

ОБЩАЯ ФАРМАКОЛОГИЯ.

Кафедра фармакологии

*Заведующий кафедрой
Заслуженный деятель науки РФ,
д.м.н., профессор, Волчегорский И.А.*

Фармакология

- это базовая медицинская дисциплина, изучающая взаимодействие химических соединений с живыми организмами. Название предмета сложное слово, происходящее из двух греческих слов - в латинской транскрипции эти слова выглядят как pharmakon - лекарство и logos - учение. Таким образом фармакология - это наука о лекарствах.

Лекарственное вещество

Под лекарственным веществом понимают индивидуальное химическое соединение, которое может быть использовано для:

- ▣ диагностики
- ▣ профилактики
- ▣ лечения
- ▣ регуляции рождаемости

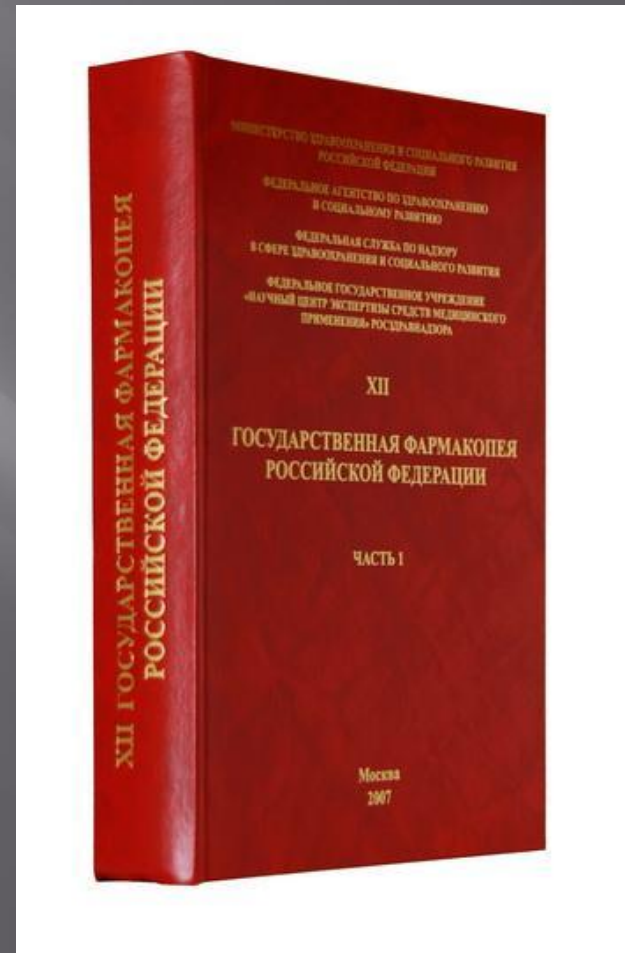
Лекарственное средство (ЛС)

- ▣ ЭТО одно или несколько лекарственных веществ применяемых для профилактики, диагностики и лечения заболеваний или патологических состояний.



Лекарственный препарат

- Это лекарственное средство, приготовленное в виде одной из лекарственных форм, удобных для практического применения.
- Для унификации изготовления лекарственных препаратов и установления единых обязательных методов определения их качества в каждой стране разрабатываются специальные издания, называемые **Государственными Фармакопеями**. Этот документ периодически переиздается, носит законодательный характер и содержит перечень лекарств, выпускаемых в стране, с указанием их номенклатуры, химической структуры, а также стандартов, норм и методов, на основе которых осуществляется контроль качества лекарств и правильности их дозирования.



Этапы развития фармакологии

- ▣ Эмпирический (основан на опыте поколений)
- ▣ Эмпирико-мистический (жрецы, шаманы, колдуны)
- ▣ Религиозно-схоластический (впервые появляется синтез ЛС)
- ▣ Естественно-научный (с 19 века до наших дней)



Общая фармакология

ФАРМАКОКИНЕТИКА

раздел изучающий судьбу ЛС в организме:
поступление,
распределение,
депонирование,
метаболизм ЛС и
выведение из организма

ФАРМАКОДИНАМИКА

раздел изучающий
локализацию эффекта ЛС:
точки приложения,
механизмы действия ЛС и
их фармакологические
эффекты

Пути введения

ЭНТЕРАЛЬНЫЙ (Т.Е. ЧЕРЕЗ ЖКТ)

