

Лекция №1

Общая фармакология



Фармакология (от греч. *pharmakon* – лекарство, яд; и *logos* – учение) – это наука о взаимодействии лекарственных средств биологической и небιологической природы с организмом человека или животного.

Задачи фармакологии:

1. Создание и обоснование рационального применения новых лекарственных средств.
2. Изучение новых свойств уже известных лекарственных препаратов.

Место фармакологии среди других медицинских наук

Клинические дисциплины

Фармакология

Теоретические дисциплины



Терапия

Хирургия

Педиатрия

Инф. болезни

Стоматология

ЛОР-болезни

Акушерство

ФАРМАКОЛОГИЯ

Ф.кинетика

Ф.динамика

Ф.химия

Техн. лек. форм

Лек. токсикол.

и т.д.

Патологическая физиология

Патологическая анатомия

Анатомия

Биология

Гистология

Физиология

Микробиология

Биохимия

Лекарственные средства *по технологии приготовления* подразделяются

на 3 группы:

- **натуральные** лекарственные средства (настойки, отвары, вытяжки и экстракты растений, адаптогены типа женьшеня, элеутерококка, а также пенициллин, ферментативные препараты – панзинорм, фестал, мезим и др);
- **полусинтетические** препараты, при их изготовлении природное вещество слегка видоизменяется (почти все антибиотики, гормональные препараты первого поколения)
- **синтетические** лекарства, изготовленные химическим путем (анальгетики, противовирусные препараты, противозачаточные средства, кардиологические и многие другие группы препаратов).

Натуральные ЛС





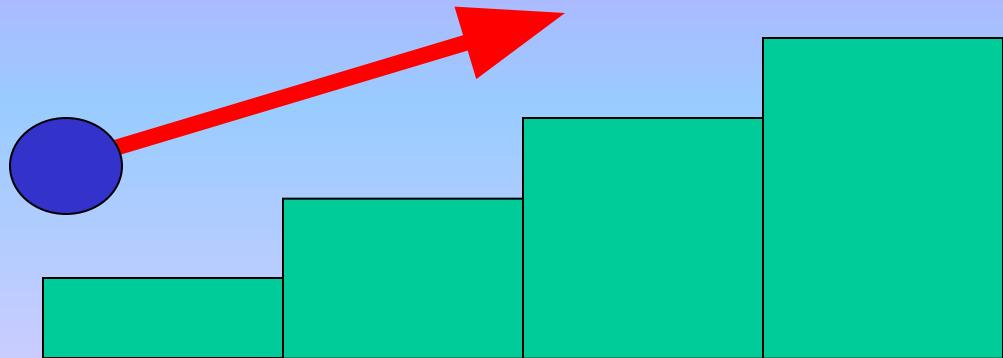
Полусинтетические ЛС



Синтетические ЛС

ФАРМАКОЛОГИЯ

1. Теоретическая
2. Экспериментальная
3. Клиническая
4. Фармакоэпидемиология



ФАРМАКОЛОГИЯ

+

1. Теоретическая

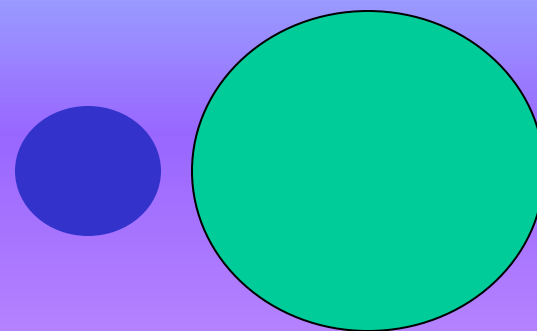
2. Экспериментальная

ФУНДАМЕНТАЛЬНАЯ

(изучают на 3 курсе)

ФУНДАМЕНТАЛЬНАЯ ФАРМАКОЛОГИЯ

- +
1. Общая
2. Частная



ОБЩАЯ ФАРМАКОЛОГИЯ

- 1. Фармакодинамика**
- 2. Фармакокинетика**
- 3. Фармакогенетика**
- 4. Хронофармакология**

ФАРМАКОДИНАМИКА

раздел общей фармакологии, изучающий совокупность эффектов лекарственных средств и механизмы их действия.

Фармакодинамика (схематически)

Место действия

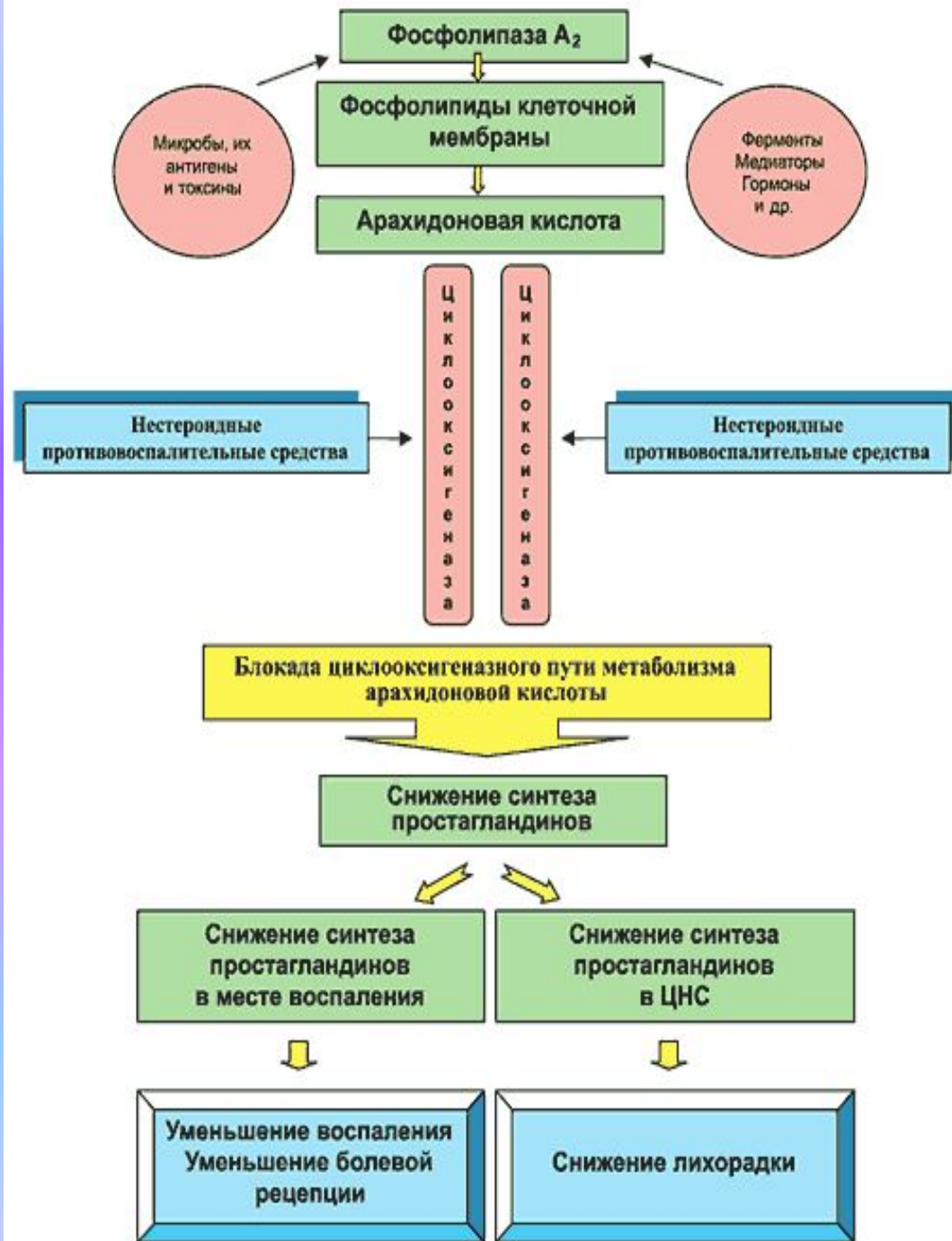


Механизм действия



эффекты

Механизм действия ЛС - это лечебное действие путем изменения деятельности физиологических систем клеток.



