

Введение в фармакологию

**Фармакология - наука о
лекарствах.**

**Слово «фармакология» состоит
из двух частей:**

**«фармакон» - лекарство,
«логос» - учение.**

**Фармакология изучает
взаимодействие
лекарственного вещества и
организма.**

**Лекарственным называется
вещество, которое оказывает
лечебное действие на организм.**

В начале на организме животных, а потом человека, фармакология изучает взаимодействие лекарственных веществ любого происхождения с биологическими системами на различных уровнях организации: молекулярном, субклеточном, тканевом, органном, на уровне функциональных систем и целого организма.

Таким образом, **выясняется механизм действия лекарств и их судьба в организме.**

Изучением взаимодействия
лекарств с биологическими
системами на экспериментальных
моделях занимается
**экспериментальная
фармакология.**

Это обычно происходит в
фармакологических
лабораториях на
экспериментальных животных:
крысах, лягушках, морских
свинках, кроликах. При этом
используются биохимические,
физиологические,
морфологические методы.

Изучением взаимодействия лекарств с организмом больного человека занимается **клиническая фармакология.**

Теоретическая фармакология занимается систематизацией знаний о ЛС, классификацией ЛС.

Лекарственные средства-
вещества, применяемые для
профилактики, диагностики,
лечения болезни, предотвращения
беременности, полученные из
крови, плазмы крови, а также
органов, тканей человека или
животного, растений, минералов,
методами химического синтеза или
с применением биологических
технологий.

Взаимодействие лекарственных средств в организме складывается из:

1. Воздействия лекарственных средств на организм человека. Изучает раздел **фармакодинамика.**
2. Влияния организма на лекарственное средство. Изучает раздел **фармакокинетика.**

Общая фармакология изучает общие закономерности фармакокинетики и фармакодинамики лекарственных средств: общие принципы дозирования, введения, всасывания, распределения, метаболизма, выведения ЛС, виды действия ЛС, нежелательные лекарственные реакции, зависимость их действия от возраста и пола, взаимодействие ЛС при их комбинировании, фармакогенетику.

Частная фармакология
изучает действие групп ЛС и
отдельных ЛС, механизм их
действия, показания и
противопоказания к применению,
особенности дозирования и
введения, взаимодействия с
другими препаратами, побочные
эффекты.

Основными задачами фармакологии является:

- 1. Создание новых ЛС и разработка рациональных способов их применения.**
- 2. Изучение новых свойств уже известных лекарственных препаратов.**

Получение новых лекарственных
средств – прикладные
исследования

Изучение механизма действия
лекарственных средств –
фундаментальные исследования

Этапы создания новых лекарственных средств

В разработке новых лекарственных средств основная роль принадлежит специалистам в области химии, фармакологии, фармации.

Создание новых лекарственных средств представляет собой ряд последовательных этапов, каждый из которых должен соответствовать международным требованиям. Процесс создания новых лекарственных средств начинается с получения лекарственных веществ- **это первый этап.**

Источники получения новых лекарственных веществ.

1. Минеральные соединения
2. Ткани и органы животных
3. Растения.
4. Микроорганизмы
5. Химический синтез:

- а) эмпирический путь: скрининг, случайные находки.
- б) направленный синтез: воспроизведение структуры эндогенных веществ, химические модификации молекул.
- в) целенаправленный синтез основан на понимании закономерности: химическая структура - фармакологическое действие.

Второй этап - изучение фармакологических свойств лекарственных веществ. В фармакологической лаборатории на экспериментальных животных определяют специфическую активность, механизм действия, локализацию действия, фармакокинетику, токсичность, тератогенность, мутагенность, канцерогенность лекарственных средств

Доклинические исследования проводятся в соответствии с GLP (качественная лабораторная практика) – свод международных требований к лабораторным исследованиям.

После этого создают готовые лекарственные формы.

Лекарственные формы

1. Жидкие лекарственные формы:

растворы, слизи, эмульсии, суспензии, настои и отвары, настойки, жидкие экстракты, микстуры.

2. Мягкие лекарственные формы: мази, пасты, кремы, суппозитории, т.е. свечи, пластыри, пленки.

3. Твердые лекарственные формы: таблетки драже, порошки, гранулы, пилюли.

При приготовлении лекарственных форм используют лекарственное вещество (активное вещество, действующее вещество, субстанция) и вспомогательные вещества, которые помогают сформировать препарат определенной формы (таблетки, свечи, и т.д.), а также улучшить вкусовые свойства препарата.

