная форма, в которой твердые мелкораздробленные нерастворимые лекарственные вещества (дисперсная фаза, размер частиц более 0,1мкм) находятся в жидкости (дисперсионной

фазе (среде)) во взвешенном состоянии. В качестве дисперсионной среды используют воду, растительные масла, глицерин и другие растворители. Назначают суспензии внутрь и наружно. Стерильные суспензии можно вводить внутримышечно.

Эмульсия - жидкая лекарственная форма, в которой нерастворимые в воде жидкости (например, жидкие масла) находятся во взвешенном состоянии в виде мельчайших частиц, т.е. эмульсии представляют собой дисперсную систему из несмешивающихся между собой жидкостей. Чаще всего используют масляные эмульсии. Примером естественной масляной эмульсии может служить молоко. Эмульсии применяют внутрь и наружно. (Рисунок 36)

Масляные эмульсии готовят из жидких масел: касторового, миндального и др. Для эмульгирования масла (разделения его на мельчайшие частицы) добавляют специальные эмульгаторы, которые облегчают образование мельчайших капель. В качестве эмульгаторов используют камеди (продукты жизнедеятельности некоторых деревьев, выделяемые ими при повреждении коры), например камедь абрикосовую.



Рисунок 36 - Эмульсия

Настои и отвары - водные извлечения из растительного сырья, получают при обработке растительного лекарственного сырья (листья, трава, корни и т.д.) водой при температуре 100° С из лекарственных растений извлекаются их действующие начала с некоторой примесью балластных веществ.

Настои чаще готовят из листьев, цветков, травы. Отвары обычно готовят из более грубых, плотных частей растений (корней, коры) и в связи с

этим они отличаются от настоев более длительным извлечением действующих начал.

Для приготовления настоев и отваров отвешенное количество лекарственного сырья помещают в сосуд, называемый инфундиркой, и заливают водой комнатной температуры. Инфундирку помещают в кипящую водяную баню: настои - на 15 мин, отвары - на 30 мин. Затем лекарство процеживают и фильтруют: отвары - через 10 мин (в горячем виде), настои - после полного охлаждения.

Так как настои и отвары быстро портятся, готовят их непосредственно перед выдачей больному в количестве, необходимом не более чем на 3-4 дня. Назначают настои и отвары чаще всего внутрь. Кроме того, эти лекарственные формы используют и наружно для полосканий, промываний.

Настойки и экстракты называют галеновыми препаратами – это группа лекарственных средств, получаемых из растительного сырья путём спиртового извлечения (экстракции). Настойки отличаются от экстрактов меньшей концентрацией. Настойки готовят обычно в концентрации 1:5 или 1:10, концентрации жидких экстрактов - 1:1 или 1:2. В отличие от настоев и отваров настойки и экстракты могут хранится длительное время, в связи, с чем готовят их обычно на заводах по определенным технологическим нормам.

Экстракты в зависимости от консистенции делят на жидкие, густые и сухие. Жидкие экстракты, как и настойки, представляют собой окрашенные жидкости, густые - вязкие массы с содержанием влаги не более 25%, сухие - сыпучие массы с содержанием влаги не более 5%.

Новогаленовы препараты - извлечения из растительного лекарственного сырья, максимально освобожденные от балластных веществ (содержат сумму действующих начал растений) и пригодные не только для назначения внутрь, но и для парентерального введения. Каждый новогаленов препарат имеет специальное название. Изготавливают новогаленовы препараты на заводах.

Микстуры - смеси жидких или жидких и твердых лекарственных веществ, могут быть прозрачными, мутными и даже с осадками (последние перед употреблением следует взбалтывать). Назначают микстуры в основном внутрь.

Слизи - представляют собой растворы высокомолекулярных слизистых веществ растительного происхождения (абрикосовой камеди, крахмала, риса и др.) в воде. Слизи применяют обычно внутрь или ректально в качестве обволакивающих средств для защиты слизистых оболочек от раздражающего действия лекарственных веществ.

