

ОБЩАЯ ФАРМАКОЛОГИЯ



Download from
Dreamstime.com

This watermarked comp image is for previewing purposes only.



ID 30222408

© Ayeletkeshet | Dreamstime.com

- *Фармакология — медико-биологическая наука о действии химических веществ на живые организмы и возможностях их применения для профилактики, диагностики и лечения болезней (человека и животных).*

- Объектом изучения фармакологии являются биологически активные вещества (БАВ).
- *БАВ – химические вещества, которые растворяются в жидкостях и средах организма (т.е. переходят в молекулярное состояние) и изменяют его биологические функции (в результате физико-химического, но не механического или какого-нибудь иного взаимодействия). Все БАВ условно делятся на яды и фармакологические вещества.*

- Яды — вещества, нарушающие жизнедеятельность организма (вызывающие отравление).
- Фармакологические вещества (средства) — это вещества с установленной фармакологической активностью, потенциально пригодные для лечения, профилактики или диагностики болезней и подлежащие клиническому изучению (испытанию).

- Лекарственные средства в зависимости от объекта воздействия и цели применения делятся на фармакотерапевтические и химиотерапевтические.

- *Фармакотерапевтические — средства, применяемые для коррекции функций органов и систем человека и животных.*

- *Химиотерапевтические — средства для (резорбтивного) подавления жизнедеятельности бластоматозных клеток, гельминтов или микроорганизмов, паразитирующих в организме человека и животного.*

- Взаимодействие веществ с живыми организмами состоит из действия организма на вещество (фармакокинетика) и действия вещества на организм (фармакодинамика).



Фармакокинетика

- *Фармакокинетикой лекарств называют совокупность факторов и процессов, определяющих концентрацию ЛВ в плазме крови, в тканевой жидкости или внутри клеток, т.е. в местах первичного действия ЛВ (биофазе).*

- К фармакокинетическим процессам относятся:
 - а) всасывание
 - б) распределение
 - в) элиминация

- *Всасывание есть поступление ЛВ с места введения (аппликации) в общий кров*



- *Распределение ЛВ — поступление их из капилляров (общего кровотока) во все части организма (органы и ткани, межклеточные пространства, внутрь клеток).*

- *Элиминация — удаление (буквально - ликвидация) ЛВ из организма осуществляется двумя способами: биотрансформацией и выведением их из организма.*