Лекарственное вещество, облаченное в удобную для приема лекарственную форму называется лекарственным препаратом (ЛП).

Новые лекарственные формы

1. Таблетки ретард с послойным содержанием вещества и биополимера 12 и 24 часового действия.
2. Капсулы ретард содержащие микрогранулы, вещества, покрытые биополимером 12 и 24 часового действия.
3. Таблетки ретард с двухфазным высвобождением 12 часового действия, содержат быстрорастворимую и медленнорастворимую фракции.

4. Таблетки и капсулы двухфазного действия, покрытые нерастворимой полупроницаемой оболочкой с контролируемой скоростью высвобождения лекарственного вещества.

При приготовлении лекарственных форм учитывается доза препарата на один прием.

Принципы дозирования

Дозой называют количество лекарственного вещества на один прием. Это разовая доза. От дозы зависит эффект препарата. Чем больше доза, тем выше эффект.

Ударная доза- первая доза, которая превышает последующие.

Суточная доза – количество лекарственного средства, которое следует принимать в течение суток ;делится на 1, 2 или 3 приема в зависимости от продолжительности действия препарата.

Курсовая доза- это то количество лекарственного вещества, которое нужно применять на курс лечения. Курсовая доза распределяется на несколько дней, недель или месяцев.

Средняя терапевтическая доза – доза, которая у большинства людей вызывает фармакологический эффект, на практике – это обычная разовая доза.

Если эффект не достигается, её повышают до **высшей терапевтической дозы**.

Превышение этой дозы вызывает токсический эффект.

Токсическая доза- доза, вызывающая токсический эффект.

Обычно врачи пользуются средними терапевтическими дозами при лечении больных. Дозируются препараты в граммах, дециграммах (0,1), мг (0,001).

Иногда дозы рассчитываются на кг/массы тела (мг/кг), на год жизни, на единицу площади поверхности тела (мг/м²). Обычно это принято у детей

Опасно применение лекарств с малой терапевтической широтой, когда разница между терапевтической и токсической дозами мала. Например, сердечные гликозиды.

Третий этап. Клинические испытания.

- 1 фаза – на добровольцах (обычно это студенты до 20 человек)
- 2 фаза – на профильных больных (100-200 человек).
- 3 фаза – многоцентровые, плацебоконтролируемые исследования на 1000-3000 больных.

Клинические исследования проводятся
одинарным слепым, двойным слепым и
тройным слепым методами.

Четвёртый этап. Регистрация ЛС. Название препаратов: химическое, международное непатентованное название (М.Н.Н.), торговое.

Пятый этап. Производство ЛС. Внедрение в медицинскую практику (продажа)

4 фаза клинических испытаний -
постмаркетинговые клинические
исследования.

Химическая лаборатория
(получение ЛВ)



фармакологическая лаборатория
(определение
фармакологической активности)



(изготовление ЛП)



фармакологический комитет МЗ
РФ

фармакопейный комитет МЗ РФ
(разрешение на клинические
испытания, присвоение номера)



клинические испытания



управление МЗ РФ по
внедрению новых лекарственных
средств (разрешение на производство,
регистрация)



химико – фармацевтическая
промышленность (производство)



внедрение в медицинскую практику
(продажа)

Классификации:

1. по алфавиту
2. химическая (по химической структуре)
3. фармакологическая

- Разряды – блоки соответствующие системе организма. Например: «Средства действующие на ССС»
- Классы – определяет характер фармакологического действия. Например: «Гипотензивные средства»
- Группы. Например: «Периферические вазодилататоры»
- Подгруппы

4. Фармакотерапевтическая классификация
5. Классификация CAS – по регистрационным номерам.

Фармакокинетика – это
раздел фармакологии,
который изучает всасывание,
распределение,
депонирование, метаболизм
и выведение лекарственных
веществ.

Пути введения лекарственных средств

А. Энтеральные пути введения

- Сублингвальный (под язык)
- Трансбуккальный (за щеку)
- Пероральный (внутрь)
- Ректальный (через прямую кишку)

Б. Парентеральные пути введения

- **Внутривенный**
- **Внутриартериальный**
- **Интрастернальный**
- **Внутримышечный**

- **Подкожный**
- **Внутрибрюшинный**
- **Под оболочки мозга**
- **Ингаляционный путь**
- **Чрескожный**

**Под всасыванием мы
понимаем поступление
лекарственных средств в
системный кровоток.**

Основные способы проникновения веществ через клеточную мембрану:

- 1. пассивная диффузия –** проникновение веществ через мембрану в любом ее месте по градиенту концентрации без затрат энергии, так проходят липофильные вещества.

