

ЛЕКЦИИ ПО ФАРМАКОЛОГИИ

Фармакология

-наука по изысканию новых лекарственных средств и изучению изменений в живом организме при их действии.

Литература

- Н.И.Федюкович, Э.Д. Рубан
«Фармакология» Учебник для
студентов медицинских училищ и
колледжей
- В.В.Майский Р.Н.Аляутдин
«Фармакология с общей рецептурой»

В результате изучения фармакологии студент должен:

знать:

- **А) основы Законодательства РФ в сфере обращения лекарственных средств:**
 1. Федеральный закон от 12.04.2010 N 61-ФЗ (ред. от 29.12.2015) "Об обращении лекарственных средств"
 2. ПРИКАЗ от 20 декабря 2012 г. N 1175н «ОБ УТВЕРЖДЕНИИ ПОРЯДКА НАЗНАЧЕНИЯ И ВЫПИСЫВАНИЯ ЛЕКАРСТВЕННЫХ ПРЕПАРАТОВ, А ТАКЖЕ ФОРМ РЕЦЕПТУРНЫХ БЛАНКОВ НА ЛЕКАРСТВЕННЫЕ ПРЕПАРАТЫ, ПОРЯДКА ОФОРМЛЕНИЯ УКАЗАННЫХ БЛАНКОВ, ИХ УЧЕТА И ХРАНЕНИЯ
 3. Приказ №110 от февраля 2007 г. «О порядке назначения и выписывания лекарственных средств» - в части оформления требований-накладных.

В результате изучения фармакологии студент должен:

ЗНАТЬ:

- Б) принципы изыскания новых лекарственных средств,
- В) государственную систему экспертизы испытаний новых лекарственных средств,
- Г) понятие и общие принципы фармакокинетики и фармакодинамики лекарственных средств,
- Д) классификацию и характеристику основных групп лекарственных препаратов, фармакодинамику и фармакокинетику, показания и противопоказания к применению лекарственных средств; виды лекарственных форм, дозы отдельных препаратов; несовместимость лекарств,

В результате изучения фармакологии студент должен:

знать:

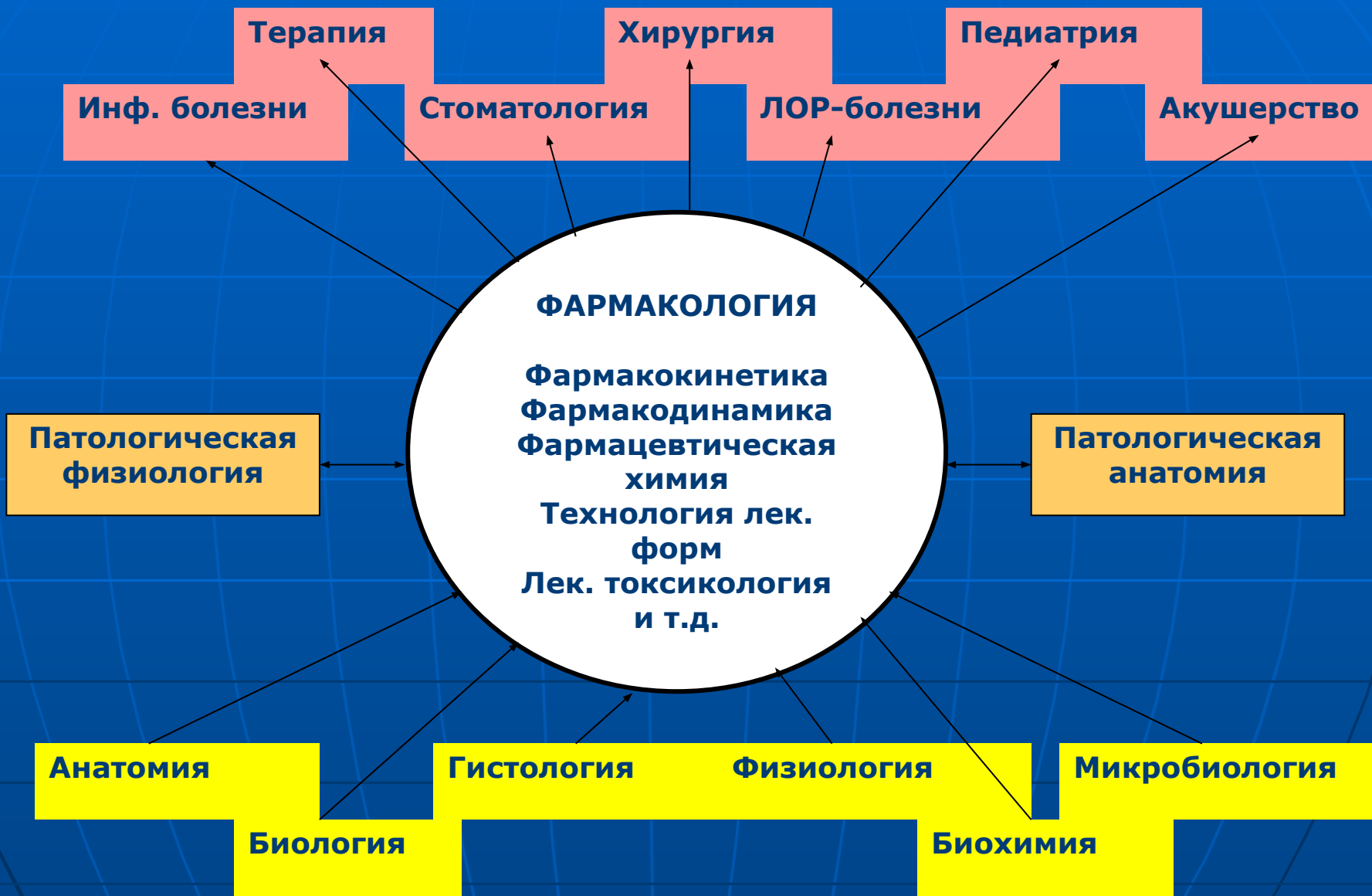
- е) основные нежелательные реакции наиболее распространённых лекарственных средств, способы профилактики и коррекции;
- ж) общие принципы оформления рецептов и требований-накладных, составление рецептурных прописей лекарственных средств, общепринятые сокращения и обозначения в рецептах, употребление латинского языка, правила хранения и использования лекарственных средств;
- з) источники информации: Государственная фармакопея, Государственный реестр лекарственных средств РФ, Энциклопедия лекарств и др.

