



Введение в фармакологию. Развитие лекарствоведения и история фармакологии. Общая фармакология.

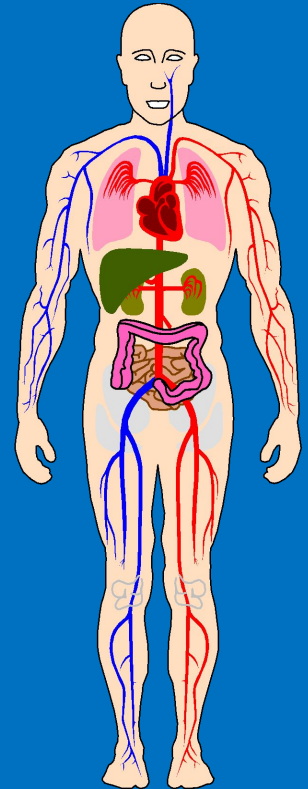
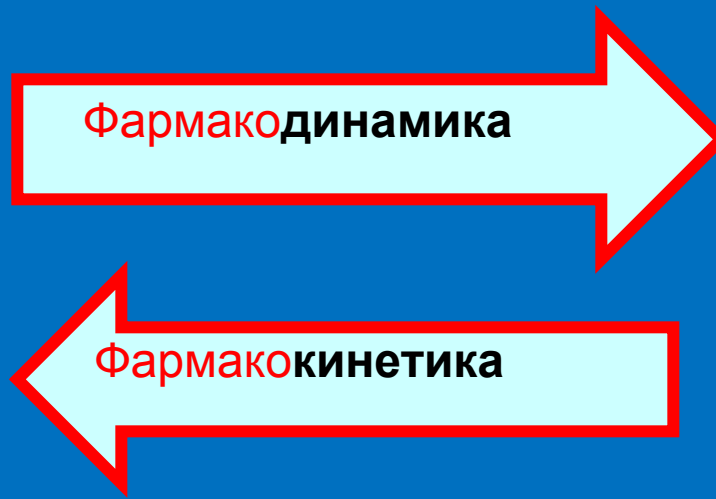
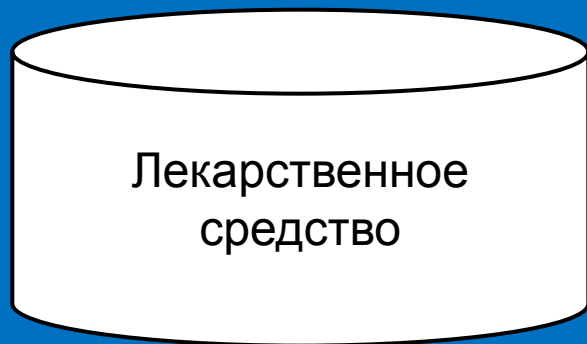


Зав. каф. д.ф.н. Ермоленко Тамара Ивановна

ПЛАН ЛЕКЦИИ:

1. Вступление.
2. Фармакология в системе медицинских и биологических наук
3. Основные разделы фармакологии
4. Новые направления развития фармакологии
5. Фармакокинетика лекарственных средств:
 - 5.1 пути введения;
 - 5.2 основные механизмы абсорбции;
 - 5.3 распределение;
 - 5.4 биотрансформация;
 - 5.5 пути выведения.
6. Фармакодинамика лекарственных средств:
 - 6.1 виды действия лекарственных веществ на организм;
 - 6.2 механизмы действия лекарственных средств;
 - 6.3 дозирование лекарственных веществ;
 - 6.4 зависимость “концентрация(доза) – эффект в фармакологии;
 - 6.5 зависимость фармакотерапевтического эффекта от свойств лекарственных средств и условий их

Фармакология (греч. *pharmakon* – лекарство или яд, и *logos* – наука) – наука, которая изучает взаимодействие химических соединений с живыми организмами.



Задачи фармакологии:

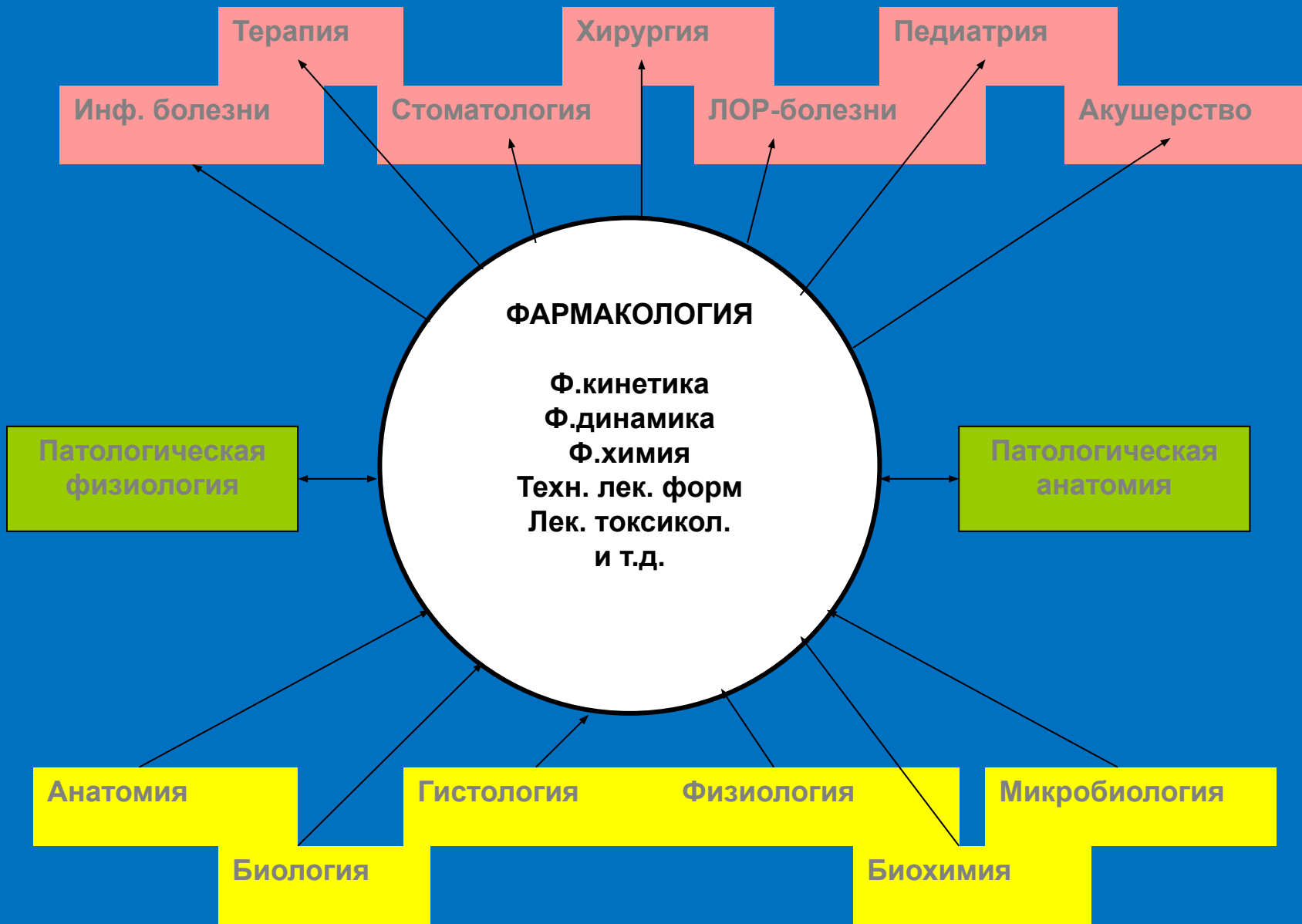
1. Изыскание новых эффективных и безопасных лекарственных средств на основе продуктов химического и полухимического синтеза, природного происхождения (*растения, ткани, органы животных, минералы, продукты жизнедеятельности микроорганизмов, грибов*), на основе генноинженерных технологий, нанотехнологии.
2. Изучение механизмов их действия с последующим внедрением в практическую медицину.