«МИШЕНИ»

ЛЕКАРСТВЕННЫХ СРЕДСТВ

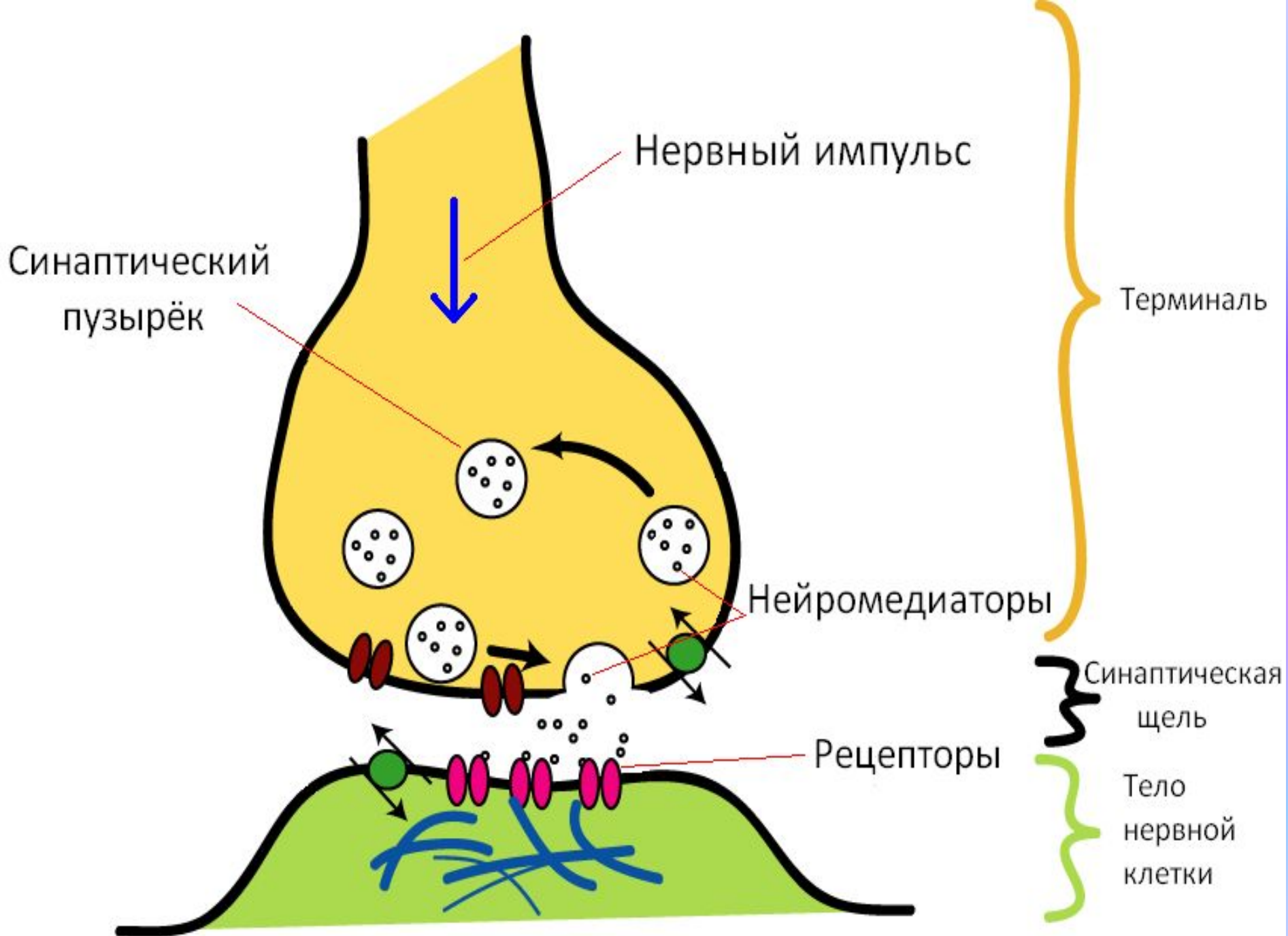
- 1. Биомембраны и ионные каналы**
- 2. Рецепторы (вне-, и внутри клетки)**
- 3. Ферментные системы**
- 4. Внутриклеточные метаболиты**
- 5. Межклеточные вещества**
- 6. Возбудители инфекционных и паразитарных заболеваний**
- 7. Токсины и яды**

ПУТИ ДЕЙСТВИЯ ЛВ

- * Путем взаимодействия препарата с рецептором (ЛС + R).
- * Путем действия ЛС на активность ферментов (ЛС + фермент).
- * Путем действия ЛС на биомембраны (ЛС + биомембрана).
- * Путем взаимодействия одних ЛС с другими ЛС либо с эндогенными веществами.

Действие на специфические рецепторы

Рецепторы - макромолекулярные структуры (белок или гликопротеид), избирательно чувствительные к определенным химическим соединениям.



Агонист – ЛС, которое при взаимодействии с рецепторами вызывает фармакологический эффект.

Антагонист – ЛС, которое уменьшает или полностью устраняет действие другого ЛС.

Антидоты – ЛС, которые устраняют действие других ЛС, вызывающих отравление.

Антагонизм бывает двух видов:

- конкурентный (прямой);
- неконкурентный (непрямой).

Конкурентный антагонизм осуществляется путем конкуренции различных ЛС за места связывания на одном и том же рецепторе, что приводит к уменьшению эффектов одного ЛС другим.