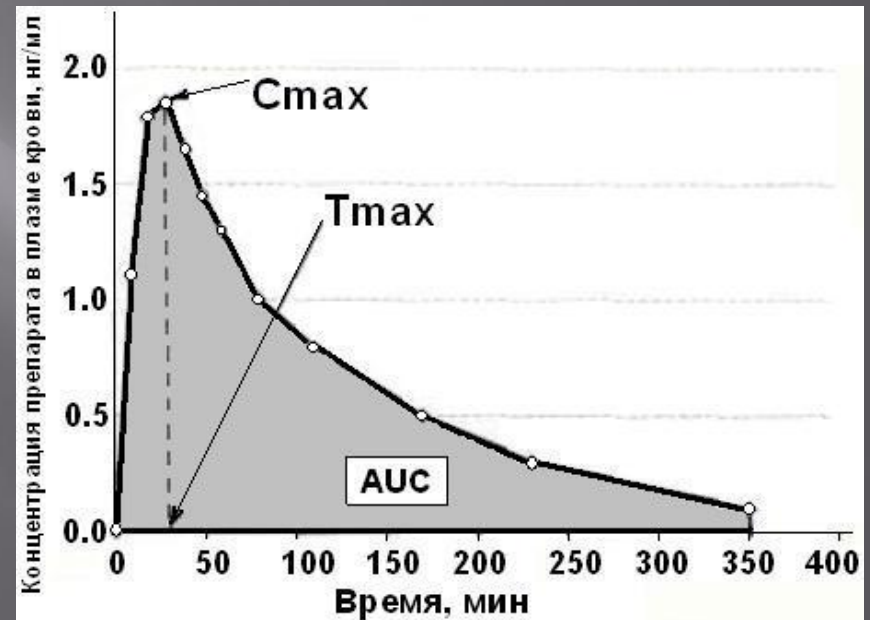
- ▣ пероральный (через рот)
- ▣ сублингвальный (под язык)
- ▣ буккальный (за щеку)
- ▣ ректальный (через прямую кишку)
- ▣ зондовый (через зонд в желудок, в duodenum и т. д.)

ПАРЕНТЕРАЛЬНЫЙ (Т.Е. МИНУЯ ЖКТ)

- ▣ введение без нарушения целостности кожных покровов:
 - накожное,
 - на слизистые оболочки,
 - ингаляционное
- ▣ введение с нарушением целостности кожных покровов (инъекции):
 - внутрикожные,
 - подкожные,
 - внутримышечные,
 - внутрисосудистые
 - внутрикостные,
 - внутриполостные
 - субарахноидальные и интрацеребровентрикулярные пути введения

Биодоступность ЛС

От пути введения лекарственного средства существенно зависит его **биологическая доступность**. Под биологической доступностью понимают процентную долю ЛС, достигающую системного кровотока с места введения. При внутривенном пути введения биологическая доступность составляет 100 %, достаточно высока биологическая доступность и при ингаляционном введении. При энтеральных путях введения биологическая доступность, как правило, меньше 100 % из-за связывания ЛС с содержимым ЖКТ, а также из-за эффекта "первого прохождения" (разрушения части ЛС в печени, куда ЛС попадает с портальной кровью в процессе всасывания).



Всасывание (абсорбция – от лат. *absorbeo* – всасываю) – процесс поступления лекарственного вещества из места введения в кровеносную и/или лимфатическую систему

Механизмы всасывания:

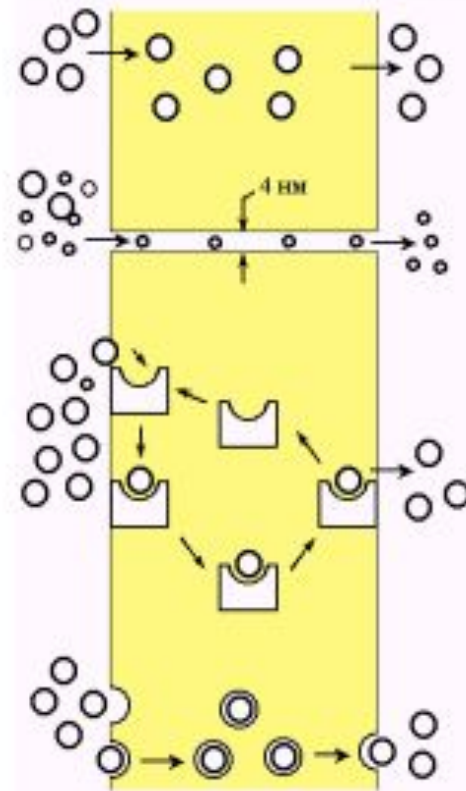
1. Пассивная диффузия

2. Фильтрация

3. Активный транспорт

4. Пиноцитоз

Биологическая мембрана



○ - молекулы вещества
U - транспортная система

1. **Пассивная и облегченная диффузия** - транспорт через биомембраны в направлении градиента концентрации (из зоны с большей концентрации в зону с меньшей концентрацией) до тех пор, пока по обе стороны мембраны концентрации не выровняются. Этот процесс не нуждается в энергии.

