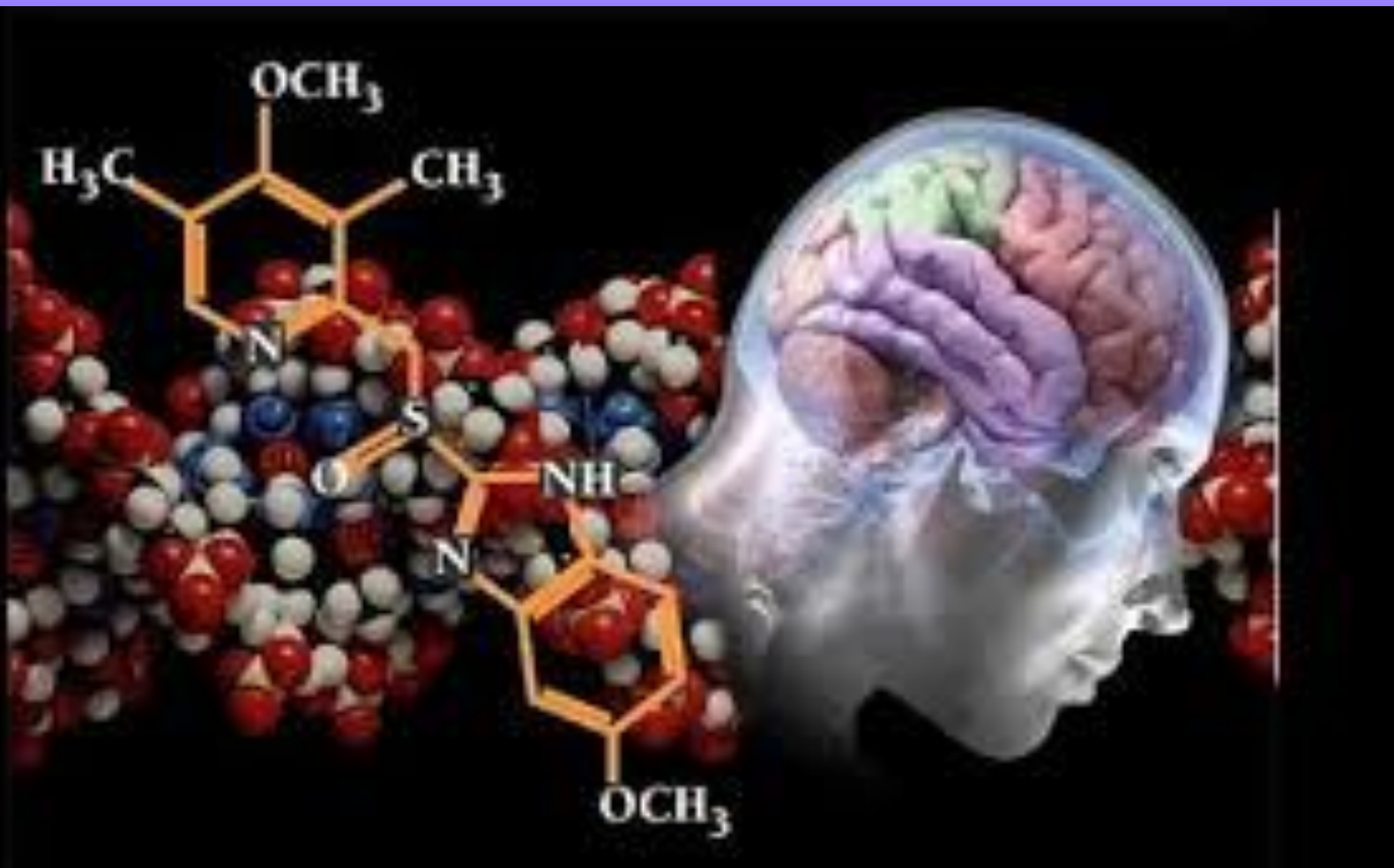


Лекция №1

Общая фармакология



Фармакология (от греч. *pharmakon* – лекарство, яд; и *logos* – учение) – это наука о взаимодействии лекарственных средств биологической и небιοлогической 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