**Известное изречение выдающегося
ученого и врача эпохи Возрождения
Парацельса**

**«Dosa sola facit venenum»
«Только доза делает вещество ядом»,**

**сказанное им в XVI веке, стало
постулатом в развитии понимания о
токсическом и терапевтическом
действии лекарственных средств.**



РАЗДЕЛЫ ФАРМАКОЛОГИИ

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



КЛИНИЧЕСКАЯ ФАРМАКОЛОГИЯ

**ЭТО СОВОКУПНОСТЬ НАУЧНО-ОБОСНОВАННЫХ
ПРИНЦИПОВ РАЦИОНАЛЬНОГО ВЫБОРА
ЛЕКАРСТВЕННЫХ СРЕДСТВ ДЛЯ ТЕРАПИИ
ЗАБОЛЕВАНИЯ ИЛИ СИНДРОМА,
ИНДИВИДУАЛЬНОГО ПОДБОРА
ФАРМАКОЛОГИЧЕСКИХ ПРЕПАРАТОВ
КАЖДОМУ БОЛЬНОМУ, А ТАКЖЕ КОМПЛЕКС
МЕТОДОВ КОНТРОЛЯ ТЕРАПЕВТИЧЕСКОЙ
ЭФФЕКТИВНОСТИ И БЕЗОПАСНОСТИ
ЛЕКАРСТВ.**



Экспериментальная фармакология

Изучает влияние биологически активных веществ на организм животных в условиях эксперимента, исполняет роль соединительного звена между теоретической и клинической фармакологией.

Составными частями которой является физиологическая, биохимическая, молекулярная, физико-химическая, квантовая фармакология, нанофармакология.

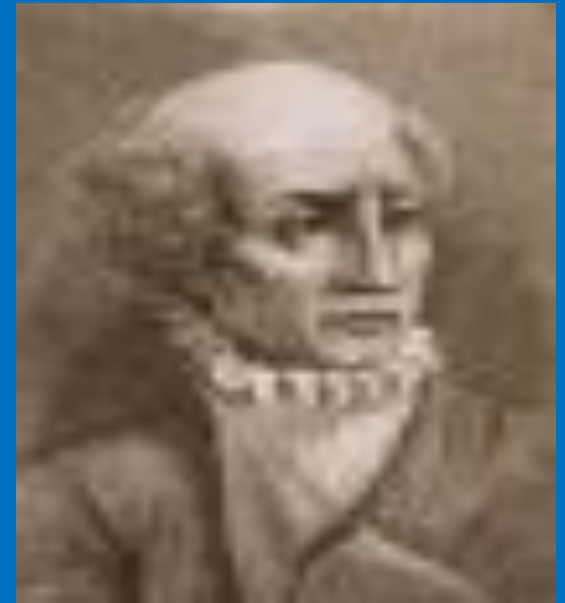
ИСТОРИЯ РАЗВИТИЯ ЛЕКАРСТВОВЕДЕНИЯ И ФАРМАКОЛОГИИ



**Клавдий
Гален
(131-210)**



**Авиценна
Абу Али Ибн-Сина Ибн-
Абдалах
(980-1037)**



**Парацельс
Филипп-Ауреол-Теофаст-
Бомбаст фон Гогенгейм
(1493-1541)**

ИСТОЧНИКИ ПОЛУЧЕНИЯ ЛЕКАРСТВЕННЫХ ВЕЩЕСТВ

1. Растения (например, сердечные гликозиды, морфин)
2. Ткани и органы животных (например, ферментные препараты)
3. Минеральные соединения (например магния сульфат, натрия сульфат)
4. Микроорганизмы:
 - бактерии: источник получения антибиотиков (например, пенициллины, цефалоспорины, макролиды);
 - почвенные грибы (с 40-е годов XX века) источник получения антибиотиков (противогрибковый препарат - гризеофульвин);
 - бактерии: методом генной инженерии (с 80-х годов XX века) получение человеческих инсулинов, интерферонов
5. Химический синтез (например, парацетамол, кислота ацетилсалициловая).

С середины XX века большинство лекарственных веществ являются продуктами химического синтеза!!!

ТИПЫ НАЗВАНИЙ ЛЕКАРСТВЕННЫХ СРЕДСТВ

Патентованное коммерческое (торговое) (Brand name)

- присваивается фармацевтическими фирмами, производящими конкретный оригинальный препарат и является их коммерческой собственностью (торговой маркой), охраняемой патентом. Например, торговое название ацетилсалициловой кислоты – аспирин, фуросемида – лазикс, диклофенака – вольтарен

- пациенты «привязаны» к торговым названиям

ТИПЫ НАЗВАНИЙ ЛЕКАРСТВЕННЫХ СРЕДСТВ

Международное непатентованное название (МНН, International Nonproprietary Name, INN).

- составляется по международно-признанным правилам (правила, разработанные ВОЗ), например:

- > «прил» - ингибиторы АПФ
- > «оксацин» - фторхинолоны

- используют в медицинской и научной литературе

- обязан знать и использовать в первую очередь каждый врач

ТИПЫ НАЗВАНИЙ ЛЕКАРСТВЕННЫХ СРЕДСТВ

Химическое

1,3,7-триметил-ксантин (кофеин)

- отражает состав и структуру лекарственного вещества;
- редко используется в практическом здравоохранении, но часто приводится в аннотациях на лекарственные препараты и содержится в специальных справочных изданиях

КЛАССИФИКАЦИЯ ЛЕКАРСТВЕННЫХ СРЕДСТВ

- **Классификация по алфавиту** (на русском и латинском языках)
- **Химическая классификация.** Например: производные имидазола: бендазол, клотримазол, метронидазол. Близкие по химической структуре лекарственные вещества могут оказывать на организм разные эффекты.
- **Фармакологическая классификация.** Она имеет многоступенчатый характер. По ней лекарственные средства делятся на разряды, классы, группы, подгруппы, препараты.
- **Анатомо-Терапевтичеcко-Химическая классификация (АТС).** Основные группы: А, В, С, D... V.
 - А – Пищеварительный тракт и обмен веществ
 - А01 - Препараты, применяемые в стоматологии
 - А02 - Препараты для лечения заболеваний, связанных с нарушением кислотности
 - А02А – Антациды
 - А02АА – Препараты магния
 -
 - А02В...
- **Классификация CAS** (Chemical Abstracts Service). По ней каждой химической субстанции присвоен регистровый номер. Например, номер CAS азитромицина 83905-01-5.

