**ОСНОВНЫЕ ПОНЯТИЯ ОБЩЕЙ ФАРМАКОЛОГИИ**

**ПУТИ ВВЕДЕНИЯ ЛЕКАРСТВЕННЫХ ВЕЩЕСТВ**

От путей введения лекарственных средств зависят :

скорость развития эффекта выраженность эффекта продолжительность эффекта

**Биодоступность**

Системное действие лекарственного средства развивается только после его попадания в кровоток,

откуда оно поступает в ткани.

Биодоступность отражает количество неизмененного вещества, которое достигло плазмы крови

относительно исходной дозы препарата.

**ЭНТЕРАЛЬНЫЕ ПУТИ ВВЕДЕНИЯ Через желудочно-кишечный тракт**

**1. Пероральный**

***удобный,*** не надо стерилизовать, не нужен персонал

***неприемлем*** при неотложной помощи, нарушении акта глотания, потере сознания

 **В желудке** сильнокислая среда (рН 1,2-1,8)

пепсин (сильный протеолитический фермент) Некоторые вещества (инсулин) могут разрушаться.

**В кишечнике** Подавляющее количество лекарственных веществ всасывается в тонкой кишке.

1. большая всасывающая поверхность слизистой оболочки кишечника
2. интенсивное кровоснабжение
слабощелочная среда(рН 8,0-8,5)

Только в кишечнике действуют

- лекарства, защищенные оболочкой

- жирорастворимые витамины после эмульгирования желчью
Основной механизм всасывания в тонком кишечнике - пассивная диффузия.
Определяется градиентом концентрации веществ.

Чем выше липофильность веществ, тем легче они проникают через

клеточную мембрану.

После всасывания в желудке и кишечнике лекарственные вещества *через систему воротной вены* поступают *в печень,* где частично связываются и обезвреживаются, поэтому фармакологический эффект резко ослаблен (дозы в 2-3 раза выше, чем при п/к или в/м введении).

**2. Сублингвальный**

***быстрое всасывание*** вследствие богатой васкуляризации слизистой рта. Резорбция - б' *систему верхней полой вены,* то есть поступление лекарств в общий кровоток минуя печень. Действуют быстрее и сильнее.

**3. Ректальный**

***если недоступен пероральный***

***если*** надо действовать ***местно*** на слизистую прямой кишки

Препараты *быстро* всасываются в *венозную сеть бассейна нижней полой вены -*

50% поступает в общий кровоток *в обход печени.*

Сила действия на 1/3 - 1/4 выше, чем при пероральном приеме.

Прямая кишка не вырабатывает пищеварительных ферментов,

в ней всасываются только вода, соли, глюкоза, аминокислоты, низкомолекулярные

пептиды.

**ПАРЕНТЕРАЛЬНЫЕ ПУТИ ВВЕДЕНИЯ Минуя желудочно-кишечный тракт**

*Быстрое* наступление эффекта.

*Сила действия* выше, чем при пероральном приеме.

Возможно назначение препаратов, *не всасывающихся или разрушающихся в ЖКТ.*

*Стерильность.*

***ИНЪЕКЦИОННЫЕ***

**1. Подкожный**

Используют для введения инсулина, при неотложной помощи, при ожогах.

Препараты быстрее всасываются из подкожной клетчатки передней стенки живота, шеи,плеча

Растворы должны быть изотоническими.

**2. Внутримышечный**

Препараты быстрее всасываются из дельтовидной мышцы плеча.

Практически чаще инъекцию делают в наружный верхний квадрант ягодичной мышцы.

**3. Внутривенный**

Наиболее быстрый.

Сила действия препаратов 5-10 раз выше, чем при пероральном. В короткий срок достигаются максимальные концентрации препарата *в сердце*

высокие *в ЦНС*

только потом - распределение в организме. Поэтому препараты вводят медленно и разводят. Стерильность

Недопустимо наличие пузырьков воздуха - воздушная эмболия. Инъекции особо опасных препаратов ( *сенсибилизация, идиосинкразия)* производят в 2 этапа. Вначале - пробная доза (1\10 от общей), через 5 минут - остальное.

**4. Субарахноидальный**

Для введения местных анестетиков или наркотических анальгетиков (спинномозговая анестезия), а также для химиотерапии менингитов (инфекций в мозговых оболочках труднодоступных для препаратов, вводимых другими способами).

Если количество вводимого раствора больше 1 мл, через иглу предварительно выпускают такой же объем спинномозговой жидкости.

