

Министерство науки и высшего образования Российской Федерации

Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение  
высшего образования  
«Оренбургский государственный университет»

# **ОСНОВЫ ФАРМАКОКИНЕТИКИ И ФАРМАКОДИНАМИКИ ЛЕКАРСТВЕННЫХ СРЕДСТВ**

Учебное пособие

Рекомендовано ученым советом федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Оренбургский государственный университет» для обучающихся по образовательным программам высшего образования по специальности 06.05.01 Биоинженерия и биоинформатика

Оренбург  
2021

УДК 57:616-01(076.5)

ББК 52.5 я 7

Б 59

Рецензент – доцент, кандидат химических наук С.А. Пешков

Авторы: Е.В. Бибарцева, О.А. Науменко, Е.С. Барышева, А.Н. Сизенцов

Б 59

**Основы фармакокинетики и фармакодинамики лекарственных средств** : учебное пособие / Е.В. Бибарцева, О.А. Науменко, Е.С. Барышева, А.Н. Сизенцов, Оренбургский гос. ун-т. – Оренбург : ОГУ, 2021. – 94 с.

ISBN 978-5-7410-2539-0

В пособие представлено краткое теоретическое изложение материала, а также вопросы для самоподготовки, фонды тестовых заданий, перечень вопросов выносимых на итоговое контрольное занятие, перечень рекомендуемой литературы по изучаемой дисциплине.

Учебное пособие предназначено для самостоятельной работы обучающихся по специальности 06.05.01 Биотехнология и биоинформатика по дисциплине «Основы фармакокинетики и фармакодинамики лекарственных средств».

УДК 57:616-01(076.5)

ББК 52.5 я 7

© Бибарцева Е.В.,  
Науменко О.А.,  
Барышева Е. С.,  
Сизенцов А.Н., 2021  
© ОГУ, 2021

ISBN 978-5-7410-2539-0

## Содержание

1 Основные фармакокинетические процессы.....	4
1.1 Всасывание лекарственных средств.....	4
1.1.1 Транспорт через биологические барьеры лекарственных веществ .....	4
1.1.2 Биодоступность .....	11
1.2 Распределение лекарственных средств в организме .....	14
1.2.1. Объем распределения .....	15
1.3 Реакции метаболической трансформации .....	16
1.4 Индивидуальные особенности биотрансформации.....	21
1.5 Последствия биотрансформации лекарственных средств .....	24
1.6 Элиминация.....	27
Контрольные вопросы по изучаемому разделу.....	32
2 Общие вопросы фармакодинамики.....	34
2.1 Механизмы действия лекарственных веществ.....	34
2.1.1 Особенности рецепторного механизма связывания лекарственного средства.....	36
2.2 Виды рецепторов плазматических мембран.....	45
2.2.1 Рецепторы канального типа .....	46
2.3 Дозирование лекарственных средств и характеристика доз .....	51
Контрольные вопросы по изучаемому разделу.....	54
Тестовые задания.....	55
Раздел 1 Фармакокинетика.....	55
Раздел 2 Фармакодинамика.....	69
Экзаменационные вопросы.....	84
Ситуационные задачи.....	89
Список использованных источников.....	93

# 1 Основные фармакокинетические процессы

## 1.1 Всасывание лекарственных средств

Применение лекарственных средств лечебными или профилактическими целями начинается с их введения в организм или нанесения на поверхность тела. От пути введения зависят скорость развития эффекта, его выраженность и продолжительность.

В зависимости от способа введения (энтеральный или парентеральный путь) лекарственный препарат, минуя ряд барьеров, в том числе и липопротеиновую плазматическую мембрану клеток, поступает в кровоток, распределяясь по организму. Этот процесс называется всасывание.

Всасывание (абсорбция) ряда лекарственных веществ (например, кислоты ацетилсалициловой, барбитуратов и других слабых электролитов, имеющих кислый характер) происходит частично из желудка. Однако преобладающее большинство лекарственных средств всасывается главным образом в тонкой кишке.

### 1.1.1 Транспорт через биологические барьеры лекарственных веществ

С точки зрения фармакокинетики лекарственные средства (ЛС) с момента попадания в организм находятся в постоянном движении. Это движение называется переносом.

При всасывании лекарство должно пройти через клеточные мембраны кожи, слизистых оболочек, стенок капилляров, клеточных и субклеточных структур. Это происходит у разных лекарственных препаратов по-разному, что объясняется их различными физико-химическими свойствами:

- размер молекулы;
- степень ионизации;
- молекулярная масса;
- степень растворимости в воде и /или липидах.

Плазматическая мембрана клеток состоит из липидного бислоя, в котором находится большое количество пор и каналов. В мембранах довольно много белков, которые частично или полностью в нее погружены.

Такое строение клеточной мембраны создает разные условия для всасывания гидро- и липофильных соединений. Для большого количества липофобных молекул лекарственных веществ липидный бислой не проницаем, потому для их транспорта через биомембраны необходимы особые мембранные белки. Важное значение также имеет степень ионизации ЛС. Наличие заряда привлекает диполи воды, создается гидратная оболочка, увеличивающая размер молекулы и степень растворимости ее в воде – факторы, ограничивающие транспорт в липидных средах, но увеличивающие перенос в водных.

Различают 4 основных механизма всасывания: различные виды диффузии, фильтрация, активный транспорт, пиноцитоз.

Без использования энергии, подчиняясь разности концентраций лекарственного вещества, осуществляется пассивная диффузия через клеточную мембрану. Всасывание происходит до тех пор, пока концентрация лекарственного вещества по обе стороны биомембраны не будет одинаковой. Подобным образом всасываются липофильные вещества (например, барбитураты, бензодиазепины и др.), причем, чем выше их липофильность, тем активнее их проникновение через клеточную мембрану. Основными условиями диффузии в липидах являются:

- растворимость в липидах;
- отсутствие заряда;
- градиент концентрации.

Многие лекарственные вещества являются слабыми электролитами. В растворе часть таких веществ находится в неионизированной форме, т.е. в неполярной, а часть – в виде ионов, несущих электрические заряды. Путем

пассивной диффузии через мембрану проникает неионизированная часть слабого электролита.

Существуют и специфические переносчики, которые способны осуществлять перенос лекарственных веществ через биомембрану. Этот процесс получил название облегченная диффузия. При этом скорость переноса лекарства значительно возрастает. В качестве примера можно привести всасывание цианокобаламина. В качестве переносчика выступает особенный белок – гастромукопротеид (внутренний фактор Кастла), который синтезируется в желудке. Если продукция этого соединения нарушена, то снижается всасывание цианокобаламина и, как следствие этого, развивается пернициозная анемия.

Диффузия относится к явлениям переноса. Согласно явлению самопроизвольного переноса, лекарственное вещество будет переходить из области с большей концентрацией в область с меньшей концентрацией. Это явление возможно описать количественно. Любая диффузия подчиняется закону Фика. Первый закон Фика гласит, что плотность потока вещества  $j$  пропорциональна коэффициенту диффузии  $D$  и градиенту концентрации.

$$j = -D \frac{\partial c}{\partial x} \quad (1)$$

где  $j$  – поток вещества через единицу поверхности,

$D$  – коэффициент диффузии (в общем случае – коэффициент взаимодиффузии),

$C$  – концентрации по толщине мембраны, равная разнице концентраций переносимого вещества по обе стороны мембраны,

$x$  – толщина мембраны.

Закон Фика демонстрирует следующее: количество перенесенного вещества прямо пропорционально коэффициенту диффузии, площади всасывающей поверхности, градиенту концентрации и обратно пропорционально толщине барьера.

Таким образом, следует вывод, что диффузии в липидах легко подвергаются жирорастворимые неполярные вещества, трудно – гидрофильные вещества и ионы.

Следствие из закона Фика:

1) фильтрация ЛС тем выше, чем больше его концентрация в месте введения (площадь абсорбируемой поверхности в кишечнике больше, чем в желудке, поэтому абсорбция ЛС в кишечника более быстрая)

2) фильтрация ЛС тем выше, чем больше концентрация ЛС в месте введения

3) фильтрация ЛС тем выше, чем меньше толщина преодолеваемой биологической мембраны (толщина барьера в альвеолах легких значительно меньше, чем кожи, поэтому скорость абсорбции выше в легких). Необходимо отметить, что на скорость диффузии оказывают влияние площадь и состояние барьеров. Например, в порядке уменьшения представлены основные площади всасывающих поверхностей:

легкие > кишечник > желудок

Становится понятным тот факт, что при воспалительных заболеваниях этих органов скорость и полнота всасывания препаратов снижается, так как слизистая оболочка изменена патологическим процессом.

Важнейшей характеристикой физико-химических свойств веществ является наличие или отсутствие заряда, т.е. степень ионизации, в зависимости от которой классифицируют основные группы ЛС:

1 Лекарственные средства (электролиты – слабые кислоты или основания) с переменной степенью ионизации, зависящей от рН среды.

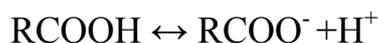
2 Лекарственные средства, не имеющие заряда вне зависимости от рН среды (легко проникают через биологические барьеры).

3 Лекарственные средства с постоянным зарядом (тубокурарин) вне зависимости от рН среды (практически не проникают через барьеры).

Все ЛС – слабые кислоты или слабые основания, имеющие свои значения константы ионизации. Если значение рН среды равно значению константы ионизации лекарства, то 50% его молекул будет находиться в ионизированном и 50% в неионизированном состоянии и среда для лекарства будет нейтральной.

В кислой среде (рН меньше константы ионизации), там где имеется избыток протонов, слабая кислота будет находиться в недиссоциированной форме (R-

COOH), т. е. будет связана с протоном – протонирована. Такая форма кислоты незаряжена и хорошо растворима в липидах. Если рН сместится в щелочную сторону (т. е. рН станет больше рК), то кислота начнет диссоциировать и лишится протона, перейдя при этом в непротонированную форму, которая имеет заряд и плохо растворима в липидах.



В щелочной среде, там где имеется дефицит протонов, слабое основание будет находиться в недиссоциированной форме (R-NH<sub>2</sub>), т. е. будет непротонировано и лишено заряда. Такая форма основания хорошо растворима в липидах и быстро абсорбируется. В кислой среде имеется избыток протонов и слабое основание начнет диссоциировать, связывая при этом протоны и образуя протонированную, заряженную форму основания.



Такая форма плохо растворима в липидах и слабо абсорбируется.

Следовательно, Абсорбция слабых кислот протекает преимущественно в кислой среде, а слабых оснований – в щелочной.

Особенности метаболизма слабых кислот (СК):

1) желудок: СК в кислом содержимом желудка неионизирована, а в щелочной среде тонкого кишечника она будет диссоциировать и молекулы СК приобретут заряд. Поэтому, абсорбция слабых кислот будет наиболее интенсивной в желудке.

2) в крови среда достаточно щелочная и всосавшиеся молекулы СК перейдут в ионизированную форму. Фильтр клубочков почек пропускает как ионизированные, так и неионизированные молекулы, поэтому, несмотря на заряд молекулы, СК будут выводиться в первичную мочу

3) если моча щелочная, то кислота останется в ионизированной форме, не сможет реабсорбироваться обратно в кровоток и выделится с мочой; мочи кислая, то лекарство перейдет в неионизированную форму, которая легко реабсорбируется обратно в кровь.

Особенности метаболизма слабых оснований: противоположно СК (абсорбция лучше в кишечнике; в щелочной моче подвергаются реабсорбции)

Таким образом, чтобы ускорить выведение из организма слабой кислоты мочу необходимо ощелачивать, а, чтобы ускорить выведение слабого основания, ее необходимо подкислить.

Движение веществ с переменной ионизацией в биосредах (лекарств первого типа) описывает уравнение Гендерсона-Гассельбальха:

$$\lg \frac{[\text{протонированной формы}]}{[\text{не протонированной формы}]} = \text{pKa} - \text{pH}$$

где pKa – константа ионизации (pH, при котором 50% молекул находятся в ионизированном состоянии).

Протонированные формы – молекулы, связанные с протонами водорода, избыток которых наблюдается в условиях кислой среды. Соответственно не протонированные формы молекул появляются в щелочной среде. Необходимо напомнить, что протонированные формы кислот и оснований имеют разную степень заряда: в кислой среде кислоты (принято обозначать А) заряда не имеют (НА), а основания (В) заряжены положительно (ВН<sup>+</sup>). В щелочных условиях кислоты приобретают отрицательный заряд (А<sup>-</sup>), а основания электрически нейтральны (В):



Известно, что у заряженных молекул и ионов появляется гидратная оболочка, придающая им гидрофильные свойства и снижающая способность диффундировать через липидный бислой. Увеличенные размеры молекулы не дают возможности пройти через мелкие водные поры слизистых оболочек (вещества не могут всасываться). Способность выводиться почками, наоборот, возрастает (почечные капилляры имеют большие водные поры). Липофильные же соединения подвергаются обратной реабсорбции в почечных канальцах.

Вывод из уравнения Гендерсона-Гассельбальха: всасывание кислот лучше осуществляется в кислой среде, оснований – в щелочной. Для ускорения почечной элиминации слабых кислот (там наблюдается обратное всасывание – реабсорбция)

мочу подщелачивают, а при выведении оснований мочу подкисляют. Необходимо заметить, что препарат в месте всасывания должен находиться в растворенном состоянии. Скорость растворения – важный фактор абсорбции. Кислоты и основания не очень хорошо растворяются в водной фазе, большей растворимостью обладают их соли. Поэтому производство препаратов в виде солей кислот – распространенное явление фармацевтической индустрии.

Лимитирующим фактором диффузии в водной и липидной фазах является также размер молекул. Крупные гидрофильные соединения не могут всосаться через слизистые оболочки из-за небольших размеров водных пор, «гигантские» липофильные вещества также испытывают трудности при всасывании. Стенка капилляра проницаема для большинства ЛС. Липофильные вещества, попадая в кровоток, «нуждаются» в растворении. Роль «растворителей» здесь выполняют альбумины, кислые  $\alpha$ 1-гликопротеины, липопротеины и глобулины плазмы крови. Связь препаратов с белками резко увеличивает размеры молекул и часто препятствует выходу их из сосудистого русла. Снижение липофильности при этом ограничивает их транспорт через мембраны. От степени связывания с биополимерами зависит величина эффекта – взаимодействовать с рецепторами способна лишь свободная фракция препарата.

Фильтрация осуществляется через поры клеточных мембран. Этот механизм пассивного всасывания идет без затраты энергии и осуществляется по градиенту концентрации. Характерен для гидрофильных веществ (например, атенолол, лизиноприл и др.), а также ионизированных соединений. Всасывание гидрофильных ионизированных веществ через эпителий слизистых оболочек ограничено. Эти соединения могут свободно входить и выходить из кровеносного русла по законам диффузии (везде, кроме мозга и плаценты). Выведение осуществляется почками.

Активный транспорт осуществляется с участием специфических транспортных систем клеточных мембран. В отличие от пассивной диффузии и фильтрации активный транспорт процесс энергозатратный и способен осуществляться против градиента концентрации. В данном случае несколько веществ могут конкурировать за один и тот же транспортный механизм. Способы

активного транспорта обладают высокой специфичностью, поскольку сформировались в процессе длительной эволюции организма для обеспечения его физиологических потребностей. Именно эти механизмы являются основными для осуществления доставки в клетки питательных веществ и выведения продуктов обмена.

Пиноцитоз (корпускулярная абсорбция или пенсабция) представляет также разновидность всасывания с затратой энергии, осуществление которого возможно против градиента концентрации. При этом происходит захват лекарственного вещества и инвагинация клеточной мембраны с образованием вакуоли, которая направляется к противоположной стороне клетки, где происходит экзоцитоз с высвобождением лекарственного соединения.

Основные детерминанты переноса ЛС

А) физико-химические свойства ЛС

Б) градиент концентрации

В) структура барьеров

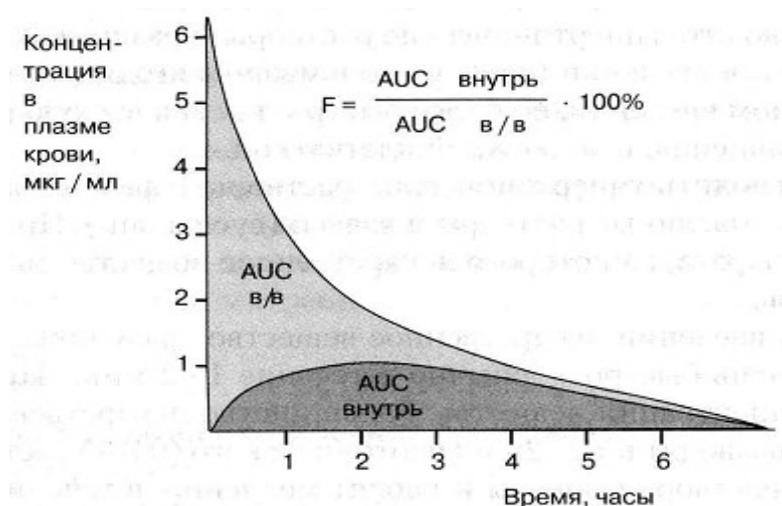
Г) скорость кровотока

### 1.1.2 Биодоступность

Системное действие вещества развивается только после его попадания в кровоток, откуда оно поступает в ткани. Показателем, отражающим этот процесс, является биодоступность. Необходимость введения этого понятия обусловлена тем фактом, что если препарат, предназначенный оказывать системное действие, применяется непарентерально, то в системный кровоток он попадет не полностью, конечной цели достигнет лишь какая-то его часть (процент)

Биодоступность (F) – величина (%), определяющая полноту и скорость поступления вещества в организм (системный кровоток) при внесистемных способах введения.

Для определения биодоступности лекарство вводят в вену (при в/в способе введения биодоступность вещества составляет 100%). Через определенные интервалы времени определяются концентрации вещества в плазме крови, затем строят кривую изменения концентрации вещества во времени. Затем ту же дозу вещества назначают внутрь, определяют концентрацию вещества в крови и также строят кривую. Измеряют площади под кривыми – AUC. Биодоступность – F – определяют как отношение AUC при назначении внутрь к AUC при внутривенном введении и обозначают в процентах (рисунок 1).