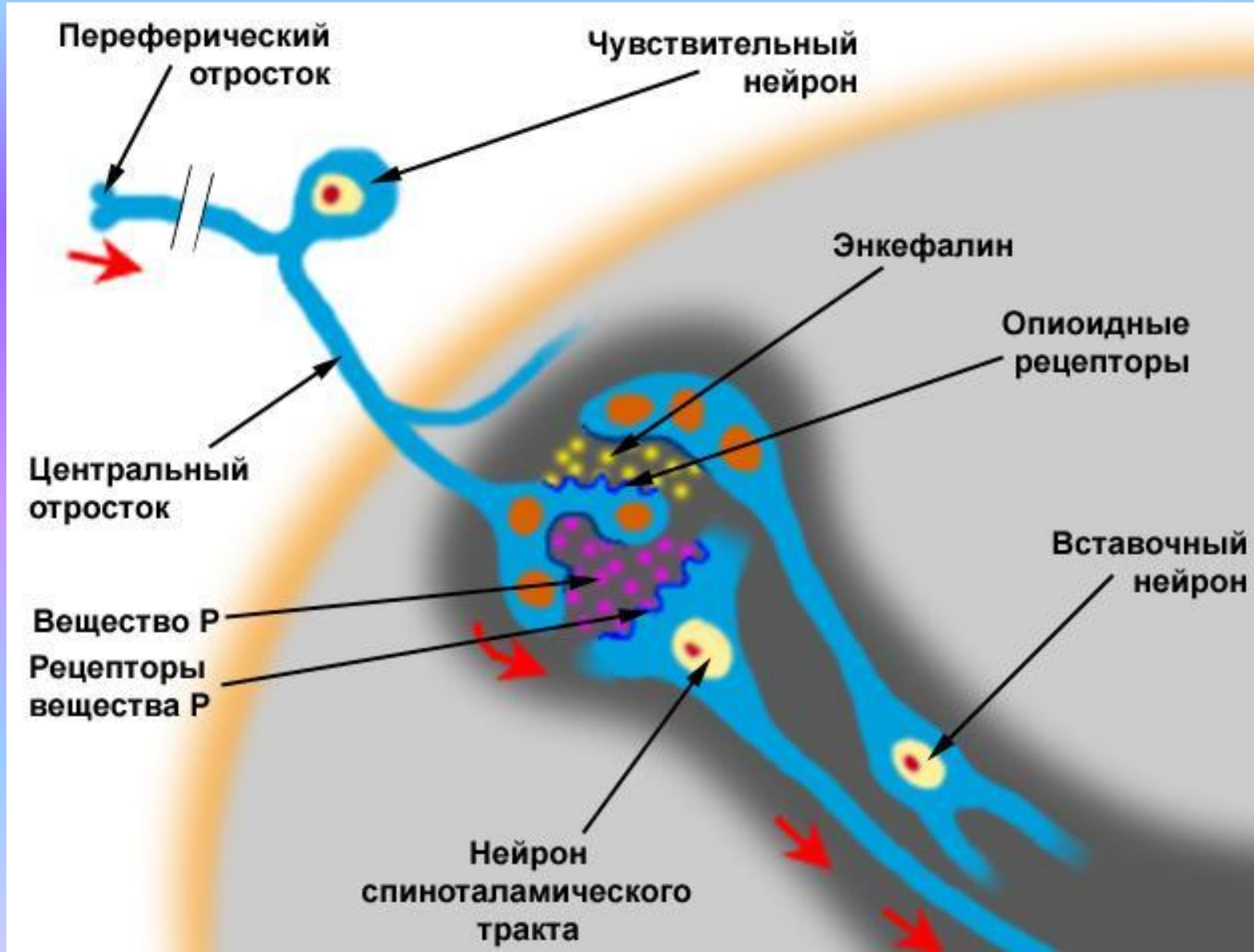
Неконкурентный антагонизм связан с различными рецепторами.

Синергизм – взаимное усиление фармакологического эффекта одного ЛС другим.

Суммация – общий эффект двух и более одновременно применяемых ЛС, который равен арифметической сумме эффектов каждого из этих ЛС.

Потенцирование – это когда общий эффект комбинируемых препаратов больше, чем арифметическая сумма их фармакологических эффектов.

Известно более 70 подтипов 20 известных типов рецепторов



1. **Адренорецепторы** – 9 подтипов (альфа-1А,В,С; альфа-2А,В,С; бета-1,2,3)
2. **Холинорецепторы** – 6 подтипов (М-1,2,3,4; Н-мышечного и нейронального типа)
3. **Опиатные рецепторы** – 3 подтипа (мю, дельта, каппа)
4. **Аденозиновые рецепторы** – 4 подтипа (А1, А2а, А2в, А3)
5. **Пуриновые рецепторы** – 5 подтипов (P2х, P2у, P2z, P2т, P2и)
6. **Ангиотензиновые рецепторы** – 2 подтипа (АТ1, АТ2)
7. **Брадикининовые рецепторы** – 2 подтипа (В1, В2)
8. **ГАМК-рецепторы** – 3 подтипа (GABAа, GABAб, GABAс)
9. **Гистаминовые рецепторы** – 3 подтипа (H1,2,3)
10. **Дофаминовые рецепторы** – 5 подтипов (D1,2,3,4,5)

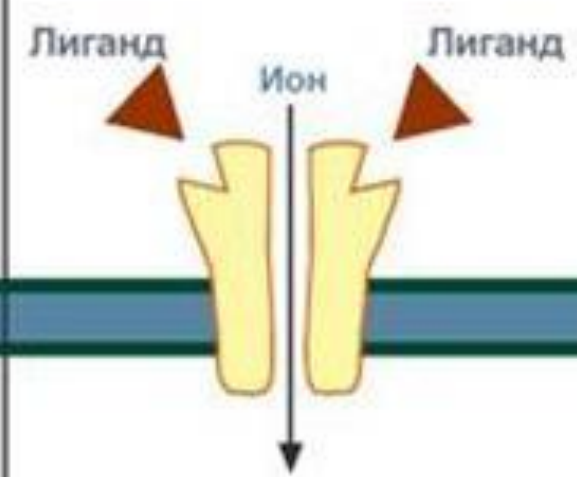
- 11. Лейкотриеновые рецепторы – 3 подтипа (LTB₄, LTC₄, LTD₄)**
- 12. Простаноидные рецепторы – 7 подтипов (DP, FP, IP, TP, EP₁, EP₂, EP₃)**
- 13. Рецепторы возбуждающих аминокислот – 3 подтипа (NMDA, AMPA, каинатные)**
- 14. Рецепторы нейропептида Y – 2 подтипа (Y₁, Y₂)**
- 15. Рецепторы предсердного натрийуретического пептида – 2 подтипа (ANP_A, ANP_B)**
- 16. Серотониновые рецепторы – 7 подтипов (5-HT_{1(a-f)}, 5-HT_{2(a-c)}, 5-HT₃, 5-HT₄, 5-HT_{5(a-b)}, 5-HT₆, 5-HT₇)**
- 17. Холецистокининовые рецепторы – 2 подтипа (ССК_а, ССК_в)**
- 18. Глициновые рецепторы – 1 подтип (?)**

Рецептор с ферментативной активностью



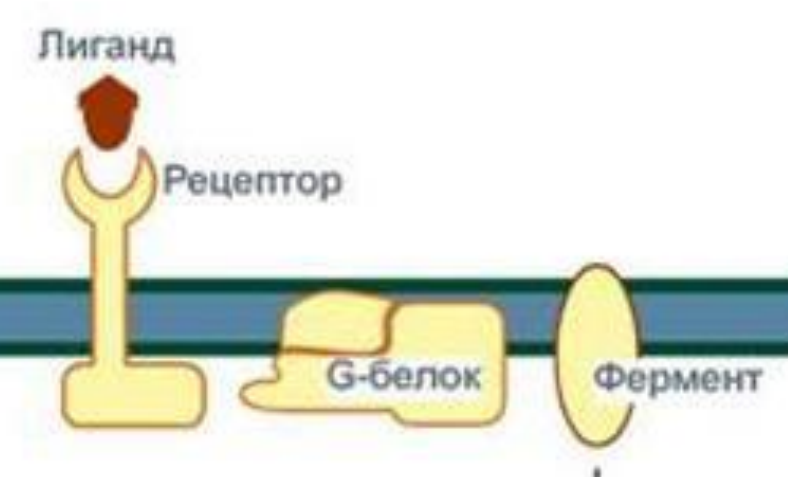
Часть рецептора, обладающая ферментативной активностью

Каналообразующий рецептор



Лиганд связывается с рецептором и ионный канал открывается, ион движется через мембраны