**5. Внутриартериальный**

Когда необходимо создать большую концентрацию препарат в снабжаемом артерией органе. Стенки артерий (в отличие от вен) содержат значительные количества связанных катехоламинов (норадреналин, адреналин), которые при введении веществ с раздражающими свойствами могут освобождаться и вызвать стойкий спазм сосуда с некрозом снабжаемой ткани.

**6. Внутрисердечный**

Адреналин при экстренной остановке сердца.

Вводят в полость левого желудочка, сопровождают массажем сердца.

Задача - восстановить работу синоатриовентрикулярного узла, ведущего ритм, - достигается

проталкиванием препарата в коронарные сосуды, для чего необходим массаж.

з

**7. Внутрикостный**

По скорости распределения в организме - как внутривенный (нельзя -взвеси, масляные

растворы, пузырьки воздуха).

В травматологии, при обширных ожогах.

**ПРОЧИЕ ПУТИ ВВЕДЕНИЯ**

**1. Ингаляционный**

Используют

для ингаляционного наркоза

для воздействия на мускулатуру бронхов

для лечения нагноительных процессов в бронхах и легких Ингаляции производят с помощью специальной аппаратуры

стационарные аппараты

спрей-баллончики

С током воздуха в дыхательные пути поступают лекарственные вещества. Глубина их проникновения зависит от размеров частиц. В легких происходит быстрая резорбция лекарств

осуществляется очень тесный контакт воздуха с кровью

огромная альвеолярная поверхность

**2. Накожный**

Кожа в целом ведет себя как мощная липидная мембрана.

1. гидрофильные вещества не всасываются кожей и действуют поверхностно
2. липофильные вещества проникают медленно
Всасывание *через поврежденную кожу* резко усиливается.

Проникающая способность во многом зависит *от характера основы,* на которой приготовлено лекарство. Активно всасываются вещества

на масляной основе

на универсальном растворителе -диметилсульфоксиде

с щелочным компонентом (кератин эпидермальных клеток гидролизуется щелочами) *Кожный барьер* в разных участках тела неодинаково прочен и меняется с возрастом.

У детей кожа более тонкая, липоидорастворимые вещества всасываются гораздо легче, могут вызывать нежелательные общие реакции.

**3. На видимые слизистые оболочки** (интраназальный, конъюнктивальный)
Слизистая носа выстлана однослойным эпителием и богато васкуляризирована.

Обладает высокой проникающей способностью для лекарств. Введение лекарственных препаратов в конъюнктивальный мешок используется для местной терапии.

**4. В естественные полости** (в суставную сумку, в плевральную, перитонеальную, в гайморовы
полости, в полость мочевого пузыря и матки).

**БИОЛОГИЧЕСКИЕ БАРЬЕРЫ**

**ГЕМАТОЭНЦЕФАЛИЧЕСКИЙ БАРЬЕР (ГЭБ)**

Его проницаемость определяет степень **центрального действия лекарств.**

ГЭБ - барьер между кровью и интерстициальной жидкостью мозга - пространством очень малого

объема.

ГЭБ представлен: капиллярной стенкой

диффузным основным веществом (мукополисахариды, гликопептиды) клетками и отростками нейроглии (выстилающими ее снаружи)

Ведет себя как липоидная мембрана (непроходимая для ионизированных молекул).

Даже нейромедиаторы мозга (ацетилхолин, катехоламины, серотонин, ГАМК) не проходят через

ГЭБ.

Липофильные молекулы проникают в ткани мозга легко.

**ПЛАЦЕНТАРНЫЙ БАРЬЕР**

Хорионические ворсины, состоящие из слоя клеток, окружающих капилляры плода

(трофобластов), погружены в материнскую кровь.

Этот барьер, разделяющий кровоток беременной и плода, также ведет себя как липоидная

мембрана.

Через него проходят липофильные соединения.

Однако зрелая плацента значительно отличается от пассивных мембран

(в ней заключены активные системы, транспортирующие аминокислоты, сахара и витамины

в кровеносную систему плода).

Кроме того, она содержит МАО, ХЭ и систему микросомальных ферментов (сходную с таковой в

печени), способную метаболизировать лекарственные вещества.

**БИОТРАНСФОРМАЦИЯ ЛЕКАРСТВ**

**Значение биотрансформации** - перевод чужеродного и потенциально опасного для организма

вещества в достаточно водорастворимое соединение, чтобы быстро вывести его с мочой, желчью,

потом.

Это достигается переводом молекул в более полярные, менее липофильные, хуже связывающиеся

с белками плазмы и тканей соединения.