Фармакодинамика

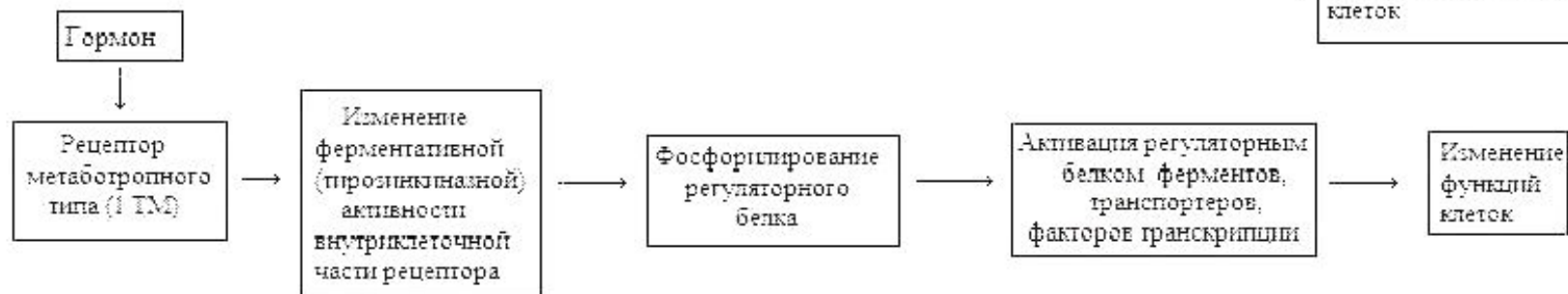
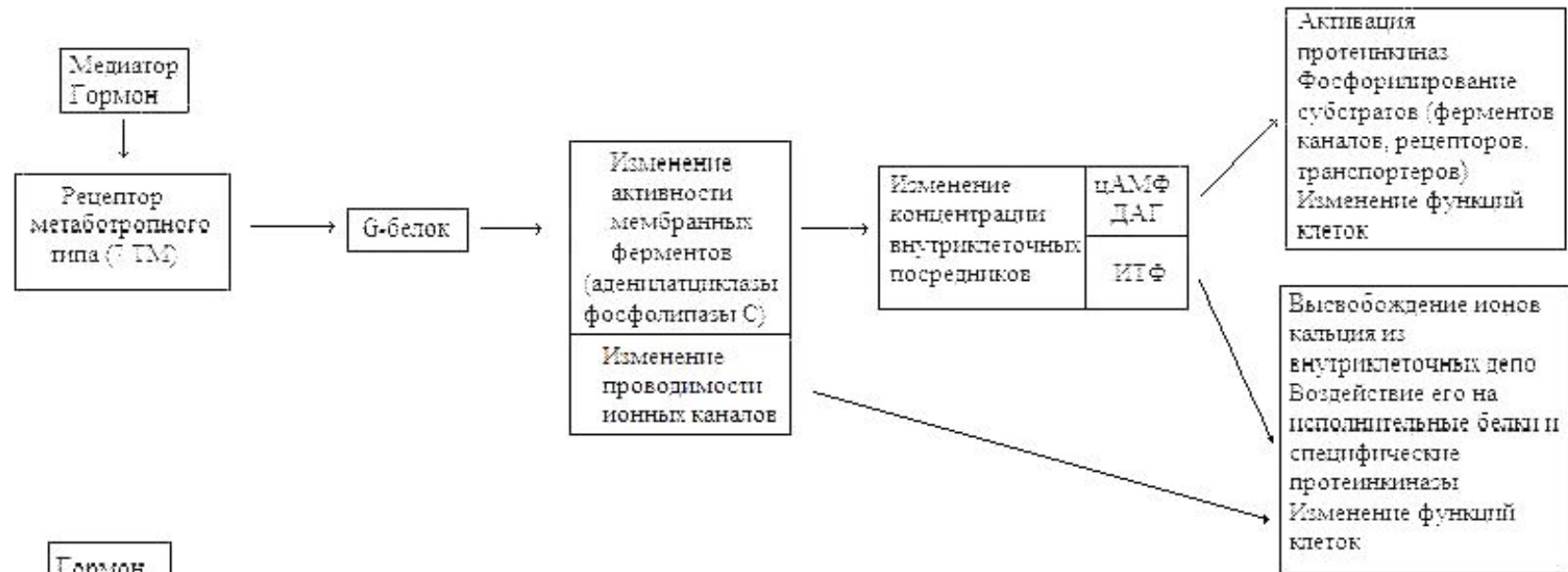
- *Фармакодинамика является совокупностью изменений, возникающих в организме под действием ЛВ, и механизмов их развития.*

- *Изменения функций организма (систем органов, отдельных органов, клеток или их частей) называются фармакологическими эффектами.*
- Изменения, возникающие на более глубоких уровнях, например, молекулярном или фазовом, являются не фармакологическими эффектами (биологическими феноменами), а физико-химическими событиями.

- Так как лекарственные вещества находятся в организме в виде молекул, то последовательность процессов, ведущих к изменению функций, неизбежно является следующей:
- 1. Началом, причиной последующих фармакологических эффектов, есть взаимодействие молекул ЛВ с функционирующими молекулами организма. *Физико-химическое взаимодействие молекул ЛВ с молекулами организма, ведущее к развитию фармакологических эффектов, называют первичной фармакологической реакцией (ПФР).*
- 2. Изменение свойств молекул, образующих субклеточные структуры (цитоплазматическую мембрану, саркоплазматический ретикулум, митохондрии и т.п.) изменяет их функции.
- 3. Изменение функций частей клеток изменяет функции клеток (напр., миокардиоцитов)
- 4. Изменение функции клеток вызывает изменение функций органа (напр., сердца).
- 5. Изменение функций органа вызывает изменение функций систем органов (напр., сердечно-сосудистой).
- 6. Изменение систем органов изменяет состояние организма.

- Фармакологические эффекты (виды действия) ЛВ можно характеризовать многими параметрами:
- 1. Уровнем возникновения: системные, органные, клеточные эффекты.
- 2. Качественно, по виду изменяемых функций: обезболивающий эффект, гипотензивный, снотворный и т.д.
- 3. Количественно, абсолютными или относительными величинами изменений (в процентах к исходной функции или по частоте наступления эффекта в популяции (группе)). Величина ED_{50} соответствует дозе, вызывающей 50 % максимально возможного эффекта или изучаемое действие у 50 % исследуемых.
- 4. Локализаций проявлений. Действие может возникать в месте введения или в отдаленных от него частях организма. Первый вид действия называется местным, второй – чаще всего резорбтивным, т.к. вещество поступает в другие части с кровью после всасывания (резорбции) ЛВ.

