

ОБЩАЯ ФАРМАКОЛОГИЯ

ТЕРМИНОЛОГИЯ

Лекарственное сырье – это продукты растительного, животного, минерального, бактериального, грибкового и синтетического происхождения, из которых получают лекарственное вещество.

Лекарственное вещество (ЛВ) – это индивидуальное химическое соединение или биологическое вещество, используемое в качестве лекарственного средства.

Лекарственное средство (ЛС, лекарство) – это средство, включающее одно или несколько ЛВ и разрешенное для клинического применения уполномоченным на то органом страны.

Лекарственный препарат – это ЛВ в виде определенной лекарственной формы.

Лекарственная форма – это состояние ЛВ, удобное для практического применения с целью получения лечебного или профилактического воздействия.

ЛЕКАРСТВЕННЫЕ ФОРМЫ

По назначению:

- ▣ дозированные
- ▣ недозированные

По консистенции:

- ▣ твердые (порошки, капсулы, таблетки, драже, присыпки и др.)
- ▣ жидкие (настои, отвары, настойки, капли, растворы, суспензии, эмульсии, и др.)
- ▣ мягкие (суппозитории, пластыри, мази, линименты и др.)

По изготовлению:

- ▣ магистральные
- ▣ официальные

ДОЗА

(греч. *dosis* – прием, порция) - это количество лекарственного вещества, выражаемого в единицах :

- ▣ весовых (...0,001, 0,01, 0,1, 1,0, 10,0...г)
- ▣ объемных (...0,1, 1, 10...мл)
- ▣ биологических (УЕ, ЕД, МЕ)

Виды доз:

- ▣ **разовая** (*dosis pro dosis*): минимально действующая, среднетерапевтическая, высшая разовая, ударная, поддерживающая
- ▣ **суточная** (*dosis pro die*)
- ▣ **курсовая** (*dosis pro cursus*)
- ▣ **эффективная** (ЕД50)



- ▣ Летальная (LD)
- ▣ Высшая терапевтическая
- ▣ Средняя терапевтическая
- ▣ Минимальная терапевтическая

РЕЦЕПТ

(лат. recipere – взять) – это письменное предписание врача фармацевту о приготовлении, отпуске лекарственного препарата определенному лицу с указанием способа применения

I. Iscriptio { Поликлиника №1 г. Екатеринбурга
г. Екатеринбург, ул. Мизикевича, 15, тел. 733-33-33
Дата – 10 сентября 2008 г.
Больной – Иванов И.И., 56 лет
Врач – Безымянный С.С.