В результате изучения фармакологии студент должен: **уметь**

- а) отличать понятия «лекарственная форма», «лекарственное вещество», «лекарственное средство», «лекарственный препарат», «лекарственное сырьё», «биологически активная добавка к пище» (БАД), «гомеопатическое средство»;
- б) анализировать действие лекарственных средств по совокупности их фармакологических свойств;
- в) оценивать возможности использования лекарственных средств для фармакотерапии;
- г) выписывать рецепты лекарственных средств;
- д) оценивать возможность токсического действия лекарственных средств и способы терапии отравлений лекарственными средствами;
- е) проводить поиск по вопросам фармакологии, используя источники информации – справочники, базы данных, Интернет-ресурсы.

РАЗДЕЛЫ ФАРМАКОЛОГИИ:

1. Теоретическая (история, теории, концепции, методы, расчёты и т.д.);
2. Экспериментальная (фундаментальная);
3. Клиническая.



История фармакологии.





**Николай
Павлович
Кравков**

1865 - 1924, Рязань— Ленинград

**русский фармаколог,
основоположник советской
фармакологии русский фармаколог,
основоположник советской
фармакологии, член-
корреспондент Российской академии
наук русский фармаколог,
основоположник советской
фармакологии, член-
корреспондент Российской
академии наук (1920), академик
Военно-медицинской академии (1914).**

Лекарственное средство

=Лекарство –(medicamentum (лат.)
drug (англ.)) – это биологически
активное вещество, которое
применяются в определённых
дозах и удобной форме для
профилактики и лечения
заболеваний.

Лекарственный препарат

- (упаковка) – это лекарственное средство, зарегистрированное конкретным производителем в определённой дозе и лекарственной форме.

Лекарственное вещество

- – это индивидуальное химическое соединение, обладающее свойством ускорять выздоровление или препятствовать возникновению заболевания.

Лекарственная форма

- – Федеральный закон от 12.04.2010 N 61-ФЗ

Лекарственная форма – **состояние лекарственного препарата**, соответствующее способам его введения и применения и обеспечивающее достижение необходимого лечебного эффекта.

- . Существуют твёрдые, мягкие и жидкие лекарственные формы.

Источники получения лекарств:

1. Лекарственные растения
2. Животный мир
3. Минералы
4. Микроорганизмы
5. Химический синтез

Пути поиска новых лекарственных веществ среди вновь синтезированных соединений:

1. Эмпирическое изучение
2. Модификация известных химических структур
3. Составление комбинированных препаратов
4. Целенаправленный синтез
5. Лекарственная биотехнология.

Этапы изучения и внедрения новых ЛС:

- I Доклинические (эксперимент) исследования
- II Рассмотрение материалов в Фармкомитете Минздрава РФ
- III Клинические исследования препарата
- IV Рассмотрение и регистрация в Минздраве РФ и получение разрешения на выпуск

Стандарт GLP

- («*Good Laboratory Practice*», Надлежащая лабораторная практика) — система норм, правил и указаний, направленных на обеспечение согласованности и достоверности результатов лабораторных исследований.

Стандарт GCP

- (Good Clinical Practice - Надлежащая клиническая практика) - международный стандарт этических норм и качества научных исследований, описывающий правила разработки, проведения, ведения документации и отчетности об исследованиях, которые подразумевают участие человека в качестве испытуемого (клинические исследования).

Стандарт GMP

- (Good Manufacturing Practice - Надлежащая производственная практика) - система норм, правил и указаний в отношении производства лекарственных средств, медицинских устройств, изделий диагностического назначения, пищевых добавок и активных ингредиентов.

Классификация лекарственных средств

Классификация лекарственных средств обусловлена следующими принципами:

- **1.Терапевтическое применение** – противоаритмические средства, наркотные средства, противоопухолевые средства и т.д.

2.Точки приложения или механизм действия:

- а) молекулярный уровень - стимуляторы или блокаторы рецепторов,

- б) влияние на ферментативную активность (ингибиторы АПФ), ионные каналы (блокаторы кальциевых каналов) и т.д.;

- в) уровень органа – гепатопротекторы, гастропротекторы, стимуляторы ЦНС и т.д.;

- г) уровень физиологической системы – антисклеротические средства, средства, влияющие на систему РАСК и т.д.

- **3.Химическое строение:** производные фенотиазина, бензодиазепины, барбитураты и т.д.

Анатомо-терапевтическо-химическая классификация

— международная система классификации лекарственных средств.

Используются сокращения: латиницей АТС (от *Anatomical Therapeutic Chemical*) или русское: АТХ (*анатомо-терапевтическо-химическая*).

.

Формулярная система

- (англ. Formulary – свод правил) – это обязательный стандарт лечения, основанный на доказательной медицине.
- Это система выбора лекарственного средства в ежедневной практике врача, которая должна быть свободна от внешнего воздействия и коммерческого давления.

Доказательная медицина

- (медицина основанная на доказательствах) включает в себя добросовестное, точное, осмысленное использование лучших результатов клинических исследований для выбора лечения больного.

Источники информации

- Официальными источниками информации о лекарственных препаратах (ЛП), в которых прописана вся информационная база, являются:
- фармакопейная статья,
- клинико-фармакологическая статья (типовая клинико-фармакологическая статья ЛС и клинико-фармакологическая статья ЛП),
- паспорт ЛП,
- **Государственный реестр лекарственных средств РФ.**

Источники информации

- Источником информации о лекарствах являются
- инструкции по применению препарата,
- Перечень жизненно необходимых лекарственных средств (общий и по основным направлениям: педиатрия, кардиология и т.д.),
- Федеральное руководство по использованию лекарственных препаратов (формулярная система)
- а также научные статьи,
- справочники,
- учебники,
- интернет, в частности: сайт RLSNET.RU – самый посещаемый, сайт MEDI.RU, сайт VIDAL.RU.