**Фармакология состоит
из трех
взаимосвязанных
разделов:**

- Фармакокинетики
- Фармакодинамики
- Фармакотоксикодинамики

Фармакокинетика

От греч. *Pharmakon* - лекарство, *kinetikos* -движущий) - раздел фармакологии, изучающий процессы

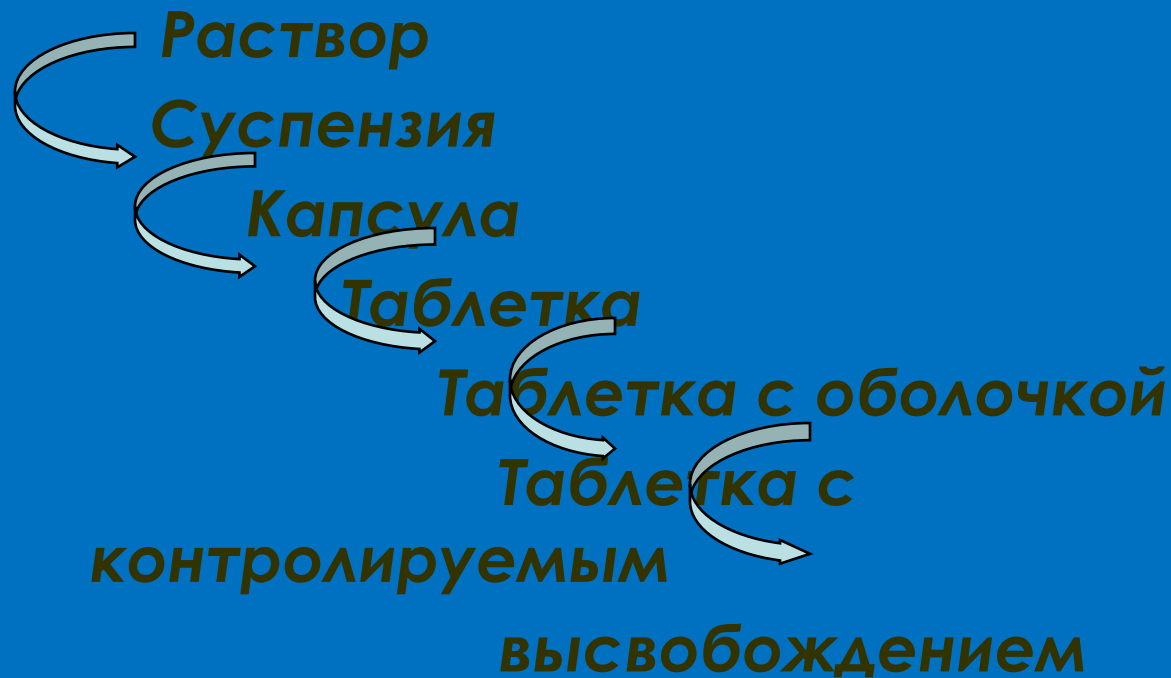
- всасывания,
- распределения,
- метаболизма,
- выделения лекарственных средств.

Основные фармакокинетические процессы

- Высвобождение из лекарственной формы
- Всасывание (адсорбция)
- Распределение
- Метаболизм
- Выведение (экскреция)

Высвобождение из лекарственной формы

- Скорость



Пути введения лекарств



Энтеральные

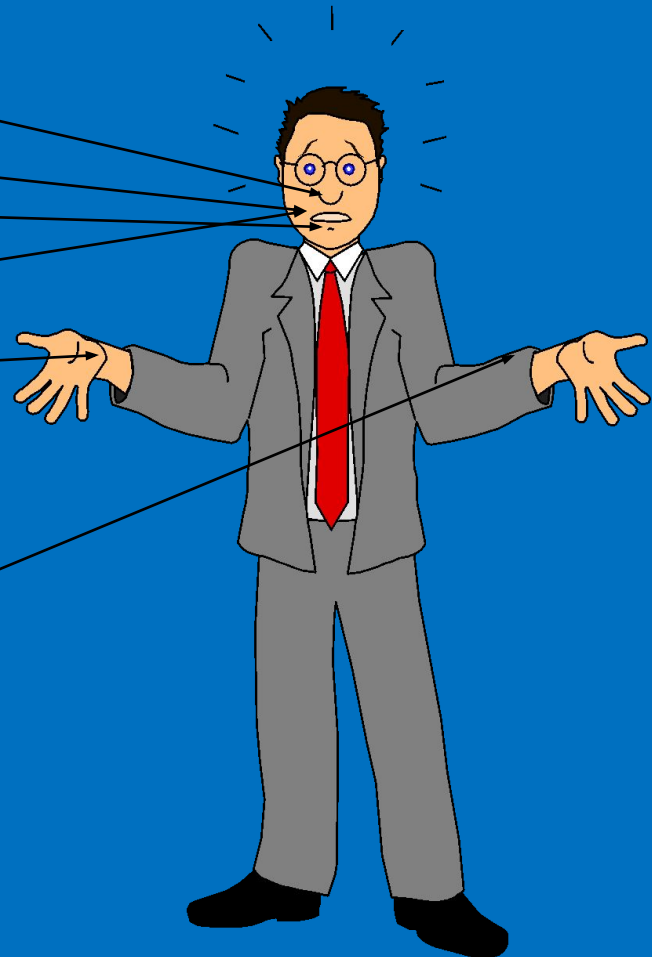
- Пероральный (*per os*).
- Сублингвальный, трансбукальный.
- Ректальный (*per rectum*).
- Через зонд.

Парентеральные

- Инъекционные:
подкожный,
внутрикожный,
внутримышечный,
внутривенный,
внутриартериальный и др.
- Трансдермальный.
- Ингаляционный.
- Внутриполостной.

Наиболее часто используемые пути введения лекарственных веществ

- Интраназальное введение
- Ингаляционное введение
- Сублингуальное введение
- Пероральное введение
- Трансдермальное введение
- Парентеральное введение:
 - в/в
 - в/м
 - п/к
- Местное введение
- Ректальное введение





Наиболее простой, естественный и удобный для больного требует стерилизации и привлечения медицинского персонала. Лекарственные препараты применяются в разных лекарственных формах: порошках, гранулах, таблетках, капсулах, драже, растворы, настои, отвары, суспензии.

Особенности применения лекарственных препаратов

ВОВНУТРЬ:

- влияние соляной кислоты желудочного сока (бензилпеницилин, эритромицин, адреналин), протеолитических ферментов на инсулин, образование продуктов, которые не всасываются при взаимодействии с муцином слизи (холиноблокаторы), и желчью (нистатин, полимексин).
- влияние пищи на всасывание: замедление в результате изменения pH, повышение перистальтики кишечника, или образование комплексов которые не всасываются.
- невысокая биодоступность в следствии пресистемного метаболизма («порог первого прохождения») – инактивация ферментами слизистой оболочки тонкого кишечника и печени до поступления лекарства в системный кровоток.
- раздражающее и ulcerогенное (образование язв) действие лекарств на желудок и кишечник (нестероидные противовоспалительные средства, соли калия и брома, аминазин, резерпин) их применяют после еды.
- невозможность применения вовнутрь при резекции органов пищеварения, тяжелых заболеваниях, которые сопровождаются синдромом мальабсорбции. при противопоказаниях (язвенная болезнь, гастриты), а

Сублингвальный и трансбукальный пути

В следствии густой васкуляризации слизистой оболочки полости рта всасывание лекарств при размещении их под языком , за щекой происходит очень быстро.

При таком пути введения лек. препараты не подвергаются действию пищеварительных ферментов и соляной кислоты.

Лек. препараты поступают сразу в системный кровоток минуя печень.

Таким способом вводят только средства с высокою активностью и с высокою растворимостью в липидах – *(валидол, нитроглицерин при купировании стенокардии, нифедипин – при купировании гипертонического криза).*

Раздражающее действие и неприятный вкус лекарственных средств являются препятствием для использования этого пути.

Ректальный путь.

Значительная часть вещества (50%) поступает в кровоток, минуя печень, кроме того при таком пути введения лек. ве-во не подвергается воздействию ферментов пищеварительного тракта.

Ректально назначают лекарственные средства *в виде суппозиторий или в виде клизм (объем 50-100 мл)*, если вещество оказывает раздражающее действие, их комбинируют со слизью.

Препараты вводят *через зонд* в двенадцатиперстную кишку (*магния сульфат в качестве желчегонного*), что позволяет быстро создать в кишечнике высокую концентрацию.



