ВВЕДЕНИЕ. ОБЩАЯ ФАРМАКОЛОГИЯ: ОПРЕДЕЛЕНИЕ, ОСНОВНЫЕ ПОЛОЖЕНИЯ ФАРМАКОДИНАМИКИ И ФАРМАКОКИНЕТИКИ, ИХ ЗНАЧЕНИЕ В КЛИНИЧЕСКОМ ИСПОЛЬЗОВАНИИ ЛЕКАРСТВЕННЫХ СРЕДСТВ.

ФАРМАКОЛОГИЯ

наука о лекарствах

***Pharmacon* – лекарство, яд**

***logos* – учение**

это наука о взаимодействии лекарственных веществ и организма

ФАРМАКОКИНЕТИКА

изучает перемещение лекарственного вещества в организме человека и включает:

Всасывание

Распределение

Метаболизм

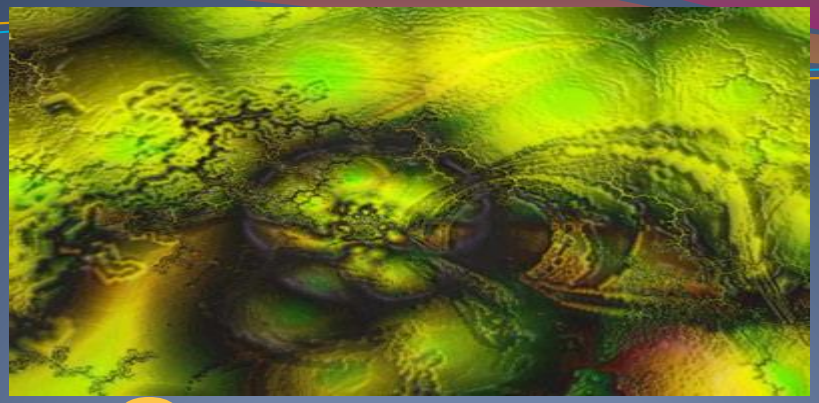
Эскрецию

Т.о. фармакокинетика отвечает на вопрос:
«Что организм делает с лекарством?»

ФАРМАКОДИНАМИКА

изучает эффекты
и механизмы действия ЛВ

Фармакодинамика отвечает на вопрос:
«Что ЛВ делает с организмом?»

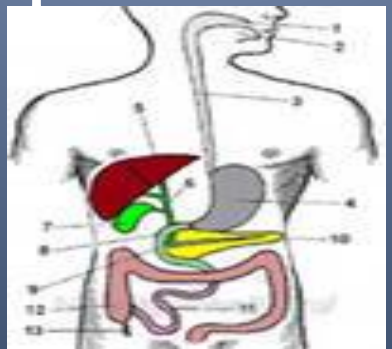


Значение фармакокинетики

На основе фармакокинетики следует подбирать дозу вещества, использовать оптимальные пути введения, режим и длительность назначения препаратов

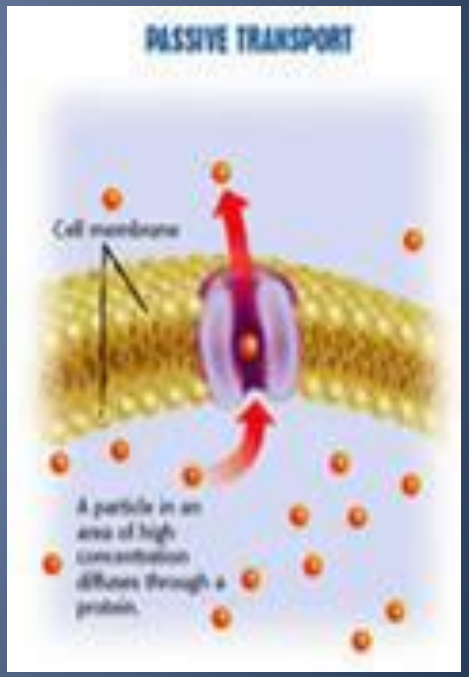
1. Всасывание

- это процесс проникновения лекарственного вещества через неповрежденные ткани организма в кровоток



Механизмы всасывания: Пассивная диффузия

- По градиенту концентрации
- Не требует затрат энергии
- Липидорастворимые вещества растворяются в липидном слое мембраны (липофильны ингаляционные наркозные средства, этиловый спирт)



Пассивная диффузия

- Большинство лекарственных веществ относятся к слабым кислотам или слабым основаниям; липидорастворимы – нейтральные молекулы, а ионизированные – плохо проходят через мембраны

- У кислот нейтральных молекул всасывание больше в кислой среде, а у оснований – в щелочной

- Полярные вещества плохо растворимы в липидах и меньше всасываются путем диффузии

Фильтрация

- Происходит с током воды через поры мембраны, зависит от гидростатического, осмотического давления
- Возможна для нейтральных молекул с молекулярной массой не более 100-200 Да
- Обусловлена размером пор (0,35 – 0,4 нм) и наличием в них фиксированных зарядов (мочевина, тиомочевина, глюкоза в почках)