ФАРМАКОКИНЕТИКА

Фармакокинетика

(греч. PHARMACON - ЛЕКАРСТВО,
KINETICOS – ДВИЖУЩИЙ)

раздел фармакологии, изучающий процессы

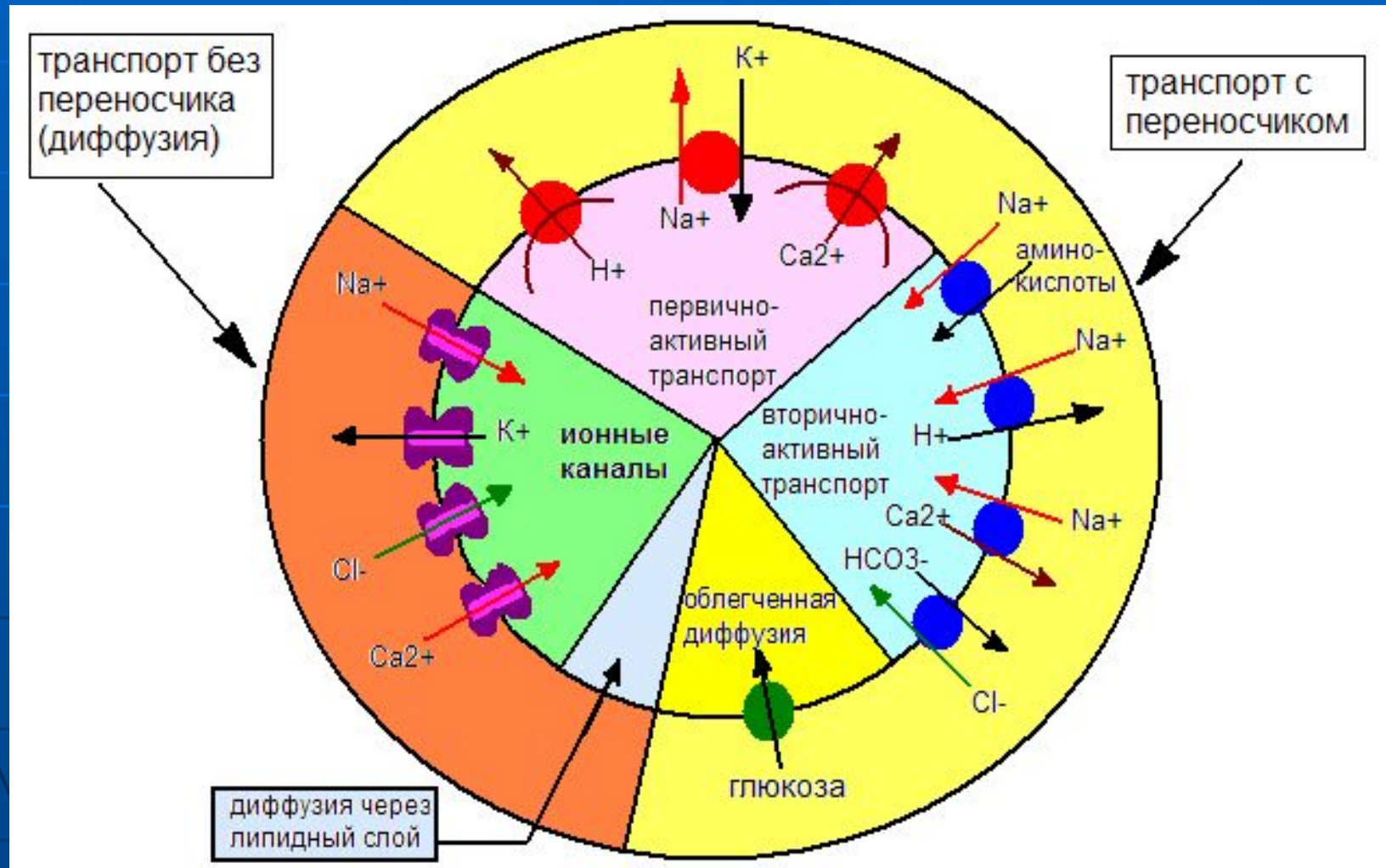
- всасывания,
 - распределения,
 - депонирования,
 - метаболизма и
 - выведения лекарственных веществ в организме.
-
- **это то, что организм делает с лекарством**

Способы проникновения веществ через биологические мембраны

Механизмы

- Пассивная диффузия
- Активный транспорт
- Фильтрация через поры
- Пиноцитоз

Проникновение веществ в клетку



Пассивная диффузия (липидная диффузия)

- процесс растворения ЛВ в липидах мембраны и движение через них.
- **по градиенту концентраций**
- Основной (не требует энергии)
- Лучше - жирорастворимые ЛС (липофильные, неполярные)
- Слабые электролиты проникают только в неионизированном виде
- Тонкая кишка (главным образом)
- Толстая и прямая кишка (дополнительно)

Фильтрация (водная диффузия)

- **пассивное** перемещение молекул вещества
- **по градиенту концентрации** через заполненные водой поры в мембране каждой клетки и между соседними клетками
- характерен, для **мелких** гидрофильных молекул и ионов (вода, мочевины).

Активный транспорт

- транспортные системы- встроенные в мембрану **переносчики** (чаще белки)
- **не зависит** от градиента концентрации
- избирателен
- насыщаем
- характерен для гидрофильных полярных молекул, ряда неорганических ионов, сахаров, аминокислот, пиримидинов, аминокислоты в ЖКТ, через ГЭБ

Активный транспорт

- а) *облегченная диффузия* – осуществляется по градиенту концентрации **без затраты АТФ**
- б) *активный транспорт* – против градиента концентрации **с затратами АТФ**

Активный транспорт

низкая
внутриклеточная
концентрация
ионов Na^+

внутриклеточная жидкость



высокая
внеклеточная
концентрация
ионов Na^+

внеклеточная жидкость

Пиноцитоз

- процесс активного поглощения клеткой жидкостей или коллоидных растворов с участием вакуоли (пузырька).
- Захватив лекарственное вещество (молекулы его), вакуоль перемещается по цитоплазме к противоположной стороне клетки: лекарство выделяется из пузырька в клетку или транспортируется из клетки.
- Характерен для высокомолекулярных полипептидов.