Облегченные транспорт - белки-переносчики, Р-гликопротеины (глюкоза, железо, кальций)

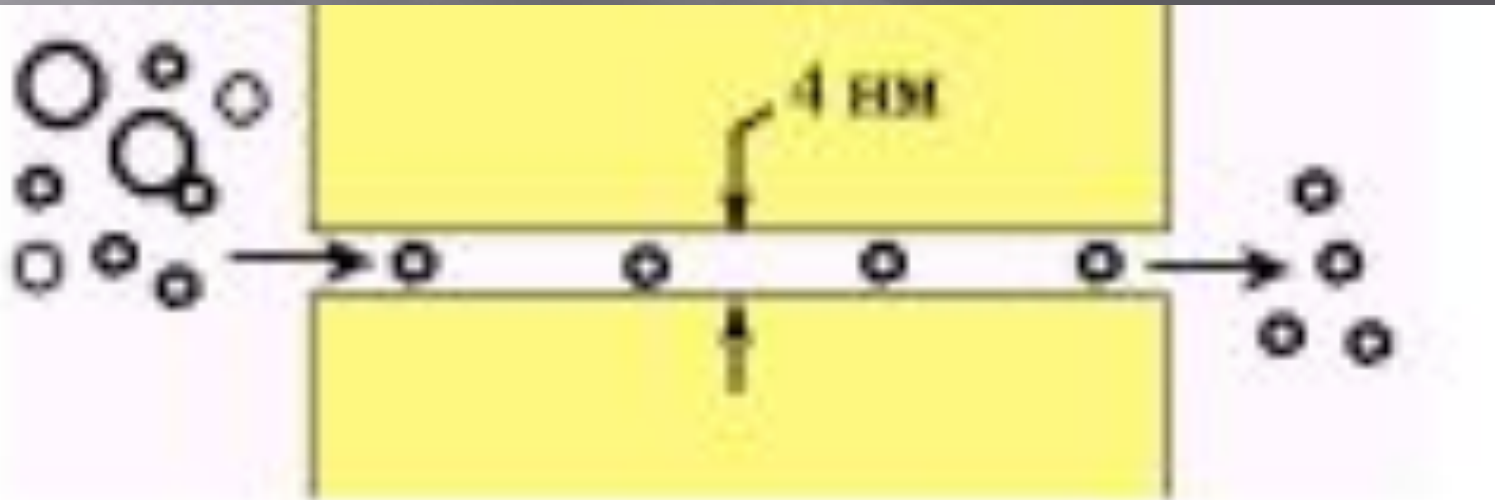


Пассивная диффузия - основной механизм всасывания **ЛИПОФИЛЬНЫХ НЕИОНИЗИРОВАННЫХ** лекарственных веществ из желудочно-кишечного тракта.

На степень ионизации влияют физико-химические свойства лекарственного вещества, pK_a и pH среды - при снижении pH увеличивается процент неионизированных молекул органических кислот и возрастает транспорт их через мембраны.

$pK_a < 7$ (кислое) - ионизируется в основной среде.

2. **Фильтрация** - проникновение лекарственных веществ через водные поры и через МЕЖКЛЕТОЧНЫЕ ПРОМЕЖУТКИ (2 нм) в стенке кровеносных сосудов и в мембранах клеток.



Биологические (гистогематические)

барьеры - ЭТО СТЕНКИ КАПИЛЛЯРОВ.

Они играют существенную роль в распределении лекарственных веществ.