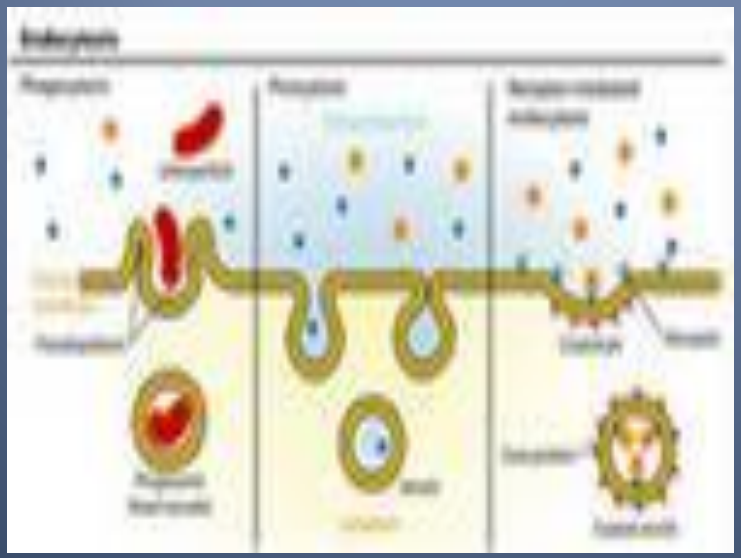
Активный транспорт

- Происходит против градиента концентрации
- С затратой энергии и при участии белков-переносчиков
- Переносятся лекарства, которые относятся к аналогам метаболитов организма и используют естественные системы переноса (иод – в фолликулы щитовидной железы; норадреналин – в нервные окончания)

Пиноцитоз

-Характерен для высокомолекулярных лекарств (полипептиды)

- Происходит инвагинация клеточной мембраны с образованием вакуоли, содержащей лекарство (витамин В12 с фактором Касла)



-

Биодоступность

Это часть дозы лекарственного вещества, поступившая в кровь и биофазу циторецепторов, отражает скорость и степень всасывания

Биодоступность зависит:

- От физико-химических свойств лекарственного вещества
- От лекарственной формы и технологии ее приготовления
- От пути введения
- Интенсивности кровотока
- Площади всасывающей поверхности

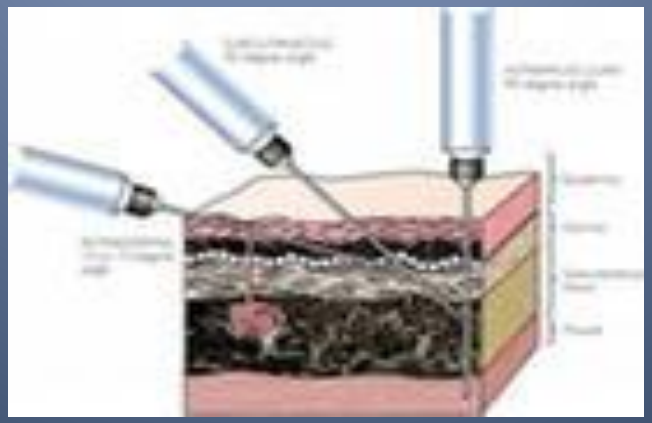
При внутривенном введении биодоступность составляет 100%

При других путях введения она меньше

При приеме внутрь – значение имеет лекарственная форма:

Лучше – растворы, взвеси, микрогранулы, порошки

Хуже – таблетки, драже, капсулы



Пути введения ЛС

Энтеральные:

Прием внутрь

Сублингвальный

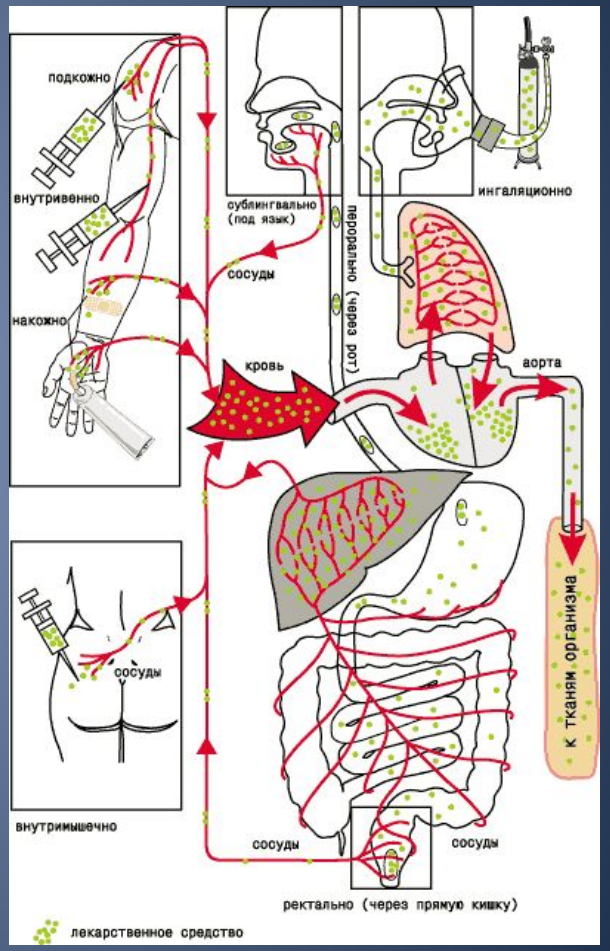
Ректальный

Через зонд – в 12-перстную кишку

Пути введения ЛС

Парентеральные:

- **Введение подкожное**
- **Введение внутримышечное**
- **Введение внутривенное (одномоментное: струйное – болюсом; длительное капельное введение – инфузия)**
- **Введение в артерию**
- **Введение внутрисердечное**