2. облегченная диффузия – перенос веществ через мембраны специальными транспортными системами по градиенту концентрации, также без затрат энергии.

3. фильтрация – прохождение воды и растворенных в ней веществ через межклеточные промежутки и по водным каналам клеточной мембраны. Так поступают гидрофильные вещества.

4. активный транспорт- транспорт лекарственных веществ через мембраны с помощью специальных транспортных систем. Активный транспорт избирателен, насыщаем, требует затрат энергии, может происходить против градиента концентрации.

5. пиноцитоз – впячивание клеточной мембраны, окружающие молекулы вещества и образование вакуолей, которые проникают через клетку и высвобождают вещество с другой стороны клетки.

Биодоступность — это количество неизменного лекарственного вещества в процентах от введенной дозы, попавшее в системный кровоток.

Концентрация вещества

C_{ss} -средняя терапевтическая
концентрация

C_{ssmin} -минимальная эффективная
концентрация

C_{ssmax} -максимальная безопасная
концентрация

Интервал между C_{ssmin} и C_{ssmax}
терапевтическая широта.

Распределение ЛС

Л.С., поступившее в кровеносное русло распределяется по органам и тканям.

При распределении ЛВ преодолевают

1. Гисто-гематический барьер
2. Гематоэнцефалический барьер
3. Гематоофтальмический барьер
4. Плацентарный барьер.

Распределяются ЛВ путем:

**1.Пассивной диффузии -
липофильные вещества**

**2.Фильтрации- гидрофильные
вещества**

3.Облегченной диффузии

4.Активного транспорта

5.Эндоцитоза

**От распределения зависит скорость
наступления фармакологического
эффекта.**

Распределение зависит от:

1. Физико-химических свойств ЛС.
 - а) липофильные распределяются лучше гидрофильных
 - б) распределение гидрофильных зависит от размера молекул, чем больше молекула, тем меньше распределение.
2. От связи с белками крови, чем лучше связывается, тем дольше распределяется.
3. От скорости кровотока.

**Основные белки плазмы
крови, связывающиеся с
ЛС: альбумины, ЛП, кислый
гликопротеин.**

Лучше происходит
распределение в
межклеточную жидкость, т.к.
капилляры хорошо
проницаемы как для
липофильных, так и
гидрофильных ЛС.

**Кажущийся объем
распределения – Vd**

$$Vd = \frac{D}{C_0}$$

Если

$V_d = 3\text{л.}$ – лекарственное вещество находится в плазме крови (гепарин)

$V_d = 15\text{л.}$ – в межклеточной жидкости

$V_d = 40\text{л.}$ – во внеклеточной и внутриклеточной жидкости

$V_d = 400$ и более депонировано.

Например: антидепрессанты и средства для наркоза – в жировой ткани, тетрациклины – в костной ткани

Метаболизм- комплекс превращений ЛС, в результате которых образуются водорастворимые вещества.

Фазы метаболизма

лекарственных веществ.

1. Метаболическая трансформация
(окисление, восстановление, гидролиз-
несинтетические реакции)

Несинтетические делятся на 2 группы

- а) катализируемые микросомальными ферментами- изоформами р 450
- б) катализируемые немикросомальными ферментами.

2. Конъюгация (ацетилирование, метилирование, образование соединений с глюкуроновой кислотой и др.)

В печени из ЛС образуются в основном неактивные метаболиты. Но в ряде случаев ЛС превращаются в активные метаболиты. Так кодеин превращается в морфин. Среди ЛС имеются так называемые пролекарства, которые обретают фармакологическую активность после превращения в активные метаболиты. Например, ингибиторы АПФ.

Иногда ЛС образуют токсичные метаболиты. Например: парацетамол при совместном приёме с алкоголем.

Некоторые ЛС могут повышать активность ферментов печени, а следовательно ускорять метаболизм (фенобарбитал, рифампицин, дифенин). При назначении других ЛС с индукторами микросомального окисления доза первых повышается.

Ряд ЛС, напротив, угнетают активность ферментов печени (циметидин, эритромицин, левомицин и др.). При назначении ингибиторов микросомального окисления с другими ЛС, дозу последних необходимо понижать.