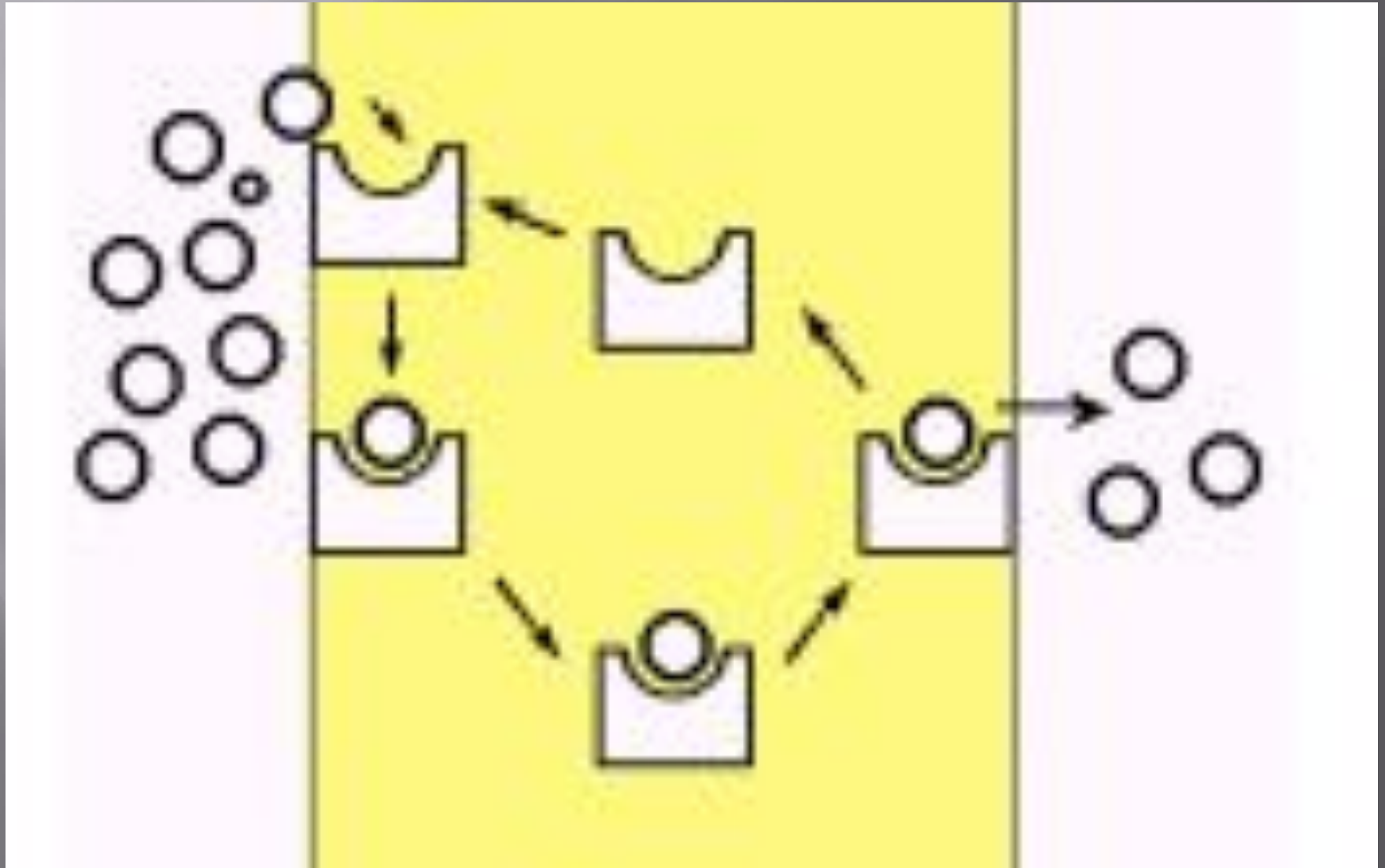
«забарьерные»

ткани:

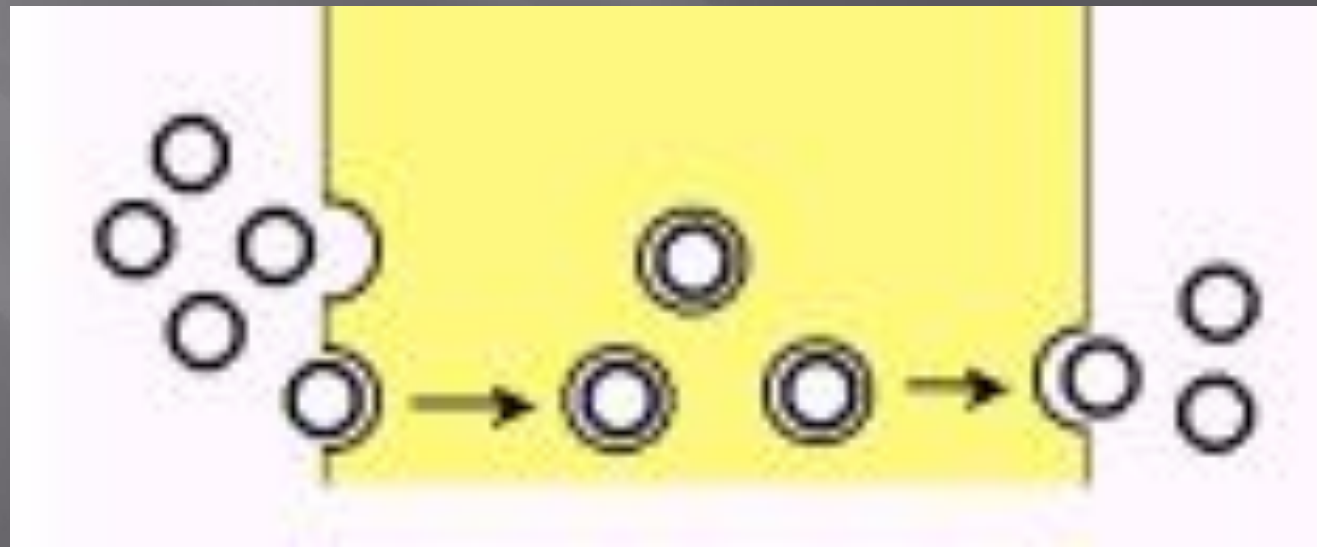
**МОЗГ, ПЛАЦЕНТА,
ПОЛОВЫЕ ЖЕЛЕЗЫ,
ГЛАЗА, ЩИТОВИДНАЯ
ЖЕЛЕЗА И ДР.**