Рецептор, связанный с G-белками



Передача сигнала внутрь клетки

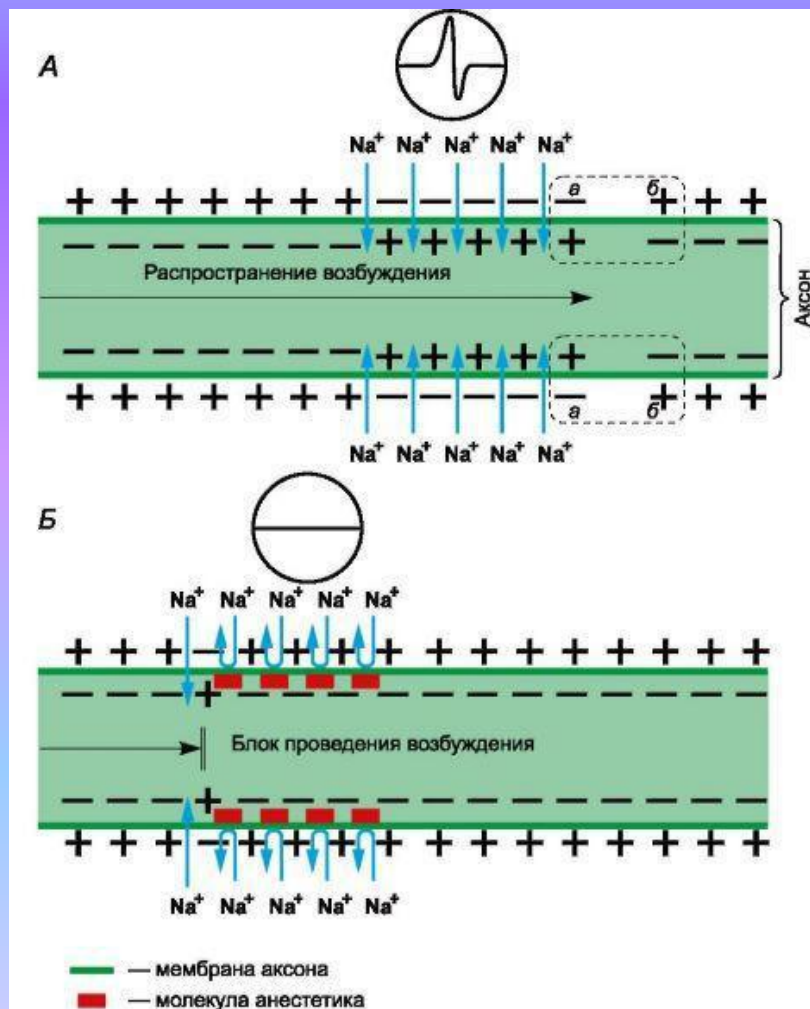
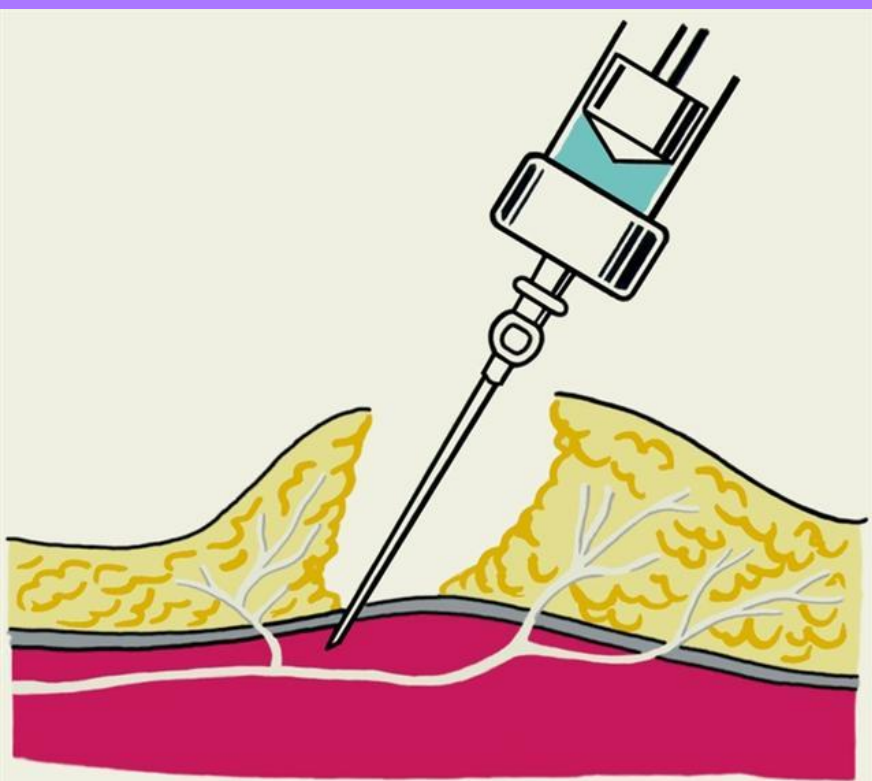
2. Влияние на активность ферментов.

Некоторые лекарственные средства повышают или угнетают активность специфических ферментов.



3. Взаимодействие с биомембранами.

Ряд ЛС способны изменять физико-химические свойства клеточных и субклеточных мембран, изменяя таким образом трансмембранный ток ионов (Ca^{2+} , Na^+ , K^+).



4. Взаимодействие ЛС с ЛС.

Основные лекарственные препараты для специфического (антидотного) лечения острых отравлений токсическими веществами

Наименование антидота, начальная доза	Вид токсических веществ
Активированный уголь, 50г внутрь	Неспецифический сорбент медикаментозных средств (алкалоидов, снотворных препаратов) и прочих токсичных веществ
Алкоголь этиловый (30% раствор внутрь, 5% - в вену, 400 мл)	Метиленовый спирт, этиленгликоль
Аминостигмин (2 мг в вену)	Холинолитики (атропин и пр.) Синильная кислота (цианиды)
Анексат (0,3 мг, 2 мг/сут. в вену)	Бензодиазепины
Атропина сульфат (0,1% раствор)	Мухомор, пилокарпин, сердечные гликозиды, ФОВ, клофелин
Ацетилцистеин (10% раствор - 140 мг/кг в вену)	Парацетамол, бледная поганка
Гидрокарбонат натрия (4% раствор - 300 мл в вену)	Кислоты

ВИДЫ ДЕЙСТВИЯ ЛС

Основное – такое действие лекарства, на которое рассчитывает врач при его применении.

Нежелательное:

- побочное;
- аллергическое;
- токсическое.

Побочное действие – это нежелательные реакции организма, обусловленные фармакологическими свойствами ЛС, и наблюдается при применении его в дозах, рекомендуемых для лечения.

Снотворный эффект

противоаллергического средства димедрол часто используется в качестве основного.

Аллергическое действие - это способность ЛС вызывать к ним же повышенную чувствительность за счет активации реакции антиген-антитело.

Токсическое действие – это реакции, которые возникают при поступлении в организм очень больших доз ЛС, что приводит к т.н. абсолютной передозировке.

Относительная передозировка – это токсические реакции, которые могут возникнуть при поступлении в организм даже среднетерапевтических доз, если у больного нарушены функции метаболизирующих и экскретирующих органов.

Тератогенное действие – это нежелательное действие ЛС на плод, которое приводит к рождению ребенка с аномалиями или уродствами.

Эмбриотоксическое действие – это токсическое действие ЛС на плод до 12 недель беременности.

Фетотоксическое действие – это токсическое действие на плод после 12 недель беременности.

Мутагенное действие – способность ЛС нарушать генетический аппарат зародышевых клеток, изменяя генотип потомства.

Канцерогенное действие – способность веществ вызывать образование злокачественных опухолей.

Различают два вида действия
лекарств –

1. Местное (возникает на месте его приложения)

2. Резорбтивное (действие всосавшегося в кровь и поступившего в ткани лекарства).

ВИДЫ ДОЗ

Пороговая – это минимальная доза ЛС, которая вызывает какой-либо биологический эффект.