Парентеральные пути введения.

Подкожный путь введения. Имеет значение в неотложной медицинской практике (*инъекции антидотов, при обезболивании*), при вакцинации. Объем раствора вводится одномоментно, не больше 1-2 мл, эффект наступает через 15-20 мин после инъекции.

Применяются стерильные, изотонические водные и масляные растворы, не обладающие раздражающим действием и не вызывающие спазм сосудов кожи.

Например, раствор кальция хлорида и норадреналина недопустимо вводить таким способом из-за опасности некроза.

Внутримышечный. Применяют стерильные изотонические водные и масляные растворы, взвеси.

Этот путь введения менее болезненный чем инъекции в подкожную клетчатку.

Эффект через 10-15 мин.

Объем не должен превышать 10 мл.

При инъекциях масляных растворов и взвесей необходимо убедиться, что бы иголка не попала в сосуд.

Всасывание лекарственного вещества с мышцы можно ускорить прикладыванием грелки, или наоборот, замедлить, используя лед.

Внутривенный. Применяют стерильные водные растворы, допускается введение гипертонических растворов (не больше 20-40 мл). внутривенные инъекции проводят одномоментным введением или капельным способом.

За короткое время достигается максимальная концентрация лекарственного вещества в сердце, высокая в ЦНС, и только потом происходит распределение в организме.

Чтобы исключить токсический эффект, инъекции сильнодействующих и ядовитых лекарственных веществ необходимо проводить медленно предварительно развести препарат раствором натрия хлорида или глюкозы.

К некоторым препаратам может наблюдаться у больного индивидуально повышенная чувствительность (рентгеноконтрастные вещества).

При введении их в вену токсические эффекты развиваются молниеносно. Поэтому инъекцию проводят в 2 этапа: вначале вводят пробную дозу (приблизительно 1/10 от общей) и затем убедившись в переносимости препарата, через 3-5 мин – остальную часть.

Некоторые вещества оказывают на стенку вены раздражающее действие, что может сопровождаться флебитом. Если позволяют свойства препарата, инъекцию проводят быстро после чего вену промывают теплым физиологическим раствором.

Внутриартериальный. К внутриартериальному введению прибегают когда необходимо создать большую концентрацию препарата (*антибиотика, противоопухолевого средства*) или оказать действие на сосудистую стенку (*введение вазодилататора при эндартериите конечностей*).

Необходимо учитывать, что стенка артерий в отличие от венозных, содержит значительное количество связанных катехоламинов (*адреналина, норадреналина*), которые при введении раздражающих препаратов (*тиопентал*) могут высвободиться и привести к стойкому спазму сосудов с последующим развитием гангрены конечности.

Стенки артерий намного больше содержат интерорецепторов, причем другого функционального значения чем венозные, поэтому внутриартериальное введение препаратов сопровождается необычными рефлекторными реакциями (*например, фаза стимуляции дыхания развивается при введении в артерию раствора тиопентала, новокаина и отсутствует при внутривенном введении этих же растворов*).

Внутрисердечный.

Субарахноидальный и эпидуральный - применяется для введения в субарахноидальное или эпидуральное пространство спинного мозга местных анестетиков для спинномозговой анестезии, антибиотиков при менингите, при выполнении диагностических процедур. В этом случае очень важно придерживаться стерильности и применять препараты и растворитель, полностью лишенный раздражающих и алергизирующих свойств.

Внутрикостный- используется этот путь чаще всего для введения местных анестетиков во время операции на конечностях.

Ингаляционный. Этим путем проводят ингаляционный наркоз, для местного действия применяют аэрозоли бронхолитиков, глюкокортикоидов, местных анестетиков, антибиотиков. Глубина проникновения в дыхательные пути зависит от размера частичек лекарственного вещества.

Размер частичек	Место проникновения	Применение
0,5 – 5 мкм	бронхиолы	Купирование бронхоспазма
10 – 20 мкм	бронхи	Бронхиты, бронхоэктатическая болезнь
20 – 30 мкм	Трахея, верхние дыхательные пути	Трахеиты, ларингиты, ангина

Трансдермальный (накожный) путь введения.

Используют для непосредственного действия на патологический процесс или с целью получить рефлекторный ответ со стороны внутренних органов. Поэтому лекарственные вещества должны проникать на достаточную глубину, что определяется основой мазей, паст, линиментов.

Последнее время начали применять трансдермальные терапевтические системы для длительного всасывания лекарства с поверхности кожи с целью резорбтивного действия.

Введение в толщину языка и в дно ротовой полости.

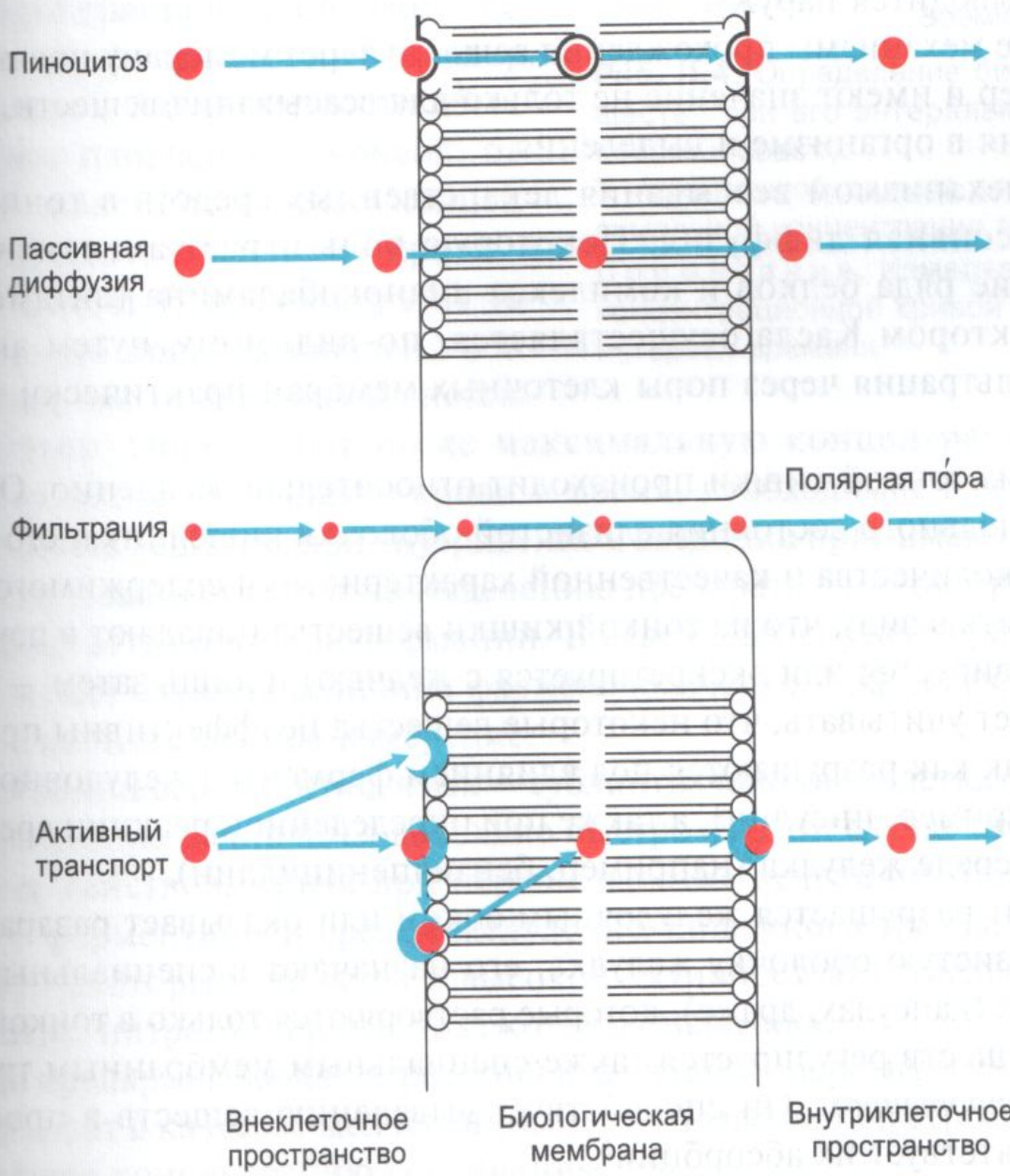
Лекарственные средства назначают так же ***в виде капель в глаз, нос, ухо***, наносят на слизистую оболочку носа.