Типы мембранных рецепторов и способы изменения ими функций клеток (трансдукция)



- 5. По функциональной направленности:
- ЛВ могут повышать пониженные функции клеток, органов и систем до нормального уровня (тонизирующее действие) или сверх нормы (возбуждающее действие). Они могут понижать повышенные функции до нормального уровня (седативное действие), ниже нормального уровня (угнетающее действие), или полностью подавлять функцию клетки, органа, системы (парализующее действие).

- 6. По отношению к цели. ЛВ часто вызывают множество эффектов. Например, адреналин вызывает тахикардию, гипертензию, расширяет бронхи, увеличивает концентрацию глюкозы в крови и т.д.

- 7. По механизму возникновения действия (эффекты) бывают прямыми и косвенными.
- Прямым называют действие на те органы и клетки, с молекулами которых ЛВ взаимодействует.
- Косвенное действие может возникать нейрогенно или гуморально. Один из видов косвенного нейрогенного действия – рефлекторное действие.

- 8. По выраженности действия веществ на разные виды клеток, органов и систем организма. Вещества могут действовать на функции любых клеток – общеклеточное действие, характерное для ряда ядов.

Факторы, влияющие на действие лекарств

Доза. Зависимость действия ЛВ

ОТ ДОЗЫ

- *Доза — количество ЛВ, введенное (предназначенное для введения) или поступившее в организм.*

- Может выражаться в весовых (граммах), объемных (миллилитрах, каплях) или условных единицах действия (ЕД).
- Поскольку число, а, следовательно, и концентрация, функционально значимых молекул в клетке относительно постоянны, то ПФР и величина фармакологического эффекта зависит от концентрации ЛВ в биофазе и при введении одинаковых доз оказывается зависимой от массы тела. Для нивелирования этого фактора дозу можно выразить в расчете на единицу массы тела (или единицу его поверхности).
- Чтобы в биофазе возникла концентрация ЛВ, при которой становится возможным взаимодействие его молекул с функционально значимыми молекулами клетки, необходимо, чтобы доза ЛВ превышала некоторую пороговую величину (пороговая доза).

Зависимость действия ЛВ от возраста

- Приводимые в справочниках дозы предназначены для взрослых людей в возрасте от 20 до 60 лет. Лицам до 20 лет и старше 60 лет необходимо назначать ЛВ в дозах, составляющих лишь часть дозы "взрослого".

- У детей масса тела, а, следовательно, объем распределения ЛВ, меньше, чем у взрослого. Различие в массе тела не является единственной причиной большей чувствительности детей к медикаментам.
- Детский организм имеет и ряд других особенностей (наиболее выражены в период новорожденности - 28 дней после рождения, а также у грудных детей - до 1 года, и в раннем детском возрасте - до 3 лет), от которых зависит фармакокинетика веществ.
- У новорожденных кожа лишена рогового слоя и через нее легко проникают не только липоидорастворимые вещества, но даже электролиты, например, борная кислота.
- Транспортные системы эпителиальных клеток кишечника у детей первого года жизни плохо развиты, что замедляет всасывание некоторых веществ (аминокислоты, сахара, витамины).
- Отличия распределения у детей связаны не только с меньшей массой тела, но и с меньшим количеством альбуминов в крови, большей проницаемостью гематоэнцефалического барьера (особенно у новорожденных и даже у детей раннего возраста)

- Активность метаболизирующих и конъюгирующих ферментов печени, участвующих в биотрансформации ЛВ, низка у новорожденных, и процессы биотрансформации у них протекают, как правило, медленнее. Ввиду недостаточной зрелости выделительной и особенно концентрационной функции почек многие ЛВ задерживаются у новорожденных значительно дольше, чем у взрослых. Ввиду замедленной биотрансформации и выведения элиминация многих ЛВ происходит у новорожденных медленнее, а период полужизни ЛВ существенно удлиняется.

- Необходимость коррекции дозы у пожилых (старше 60 лет) людей обусловлена уменьшением объема распределения в связи с меньшей способностью тканей удерживать воду; замедлением элиминации из-за уменьшения числа функционирующих нефронов (на 1/3 в возрасте 70-80 лет), понижения почечного кровотока и изменения биотрансформации, например, интенсивности ацетилирования. Количество и свойства тех функционально значимых молекул в клетках, которые являются молекулярным субстратом действия ЛВ, может отличаться от таковых у взрослых. Как результат, лицам пожилого или старческого возраста фармакотерапевтические средства (кроме витаминов) обычно назначают в дозах, составляющих 2/3 дозы, применяемой у людей 20-60-летнего возраста.