Знание фармакокинетики

- Позволяет предвидеть появление нежелательных эффектов
- возможность взаимодействия препаратов друг с другом
- помогает выбрать оптимальный режим дозирования чтобы обеспечить **терапевтическую концентрацию (C_0)**

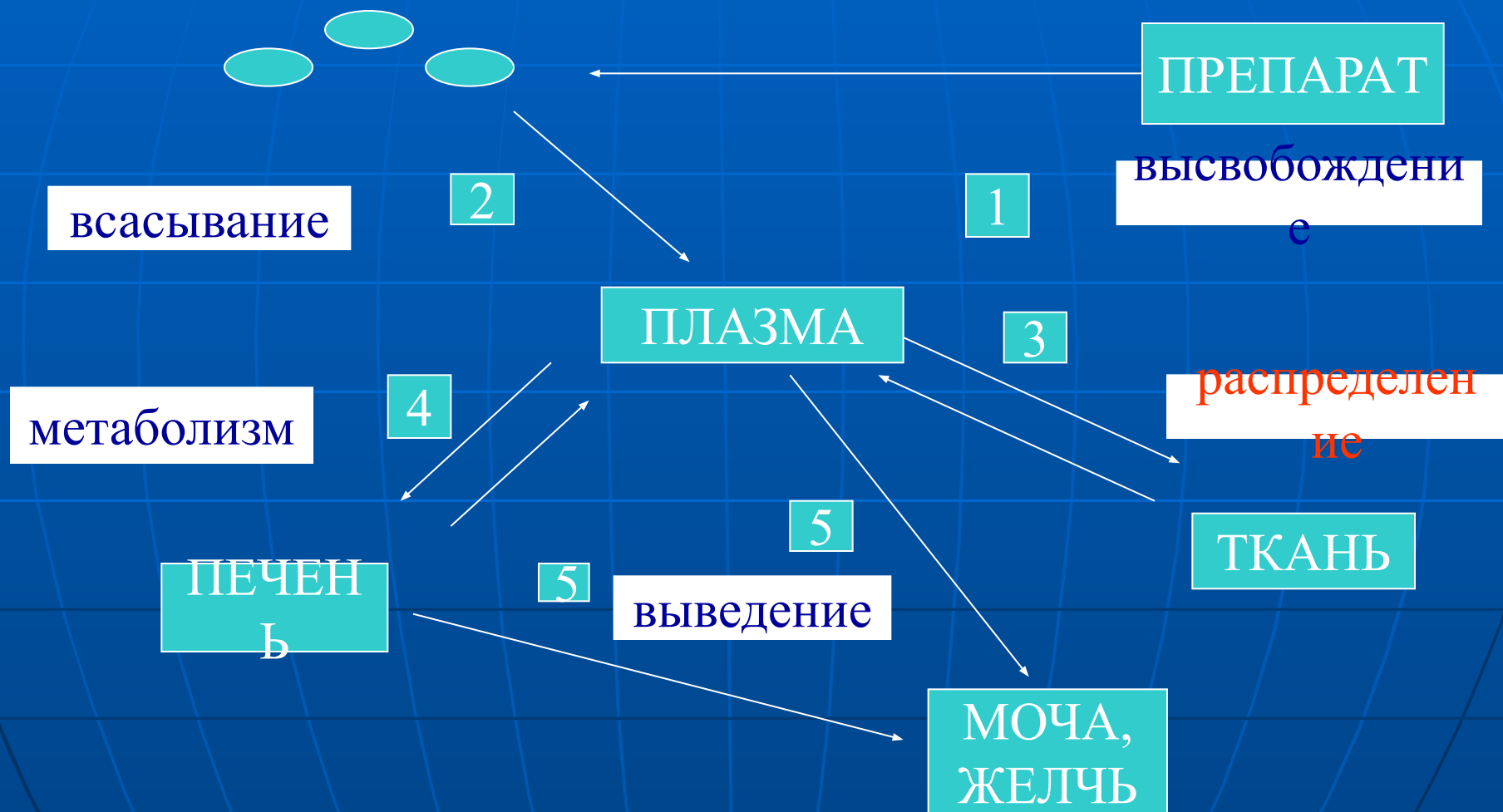
Фармакокинетика

(греч. PHARMACON - ЛЕКАРСТВО,
KINETICOS – ДВИЖУЩИЙ)

раздел фармакологии, изучающий процессы всасывания, распределения, депонирования, метаболизма и выведения лекарственных веществ в организме.