3. **Активный транспорт** - участие транспортных систем клеточных мембран, которые связываются с молекулами веществ и переносят их через мембрану.

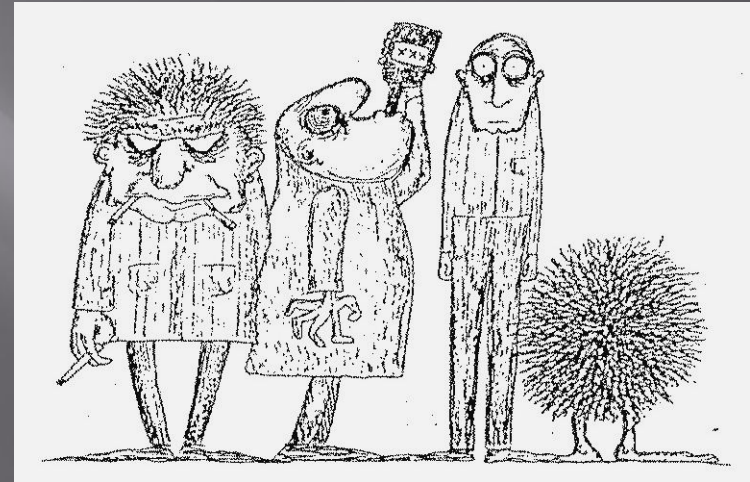


4. **Пиноцитоз** (от греч. *pinō* – пью). Частицы веществ, содержащие крупные молекулы или агрегаты молекул, соприкасаются с наружной поверхностью мембраны, затем окружаются ею с образованием пузырька, погружающегося внутрь клетки. Путем пиноцитоза осуществляется транспорт в клетку макромолекул.



Факторы, влияющие на процесс всасывания

Возраст, пол, беременность, внешние факторы (экология), генетически детерминированные индивидуальные особенности организма, циркадные (суточные), сезонные (времена года) и другие биоритмы, патология пищеварительной системы, возможное взаимное влияние лекарственных веществ и продуктов питания.



ТРАНСПОРТ, РАСПРЕДЕЛЕНИЕ, ДЕПОНИРОВАНИЕ ЛВ

После всасывания лекарственных веществ в кровеносную систему они распределяются во всем объеме крови, составляющем около 7% массы тела (в среднем 5 литров), разносятся по всему организму и попадают в клетки органов и тканей.

Лекарственные вещества циркулируют в крови либо в свободной форме, либо в форме, связанной с белками плазмы (в основном с альбуминами).

Степень связывание ЛВ с белками разная.

Диазепам, хлорпромазин, amitриптилин, дигитоксин связываются с белками плазмы более чем на 90%.

Напротив, этосуксимид, лития карбонат, гексамидин имеют незначительную степень связывания с белками.

Связывание с белками - обратимый процесс:

БЕЛОК + свободные молекулы ЛВ



[ЛВ + БЕЛОК]

Большинство ЛВ в крови находится в ионизированном состоянии и проявляет высокое сродство к белкам плазмы крови (кислые - к альбуминам, основные - с α_1 -кислым гликопротеином).