II. Praepositio

III. Designatio materialiarum

IV. Subscriptio

V. Sinatura

VI. Nomen medici

Rp.: Pyridoxini hydrochloridi 0,002

Acidi nicotini 0,025

Saccari 0,3

M. f. pulvis. D. t. d. N. 12

S. По 1 порошку 4 раза в день

Подпись

Печать

Современные мировые стандарты обеспечения эффективности и качества лекарств

Биологически активное



Стандартизация

вещество

Обеспечение эффективности

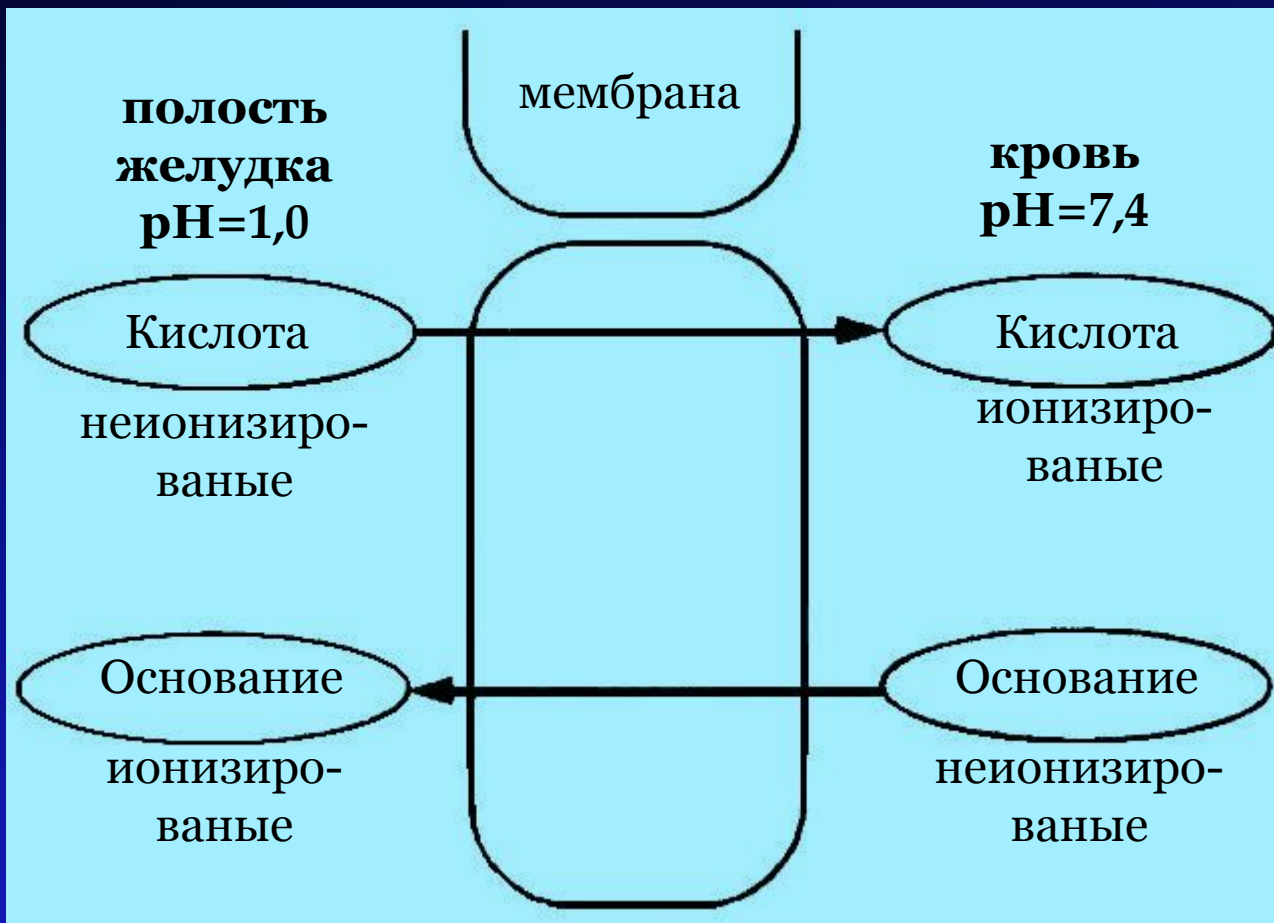
Фармакокинетика



Всасывание лекарств

Барьеры

Слизистая желудка, кишечника, кожа, капиллярная стенка, гематоэнцефалический, плацентарный и др.



- физико-химические свойства ЛС:

- ✓ степень ионизации
- ✓ рН среды
- ✓ липидотропность и др.