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





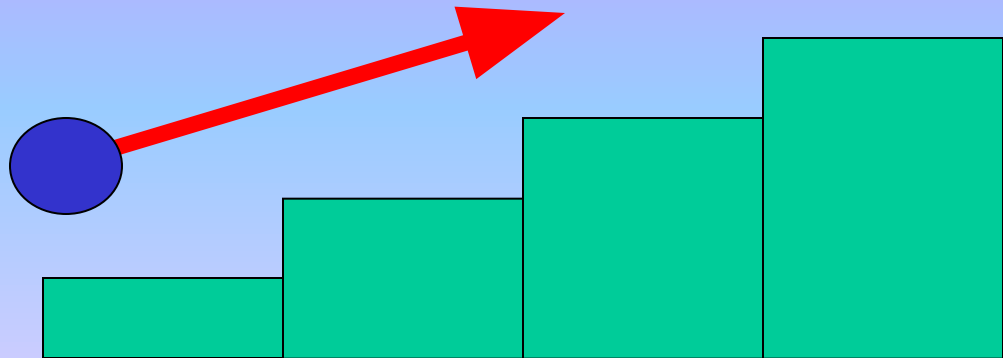
Полусинтетические ЛС



Синтетические ЛС

ФАРМАКОЛОГИЯ

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



ФАРМАКОЛОГИЯ

+

1. Теоретическая

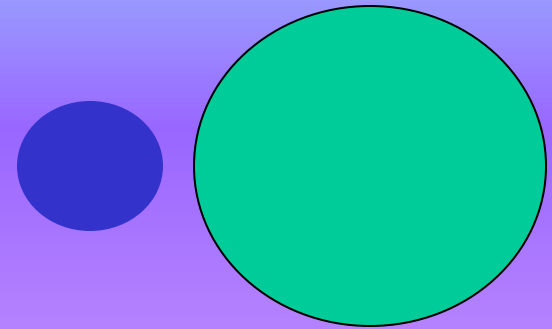
2. Экспериментальная

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

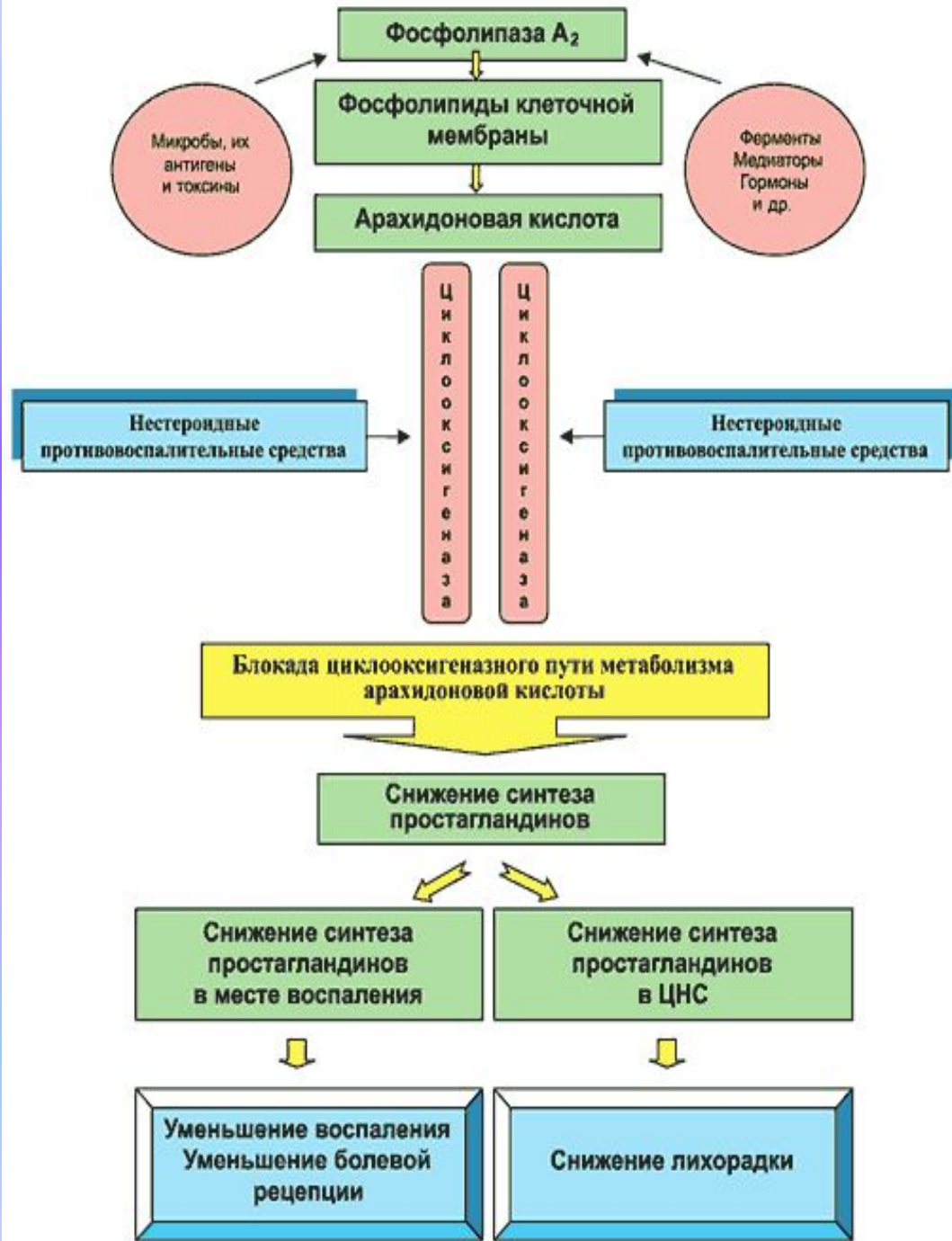


Механизм действия



эффекты

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



«МИШЕНИ»