Среднетерапевтическая – доза препарата, которая вызывает оптимальный лечебный эффект.

Высшая терапевтическая – доза, которая вызывает наибольший фармакологический эффект.

Широта терапевтического действия – это интервал между пороговой и высшей терапевтической дозами.

Токсическая - доза, при которой возникают симптомы отравления.

Смертельная – доза, которая вызывает смерть.

Разовая – pro dosi – доза на один прием.

Курсовая – доза на курс лечения.

Ударная – доза, назначаемая в начале лечения, которая превышает среднетерапевтическую в 2-3 раза и назначается с целью быстрого достижения необходимой концентрации ЛС в крови или других биосредах.

Поддерживающая – доза, назначаемая после ударной, и она соответствует, как правило, среднетерапевтической.

ДЕЙСТВИЕ ЛЕКАРСТВ ПРИ ИХ ПОВТОРНОМ ВВЕДЕНИИ В ОРГАНИЗМ

Кумуляция (cumulatio) – это усиление действия ЛС при их повторном введении в организм. Кумуляция бывает двух видов: материальная (физическая) и функциональная.

Материальная кумуляция – реализуется, когда увеличение лечебного эффекта происходит за счет накопления в организме ЛС.

Функциональная кумуляция – это когда увеличение лечебного эффекта и появление симптомов передозировки происходит быстрее, чем накопление в организме самого препарата.

Привыкание – это снижение фармакологической активности препарата при его повторном введении в организм.

Перекрестное привыкание – это привыкание к препаратам, сходного (близкого) химического строения.

ФАРМАКОКИНЕТИКА

это раздел общей фармакологии, который изучает **различные этапы прохождения лекарства в организме:**

1. Всасывание (абсорбция),
2. Биотранспорт (связывание с сывороточными белками),
3. Распределение по органам и тканям,
4. Биотрансформация (метаболизм),
5. Выведение (экскреция) ЛС из организма.

Всасывание (абсорбция – от лат. *absorbeo* – всасываю) – процесс поступления лекарственного вещества из места введения в кровеносную и/или лимфатическую систему

Механизмы всасывания:

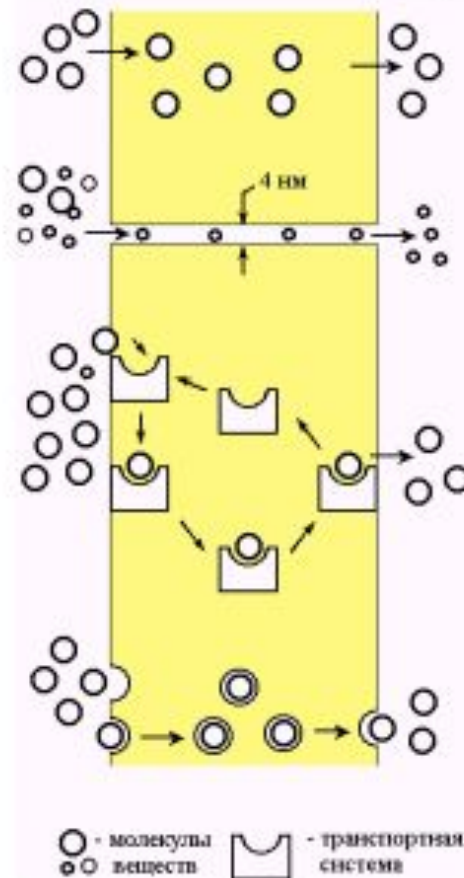
1. Пассивная диффузия

2. Фильтрация

3. Активный транспорт

4. Пиноцитоз

Биологическая мембрана



Процесс всасывания ЛС характеризуется следующими фармакокинетическими параметрами:

Биодоступность (f) – относительное количество препарата, которое поступает из места введения в кровь (%).

Константа скорости всасывания (K_{01}) – параметр, который характеризует скорость поступления ЛС из места введения в кровь (ч^{-1} , мин^{-1}).

Период полуабсорбции ($t_{1/2\alpha}$) – время, необходимое для всасывания из места введения в кровь $1/2$ введенной дозы (ч, мин).

Время достижения максимальной концентрации (t_{max}) – это время, за которое достигается максимальная концентрация ЛС в крови (ч, мин).

1. Пути введения ЛС в организм

Пути введения разделяют на:

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

Путь введения определяет:

скорость наступления эффекта

его величину

продолжительность

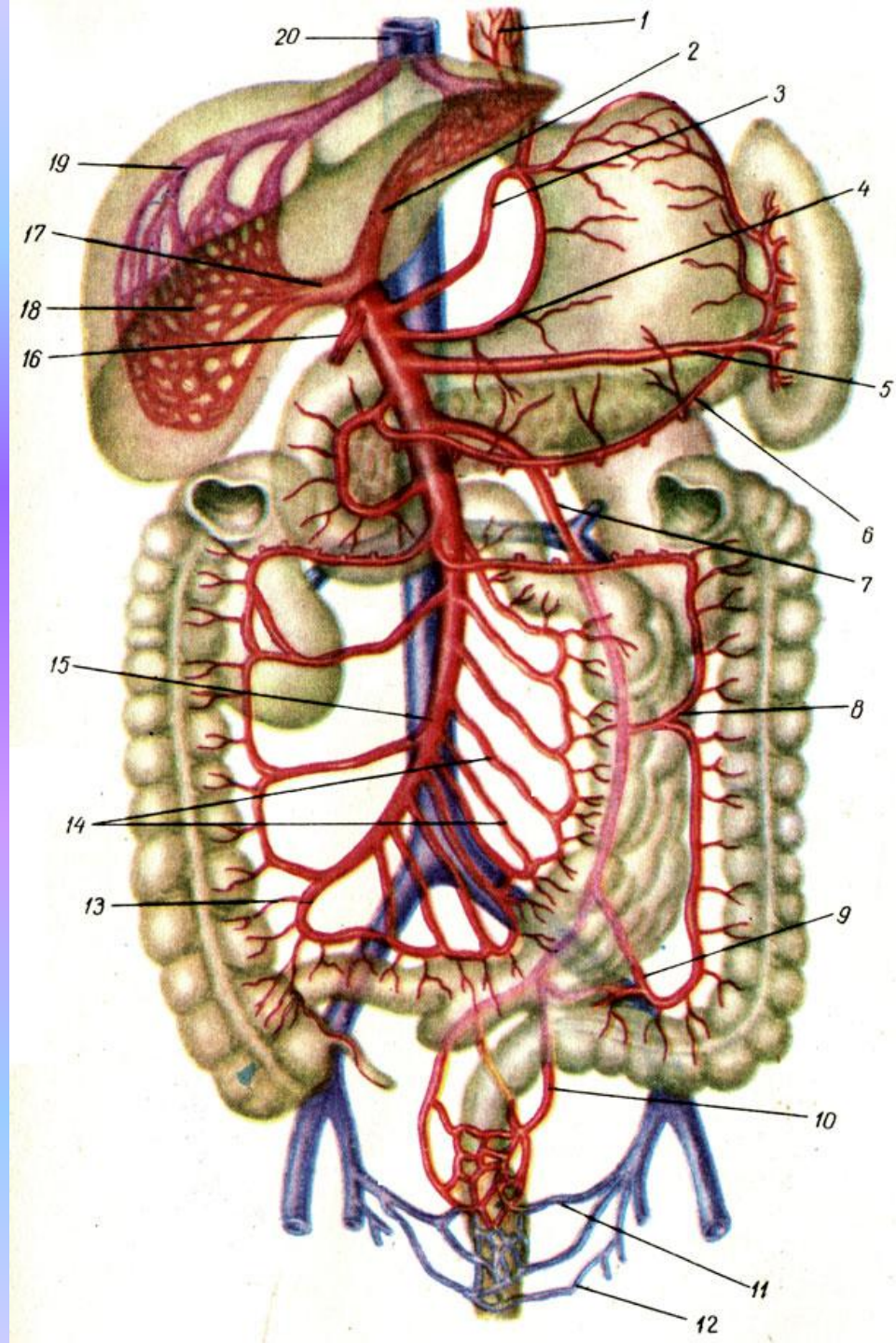
характер фармакологического эффекта.