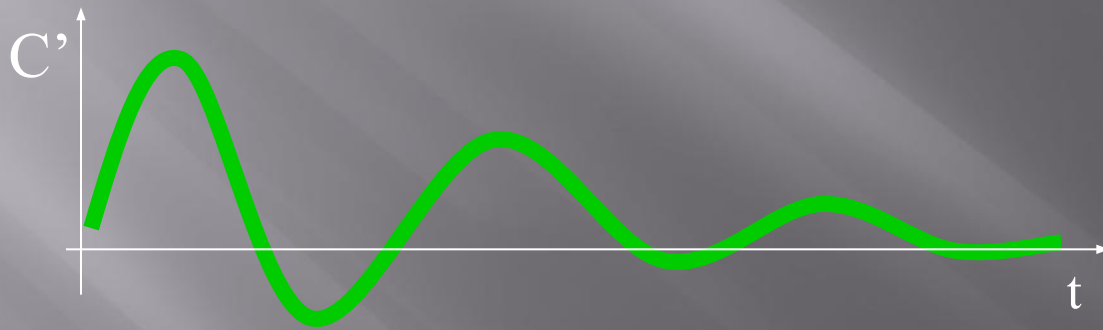
ЛВ-ионы могут вытеснять из связи с белками другие ЛВ, имеющие меньшую степень сродства, или вытесняться ЛВ с большим сродством.

4 специфических участка связывания альбуминами



Эффект «вытеснения» непродолжителен:

увеличение концентрации свободной формы препарата не только оказывает влияние на активные центры, но и **изменяет** его **распределение в тканях** и элиминацию.



В конечном итоге достигается **новое равновесие**, при котором концентрация свободной формы препарата достигает того же уровня, что и до его вытеснения.

Связанные с белком молекулы ЛВ теряют свою фармакологическую активность - **не проникают через мембраны.**

Связывание с белками снижает диффузию лекарственного вещества в клетки и ткани и поэтому комплекс “ЛВ + белок” образует в крови своеобразное депо препарата.

Связанные с белком молекулы лекарственного вещества не способны фильтроваться в почечных клубочках, в результате чего замедляется их экскреция.

Депонирование ЛС

Это избирательное накопление ЛС в организме.

Существенно зависит от физико-химических характеристик ЛС: липофильные вещества депонируются в жировой ткани, а иногда в мозге, гидрофильные зачастую связываются с белками плазмы крови (см. предыдущие слайды) это ведет к экстрацеллюлярному депонированию. Иногда экстрацеллюлярное депонирование обусловлено сродством ЛС к специфическим компонентам внеклеточного сектора тканей (тетрациклин-кальциевые хелатные комплексы в костной ткани).

Значение депонирования: **положительное** (можно добиваться накопления ЛС в ткани-мишени при использовании относительно низких доз - остеомиелит - тетрациклин);

отрицательное (депонирование может обусловить развитие локального токсического эффекта даже при небольших дозировках).

Метаболизм

Метаболизм (или биотрансформация) ЛС иногда в литературе рассматривают как метаболизм ксенобиотиков (т.е. чужеродных веществ). Наиболее важные реакции биотрансформации осуществляются с участием монооксигеназной системы печени или системы микросомального окисления, важнейшими коферментами которой являются НАДФН₂ и цитохром Р450. Вместе с тем существуют и немикросомальные ферментные системы, метаболизирующие ЛС. Это могут быть цитозольные ферменты (алкогольдегидрогеназа - окисляет этанол) и митохондриальные ферменты (моноаминоксидазы - окисляют индолалкиламины и катехоламины).

Метаболизм

НЕСИНТЕТИЧЕСКИЕ (МЕТАБОЛИЧЕСКАЯ ТРАНСФОРМАЦИЯ)

- ▣ Окисление
- ▣ Восстановление
- ▣ Гидролиз

СИНТЕТИЧЕСКИЕ (КОНЬЮГАЦИЯ)

- ▣ Сульфатирование
- ▣ Глюкуронирование
- ▣ Ацетилирование
- ▣ Конъюгация с глутатионом
- ▣ Алкилирование

Выведение или экскреция ЛС

- ▣ последний этап взаимодействия ЛК с организмом. Как правило, ЛС экскретируются после биотрансформации (однако есть исключения могут экскретироваться и неметаболизированные молекулы некоторых ЛК).
- ▣ Пути выведения - почки, ЖКТ, сальные, потовые, молочные железы, дыхательные пути.

Экскреция через почки

В основе экскреции через почки лежат три процесса:

- 1) пассивный процесс клубочковой фильтрации (для водорастворимых - не реабсорбируются в силу гидрофильности-интенсивно выделяются с мочой)
- 2) пассивная диффузия двусторонняя диффузия через канальцы (для гидрофобных - т.е. диффундирует в просвет нефрона и после этого из просвета нефрона реабсорбируется в силу липофильности-слабо выделяются с мочой)
- 3) активный процесс канальцевой секреции

Феномен реабсорбции в связи с липофильностью метаболитов свидетельствует о важной роли рН мочи для экскреции ЛС - слабые кислоты элиминируются при щелочной реакции мочи, а слабые основания - при кислой).