На практике величина биодоступности определяется отношением площади под фармакокинетической кривой «концентрация – время» при оральном приеме (AUC per os) к площади под кривой при внутривенном введении (AUC<sub>в/в</sub>) эквивалентных доз и выражается в долях или процентах.

В стенке кишечника ЛС может частично метаболизироваться местными ферментами эпителия. Оставшаяся доля вещества с кровью попадает в печень, подвергается уже печеночному метаболизму и/или билиарной экскреции. Процесс первого прохождения лекарственного вещества через печень принято называть пресистемной элиминацией либо эффектом первичного прохождения (first pass metabolism). Так, например, в портальную систему поступает около 78% верапамила, а в общий кровоток – лишь около 38%. Значит, 40% препарата разрушается при первом пассаже в печени.

Имеется несколько способов преодоления пресистемного метаболизма лекарств: изменение способа введения, увеличение разовой дозы лекарства, сокращение интервалов между приемами, а также создание так называемых пролекарств, которые подвергшись пресистемной элиминации, превращаются в активные метаболиты (пример – ингибиторы АПФ: эналаприл, периндоприл и др.). Детерминантами биодоступности, таким образом, являются:

- скорость всасывания;
- полнота всасывания;
- пресистемная элиминация.

Зачастую низкая биодоступность препарата, связанная с его неспособностью пройти через кишечную стенку, является его достоинством, позволяющим оказывать фармакотерапевтическое действие в просвете кишечника без системных побочных эффектов.

Ингаляционный способ введения обеспечивает поступление веществ в общий кровоток, минуя воротную систему. Однако, в ряде случаев лекарство может метаболизироваться тканью легких с образованием различных метаболитов. Различают относительную и абсолютную биодоступность. Если сравнивают данные внутривенного и вне сосудистого способов введения, речь идет об абсолютной биодоступности. Сравнение биодоступности исходных препаратов или одного лекарственного препарата в разных лекарственных формах для вне системного введения выявляет относительную биодоступность. Так, относительная биодоступность энтеральных способов введения в порядке убывания располагается следующим образом: сублингвальный>ректальный>пероральный.

Пресистемная элиминация зависит не только от препарата, но и от ряда факторов организма пациента и условий применения лекарства. На пресистемную элиминацию влияют взаимодействия с пищей и другими лекарственными средствами, скорость эвакуации из желудка, моторная функция кишечника, состояние функции печени и портального кровообращения. При нарушении функции печени (при циррозе), а также при развитии системы анастомозов между воротной веной и полыми венами (при портальной гипертензии) лекарственное

средство попадает в системный кровоток, минуя печень. При этом снижается эффект первого прохождения через печень, что может вести к передозировке лекарства несмотря на назначение терапевтической дозы.

## 1.2 Распределение лекарственных средств в организме

Ввиду того, что человек состоит из многочисленных компартментов, существует неравномерность распределения ЛС как универсальная особенность организма.

Попадая в общий кровоток, большинство лекарств достаточно легко проходят стенку капилляров, исключая связанные с белками фракции препарата. А вот дальнейший путь вещества определяется его физико-химическими свойствами, структурой барьеров, связью с рецепторами и скоростью кровотока.

Основными отсеками распределения являются:

- внеклеточное пространство (плазма, межклеточная жидкость);
- клетки (клеточная жидкость, мембраны органелл);
- жировая ткань, костная ткань (места депонирования ЛС).

Основные структуры, фиксирующие ЛС в организме:

- рецепторы (специфические и неспецифические);
- белки крови (альбумины, гликопротеиды);
- белки тканей;
- полисахариды межклеточной ткани (гиалуроновая, хондроитинсерная кислоты);
- нуклеопротеиды.

Детерминанты распределения:

Природа ЛС – чем меньше размеры молекулы и липофильнее ЛС, тем быстрее и равномернее его распределение.

Размер органов – чем больше размер органа, тем больше лекарственного средства может поступить в него без существенного изменения градиента концентраций

### 1.2.1. Объем распределения

Этот второй важнейший фармакокинетический параметр характеризует распределение препарата в организме. Объем распределения ( $V_p$ ) равен отношению общего содержания вещества в организме (ОСО) к его концентрации (С) в плазме крови или цельной крови. Объем распределения, как правило, не соответствует никакому реальному объему. Этот объем, необходимый для равномерного распределения вещества в концентрации, равной концентрации этого вещества в плазме крови или цельной крови.

$$V_p = \text{ОСО} / C \quad (3)$$

Объем распределения отражает долю вещества, содержащегося во внесосудистом пространстве. У человека массой тела 70 кг объем плазмы крови составляет 3 л, ОЦК – около 5,5 л, межклеточной жидкости – 12 л, общее содержание воды в организме около 42 л. Однако объем распределения многих лекарственных веществ гораздо больше этих величин. Например, если у человека массой тела 70 кг в организме содержится 500 мкг дигоксина, его концентрация в плазме крови составляет 0,75 нг/мл. Разделив общее содержание дигоксина в организме на его концентрацию в плазме крови, получим, что объем распределения дигоксина равен 650 л. Это более чем в 10 раз превышает общее содержание воды в организме. Дело в том, что дигоксин распределяется преимущественно в миокарде, скелетных мышцах и жировой ткани, так что его содержание в плазме крови невелико. Объем распределения лекарственных средств, активно связывающихся с белками плазмы крови (но не с компонентами тканей),

примерно соответствуют объему плазмы крови. Вместе с тем некоторые лекарственные средства содержатся в плазме крови преимущественно в связанной с альбумином форме, но имеют большой объем распределения за счет депонирования в других тканях.

### 1.3 Реакции метаболической трансформации

Метаболизм (биотрансформация) – это ряд биохимических изменений, которым подвергаются лекарственные средства, результатом является образование полярных водорастворимых веществ, которые выводятся из организма.

В неизменном виде выделяются лишь высокогидрофильные ионизированные соединения, средства для ингаляционного наркоза.

Биотрансформация большинства веществ происходит в печени, где обычно создаются высокие концентрации веществ. Кроме того, может происходить биотрансформация в легких, почках, стенке кишечника, коже и т.д.

Различают два основных вида биотрансформации:

#### *1) метаболическая трансформация*

Превращение веществ за счет окисления, восстановления и гидролиза. Окисление происходит, в основном, за счет микросомальных оксидаз смешанного действия при участии НАДФ, кислорода и цитохрома Р-450. Восстановление происходит под влиянием системы нитро- и азоредуктаз и т.п. Гидролизуют, обычно, эстерзы, карбоксилэстеразы, амидазы, фосфатазы и т.д.

Метаболиты, как правило, менее активны, чем исходные вещества, но иногда активнее них. Например: эналаприл метаболизируется в энаприлат, который оказывает выраженное гипотензивное действие. Однако, он плохо всасывается в ЖКТ, потому стараются вводить в/в.

Метаболиты могут быть токсичнее исходных веществ. Метаболит парацетамола – *N*-ацетил-*n*-бензохинонимин при передозировке вызывает некроз печени.

## 2) конъюгация

Биосинтетический процесс, сопровождающийся присоединением к лекарственному веществу или его метаболитам ряда химических группировок или молекул эндогенных соединений.

Процессы идут либо один за другим, либо протекают отдельно!

Различают также:

– *специфическую биотрансформацию.*

Отдельный фермент воздействует на одно или несколько соединений, проявляя при этом высокую субстратную активность. Пример: метиловый спирт окисляется алкогольдегидрогеназой с образованием формальдегида и муравьиной кислоты. Этиловый спирт также окисляется алкогольдегидрогеназой, но аффинитет этанола к ферменту значительно выше, чем у метанола. Поэтому этанол может замедлять биотрансформацию метанола и уменьшать его токсичность.

– *неспецифическую биотрансформацию.*

Под влиянием микросомальных ферментов печени (в основном, оксидазы смешанных функций), локализованных в гладкоповерхностных участках эндоплазматического ретикулула клеток печени.

В результате биотрансформации липофильные незаряженные вещества обычно превращаются в гидрофильные заряженные, поэтому легко выводятся из организма.

В ЭПР функционирует НАДФН-зависимая дыхательная цепь. Ее терминальным переносчиком является цитохром *P*-450 -мембрано-связанный липофильный фермент группы многоцелевых монооксигеназ (включают кислород в субстраты). Цитохром *P*-450 глубоко погружен в липидный бислой мембраны ЭПР и функционирует совместно с НАДФН-зависимой цитохром *P*-450-редуктазой (соотношение молекул цитохрома *P*-450 и редуктазы - 10:1). Цикл окисления

лекарственных средств при участии цитохрома P-450 состоит из следующих реакций:

Окисленный цитохром P-450 присоединяет лекарственное средство;

Комплекс "цитохром -лекарство" восстанавливается цитохром P-450-редуктазой, используя электрон НАДФ-H;

Восстановленный комплекс "цитохром P-450 -лекарство" связывается с молекулярным кислородом;

Происходит активация кислорода электроном НАДФ\*H;

На финальном этапе один атом кислорода включается в молекулу окисляемого лекарственного средства, второй освобождается в составе воды;

Цитохром P-450 регенерирует в исходную окисленную форму.

Суперсемейство цитохромов P-450 поражает своими почти неограниченными метаболическими возможностями. Оно включает более 300 клонированных вариантов цитохрома P-450, способных катализировать около 60 типов энзиматических реакций с сотнями потенциальных субстратов. В клетках человека обнаружено 12 семейств цитохрома P-450. В молекулах изоферментов одного семейства идентичны более 55 % аминокислот, в молекулах, принадлежащих к разным семействам, идентичны 40 % аминокислот.

Большинство реакций катализируют изоферменты цитохрома P-450 семейств 1, 2 и 3, из них основной изофермент для окисления лекарственных средств – цитохром P-450 3A.

Реакция окисления ксенобиотиков при участии цитохрома P-450 расщепляется с образованием свободных радикалов кислорода и токсических промежуточных продуктов (эпоксиды, N-, S-окиси, альдегиды). Свободные радикалы и активные интермедиаты, инициируя перекисное окисление мембранных липидов, вызывают некроз клеток, появление неоантигенов, тератогенный, эмбриотоксический эффекты, мутации, канцерогенез и ускорение старения. По этой причине не существует абсолютно безвредных ксенобиотиков.

Токсические продукты биотрансформации обезвреживаются конъюгацией с восстановленным глутатионом и ковалентным связыванием с альбуминами.

Повреждение молекулы альбумина не опасно для организма, так как этот белок синтезируется в печени со скоростью 10-16г в день и присутствует в высоких концентрациях в ЭПР.

Ксенобиотики в процессе окисления могут разрушать цитохром Р-450. Такие вещества получили название "суицидные субстраты".

Свойствами "суицидных субстратов" обладают четыреххлористый углерод, фторотан, парацетамол, преобразуемые цитохромом Р-450 в свободные радикалы. Их эффект можно рассматривать не только как токсический, но и как защитный - элиминируются молекулы цитохрома Р-450, генерирующие реакционноспособные метаболиты.

Реакции восстановления характерны для альдегидов, кетонов и карбоновых кислот. В ряде случаев восстановление и окисление катализируются одним и тем же ферментом и являются обратимыми (восстановление-окисление продукта метаболизма спирта этилового -уксусного альдегида). Восстанавливаются окисленные метаболиты лекарств -кетоны и карбоновые кислоты (фенамин превращается в фенилизопропанол через стадию фенилацетона).

Ароматические соединения, содержащие нитрогруппу, подвергаются нитроредукции. Промежуточные продукты этой реакции нитрозо- и гидроксиламино соединения. В печени функционируют микросомальная и цитоплазматическая нитроредуктазы, в кишечнике бактериальная нитроредуктаза.

Лекарственные средства с азогруппой восстанавливаются в первичные амины в микросомах печени и кишечной микрофлорой, например, салазопиридазин, применяемый для терапии неспецифического язвенного колита, расщепляется по азосвязи с освобождением сульфамида и 5-аминосалициловой кислоты.

Гидролиз необходим для биотрансформации лекарственных средств, имеющих строение сложных эфиров и замещенных амидов.

Происходит в цитозоле и ЭПР эпителия кишечника и гепатоцитов, а также в крови при участии эстераз и амидаз. При гидролизе молекулы лекарственных средств распадаются на фрагменты, один из которых - кислотный или спиртовый может проявлять фармакологическую активность.

В медицине используют пролекарства, активируемые гидролазами организма, например, левомицетина стеарат, не обладающий горьким вкусом левомицетина, в кишечнике освобождает активный антибиотик. Растворимый препарат для инъекций левомицетина сукцинат образует левомицетин под влиянием гидролаз тканей.

Наибольшее значение имеет *глюкуронирование* - присоединение активированной уридиндифосфатом (УДФ) глюкуроновой кислоты к алифатическим, ароматическим спиртам, карбоновым кислотам, веществам с аминогруппой и сульфгидрильной группой (рисунок 2).

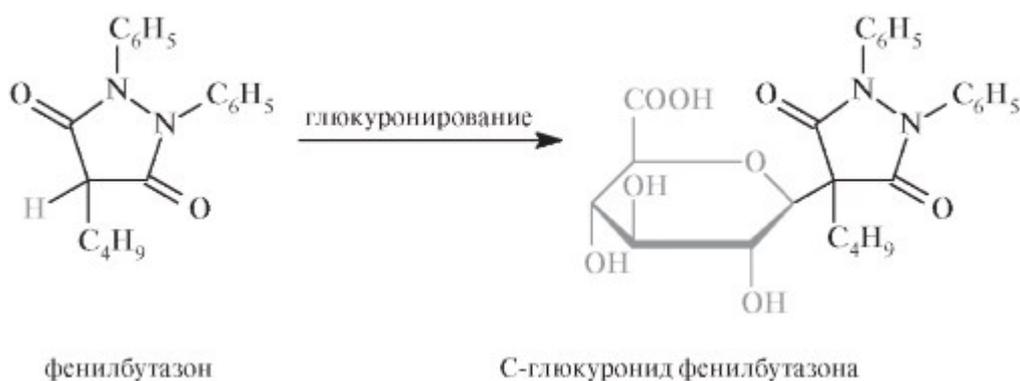


Рисунок 2 – Реакция глюкуронирования

Глюкуронирование катализирует УДФ-глюкуронилтрансфераза. Этот фермент функционирует в ЭПР и цитозоле клеток печени, почек, кишечника, кожи. О-,N- и S-глюкурониды хорошо растворяются в воде и подвергаются экскреции с мочой и желчью. Глюкурониды, экскретируемые с желчью, в кишечнике под влиянием фермента бактерий (β-глюкуронидазы превращаются в исходные липофильные вещества и повторно всасываются в кровь, что дает начало энтерогепатической циркуляции (сердечные гликозиды наперстянки, левомицетин).

*Сульфатирование* представляет собой перенос неорганического сульфата от 3"-фосфоаденозил-5"-фосфосульфата на гидроксил алифатических спиртов и фенолов при участии фермента цитозоля -сульфотрансферазы.

Некоторые лекарственные средства в малых дозах образуют сульфоконъюгаты, в больших дозах -глюкурониды.

При *ацетилировании* уксусная кислота ацетилкоэнзима *A* присоединяется к аминам, гидразинам, сульфаниламидам. Реакция катализируется ацетилтрансферазой цитозоля клеток. Ацетилированные метаболиты плохо растворяются в воде и элиминируются медленно.

*Метилирование* – перенос метила от S-аденозилметионина лекарственного средства под влиянием метилтрансферазы. Это единственная реакция, которая не сопровождается образованием полярных метаболитов.

#### **1.4 Индивидуальные особенности биотрансформации**

Особенностью человека является относительно раннее появление в онтогенезе ферментных систем, обеспечивающих метаболизм лекарственных средств. Система ферментов печени начинает функционировать в гестационном периоде (6-8 недель развития). Биотрансформацию осуществляет также плацента. К моменту рождения в печени могут окисляться многие химические соединения. Однако активность ферментов биотрансформации у новорожденных составляет только от 20 % до 80 % активности у взрослых. Так, скорость гидроксилирования анилина и деметилирования морфина достигает от 30 % до 40 % скорости, регистрируемой у взрослых. Конъюгация с глюкуроновой и серной кислотами полностью развивается только к концу первого года жизни ребенка.

У новорожденных отмечаются качественные отличия в характере биотрансформации. Функционирует атипичный изофермент цитохрома P-450 3A7, преобладают реакции метилирования (теофиллин превращается в кофеин).

В пожилом возрасте биотрансформация лекарственных средств (анаприлин, транквилизаторы) замедляется вследствие снижения массы печени, перестройки ее структуры, накопления в гепатоцитах липофусцина, ухудшения печеночного

кровотока. Возможно качественное изменение реакций биотрансформации у пожилых людей. Известно, что у лиц молодого возраста преобладает ацелирование изониазида, а у пожилых людей – окисление.

У животных-самцов в печени выше содержание цитохрома Р-450, поэтому реакции биотрансформации протекают быстрее, чем у самок. Мужские половые гормоны – андрогены обладают свойствами индукторов метаболизма, женские половые гормоны – эстрогены и гестагены действуют как ингибиторы. Кастрация самцов замедляет биотрансформацию, а введение тестостерона этим животным приводит к восстановлению нормальной скорости реакций метаболизма.

При беременности биотрансформация ряда лекарственных средств (дифенин, гидрокортизон) замедляется, так как гормоны прогестерон и прегнандиол ингибируют цитохром Р-450 и глюкуронилтрансферазу (следует учитывать пониженное содержание альбуминов в крови беременных, увеличение у них объема распределения лекарств, усиление почечной экскреции).