I. Энтеральные пути введения

1. Через рот (внутрь, пероральный, *per os*);

2. На слизистую полости рта (трансмуккальный) - лингвально, сублингвально, буккально, дентально

3. Через прямую кишку (ректальный, *per rectum*).



Приём внутрь зависит от многих факторов:

- приём пищи;
- одновременный приём других препаратов, усиливающих перистальтику;
- разрушение препарата в кишечнике;
- задержка препарата в пищеводе.

Лучше всего принимать препараты внутрь - в положении **сидя и запивая 3-4 глотками ВОДЫ.**

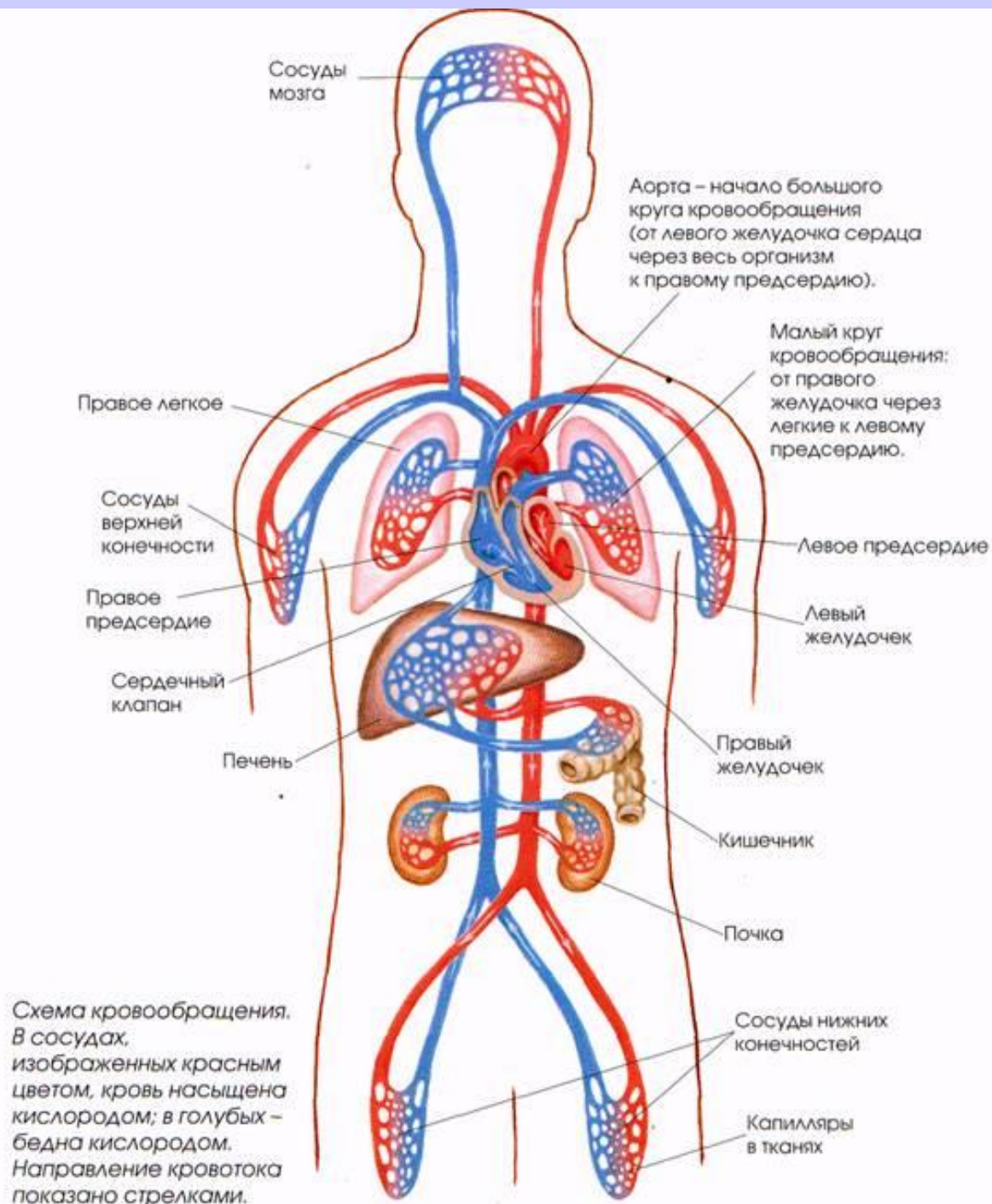


Схема кровообращения. В сосудах, изображенных красным цветом, кровь насыщена кислородом; в голубых – бедна кислородом. Направление кровотока показано стрелками.

Пероральный путь введения недоступен:

- при нарушении акта глотания,
- при упорной рвоте,
- в бессознательном состоянии,
- в раннем детском возрасте,
- при отказе больного принимать лекарства и т.д.

В этих случаях введение лекарственных средств и/или питательных растворов осуществляется по тонкому желудочному зонду через носовые ходы или через рот в желудок и/или в 12-перстную кишку.

2. Введение **на язык** (лингвально), **под язык** (сублингвально) и **за щеку** (транsbуккально) - также просты и доступны для больного.

Быстрое всасывание (1-2 мин)

Препараты не подвергаются воздействию пищеварительных ферментов и хлористо-водородной кислоты.

После всасывания в кровь они поступают в общий кровоток, минуя печень.



Ректально лекарственные вещества назначаются в форме суппозиторий или в лекарственных клизмах, объемом до 50 мл.



II. Парэнтеральные пути введения

К парентеральным путям введения относятся:

- 1. Местно - на кожу, слизистые и зубы** (кроме ЖКТ)
- 2. Ингаляционно - в дыхательные пути**
- 3. Инъекционно -**
 - 1. В мягкие и твердые ткани.**
 - 2. В сосудистые системы (вены, артерии, ЛУ).**
 - 3. Внутрикожно и подкожно.**
 - 4. Около/над/под твердую и мягкую. оболочки мозга и оболочку нервов.**
 - 5. В естественные и патологические полости.**
- 4. Электро-, и фонофорез**