Всасывание лекарственных веществ (абсорбция).

это процесс проникновения лекарственных средств с места их введения через биологические мембраны в сосуды и ткани до специфического рецептора клетки.

Скорость и полнота всасывания лекарственного вещества определяется следующими факторами:

- физико-химические свойства лекарственного вещества (*величина, полярность молекул, степень ионизации, липофильность и др.*);
- путь введения лекарственного вещества;
- площадь абсорбирующей поверхности;
- степень васкуляризации абсорбирующей поверхности и др.



 – транспортная система
 – молекулы веществ

Основные механизмы проникновения лекарственных веществ через мембраны

Пассивная (простая) диффузия -

происходит по градиенту концентрации, из зоны с большей концентрации в зону с меньшей концентрации, и возможна в двух противоположных направлениях – в середину клетки и наружу.

Фильтрация – лекарственных веществ через поры клеточных мембран (эпидермиса, слизистой оболочки желудочно-кишечного тракта, эндотелия капилляров) происходит с потоком воды в зависимости от гидростатического и осмотического давления (размер клеточных пор составляет 0,35-0,4 нм, поэтому сквозь них диффундирует молекулы воды, мочевины, глюкоза, некоторые ионы (K^+ , Na^+)).

Облегченная диффузия – это транспорт лекарственных средств через биологические мембраны специфическим переносчиком, по градиенту концентрации без затраты энергии.

Примером облегченной диффузии является абсорбция на поверхности эпителия тонкой кишки цианокобаламина (витамина B_{12}) с помощью специального транспортного белка – гастромукопротеида (внутренний фактор Касла).

Активная транспорт

транспорт лекарственных веществ осуществляется с помощью специальных транспортных систем против градиента концентрации с затратой энергии.

В этом процессе возможна конкуренция лекарств за связь с белком - переносчиком.

Такой механизм можно использовать для пролонгирования действия лекарств.

Пиноцитоз – происходит инвагинация клеточной мембраны с последующим образованием пузырька (вакуоли) вокруг вещества. Пузырек мигрирует по цитоплазме к противоположной стороне клетки, где путем экзоцитоза содержимое пузырька выводится наружу (*характерен для высокомолекулярных веществ- белки, нуклеиновые кислоты, жирорастворимые витамины*).

Биодоступность (F) - отражает количество неизмененного вещества, которое достигло плазмы крови, относительно исходной дозы препарата.

Факторы влияющие на биодоступность

- путь введения ЛП
- индивидуальные особенности организма (возраст, пол)
- состояние ЖКТ, печени, почек, сердечно-сосудистой системы
- фармацевтические факторы (ЛФ, вспомогательные вещества, особенности технологии производства)

Фармацевтические факторы, влияющие на биодоступность лекарств



Фармацевтические факторы, влияющие на биодоступность лекарств

- Различные методы синтеза

Качество субстанции



*Простая
химическая
модификация*



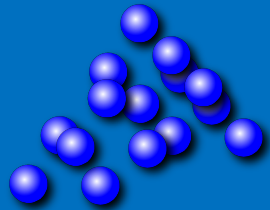
*Степень очистки от
промежуточных
продуктов реакции*

Фармацевтические факторы, влияющие на биоэквивалентность лекарств

Физико-химические свойства субстанции

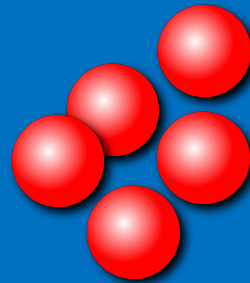
Дисперсность

2 мкм



Кратковременный эффект

10-40 мкм



Пролонгированное действие

Кристаллический порошок АСК с размером частиц около 1680 мкм вызывает более частые и интенсивные желудочные кровотечения, чем мелкий порошок (около 125 мкм)



Фармацевтические факторы, влияющие на биоэквивалентность лекарств

Вспомогательные вещества

«Активаторы» всасывания через кожу изменяют структуру эпидермиса за счет растворения липидов

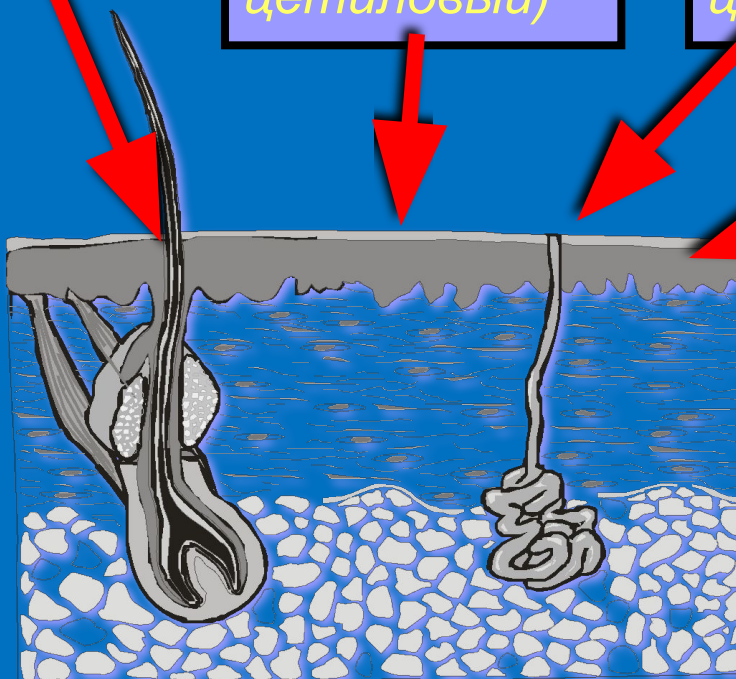
Диметилсульфоксид

сульфаниламиды,
стероиды,
антигистаминные,
антикоагулянты,
салициловая
кислота

Спирты
(этиловый,
цетиловый)

Эфиры
(цетилпальмитат,
цетилмеристат)