Сиропы - жидкая лекарственная форма вязкой консистенции, в состав которой кроме лекарственного средства входит сахар в высокой концентрации для придания препарату приятного вкуса. Сиропы назначают только внутрь. Редко применяются в ветеринарии.

6.1.4 Лекарственные формы для инъекций

Лекарственные формы для инъекций - это лекарственные формы для парентерального применения, которые вводятся в организм при помощи шприца с нарушением целости кожных покровов или слизистых оболочек. (Рисунок 37) Лекарственные формы для инъекций включают стерильные водные и масляные растворы. Различают простые и сложные по составу.

К инъекционным лекарственным формам относятся также стерильные суспензии, эмульсии и сухие твердые вещества (порошки и таблетки), которые растворяют стерильной водой непосредственно перед введением. Инъекционные растворы объемом более 100 мл называются инфузионными.



Рисунок 37 - Стерильные водные растворы

В зависимости от места введения применяются инъекции разных видов: внутрикожные, подкожные, внутримышечные внутривенные, спинномозговые, внутричерепные, внутрибрюшинные, внутри-плевральные, внутрисуставные, инъекции в сердечную мышцу и др.

Положительные стороны инъекционного введения лекарственного веществ:

- быстрота действия (через несколько секунд);
- возможность введения больному в бессознательном состоянии;

- лекарственные вещества вводятся, минуя такие защитные барьеры организма, как желудочно-кишечный тракт и печень, способствующие разрушению лекарственного вещества, следовательно, инъекции обеспечивают точность дозирования;

- введение лекарственных средств, для которых невозможен другой способ (инсулин, некоторые антибиотики, гормоны);

- возможность локализации действия лекарственных веществ;

- полное отсутствие ощущений с неприятным вкусом и запахом лекарственных препаратов.

Отрицательные стороны:

- ввиду того, что лекарственные вещества вводятся помимо защитного барьера организма, возникает серьезная опасность внесения инфекций;

- при введении растворов в кровь возникает опасность эмболии (закупорка), вследствие попадания твердых частиц или пузырьков воздуха, размер которых превышает размер мелких сосудов. При эмболии сосудов, питающих продолговатый мозг или сердце, возможен летальный исход.

- введение инфузионных растворов непосредственно в ткани может вызвать сдвиги осмотического давления, pH и т.д.;

- возникает резкая боль, жжение, иногда лихорадочные явления.

- некоторые виды инъекций требуют высокую квалификацию медицинского персонала (спинномозговые, внутричерепные и др.)

Основные требования к инъекционным растворам:

- стерильность - полное отсутствие жизнеспособных микроорганизмов;

- апирогенность;

- должны быть прозрачными по сравнению с водой или другими растворителями;

- стабильность при изготовлении и хранении. Для повышения устойчивости некоторые растворы готовятся со стабилизаторами.

Лекарственные формы для инъекций изготовляют на заводах либо, значительно реже, в аптеках. Часто лекарственные средства для инъекций выпускаются в виде сухого вещества (порошка или лиофизированной массы). В этом случае растворы или суспензии для введения готовят перед употреблением. В качестве растворителей используют воду для инъекций, изотонический раствор натрия хлорида, раствор глюкозы, спирт этиловый.

На заводах лекарства для инъекций выпускают чаще всего в ампулах или флаконах. При этом на каждую ампулу или флакон наносят надпись с обозначением названия препарата, его концентрации и объема, указывают срок годности.

6.1.5 Хранение и отпуск ядовитых и сильнодействующих лекарственных веществ

Все лекарственные средства подразделяются на *три группы с учетом возможного их токсического воздействия на организм животных* при неправильном применении. Списки этих препаратов представлены в Государственной фармакопее.

Ядовитые лекарственные вещества хранят в помещении аптеки под замком отдельно от других лекарственных средств.