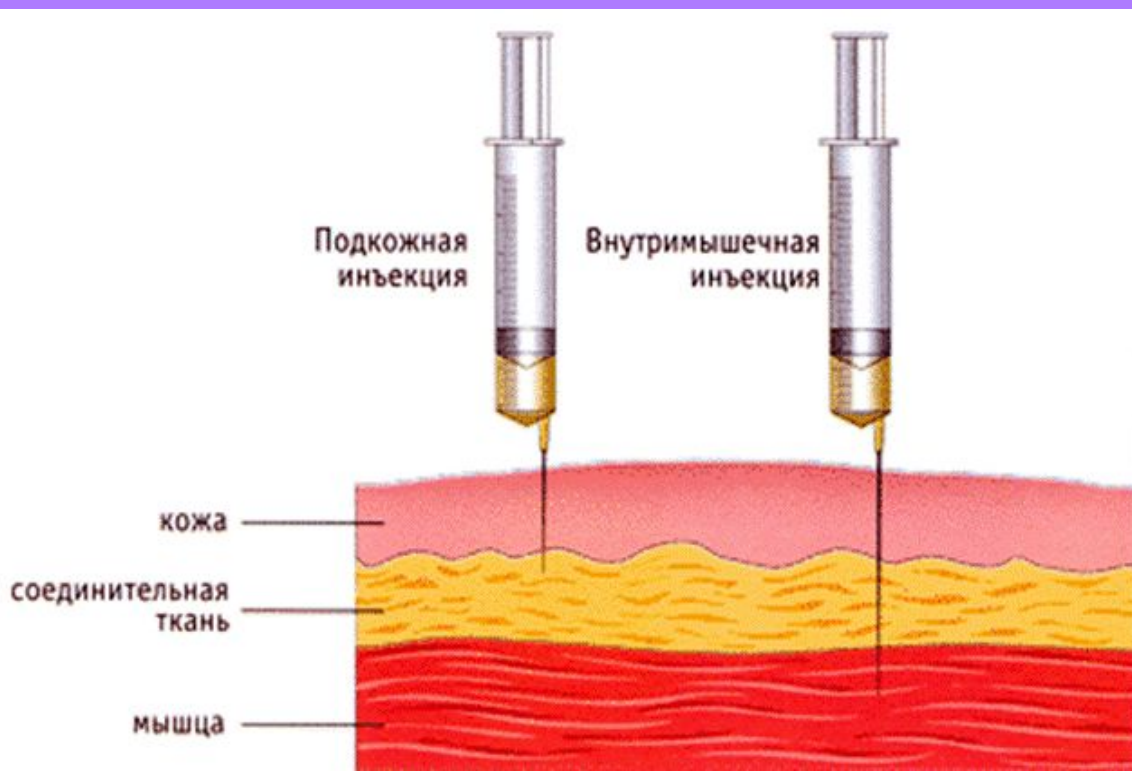
Внутриартериальный путь (вводят рентгеноконтрастные и противоопухолевые препараты, а также антибиотики).

Внутримышечный путь. Мышечная ткань имеет хорошее кровоснабжение и поэтому всасывание лекарственных веществ в кровь происходит довольно быстро, что позволяет через 5-10 мин создать достаточно высокую концентрацию лекарственного вещества в крови. Внутримышечно вводят водные растворы (до 10 мл), а для обеспечения длительного эффекта – эмульсии и суспензии.

Подкожный путь

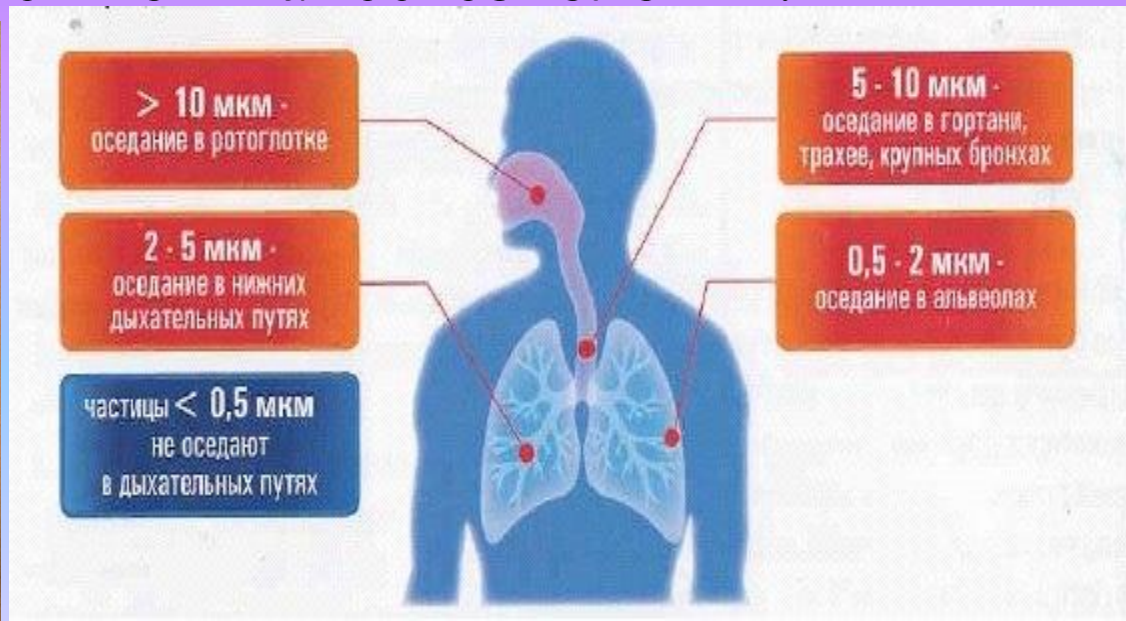
Подкожно нельзя вводить вещества с раздражающим действием и гипертонические растворы, поскольку в подкожной клетчатке находится большое количество чувствительных рецепторов.

Лекарственные формы должны быть **стерильными** и осуществляются квалифицированным медицинским персоналом.



Ингаляционный путь - вводят газообразные вещества, пары легко испаряющихся жидкостей, аэрозоли, и воздушные взвеси мелкодисперсных твердых веществ.

Всасывание лекарственных веществ в кровь с большой поверхности легких происходит очень быстро. Этот путь введения широко применяют в анестезиологии.



Трансдермальный путь гели, мази или пластыри наносятся на кожу, всасываются с ее поверхности в кровь и оказывают местное или резорбтивное действие.



Введение лекарственных веществ под оболочку мозга используется для специальных видов обезболивания (перидуральная спинномозговая анестезия) и введения антибиотиков при инфекционных поражениях тканей и оболочек мозга.

Здесь особенно важно соблюдать стерильность и применять препараты, полностью лишенные раздражающих свойств.

Лекарственные вещества можно вводить так же:

8. Внутрибрюшинно,

9. Внутриплеврально,

10. В тело и в просвет органа (введение стимуляторов мускулатуры матки в тело матки, кардиотонических средств в сердце),

11. На слизистую оболочку носа.

12. На слизистую оболочку глаза.

13. В полость суставной сумки (например, введение гидрокортизона при ревматоидном артрите).

2. Биотранспорт — обратимые взаимодействия ЛВ с транспортными белками плазмы крови и мембранами эритроцитов.

Подавляющее число лекарств (90%) обратимо взаимодействуют с человеческим сывороточным альбумином. Кроме того, ЛС образуют обратимые комплексы с глобулинами, липопротеидами, гликопротеидами. Концентрация связанной с белком фракции соответствует свободной, т.е. не связанной с белком фракции: $[C_{\text{связ}}] = [C_{\text{своб}}]$.

Фармакологической активностью обладает лишь свободная (несвязанная с белком) фракция, а связанная – является своего рода резервом препарата в крови.

Связанная часть ЛС с транспортным белком определяет:

силу фармакологического действия лекарства;
продолжительность фармакотерапевтического действия.

Места связывания белка являются общими для многих веществ.

Процесс обратимого взаимодействия лекарств с транспортными белками характеризуется следующими фармакокинетическими параметрами:

Константа ассоциации (K_{acc}) – характеризует степень сродства препарата к белку сыворотки крови (моль⁻¹).

Число мест связывание (N) – показатель активных центров белка, на которых фиксируется одна молекула препарата.

После попадания в системный кровоток лекарственные вещества распределяются в различных тканях организма.

3. Распределение лекарств в организме.