При голодании окисление лекарственных средств тормозится, так как возникает дефицит цитохрома Р-450 и микросомальных белков, изменяется структура ЭПР печени. Напротив, реакции глюкуронирования при безбелковой диете усиливаются. Недостаток в пищевом рационе липотропных веществ – метионина, холина, цианокобаламина сопровождается угнетением биотрансформации из-за ожирения печени. Ненасыщенные жирные кислоты, витамины А, В<sub>1</sub>, С и Е стимулируют биотрансформацию. Углеводы повышают глюкуронирование, серосодержащие аминокислоты – сульфатирование.

В составе табачного дыма индукторами метаболизма являются полициклические углеводороды и кадмий, ингибиторами – окись углерода, акролеин и синильная кислота.

Существенные нарушения биотрансформации возникают при патологии печени. У больных гепатитом и циррозом уменьшается активность цитохрома Р-450 и систем конъюгации, ухудшается белковосинтетическая функция печени, формируются портокавальные анастомозы (между воротной и нижней полых венами).

Возможны индивидуальные колебания скорости биотрансформации, обусловленные генетическими различиями активности ферментов. Мутация изофермента цитохрома P-450 2D6 тормозит детоксикацию психотропных и противоаритмических средств. Хорошо известны ситуации, когда проявляются различия активности ацетилтрансферазы. При лечении туберкулеза изониазидом (гидразид изоникотиновой кислоты) у части больных не появляются побочные эффекты, другие пациенты жалуются на головную боль, головокружение, тошноту, рвоту, боль за грудиной, раздражительность, бессонницу, тахикардию, полиневрит. Побочное действие изониазида связано с тем, что его доза оказалась завышенной вследствие недостаточного ацетилирования в печени.

Различают медленных, средних и быстрых инактиваторов изониазида. Скорость ацетилирования мало сказывается на результатах лечения туберкулеза, но отражается на выраженности побочных эффектов. Медленным инактиваторам изониазид назначают в уменьшенной дозе, в комбинации с витамином B<sub>6</sub>.

Регистрируется корреляция между медленным ацетилированием и заболеванием раком мочевого пузыря, между быстрым ацетилированием и развитием рака прямой кишки.

Различия в скорости ацетилирования установлены для противоаритмического средства новокаинамида, вазодилатора апрессина. Соотношение людей с различной активностью ацетилтрансферазы неодинаково в этнических группах населения. Медленными инактиваторами изониазида являются 5 % эскимосов, 45 % американцев, 50 % жителей Западной Европы и Индии, от 5 % до 10 % японцев.

## 1.5 Последствия биотрансформации лекарственных средств

В результате биотрансформации не только изменяются химическое строение и активность лекарственных средств, но и сами лекарства оказывают значительное влияние на функцию ферментов их метаболизма. Индукторы ускоряют биотрансформацию, а ингибиторы ее замедляют.

В настоящее время известно более 300 лекарственных средств со свойствами индукторов, как правило, это липофильные вещества с длительным периодом полуэлиминации: фенобарбитал, противоэпилептические препараты (бензонал, дифенин, карбамазепин), транквилизаторы, глюкокортикоиды, анаболические стероиды, тестостерон, клотримазол, антибиотики (гризеофульвин, рифампицин). Индукторы типа фенобарбитала (противоэпилептические средства, транквилизаторы) повышают синтез нуклеиновых кислот, белка, ферментов, мембранных фосфолипидов, вызывают пролиферацию мембран ЭПР, стабилизируют лизосомы. Индукторы типа полициклических углеводов (входят в состав сигаретного дыма, образуются в пережаренном мясе) не увеличивают содержание компонентов ЭПР.

Индукторы стимулируют синтез определенных изоферментов цитохрома P-450, например, противоэпилептические средства, глюкокортикоиды, клотримазол и рифампицин активируют изофермент 3A4. Индукции подвергаются также ферменты конъюгации – глюкуронилтрансфераза и глутатион-5-трансфераза. Скорость биотрансформации при действии индукторов возрастает от 2 до 4 раз.

Индукторы применяют для ускорения биотрансформации токсических эндогенных веществ и ксенобиотиков, образующих безопасные метаболиты. Показания для лечебно-профилактического назначения индукторов (фенобарбитал, бензонал) следующие:

Резус-конфликт (активируется глюкуронилтрансфераза, что увеличивает глюкуронирование билирубина – продукта метаболизма гемоглобина);

Наследственные гипербилирубинемии, когда в кровь поступает свободный липофильный билирубин, токсичный для ЦНС (индукторы для активации глюкуронилтрансферазы назначают беременной женщине и затем – новорожденному);

Гипервитаминоз Д, тиреотоксикоз, гиперкортицизм (синдром Кушинга), эндогенные интоксикации (ожоговая болезнь, лучевая болезнь, травмы, почечная недостаточность, острая кишечная непроходимость, сепсис);

Аллергические состояния;

Хронические отравления ксенобиотиками, включая наркомании;

Ишемия печени при оперативных вмешательствах и сердечной недостаточности.

При применении индукторов необходимо учитывать их побочное действие. Фенобарбитал снижает у плодов и новорожденных детей содержание половых гормонов, вызывает задержку полового развития и нарушает формирование головного мозга.

Отрицательное значение индукции - ускорение метаболизма эндогенных веществ (витаминов D, K, фолиевой кислоты, стероидных гормонов), привыкание и несовместимость с препаратами, имеющими метаболический клиренс.

Индукторы цитохрома P-450 могут стимулировать продукцию токсических метаболитов. Типы индукторов представлены в таблице 1 [7]. Это сопровождается повреждением мембран гепатоцитов и других клеток организма свободными радикалами и электрофильными интермедиатами, образующими ковалентные связи с белками, нуклеиновыми кислотами и липидами. В итоге активируется перекисное окисление липидов, появляются неоантигены, усиливаются мутагенез и канцерогенез.

Таблица 1 – Некоторые индукторы цитохрома P-450

Изоформы цитохрома P-450	Индукторы	Механизм индукции	Эндогенный лиганд	Отношение к канцерогену
1A1, 1A2, 1B1	Полициклические	Ah-рецептор	Неизвестен	Промотор

Продолжение таблицы 1

	ароматические углеводороды, хлорированные бифенилы и др.			
2В, 3А, 2С6	Фенобарбитал, хлорированные бифенилы и др.	Неизвестен	Неизвестен	Промотор
4А	Пролифераторы пероксисом	Рецептор пролифераторов пероксисом	Неизвестен	Промотор

Ингибиторы обратимо или необратимо уменьшают активность ферментов метаболизма. Свойствами ингибиторов цитохрома Р-450 и глюкуронилтрансферазы обладают некоторые антидепрессанты, противоаритмическое средство хинидин, блокатор Н<sub>1</sub>-рецепторов гистамина циметидин, препараты женских половых гормонов, гормональные противозачаточные средства, противоопухолевые препараты, антибиотики левомицетин и эритромицин.

Антихолинэстеразные средства, снижая активность псевдохоллинэстеразы, усиливают фармакологические эффекты местных анестетиков (новокаин, дикаин) и других сложных эфиров. Ингибитор альдегиддегидрогеназы тетурам пролонгирует токсическое действие уксусного альдегида. Этот эффект используют для сенсibiliзирующей терапии хронического алкоголизма.

Ингибирование ферментов метаболизма может становиться причиной серьезных осложнений терапии. Циметидин, замедляя инактивацию антикоагулянтов непрямого действия, повышает вероятность кровотечений. Левомицетин потенцирует гипогликемию у больных сахарным диабетом, получающих глибенкламид. Блокатор ксантинооксидазы аллопуринол может вызывать тяжелую интоксикацию азатиоприном и меркаптопурином.

## 1.6 Элиминация

Выведение лекарственных веществ из организма – заключительный этап фармакокинетических процессов.

Под элиминированием следует понимать совокупность всех процессов метаболизма и выведения, которые приводят к снижению содержания активной формы лекарственного вещества в организме и его концентрации в плазме крови.

Два основных органа, в которых осуществляется элиминация лекарств – это почки и печень. В почках элиминация осуществляется, главным образом, путем экскреции. В печени элиминация лекарств осуществляется путем биотрансформации исходного вещества в один или несколько метаболитов и путем экскреции неизмененного вещества с желчью.

К другим органам, элиминирующим лекарства, относятся легкие, кровь, мышцы и любые другие органы, где вещества подвергаются метаболизму или могут выводиться.

Элиминации подвергается только та часть вещества, которая находится в крови, и именно эту элиминацию отражает клиренс (Cl).

Клиренс – количество плазмы крови, очищаемое от вещества в единицу времени.

Различают почечный, печеночный и общий клиренс.

Клиренс зависит от состояния ферментных систем печени и интенсивности печеночного кровотока. Для элиминации препарата с быстрым метаболизмом в печени местного анестетика лидокаина основное значение имеет печеночный кровоток.

При повторном применении лекарственных средств в биофазе циторцепторов создается равновесное состояние, когда количество поступающего препарата равно количеству элиминируемого. При равновесном состоянии концентрация колеблется в небольших пределах, а фармакологические эффекты проявляются в полной мере. Чем короче период полуэлиминации, тем скорее достигается равновесная

концентрация, и тем больше разница между максимальной и минимальной концентрациями. Обычно равновесное состояние наступает через 3-5 периодов полуэлиминации.

Почечный клиренс отражает скорость очищения от вещества определенного объема плазмы в единицу времени. Частное от деления количества вещества в моче, появившегося в ней за время исследования на площадь под кривой концентрации вещества в плазме за то же время. Если вещество элиминируется путем фильтрации, то почечный клиренс не может превышать скорость клубочковой фильтрации (127мл/мин у взрослого мужчины). Если почечный клиренс превышает эту величину (пенициллин 480мл/мин), значит ЛВ еще и активно секретируется в почечные канальцы.

При постоянной концентрации вещества в плазме крови почечный клиренс –  $Cl$  определяется так:

$$Cl = (V_u \times C_u) / C_p \text{ [мл/мин]}, \quad (4)$$

где  $C_u$  и  $C_p$  – концентрация вещества в моче и плазме крови, соответственно.

$V_u$  – скорость мочеотделения.

*Общий клиренс*  $Cl_T$  определяется по формуле:

$$Cl_T = V_d \times k_{el}, \quad (5)$$

Общий клиренс показывает, какая часть объема распределения освобождается от вещества в единицу времени.

Для того чтобы на основании клиренса судить о скорости удаления вещества не только из крови, но и из организма в целом, необходимо соотнести клиренс со всем тем объемом, в котором находится данное вещество, – то есть с (объемом распределения). Так, если  $V_p = 10$  л, а  $Cl = 1$  л/мин, то за одну минуту удаляется 1/10 общего содержания вещества в организме. Эта величина называется константой скорости элиминации  $k$ . *Константа скорости элиминации* - часть от концентрации в крови, удаляемая за единицу времени (вычисляется в %).

Умножая  $k$  на общее содержание вещества в организме, можно для любого момента времени получить абсолютное значение скорости элиминации:

$$\text{Скорость элиминации} = k \times OCO = Cl \times C, \quad (6)$$

где ОСО – общее содержание вещества в организме,

С – сывороточная концентрация вещества в данный момент времени.

Это уравнение справедливо для любых процессов, подчиняющихся кинетике первого порядка. Из него следует, что скорость элиминации в каждый момент пропорциональна общему количеству вещества.

Напротив,  $T(1/2)$  не связан с  $C_1$  линейной зависимостью.

$$T(1/2) = (0,693 \times V_p) / C_1, \quad (7)$$

От  $V_p$  зависит эффективность гемодиализа при отравлении. Если  $V_p$  большой (например, у трициклических антидепрессантов; у дезипрамина он превышает 1500 л), то даже применение диализаторов с высоким клиренсом не может существенно ускорить процесс выведения отравляющего вещества.

Период полувыведения ( $T 1/2$ ) – это время необходимое для снижения концентрации лекарства в плазме крови в процессе элиминации на половину от исходной.

*Период полуэлиминации* - время, за которое концентрация в крови снижается наполовину ( $T 1/2$ ); Пример: в вену введено вещество А в дозе 10 мг. Константа скорости элиминации = 0,1 / ч. Через час в плазме останется 9 мг, через два часа – 8,1 мг.

Элиминация вещества зависит также от степени его связывания с белками плазмы. Изменение этого связывания может приводить к значительным сдвигам коэффициента экстракции (это справедливо лишь для веществ, которые элиминируются только в свободном виде). То, насколько сильно связывание вещества с белками влияет на элиминацию, определяется соотношением между сродством вещества к белкам плазмы, с одной стороны, и к системам удаления вещества - с другой. Так, почечные канальцевые системы транспорта анионов обладают высоким сродством ко многим лекарственным веществам, и поэтому эти

вещества быстро удаляются, даже если значительная часть их пребывает в связанном виде.

Другой пример – чрезвычайно эффективная элиминация печенью пропранолола, несмотря на его высокое сродство к белкам плазмы.

В то же время вещества с низким коэффициентом экстракции могут элиминироваться только в свободном виде.

Элиминация первого порядка.

Термин «первого порядка» обозначает, что скорость элиминации пропорциональна концентрации вещества, то есть, чем выше концентрация тем большее количество вещества будет элиминировано в единицу времени. По мере снижения концентрации понижается и количество выводимого вещества в единицу времени. В результате концентрация лекарства в плазме крови снижается во времени экспоненциально.

Лекарственные вещества с кинетикой элиминации первого порядка (а это большинство лекарственных веществ при их применении в терапевтических дозах) характеризуются постоянной величиной периода полувыведения, что может быть использовано для определения времени в течение которого лекарственное вещество может быть полностью удалено из организма. Можно легко подсчитать, что для этого необходимо время равное 4-5 периодам полувыведения.

Элиминация нулевого порядка.

Термин «нулевой порядок» обозначает, что скорость элиминации постоянна (в единицу времени элиминируется определенное одинаковое количество вещества) и не зависит от концентрации вещества. Как результат этого концентрация вещества в плазме будет понижаться линейно во времени. Кинетика элиминации нулевого порядка встречается относительно редко, например, в тех случаях, если вводимая доза лекарства превышает возможности ферментов, принимающих участие в элиминировании лекарственного средства (рисунок 3). Такая ситуация возникает при введении в организм, например, этанола, использовании высоких терапевтических или токсических доз ацетилсалициловой кислоты, противоэпилептического средства фенитоина.

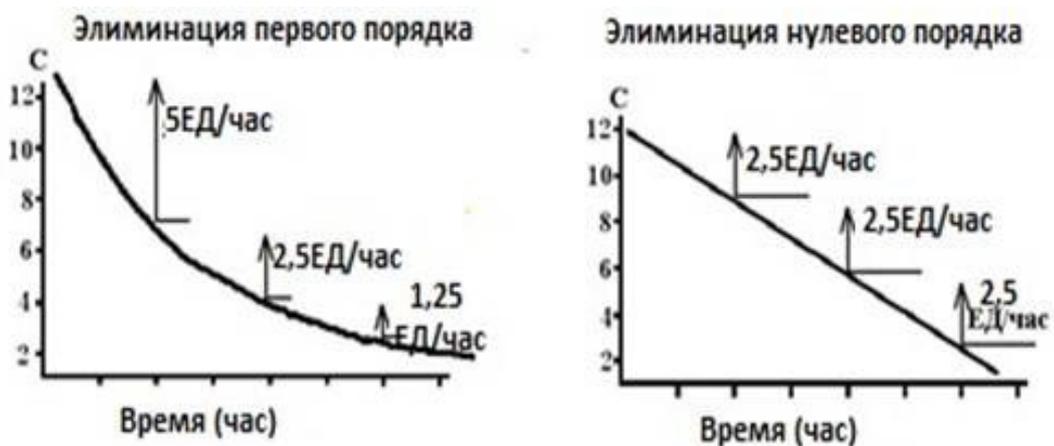


Рисунок 3 – Кинетика элиминации

В случае кинетики нулевого порядка понятие периода полуэлиминации утрачивает свой смысл – этот параметр изменяется непрерывно, вместе с изменением концентрации лекарственного вещества в крови.

## Контрольные вопросы по изучаемому разделу

- 1 Характеристика переноса лекарственных средств через биологические барьеры.
- 2 Основные структуры плазматической мембраны клеток.
- 3 Факторы, влияющие на всасывание лекарственных средств.
- 4 Объясните, каким образом кислотность желудочного сока влияет на всасывание лекарств-кислот и лекарств-оснований? Какие из них лучше всасываются в желудке?
- 5 Классификация лекарственных средств в зависимости от степени ионизации.
- 6 Распределение лекарственных средств и связь с белками плазмы крови.
- 7 Основные факторы, влияющие на перенос лекарств в организме.
- 8 Водная диффузия и диффузия в липидах (закон Фика).
- 9 Биодоступность лекарственных средств. Факторы, влияющие на процесс биодоступности.
- 10 Особенности всасывания слабых кислот и оснований.
- 11 Связывание лекарственного вещества с рецептором.
- 12 Биотрансформация лекарственных средств: реакции I фазы (окисление, восстановление, гидролиз)
- 13 Биотрансформация лекарственных средств: реакции II фазы (конъюгация).
- 14 Биотрансформация лекарственных средств, ее биологический смысл, основная направленность и влияние на активность лекарств. Основные фазы метаболических превращений лекарств в организме.
- 15 Пресистемный метаболизм лекарственных средств («эффект первого прохождения»).
- 16 Пути преодоления пресистемного метаболизма лекарственных средств.
- 17 Характеристика суперсемейства цитохромов P-450.
- 18 Последствия биотрансформации лекарственных средств.

19 Выведение лекарственных средств: механизмы и органы, участвующие в выведении лекарственных средств.

20 Пути и механизмы выведения лекарств из организма.

21 Константа элиминации, ее сущность, размерность, связь с другими фармакокинетическими параметрами.

22 Элиминация первого порядка.

23 Элиминация нулевого порядка.

## 2 Общие вопросы фармакодинамики

Фармакодинамика состоит из первичной и вторичной фармакологических реакций. Первичная фармакологическая реакция – взаимодействие лекарственного средства с циторецепторами. Взаимодействие с циторецепторами необходимо для развития вторичной фармакологической реакции в виде изменений метаболизма и функций клеток.