Пути введения ЛС

Парентеральные:

- **Введение в губчатое вещество кости**
- **Введение субарахноидальное и эпидуральное**
- **Ингаляционное введение**
- **Накожное назначение лекарств для местного воздействия и трансдермальные терапевтические системы резорбтивного действия**

Я тоже уснул на лекции по фармакокинетике. Ха-ха-ха

2. Распределение

После всасывания в кровь или внутривенного введения лекарственное вещество распределяется в водной фазе организма, включая кровь, внеклеточную жидкость и внутриклеточную (70% массы тела)

Кровь и хорошо перфузируемые органы
- центральная камера

Мышцы, кожа, жировые депо
- периферическая камера

Деление условно

Это фармакокинетическая модель распределения

Гистогематические барьеры

Капиллярная стенка

Гематоэнцефалический

Гематоофтальмический

Плацентарный

Объем распределения, Vd

Это гипотетический объем, необходимый для равномерного распределения вещества в концентрации, равной его концентрации в плазме

Объем распределения, Vd

Объем распределения, Vd

$$Vd = \frac{D}{Cp}$$

Выражается в литрах на 1 кг массы тела

Vd – объем распределения

D– доза вещества

Cp – концентрация в плазме

Объем распределения, Vd

позволяет рассчитать нагрузочную дозу, т.е. дозу, которая необходима для скорейшего достижения желаемой концентрации препарата в плазме (Cp)

$$Dn = Vd \times Cp$$

3. Метаболизм

- Метаболическая биотрансформация превращает лекарственные препараты в более полярные и легче выводящиеся формы

- Процесс метаболизма лекарств происходит в основном в печени, но может в почках, в ротовой полости, на слизистой ЖКТ, в плазме, ЦНС и во многих других тканях

- -

Реакции 1 типа

Реакция окисления
Деалкилирование
Гидроксилирование
Дезаминирование
Дисульфирование

Большинство идет при участии цитохрома Р-450

Реакции 2 типа

Конъюгация с глюкуроновой кислотой

Ацетилирование

Сульфирование

Метилирование

Наиболее важным является конъюгация с глюкуроновой кислотой

Примеры реакций

Цитохром Р-450 зависимое окисление:

- ароматическое гидроксилирование:

Фенобарбитал

Пропранолол

Дифенин

Амфетамин

Варфарин

- окислительное N-дезалкилирование:

морфин

Примеры реакций

- **Конъюгация:**
  - **Метилирование:**
    - Гистамин
    - Катехоламин
  - **Ацетилирование:**
    - Сульфаниламиды
    - ГИНК
  - **Глюкуронизация:**
    - Оксазепам
    - Морфин
  - **Сульфатирование:**
    - Левомицетин
    - Фенол
  - **Присоединение глютатиона:**
    - парацетамол

4. Экскреция

Основные пути выведения лекарственных веществ, их метаболитов и конъюгатов:

- **Почки**
- **Печень**

Выводятся путем:

- **Фильтрации**
- **Секреции**
- **Возможна реабсорбция липофильных веществ неполярных с небольшой величиной молекулы**

Принципы элиминации

Полярные соединения плохо реабсорбируются и для ускорения выведения их изменяют Ph мочи:

Щелочная среда повышает выведение кислых соединений (барбитуратов, салицилатов, нитратов)

Кислая среда повышает выведение оснований (фенамин, имизин)

Некоторые лекарственные вещества и продукты их биотрансформации выводятся с желчью в просвет кишечника:

Липофильные вещества всасываются из кишечника повторно

Принципы элиминации

Гидрофильные полярные вещества выводятся через кишечник

Газообразные вещества, летучие жидкости (наркозные средства) выводятся через легкие

Слюной выводятся – иодиды

Железы желудка выделяют – хинин, никотин, морфин

Слезная жидкость – рифампицин

В период лактации часть лекарственных веществ выделяется молочными железами: снотворные, анальгетики, спирт этиловый, никотин, резерпин

Основные параметры фармакокинетики

Период полувыведения вещества,

- **обозначается Т ½**
- **Он характеризует время, за которое количество лекарственного вещества в крови уменьшается на 50% (в 2 раза), выражается в часах, минутах, секундах**

Константа, связывающая скорость выведения препарата с его концентрацией в плазме называется клиренс (Cl)

Скорость выведения = Cl × Cp

Клиренс (Cl) препарата из плазмы определяется как объем плазмы, освобождаемый от препарата в единицу времени; выражается в единицах объем/время (л/ч)

$$Cl\ (л/ч) = \frac{\text{Скорость выведения}}{Ср(мг/л)}$$

$$Cl\ т = Vd * K\ elim$$

$$K\ elim = \frac{0{,}693}{T\ ½}$$

$$Cl\ т = Vd \frac{0{,}693}{T\ 1/2}$$

Для достижения равновесной концентрации препарата в плазме (Ср ss) необходимо, чтобы лекарство поступало в организм с той же скоростью, с которой оно выводится

Скорость поступления = скорость выведения

Скорость выведения = Cl × Ср

Скорость поступления = Cl × Ср ss →

$$Cpss = \frac{\text{Скорость пост}}{\text{Клиренс}}$$

Т.о., клиренс позволяет рассчитать поддерживающую дозу вещества

Поддерживающая доза Dп = Cl × Cp ss

При регулярном приеме лекарственного вещества для установления в организме равновесной концентрации потребуется во времени 5 периодов полувыведения, т.е.