К списку А (Venena - яды) отнесены лекарственные средства, назначение, применение, дозирование и хранение которых в связи с высокой токсичностью должны производиться с особой осторожностью. В этот список включены и средства, вызывающие наркоманию. ***Список А - это список лекарственных средств, отнесённых к ядам или наркотикам.*** Ключи от помещения и печать должны находиться у лица, ответственного за хранение (ветеринарного врача). На шкафах (опечатанных), в которых эти средства хранятся, должна быть надпись: Venena, А или Ядовитые.

Список Б (heroica – сильнодействующие СДЯВ) отнесены включённые в Государственную фармакопею РК сильнодействующие лекарственные средства, назначение, применение, дозирование и хранение которых должны производиться с предосторожностью в связи с возможными осложнениями при их применении без врачебного контроля. При хранении на шкафах делают надпись: Heroica, Б или Сильнодействующие.

Учет ядовитых и сильнодействующих лекарственных веществ (отдельно каждого средства) ведут в специальных книгах или журналах, пронумерованных и прошнурованных. Списывают ядовитые и сильнодействующие вещества на основании рецептов или актов об израсходовании их. Кроме того, ежеквартальная отчетность перед контролирующими организациями.

У лекарственных веществ при неправильном хранении под действием света, воздуха, влаги, температурных колебаний изменяются физические и химические свойства. Например, натрия сульфат (глауберова соль), магнезии сульфат (английская горькая соль), меди сульфат (медный купорос), цинк сульфат, квасцы, бура выветриваются в сухом воздухе, в результате чего уменьшается их масса, и они становятся более активными. Другие же лекарственные вещества, например растительные порошки, сухие растительные экстракты, кальция хлорид, железо хлорное, цинка хлорид, в сыром помещении поглощают воду, т. е. отсыревают и увеличиваются в массе; в растительных материалах развиваются процессы брожения, и они плесневеют.

Ряд лекарственных веществ (калия йодид, аммарген, сантонин, прозерин, апоморфин) очень чувствительны к свету, их растворы на свету изменяют окраску (одни из них розовеют, другие зеленеют). Летучие вещества (эфиры, хлороформ, хлорэтил, спирты), мази, пасты необходимо хранить в сухом помещении при температуре 10-15 °С. Пахучие вещества (йодоформ, креозот и др.) и вещества, выделяющие газы (хлорная известь, дымящие кислоты, формалин и др.), надо хранить отдельно в специально подготовленных помещениях.

Лекарственные вещества по условиям хранения подразделяют на следующие группы:

1) требующие предохранения от света;
2) подлежащие хранению в прохладном месте;
3) гигроскопические (хранить в сухих помещениях);
4) легковоспламеняющиеся (хранить с предосторожностью от огня);
5) не требующие особых условий хранения.

Контрольные вопросы:

1. Лекарственное средство и лекарственной формы. Классификация лекарственных форм.
2. Характеристика жидких лекарственных форм.
3. Твердые лекарственные формы. Таблетка, порошки, их классификация, преимущества и недостатки.
4. Твердые лекарственные формы (драже, капсулы, карамели, карандаши, пилюли).
5. Мягкие лекарственные формы и их характеристика.
6. Лекарственные формы для инъекций, их виды, преимущества и недостатки.
7. Список лекарственных средств А и Б.

Список использованных источников

Основная:

1. Мозгов И.Е. Фармакология. - М.: Колос, 1982.
2. Соколов В.Д., Рабинович М.И. Фармакология. - М.: Колос, 2000.
3. Субботин В.М. Ветеринарная фармакология.– М: Колос.С,2004.– 720 с.: ил.
4. Айтжанов Б.Д. и др. Фармакология. Учебник. - Алматы, 2006.
5. Рабинович М.И. Практикум по ветеринарной фармакологии и рецептуре. Учебное пособие. – М.: Колос, 2003.