Экскрецией ЛС можно управлять, защелачивая мочу (например в/в введение гидрокарбоната натрия) или подкисляя (введением аскорбиновой кислоты).

Элиминация ЛС

- Это совокупность процессов **биотрансформации и экскреции ЛС**.
- Важнейшей количественной характеристикой элиминации является **клиренс**, который представляет объем плазмы крови, очищающийся от введенного лекарственного средства в единицу времени.
- Еще одной важной характеристикой элиминации является **период полувыведения** – время, необходимое для снижения содержания ЛС в организме наполовину.
- При недостаточной элиминации ЛС (чаще всего связано с патологией органа биотрасформации - печени или экскреции - почки) развивается феномен кумуляции, т.е. накопления в организме до тех пор, пока не прекратится введения ЛС с возможным развитием нежелательных, в том числе токсических эффектов ЛС.

Фармакодинамика

- ▣ Фармакодинамика – воздействие лекарственного вещества на организм.

Виды действия лекарственных веществ

- ▣ **Местное** действие характеризуется развитием фармакологического эффекта непосредственно на месте применения лекарственного вещества.
- ▣ **Резорбтивное** действие характеризуется развитием фармакологического эффекта после всасывания (резорбции) лекарственного вещества в системный кровоток.
- ▣ **Рефлекторное** действие характеризуется воздействием лекарственного вещества на рефлексогенные зоны, приводящее к возникновению рефлекторных реакций.

Основными мишенями для действия лекарственных веществ могут быть:

- Специфические рецепторы
- Ионные каналы
- Ферменты
- Транспортные системы

Выделяют следующие виды мембранных рецепторов:

- Рецепторы, непосредственно сопряженные с ионными каналами
 - Рецепторы, сопряженные с ферментами
 - Рецепторы, сопряженные с G- белками
- ▣ Выделяют G белки, сопряженные с фосфолипазой C; G_s и G_i-белки, сопряженные с аденилатциклазой.

В развитии фармакологической реакции можно выделить следующие этапы:

- **Взаимодействие лекарственного вещества со специфическими рецепторами (уровень физико-химического взаимодействия)**
- **Активация систем пострецепторного сопряжения (уровень биохимических изменений)**
- **Развитие фармакологического эффекта (уровень физиологических изменений)**

Развитие фармакологического эффекта (например при стимуляции симпатической иннервации), в свою очередь, можно рассматривать на следующих этапах:

- Субклеточном (изменение конформации адренорецепторов)
- Клеточном и тканевом (повышение сократительной активности кардиомиоцитов, повышение тонуса гладкомышечных элементов сосудистой стенки)
- Органном (увеличение работы сердца и сужение сосудов)
- Системном (повышение артериального давления)

Действие лекарственных средств зависит от:

- ▣ 1) химической природы ЛК (гидрофильность, липофильность, размер молекулы, форма молекулы, стереоизомерия, расстояние между функциональными группами)
- ▣ 2) дозы ЛК
- ▣ 3) возраста пациента (гипотетический эталон - мужчина 24 года, массой тела 70 кг)
- ▣ 4) пола пациента - этот фактор может обусловить различающиеся эффекты психотропных средств, алкоголя, никотина, препаратов половых гормонов)
- ▣ 5) состояния организма - жаропонижающие препараты снижают только повышенную температуру
- ▣ 6) генетических особенностей организма - врожденная аномальная реакция организма на ЛК - идиосинкразия
- ▣ 7) сезонных и суточных ритмов (изучаются хронофармакологией - анальгетики оказывают максимально выраженное действие между 13-18 час)

ДОЗЫ и ВИДЫ ДОЗ

- ▣ Доза это количество (или порция) ЛС, оказывающая определенный терапевтический или профилактический эффект.
- ▣ Виды доз:
 - а) терапевтические
 - б) токсические
 - в) летальные

ВИДЫ ДОЗ

- ▣ Помимо этого терапевтические дозы могут быть разовыми (pro dosi), суточными (pro die) и курсовыми.
- ▣ Для ЛС, склонных к кумуляции, дозы могут быть ударными и поддерживающими.
- ▣ Минимальная (пороговая) терапевтическая доза это наименьшее количество ЛС, еще оказывающее фармакологическое действие.
- ▣ Высшая (максимальная доза) - это максимальное кол-во ЛС, которое может быть введено без вреда для больного (эти дозы используют редко, обычно в ургентных случаях)
- ▣ Чаще всего используют средние терапевтические дозы, которые обычно составляют $1/2$ - $1/3$ от максимальной дозы.