$$5 \times T\ ½$$

При прекращении приема лекарства оно выводится из организма на 90% за 4-5 периодов полувыведения

Т ½ учитывается при разработке режима приема препарата

Если Т ½ меньше 4 часов
принимают 4 раза в сутки

Если Т ½ = 6-8 часам
принимают 3 раза в сутки

Если Т ½ больше
8 часов принимают 2 раза в сутки

Показатели фармакокинетики

Vd позволяет рассчитать нагрузочную дозу

Клиренс (Cl) - поддерживающую дозу

T ½ - время между приемами препарата (дозовый интервал)

$$T_{1/2} = \frac{0{,}693 \times Vd}{Cl}$$

ФАРМАКОДИНАМИКА

изучает эффекты
и механизмы действия ЛВ

Фармакодинамика отвечает на вопрос:
«Что ЛВ делает с организмом?»

Механизм действия ЛВ

Механизм действия ЛВ связан с взаимодействием вещества и циторецептора (т. е. биомакромолекулы клеток) организма.

- **В результате изменяется метаболизм, функция клеток и органов.**

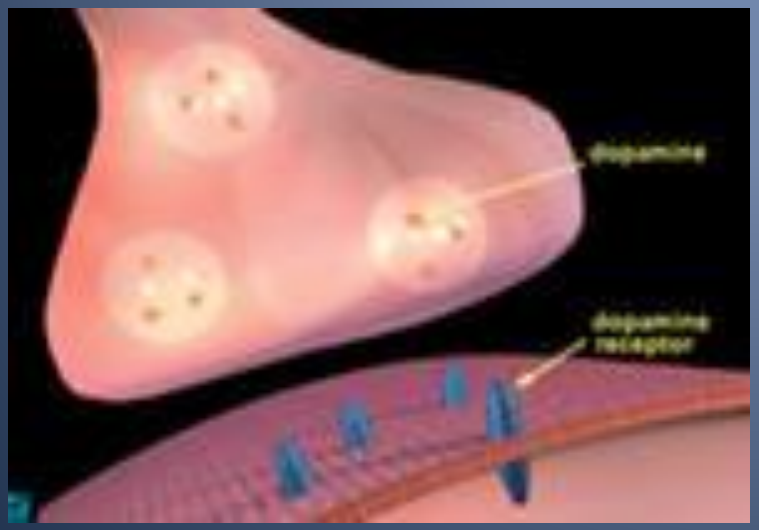
Не рецепторные механизмы действия встречаются редко.

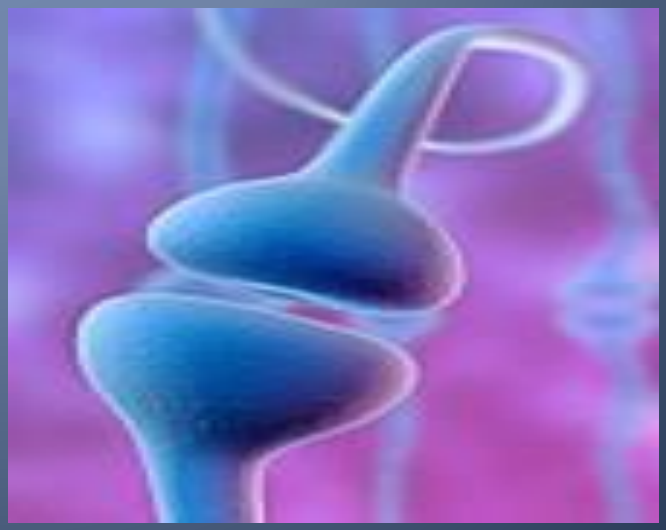
- **Отсутствуют рецепторы для:**
  - **Ингалационных наркозных средств**
  - **Плазмозаменителей**
  - **Осмотических диуретиков**
  - **Комплексообразователей**

Взаимодействие лекарств с циторецепторами

Циторецепторы созданы природой для эндогенных лигандов организма – гормонов, нейромедиаторов, факторов роста.

Рецепторы имеют структуру липопротеинов, гликопротеинов, металлопротеинов, нуклеопротеинов.





Рецепторную функцию выполняют:

ферменты

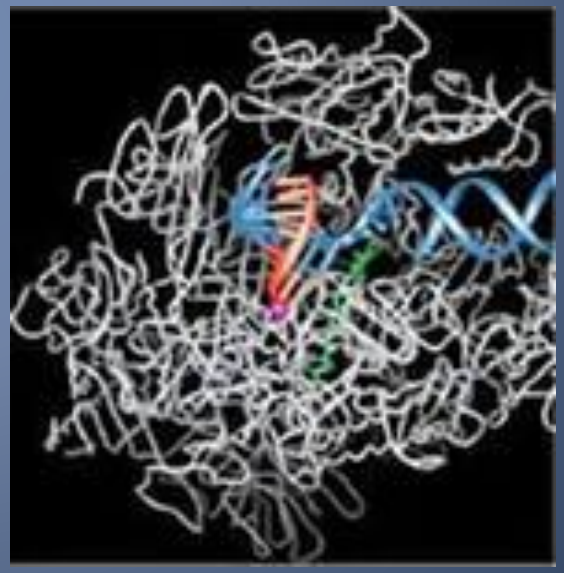
(пример: дигидрофолатредуктаза, ацетилхолинэстераза, моноаминоксидаза, циклооксигеназа);