ЛЕКАРСТВЕННЫХ СРЕДСТВ

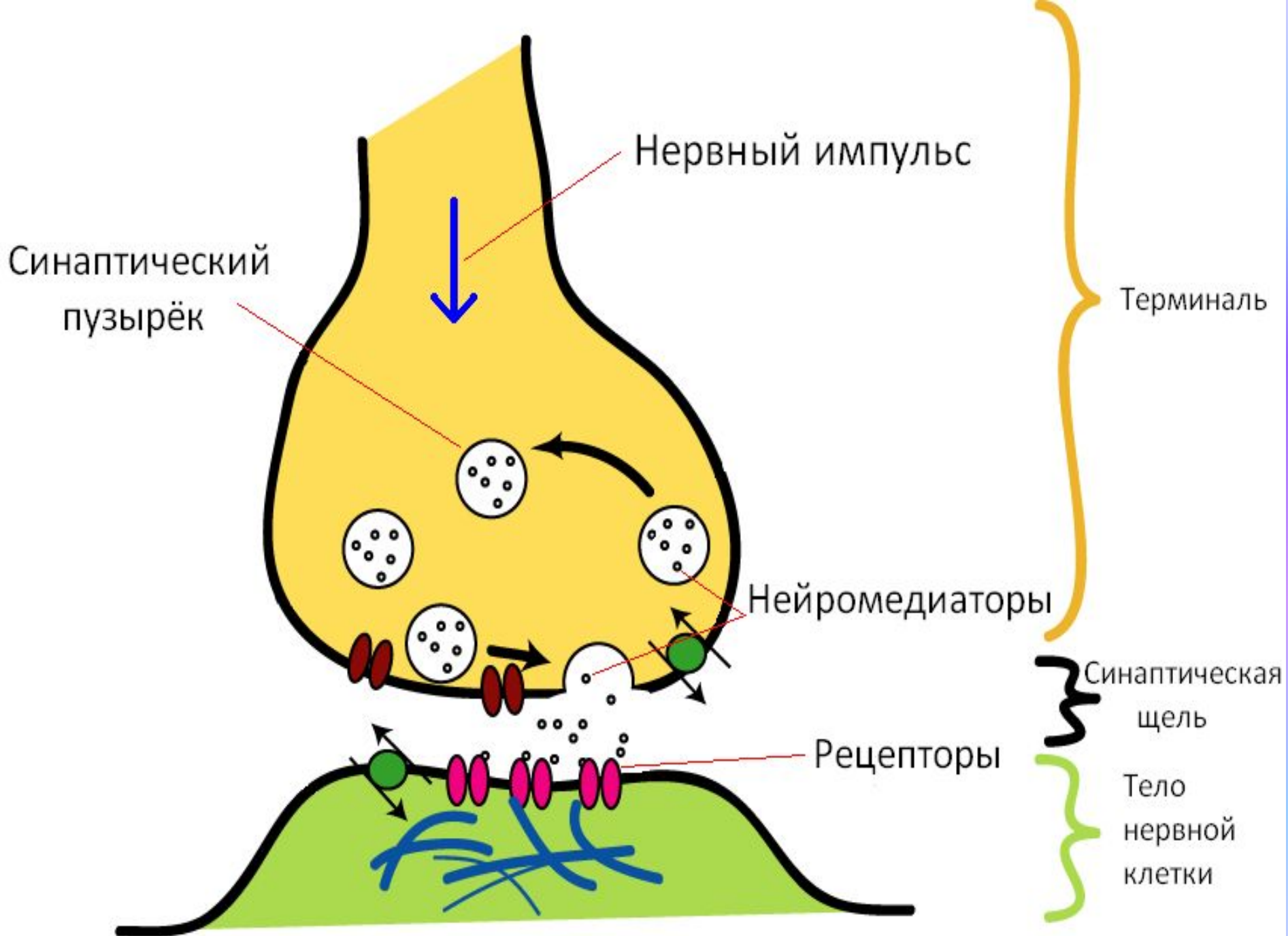
- 1. Биомембраны и ионные каналы**
- 2. Рецепторы (вне-, и внутри клетки)**
- 3. Ферментные системы**
- 4. Внутриклеточные метаболиты**
- 5. Межклеточные вещества**
- 6. Возбудители инфекционных и паразитарных заболеваний**
- 7. Токсины и яды**

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.

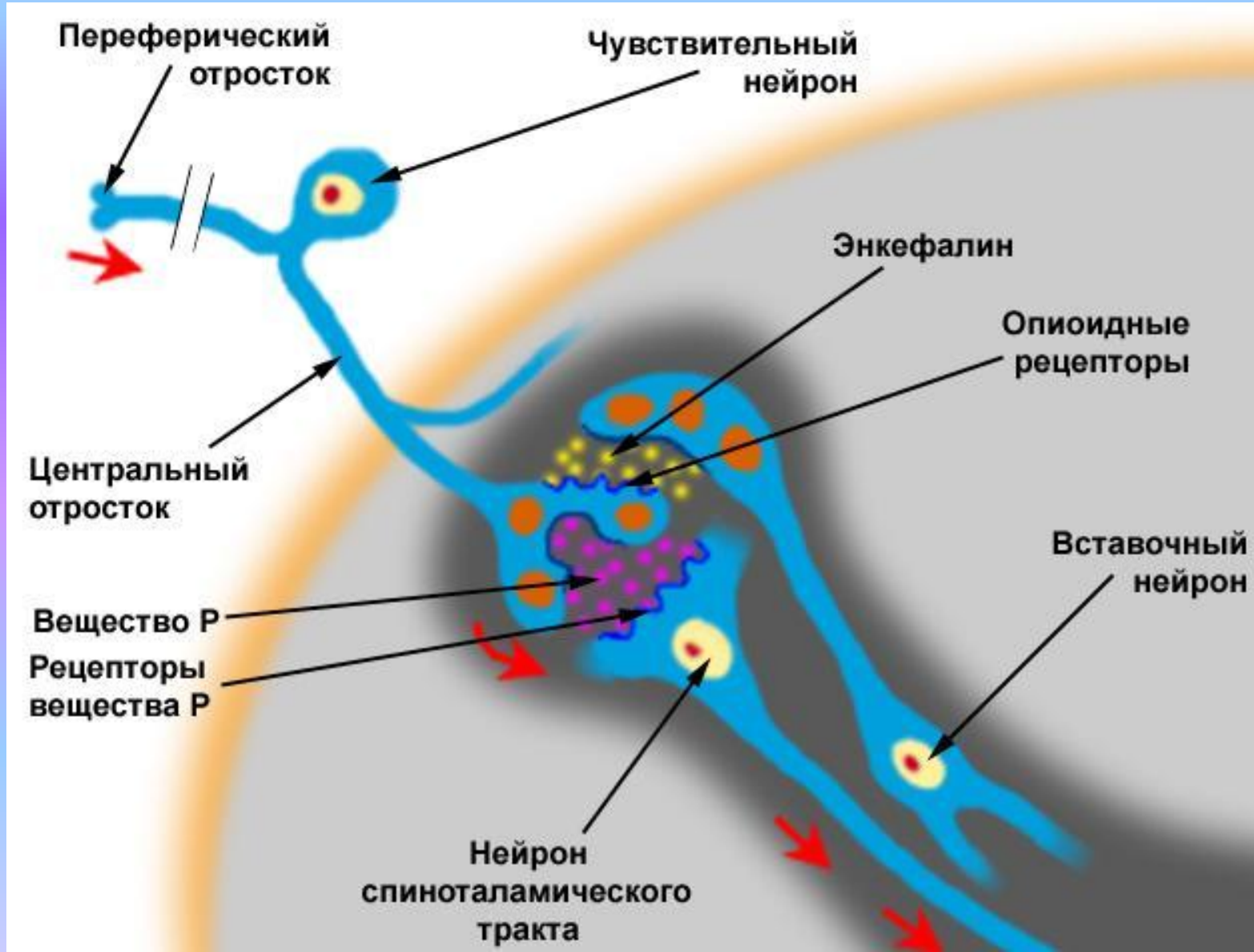
Неконкурентный антагонизм связан с различными рецепторами.