Одна и та же первичная фармакологическая реакция может приводить к различным вторичным изменениям. Например, активация  $\alpha$ -адренорецепторов норэпинефрином вызывает расширение зрачков и сужение сосудов.

### 2.1 Механизмы действия лекарственных веществ

Механизмы действия лекарственных веществ - это способы, которыми вещества вызывают фармакологические эффекты. К основным механизмам действия лекарственных веществ относят:

- 1 Физический.
- 2 Механизм прямого химического взаимодействия.
- 3 Мембранный (физико-химический).
- 4 Ферментативный (биохимический).
- 5 Рецепторный.

**Физический механизм действия.** Действие лекарственного вещества связано с его физическими свойствами. Например, уголь активированный специально обработан, в связи с чем обладает большой поверхностной активностью. Это позволяет ему абсорбировать газы, алкалоиды, токсины и др.

**Прямое химическое взаимодействие.** Это достаточно редкий механизм действия ЛС, суть которого заключается в том, что ЛС непосредственно взаимодействует с молекулами или ионами в организме. Таким механизмом действия обладает, например, препарат унитиол, относящийся к группе антидотов. В случае отравления тиоловыми ядами, в том числе солями тяжелых металлов, унитиол вступает с ними в прямую химическую реакцию, в результате чего образуются нетоксичные комплексы, которые выводятся из организма с мочой. Таким образом действуют и антациды, вступающие в прямое химическое взаимодействие с соляной кислотой, понижая кислотность желудочного сока.

**Мембранный (физико-химический) механизм.** Связан с влиянием ЛС на токи ионов ( $\text{Na}^+$ ,  $\text{K}^+$ ,  $\text{Cl}^-$  и др.), определяющих трансмембранный электрический потенциал. По такому механизму действуют средства для наркоза, антиаритмические препараты, местные анестетики и др.

**Ферментативный (биохимический) механизм.** Этот механизм определяется способностью некоторых ЛС оказывать активирующее или угнетающее влияние на ферменты. Арсенал ЛС с таким механизмом действия весьма широк. Например, антихолинэстеразные препараты, ингибиторы моноаминооксидазы, блокаторы протонной помпы и др.

**Рецепторный механизм.** В организме человека существуют высокоспецифичные биологически активные вещества (медиаторы), которые взаимодействуют с рецепторами и изменяют функции тех или иных органов или тканей организма.

### 2.1.1 Особенности рецепторного механизма связывания лекарственного средства

Для возникновения взаимодействия между лигандом и биорецептором необходимо, чтобы они обладали комплиментарностью, то есть между ними должно существовать определенное сродство, или аффинитет (соответствие размеров, пространственной конфигурации, наличие противоположных зарядов и т. д.). Например, положительному заряду экзогенного лиганда должен соответствовать отрицательный заряд рецептора, а неполярные радикалы вещества могут связываться с гидрофобными участками рецептора.

Среди физико-химических свойств лекарственных веществ, влияющих на их взаимодействие с рецепторами, следует выделить величину молекулы, в зависимости от которой вещество может взаимодействовать со всем рецептором или с его составной частью. От величины молекулы лекарственного вещества зависит и кинетика проникновения его через биологические мембраны. Обычно с увеличением размера молекулы повышается ее гибкость и возможность образования ван-дер-ваальсовых связей с макромолекулярным партнером (рисунок 4). Кроме того, важное значение имеет стереохимия молекулы лекарственного вещества. От того, в какой изомерной форме находится лекарственное вещество, зависит его фармакологическая активность. Причем нужно иметь в виду: чем жестче конформация молекулы рецептора, тем сильнее различие в действии стереоизомеров.

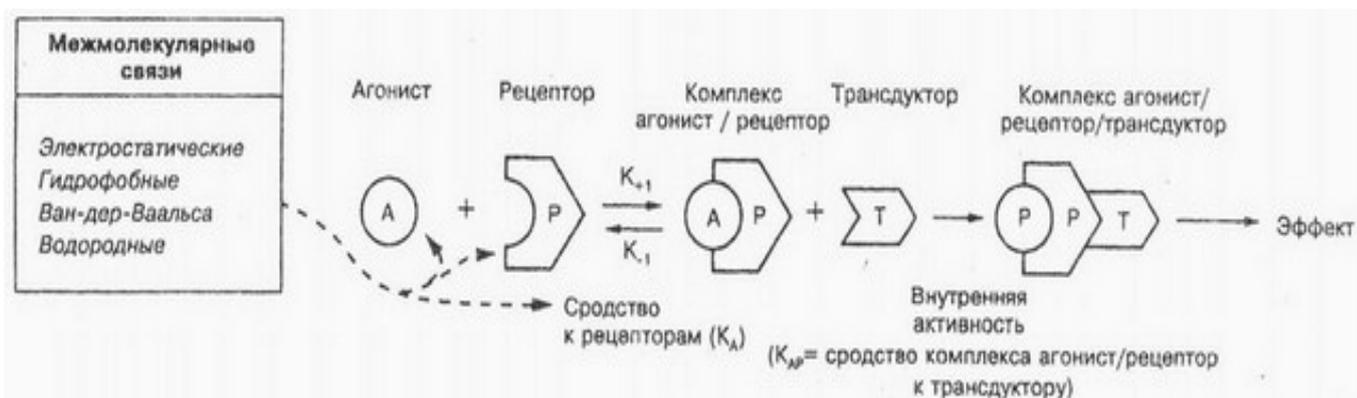


Рисунок 4 – Связь лекарственного вещества и рецептора

Имеется два вида мембранных рецепторов – ионные каналы и рецепторы, связанные с G-белком (рисунок 5).

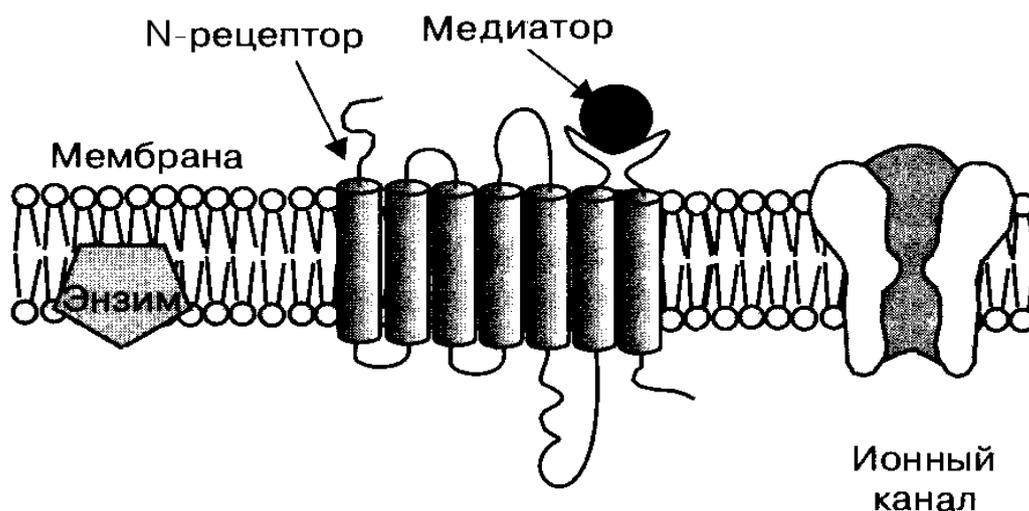


Рисунок 5 – Виды мембранных рецепторов

Взаимодействие лекарственное вещество – рецептор осуществляется за счет межмолекулярных связей. Вначале вещество притягивается к рецептору с помощью электростатических сил, а при наличии комплиментарности – образует с рецептором связи при помощи физических и физико-химических взаимодействий (характерно для лекарственных веществ, которые экскретируют из организма в неизменном или малоизмененном виде) или химических взаимодействий (присуще для соединений, которые подвергаются в организме химическим превращениям). Самые слабые ван-дер-ваальсовы силы принимают участие в определении специфичности

взаимодействия лекарственного вещества с биохимическими реактивными системами. Водородные связи участвуют в процессах узнавания и фиксации вещества (лиганда) к биоструктурам. Ионные связи возникают в тех случаях, когда лекарственные вещества содержат катионную или анионную группу, а противоположные структуры находятся в биорецепторах. Часто ионные связи образуются на первых ступенях фармакологической реакции между веществами и рецепторами. В подобных случаях действие лекарства носит обратимый характер. Важное значение имеет образование координационных ковалентных связей. С их участием протекают взаимодействия алкилирующих агентов с биосубстратами, а также лекарств и антидотов с металлами при образовании стабильных комплексов-хелатов, например, унитиола с мышьяком или тетацин-кальция со свинцом. Действие таких веществ носит необратимый характер.

Кроме того, существует гидрофобное взаимодействие. Хотя энергия его связей мала, взаимодействие большого числа длинных алифатических цепей приводит к возникновению стабильных систем. Гидрофобные взаимодействия играют определенную роль в стабилизации конформаций биополимеров и образовании биологических мембран.

Аминокислотные остатки в белковой молекуле-рецепторе содержат полярные и неполярные группировки, которые детерминируют образование полярных и неполярных связей между ними и лекарственными веществами. Полярные группы (-ОН, -NH, COO-, -N<sub>3</sub>H =, =O) обеспечивают образование, главным образом, ионных и водородных связей. Неполярные группы (водород, метильные, циклические радикалы и др.) образуют гидрофобные связи с низкомолекулярными лекарственными веществами.

Таким образом, взаимодействие лекарственных веществ со специфическими рецепторами может осуществляться за счет различных химических связей, имеющих неодинаковую прочность. Так, примерная прочность курареподобных веществ с холинорецепторами для электростатического (ионного) взаимодействия составляет 5 ккал/моль, ион-дипольного – 2-5 ккал/моль, диполь-дипольного – 1-3 ккал/моль, водородных связей – 2-5 ккал/моль, ван-дер-ваальсовых связей – 0,5

ккал/ моль, гидрофобных связей – 0,7 ккал на одну  $\text{CH}_2$  -группу. Уменьшение прочности связи в зависимости от расстояния между атомами для электростатического взаимодействия составляет  $r^{-2}$ , ион-дипольного –  $r^{-3}$ , диполь-дипольного –  $r^{-4}$ , водородных связей –  $r^{-4}$ , ван-дер-ваальсовых связей –  $r^{-7}$ . Такого рода связи могут нарушаться, что обеспечивает обратимость действия лекарственных веществ. Более прочными являются ковалентные связи, которые обеспечивают длительное и часто необратимое действие веществ, например, алкилирующих противоопухолевых препаратов. Большинство лекарственных веществ соединяется с рецепторами обратимо. При этом, как правило, характер соединения весьма сложен: в нем могут участвовать одновременно ионные, диполь-дипольные, ван-дер-ваальсовые, гидрофобные и другие виды связи, что во многом определяется комплиментарностью вещества и рецептора и, соответственно, степени их сближения между собой.

Прочность связывания вещества с рецепторами обозначают термином «аффинитет». Вещества, действующие на одни и те же рецепторы, могут обладать по отношению к ним разной степенью аффинитета. При этом вещества с более высоким аффинитетом могут вытеснять вещества с меньшим аффинитетом из соединения с рецепторами. Для определения равновесного состояния между «окупированными» рецепторами (DR), свободными рецепторами и свободным веществом (D) используется константа диссоциации (K D), которую определяют по следующей формуле:

$$K D = [D] \times [R] / [DR], \quad (8)$$

Разнообразие химических связей взаимодействия и их неодинаковая прочность, или аффинитет между лигандами и биорецепторами объясняется сложной структурой лекарственных веществ, содержащих различные по реакционной способности радикалы и имеющих многомерную объемную форму, а также сложностью процессов взаимодействия, протекающих зачастую в несколько

этапов (фаз): образование комплекса лекарственное вещество - рецептор; внутримолекулярная группировка; диссоциация комплекса.

Таким образом, фармакологический эффект могут вызывать только вещества с выраженным сродством к биорецептору. Выраженность эффекта зависит от концентрации лекарственного вещества и общего числа рецепторов.

Если вещества обладают достаточной внутренней активностью, то их называют агонистами. Под внутренней активностью понимают способность агонистов вызвать биологический эффект путем изменения конформации рецепторов, т. е. способность лиганда активировать рецептор. Это явление рассматривается как сродство комплекса агонист-рецептор к трансдуктору, превращение внешних сигналов во внутренние получило название трансдукции. Внутриклеточная передача сигнала лежит в основе таких процессов, как сокращение мышечных волокон, клеточное деление, пролиферация, дифференциация и др. В настоящее время установлено, что ко многим веществам (гормонам, биоактивным пептидам, нуклеотидам, стероидам, низкомолекулярным биорегуляторам и др.) клетка имеет специфичные рецепторы. В результате взаимодействия указанных веществ с этими специфичными рецепторами образуются вторичные мессенджеры (посредники), которые запускают каскад биохимических реакций.

Существует понятие «частичные агонисты» – лекарственные вещества, которые, связываясь с рецепторами, не дают максимального эффекта. Это непонятное явление предположительно объясняется неполной (меньшей) зависимостью сродства комплекса лекарственное вещество – рецептор к трансдуктору. Например, частичный агонист опиатных рецепторов налорфин действует аналогично полному агонисту этих рецепторов морфину, хотя и слабее последнего. В то же время при совместном их применении налорфин ослабляет или устраняет эффекты морфина; в частности, устраняется угнетающее действие морфина на дыхание. Изопреналин – это истинный агонист, а преналтерол – частичный агонист для  $\beta$ -адренергических рецепторов. Согласно рецепторной теории, истинный агонист может индуцировать максимальный ответ, даже если он взаимодействует лишь с частью рецепторов.

Специфические рецепторы могут иметь одни и те же или разные места связывания для агонистов и антагонистов. Возможны разные места связывания для разных агонистов. В том случае, когда агонист и антагонист имеют одни и те же места связывания и блокирующее действие антагониста на рецептор полностью устраняется при повышении концентрации агониста (достигается максимальный эффект агониста), отношения между антагонистом и агонистом обозначают как конкурентный антагонизм. Если места связывания для агониста и антагониста различны, то отношения между ними определяют как неконкурентный антагонизм.

В условиях целого организма агонисты и антагонисты вызывают изменения тех или иных физиологических функций. Действие антагонистов при этом определяется тем, что они препятствуют влиянию на специфические рецепторы соответствующих естественных лигандов (например, антагонист М-холинорецепторов атропин препятствует действию их агониста ацетилхолина). Изменения, которые непосредственно связаны с взаимодействием веществ со специфическими рецепторами, обозначают термином «первичная фармакологическая реакция, которая может быть началом целой серии реакций, приводящих к стимуляции или угнетению определенных физиологических функций».

Изменения функций органов или систем (например, изменения силы и частоты сердечных сокращений, тонуса гладких мышц внутренних органов, секреции желез, АД и др.), вызываемые лекарственным веществом, обозначают как фармакологические эффекты данного вещества. Так, для сердечных гликозидов первичной фармакологической реакцией является угнетение активности транспортной  $\text{Na}^+$ , К-АТФ-азы волокон миокарда, которая расценивается в качестве возможного специфического рецептора для сердечных гликозидов. В связи с этим нарушается поступление  $\text{K}^+$  в мышечные волокна и выход из волокон  $\text{Na}^+$ , увеличивается содержание  $\text{Ca}^{2+}$  в цитоплазме, что способствует взаимодействию актина и миозина. Результатом указанных изменений является увеличение силы сердечных сокращений, что является основным фармакологическим эффектом сердечных гликозидов.

Продолжительное воздействие агонистов на специфические рецепторы нередко сопровождается снижением их чувствительности. Последняя может быть связана с изменением рецепторов, уменьшением их количества (плотности) или нарушением процессов, которые следуют за возбуждением рецепторов. При этом фармакологические эффекты агонистов становятся менее выраженными.

Таким образом, фармакологические эффекты большинства лекарственных веществ связаны с их воздействием на соответствующие специфические рецепторы.

Вещества с высоким сродством к биорецептору и низкой внутренней активностью называют антагонистами, или блокаторами, так как они, не вызывая изменений конформации биорецептора, препятствуют взаимодействию с ним эндогенных и/или экзогенных лигандов-агонистов. Существуют и так называемые «вторичные» или немые рецепторы, с которыми лекарственные вещества связываются, но фармакологического действия не оказывают. Такие «немые» рецепторы наиболее часто присутствуют в белках и плазме крови (но могут находиться и в тканях). Соединение с «немыми» рецепторами приводит к снижению концентрации свободного лекарственного вещества, а значит и к снижению лечебного эффекта.

Многочисленные современные теории, объясняющие механизм взаимодействия лиганд-рецептор, состояние самих рецепторов, отсутствие пропорциональности между числом занятых рецепторов и конечной реакцией, изменение эффективности передачи сигнала и существование резервных рецепторов и частичных агонистов и т. д. легли в основу представлений о механизме действия представителей различных групп лекарственных веществ. Эти взаимодействия подразделяются на взаимодействие с рецепторами и химическое взаимодействие.

Механизм взаимодействия лекарственных веществ с биорецептором можно изобразить в виде следующей схемы: каждый лиганд (лекарственное вещество или физиологический субстрат) связывается со специфическим участком на определенном рецепторе. Активизированные рецепторы прямо или опосредованно регулируют потоки ионов и/или другие внутриклеточные процессы (секрецию или мышечное сокращение) или активирует систему гуаниннуклеотидсвязывающих

белков (G-белков), что, в свою очередь, усиливает активацию системы второго посредника-фермента. В цитоплазме функционируют несколько разных вторых посредников, активизирующих различные белки-мишени, например протеинкиназы. Последние действуют на специфические субстраты и опосредуют фармакологический эффект (рисунок 6).