транспортные белки

(Na – K – АТФ-аза);

структурные белки

(тубулин)

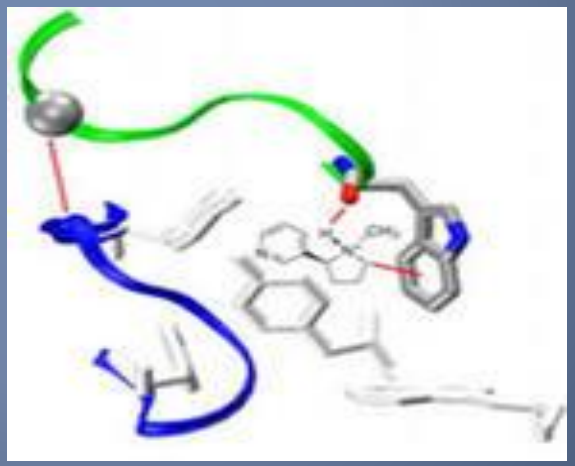


ЛВ и другие ксенобиотики должны обладать такой же, как и эндогенные лиганды, стереохимической структурой.

Виды связей ЛВ с рецепторами

ЛВ устанавливают с циторецепторами непрочные физико-химические связи:

- **вандерваальсовы**
- **ионные**
- **водородные**
- **дипольные**



ЛВ могут иметь более прочные связи:

- **ковалентные**

Рецептор

В структуре рецептора различают участок связывания и эффекторный участок.

По отношению к циторецептору ЛВ обладают аффинитетом и внутренней активностью.

Аффинитет (сродство) – определяется способностью ЛВ образовывать комплекс с циторецептором.

Внутренняя активность – способность ЛВ создавать активную стереоконформацию рецепторов, вызывающую появление клеточного ответа.

В зависимости от выраженности аффинитета и внутренней активности ЛВ делят на 3 группы:

Агонисты – вещества с выраженным аффинитетом и высокой внутренней активностью

полные агонисты – вызывают максимальный ответ

частичные агонисты – вызывают менее значительные реакции

Антагонисты – вещества с высоким аффинитетом, но лишены внутренней активности и препятствуют развитию клеточного ответа на действие агониста.

вещества, блокирующие активные центры циторецепторов, являются конкурентными антагонистами.

В зависимости от выраженности аффинитета и внутренней активности ЛВ делят на 3 группы:

У лекарственного вещества возможно сочетание свойств агониста и антагониста: **агонисты-антагонисты** возбуждают одни рецепторы и угнетают другие

Пример:

морфин – агонист μ,κ,δ-рецепторов

пентазоцин – агонист κ,δ-рецепторов и антагонист μ-рецепторов

ЛВ могут взаимодействовать с аллостерическим центром циторецептора, что приводит к изменению чувствительности активного центра к эндогенным лигандам.

Основные типы циторецепторов:

рецепторы – протеинкиназы

фосфорилируют белки клеток регуляторные и структурные и изменяют их активность.

Пример:

инсулиновые рецепторы

лимфокины

эпидермальный и тромбоцитарный фактор роста

Основные типы циторецепторов:

циторецепторы ионных каналов

повышают проницаемость для ионов Na, K, Ca,CL

Пример:

H-XP

Рецепторы глутаминовой и аспарагиновой кислот

ГАМК-рецепторы

Рецепторы глицина (повышают проницаемость для Cl)

Основные типы циторецепторов:

Циторецепторы, ассоциированные с G-белками, которые предают сигнал от рецептора на эффекторный участок;

эффекторная система представлена аденилат-циклазой, фосфолипазой А2, С, D, белками ионных каналов, транс-портными белками.

Пример: Активная аденилатциклаза

превращает АТФ во вторичный мессенджер и АМФ – так активируются β-АР.

Основные типы циторецепторов:

Циторецепторы – регуляторы транскрипции

Пример:

Стероидные гормоны, тиреоидные гормоны, витамин D, ретиноиды.

Активация циторецептора переносит их в ядро клетки и сопровождается активацией или ингибированием транскрипции генов.

Помните про меня? Я за Вами наблюдаю.

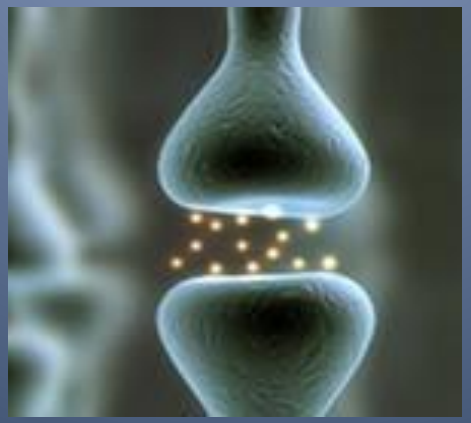
Основные типы циторецепторов:

Аллостерический рецептор

взаимодействие с ним не вызывает сигнала, но модулирует эффект основного медиатора

Пример:

Анксиолитики - бензодиазепины



Основные типы циторецепторов:

- Некоторые ЛВ угнетают инактивацию медиатора
  - Ингибиторы ферментов
    - Антихолинэстеразные средства
    - Ингибиторы МАО
  - Ингибиторы транспортных белков – нарушают обратный захват медиаторов
    - Трициклические антидепрессанты
    - Резерпин
    - Октадин

Основные типы циторецепторов:

ЛВ могут взаимодействовать с пресинаптиче-скими рецепторами, участвуя в гомотропной авторегуляции и гетеротропной регуляции передачи импульса.