- площадь всасывающей поверхности

- васкуляризация органов

Транспорт лекарств

Внешнее пространство

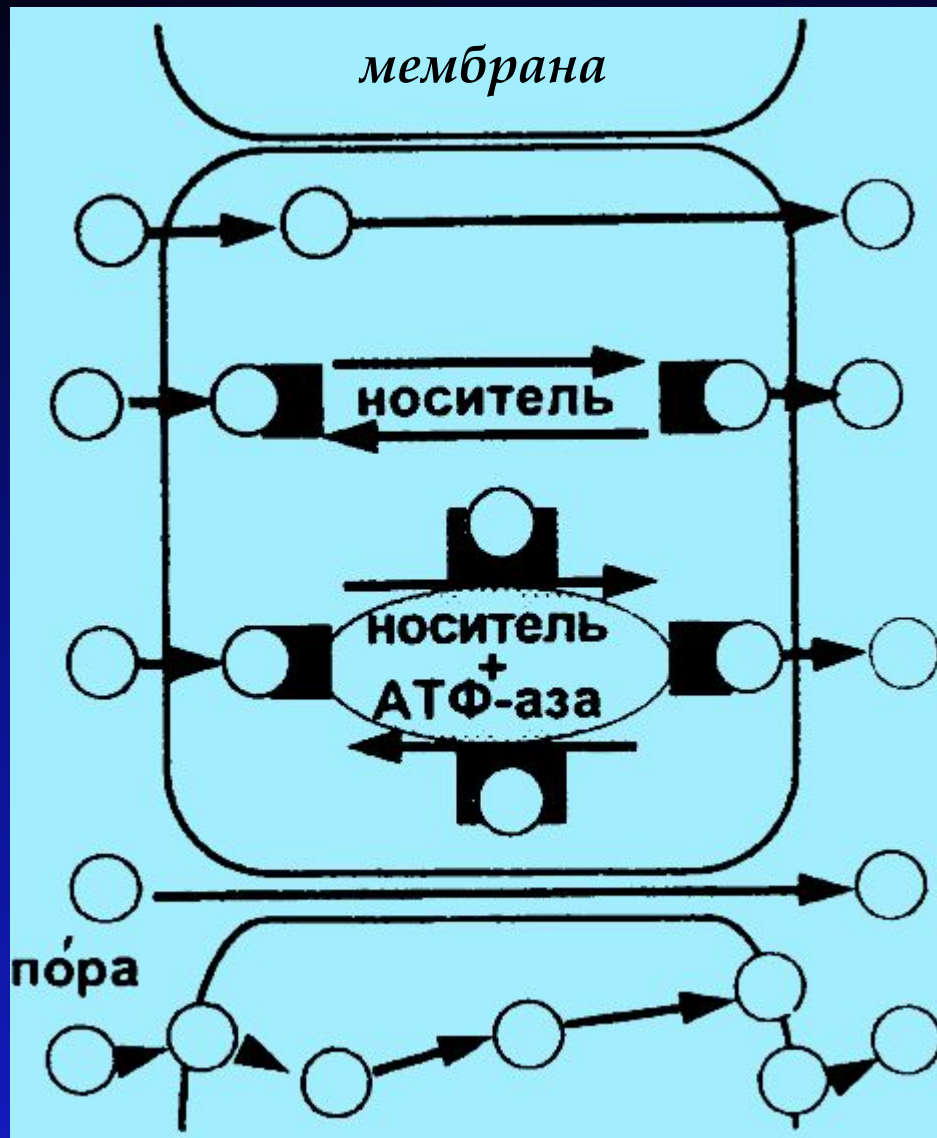
Пассивная диффузия

Облегченная диффузия

Активный транспорт

Фильтрация

Пиноцитоз



Внутреннее пространство

Закон диффузии Фика:

$$\frac{dC}{dt} = -D * A * \Delta C$$

где $\frac{dC}{dt}$ - скорость диффузии;

D - коэффициент Фика;

A - площадь мембраны;

ΔC - градиент концентрации

ПУТИ ВВЕДЕНИЯ ЛЕКАРСТВ



Энтеральные

- ▣ Пероральный (per os)
- ▣ Сублингвальный, буккальный
- ▣ Ректальный (per rectum)
- ▣ Через зонд

Парентеральные

- ▣ Инъекционные: подкожный (п/к), внутрикожный (в/к), внутримышечный (в/м), внутриартериальный, внутрикостный и т.д.
- ▣ Аппликационный (накожный)
- ▣ Ингаляционный
- ▣ Внутриполостной

Биодоступность – количество препарата, достигающего системного тока крови в процентах от введенной дозы (в/в – 100%).

Биоэквивалентность – степень выраженности терапевтического эффекта при достижении эквивалентных концентраций ЛС в крови.