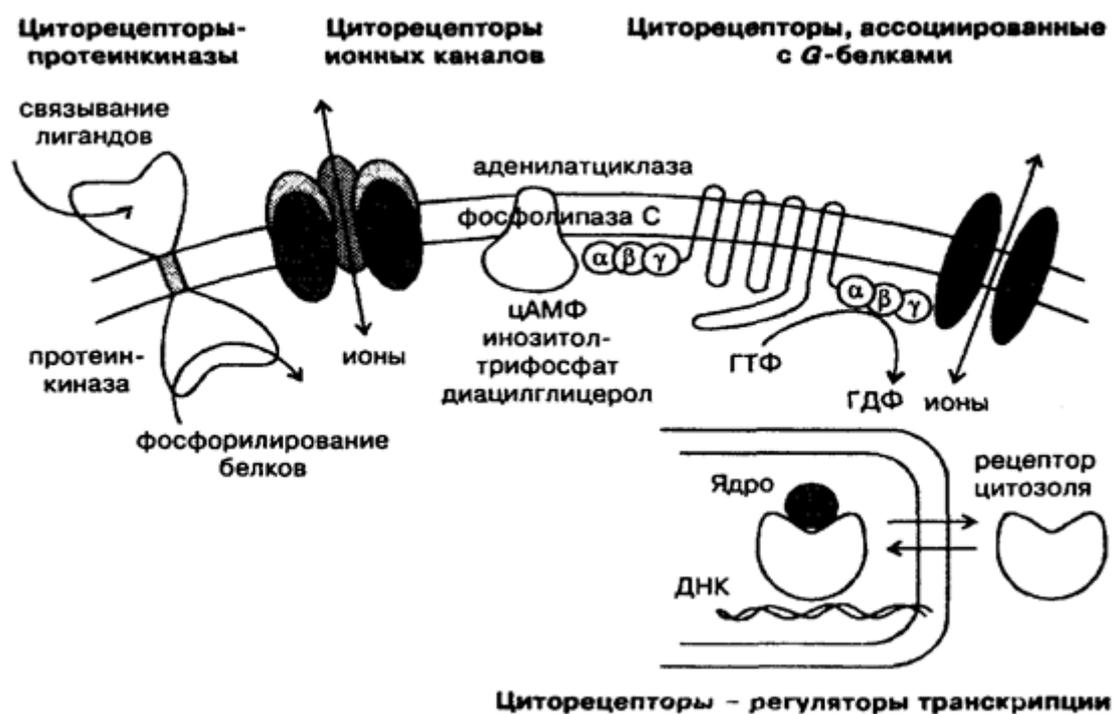


Рисунок 6 – Механизм взаимодействия лекарственных веществ с биорецептором

Из представленного описания видно, что действие лекарственных веществ осуществляется по следующим механизмам:

– физиологические функции ткани (например, сократительная, секреторная) могут регулироваться несколькими рецепторами, а следовательно, и различными лигандами;

– между взаимодействием лекарственного вещества с рецептором и ответом ткани или органа может существовать несколько промежуточных этапов, в частности активация связанных с рецепторами систем вторых посредников;

– эффективность механизмов, отвечающих за последовательность стимул-реакция, а также плотность рецепторов могут изменяться от ткани к ткани.

Терапевтический эффект некоторых лекарственных веществ обусловлен их прямым (несвязанным со специфическими рецепторами) химическим взаимодействием с эндогенными соединениями или другими механизмами взаимодействия (осмотическое давление, адсорбция). Так для осмотических диуретиков – маннитола, мочевины – не существует специфических рецепторов. Эти вещества повышают осмотическое давление в почечных канальцах, вследствие чего нарушается реабсорбция воды и увеличивается диурез. Со специфическими рецепторами не связано действие адсорбирующих веществ, кислотообразующих диуретиков.

Антациды (например, гидроксиды алюминия или магния) реагируют с соляной кислотой с образованием продуктов со слабовыраженными кислотными свойствами. Хелатирующие агенты, связываясь с некоторыми металлами, образуют неактивные химические комплексы.

По мере углубления знаний о структуре рецепторов и механизме возможного фармакодинамического взаимодействия лекарств на клеточном уровне стало возможным целенаправленное их создание, а также объяснение, почему подобным действием могут обладать лекарственные вещества, отличающиеся, на первый взгляд, своей структурой. Примером такого явления могут служить эстрадиол и трансизомер диэтилстильбэстрола – синтетический аналог женского полового. Их структурные молекулы разные, но содержат одинаковые по свойствам и размерам функциональные оксигруппы, сходно расположенные и ориентированные в пространстве, благодаря чему молекулы этих веществ могут взаимодействовать с одним и тем же рецептором и оказывать сходный эффект.

Понятие «механизм действия» используют для точного описания действия лекарственных веществ на различных уровнях воздействия: молекулярном, органном и системном. В качестве примера можно привести механизм действия антихолинэстеразных средств на молекулярном уровне сводится к блокаде ацетилхолинэстеразы путем взаимодействия с ее анионным и эстеразным центрами.

Вместе с тем, объясняя механизм гипотензивного действия антихолинэстеразных средств, указывают в качестве причины этого эффекта брадикардию и расширение сосудов, т. е. рассматривают механизм данного эффекта на органном уровне.

Таким образом, макромолекулярные структуры (рецепторы), обладают избирательной чувствительностью к определенным химическим соединениям. При взаимодействии ЛС с рецепторами происходят биохимические и физиологические изменения в организме, сопровождающиеся тем или иным клиническим эффектом.

## **2.2 Виды рецепторов плазматических мембран**

Выделяют следующие виды рецепторов:

- а) канального типа: Н-холинорецепторы нервного типа, Н-холинорецепторы мышечного типа, ГАМК-рецепторы;
- б) рецепторы, связанные с G-белком:  $\alpha$ - и  $\beta$ -адренорецепторы, М<sub>3</sub>-холинорецепторы;
- в) рецепторы интегративного типа: NO-рецептор.
- г) цитозольные.
- д) митохондриальные.

## 2.2.1 Рецепторы канального типа

Во внутренних органах находятся холинорецепторы. Передача импульса происходит с помощью ацетилхолина. Различают никотиновые и мускариновые рецепторы (рисунок 7).

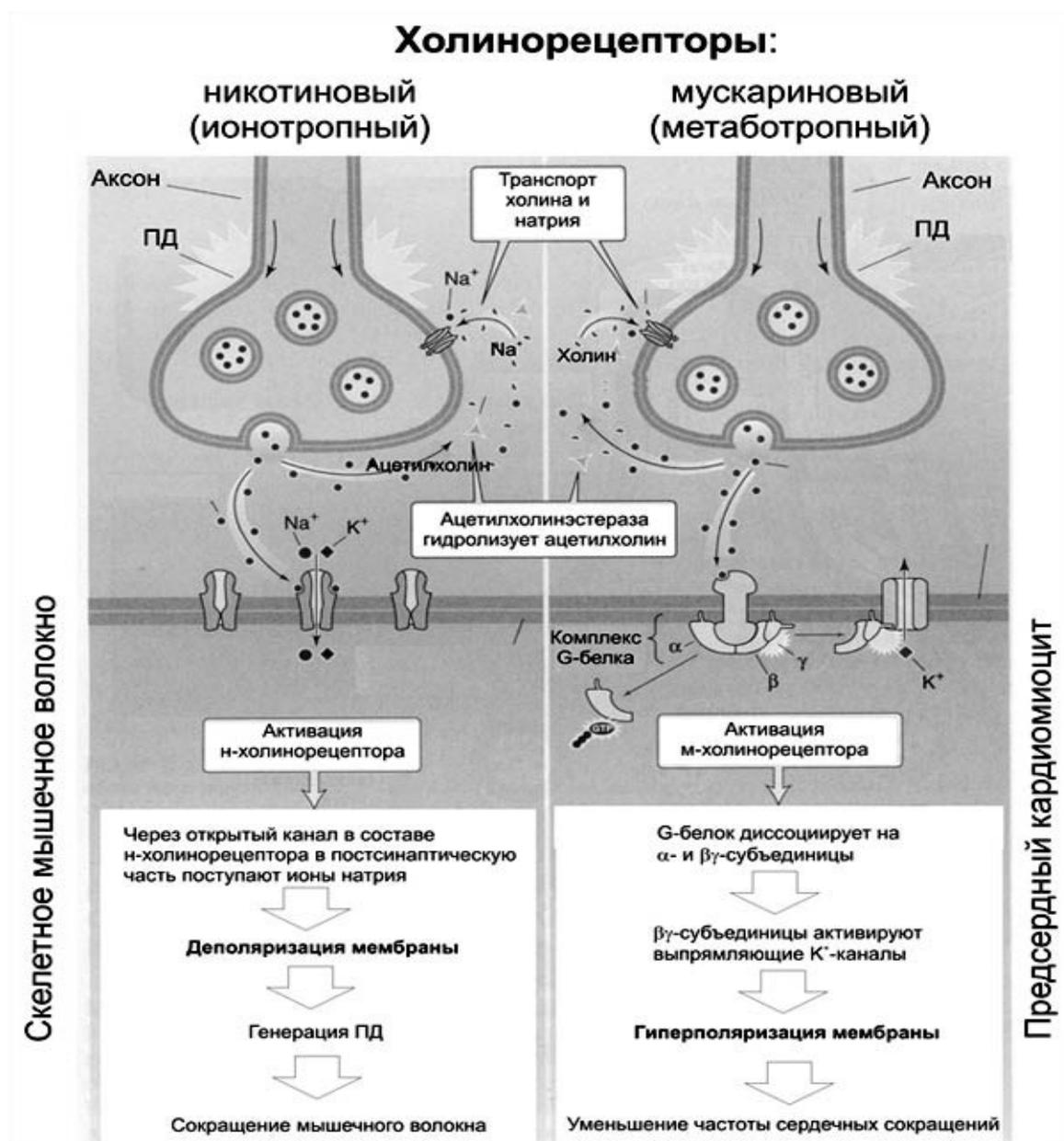


Рисунок 7 – Виды холинорецепторов и механизм действия

*H*-холинорецептор. Механизм работы сводится к тому, что связывание ацетилхолина с *H*-холинорецепторами открывает  $\text{Na}^+$ -каналы и натрий заходит

внутри клетки, заряд при этом будет положительный. Данный процесс влечет деполяризацию постсинаптической мембраны. Возникающий потенциал действия перемещается по оболочке нейрона, при этом происходит открытие электрозависимых  $\text{Na}^+$ -каналов. Таким образом возникает нервный импульс.

*M-холинорецептор мышечного типа.* Процесс работы такой же, как и у Н-холинорецептора, но открываются электрозависимые  $\text{Ca}^{++}$ -каналы. Ионы кальция стремятся внутрь миоцита, из саркоплазматического ретикулума происходит высвобождение кальция. Соответственно уровень этого элемента повышается, что вызывает сокращение мышц.

*ГАМК-рецепторы.*  $\gamma$ -аминомасляная кислота (ГАМК) взаимодействует с данным видом рецепторов, особенность состоит в том, что данные образования в своей структуре имеют хлорные каналы (рисунок 8). В результате раздражения рецепторов открываются каналы, и ионы хлора свободно поступают внутрь клетки. Этот процесс влечет повышение концентрации ионов хлора внутри клетки, что приводит к гиперполяризации мембраны. Активность нейронов снижается. Клетка становится интактной.

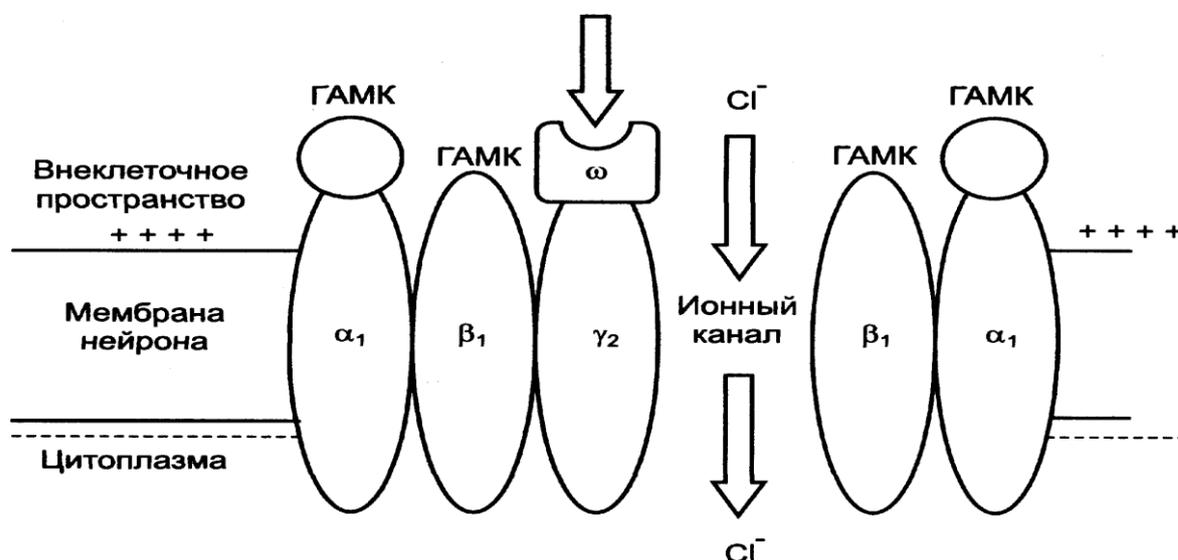


Рисунок 8 – Строение ГАМК-рецептора

*Рецепторы, связанные с G-белком.* Данные белки называют гуанозинтрифосфат-связывающие, они в своей структуре содержат  $\alpha$ -,  $\beta$ - и  $\gamma$ -субъединицы, встроены в биомембрану. G-белки способны изменять активность

специфических эффекторов, это, например, ферменты – фосфолипаза или каналы для ионов натрия, кальция и калия.

Количество G-белков в любой клетке различно и каждый из них способен менять функции самой клетки, путем регуляции активности различных мессенджеров (рисунок 9).

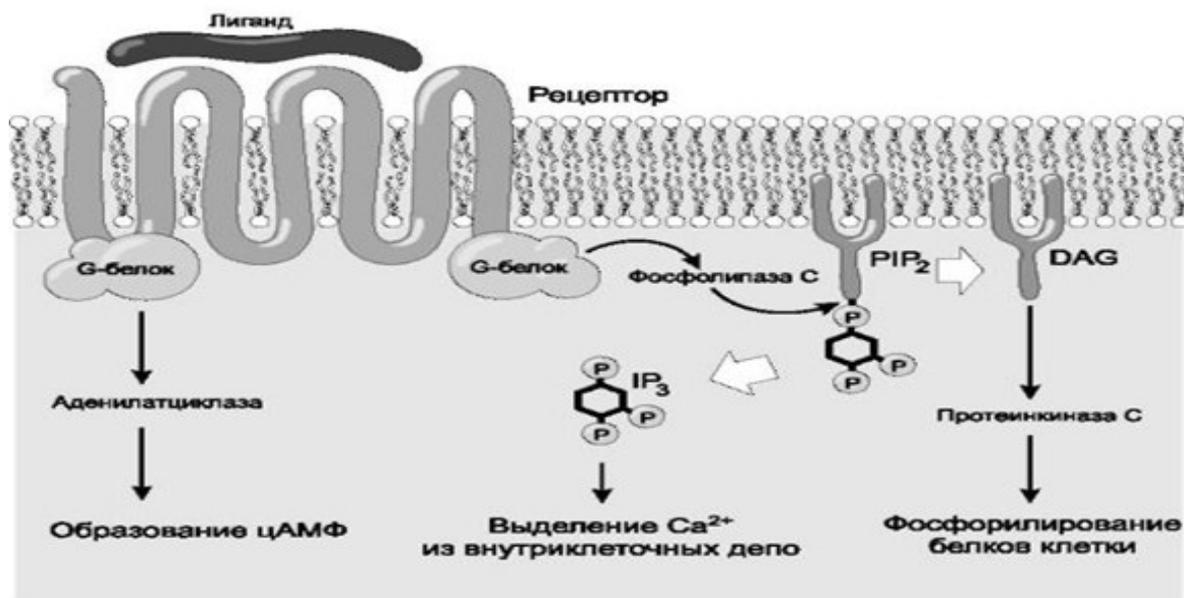


Рисунок 9 – Рецепторы, связанные с G-белком

Клеточные мембраны гладкомышечных волокон и железистые экзокринные клетки содержат *M*-холинорецепторы. В качестве медиатора также выступает ацетилхолин, который стимулирует данные рецепторы, а они, в свою очередь, связаны с G-белком. Активированная фосфолипаза-С, катализирует расщепление фосфатидилинозитолдифосфата на инозитолтрифосфат и диацилглицерол. Инозитолтрифосфат, в свою очередь, попадая в цитоплазму гладкомышечных волокон, влечет высвобождение кальция.

Кальций образует связь с кальмодулином, что активирует миозинкиназу, катализирующую фосфорилирование легких цепей миозина, в результате происходит сокращение клетки. Подобным образом передается импульс в синапсах секреторных желез.

Норадреналин стимулирует  $\alpha_1$ -адренорецептор, запуская следующую цепь событий:

Норадреналин (НА) →  $\alpha 1$  -адренорецептор → активирование  $\alpha$ -субъединицы Gs -белка → активирование ФЛС → расщепление ФИДФ → увеличение концентрации ИТФ → увеличение концентрации  $Ca^{2+}$  в клетке →  $Ca^{2+}$  связывается с кальмодулином → активируется миозинкиназа → фосфорилируются легкие цепи миозина → миозин взаимодействует с актином → развивается сокращение гладкомышечных волокон

*b<sub>1</sub>-рецептор.* Норадреналин → активирует  $b_1$  -адренорецептор → активирование  $\alpha$ -субъединицы G-белка → активирование аденилатциклазы → увеличение образования цАМФ из АТФ → увеличение концентрации цАМФ в кардиомиоците → активирование протеинкиназ → фосфорилирование белков кальциевых каналов → увеличение вхождения кальция через каналы и повышение концентрации кальция в клетке → увеличение силы сокращений сердца.