ЛВ взаимодействуют с молчащими рецепторами на белках плазмы (места неспецифического связывания) - это места потери веществ

Виды действия лекарств

Местное действие

совокупность изменений, вызванное лекарством на месте применения или выведения.

Резорбтивное действие

эффекты, вызванные лекарством в организме после всасывания в кровь и проникновения через гистологические барьеры к циторецепторам.

Прямое действие

Косвенное действие

Виды действия лекарств

Рефлекторное действие

Обратимое действие

Необратимое действие

Главное действие

Побочное действие

Избирательное действие

Эффекты, возникающие при повторном приеме ЛВ

Кумуляция

накопление в организме молекул ЛВ или иго эффектов.

Накопление в организме самого ЛВ называется материальной кумуляцией

Пример:

Фенобарбитал

СГ-наперстянок

Антикоагулянты непрямого действия

Эффекты, возникающие при повторном приеме ЛВ

Характерна для веществ липофильных, медленно метаболизирующихся и медленно выводящихся из организма.

Терапия в таком случае требует контроля и изменения дозы вещества.

Эффекты, возникающие при повторном приеме ЛВ

Функциональная кумуляция

накопление эффектов вещества

Пример:

Нарушение психических функций при алкоголизме

Эффекты, возникающие при повторном приеме ЛВ

Привыкание (толерантность)

снижение первоначального эффекта при повторных приемах ЛВ

Пример:

Противотревожная доза сибазона 5 мг – начало лечения; при длительном применении может быть 100 мг и более

Механизмы привыкания

фармакокинетические

- нарушение всасывания
- индукция ферментов метаболизма

фармакодинамические

- ослабление реакции рецепторов на лекарство
- снижение количества циторецепторов
- включение компенсаторных механизмов

Эффекты, возникающие при повторном приеме ЛВ

Тахифилаксия

быстрое **привыкание** (в течение нескольких часов

Пример:

эфедрин – повторное введение через 1,5-2 часа дает снижение эффекта.

Пристрастие (зависимость)

непреодолимое стремление к повторному приему ЛС – лекарственная зависимость.

Различают

Психическая зависимость

В ее формировании участвуют опиатные, ГАМК и серотониновые рецепторы.

Физическая зависимость

Результата нарушения обменных процессов в ГМ под влиянием наркотиков (изменение метаболизма нейромедиаторов и биоэнергетики)

абстинентный синдром

при отмене препаратов

Определения

Феномен «отдачи»

расторможение процессов регуляции после отмены ЛВ, подавляющего этот процесс.

Феномен «отмены»

проявляется недостаточностью функции органов после прекращения приема ЛВ, подавляющих данную функцию.

Сенсибилизация

готовность к аллергическим реакциям на ЛВ, которое приобретает антигенные свойства и вызывает реакции гиперчувствительности.

Сенсибилизация

немедленного типа (при участии IgE)

- **крапивница, ринит, конъюктивит, отек гортани, бронхоспазм, анафилактический шок**

замедленного типа (при участии IgG)

- **нарушение клеточного иммунитета – артриты, анемия, агранулоцитоз, нефрит, гепатит, васкулит и т.д.**

Сенсибилизация – абсолютное противопоказание к применению ЛВ этой группы и близких к ним по строению (пример: пенициллины и цефалоспорины)

Эффекты возникающие при совместном приеме нескольких ЛВ

При одновременном приеме нескольких ЛС в организме больного они могут вступать во взаимодействие, т.е. одно из веществ изменяет процесс генерации и реализации фармакологического эффекта.

Аддитивный синергизм (суммация эффектов)

Состояние при котором эффективность действия веществ в комбинации равна сумме эффектов, вызываемых каждым веществом в отдельности. Это характерно для веществ со сходным механизмом действия.

Пример:

пилокарпин и карбохолин

ЭАБ=ЭА+ЭБ

Потенцированный синергизм

Состояние при котором происходит значительное увеличение эффективности одного вещества на фоне действия другого и конечный эффект превышает сумму эффектов этих препаратов. Это характерно для веществ с различными механизмами действия.

ЭАБ>ЭА+ЭБ

Антагонизм ЛВ

Состояние при котором происходит ослабление или полное устранение действия одного вещества под влиянием другого.

ЭАБ<ЭА+ЭБ=0

Виды антагонизма

Физический антагонизм

- адсорбция вещества
- связывание вещества (тетрациклин взаимодействует с 2-х валентными ионами железа)
- изменение pH среды в желудке и нарушение всасывания
- сосудосуживающие вещества снижают всасывание

Химический антагонизм

- химическое взаимодействие и образование неактивных веществ – антидоты
  - Пример:
- унитиол и соли тяжелых металлов