Масло
терпентиновое



Фармацевтические факторы, влияющие на биоэквивалентность лекарств

Технологический процесс



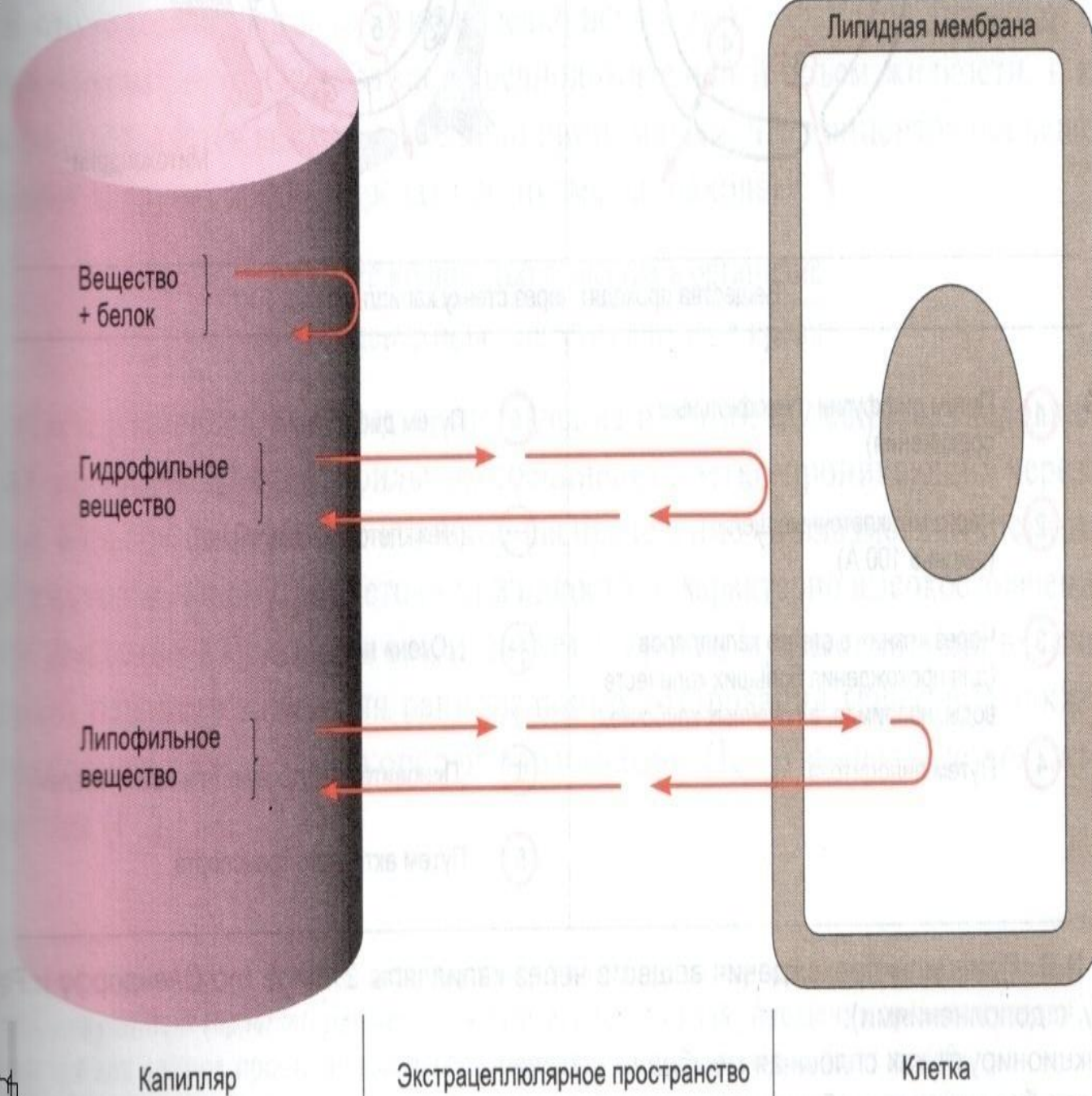
Лекарственные препараты называются **биоэквивалентными** в том случае, когда их одинаковые дозы в одной и той же лекарственной форме произведенные разными фирмами – производителями, обеспечивают одинаковую концентрацию действующего вещества в крови и тканях организма.

Распределение лекарственных средств в организме

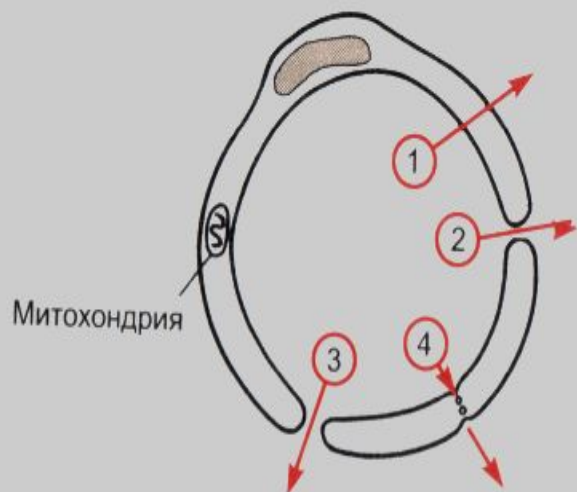
Распределение лекарства в органах и тканях зависит от разных факторов:

- 1.Размера и формы молекулы.
- 2.Растворимости в липидах.
- 3.Интенсивности регионарного кровообращения.
- 4.Степени связывания с белками.
- 5.Конкуренция за связывание с белками плазмы.
- 6.Концентрации белка в плазме крови.
- 7.Биологические барьеры (*стенка капилляров, клеточные (плазматические мембраны), гематоэнцефалический барьер, плацентарный барьер*).

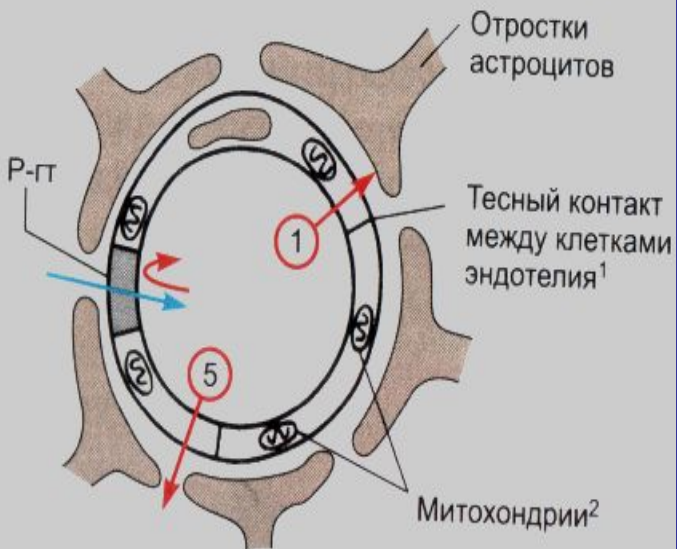
**Факторы
влияющие
на
распреде-
ление
лекарствен-
ного
вещества.**



Обычные капилляры
(толщина стенки 0,1–0,3 мкм)



Капилляры мозга
(толщина стенки 0,1–0,3 мкм)



Вещества проходят через стенку капилляров:

- ① Путем диффузии (липофильные соединения)
- ② Через межклеточные щели (ширина 100 Å)
- ③ Через «окна» в стенке капилляров (для прохождения больших количеств воды, например, в почечных клубочках)
- ④ Путем пиноцитоза

- ① Путем диффузии
- ⊖ (Межклеточных щелей нет)
- ⊖ («Окон» нет)
- ⊕ (Пиноцитоз отсутствует или незначителен)
- ⑤ Путем активного транспорта

**Принципы
прохождения
лекарствен-
ных веществ
через
капилляры 2
типов
(по
Олендорфу и
Рапопорту)**

Биотрансформация (метаболизм) –

комплекс физико-химических или биохимических превращений лекарственных веществ в организме.

Большинство лекарственных средств подвергается в организме биотрансформации.

В неизменном виде выделяются главным образом высокогидрофильные ионизированные соединения.

Из липофильных средств составляют исключение – средства для ингаляционного наркоза.

Лекарственное средство

МЕТАБОЛИЧЕСКАЯ
ТРАНСФОРМАЦИЯ

Окисление
Восстановление
Гидролиз

КОНЬЮГАЦИЯ

С глюкуроновой кислотой
С серной кислотой
С аминокислотами
С глутатионом
Метилирование
Ацетилирование

МЕТАБОЛИТЫ
и КОНЬЮГАТЫ

ЭКСКРЕЦИЯ

Пути
биотранс-
формации
лекарствен-
ных средств
в организме.