Зависимость действия ЛВ от состояния организма

- Количественные значения любых физиологических функций изменяются в ограниченных интервалах. Если они предельны (максимальны или минимальны), то дальнейшее их изменение в том же направлении становится невозможным: напр., нельзя понизить тонус максимально расслабленной мышцы или повысить максимально сокращенной. В тоже время изменить ее в противоположном направлении даже легче, чем при нормальном тоне. Можно считать правилом, что всегда лучше выражено то действие, которое совпадает по направленности с гомеостатической реакцией.

- Перенесенные заболевания (печени или почек) изменяют фармакокинетические процессы: биотрансформацию, экскрецию веществ, связывание с белками, биодоступность, распределение. Это так же влечет за собой изменение выраженности действия ЛВ при прочих равных условиях.

Индивидуальная чувствительность к ЛВ

- *Атипичная реакция на ЛВ называется идиосинкразией.*
- Проявления атипичной реакции:
- 1. аллергическая реакция (во всех ее проявлениях)
- 2. диарея
- 3. учащения сердцебиения
- 4. тревоги или страха и т.д.

Зависимость действия ЛВ от кратности применения

- При повторном применении ЛВ их первоначальное действие может изменяться, что проявляется такими явлениями как сенсбилизация, кумуляция, толерантность и зависимость.

- *Сенсибилизацией называют повышенную чувствительность организма к повторному воздействию ЛВ. Сенсибилизация аллергической природы чаще развивается медленно: через 8-15 и более дней, проявляется в виде комплекса реакций (ангионевротический синдром, бронхоспазм, и т.д.) и клинически описывается под названием лекарственной болезни.*

- *Кумуляцией называют:*
- 1) *накопление в организме ЛВ (материальная кумуляция).* Присуща тем ЛВ, которые медленно элиминируют, суммарная доза может превысить верхний предел терапевтических доз.
- 2) *накопление вызываемых лекарственным веществом эффектов (функциональная кумуляция).* Наблюдается при повторном применении ЛВ (или ядов) с необратимым действием. Примером является алкогольный делирий (белая горячка), который может возникать спустя некоторое время после последнего приема алкоголя, когда в крови алкоголь не определяется.

- *Толерантность (привыкание) - уменьшение эффекта при повторных воздействиях ЛВ (это частный случай общебиологического явления приспособления организма к внешним воздействиям). Уменьшение реакции на повторное воздействие ЛВ, которое возникает быстро, уже после нескольких введений, называют тахифилаксией.*

- *Зависимость (пристрастие) — состояние организма, при котором нормальная его жизнедеятельность затруднена или невозможна при прекращении систематического поступления ЛВ или яда.*
- Важнейший признак зависимости - синдром воздержания (абстиненция) - комплекс нарушений функций организма при прекращении поступления в организм вещества, к которому развилась зависимость.

Совместное (комбинированное) применение ЛВ

- В практической фармакотерапии нередко прибегают к назначению двух и более ЛВ.
- При этом возможны *синергизм (содействие веществ друг другу) и антагонизм (устранение или частичное уменьшение эффекта одного ЛВ другим).*

- Синергизм проявляется аддицией (суммацией), когда происходит сложение эффектов веществ, и потенцированием (усилением), когда общий эффект превышает сумму эффектов отдельных веществ.

- Антагонизм может возникать в ходе фармакокинетических процессов:
 - а) Физический антагонизм: Образование неактивных или невсасывающихся комплексов при физическом взаимодействии веществ (при неизменной их химической структуре). Напр., адсорбция ядов в желудочно-кишечном тракте активированным углем.
 - б) Химический антагонизм в результате химического взаимодействия ЛВ с образованием неактивного соединения. Напр., тиосульфат натрия сульфировует цианиды, превращая их в мало ядовитые роданиды: KCN (цианид калия) + $\text{Na}_2\text{S}_2\text{O}_3 = \text{Na}_2\text{SO}_3 + \text{KCNS}$ (роданид калия)

- Антагонизм может возникать в ходе фармакодинамических процессов – функциональный антагонизм. Он может быть прямым и косвенным.

- а) Косвенный функциональный антагонизм, когда противодействующие ЛВ воздействуют на разные клетки организма. Напр., стрихнин вызывает судороги, возбуждая нейроны спинного мозга, а ардуан их устраняет, блокируя холинорецепторы в клетках скелетных мышц.

- б) Прямой функциональный антагонизм (ЛВ противодействуют друг другу, воздействуя на одни и те же клетки).
Имеет следующие разновидности:
- 1. Конкурентный
- 2. Неконкурентный.
- 3. Независимый.

- Антагонисты используются в клинической медицине в качестве "корректоров" для устранения побочных эффектов ЛВ, а также широко применяются при отравлениях.

Спасибо за внимание!!!