Дополнительная:

1. Балабаньян В.Ю., Решетников С.И. Руководство для подготовки к занятиям по фармакологии. М.: Инфомедиа Паблишер,2000. 9-27 с.
2. Варфоломеева Н.А., Кузьмина А.А., Гаврильева Л.П. Аспекты фармакологии: учебное пособие. – Якутск: Изд-во ЯГУ, 2005. 132 с.
3. Венгеровский А.И. Лекции по фармакологии для врачей и провизоров. – Томск: STT, 1998. 12-53 с.
4. Венгеровский А.И. Лекции по фармакологии для врачей и провизоров: учебное пособие. – 3-е изд. – М.: ИФ «Физико-математическая литература», 2006. 704 с.
5. Виноградов В.М., Катков Е.Б., Мухин Е.А. Фармакология с рецептурой. / В.М. Виноградов, Е.Б. Катков, Е.А. Мухин. С-Пб, 2002. - 268 с.
6. Галенко-Ярошевский П.А, Ханкоева А.И. Руководство по фармакологии к практическим занятиям. М.:Изд-во РАМН, 2000. 46-58 с.
7. Громова Э.Г. Справочник по лекарственным средствам справочник / Э.Г. Громова - СПб: ООО «Издательство Фолиант», 2005. - 864с.
8. Датхаев У.М., Шопабаева А.Р. История развития аптечного дела и первые фармацевты в Казахстане. Научный журнал Вестник КазНМУ, 2012
9. Елинов Н.П., Громова Э.Г. Современные лекарственные препараты: Справочник с рецептурой. – СПб., 2000. 39-45 с.
10. Катсунг Б.Г. Базисная и клиническая фармакология: в 2-х тт. Том 1.- М.: «Бином, СПб.: «Невский диалект», 2000. 12-100 с.
11. Крыжановский С.А., Цорин И.Б. Рецептурный справочник с общей рецептурой: учебное пособие для студентов средних профессиональных учебных заведений. / С.А. Крыжановский, И.Б. Цорин - М.: Издательский центр «Академия», 2008. - 368 с.
12. Майский В.В. Фармакология для студентов / В.В. Майский - М.: ГЭОТАР-Медиа, 2007. - 96 с.

14. Машковский М. Д. Лекарственные средства. – 16-е изд. – М. : Новая волна, 2010. 1216 с.

16. Нил М.Дж. Наглядная фармакология. Серия «Экзамен на отлично»: Пер. с англ. / Под ред. М.А. Демидовой. М., 1999. 8-16 с, 96-99 с.

17. Сергеев П.В., Галенко-Ярошевский П.А., Шимановский Н.Л. Очерки биохимической фармакологии. – М.: «Фарммединфо», 1996. 15-143 с.

18. Соколов В.Д., Андреева Н.Л., Ноздрин Г.А.; Клиническая фармакология /Под.ред.В.Д.Соколова.- М.: Колос. 2002-264 с.- (Учебники и учеб. пособия для студентов высш.учеб.заведений).

19. Субботин В.М., Александров И.Д./ Ветеринарная фармакология. - М.:Колос С, 2004.-720 с., ил. – (Учебники и учебные пособия для студентов высш. учеб. заведений).

20. Харкевич Д.А. Руководство к лабораторным занятиям по фармакологии: учебное пособие – 4-е изд. – М.:Медицинское информационное агентство, 2005. 452 с.

21. Харкевич Д. А. Фармакология: учебник. – 10-е изд. – М. : ГЭОТАР-Медиа, 2009. 752 с.

22. Харкевич Д.А. Фармакология с рецептурой / Д.А. Харкевич - М.: ГЭОТАР-Медиа, 2010. - 386 с.

23. Хусаинов Д.М. Основы ветеринарии: //Учебное пособие. - Алматы: Учебник. - Изд-во "Агроуниверситет", 2012. —253 с. ISBN 978-601-241-315-1