- **это то, что организм делает с лекарством**

«СУДЬБА» ЛС В ОРГАНИЗМЕ



Всасывание

**-это процесс движения
лекарственного вещества из
места введения в системный
кровооток**

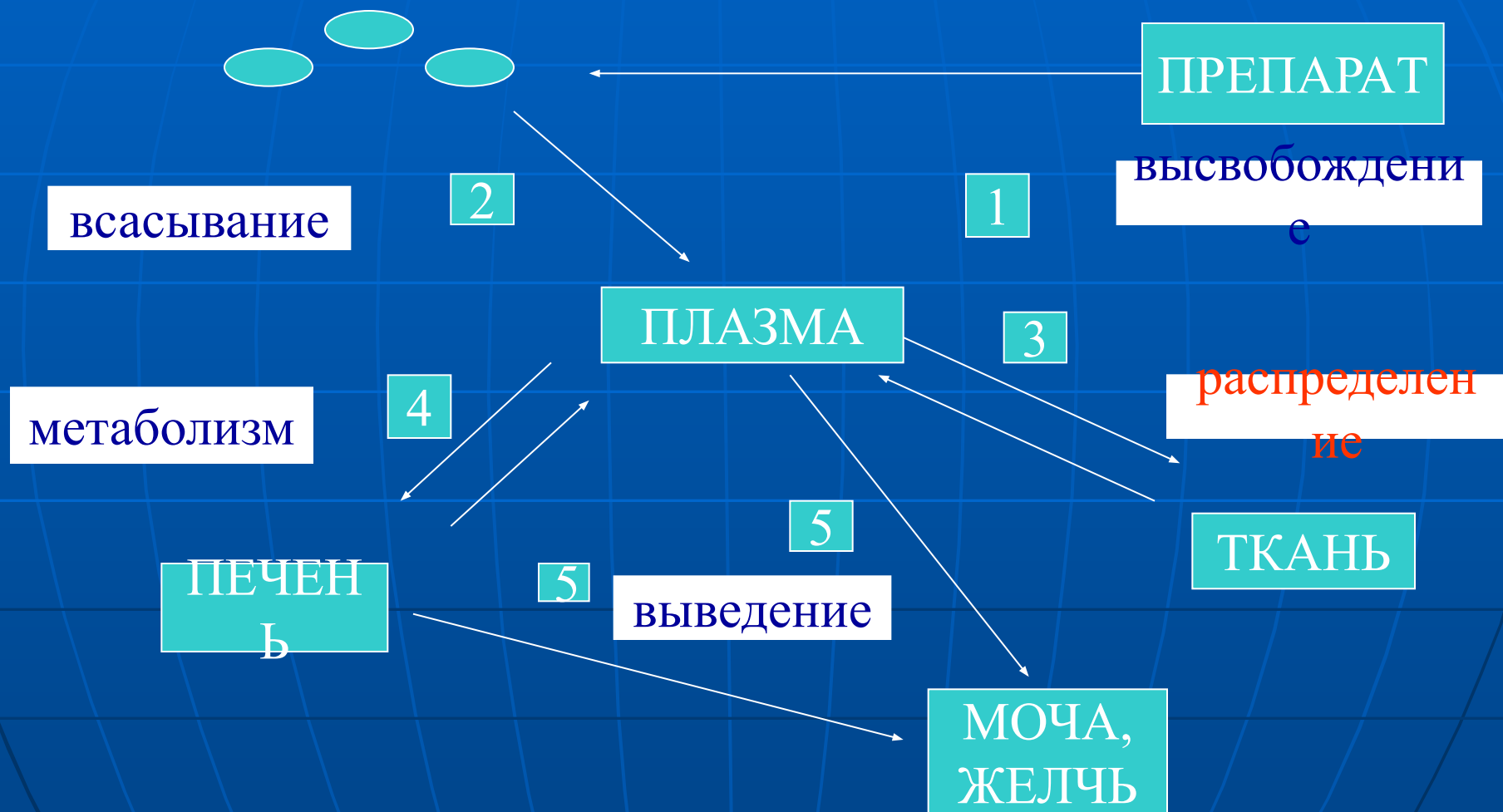
Всасывание

Всасывание лекарственного вещества зависит от

- пути введения его в организм, лекарственной формы,
- физико-химических свойств (растворимости в липидах или гидрофильности вещества),
- интенсивности кровотока в месте введения.

при внутрисосудистых введениях
(внутривенно,
внутриартериально)—
лекарственное вещество сразу и
полностью попадает в кровоток и
стадии всасывания нет.

«СУДЬБА» ЛС В ОРГАНИЗМЕ



РАСПРЕДЕЛЕНИЕ



РАСПРЕДЕЛЕНИЕ

- **Распределение ЛС** - процесс распространения ЛС по органам и тканям после того, как они поступят в системный кровоток.

Отсеки распределения:

- 1. Внеклеточное пространство (плазма, межклеточная жидкость)
- 2. Клетки (цитоплазма, мембрана органелл)
- 3. Жировая и костная ткань (депонирование ЛС)

НА РАСПРЕДЕЛЕНИЕ влияют

- **Природа ЛС** - чем меньше размеры молекулы и липофильнее ЛС, тем быстрее и равномернее его распределение.
- **Размер органов** – чем больше размер органа, тем больше лекарственного средства может поступить в него без существенного изменения градиента концентраций
- **Кровоток в органе** - в хорошо перфузируемых тканях (мозг, сердце, почки) терапевтическая концентрация вещества создается значительно раньше, чем в тканях плохо перфузируемых (жировая, костная)
- **Наличие гистогематических барьеров** – ЛС легко проникают в ткани с плохо выраженными барьерами

Гематоэнцефалический барьер
гематоофтальмический барьер
плацентарный барьер

- Лекарственный препарат , попав в кровь, находится в ней в двух фракциях: **свободной и связанной.**

- **Лекарства связываются с:**

- белками (альбуминами)
- гликопротеинами
- липопротеинами
- гамма-глобулинами
- форменными элементами крови (эритроцитами и тромбоцитами)

Распределение ЛС в организме

1 фаза

Зависит от кровотока:
поступление в органы с хорошим кровоснабжением (сердце, печень, мышцы)

2 фаза

Зависит от связывания с белками

Основные связывающие белки:

- альбумины (ЛС - кислоты)
- альфа 1 - кислый гликопротеин (ЛС - основания)

Факторы, влияющие на распределение

I. Свойства организма - барьеры

- Гематоэнцефалический
- Гематоофтальмический
- Капсула предстательной железы
- Клеточные мембраны

II. Свойства препарата

-  растворимость в жирах

III. Доза препарата

РАСПРЕДЕЛЕНИЕ зависит от

- · **Связывания лекарства с белками плазмы** - чем больше связанная фракция ЛС, тем хуже его распределение в ткани, т. к. покидать капилляр могут лишь свободные молекулы.
- · **Депонирования лекарства в тканях** - связывание ЛС с белками тканей способствует его накоплению в них, т. к. снижается концентрация свободного ЛС в вокругсосудистом пространстве и постоянно поддерживается высокий градиент концентраций между кровью и тканями.
- Липофильные, неполярные- распределяются равномерно
- гидрофильные полярные - неравномерно

ДЕПОНИРОВАНИЕ

- это процесс накопления ЛС в различных тканях, при распределении их в организме путем обратимого связывания с белками, фосфолипидами и нуклеопротеинами клеток.