Битрансформация лекарств может изменяться под действием различных факторов:

- Особенности метаболизма лекарственного препарата.
- Сопутствующие заболевания.
- Голодание (диеты).
- Вредные привычки (курение, употребление алкоголя, наркотики).
- Возраст.
- Пол.
- Генетические особенности.

Многие вещества способствуют повышению активности микросомального окисления путем стимуляции индуктивного синтеза цитохрома P-450.

Их называют **индукторами** (барбитураты, противосудорожные средства - бензонал, дифенин, карбамазепин, транквилизаторы, глюкокортикоиды, анаболические стероиды, тестостерон, антибиотики – гризеофульвин, рифампицин).

При применении этих препаратов будет уменьшаться эффективность тех лекарственных средств, биотрансформация которых происходит с участием цитохрома P-450.

Ингибиторы обратимо или необратимо уменьшают активность ферментов метаболизма, что может привести к кумуляции и пролонгированию действия лекарственных веществ.

К ним относятся – антидепрессанты, противоаритмическое средство – хинидин, блокатор H_2 -гистаминовые рецепторы – циметидин, препараты женских половых гормонов, контрацептивы, противоопухолевые препараты, антибиотики- левомецетин, эритромицин, средство для лечения хронического алкоголизма-тетурам).

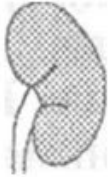
Пути выведения лекарственных веществ из организма

Экскреция (выведение) - заключительный этап фармакокинетического процесса лекарственных веществ и совершается через выделительные системы организма:

- **почки;**
- **кишечник;**
- **легкие;**
- **экзокринные железы.**

ЭКСКРЕЦИЯ

ПОЧКИ



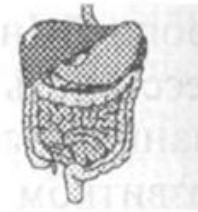
- *Клубочковая фильтрация*
- *Канальцевая секреция*
- *Канальцевая реабсорбция*
- *Почечная циркуляция ЛС и метаболитов*

ПЕЧЕНКА



- *С желчью в неизменном виде*
- *С желчью в виде метаболитов*
- *Энтеропеченочная циркуляция ЛС и метаболитов*

ЖКТ



Другие органы/Железы

- *Потовые*
- *Слюнные*
- *Молочные*

ЛЕГКИЕ



Рис. Пути выведения лекарств

Константа скорости элиминации (K_{elim}) отражает скорость удаления вещества с организма.

Определяется по формуле:

$$K_{elim} = \frac{0,693}{T_{1/2}}$$

Период полуэлиминации ($T_{1/2}$) –
характеризует время,
необходимое для снижения
концентрации вещества в плазме
крови на 50%:

$$T_{1/2} = \frac{0,693}{k_{elim}} = \frac{0,693 \times Vd}{ClT}$$

Клиренс(Cl) – отражает скорость очищения плазмы=крови от лекарственного вещества и представляет собой условный объем плазмы крови, который освобождается от лекарственного вещества за единицу времени.

$$Cl_T = \frac{\text{Скорост элиминации вещества}}{\text{Концентрация вещества в плазме крови}}$$

Общий клиренс связан с такими параметрами, как объем распределения (V_d), период полуэлиминации ($T_{1/2}$) константа скорости элиминации (K_{elim}).

$$Cl_T = V_d \times K_{elim} = \frac{0,693 \times V_d}{T_{1/2}}$$

Фармакодинамика - (*pharmakon* – лекарство, яд; *dynamis* - сила) – раздел фармакологии, изучающая все изменения, которые происходят в организме под влиянием лекарственных веществ, а также механизмы развития этих изменений.

Фармакологический эффект - это изменения функций органов и систем организма, вызываемые лекарственными веществами.
(например, повышение частоты сердечных сокращений, снижение артериального давления, снижение температуры тела)

Первичная фармакологическая реакция

– развивается в следствие взаимодействия лекарственного вещества с определенными структурами организма

(например, биомакромолекулами (рецепторами), которые генетически детерминированы для взаимодействия с биологически активными веществами.

В результате такого взаимодействия развивается эффект – **вторичная фармакологическая реакция**, которая приводит к изменению функций клеток, органов, их метаболизма и др.

Виды действия лекарственных веществ на организм

Вид действия	Отличительная особенность	Пример
Местное (пререзорбтивное)	Проявляется на месте применения ЛС (кожа, слизистая оболочка и др.)	Местноанестезирующие Вяжущие Обволакивающие ЛС
Резорбтивное (общее)	Развивается после всасывания или непосредственного введения ЛВ в кровь	Большинство ЛС
Прямое	Изменение ЛС функций органов или систем организма в результате их прямого действия на клеточные или рецепторные механизмы	Блокирование М-холино-рецепторов М-холиноблокаторами; Высвобождение ионизированного Ca^{2+} из саркоплазматического ретикулума кардиомиоцитов сердечными гликозидами

Виды действия лекарственных веществ на организм

Вид действия	Отличительная особенность	Пример
Опосредованное	Изменение ЛС функций органов и клеток в результате их действия на другие органы и клетки, которые функционально связаны с первыми	Мочегонное действие сердечных гликозидов в результате улучшения сократительной функции миокарда, нормализации кровообращения и увеличения диуреза
Рефлекторное	Проявляется после раздражения окончаний чувствительных нервов и рефлекторно изменяются функции внутренних органов	Стимулирование дыхательного и сосудодвигательного центров продолговатого мозга нашатырным спиртом; Горчичники рефлекторно улучшают трофику легких
Избирательное	В результате действия на функции определенных органов и систем, зависит от избирательного взаимодействия с рецепторами	Гепатопротекторы Ангиопротекторы

Виды действия лекарственных веществ на организм

Вид действия	Отличительная особенность	Пример
Неизбирательное	Проявляется со стороны разных органов и систем	Атропин расширяет зрачок, учащает работу сердца, снижает секрецию желудочного сока, ослабляет перистальтику кишечника
Обратимое	Определяется временной физико-химической связью ЛС с рецептором и после определенного времени эффект исчезает	Характерно для большинства лекарственных средств
Необратимое	Возникает в результате сильных ковалентных связей ЛС с биологическими субстратами, нарушается не только функция, но и структура клетки	Цитостатики Тяжелые металлы Необратимые ингибиторы ферментов

Виды действия лекарственных веществ на организм

Вид действия	Отличительная особенность	Пример
Главное (Основное)	Обеспечивающее лечебный эффект	Клофелин снижает АД
Побочное	Нежелательное действие, возникающее, наряду с основным, в процессе лечения	Клофелин вызывает сухость слизистой оболочки носа, ротовой полости

Механизмы действия лекарственных средств

Механизм действия	Характеристика	Пример
Взаимодействие с рецепторами	Взаимодействие со специфическими рецепторами	Холино- , адрено- , гистаминотропные
Действие на ионные каналы	Блокада или активация натриевых, калиевых, кальциевых и хлорных каналов	Местноанестезирующие Блокаторы кальциевых каналов
Действие на активность ферментов	Усиление или угнетение активности разных ферментов	Ингибиторы АПФ, Ингибиторы ЦОГ
Действие на транспортные системы (транспортные белки)	которые переносят вещества через клеточные мембраны	Симпатолитики, Ингибиторы протонной помпы слизистой оболочки желудка
Действие на проницаемость мембран клеток	Стабилизация или нарушение проницаемости клеточных мембран	Стероидные, НПВС, противоаллергические; противогрибковые препараты
Действие на функцию генов	Увеличение, уменьшение или выключение экспрессии генов, а также замена мутантного гена	В стадии фундаментальных исследований
Прямое химическое действие	Непосредственное химическое взаимодействие	Антидототерапия, Антацидные средства

Рецепторы – это активные группировки макромолекул субстратов, с которыми взаимодействует вещество.