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)

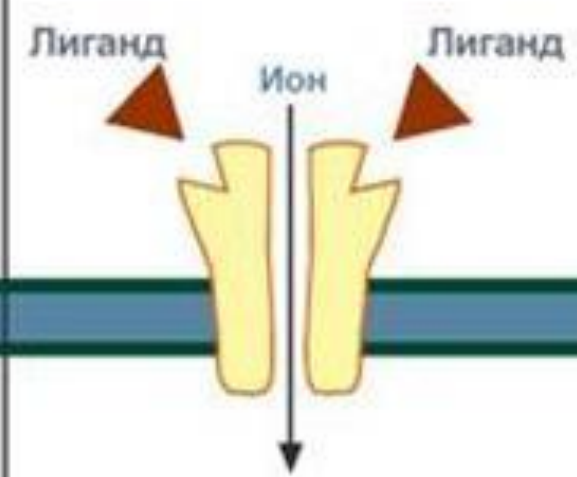
- 11. Лейкотриеновые рецепторы – 3 подтипа (LTB₄, LTC₄, LTD₄)**
- 12. Простаноидные рецепторы – 7 подтипов (DP, FP, IP, TP, EP₁, EP₂, EP₃)**
- 13. Рецепторы возбуждающих аминокислот – 3 подтипа (NMDA, AMPA, каинатные)**
- 14. Рецепторы нейропептида Y – 2 подтипа (Y₁, Y₂)**
- 15. Рецепторы предсердного 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



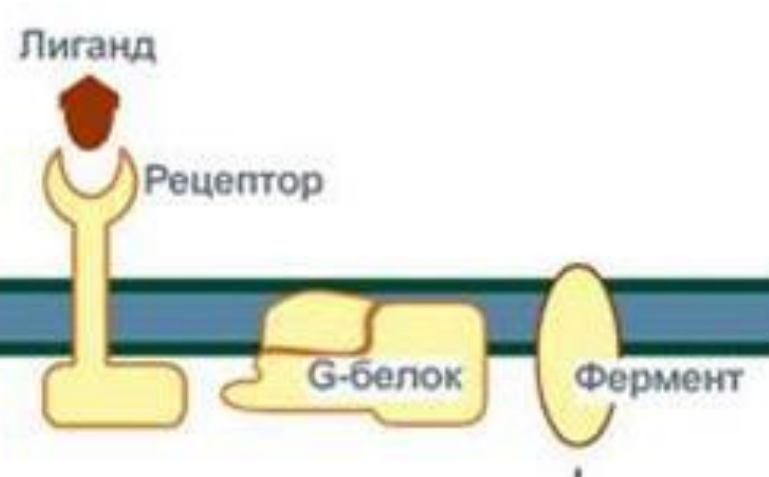
Часть рецептора, обладающая ферментативной активностью