ДЕПОНИРОВАНИЕ

- Связанное с белками ЛС не проявляет фармакологической активности.
- Но поскольку это связывание обратимо, часть вещества постоянно высвобождается из комплекса с белком (происходит это при снижении концентрации свободного вещества в плазме крови) и оказывает фармакологическое действие.

Резервуары ЛС в организме

Белки плазмы

- активностью обладает несвязанная фракция ЛС
- связывание зависит от концентрации белков
- связывание является неселективным
- ЛС могут вытесняться эндогенными веществами и другими ЛС
- при вытеснении ЛС из связи с белками - усиление эффекта, риск развития нежелательных реакций

Резервуары ЛС в организме

- Клетки (макролиды)
- Жировая ткань (амиодарон)
- Кости (тетрациклины)
- Трансцеллюлярные резервуары (ЖКТ, ликвор)

Степень связывания препаратов с белками плазмы крови

Препарат	% связанного препарата
Варфарин	99,5
Диазепам	99
Фенитоин	96
Хинидин	71
Лидокаин	51
Дигоксин	25
Гентамицин	3
Атенолол	0

Наибольшее значение имеет связывание на 85-90% и более

Биологические барьеры:

1. Кожа
2. Гемато-энцефалический барьер
3. Фето-плацентарный барьер
4. Через эпителий молочных желез
5. Капиллярная стенка

Проникновение лекарств через гематоэнцефалический барьер (ГЭБ)

ГЭБ - это динамически функционирующая мембрана между кровью и мозгом, которая регулируется самим мозгом

Виды транспорта через гематоэнцефалический барьер

- Для глюкозы и аминокислот – специальные носители, которые синтезируются эндотелием
- Для инсулина, трансферрина – специальные рецепторы, которые их захватывают, а затем освобождают в интерстициальное пространство мозга

Состояния, при которых повышается проницаемость гематоэнцефалического барьера

- Заболевания мозга (менингит, травма)
- Нарастание остаточного азота в крови
- Новорожденные и дети грудного возраста

Удаление лекарств из мозга

- Осуществляется при участии сосудистого сплетения желудочков по типу секреции вещества в почечных канальцах или с током спинно-мозговой жидкости через ворсинки паутинной оболочки

Биодоступность (биоусвояемость):

- определенная часть неизменного лекарства, достигающая системной циркуляции.

Элиминация лекарственных средств

- Элиминация – это удаление лекарственного вещества из организма путем
 - -биотрансформации (метаболизм, конъюгация)
 - экскреции (выведения)

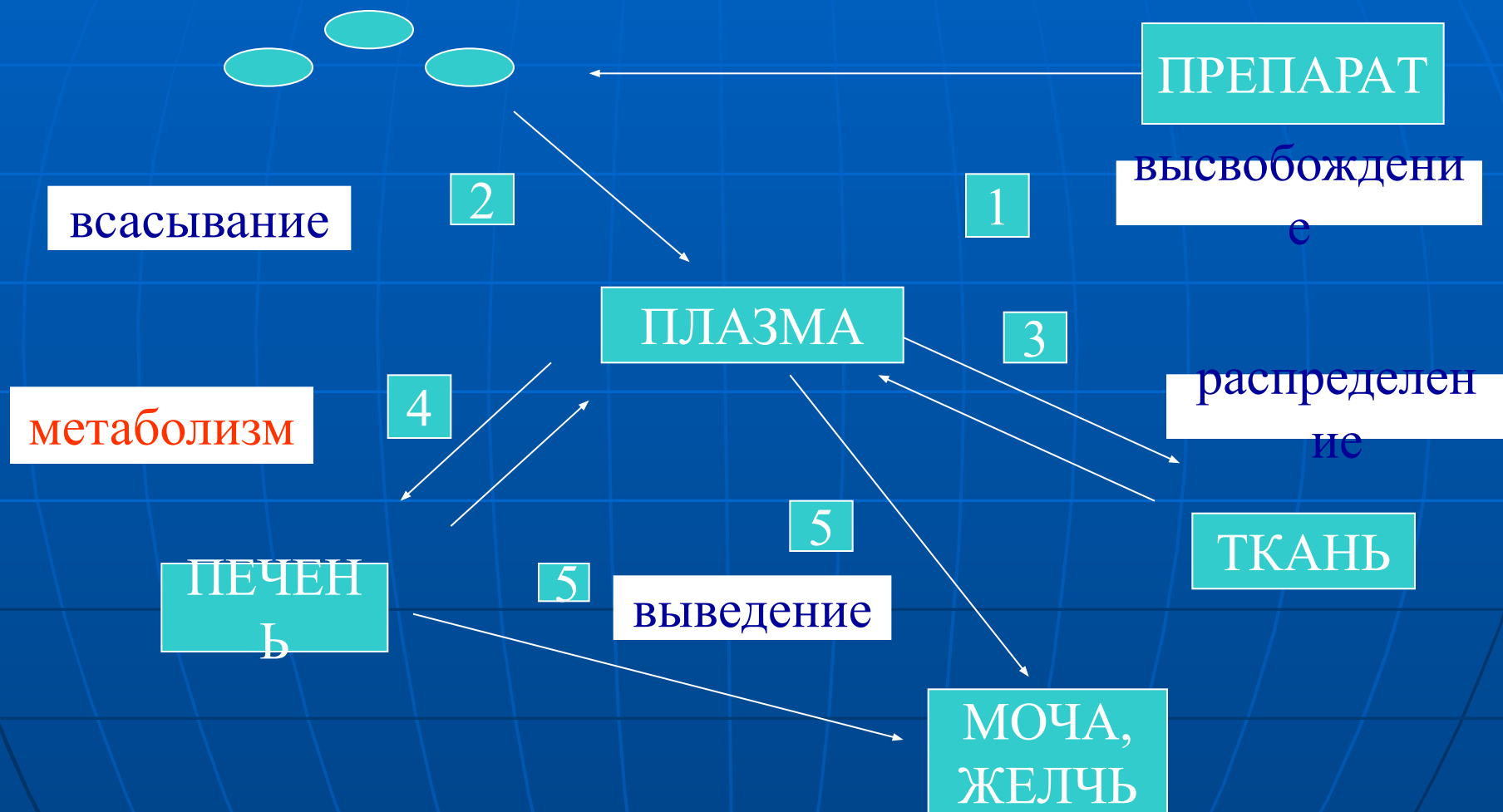
КВОТА ЭЛИМИНАЦИИ -ЭТО

количество выделенного лекарственного вещества за сутки в процентах от введенной дозы.