*b<sub>2</sub>-рецептор.* Норадреналин воздействует на  $b_2$  -адренорецептор, это приводит к активированию  $\alpha$ -субъединицы G-белка, затем активирование аденилатциклазы ведет к увеличению образования цАМФ → стимулируется протеинкиназа → отщепляется киназа, катализирующая фосфорилирование миозинкиназы, при этом теряется активность последней → не происходит фосфорилирование миозина → расслабление ГМК.

Регулирование высвобождения НА из нервных окончаний осуществляется самим медиатором при возбуждении  $\alpha 2$  -АР пресинаптической мембраны. Выброс НА при этом уменьшается.

### ***Рецепторы интегративного типа***

Это рецепторы, представляющие собой белки, пронизывающие мембрану. При этом наружная часть белка выполняет рецепторную роль, а внутренняя – каталитическую

### ***Цитозольные рецепторы***

В физиологических условиях такие рецепторы служат для связывания стероидных гормонов (половых гормонов, глюкокортикоидов). Эти вещества проникают в клетку и там связываются с цитозольными рецепторами. Этот комплекс проникает в ядро и там меняет работу генома. В результате меняется

синтез белков в клетке (рисунок 10). На рисунке показано взаимодействие стероидных гормонов со специальными транспортными белками и последующий их транспорт. Стероидный гормон отделяется от связывающего белка и проходит через клеточную мембрану внутрь клетки-мишени, где соединяется с рецептором.



Рисунок 10- Цитозольные рецепторы [9]

Комплекс гормона с рецептором поступает в ядро и взаимодействует со строго определённым фрагментом ДНК, далее происходит транскрипция конкретных генов.

### ***Митохондриальные рецепторы***

В митохондриях также есть рецепторы с которыми взаимодействуют лекарственные вещества, такие как трийодтиронина гидрохлорид, представляющие собой аналоги естественного гормона Т<sub>3</sub>. В результате такого взаимодействия увеличивается синтез АТФ.

### ***Ядерные рецепторы***

Данный вид рецепторов способен взаимодействовать с различными химическими лигандами, в том числе и с лекарственными веществами

Происходит процесс регулирования экспрессии генов, тех, которые принимают участие в обменных процессах ксенобиотиков и лекарственных средств. Строение ядерных рецепторов создает условия для легкого связывания с разнообразным спектром лигандов, которые могут выступать в качестве агонистов или антагонистов. В настоящее время изучение диапазона действия указанных

рецепторов представляет собой актуальную тему, так как полученные данные могут быть использованы для разработки лекарственных препаратов, регулирующих метаболизм, а также при изучении взаимодействия лекарств.

### **2.3 Дозирование лекарственных средств и характеристика доз**

Как терапевтическое, так и токсическое действие ЛС во многом зависит от дозы. Дозу обозначают латинской буквой D. Доза – количество лекарственного вещества, оказывающее необходимое (с точки зрения терапии заболевания) воздействие на организм.

На дозирование ЛС оказывают влияние такие показатели как масса тела, физиологическое состояние пациента, наличие сопутствующей патологии, взаимодействие ЛС.

Режим дозирования (количество вводимого препарата и частота его назначения) позволяет индивидуализировать терапию в соответствии с фармакокинетическими характеристиками лекарства у конкретного пациента.

По количеству применения в сутки доза может быть разовой (однократной) и суточной.

По способу действия доза может быть минимальной, терапевтической, токсической и летальной.

Разовая доза – это количество лекарственного средства, предназначенного на один прием

Суточная доза – это количество лекарственного средства, которое пациент должен получить за одни сутки

Курсовая доза – количество лекарственного средства за весь период лечения

Ударная доза – это первая доза, превышающая последующие дозы, позволяющая быстро создать высокую концентрацию лекарственных веществ в организме.

Отметим дозирование особой группы лекарственных средств – химиотерапевтические средства. Тактика дозирования химиотерапевтических лекарств отличается от выбора доз других препаратов. Эту группу лекарств вводят в максимально переносимых дозах, когда лекарства действуют на микроорганизм, но не токсичны для организма человека. Начинают с ударной дозы с целью создания высокой концентрации лекарства в крови и тканях для получения быстрого лечебного эффекта. Затем устанавливают режим ввода лекарств поддерживающей дозой.

Минимальная (пороговая) доза – количество лекарственного средства, при котором начинает появляться фармакотерапевтический эффект.

Лечебная (терапевтическая) доза – это оптимальное количество лекарственного средства, которое у большинства больных (не менее 50%) оказывает необходимое терапевтическое действие, не вызывая при этом патологических отклонений в жизнедеятельности организма.

Токсическая доза – это количество лекарственного средства, которое оказывает выраженные токсические эффекты

Смертельная доза – это количество лекарственного средства, способное вызвать смерть больного.

Опасность передозировки зависит от широты терапевтического действия лекарственного средства, которую определяют в экспериментах на животных.

Широта терапевтического действия – это диапазон доз от минимальной терапевтической до максимальной терапевтической (минимальной токсической) доз. Чем больше терапевтическая широта действия, тем лекарства более безопасны. Единицы дозирования могут быть в граммах или долях грамма, но самое точное дозирование заключается в пересчете на 1 кг массы тела.

Существуют эмпирические формулы для расчета доз лекарственных средств для детей, где за основу берется доза взрослого.

Пересчет по массе:

Доза детская = Доза взрослого × Масса тела ребенка / 70

Пересчет по возрасту (для детей старше одного года):

Доза детская = Доза взрослого × возраст ребенка (в годах) / возраст ребенка (в годах) + 12

Некоторые лекарственные средства (антибиотики, гормоны и т.д.) принято дозировать в Единицах Действия (ЕД).

Индивидуальный выбор дозы (адекватной для определенного больного животного) зависит от тяжести и характера заболевания. Общее правило сводится к тому, что при заболеваниях легкой или умеренной степени сначала вводят пороговую дозу, затем ее повышают до получения желаемого лечебного эффекта. Индивидуальный подбор доз особенно необходим для ядовитых и сильнодействующих лекарств. Следует помнить, что самое важное качество лекарств – не "сила" их действия, а эффективность безопасной дозы. Причина многих терапевтических поражений заключается в сложности предсказания индивидуальной разницы между дозой лекарств и концентрацией, которой они достигают в крови.

Таким образом, целесообразное дозирование лекарственных средств необходимо для достижения терапевтического эффекта, времени воздействия, а также с целью избежать побочных эффектов, интоксикации.

## **Контрольные вопросы по изучаемому разделу**

- 1 Механизмы действия лекарственных веществ, их краткая характеристика (примеры).
- 2 Особенности рецепторного механизма связывания лекарственного средства
- 3 Понятие о рецепторах, ключевая роль их в механизмах действия лекарственных средств.
- 4 Природа рецепторов (регуляторные протеины, ферменты и др.).
- 5 Рецепторы канального типа
- 6 Ядерные рецепторы
- 7 Цитозольные рецепторы
- 8 Понятие об аффинитете.
- 9 Механизм взаимодействия лекарственных веществ с биорецептором
- 10 Доза. Виды доз. Единицы дозирования лекарственных средств.
- 11 Понятие об агонистах и антагонистах рецепторов.

# Тестовые задания

## Раздел 1 Фармакокинетика

### 1 Что изучает фармакокинетика:

- а) механизм действия лекарственных средств
- б) закономерности поглощения, распределения, превращения и выведения лекарственных средств
- в) особенности взаимодействия лекарственных средств с рецепторами
- г) взаимосвязь между химической структурой и биологической активностью биологически активных веществ

### 2 Какие факторы приводят к ускорению метаболизма лекарственных средств:

- а) курение
- б) пожилой возраст
- в) хроническое употребление алкоголя
- г) лихорадка

### 3 Какой из факторов влияет на почечный клиренс препаратов:

- а) пол
- б) вес
- в) почечный кровоток
- г) гипертензия

### 4 Что такое биодоступность?

- а) способность веществ накапливаться в тканях
- б) процент дозы, достигшей системного кровотока
- в) процент дозы, прошедший через печень

### 5 Для определения чего необходимо знать величину биодоступности:

- а) пути введения лекарственных средств

- б) для определения количества приемов лекарственного препарата
- в) для определения продолжительности лечения
- г) для определения эффективности препарата

**6 Выберите правильное определение биодоступности:**

- а) это общее количество элиминированного вещества
- б) количество вещества, дошедшего до общего кровотока
- в) эффективная доза препарата, оказывающая терапевтический эффект
- г) количество препарата, связанного с белком

**7 Укажите верные факторы, оказывающие влияние на биодоступность:**

- а) способ введения и всасывания
- б) всасывания и пресистемного метаболизма
- в) особенность метаболизма в печени
- г) константы элиминации

**8 При каком способе введения лекарств биодоступность будет максимальной:**

- а) пероральном
- б) сублингвальном
- в) внутримышечном
- г) внутривенном

**9 Фармакокинетика лекарственных средств претерпевает изменения, связанные с патологией почек, кроме:**

- а) нарушения почечной экскреции
- б) уменьшения биодоступности
- в) уменьшения связывания с белками плазмы
- г) увеличения периода полувыведения

**10 Что такое равновесная концентрация:**

- а) состояние, когда количество абсорбированного препарата равно количеству выводимого
- б) максимальная концентрация после введения препарата
- в) концентрация перед очередным введением препарата

г) средняя концентрация после введения препарата

**11 Укажите правильное определение фетотоксического действия:**

- а) повреждающее действие на плод, приводящее к наследственным ферментопатиям
- б) действие на эмбрион, приводящее к врожденным уродствам.
- в) способность индуцировать мутации

**12 Укажите правильное определение эмбриотоксического действия лекарственных средств:**

- а) неблагоприятное действие на плод, возникающее до периода имплантации
- б) нежелательное влияние на плод в первом триместре беременности
- в) повреждающее действие на плод, приводящее к наследственным ферментопатиям

**13 Назовите реакцию организма на ЛС, реализующуюся на уровне отдельного органа:**

- а) специфическая
- б) системная
- в) органоспецифическая
- г) местная

**14 Действие, развивающееся после всасывания ЛВ в системный кровоток, называется:**

- а) местное
- б) резорбтивное
- в) не прямое
- г) избирательное

**15 Укажите, где происходит всасывание большей части лекарств:**

- а) в ротовой полости
- б) в пищеводе
- в) в желудке
- г) в тонком кишечнике

**16 Какие механизмы абсорбции лекарственного препарата существуют:**

- а) пиноцитоз
- б) пассивная диффузия

- в) активный транспорт
- г) все перечисленное

**17 В каком отделе пищеварительного тракта происходит всасывание лекарств:**

- а) в ротовой полости
- б) в прямой кишке
- в) в желудке
- г) в тонком кишечнике

**18 Всасывание в желудочно-кишечном тракте слабых электролитов при повышении степени их ионизации:**

- а) усиливается
- б) ослабляется
- в) не изменяется

**19 Какие из механизмов экскреции ЛС почками предусматривает выведение препарата против градиента концентрации:**

- а) клубочковая фильтрация
- б) канальцевая экскреция
- в) канальцевая реабсорбция

**20 В щелочной моче увеличивается выведение:**

- а) морфина
- б) новокаинамида
- в) барбитуратов
- г) хинина

**21 Выберите правильное определение периода полувыведения :**

- а) время полного выведения препарата из организма
- б) время снижения концентрации препарата в плазме на 50%
- в) снижение скорости выведения на 50%
- г) время, за которое концентрация остается постоянной

**22 Что такое равновесная концентрация:**

- а) состояние, когда количество абсорбированного препарата равно количеству выводимого
- б) максимальная концентрация после введения препарата
- в) концентрация перед очередным введением препарата
- г) средняя концентрация после введения препарата

**23 Какие факторы влияют на почечную экскрецию лекарственного препарата:**

- а) интенсивность клубочковой фильтрации
- б) интенсивность канальцевой реабсорбции
- в) интенсивность канальцевой секреции
- г) всё вышеперечисленное

**24 Какой из лекарственных препаратов вызывает ощелачивание мочи:**

- а) аскорбиновая кислота
- б) аспирин
- в) тиазидные диуретики
- г) бикарбонат натрия

**25 Функцию печени и почек следует учитывать при назначении следующих лекарственных средств:**

- а) нефротоксичных
- б) липофильных, образующих активные метаболиты;
- в) гидрофильных;
- г) гепатотоксичных;

---

**26 Хронический алкоголизм вызывает:**

- а) уменьшение абсорбции лекарств
- б) увеличению объема распределения лекарств
- в) замедлению метаболизма в печени
- г) снижению периода полувыведения

**27 Какое побочное действие наблюдается при использовании тиазидных диуретиков:**

- а) гипергликемия
- б) гипоальбуминемия
- в) болезнь Крона
- г) подагра

**28 Как называется действие веществ, используемых во время беременности, приводящее к уродствам**

- а) Мутагенное
- б) Тератогенное
- в) Эмбриотоксическое
- г) Фетотоксическое

**29 Как называется процесс, в результате которого происходит снижение эффекта после повторных введениях:**

- а) Лекарственная зависимость
- б) Идиосинкразия
- в) Функциональная кумуляция
- г) привыкание

**30 В чем заключается негативное действие никотина:**

- а) уменьшению абсорбции лекарств
- б) увеличению объема распределения лекарств
- в) увеличению связи с белками плазмы
- г) ускорению метаболизма в печени

**31 Что характерно для активного транспорта лекарственных веществ через мембраны:**

- а) требует затраты энергии
- б) может осуществляться против градиента концентрации
- в) характеризуется отсутствием избирательности к определенным веществам
- г) является насыщаемым процессом

**32 Степень всасывания лекарственных веществ при введении внутрь**

**можно оценить с помощью показателя:**

- а) клиренс
- б) биодоступность
- в) константа ионизации
- г) период полуэлиминации (период «полужизни»)

**33 В каком случае происходит более полное всасывание?**

- а) всасывание из желудка препарата, проявляющего свойства слабого основания;
- б) всасывание из тонкого кишечника препарата, проявляющего свойства слабой кислоты;
- в) всасывание из тонкого кишечника препарата, проявляющего свойства слабого основания.

**34 В понятие элиминации препарата входит:**

- а) всасывание
- б) распределение
- в) экскреция
- г) связь с белков

**35 Отметьте типы транспорта лекарств через мембрану:**

- а) пассивная диффузия
- б) активный транспорт
- в) фильтрация через поры
- г) ингибция ферментов

**36 Биологическое значение биотрансформации ЛС заключается:**

- а) в повышении концентрации ЛС в плазме крови
- б) в превращении ЛС в более полярное (водорастворимое) состояние
- в) в инактивации ЛС

**37 Что понимают под термином пресистемная элиминация:**

- а) скорость выведения ЛС
- б) потерю части ЛС при первом прохождении через печень
- в) скорость всасывания ЛС

**38 Какие пути введения лекарственных средств относятся к**

**энтеральным:**

- а) все, обходящие желудочно-кишечный тракт
- б) все пути введения через желудочно-кишечный тракт
- в) только сублингвально.

**39 Отметьте явления, возникающие при повторном введении препаратов:**

- а) кумуляция
- б) лекарственная зависимость
- в) потенцирование
- г) привыкание

**40 Укажите энтеральные пути введения лекарственных средств:**

- а) per os
- б) под кожу
- в) сублингвально
- г) в мышцу

**41 Укажите пути выведения лекарственных веществ:**

- а) система мочевыделения
- б) дыхательная система
- в) органы желудочно-кишечного тракта
- г) эндокринные железы

**42 Что такое печеночный клиренс?**

- а) выведение вещества желчью
- б) скорость очищения плазмы крови от лекарственного вещества

**43 Как влияют индукторы метаболизма ЛС на метаболизм в печени одновременно принимаемых ЛС:**

- а) ускоряют их метаболизм
- б) замедляют их метаболизм
- в) не влияют

**44 Выберите правильные утверждения касающиеся результатов биотрансформации лекарственных веществ в печени:**

- а) получение активных метаболитов
- б) получение неактивных метаболитов
- в) появление токсических продуктов
- г) всё вышеперечисленное

**45 Как влияют ингибиторы метаболизма на метаболизм в печени одновременно принимаемых ЛС:**

- а) замедляют их метаболизм
- б) ускоряют их метаболизм
- в) не влияют

**46 Что такое пресистемный метаболизм?**

- а) изменение концентрации вещества после первого прохождения лекарственного вещества через печень
- б) изменение концентрации вещества вследствие распределения его в организме
- в) взаимодействие лекарственных веществ в процессе метаболизма
- г) правильных ответов нет

**47 У какой категории людей снижена скорость метаболизма лекарственных средств:**

- а) у новорожденных
- б) у пожилых лиц с заболеваниями печени
- в) у лиц, занятых на вредных производствах

**48 Как следует измерить дозу ЛС, назначаемого одновременно с ЛС – индуктором метаболизма:**

- а) увеличить
- б) уменьшить
- в) не следует изменять

**49 Как следует измерить дозу ЛС, назначаемого одновременно с ЛС – ингибитором метаболизма:**

- а) уменьшить
- б) увеличить
- в) не следует измерять

**50 Каким образом будет меняться эффект лекарственного вещества в случае его накопления:**

- а) затухать
- б) усиливается
- в) искажаться
- г) не изменяется

**51 Накопление в организме лекарственного вещества при повторных его введениях обозначается как:**

- а) функциональная кумуляция
- б) материальная кумуляция
- в) аддитивный эффект
- г) потенцирование

**52 Идиосинкразия – это:**

- а) накопление в организме лекарственного вещества
- б) повышение чувствительности организма к лекарственным препаратам
- в) необычная реакция организма на лекарственное вещество
- г) аллергическая реакция

**53 Генетически обусловленные энзимопатии вызывают нетипичные реакции на лекарственные средства, называется:**

- а) сенсбилизация
- б) идиосинкразия
- в) абстиненция
- г) привыкание

**54 Лекарственная зависимость проявляется:**

- а) только при внутривенном введении
- б) ослаблением эффекта при повторном введении
- в) не преодолимым желанием повторно принять лекарство
- г) усилением эффекта при повторном введении

**55 Характеристика лекарственной зависимости**

- а) развитие тахифилаксии
- б) усиление эффекта при повторном введении
- в) непреодолимое влечение к повторному приему лекарственного препарата с целью улучшения самочувствия и повышения настроения
- г) возникновение сенсibilизации

**56 Каким термином обозначают привыкание к лекарственному средству за короткое время:**

- а) толерантность
- б) резорбция
- в) кумуляция
- г) тахифилаксия

**57 Что такое тахифилаксия:**

- а) проявление взаимодействия лекарств
- б) лекарственная зависимость
- в) разновидность привыкания
- г) вид кумуляции

**58 Синдром абстиненции характерен для:**

- а) привыкания к лекарственному средству
- б) физической зависимости
- в) кумуляции лекарственного средства

**59 Стремление к повторным приемам какого-либо средства характерно для:**

- а) привыкания к лекарственному средству
- б) психической лекарственной зависимости

**60 В процессе фармакокинетического взаимодействия лекарственные вещества способны:**

- а) конкурировать между собой за связь с белком плазмы крови
- б) инактивироваться при смешивании в одном шприце
- в) менять активность метаболизма
- г) конкурировать за специфические рецепторы

**61 Токсическое действие возникает:**

- а) при передозировке
- б) при кумуляции
- в) при патологии печени и почек
- г) из-за недоучета индивидуальных особенностей больного

**62 Врожденная гиперчувствительность организма к лекарственным препаратам называется:**

- а) аллергия
- б) идиосинкразия
- в) тератогенность
- г) эмбриотоксичность

**63 Выберите термин, обозначающий необычную реакцию на лекарственное вещество:**

- а) Сенсibilизация
- б) Кумуляция
- в) идиосинкразия
- г) Абстиненция

**64 Приобретенная гиперчувствительность организма к лекарственным препаратам называется:**

- а) идиосинкразия
- б) аллергия
- в) тахифилаксия
- г) сенсibilизация

**65 Какой процесс является этиологическим при идиосинкразии:**

- а) врожденная патология некоторых внутренних органов
- б) тяжелая черепно-мозговая травма
- в) врожденное нарушение активности некоторых ферментов организма.