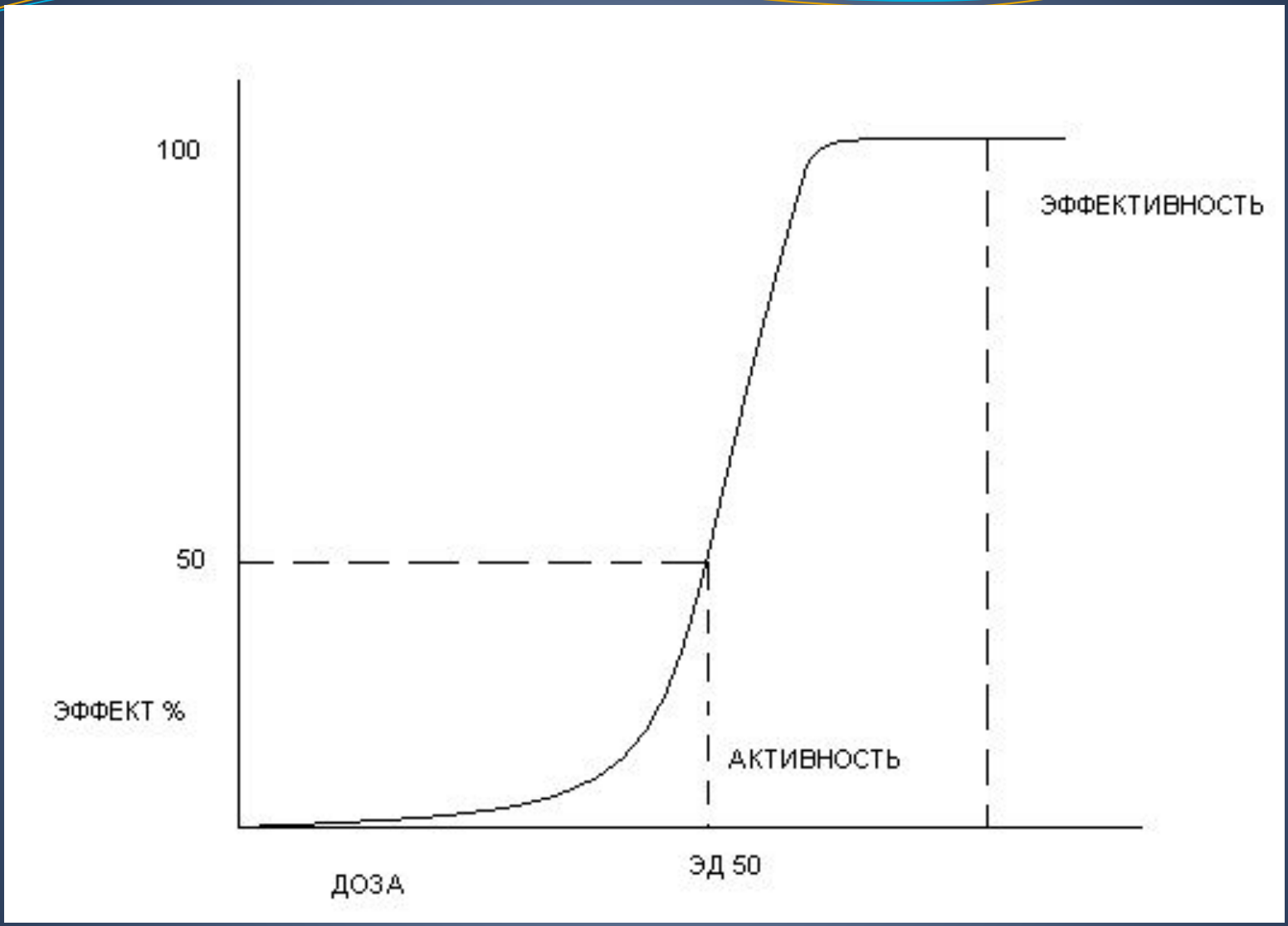
Физиологический, функциональный антагонизм

- прямой – конкурентный (налоксон и морфин)
- непрямой – неконкурентный (АХЭ средства и тубокурарин)

Зависимость действия вещества от дозы

Зависимость доза – эффект важнейшая характеристика ЛВ в экспериментальной и клинической фармакологии.

Очевидно, что для достижения большого эффекта необходимо увеличение дозы ЛВ. Эффект как функцию дозы, представляют в виде графика: по оси ординат – эффект, а по оси абсцисс – концентрация.


100
50
ЭФФЕКТ %
ЭФФЕКТИВНОСТЬ
АКТИВНОСТЬ
ДОЗА
ЭД 50

В действии ЛВ различают

Терапевтические дозы

Токсические дозы

Летальные дозы.

Терапевтические дозы

Минимальные

минимальная доза, вызывающая эффект

Средние

диапазон доз, в которых лекарство оказывает оптимальный эффект у большинства больных.

Максимальные

максимальный эффект, не вызывающая токсическое действие.

Токсические дозы

Минимальные

вызывают слабые симптомы интоксикации у 10% животных.

Средние

вызывают интоксикацию средней тяжести у 50% животных.

Максимальные

вызывают отравление у 100% животных, но не вызывают гибели.