Процесс осуществляется ферментативным путем через системы для обезвреживания ненужных

метаболитов.

Специальных систем для инактивации лекарств нет, поэтому биотрансформация лекарств не

всегда осуществляется в полной мере.

**Биотрансформация лекарств протекает**

1. в эпителиальных клетках печени (90%) - в микросомальном аппарате
2. в тканях желудочно-кишечного тракта
3. в легких
4. в коже
5. в плазме крови

**Индивидуальная скорость биотрансформации** одних и тех же препаратов у людей

со здоровой печенью может отличаться в 6 и более раз.

Процессы биотрансформации сильно страдают *при заболеваниях печени.*

**МЕТАБОЛИЧЕСКАЯ ТРАНСФОРМАЦИЯ**

Осуществляется за счет :

окисления

восстановления

гидролиза *ОКИСЛЕНИЕ*

Один из наиболее частых путей инактивации.

Отнятие водорода может сопровождаться присоединением различных радикалов. Большинство лекарств окисляется неспецифической ферментной системой гепатоцитов (микросомальные оксидазы), для чего требуется энергия, получаемая при окислении глюкоза, и дополнительный кислород. ***ВОССТАНОВЛЕНИЕ*** Сравнительно редкий путь.

Характерен для гормонов стероидной структуры и некоторых нитратов. Под влиянием сиситемы нитро- и азоредуктаз и других ферментов. ***ГИДРОЛИЗ***

Путь инактивации сложных эфиров и амидов. Сложная эфирная связь расщепляется легче амидной. Ферменты - эстеразы, амидазы.

**КОНЪЮГАЦИЯ**

Процесс связывания лекарственного вещества с каким-либо гидрофильным метаболитом,

присутствующим в организме.

Процесс протекает в микросомах печени.

Типичные реакции конъюгации:

связывание с уксусной кислотой (ацетилирование)

связывание с глкжуроновой кислотой

связывание с сульфатом

связывание с глицином

метилирование по азоту, сере

Конъюгация может быть единственным путем превращения веществ, либо следовать за метаболической трансформацией.

**Процессы метаболической трансформации и конъюгации лимитируют во времени действие**

**веществ,** так как в результате лекарственные средства обычно теряют свою биологическую

активность.

В отдельных случаях химические превращения лекарственных средств в организме могут

приводить к повышению активности образующихся соединений.

В процессе лечения, особенно длительного, легко развивается **биохимическая адаптация**

**организма** в ответ на долгое присутствие во внутренней среде чужеродного химического фактора. Эта адаптация состоит в усиленной выработке новых порций ферментов данного типа трансформации (индукции ферментов).

**ПУТИ ВЫВЕДЕНИЯ**

Лекарственные вещества и их метаболиты выводятся из организма:

**1. Почками с мочой**

Основная роль в процессе экскреции. Значение имеют все 3 механизма мочеобразования: клубочковая фильтрация

Процесс пассивный. Осуществляется в клубочках нефронов.

В первичную мочу из протекающей крови поступают вещества с молекулярной массой не более 5000. Фракции лекарств, связанные с белками, не фильтруются. Скорость зависит от кровообращения в почках (падает при резком снижении АД, спазме почечных сосудов). канальцевая секреция

Активный процесс

Осуществляется в проксимальных (начальных) отделах канальцев. Два раздельных механизма - для катионов и для анионов. Обеспечивается специальным транспортным механизмом с затратой энергии.

Выводятся свободные фракции и сорбированные на белках крови. канальцевая реабсорбция

Пассивный процесс.

Осуществляется в дистальных (конечных) участках почечных канальцев.

Обратная направленность.

Часть профильтрованного в почках лекарственно вещества и его

метаболитов всасывается обратно в кровь.

Реабсорбируются лишь недиссоциированные липоидотропные молекулы

слабых кислот и оснований, а также нейтральные вещества типа этилового

спирта.

Степень реабсорбции зависит от рН мочи.

В норме рН мочи колеблется от 4 до 8 (чаще кислая).

Зависит от характера пищи.

Возможность корректировать скорость экскреции лекарств путем

изменения рН мочи. Вторичное всасывание можно задержать солевыми слабительными.

**2. Кишечником с калом**

Меньшее количество препаратов. В основном препараты, плохо всасывающиеся в ЖКТ. Используются преимущественно для воздействия на микрофлору кишечника. Лекарства резорбируются в одном отделе кишечника, секретируются в другом, снова резорбируются.