ПЕРИОД ПОЛУВЫВЕДЕНИЯ - время, в течение которого содержание вещества в плазме крови снижается на 50%.

Зависит от выведения вещества из организма, его биотрансформации и депонирование в тканях.

«СУДЬБА» ЛС В ОРГАНИЗМЕ



Биотрансформация

- Может происходить в печени (микросомальные ферменты) стенке кишечника, почках и других органах
- Некоторые лекарства способны подавлять биотрансформацию (НПВС, эстрогены, сульфаниламиды, транквилизаторы, нитроглицерин, антибиотики и т.д.)
- На биотрансформацию лекарств влияет печеночный кровоток (снижение при циррозе печени)

БИОТРАНСФОРМАЦИЯ

- представляет собой совокупность процессов, обеспечивающих физико-химические и биохимические изменения ЛВ в организме и, как правило, способствующих их инактивации и выведению.
- В ряде случаев метаболиты лекарственных средств обладают биологической активностью и определяют фармакологический эффект лекарства.
Выделяют два основных вида биотрансформации:
 - **метаболическую трансформацию и**
 - **конъюгацию.**

МЕТАБОЛИЧЕСКАЯ ТРАНСФОРМАЦИЯ

- это превращение веществ за счет реакции I типа (несинтетические):
 - окисление микросомальные
 - восстановление ферменты печени
 - гидролиз
 - комбинация процессов
- в результате-метаболиты

КОНЪЮГАЦИЯ

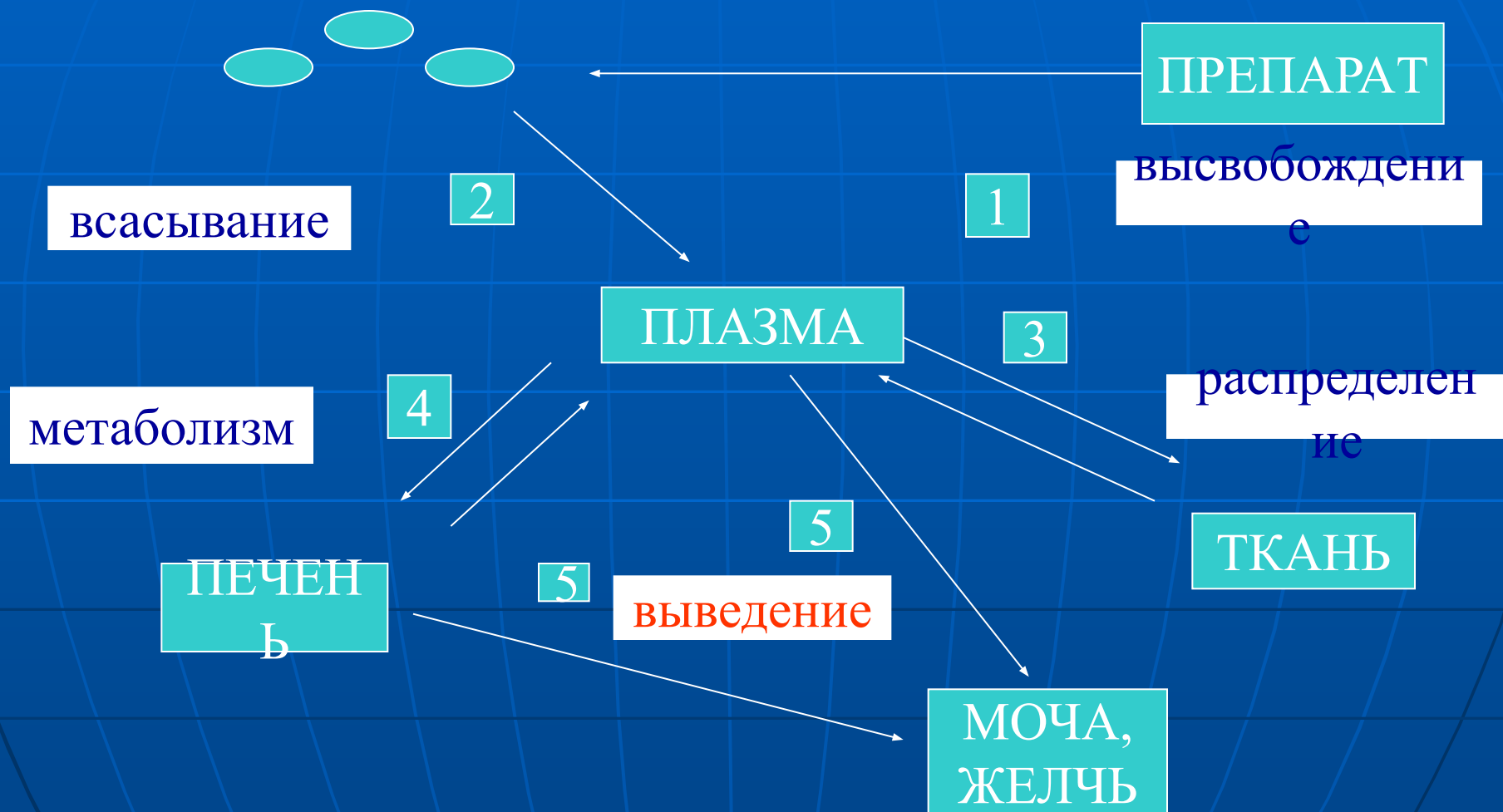
это биосинтетический процесс, сопровождающийся **присоединением** к лекарственному веществу или его метаболитам ряда химических группировок или молекул эндогенных соединений