Каналообразующий рецептор



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

Рецептор, связанный с G-белками



Передача сигнала внутрь клетки

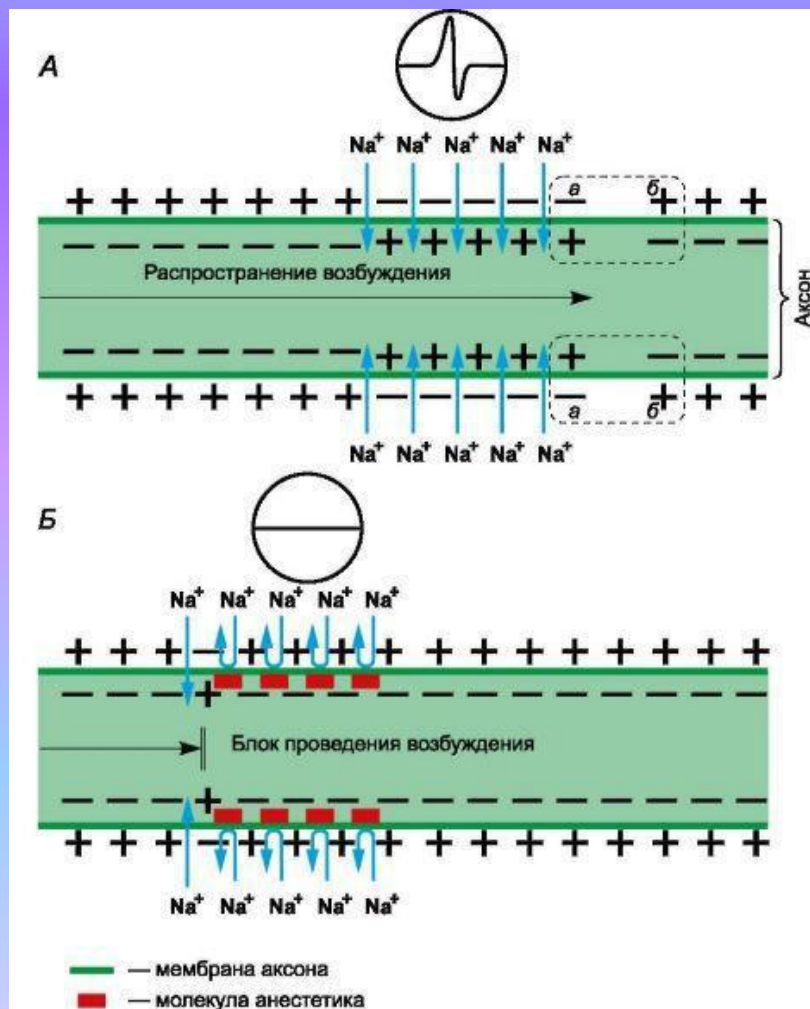
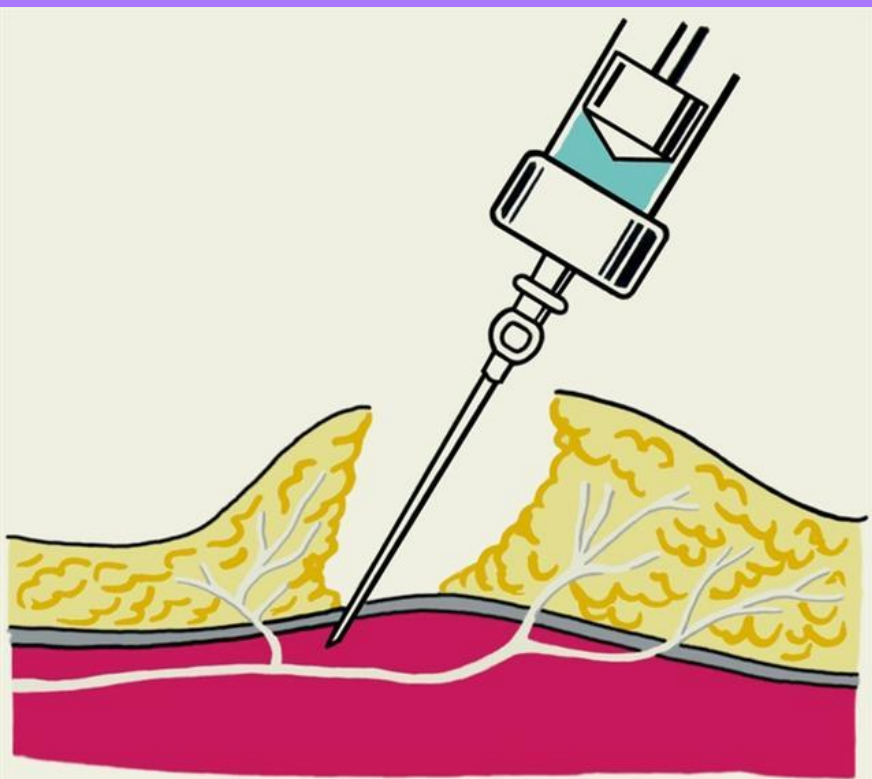
2. Влияние на активность ферментов.

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:

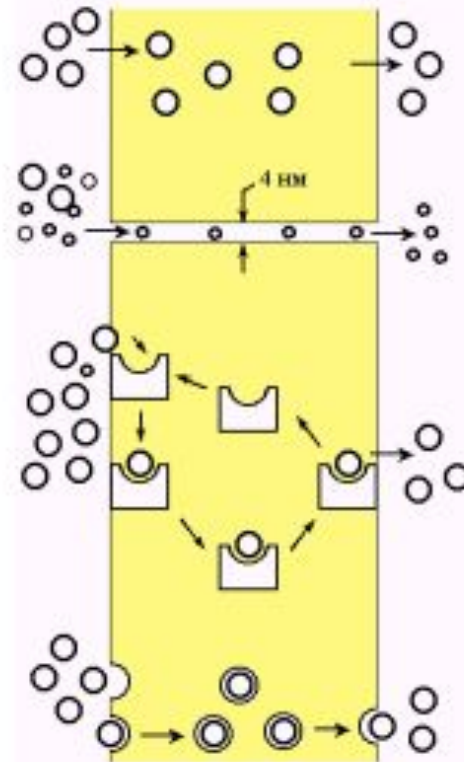
1. Пассивная диффузия

2. Фильтрация

3. Активный транспорт

4. Пиноцитоз

Биологическая мембрана



○ - молекула
○○ - вещество
◡ - транспортная система

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

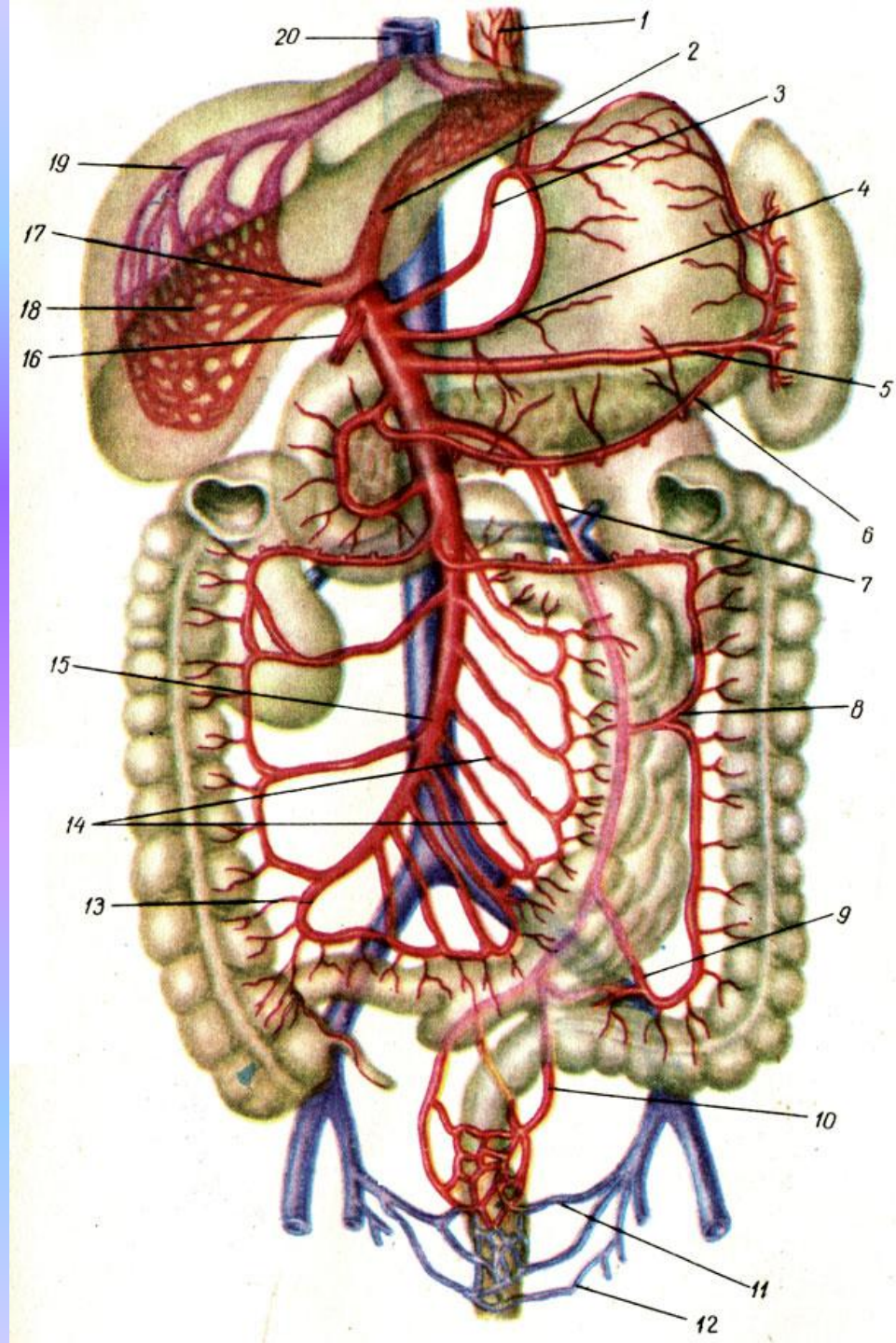
характер фармакологического эффекта.

I. Энтеральные пути введения

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

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

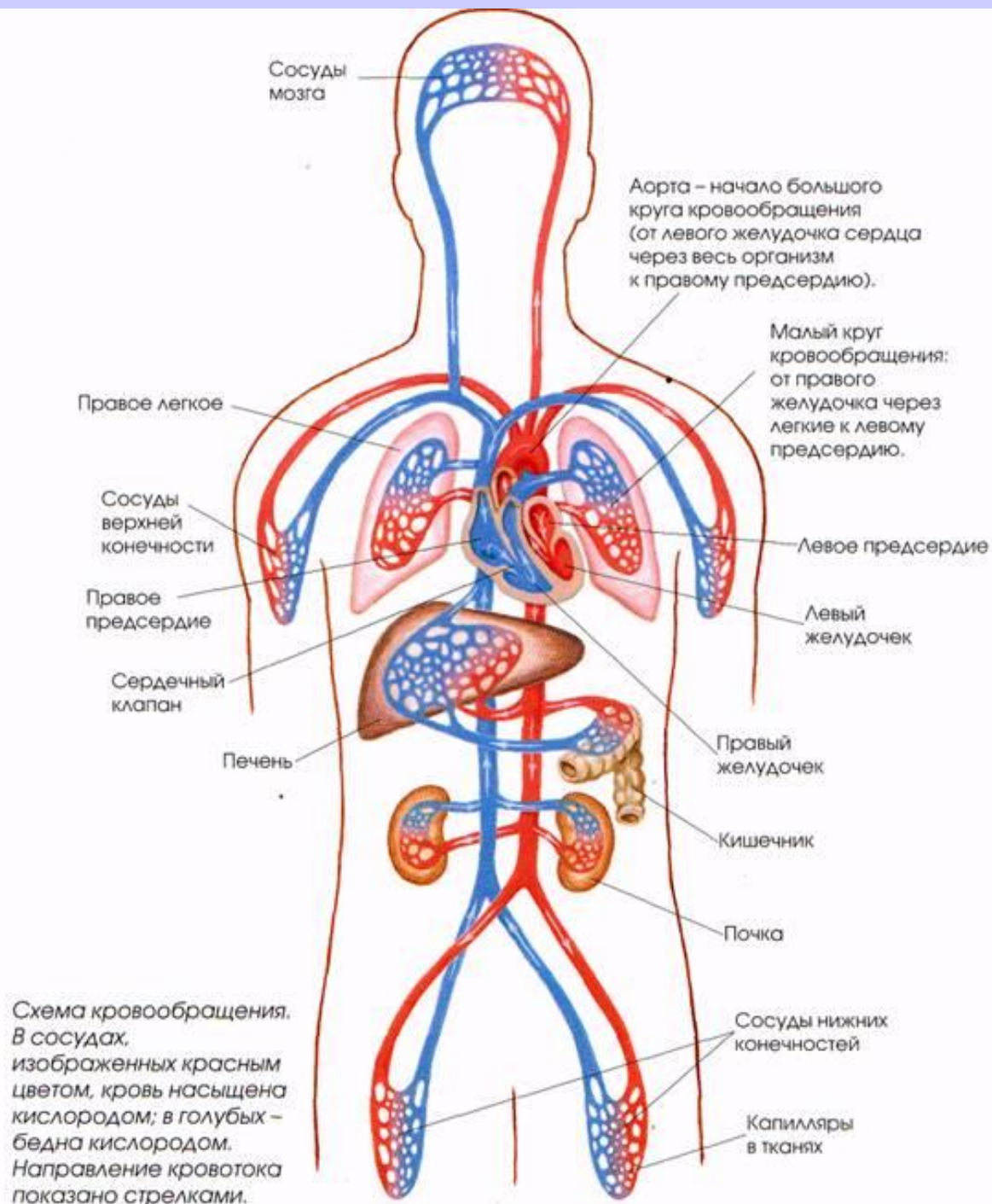
3. Через прямую кишку (ректальный, *per rectum*).