**66 В понятие «пресистемный метаболизм» входит:**

- а) биотрансформация препаратов в печени при первом прохождении и в кишечнике;
- б) биотрансформация препаратов в кишечнике;
- в) биотрансформация препаратов в печени при первом прохождении и в почках;
- г) биотрансформация препаратов в печени, в почках и в кишечнике.

**67 Какие препараты с большей легкостью проходят через ГЭБ?**

- а) с высокой растворимостью в воде;
- б) с высокой растворимостью в жирах;
- в) проявляющие свойства слабых кислот;
- г) проявляющие свойства слабых оснований

**68 Мутагенное действие лекарственных веществ – это:**

- а) врожденная повышенная чувствительность к какому-либо лекарственному веществу
- б) способность вызывать развитие злокачественных опухолей
- в) способность вызывать изменения в генетическом аппарате
- г) врожденная повышенная чувствительность к какому-либо лекарственному веществу

**69 Как называется накопление в организме лекарственного вещества при его повторных введениях?**

- а) функциональная кумуляция
- б) материальная кумуляция
- в) синергизм

**70 Преимущественная направленность изменений лекарственных веществ под влиянием микросомальных ферментов печени - это:**

- а) повышение липофильности.
- б) Повышение гидрофильности.

в) увеличение фармакологической активности.

г) снижение фармакологической активности.

**71 Микросомальные ферменты печени воздействуют преимущественно на:**

а) липофильные соединения.

б) гидрофильные соединения.

**72 Могут ли при биотрансформации лекарственных веществ образовываться фармакологически более активные вещества**

а) да.

б) нет.

**73 Могут ли продукты биотрансформации лекарственных веществ превосходить по токсичности исходные соединения**

а) да.

б) нет.

**74 Повышение активности микросомальных ферментов печени обычно:**

а) Уменьшает длительность действия лекарственных средств.

б) Снижает концентрацию лекарственных средств в крови.

в) Увеличивает эффективность лекарственных средств.

## **Раздел 2 Фармакодинамика**

### **1 Какие процессы изучает фармакодинамика:**

- а) эффекты лекарственных средств и механизмы их действия
- б) распределение лекарственных веществ
- в) биотрансформация лекарственных веществ
- г) элиминацию лекарственных веществ

### **2 Фармакодинамика не изучает:**

- а) локализацию действия
- б) распределение
- в) метаболическую трансформацию
- г) механизмы действия

### **3 В понятие фармакодинамика входит**

- а) биотрансформация лекарств
- б) эффекты, вызываемые лекарствами
- в) распределение лекарств
- г) выведение лекарств из организма

### **4 Как называется вид взаимодействия ЛС, происходящий на уровне рецептора:**

- а) фармацевтическое
- б) фармакодинамическое
- в) физиологическое
- г) фармакокинетическое

### **5 Какие основные механизмы действия лекарственных средств бывают:**

- а) прямое химическое взаимодействие
- б) физико-химическое взаимодействие лекарственных средств на мембранах клеток
- в) действие на специфические ферменты
- г) действие на внеклеточные и внутриклеточные образования

### **6 Что такое фармацевтическое взаимодействие:**

- а) взаимодействие ЛС на уровне юс метаболизма
- б) взаимодействие ЛС, в основе которого лежит их физико-химическое взаимодействие
- в) взаимодействие ЛС на мембране клеток – мишеней

### **7 Что такое продолжительность действия лекарственного вещества?**

- а) время действия препарата до его полного выведения
- б) время, в течение которого препарат оказывает фармакологический эффект
- в) время, за которое препарат метаболизируется в печени
- г) время достижения максимальной концентрации в крови

### **8 Лекарственные средства, тормозящие активность ферментов, называются:**

- а) индукторы ферментов
- б) ингибиторы ферментов
- в) биокорректоры ферментов

### **9 Рефлекторное действие лекарств проявляется:**

- а) на месте введения или нанесения лекарства
- б) при проникновении препаратов в кровь и через гематогематические барьеры
- в) после выведения лекарств из организма
- г) нет правильного ответа

### **10 Что происходит с клеточной мембраной в результате физико-химического взаимодействия с ЛС:**

- а) изменяется структура мембраны
- б) изменяется трансмембранный потенциал
- в) изменяется проницаемость мембраны для ионов натрия и кальция и других ионов

### **11 Чем характеризуется привыкание к лекарственному препарату:**

- а) усилением эффекта при повторном введении
- б) снижением эффективности при повторном применении
- в) психическая и физическая зависимость
- г) развитием толерантности

**12 При каком процессе наблюдается снижение эффекта при повторном введении лекарственных препаратов:**

- а) привыкании
- б) кумуляции
- в) токсичности
- г) психической и физической лекарственной зависимости

**13 Что такое первичная фармакологическая реакция?**

- а) специфическое взаимодействие молекул лекарственного вещества с биомолекулами субстрата
- б) реакция, проявляющаяся при взаимодействии лекарственных веществ
- в) специфическое взаимодействие молекул лекарственного вещества с ферментами печени
- г) направленность и конечный результат действия лекарственного вещества

**14 В чем состоит функция вторичного мессенджера?**

- а) усиление внеклеточного сигнала
- б) блокада внеклеточного сигнала
- в) ускорение метаболизма лекарственного вещества
- г) правильных ответов нет

**15 Что такое фармакологический эффект?**

- а) специфическое взаимодействие молекул лекарственного вещества с биомолекулами субстрата
- б) реакция, проявляющаяся при взаимодействии лекарственных веществ
- в) специфическое взаимодействие молекул лекарственного вещества с ферментами печени
- г) направленность и конечный результат действия лекарственного вещества

**16 Все вещества действуют посредством специфических рецепторов**

- а) верно
- б) не верно

**17 Период полуэлиминации веществ зависит от их дозы**

- а) верно
- б) не верно

**18 Что понимают под термином резорбтивное действие ЛС:**

- а) фармакологический эффект, реализующийся после попадания ЛС в циркуляторное русло (в кровь)
- б) фармакологический эффект, реализующийся на месте введения ЛС

**19 Отметьте основные типы рецепторов:**

- а) ионные каналы
- б) микросомальные ферменты печени
- в) факторы транскрипции
- г) полирибосомы

**20 Отметьте виды действия лекарственных веществ:**

- а) местное
- б) рефлекторное
- в) экскреторное
- г) необратимое

**21 Отметьте типовые механизмы действия лекарственных веществ:**

- а) взаимодействие с рецептором
- б) изменение активности ферментов
- в) потенцирование эффекта
- г) физико-химическое действие на мембраны клеток

**22 Длительный прием оральных контрацептивов может привести к гиповитаминозу, выбрать правильный ответ:**

- а) А
- б) В<sub>1</sub>
- в) В<sub>2</sub>
- г) фолиевой кислоты

**23 Какой витамин, при употреблении во время беременности способен вызвать пороки развития у ребенка:**

- а) А
- б) В<sub>1</sub>
- в) В<sub>2</sub>
- г) Д

**24 Через гематоэнцефалический барьер затруднено прохождение:**

- а) неполярных липофильных веществ
- б) полярных гидрофильных веществ.

**25 Отметьте реакции метаболической трансформации:**

- а) образование соединений с глюкуроновой кислотой
- б) метилирование
- в) восстановление
- г) окисление

**26 Способность веществ связываться со специфическими рецепторами обозначается как:**

- а) конъюгация
- б) аффинитет
- в) внутренняя активность
- г) эффективность

**27 Аффинитет – это:**

- а) способность вещества связываться со специфическими рецепторами
- б) возможность вещества активировать рецепторы
- в) вытеснение субстрата из связи с белком
- г) блокада ферментов метаболизма

**28 Что такое внутренняя активность?**

- а) возможность вызывать стимуляцию рецепторов
- б) способность вещества блокировать рецепторы
- в) свойство, присущее агонистам
- г) свойство, присущее антагонистам

**29 Отметьте принципиальное отличие антагониста от полного агониста:**

- а) не обладает внутренней активностью
- б) не обладает аффинитетом к рецепторам
- в) обладает низкой внутренней активностью
- г) обладает низким аффинитетом к рецепторам

**30 Чем частичные агонисты отличаются от полных агонистов:**

- а) большей внутренней активностью
- б) меньшей внутренней активностью
- в) большей эффективностью
- г) меньшей эффективностью

**31 Отметьте принципиальное отличие антагониста от частичного агониста:**

- а) не обладает аффинитетом к рецепторам
- б) обладает аффинитетом к рецепторам
- в) обладает низкой внутренней активностью
- г) не обладает внутренней активностью

**32 Агонистами рецепторов являются лекарственные вещества:**

- а) разобщающие взаимодействие рецептора и медиатора
- б) взаимодействующие с рецептором как медиатор
- в) вызывающие структурную перестройку рецептора

**33 Выберите правильные утверждения:**

- а) активность веществ оценивают по эд<sub>50</sub>
- б) антагонисты не обладают аффинитетом к рецепторам
- в) циркадианные циклы - суточные циклы действия веществ
- г) внутренняя активность пропорциональна аффинитету

**34 Этиотропная фармакотерапия предполагает воздействие на:**

- а) отдельные симптомы
- б) причину заболевания
- в) механизмы развития заболевания

**35 Резорбтивное действие лекарств проявляется:**

- а) на месте введения или нанесения лекарств
- б) при проникновении препаратов в кровь и через гематогематические барьеры
- в) после выведения лекарств из организма
- г) как ответ на раздражение чувствительных рецепторов

**36 Какие различают рецепторы по месту расположения:**

- а) мембранные рецепторы
- б) цитозольные рецепторы
- в) органые рецепторы

**37 Агонистами рецепторов являются лекарственные вещества:**

- а) разобщающие взаимодействие рецептора и медиатора
- б) взаимодействующие с рецептором как медиатор
- в) вызывающие структурную перестройку рецептора

**38 Выберите правильные утверждения:**

- а) при ректальном введении 50% вещества попадает в кровь минуя печень
- б) частичные агонисты - вещества с низким аффинитетом
- в) абстиненция характерна для физической лекарственной зависимости
- г) частичные агонисты усиливают действие полных агонистов

**39 Какие лекарственные средства относятся к неселективным антагонистам:**

- а) ЛС, активирующие все типы рецепторов
- б) ЛС, активирующие только мембранные рецепторы
- в) ЛС, блокирующие все рецепторы
- г) ЛС, активирующие рецепторы определенного типа (включая все их подтипы)

**40 Какие лекарственные средства относятся к неселективным антагонистам:**

- а) ЛС, активирующие все типы рецепторов
- б) ЛС, активирующие только мембранные рецепторы
- в) ЛС, блокирующие все рецепторы
- г) ЛС, активирующие рецепторы определенного типа (включая все их подтипы)

**41 Какие лекарственные средства относят к селективным антагонистам рецепторов:**

- а) блокирующие все типы рецепторов
- б) блокирующие только цитозольные рецепторы
- в) блокирующие только определенный подтип какого-либо типа рецепторов

**42 Отметьте виды антагонизма:**

- а) прямой
- б) суммированный
- в) химический
- г) физический

**43 Выберите правильные утверждения:**

- а) тератогенное действие вещества оказывают в I триместре беременности
- б) частичные агонисты ослабляют действие полных агонистов
- в) Эффективность веществ оценивают по их ЭД<sub>50</sub>
- г) антагонисты не обладают внутренней активностью

**44 Что Вы понимаете под термином синергизм:**

- а) уменьшение фармакологического действия комбинируемых ЛС
- б) усиление фармакологического действия комбинируемых ЛС
- в) изменение фармакологического действия комбинируемых ЛС

**45 Отметьте виды синергизма:**

- а) прямой
- б) суммированный
- в) химический
- г) потенцированный

**46 Что Вы понимаете под термином аддитивное действие ЛС:**

- а) вид синергизма, при котором происходит суммация фармакологического эффекта ЛС
- б) вид синергизма, при котором суммарный фармакологический эффект выше, чем эффект каждого отдельно взятого ЛС который, однако, не достигает по интенсивности арифметической суммы их эффектов

в) вид синергизма, при котором суммарный фармакологический эффект комбинируемых ЛС выше арифметической суммы их фармакологических эффектов

**47 Что вы понимаете под термином суммация эффектов комбинируемых ЛС:**

а) вид синергизма, при котором происходит суммация фармакологического эффекта ЛС

б) вид синергизма, при котором суммарный фармакологический эффект выше, чем эффект каждого отдельно взятого ЛС который, однако, не достигает по интенсивности арифметической суммы их эффектов

в) вид синергизма, при котором суммарный фармакологический эффект комбинируемых ЛС выше арифметической суммы их фармакологических эффектов

**48 Что вы понимаете под термином потенцирование эффектов ЛС:**

а) вид синергизма, при котором происходит суммация фармакологического эффекта ЛС

б) вид синергизма, при котором суммарный фармакологический эффект выше, чем эффект каждого отдельно взятого ЛС который, однако, не достигает по интенсивности арифметической суммы их эффектов

в) вид синергизма, при котором суммарный фармакологический эффект комбинируемых ЛС выше арифметической суммы их фармакологических эффектов

**49 Где могут протекать химические взаимодействия лекарственных средств?**

а) в составе лекарственного препарата

б) в плазме крови

в) в процессе метаболизма

г) правильных ответов нет

**50 Какие основные цели преследует назначение комбинированной фармакотерапии:**

а) повышение эффективности лечения

б) уменьшение токсичности ЛС за счет назначения его в меньших дозах

в) предупреждение и коррекция побочных эффектов ЛС

**51 Что характерно для фармакологического антагонизма?**

- а) проявляется в процессе изготовления лекарственного препарата
- б) проявляется при действии препаратов на специфические рецепторы
- в) приводит к потенцированию фармакологического эффекта
- г) правильных ответов нет

**52 При повторном введении эффекта лекарства увеличивается, это называется:**

- а) кумуляция
- а) толерантность
- а) лекарственной зависимости
- а) искажение

**53 Укажите характеристики процесса кумуляции:**

- а) возникает только при парентеральном пути введения лекарственного препарата
- б) развивается при повторном введении лекарственного препарата
- в) возможно усиление эффекта лекарственного препарата
- г) требует коррекции дозы

**54 Выберите правильное определение термина кумуляция :**

- а) уменьшение чувствительности организма к лекарственному веществу
- б) накопление в организме лекарственного вещества
- в) гиперреакция организма на лекарственное вещество

**55 Относительная передозировка возникает:**

- а) при введении большей дозы препарата
- б) при кумуляции
- в) при патологии печени и почек
- г) из-за недоучета индивидуальных особенностей больного

**56 «Преумножение» фармакологического эффекта лекарственного вещества при его повторных введениях называется:**

- а) функциональная кумуляция
- б) материальная кумуляция

- в) потенцирование
- г) тезаврация

**57 Выберите виды взаимодействия лекарственных веществ в организме:**

- а) синергизм
- б) антагонизм
- в) кумуляция
- г) суммация

**58 Лекарственная аллергия:**

- а) нежелательна
- б) относится к побочным эффектам
- в) возникает даже в терапевтических дозах
- г) возникает только в токсических дозах

**59 Нежелательные эффекты лекарственного вещества, возникающие при его применении в дозах, превышающих терапевтические, называют:**

- а) побочным действием
- б) токсическим действием
- в) идиосинক্রазией
- г) тератогенным действием

**60 Токсическое действие возникает:**

- а) при передозировке
- б) при кумуляции
- в) при патологии печени и почек
- г) из-за недоучета индивидуальных особенностей больного

**61 Определить вид нежелательных эффектов лекарственного вещества: усиливаются с увеличением дозы, возникают при введении вещества в терапевтических дозах:**

- а) побочные эффекты неаллергической природы
- б) побочные эффекты аллергической природы
- в) токсические эффекты

**62 Укажите свойства характерные побочным эффектам неаллергической природы?**

- а) появляются при применении вещества в терапевтических дозах
- б) относятся к спектру фармакологического действия лекарственного вещества
- в) их выраженность не зависит от дозы
- г) их выраженность возрастает с увеличением дозы

**63 Выберите правильное утверждение, чем больше терапевтический индекс, тем:**

- а) лекарственный препарат безопаснее
- б) лекарственный препарат токсичнее
- в) действие лекарственного препарата не зависит от терапевтического индекса.