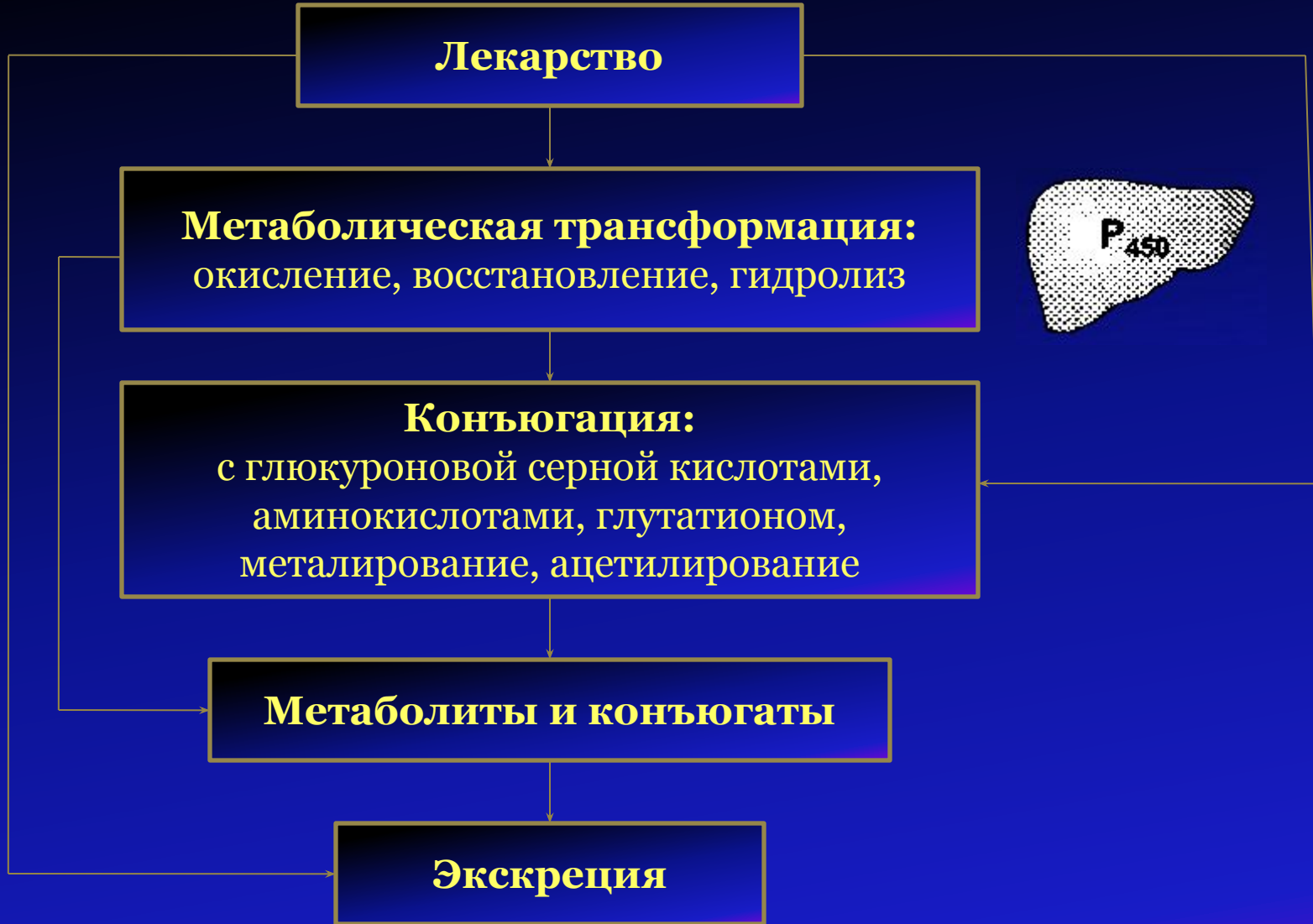
РАСПРЕДЕЛЕНИЕ ЛЕКАРСТВ

- **Связь с белками крови:**
неспецифическими (альбуминами, в меньшей степени – α , β - глобулинами)
специфическими (цианокобаламин – транскобаламином, ионы железа – трансферрином, меди – церулоплазмином и др.)
- **Регионарный кровоток:** сначала в хорошо васкуляризированные органы и ткани, затем в плохо кровоснабжаемые
- **Физико-химические свойства лекарства** (полярность, коэффициент распределения в системе липид/вода и др.)
- **Объем распределения (V_d)** – гипотетический объем жидкостей организма, необходимый для равномерного распределения в концентрации, равной концентрации в плазме крови

$$V_d \text{ (в плазме)} = 0,05 \text{ л/кг}$$

Элиминация

Биотрансформация



Пути выведения лекарств



ВЫВЕДЕНИЕ ЛЕКАРСТВ

На почечную экскрецию влияют:

- ▣ степень связывания лекарства с белками плазмы
- ▣ скорость клубочковой фильтрации
- ▣ канальцевая секреция
- ▣ канальцевая реабсорбция
- ▣ рН мочи, ионизация и др.