Реальное значение имеет способность печени экскретировать с желчью

большинство лекарств.

Но препараты - слабые основания затем возвращаются в кровь

(печеночно-кишечный кругооборот).

Вторичное всасывание можно задержать адсорбентами.

1. **Секретом потовых и сальных желез кожи.**
2. **Секретом слюнных желез.**Йодиды
3. **Секретом бронхиальных желез.**
4. **Выдыхаемым воздухом.**

Элиминация - процесс освобождения организма от лекарственного вещества в результате

инактивации и выведения.

Время полуэлиминации (Т 0,5) - полупериод «жизни» препарата -

время, за которое концентрация его в крови

по сравнению с фазой равновесного распределения

снижается вдвое.

Показатель имеет важное практическое значение,

приводится в инструкциях.

**ДЕПОНИРОВАНИЕ ЛЕКАРСТВЕННЫХ ВЕЩЕСТВ**

Вещества могут накапливаться

в соединительной ткани (некоторые полярные соединения)

в костной ткани (тетрациклины)

в клеточных депо (акрихин)

в жировых депо (липофильные соединения - средства для наркоза)

Депонируются средства чаще за счет обратимых связей, продолжительность их нахождения в тканевых депо варьирует.

**ВИДЫ ДЕЙСТВИЯ**

**МЕСТНОЕ**

Обеспечение большой концентрации препарата в месте действия и при этом отсутствие системного эффекта.

Недостаток - препарат может всосаться, особенно при нарушении целостности кожных покровов может оказать рефлекторное действие.

**РЕЗОРБТИВНОЕ**

Действие вещества, развивающееся после его всасывания, поступления в общий кровоток и затем в ткани.

При местном и резорбтивном действии лекарственные средства оказывают

либо прямое, либо рефлекторное влияние.

***ПРЯМОЕ***

На месте контакта вещества с тканью. ***РЕФЛЕКТОРНОЕ***

Вещества влияют на экстеро- или интерорецепторы.

Эффект проявляется либо изменением состояния исполнительных органов,

либо соответствующих нервных центров.

**ДОЗЫ ЛЕКАРСТВЕННЫХ ВЕЩЕСТВ**

**Обозначается** в граммах или долях грамма. **Рассчитывается** на 1 кг массы тела.

В зависимости от дозы меняются:

скорость развития эффекта длительность выраженность характер эффекта

**РАЗОВАЯ**

Количество вещества на один прием.

**СУТОЧНАЯ**

Количество вещества на сутки.

**МИНИМАЛЬНАЯ**

Доза, в которой вещество оказывает начальный эффект = пороговая доза.

**СРЕДНЯЯ ТЕРАПЕВТИЧЕСКАЯ**

Доза, в которой препарат у подавляющего большинства больных оказывает необходимое

фармакотерапевтическое действие.

**ВЫСШАЯ ТЕРАПЕВТИЧЕСКАЯ**

Максимальная доза, не вызывающая опасных эффектов.

**КУРСОВАЯ**

Доза препарата на курс лечения.

**УДАРНАЯ**

При необходимости быстро создать высокую концентрацию лекарственного вещества в

организме первая доза (ударная) превышает последующие.

**РЕАКЦИИ, ОБУСЛОВЛЕННЫЕ ДЛИТЕЛНЫМ ПРИЕМОМ И ОТМЕНОЙ ЛЕКАРСТВЕНЫХ ПРЕПАРАТОВ**

**1. ЯВЛЕНИЯ КУМУЛЯЦИИ**

***МАТЕРИАЛЬНАЯ КУМУЛЯЦИЯ = ФИЗИЧЕСКАЯ***

**Накопление препарата в организме** вследствие задержки инактивации и выведения препарата

(при патологии печени и почек) либо превышение дозировок при повторных приемах

над скоростью элиминации.

Потенциальная вероятность кумуляции тем выше,

чем медленнее препарат инактивируется в организме

чем прочнее он связывается в тканях.

(сердечные гликозиды, витамины А и Д, некоторые антикоагулянты, фенобарбитал) Кумуляция всегда опасна из-за стремительного нарастания числа и выраженности осложнений.