Широта терапевтического действия

- ▣ Широта терапевтического действия (ШТД) это дозовый интервал между минимальной терапевтической и минимальной токсической дозой.
- ▣ Чем больше ШТД, тем безопаснее применение данного ЛК.

ГЛАВНОЕ И ПОБОЧНОЕ ДЕЙСТВИЕ ЛС

- ▣ Главное (основное) действие (ради которого назначают ЛК)
- ▣ Побочное (может быть желательным или нежелательным). Побочное действие развивается по тому же молекулярно-клеточному механизму, что и главное, но на другом органном уровне - атропин снижает секрецию желудочного сока при язвенной болезни желудка (главное) и одновременно нарушает зрение за счет подавление способности к аккомодации (единый рецепторный механизм). Это нежелательное побочное действие. Желательное побочное действие - пропранолол снижает кислородный запрос миокарда и предотвращает стенокардитический приступ при ИБС (главное) и одновременно оказывает противотревожное действие (побочное желательное).

Токсическое действие

проявляется при передозировке или кумуляции ЛС, токсическое действие всегда нежелательное в отличие от побочного действия.



ИЗМЕНЕНИЯ ДЕЙСТВИЯ ЛС ПРИ ПОВТОРНОМ ВВЕДЕНИИ

- снижение
- усиление
- извращение
- формирование зависимости



Уменьшение эффекта

- ▣ привыкание или толерантность (изменение абсорбции и распределения – например, индукция ферментов лекарственного метаболизма), down-регуляция рецепторов.
- ▣ тахифилаксия - быстрая защита из-за обратимой десенситизации рецепторов (эфедрина гидрохлорид).

Усиление эффекта

- ▣ Материальная кумуляция - накопление ЛС либо его метаболитов (препараты наперстянки) в организме.
- ▣ Функциональная кумуляция - накопление не самого вещества, а лишь накопление его эффектов (этиловый спирт - энцефалопатия)

Извращение эффекта

- ▣ Длительное применение нейролептиков иногда ведет к развитию злокачественного нейролептического синдрома (клиника схожая с некоторыми проявлениями шизофрении).
- ▣ Сюда же можно отнести сенсibilизацию - иммунизация при первом введении, иммунопатологическая реакция гиперчувствительности при последующем введении.

Формирование лекарственной зависимости

патологическое стремление субъекта к постоянному или эпизодическому злоупотреблению ЛС с целью достижения психического или физического комфорта.

- ▣ Стадия **психической зависимости** - при отмене психический дискомфорт.
- ▣ Стадия **физической зависимости** - грубые нарушения обмена и физиологические сдвиги при отмене ЛС. Клинически может проявиться **синдром абстиненции**, который может привести даже к летальному исходу

Комбинированное применение ЛС

В зависимости от комбинации ЛС между ними могут быть:

- ▣ синергизм
- ▣ антагонизм



Синергизм

усиление действия одного препарата другим при их совместном применении.

- ▣ по типу **суммации** эффекта - слагаются эффекты двух ЛС (амидопирин и анальгин вместе снижают температуру сильнее, чем каждый из них по отдельности - причем жаропонижающее действие суммируется).
- ▣ по типу **потенцирования** - усиление эффекта до величины большей, чем дает простое суммирование (снотворные средства усиливают эффект средств для наркоза до токсической выраженности).

Антагонизм

противоположное действие веществ при их совместном применении.

Виды антагонизма:

- ▣ физический (сорбция витаминов на энтеросорбентах)
- ▣ химический (действие кальция на гемокоагуляцию блокируется лимонной и щавелевой кислотами за счет связывания ионизированного кальция)
- ▣ функциональный - ЛС противоположно действуют на какую-либо функцию (атропин усиливает ЧСС, а ацеклидин - уменьшает - противоположное действие на М-холинорецепторы)

Виды антагонизма

- ▣ Прямой функциональный антагонизм - противоположное действие на одну функцию (фенилэфрин повышает тонус сосудов, а празозин-снижает за счет прямого действия на α -адренорецепторы).
- ▣ Косвенный антагонизм- противоположное действие на функцию осуществляется при воздействии на разные субстраты (атропин расширяет зрачок, а неостигмин вызывает сужение зрачка, блокируя фермент-ацетилхолинэстеразу)
- ▣ Односторонний антагонизм - атропин снимает действие пилокарпина, а пилокарпин не действует на активность атропина.
- ▣ Двусторонний антагонизм (наркотические и снотворные ЛС уменьшают эффект психостимуляторов ЦНС, а последние могут уменьшать эффект психостимуляторов ЦНС)

Спасибо за внимание