**64 Чем определяется широта терапевтического действия лекарственного вещества:**

- а) соотношением пороговой дозы и максимальной токсической доз
- б) соотношением минимальной эффективной и средней терапевтической доз
- в) соотношением минимальной эффективной и минимальной токсической доз
- г) соотношением средней терапевтической и минимальной токсической доз

**65 Эффекты препарата, в основе которых лежат специфические иммунологические механизмы, которые развиваются независимо от дозы или свойств, называются:**

- а) передозировка
- б) аллергические
- в) тератогенное
- г) фетотоксическое

**66 Непосредственно сопряжены с ионными каналами:**

- а) М-холинорецепторы
- б) адренорецепторы
- в) N-холинорецепторы
- г) H<sub>2</sub>-рецепторы

**67 М-холиномиметики вызывают:**

- а) сужение зрачков
- б) тахикардию
- в) сужение кровеносных сосудов
- г) повышение тонуса бронхов

**68 Фосфолипаза с активизируется при стимуляции:**

- а)  $M_1$ -холинорецепторов
- б)  $M_2$ -холинорецепторов
- в) альфа<sub>1</sub>-адренорецепторов
- г) альфа<sub>2</sub>-адренорецепторов

**69 Аденилатциклаза активизируется при стимуляции:**

- а)  $M_1$ -холинорецепторов
- б) бета<sub>1</sub>-адренорецепторов
- в) бета<sub>2</sub>-адренорецепторов
- г) Альфа<sub>2</sub>-адренорецепторов

**70 Выберите правильный ответ:**

- а) бета-адреноблокаторы противопоказаны при спазмах периферических сосудов
- б) антихолинэстеразные средства применяют при миастении
- в) Атропин снижает артериальное давление

**71 Выраженный синдром отмены характерен для:**

- а) нитроглицерина
- б) аспирина
- в) пропранолола
- г) анальгина

**72 При тяжелых отравлениях барбитуратами используют:**

- а) аспирин
- б) промывание желудка
- в) активированный уголь
- г) гемосорбцию

**73 Увеличивают выведение магния и калия:**

- а) гидрохлоротиазид
- б) фуросемид
- в) атропин
- г) триамтерен

**74 Блокаторы натриевых каналов:**

- а) карбамазепин
- б) фенитоин
- в) лидокаин
- в) нифедипин

**75 Препараты водорастворимых витаминов:**

- а) ретинол
- б) тиамин
- в) рибофлавин
- г) токоферол

**76 Препараты жирорастворимых витаминов:**

- а) ретинол
- б) тиамин
- в) рибофлавин
- г) токоферол

**77 Прием каких лекарственных препаратов следует осуществлять вне зависимости от приема пищи:**

- а) ампициллина
- б) рамиприла
- в) омепразола
- г) альмагель

**78 От каких факторов зависит селективность действия лекарственного вещества:**

- а) периода полувыведения
- б) применяемой дозы

- в) связи с белком плазмы
- г) объема распределения

**79 Какой антибиотик из аминогликозидной группы является**

**токсичным:**

- а) амоксициллин
- б) гентамицин
- в) стрептомицин
- г) неомицин

**80 Что такое средняя терапевтическая доза:**

- а) наибольшее количество препарата, которое не вызывает токсического действия
- б) доза, которая вызывает оптимальное терапевтическое или профилактическое действие у большинства больных
- в) доза, которая вызывает тяжелую интоксикацию
- г) доза, которая вызывает летальный исход в 50% случаев

## Экзаменационные вопросы

1. Фармакология как наука. Этапы развития науки, вклад известных ученых.
2. Источники и этапы создания лекарств. Лекарства – генерики, плацебо – эффекты.
3. характеристика основных путей попадания лекарственных веществ в организм. Пресистемная элиминация лекарств.
4. Виды переноса лекарственных веществ через различные биобарьеры. Группы факторов, влияющих на этот процесс.
5. Источники получения лекарственных средств. Принципы классификаций лекарственных препаратов.
6. Виды диффузий, диффузия в липидах (закон Фика). Активный транспорт.
7. Биодоступность лекарственных средств. Определение. Факторы, влияющие на биодоступность. Примеры.
8. Источники получения лекарственных средств. Схема изыскания и внедрения новых лекарственных средств в медицинскую практику. Доказательная медицина и ее принципы. Суть рандомизированных контролируемых исследований.
9. Общая фармакология, определение раздела и его содержание. Фармакокинетика лекарственных средств, ее составные части. Фармакодинамика лекарственных веществ, определение, содержание.
10. Основные механизмы всасывания (транспорта через биологические барьеры) лекарственных веществ. Особенности всасывания слабых кислот и оснований.
11. Характеристика, определение константы элиминации, взаимосвязь с другими фармакокинетическими параметрами.
12. Основные характеристики периода полувыведения лекарственных средств, взаимосвязь с другими фармакокинетическими параметрами.
13. Определение, расчет клиренса лекарственных веществ. Влияющие факторы, связь с другими фармакокинетическими показателями.

14. Виды доз. Основная характеристика каждого вида. Цели дозирования лекарств, способы и варианты введения, интервал введения.

15. Биодоступность лекарственных веществ: абсолютная и относительная. Понятие о биоэквивалентности.

16. Распределение лекарственных веществ в организме и влияющие на это факторы. Понятие объема распределения (одно- и двухкамерная модели распределения, значение).

17. Взаимодействие лекарственного вещества с рецептором. Понятие об аффинитете.

18. Внутренняя активность лекарственных веществ. Понятие об агонистах и антагонистах рецепторов.

19. Индивидуальные, гендерные, возрастные особенности фармакокинетики лекарственных средств.

20. Выделительная функция почек. Характеристика и механизм почечного клиренса лекарственных средств.

21. Выделительная функция почек. Факторы, влияющие на почечный клиренс. Зависимость почечного клиренса от физико- химических свойств лекарственных средств.

22. Энтерогепатический цикл лекарственных средств. Характеристика печеночного клиренса.

23. Свойства и виды рецепторов. Взаимодействие рецепторов с ферментами и ионными каналами.

24. Понятие о лекарственных средствах. Дать определение и основную характеристику понятиям: лекарственное сырье, лекарственное вещество (субстанция), лекарственный препарат, лекарственная форма. Международные (непатентованные) и торговые (патентованные) названия препаратов.

25. Зависимость фармакокинетики и фармакодинамики лекарственных веществ от различного физиологического состояния. Понятие о хронофармакологии.

26. Основные фазы метаболических превращений лекарств в организме. Характеристика микросомальных ферментов печени.

27. Этапы реакций метаболизма. Факторы, влияющие на биотрансформацию. Метаболическое взаимодействие лекарственных средств.

28. Пути и механизмы выведения лекарств из организма. Возможности управления выведением лекарственных средств.

29. Концепция рецепторов в фармакологии, сигнальные механизмы действия лекарственных средств (типы трансмембранной сигнализации и вторичные посредники).

30. Физико-химические и химические механизмы действия лекарственных веществ.

31. Селективность и специфичность действия лекарственных препаратов. Терапевтические, побочные и токсические эффекты лекарств, их природа с позиций концепции рецепторов.

32. Термины и понятия количественной фармакологии: эффект, эффективность, активность, агонист (полный, частичный), антагонист. Клиническое различие понятий активность и эффективность лекарств.

33. Зависимость действия лекарственных средств от физико-химических свойств (растворимость, структура, кислотно-основные свойства, стереоизомерия).

34. Изменения эффекта лекарств при длительном применении. Привыкание (толерантность), фармакокинетические и фармакодинамические механизмы. Понятие о тахифилаксии. Кумуляция лекарственных средств и ее значение для медицинской практики.

35. Виды действия лекарственных средств. Изменение действия лекарств при их повторном введении.

36. Зависимость действия лекарств от возраста, пола и индивидуальных особенностей организма. Значение суточных ритмов.

37. Вариабельность и изменчивость действия лекарств. Гипо- и гиперреактивность, толерантность и тахифилаксия, гиперчувствительность и

идиосинкразия. Причины variability действия лекарств и рациональная стратегия терапии.

38. Оценка безопасности лекарств. Терапевтический индекс и стандартные границы безопасности.

39. Фармакокинетическое взаимодействие лекарственных веществ (примеры).

40. Фармакодинамическое взаимодействие лекарственных веществ. Антагонизм, синергизм, их виды. Характер изменения эффекта лекарств (активности, эффективности) в зависимости от типа антагонизма.

41. Побочные и токсические эффекты лекарственных веществ. Тератогенное, эмбриотоксическое, мутагенное действие лекарств. Медицинские и социальные аспекты борьбы с лекарственной зависимостью, наркоманиями и алкоголизмом, биохимические предпосылки возникновения данных состояний.

42. Классификация рецепторов в зависимости от механизмов передачи сигнала в клетку. Понятие о рецепторах, сопряжённых с G-протеинами, роль вторичных медиаторов (мессенджеров) в механизмах действия лекарственных средств.

43. Понятие об агонистах (в т.ч. частичные) и антагонистах рецепторов; их эффекты в клетке и в целостном организме. Понятие об активности и эффективности лекарственных средств, количественная характеристика.

44. Побочные и токсические эффекты лекарственных веществ. Тератогенное, эмбриотоксическое, мутагенное действие лекарств.

45. Побочное действие: определение, отличие от токсического действия. Основные разновидности побочных эффектов (примеры).

46. Механизмы действия лекарственных веществ, их краткая характеристика (примеры). Понятие о рецепторах, ключевая роль их в механизмах действия лекарственных средств. Природа рецепторов (регуляторные протеины, ферменты и др.).

47. Физико-химическая характеристика синапса. Классификация. Последовательность функциональной активности синапса.

48. Особенности нерцепторных механизмов передачи сигнала. Типы рецепторов в зависимости от их эндогенных лигандов.

49. Стабильность и сроки годности лекарственных средств. Физические и химические процессы, происходящие при хранении лекарственных средств.

50. Стабильность и сроки годности лекарственных средств. Условия хранения лекарственных средств.

## Ситуационные задачи

### Задача № 1

Период полувыведения лекарственного средства равен одному часу. Больной, страдающий острым пиелонефритом, получил 80 мг лекарства внутривенно.

Сколько лекарственного вещества останется в его организме через 3 часа? Через сколько времени инъекцию необходимо повторить, если минимальная действующая концентрация лекарственного средства составляет 10 мг?

### Задача № 2

У больного 35 лет с артритом общая кислотность натошак составляет 35 ТЕ, свободная – 18 ТЕ. Пациенту назначен аспирин по 0,5 г внутрь 4 раза в день (обычные прессованные таблетки).

Изменена ли скорость всасывания аспирина у пациента? Почему?

### Задача № 3

У пациента 48 лет с ишемической болезнью сердца общая кислотность натошак составляет 65 ТЕ, свободная – 40 ТЕ.

Изменена ли скорость всасывания тромбоАСС у пациента? Почему?

### Задача № 4

Пациентка 73 лет страдает заболеванием пищевода. По поводу ИБС назначен аспирин с оболочкой, растворяющейся в кишечнике. Пациентка не может проглотить целиком таблетку

#### **Задания.**

1. Что произойдёт, если она примет такую таблетку в измельчённом виде?
2. Изменено ли всасывание аспирина (обычной прессованной таблетки) у этой больной, если общая кислотность натошак составляет 18 ТЕ, свободная кислотность натошак – 5 ТЕ?
3. Чем лучше запивать аспирин в кишечнорастворимой оболочке: водой, щелочной минеральной водой или кислым соком? Ответ поясните.

4. Почему нельзя запивать молоком таблетки аспирина в оболочке, растворяющейся в кишечнике, особенно пациентам со сниженной секрецией желудочного сока?

### Задача № 5

Вашему вниманию предлагаются следующие лекарственные средства: бензилпенициллин, эритромицин, фенобарбитал, аскорбиновая кислота, нуروفен

Пользуясь справочниками, учебником, лекциями, интернет-источниками, выберите из предложенных препаратов лекарственные средства, подвергающиеся энтерогепатической циркуляции

Лекарственные средства, подвергающиеся энтерогепатической циркуляции	Лекарственные средства, не подвергающиеся энтерогепатической циркуляции

### Задача № 6

Ребёнку 12 месяцев весом 11,25 кг по поводу острого среднего неосложнённого отита назначен экоклав-суспензия из расчёта 20 мг/кг веса в сутки в 3 приёма.

#### **Задания.**

1. К какой группе лекарственных средств относят экоклав?
2. Каким образом нужно развести порошок, чтобы получить суспензию?
3. Сколько суспензии нужно давать ребёнку на один приём?

### Задача 7

Сколько литров 96,45% спирта и воды потребуется для получения 120 литров 40,04% спирта?

### Задача 8

Определите, какое количество 95% спирта нужно смешать с водой, чтобы получить 400 л 40% спирта? Чему равно сжатие объема раствора?

### Задача 9

Определите, сколько получится литров 70% спирта, если смешать 1000 л 95% спирта с 391 л воды. Решить по алкоголетметрической таблице.

### Задача 10

Определите, какое количество спирта 96% и 10% (в литрах) нужно смешать, чтобы получить 500 л 40% спирта. Чему равна контракция?

Известные данные занесены в таблицу.

Объемный %	Весовой %	Плотность
96 %	93,86 %	0,8079
40 %	33,33 %	0,9480
10 %	7,99 %	0,9848

### Задача 11

Используя значение ионизации ( $pK_a$ ) лекарственных веществ, решите какие из них лучше будут выводиться почками при кислой и щелочной реакции мочи: скополамин ( $pK_a=8,1$ ), физостигмин (7,9), ибурофен (4,4), салициловая кислота (3,0).

### Задача 12

Определите дозу лекарственного вещества, если больной принимает столовыми ложками 0,4% раствор.

### Задача 13

Определите процентную концентрацию раствора, если в 200 мл содержится 0,8 г вещества.

### Задача 14

Больной принимает лекарство чайными ложками. Разовая доза составляет 75 мг. Определите процентную концентрацию раствора.

### Задача 15

Дан 3% раствор лекарственного вещества. Какое количество лекарственного вещества содержится в 1 столовой ложке?

### **Задача 16**

Рассчитайте количество сухого вещества в 15 мл 3,6% раствора.

### **Задача 17**

Определите дозу лекарственного вещества, если пациент принимает 30 капель 3% раствора (20 капель – 1 мл).

### **Задача 18**

Раствор лекарственного вещества имеет 2% концентрацию. Разовая доза составляет 400 мг. Какой объем лекарственного вещества необходимо дать на один прием? Какими ложками необходимо принимать

### **Задача 19**

Во флаконе ампициллина находится 0,5 сухого лекарственного средства. Сколько нужно взять новокаина, чтобы в 0,5 мл раствора было 0,1 г сухого веществ.

### **Задача 20**

Больному назначено 300 мл стерильного 5% раствора глюкозы для введения внутривенно капельно. Сколько грамм глюкозы в растворе?

## Список использованных источников

1 Барышева, Е. С. Биохимия крови [Электронный ресурс] : лабораторный практикум: учебное пособие для студентов, обучающихся по программам высшего профессионального образования по направлению подготовки 020400 Биология / Е. С. Барышева, К. М. Бурова; М-во образования и науки Рос. Федерации, Федер. гос. бюджет. образоват. учреждение высш. проф. образования "Оренбург. гос. ун-т". - Электрон. текстовые дан. (1 файл: 11250 Kb). - Оренбург : ОГУ, 2014 -Adobe Acrobat Reader 6 - ISBN 978-5-7410-1185-

2 Барышева, Е. С. Практические основы биохимии [Электронный ресурс] : учеб. пособие / Е. С. Барышева, О. В. Баранова, Т. В. Гамбург; М-во образования и науки Рос. Федерации, Федер. гос. бюджет. образоват. учреждение высш. проф. образования "Оренбург. гос. ун-т". - Электрон. текстовые дан. (1 файл: Kb). - Оренбург : ОГУ, 2011 -Adobe Acrobat Reader 5 Издание на др. носителе [Текст] . - № гос. Регистрации 321103142

3 Гаевый, М.Д. Фармакология: учебник / М.Д. Гаевый, Л.М. Гаевая. - М.: НИЦ ИНФРА-М, 2015 - 454 с.: 60x90 1/16. - (Высшее образование) ISBN 978-5-16-009135-8 - Режим доступа: <http://znanium.com/catalog/product/425309>

4 Курс лекций по общей фармакологии: учебно-методическое пособие / Л. В. Прокофьева [и др.]. - Ульяновск: УлГУ, 2017. - с. 155

5 Фомина, М.В. Фармацевтическая биохимия. Учебно-методическое пособие : учебное пособие / М.В. Фомина, Е.В. Бибарцева, О.Я. Соколова ; Министерство образования и науки Российской Федерации. - Оренбург : ОГУ, 2015 - 109 с. : табл. - Библиогр.: с. 99 - ISBN 978-5-7410-1303-8 ; - URL: <http://biblioclub.ru/index.php?page=book&id=438993>

6 Шапиро, Б.М. Учебник фармакологии / Б.М. Шапиро. - 4-е изд., просмотр., доп. - Санкт-Петербург, 1894 - 267 с. - ISBN 978-5-4458-7772 URL:<http://biblioclub.ru/index.php?page=book&id=231184>

7 Шимановский, Н.Л. Молекулярная и нанофармакология / Н.Л. Шимановский, М.А. Епинетов, М.Я. Мельников. - Москва : Физматлит, 2009 - 622 с. - ISBN 978-5-9221-1208-6 ; То же [Электронный ресурс]. - URL: <http://biblioclub.ru/index.php?page=book&id=69136>

8 Abbot B., Perdew, G., and Bernbaum, L. (1994) Toxicol. Appl. Pharmacol, 126, 16-25.