***ФУНКЦИОНАЛЬНАЯ КУМУЛЯЦИЯ* Накопление эффекта,** а не вещества.

**2. ПРИВЫКАНИЕ =ТОЛЕРАНТНОСТЬ**

**Постепенное ослабление действия препарата** до полной утраты при длительном приеме. Привыкание может развиваться вследствие :

1. снижения реактивности клеточных рецепторов
2. включения альтернативных путей обмена взамен блокированных
3. усиления функционирования компенсаторных механизмов
4. усиление инактивации препарата вследствие индукции
микросомальных ферментов

**Для преодоления феномена привыкания** используют:

1. комбинирование лекарственных средств с разными механизмами
действия, но одинаковым результатом
2. переход на препараты другой химической группы с иными
способами биотрансформации

Перекрестное привыкание - привыкание к веществам, взаимодействующим с теми же рецепторами или субстратами.

***ТАХИФИЛАКСИЯ***

Особый вид привыкания, возникающий очень быстро (иногда после первого введения вещества).

**3. ФЕНОМЕН ОТМЕНЫ**

Может выражаться в двух ( по сути противоположных) вариантах:

1, В основном при длительном применении **гормональных средств.**

Состоит в стойком подавлении функции собственных желез.

Вводимый извне гормон делает ненужной работу собственной железы, и она подвергается

атрофии.

Резкая отмена гормона (чаще всего кортикостероиды) вызывает острую кортикоидную

недостаточность с шокоподобным синдромом при сильных стрессах, травмах, операциях.

Лучшая профилактика - постепенная отмена препарата.

**2. Феномен отдачи** = «рикошета»

Реакция организма в ответ на внезапное прекращение приема лекарств.

По направленности противоположна предыдущей.

Суть - в растормаживании регуляторного процесса или отдельной реакции, подавленных ранее

лекарственным веществом.

В результате происходит как бы суперкомпенсация процесса с резким обострением болезни по

сравнению даже с долечебным уровнем.

Клинически важные последствия резкой отмены препаратов касаются:

. сердечно-сосудистой системы

(гипотензивные средства, особенно клонидин, блокаторы в-рецепторов, нитраты длительного

действия). . нервной системы

(все депрессанты - т.е. снотворные, седативные, алкоголь, противоэпилептические,

противорпаркинсонические, трициклические антидепрессанты).

Лучшая профилактика - постепенная отмена данного препарата.

**4. ЗАВИСИМОСТЬ ОТ ЛЕКАРСТВЕННЫХ СРЕДСТВ**

Длительный прием препаратов с психотропным действием может формировать у больного психическую и даже физическую зависимость.

***ПСИХИЧЕСКАЯ ЛЕКАРСТВЕННАЯ ЗАВИСИМОСТЬ***

Вызывают средства, создающие ощущение психического комфорта. Отказ от них вызывает ощущение дискомфорта, психического напряжения. Стремление избавиться от этих ощущений заставляет вновь принимать то же лекарство, причем обычно в нарастающих дозах. Фактически это проявления синдрома отдачи.

***ФИЗИЧЕСКАЯ ЛЕКАРСТВЕННАЯ ЗАВИСИМОСТЬ***

Более выраженная степень зависимости.

Отмена препарата вызывает тяжелое состояние, которое кроме психических изменений,

проявляется соматическими нарушениями (синдром абстиненции).

**5. ИНДУЦИРОВАНИЕ ЗАБОЛЕВАНИЯ**

из-за длительных метаболических изменений, вызываемых препаратами: . Диуретики тиазидового ряда - сахарный диабет

. Гормоны надпочечников - остеопороз (дистрофия костных тканей с перестройкой ее структуры). . Дифенин - остеомаляция (размягчение костей с развитием деформаций скелета, обусловленное

декальцинацией костной ткани).

**6. ПОВРЕЖДЕНИЕ СПЕЦИФИЧЕСКИХ КЛЕТОК**

или нарушение их функций:

. Замедление произвольных движений (блокаторы рецепторов дофамина).

. Повреждение сетчатки (фенотиазины).

. Развитие рака (при лечении эстрогенами и иммунодепрессивными препаратами).

**ПРОБЛЕМЫ КОМБИНИРОВАННОГО ПРИМЕНЕНИЯ ЛЕКАРСТВЕННЫХ СРЕДСТВ**

По данным медицинской статистики для лечения «среднего» больного в стационаре ему назначают одновременно от 5 до 10 лекарственных средств.

**СИНЕРГИЗМ**

Однонаправленное конечное действие двух или нескольких веществ.

**Суммация** - простое сложение однонаправленных эффектов.

**Потенцирование** - взаимодействие приводит к взаимному усилению конечного эффекта,

превышающему сумму эффектов каждого из препаратов.

Это позволяет понизить дозировку каждого из препаратов.