Реакции II типа (синтетические, конъюгации)

- Глюкуронизация - микросомы печени
- Аминоконъюгация
- Ацетилирование
- Сульфоконъюгация
- Метилирование

в результате - **конъюгаты**

«СУДЬБА» ЛС В ОРГАНИЗМЕ



Выведение (экскрекция) лекарственных веществ и их метаболитов:

Это удаление лекарственного средства
из организма

- **Экскреция осуществляется:**
 - печенью
 - почками
 - кишечником
 - легкими
 - железами внешней секреции

Основные пути выведения лекарства

- **С мочой**
- **С желчью** (пенициллины, тетрациклины стрептомицин, дигитоксин и др.)
- **через кишечник** (доксидиклин и др.)
- **Со слюной** (пенициллины, сульфаниламиды, салицилаты, бензодиазепины, тиамин, этанол)

Пути выведения лекарств из организма (продолжение)

- **через легкие** (ингаляционные общие анестетики, йодиды, камфора, этанол, эфирные масла)
- **с потом** (некоторые сульфаниламиды, тиамин)
- **с молоком** (антибиотики пенициллины, цефалоспорины - до 20 %), антикоагулянты и др.

Печень

- экскретирует желчью как неизмененные соединения, так и образовавшиеся в ней метаболиты

Почки

Выведение лекарств почками складывается из:

- фильтрации
- секреции
- реабсорбции

Секреция

- Активный процесс (с затратой энергии при участии транспортных систем), не зависящий от связывания препарата с белками плазмы

Реабсорбция (обратное всасывание)

- Реабсорбция глюкозы, аминокислот, катионов, анионов происходит активно.
- Реабсорбция жирорастворимых веществ происходит пассивно

Фильтрация

- В клубочках осуществляется пассивно
- Является основным механизмом экскреции почками лекарств, не связанных с белками плазмы крови
- При почечной недостаточности корректировку режима дозирования осуществляют с помощью расчета **клиренса эндогенного креатинина** ($Cl_{кр}$)

Основные фармакокинетические термины

- Биодоступность
- Клиренс
- Период полувыведения

Биодоступность

- Часть активного вещества, достигающая системного кровотока, выраженная в %
- Служит для подбора дозы лекарства
- При внутривенном введении – 100 %

На биодоступность влияют:

- Скорость всасывания
- Полнота всасывания
- Путь введения
- Пресистемный метаболизм

ПРИМЕР:

При приеме внутрь
биодоступность:

- Ампициллина – 35-40 % (натошак)
- Оксациллина – 25-30 % (натошак)
- Амоксициллина – 75 – 93 %

- Параметром БИОДОСТУПНОСТИ

является

биоэквивалентность

(устанавливается в
клинических испытаниях по
упрощенной схеме)

Пример:

СРАВНЕНИЕ оригинального
препарата с дженериком

Фармакокинетические термины (продолжение)

- Биодоступность
- Клиренс
- Период полувыведения

Клиренс

- **Объем крови или плазмы, из которого лекарственное вещество выводится за единицу времени**
- отражает скорость метаболизма и экскреции (выведения) лекарства
- **Расчитывается по формуле:**
$$CL = CL_{\text{печ}} + CL_{\text{поч}} + CL_{\text{другие}}$$

- Пример: Антибиотик ЦЕФАЛЕКСИН
- **Плазменный клиренс** $4,3 \text{ х мин}^{-1}$,
- 91 % экскретируется (выводится) в неизменной виде с мочой

Мужчина (вес 70 кг):

вычисляется общий клиренс по формуле:

$(4,3 \text{ х } 70)$ или **300 мл/мин**

Почечный клиренс составляет 91 % - **273 мл/мин**

Таким образом: почки способны каждую минуту очищать 273 мл плазмы от цефалексина

Основные фармакокинетические термины (продолжение)

- Биодоступность
- Клиренс
- Период полувыведения

ПЕРИОД ПОЛУВЫВЕДЕНИЯ

- время, в течение которого концентрация лекарства в организме уменьшается в 2 раза (на 50 %)
- Используется для оценки скорости элиминации лекарства
- Для определения времени достижения равновесной концентрации лекарства

Равновесная концентрация

- Постоянный уровень ЛС в крови при одинаковой скорости его введения и выведения
- При равновесной концентрации развивается максимальный клинический эффект для данной дозировки.

Взаимосвязь фармакокинетических параметров с фармакокинетическими процессами

- Всасывание характеризует биодоступность
- Распределение – объем распределения
- Метаболизм – клиренс
- Элиминация - период полувыведения

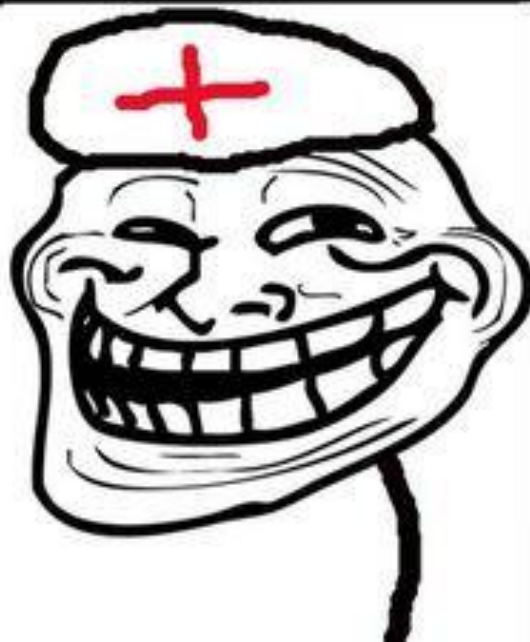
Вы должны
принимать
эти лекар-
ства до
конца
жизни



Но доктор,
здесь же
написано:
«Прини-
мать в те-
чение двух
месяцев»



А я так и
сказал



FFFFFFF
FFFFFFF
FFFFFFF
FFFUU
UUUU
UUUU
UUUU
UUUU
UUUU
UUUU