Пути выведения

- Почечная экскреция – основной путь выведения (элиминации);
- Печеночная экскреция – экскреция лекарственных средств и их метаболитов с желчью
- Другие пути (выведение лекарственных веществ с выдыхаемым воздухом, потом, слюной и слезной жидкостью).

Почечная экскреция

- Клубочковая фильтрация;
- Канальцевая секреция;
- Канальцевая реабсорбция.

Период полуэлиминации – $T_{1/2}$ -
время, за которое концентрация
вещества в плазме крови снижается
наполовину.

Клиренс (Clearance)- объем плазмы крови,
который освобождается от ЛВ в
единицу времени.

Фармакокинетика ЛС зависит от лекарственной формы и пути введения.

При введении веществ под язык (сублингвально) всасывание происходит быстро, и вещества попадают в кровь, минуя печень. Однако всасывающая поверхность невелика, и таким путем можно вводить только высокоактивные вещества, назначаемые в малых дозах. Например, сублингвально применяют таблетки нитроглицерина, содержащие 0.0005г. нитроглицерина; действие наступает через 1-2 минуты.

При назначении веществ внутрь (per os) лекарственные средства (таблетки, драже, микстуры) проглатывают; всасывание веществ происходит в основном в тонком кишечнике. Лучше всасываются ЛС в неионизированной форме (молекулы) Ионизация кислых соединений происходит путем их диссоциации в щелочной среде



Ионизация оснований происходит путем их протонирования в кислой среде. Поэтому слабые кислоты лучше всасываются в кислой, а основания- в щелочной среде.



pK_a – отрицательный логарифм константы ионизации. Численно pK_a равен pH , при котором ионизирована половина молекул соединения

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

Фармакологические эффекты- изменения в деятельности органов, систем организма, которые вызывает данное вещество.

1. Основные- те, которые используются в фармакотерапии (терапевтическое, лечебное действие)
2. Побочные эффекты.

Виды действия:

1. Местное: йод.
2. Резорбтивное: нитроглицерин.
3. Рефлекторное: валидол

Прямое

Косвенное.

Виды терапии:




- Этиотропная
- Патогенетическая
- Заместительная
- Симптоматическая.
- Профилактическая.

Типы побочных эффектов ЛС:




- *Тип А*- частые, предсказуемые реакции, связанные с фармакологической активностью ЛС, могут наблюдаться у любого индивидуума;
- *Тип В*- нечастые, непредсказуемые реакции, встречающиеся только у чувствительных людей;
- *Тип С*- реакции, связанные с длительной терапией (лекарственная зависимость);
- *Тип D*- канцерогенные, мутагенные и тератогенные эффекты ЛС.

Классификация побочных эффектов лекарственных средств

■ Тип А-

-  токсичность, связанная с передозировкой ЛС (гепатотоксичность высоких доз парацетамола)
-  второстепенные побочные эффекты (дисбактериоз при использовании антибиотиков)
-  - токсичность, связанная с лекарственными взаимодействиями (побочное действие теофилина при взаимодействии с эритромицином)

Тип В

-  лекарственная непереносимость
-  Идиосинкразия
-  гиперчувствительность
(иммунологическая)
 - псевдоаллергическая реакция
(неиммунологическая)

Тип С

- лекарственная зависимость

Тип D

- канцерогенные эффекты

 мутагенные эффекты

 тератогенные эффекты

Типы реакций гиперчувствительности:

- Реакции немедленной гиперчувствительности или анафилаксии (I тип);
- Цитотоксические реакции (II тип);
- Реакции иммунных комплексов (III тип);
- Реакции замедленной гиперчувствительности (IV тип).

Взаимодействие ЛС при их комбинировании

При совместном приеме ЛС могут вызывать увеличение фармакологического эффекта- *синергизм* или ослабление эффекта- *антагонизм*.

Синеризм бывает нескольких видов:

1. Аддитивное действие - конечный эффект несколько выше эффекта одного из препаратов.
2. Суммация - конечный эффект равен сумме эффектов препаратов.
3. Потенцирование - конечный эффект выше суммы эффектов препаратов.

Аномалии развития возникают у 2-3% новорождённых, 1%- вследствие применения ЛС во время беременности.

Критические периоды беременности

- Первая неделя после зачатия.
- Первые 8-9 недель.
- Период непосредственно перед родами.

Классификация ЛС по степени риска для плода

A- отсутствие риска

B (best)- нет доказательств риска

C- риск не исключён

D- опасные, риск доказан

X- противопоказаны при беременности (цитостатики, противогрибковые, ретиноиды, оральные контрацептивы и др.).