Синергизм :

прямой - общие точки приложения непрямой - разные точки приложения

**АНТАГОНИЗМ**

Взаимное ослабление конечного фармакологического эффекта. Используется

1. только для коррекции побочных реакций
2. для лечения отравлений лекарственными препаратами **-антидотное действие.**

Антагонизм:

прямой - общие точки приложения непрямой - разные точки приложения

**Синергоантагонизм**

Одни эффекты комбинируемых веществ усиливаются, другие ослабляются.

**ФАРМАЦЕВТИЧЕСКОЕ ВЗАИМОДЕЙСТВИЕ**

Взаимодействие препаратов

в процессе изготовления, хранения или смешивания в одном шприце.

Сопровождается:

1. снижением или исчезновением фармакотерапевтической активности
2. появлением новых свойств (иногда токсических)

**ОСНОВНЫЕ ВИДЫ ЛЕКАРСТВЕННОЙ ТЕРАПИИ**

**1. Профилактическая.**

Предупреждение заболеваний с использованием дезинфицирующих, химиотерапевтических и других препаратов.

2. Этиотропная.

Устранение причины заболевания

**3. Заместительная (патогенетическая).**Назначение биогенных или синтетических лекарств,

возмещающих дефицит метаболитов, регуляторов, ферментов больного организма.

**4. Симптоматическая.**

Устранение симптомов болезни, что влияет и на течение основного патологического процесса.

**ДЕЙСТВИЕ ЛЕКАРСТВЕННЫХ ВЕЩЕСТВ**

**ОСНОВНОЕ**

Получение определенного фармакотерапевтического эффекта.

**ПОБОЧНОЕ**

Спектр эффектов (кроме фармакотерапевтического),

которые возникают при применении препаратов в терапевтических дозах.

**АЛЛЕРГИЧЕСКИЕ РЕАКЦИИ Возникают независимо от дозы.**

Тип 1 (немедленные)

Тип гиперчувствительности связан с вовлечением в реакцию 1§Е-антител. Проявляется :

крапивницей сосудистым отеком ринитом бронхоспазмом анафилактическим шоком Тип 2

Вовлечены 1§0 и 1§М-антитела

Взаимодействуют с циркулирующими клетками крови, вызывают их лизис. Тип 3

Вовлечены 1§О, 1§М-антитела и 1§Е-антитела + комплемент.

Комплекс «антиген-антитело-комплемент» взаимодействует с сосудистым

эндотелием и повреждает его.

Возникает так называемая сывороточная болезнь.

Проявляется:

крапивницей артралгией артритом лимфаденопатией лихорадкой Тип 4

Через клеточные механизмы иммунитета, включающие сенсибилизированные Т-лимфоциты и макрофаги. Возникает при местном нанесении вещества. Проявляется контактным дерматитом

**ИДИОСИНКРАЗИЯ**

Острые, как правило бурно развивающиеся типичные или атипичные ответы организма, передаваемые по наследству даже от небольших доз препаратов при первом же приеме.

Необычно высокая токсичность ряда лекарств для некоторых людей обусловлена прочным блоком или выпадением (вследствие мутации) отдельных генов, ответственных за синтез ферментов биотрансформации этих препаратов.

**ТОКСИЧЕСКИЕ ЭФФЕКТЫ**

При приеме препаратов в дозах, превышающих терапевтические. Проявляются в виде серьезных нарушений функций органов и систем. Причины превышения доз:

передозировка

накопление токсических концентраций при патологии печени

при замедленном выведении

**БЕРЕМЕННОСТЬ И ЛАКТАЦИЯ**

**Тератогенный эффект** - нарушение процесса закладывания органов плода (в первые 12 недель беременности - особенно с 3 по 10-ю) с нарушением развития плода вплоть до уродств.

**Фетотоксичность** - некоторые лекарственные вещества представляют опасность уже для зрелого плода. Препараты, способные вызвать:

нарушение плацентарного кровотока (индометацин)

сердечного ритма (бета-блокаторы и другие)

углеводного обмена (адреномиметики)

угнетение ЦНС (нейролептики, бензодиазепины, антидепрессанты, наркотические анальгетики)

антикоагулянты (ацетилсалициловая кислота, антагонисты витамина К)

необратимую глухоту (антибиотики-аминогликозиды) Опасны алкоголь и курение.

**Лактация.**

Эпителий молочных желез подобен типичной липидной мембране.

Кровь матери имеет рН=7,4.

Молоко имеет рН 6,5-7,0.

Лекарственные вещества основного характера переходят в молоко и накапливаются в нем.