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.**



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 суппозиториев 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**

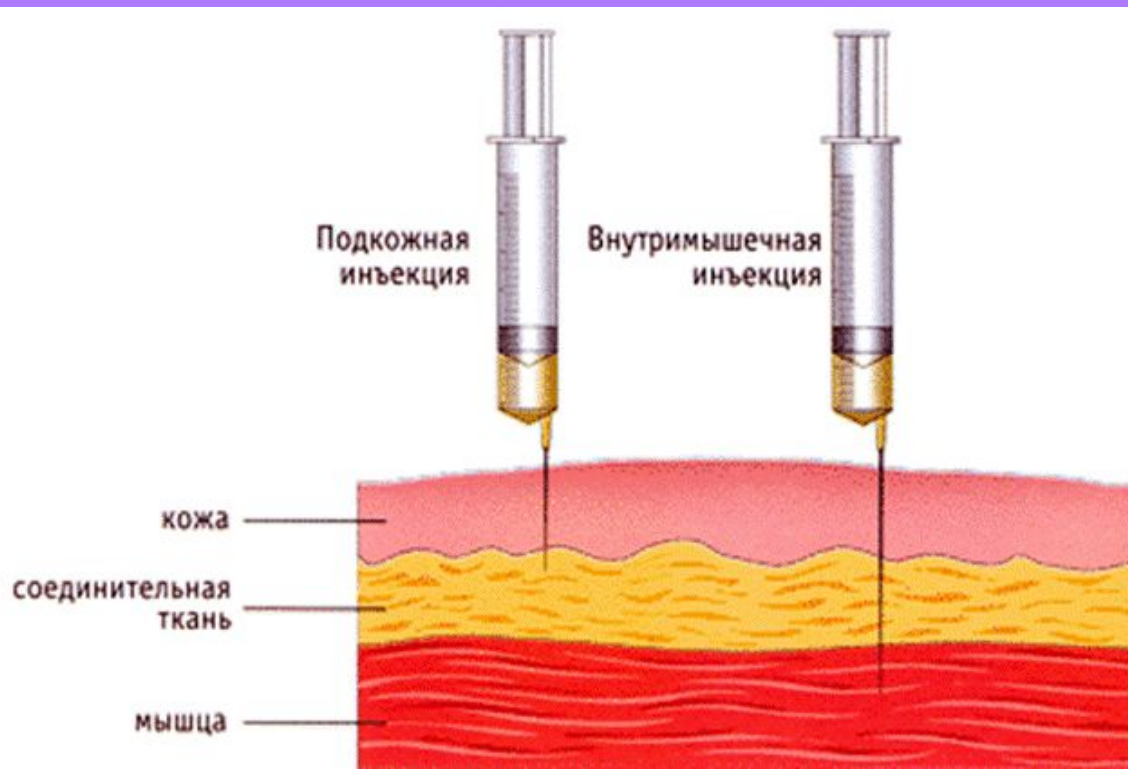
Внутриартериальный путь (вводят рентгеноконтрастные и противоопухолевые препараты, а также антибиотики).

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

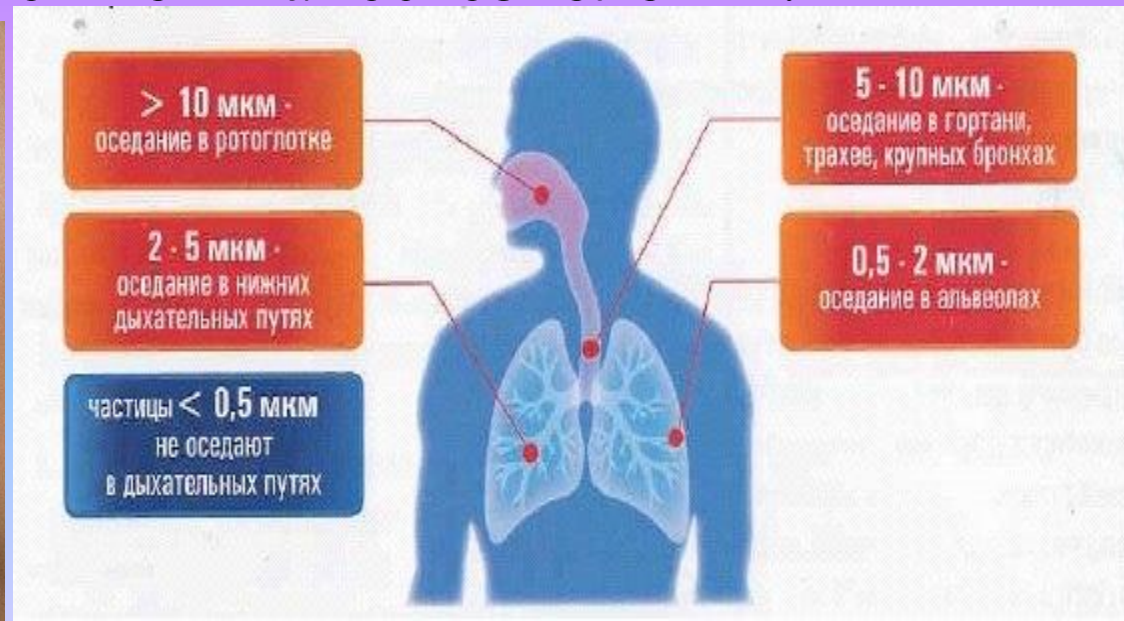
Подкожно нельзя вводить вещества с раздражающим действием и гипертонические растворы, поскольку в подкожной клетчатке находится большое количество чувствительных рецепторов.