Общий клиренс (Cl_t , мл/мин, л/ч) – условный объем плазмы крови, освобождающийся от ЛС за единицу времени

Почечный клиренс (Cl_R) – условный объем, освобождающийся от ЛС за единицу времени за счет выделения его почками

$$Cl_R = \frac{C \text{ в моче (мг/мл)} * V \text{ мочеотделения (мл/мин)}}{C \text{ в плазме (мкг/мл)}}$$

ОСНОВНЫЕ ФАРМАКО – КИНЕТИЧЕСКИЕ ПАРАМЕТРЫ

- ▣ Константа скорости абсорбции (K_{01} , ч^{-1} , мин^{-1}) – скорость поступления препарата из места введения в системный кровоток
- ▣ Период полуабсорбции ($T_{1/2a}$, ч, мин) – время, необходимое для абсорбции из места введения в системный кровоток 50% введенной дозы
- ▣ Время достижения максимальной концентрации (T_{max} , ч, мин) – время достижения максимальной концентрации препарата в крови
- ▣ Время полувыведения ($T_{1/2}$, ч, мин) – период, за который выводится 50% введенной дозы
- ▣ Константа скорости элиминации (K_{el} или $K_{\text{эл}}$, ч^{-1} , мин^{-1}) – скорость исчезновения (элиминации) препарата из организма
- ▣ Константа скорости экскреции (K_{ex} , ч^{-1} , мин^{-1}) – скорость выделения ЛС с экскретом (мочой, желчью, слюной, потом молоком и др.)

ФАРМАКОДИНАМИКА

Виды действия лекарств

- ▣ Местное и резорбтивное: прямое и не прямое (косвенное, рефлекторное)
- ▣ Специфическое и неспецифическое
- ▣ Избирательное и неизбирательное
- ▣ Обратимое и необратимое
- ▣ Главное и побочное (сопутствующее)
- ▣ Желательное и нежелательное (отрицательное)

МЕХАНИЗМЫ ДЕЙСТВИЯ ЛЕКАРСТВ

Взаимодействие с биосубстратом

Физическое и физико-химическое (редко; лекарства, выделяемые в неизменном виде)

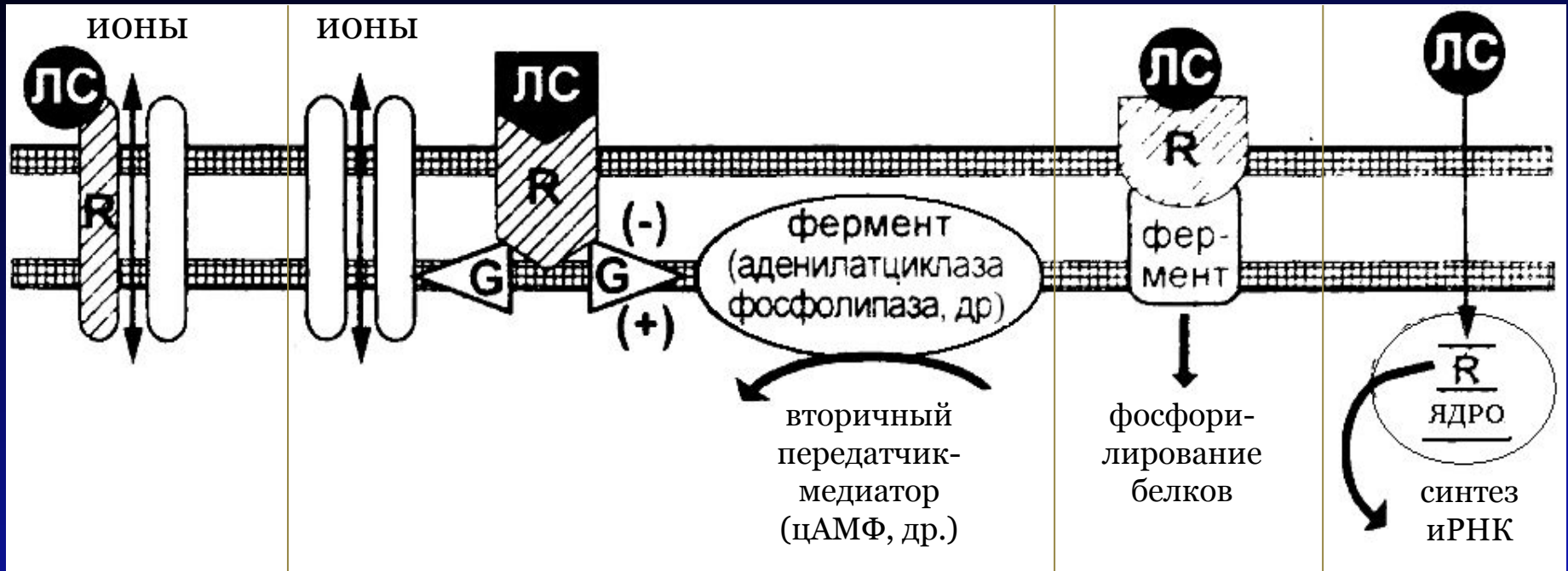
Химическое – образование:

- ▣ координационных ковалентных связей
- ▣ стабильных комплексов (например, хелатных, антидотов)
- ▣ ионных (электростатических) связей
- ▣ дипольное взаимодействие
- ▣ ван-дер-ваальсовых
- ▣ гидрофобных

Механизмы действия лекарств

Воздействие:

- на рецепторы (R), регулирующие:



проницаемость ионных каналов (Н-холино-, ГАМК-, глутаматные)

опосредовано через G-белки проницаемость ионных каналов и образование вторичных медиаторов (М-холино-, адренорецепторы, ряд нестероидных гормонов)

рецепторы протеинкиназы (инсулин)

транскрипцию ДНК (стероидные гормоны)

МЕХАНИЗМЫ ДЕЙСТВИЯ ЛЕКАРСТВ

Некоторые типы и подтипы рецепторов

- ▣ Холинергические: мускариновые (M_1, M_2, M_3, M_4, M_5); никотиновые (N_M, N_N)
- ▣ Адренергические: альфа- ($\alpha_{1A}, \alpha_{1B}, \alpha_{1C}, \alpha_{2A}, \alpha_{2B}, \alpha_{2C}$); бета- ($\beta_1, \beta_2, \beta_3$)
- ▣ Дофаминовые: D_1, D_2, D_3, D_4, D_5
- ▣ Серотониновые: 5-НТ₁₋₇
- ▣ ГАМК: GABA_A, GABA_B, GABA_C
- ▣ Гистаминовые: H_1, H_2, H_3
- ▣ Брадикининовые: B_1, B_2
- ▣ Ангиотензиновые: AT₁, AT₂

МЕХАНИЗМЫ ДЕЙСТВИЯ ЛЕКАРСТВ

- ▣ Пуринергические: P_1 (аденозиновые – A_1 , A_{2A} , A_{2B} , A_3), P_{2X} , P_{2Y} , P_{2Z} , P_{2T}
- ▣ Опиоидные μ , κ , δ , ϵ , σ
- ▣ Возбуждающих аминокислот (ионотропные):
MMDA, AMPA, каинатные
- ▣ Лейкотриеновые LTB_4 , LTD_4 , LTC_4
- ▣ Простаноидные: DP, FP, IP, TP, EP_1 , EP_2 , EP_3
- ▣ Нейропептидаза Y: Y_1 , Y_2
- ▣ Холецистокининовые : $ССК_A$, $ССК_B$

МЕХАНИЗМЫ ДЕЙСТВИЯ ЛЕКАРСТВ

Обладая аффинитетом (сродством) к рецептору,
ЛС проявляют:

агонизм (полный, частичный)

антагонизм (конкурентный, неконкурентный)

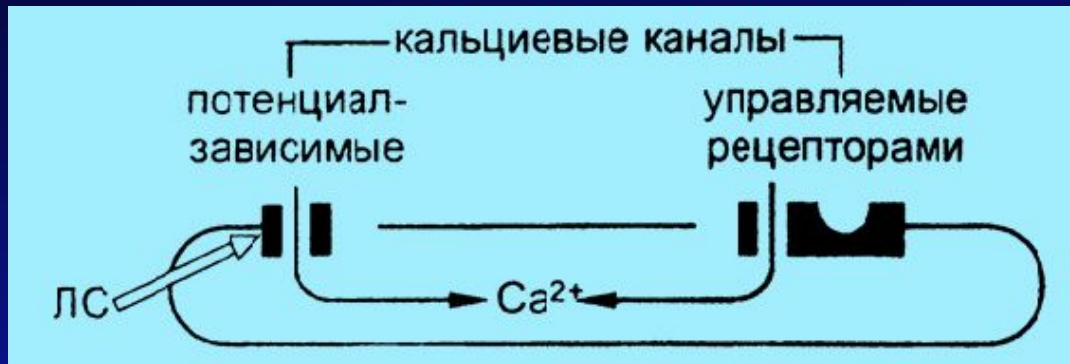
агонизм — антагонизм



МЕХАНИЗМЫ ДЕЙСТВИЯ ЛЕКАРСТВ

Воздействие:

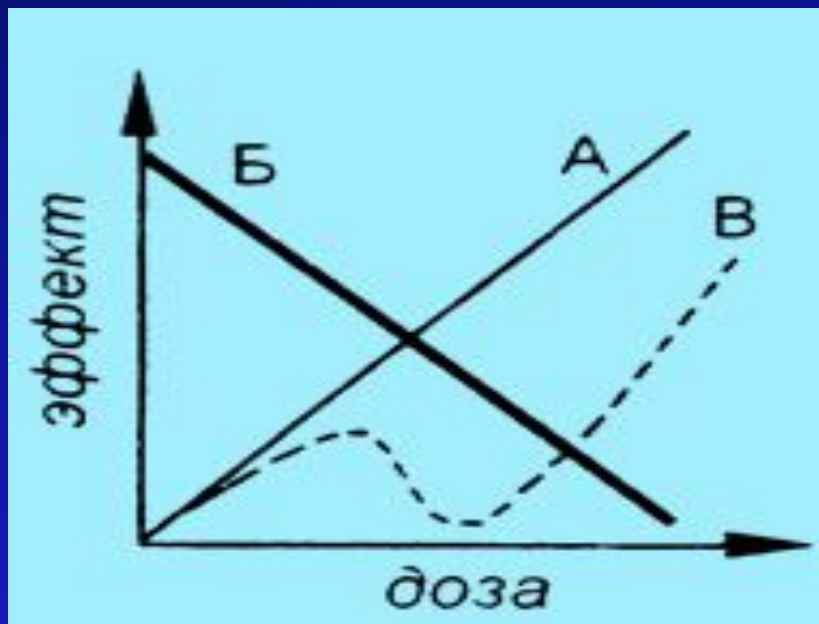
- **на ионные каналы** (Ca^{2+} , Na^+ , K^+ и др.) – активаторы и блокаторы



- **на ферменты** (МАО, АЦХ, цАМФ, ЦОГ и др.) – ингибиторы
- **на транспортные системы** (белки-переносчики, осуществляющее, например, нейрональный захват норадреналина) – активаторы и ингибиторы
- **на гены**

ФАКТОРЫ, ОТ КОТОРЫХ ЗАВИСИТ ФАРМАКОЛОГИЧЕСКИЙ ЭФФЕКТ

- ▣ **Физико-химические свойства лекарства, его качество** (субстандартные и фальсифицированные препараты), доза (А – прямо пропорционально, Б – обратно пропорционально, В – стохастически)



ФАКТОРЫ, ОТ КОТОРЫХ ЗАВИСИТ ФАРМАКОЛОГИЧЕСКИЙ ЭФФЕКТ

- ▣ **Состояние больного** (возраст, масса тела, пол, беременность, лактация, степень тяжести основного и сопутствующего заболеваний, аллергический статус, этнический и генетический факторы)
- ▣ **Внешние относительно больного факторы** (климат, экология, условия работы, суточные и сезонные ритмы, проводимая врачом терапия, полипрагмазия и др.)

ПОВТОРНОЕ ВВЕДЕНИЕ ЛЕКАРСТВ

- ▣ **Кумуляция** (материальная и функциональная)
- ▣ **Сенсибилизация** (идиосинкразия)
- ▣ **Толерантность** (привыкание, резистентность), тахифилаксия
- ▣ **Эффект последствия**
- ▣ **Синдром «отмены»**
- ▣ **Синдром «отдачи»** (рикошета)
- ▣ **Лекарственная зависимость** (психическая, физическая), **синдром абстиненции** (лишения)

ВЗАИМОДЕЙСТВИЕ ЛЕКАРСТВ

Полипрагмазия – одновременное назначение большого количества препаратов

- ▣ **Фармацевтическое** (при в/в введениях или применении двух веществ в одном препарате)
- ▣ **Фармакологическое**
- ▣ *Фармакокинетическое:*
 - ✓ на этапе абсорбции
 - ✓ за счет вытеснения из связи с белками
 - ✓ на этапе распределения в тканях
 - ✓ во время метаболизма (индукторы, ингибиторы микросомального окисления)

ВЗАИМОДЕЙСТВИЕ ЛЕКАРСТВ

- **Фармакодинамическое**
- Синергизм
- ✓ Суммация (аддиция): $A_{1/2} + B_{1/2} = 1$
- ✓ Потенцирование (супрааддиция): $A_{1/2} + B_{1/2} > 1$
- Антагонизм (антидотизм): $A_{1/2} + B_{1/2} < 1$
- ✓ физический
- ✓ химический
- ✓ физиологический (функциональный):
конкурентный, неконкурентный, независимый
- Синергоантагонизм