Летальные дозы

Минимальные

вызывают гибель у 10% животных DL10

Средние

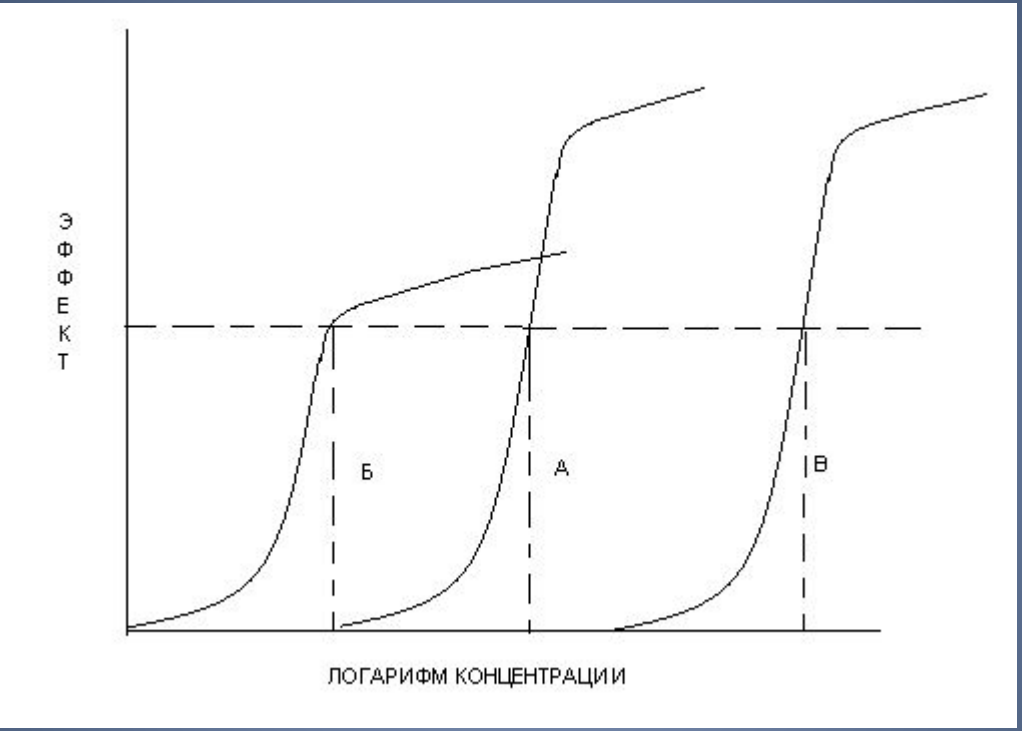
вызывают гибель 50% животных DL50

Максимальные

вызывают гибель 100% животных

Скоро уже конец

Зависимость доза-эффект у пациента может иметь градуальный характер:



Активность Б больше, чем А и В.
Эффективность А и В, больше, чем Б

Средняя эффективная доза

Доза ЛВ, обеспечивающая развитие желаемого эффекта у 50% реципиентов.

Средняя эффективна доза находится путем интерполяции кривой доза-эффект.

ЭД 50 – статистический показатель, подвержен биологической вариабельности, характеризуется средним значением

Конкретное значение ЭД 50 для отдельных субъектов в силу биологической вариабельности человеческой популяции могут существенно отличаться от средних в сторону больших или меньших значений. Необходимо учитывать различия средних доз у разных людей.

Режим дозирования ЛС

От него зависит эффективность лечения. Возможен пропуск доз или несоблюдение интервалов между приемами. Чаще возникают, если надо применять многократно. Лучше формы, которые назначают 1-2 раза в сутки, но возможно, что не сохраняется стабильность концентрации в плазме и это приводит к ее колебанию.

Режим дозирования зависит от факторов: фармакокинетики, широты терапевтического эффекта (диапазон доз лекарственного средства от минимальной эффективной до минимальной токсической дозы), **состояния больного.**

Режим дозирования ЛС

Наиболее часто используют интервалы дозирования с Т1/2 от 3 до 24 ч. Начинать их применение можно с поддерживающей дозы, но если нужно ускорить начало эффекта (СГ или АБ) можно начинать с нагрузочной дозы (т.е. равной двойной поддерживающей дозе)

Режим дозирования ЛВ определяется чаще широтой его терапевтического действия : для ЛВ с малой широтой терапевтического действия при коротком Т1/2 – лучше постоянная инфузия с целью избежания превышения терапевтических концентраций (пример, гепарин)

Режим дозирования ЛС с Т1/2 от 30 мин до 24 ч

ЛВ с большей широтой терапевтического действия требуют применения каждый 1-3Т1/2; с малой широтой назначают 1Т1/2 или чаще.

Лидокаин Т1/2 – 90 мин, небольшая широта терапевтического действия (концентрация для противоаритмического действия в 3 раза меньше токсической); назначают в виде инъекции

Режим дозирования ЛС с периодом Т1/2>24 ч

Назначают обычно 1 раз в сутки , начальная доза равна поддерживающей, но Css достигает через несколько дней; для быстрого эффекта используют нагрузочную дозу.

Биоэквивалентность

Лекарство терапевтически эквивалентно другому лекарству, если оно содержит ту же активную субстанцию , будучи введено тем же больным, показывает такую же эффективность и токсичность, что и для первого препарата, для которого эти параметры установлены.

Возможная неэквивалентность может быть связана с различной биодоступностью, так как другие производители изменяют технологию приготовления (условия прессования таблеток, влажность и т.д.)

Многие производители не покупают лицензию, а следовательно не гарантируют их качество.

Виды фармакотерапии

Этиотропная терапия

устранение причины заболевания

Пример: антимикробные препараты, антидоты

Патогенетическая терапия

действие на течение патологического процесса

Пример: противовоспалительные средства, антигипертензивные

Симптоматическая терапия

устранение отдельных симптомов заболевания

Пример: снижение температуры, кашля , рвоты, боли

Заместительная терапия

восполнение недостатка естественного метаболита

Пример: витаминов, ферментов, гормонов, солей, иода, железа

Профилактическая терапия

использование антисептиков, дезинфицирующих, противовирусных средств.

Спасибо за внимание!