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.

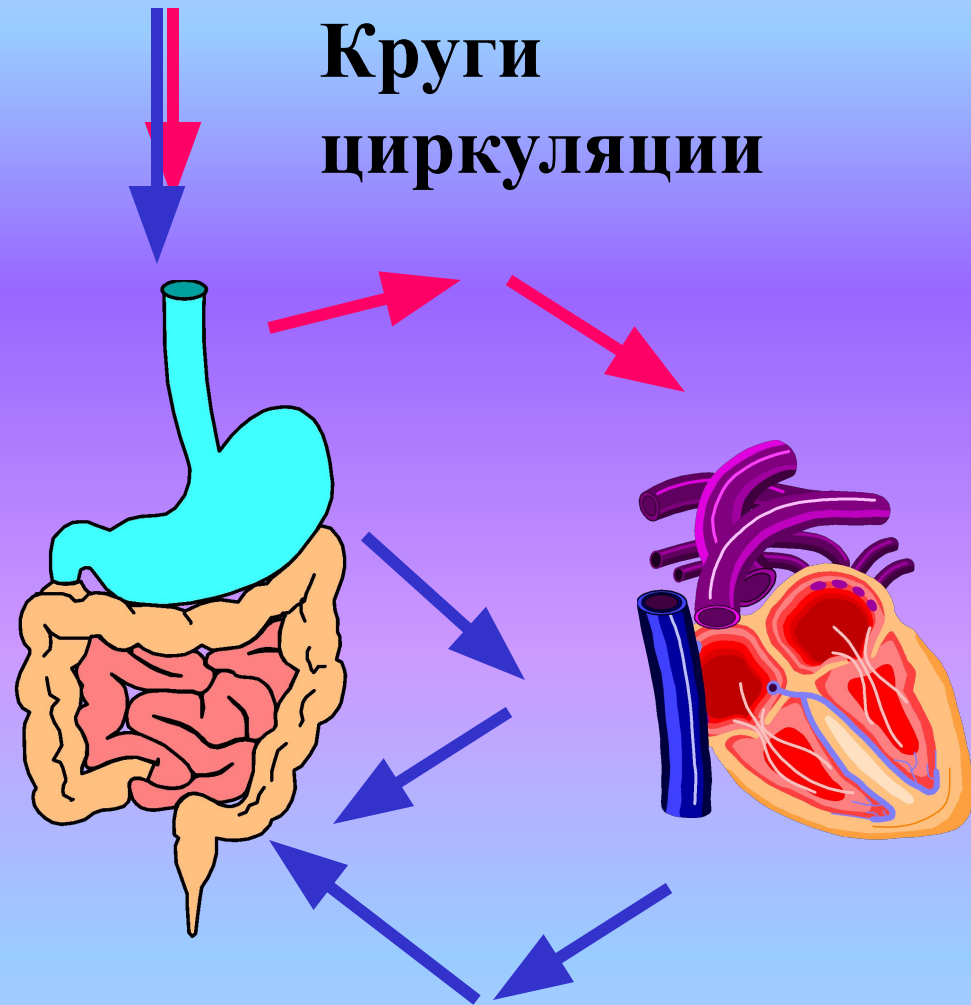
Как правило, лекарства в организме распределяются по органам и тканям неравномерно с учетом их тропности (сродства).

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.

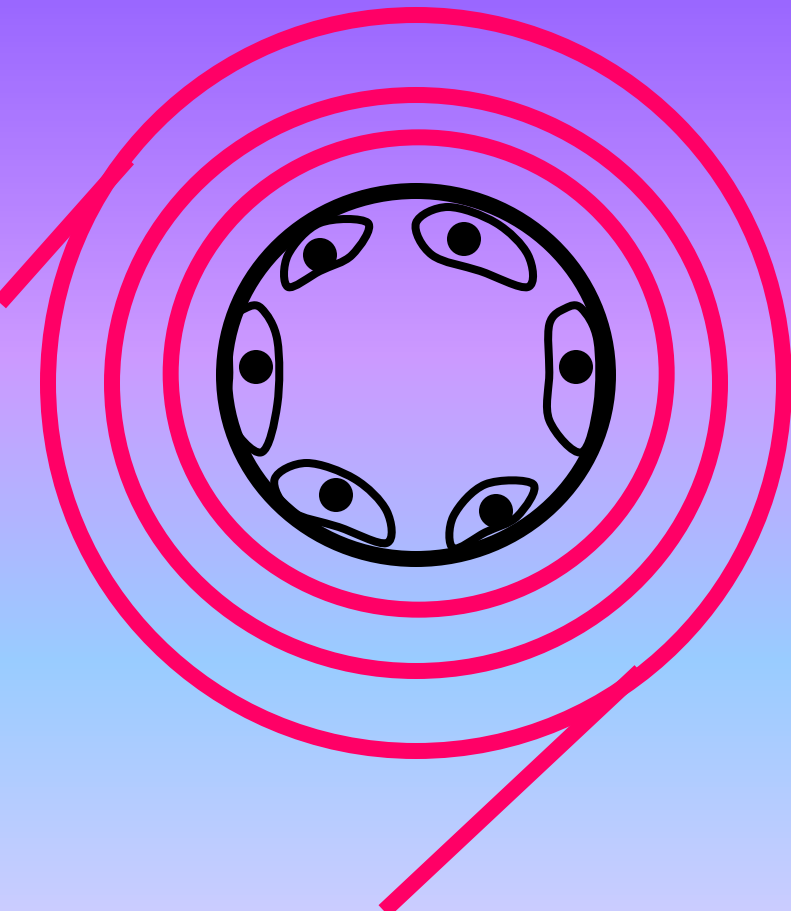
Биологические (гисто-гематические) барьеры - ЭТО СТЕНКИ КАПИЛЛЯРОВ.

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!!!