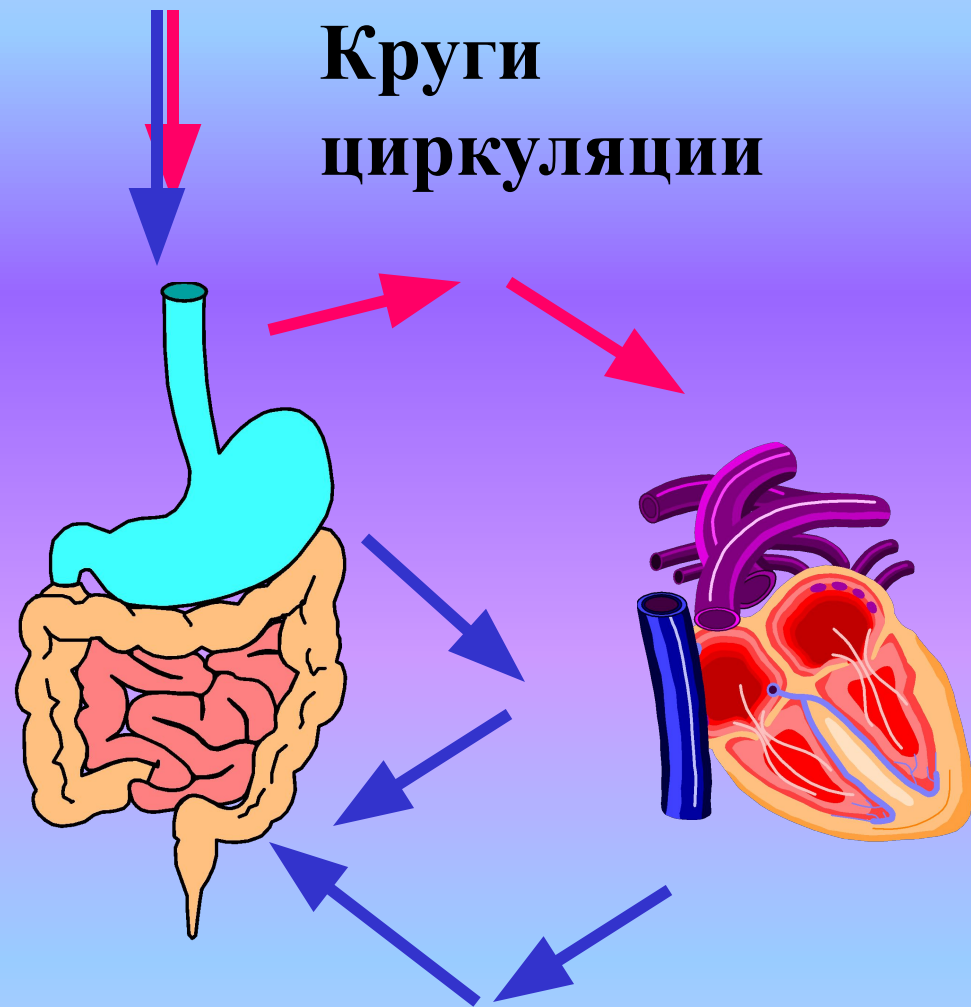
Как правило, лекарства в организме распределяются по органам и тканям неравномерно с учетом их тропности (сродства).

На характер распределения лекарств в организме влияют следующие факторы:

- * степень растворимости в липидах;
- * интенсивность регионарного (местного) кровоснабжения;
- * степень сродства к транспортным белкам;
- * состояние биологических барьеров (гематоэнцефалического, плацентарного).

ЛВ быстро попадают в те органы и ткани, которые интенсивно снабжаются кровью (сердце, печень, почки).

Переход лекарственных веществ в мышцы, слизистые оболочки, кожу, жировую ткань происходит медленнее, так как скорость кровотока в них ниже.



Основными местами распределения ЛС в организме являются:

внеклеточная жидкость;

внутриклеточная жидкость;

жировая ткань.

Фармакокинетический параметр, характеризующий этап распределения:

Объем распределения (V_d) - степень захвата ЛС тканями из крови (л, мл).

РАСПРЕДЕЛЕНИЕ ЛВ

В одних органах концентрация ЛВ может быть высокой, в других - ничтожно малой.

Накопление ЛВ в органах и тканях зависит от состава этих тканей. Основную роль в депонировании ЛВ принадлежит липидам, белкам, мукополисахаридам.

Липофильные ЛВ накапливаются НЕРАВНОМЕРНО - в мозге, жировой ткани и меньше в мышечной ткани. Так, при наркозе в головном мозге содержание наркотических средств значительно больше, чем в скелетных мышцах.

Водорастворимые ЛВ накапливаются РАВНОМЕРНО - в межклеточной жидкости, в органах выделения (почках).

Многие ЛВ имеют свойство избирательно накапливаться в местах специфического действия. Йод накапливается в щитовидной железе, сердечные гликозиды в сердечной мышце, женские половые гормоны в матке и влагалище.

Биологические (гисто-гематические) барьеры - ЭТО СТЕНКИ КАПИЛЛЯРОВ.

Они играют существенную роль в распределении лекарственных веществ.

«забарьерные»

ТКАНИ:

**МОЗГ, ПЛАЦЕНТА,
ПОЛОВЫЕ ЖЕЛЕЗЫ,
ГЛАЗА, ЩИТОВИДНАЯ
ЖЕЛЕЗА И ДР.**



4. Биотрансформация (метаболизм).

Один из центральных этапов фармакокинетики и основной путь детоксикации (обезвреживания) ЛС в организме.

В биотрансформации принимают участие: печень, почки, легкие, кожа, плацента.

Биотрансформация осуществляется в 2 фазы.

Реакции I фазы (биотрансформации) – это гидроксилирование, окисление, восстановление, дезаминирование, дезалкилирование и т.д. (ЛС становится более гидрофильным). Это обеспечивает более легкую экскрецию метаболитов из организма с мочой.

Реакции I фазы осуществляются с **помощью ферментов эндоплазматического ретикулума** (микросомальные ферменты или ферменты монооксигеназной системы), основным из которых является цитохром P - 450.

В процессе *реакций II фазы* образуются конъюгаты или парные соединения препарата с одним из ЭНДОГЕННЫХ ВЕЩЕСТВ (например, с глюкуроновой кислотой, глутатионом, глицином серной кислоты). Образовавшиеся конъюгаты являются фармакологически неактивными веществами и легко выводятся из организма с одним из экскретов. Однако не вся введенная доза ЛС подвергается биотрансформации, часть ее выводится в неизмененном виде.

5. Выведение (экскреция).

Является завершающим этапом фармакокинетики, в процессе которого лекарство в виде метаболитов или в неизмененном виде выводятся из организма с одним из экскретов. Чаще всего ЛС выводятся из организма с мочой, желчью, выдыхаемым воздухом, слюной, потом, грудным молоком. Наибольший удельный вес экскреции приходится на почки.

При этом реализуются следующие механизмы:
клубочковая фильтрация;
канальцевая секреция;
канальцевая реабсорбция.

Основные фармакокинетические параметры:

Константа экскреции (K_{ex}) – характеризует скорость выделения лекарства из организма с каким-либо экскретом ($ч^{-1}$, $мин^{-1}$).

Константа элиминации (K_{el}) – характеризует скорость исчезновения препарата из организма путем экскреции и биотрансформации ($ч^{-1}$, $мин^{-1}$).

Период полуэлиминации ($t_{1/2}$) – это время исчезновения из организма лекарства путем биотрансформации и экскреции $1/2$ введенной или поступившей и всосавшейся дозы ($ч$, $мин.$).



БЛАГОДАРЮ ЗА ВНИМАНИЕ!!!