ФАРМАКОТОКСИКОДИНАМИКА

- ▣ **Безопасность ЛС** – отсутствие серьезных и непредвиденных побочных реакций/действий при клинических испытаниях или медицинском применении ЛС
- ▣ **Побочное действие (ПД)** – любая нежелательная реакция, обусловленная фармакологическими свойствами ЛС и наблюдаемая исключительно в терапевтических дозах
- ▣ **Побочная реакция (ПР)** – нежелательная для здоровья, опасная реакция при условии, что не может быть исключена связь между реакцией и применением ЛС
- ▣ **Побочное явление** – какое-либо неблагоприятное клиническое проявление при применении ЛС, необязательно связанное с его назначением (симптом, заболевание, совпавшее по времени с применением ЛС)

ВИДЫ НЕЖЕЛАТЕЛЬНОГО ДЕЙСТВИЯ

- Токсическое: как правило, на клеточном, органном и системном уровнях
- Аллергические реакции: немедленного и замедленного типа
- Идиосинкразия: генетически обусловленная извращенная реакция организма на лекарство (например, недостаточность, отсутствие ферментов, участвующих в метаболизме ЛС)
- Мутагенное: способность воздействовать на генетическом уровне, вызывая мутации у нескольких поколений
- Бластомогенное: способность вызывать новообразования как доброкачественные, так и злокачественные (канцерогенное)
- тератогенное: способность вызывать уродства у зародыша (в первом триместре беременности)
- Эмбрио – и фетотоксическое: способность токсически воздействовать на эмбрион и плод соответственно, вызывая нарушения нормальной деятельности вплоть до смерти

ПРЕПАРАТЫ, ИЗВЕСТНЫЕ СВОИМ НЕЖЕЛАТЕЛЬНЫМ ДЕЙСТВИЕМ

Препарат	Дата	Побочное действие	Исход
Стрептоцид	1937	Повреждение печени	Изменен растворитель
Талидомид	1961	Фокомелии	запрещен
Левомецетин	1966	Дискразии крови	Огранич. использ.
Клиохинол	1975	Миопатическая невропатия	Запрещен
Беноксапрофен	1982	Повреждение печени	то же
Зомепирак	1983	Анафилаксия	«
Индопрофен	1984	Желудочно –кишечные кровотечения, перфорации	«
Осмозин	1984	То же	«
Бутадион	1984	Дискразии крови	Огранич. использ.
Аспирин	1986	Синдром Рейно (дети)	То же
Спиронолактон	1988	Карцинома у животных	«
Метипранолол	1990	Передний увеит	Запрещен
Теродилин	1991	Сердечные аритмии	То же

КЛАССИФИКАЦИЯ ПОБОЧНЫХ РЕАКЦИЙ НА ЛЕКАРСТВЕННЫЕ СРЕДСТВА

- ▣ **Дозозависимые (тип А) – органотоксические**
 - связанные с фармакологической активностью
 - при передозировке ЛС
 - при взаимодействии ЛС
- ▣ **Не связанные с дозой (тип В) – непредсказуемые**
 - Иммунологические реакции (аллергия, нарушения иммунобиологических свойств)
 - Псевдоаллергические реакции
 - Фармакогенетическая изменчивость (идиосинкразия)

КЛАССИФИКАЦИЯ ПОБОЧНЫХ РЕАКЦИЙ НА ЛЕКАРСТВЕННЫЕ СРЕДСТВА

- ▣ **При длительном применении**
 - адаптивные изменения
 - при отмене ЛС (синдромы «отмены», «отдачи», абстиненции)
 - органотоксическое действие
- ▣ **Отсроченное действие**
 - Бластомогенное (в т.ч. канцерогенное)
 - Связанные с репродуктивной функцией и плодом (пониженная фертильность, мутагенность, тератогенность, эмбрио- и фетотоксичность)
 - Препараты в грудном молоке

ФАРМАКОЛОГИЧЕСКИЙ НАДЗОР

Фармакологический надзор – это государственная система сбора, научной оценки информации о побочных реакциях ЛС при их медицинском применении с целью принятия соответствующих регуляторных решений