Рецепторы специфические - это рецепторы, обеспечивающие проявление действия веществ.

ТИПЫ РЕЦЕПТОРОВ

Тип	Особенности	Пример
I	Осуществляют прямой контроль за функцией ионных каналов	Н-холинорецепторы, ГАМК-, глутаматные рецепторы
II	Опосредованно действуют через G-белки на ионные каналы или ферменты, которые регулируют образование вторичных передатчиков – цАМФ, цГМФ	Адренорецепторы, М-холинорецепторы, Нестероидные гормоны
III	Осуществляют прямой контроль за функцией эффекторного фермента.	Рецепторы инсулина, ряда факторов роста
IV	Внутриклеточные рецепторы, контролирующие транскрипцию ДНК	С такими рецепторами взаимодействуют стероидные и тиреоидные гормоны

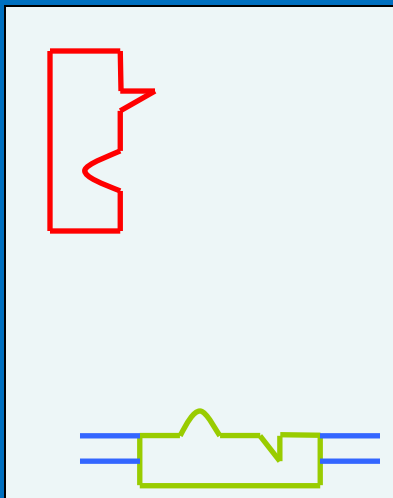
Связывание вещества с рецептором

ТИПЫ ВЗАИМОДЕЙСТВИЯ ВЕЩЕСТВА С РЕЦЕПТОРОМ

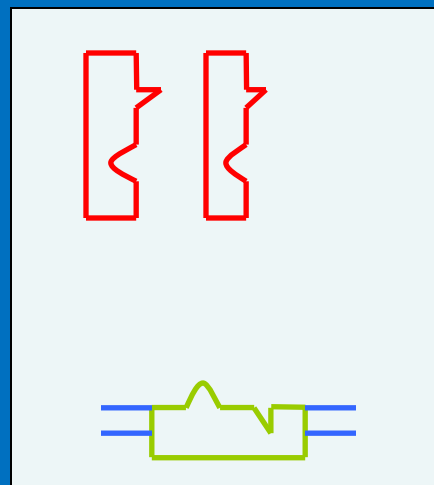
Тип взаимодействия	Прочность связи (ккал/моль)	Характеристика
Ковалентные	50-100	Образуются между двумя атомами за счет общей пары электронов. Обеспечивают необратимое связывание веществ.
Ионные	5	Возникают между группировками, несущими разноименные заряды (электростатическое взаимодействие)
Ион-дипольные	2-5	Близки по характеру к ионным связям.
Диполь-дипольные	1-3	
Водородные	2-5	Атом водорода способен связывать атомы кислорода, азота, серы, галогенов. Слабые связи, для их образования необходимо, чтобы молекулы находились друг от друга на расстоянии не более 0,3 нм
Ван-дер-ваальсовы	0,5	Образуются между двумя любыми атомами, если они находятся на расстоянии не более 0,2 нм. При увеличении расстояния эти связи ослабевают
Гидрофобные		Образуются при взаимодействии неполярных молекул в водной среде

Аффинитет (от лат. *affinis* – родственный) – способность вещества связываться с рецептором, в результате чего происходит образование комплекса «вещество-рецептор».

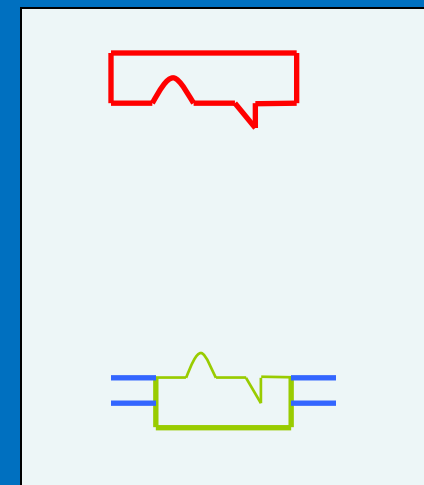
Внутренняя активность – способность вещества при взаимодействии с рецептором стимулировать его и таким образом вызывать определенные эффекты.



Ориентация молекулы ЛВ



Притяжение



Контактирование

АГОНИСТЫ (от греч. *agonistes* – соперник, *agon* – борьба) или **МИМЕТИКИ** – вещества, обладающие аффинитетом и внутренней активностью. При взаимодействии со специфическими рецепторами стимулируя их, вызывают изменение конформации рецепторов, в результате чего возникает цепь биохимических реакций и развивается фармакологический эффект.

Полные агонисты, взаимодействуя с рецепторами, вызывают максимально возможный эффект (обладают максимальной внутренней активностью).

Частичные агонисты при взаимодействии с рецептором вызывают эффект, меньший максимального (не обладают максимальной внутренней активностью).

Антагонисты (*от греч. antagonisma – соперничество, anti – против, agon – борьба*) или **блокаторы** - вещества, обладающие аффинитетом, но лишённые внутренней активности.

Агонисты-антагонисты — лекарственные вещества способны стимулировать один подтип рецепторов и блокировать другой. (буторфанол — антагонист μ -рецепторов и агонист κ -опиоидных рецепторов).

Дозирование лекарственных средств



Доза (от греч. *dosis* – порция)

– количество лекарственного вещества на один прием (обозначается как **разовая доза**).

=

Терапевтические дозы

Минимально действующая (пороговая) - доза вызывает минимальный терапевтический эффект. Обычно они в 2-3 раза меньше средней терапевтической.

Средняя терапевтическая – доза оказывает у большинства больных необходимое фармакологическое действие.

Разовая доза (*pro dosi*) – количество лекарственного вещества на один прием.

Суточная доза (*pro die*) – количество лекарственного вещества, которое больной принимает в течение суток.

Высшие терапевтические дозы – предельные дозы, превышение которых может привести к развитию токсических эффектов

Для ядовитых и сильнодействующих лекарственных препаратов в законодательном порядке установлены

высшие разовые и высшие суточные дозы.

=

Курсовая доза – при длительном применении лекарственных веществ указывается его доза на курс лечения.

Ударная доза – доза необходимая для быстрого создания высокой концентрации лекарственного вещества в организме.

Поддерживающая доза – после достижения терапевтического эффекта, назначают лекарственное вещество в той дозе, которая обеспечивала бы достигнутый эффект.

Токсическая доза – количество лекарственного вещества при введении которого в организм всегда развиваются токсические проявления.

Летальная доза – доза, вызывающая смертельный исход.

Широта терапевтического действия – диапазон доз от минимальной действующей до высшей терапевтической.

Чем больше диапазон, тем безопаснее лекарственное средство.

Зависимость фармакотерапевтического эффекта от свойств лекарственных средств и условий их применения

Факторы	Характеристика
1. Свойства ЛС	<ul style="list-style-type: none">- химическая структура- физико-химические свойства- дозы и концентрация- лекарственная форма и особенности ее технологии- режим применения (количество приемов в сутки, интервалы между ними)
2. Состояние организма и его индивидуальные особенности	<ul style="list-style-type: none">- пол- возраст- вес- физиологические особенности (беременность, лактация)- генетические факторы- этнический фактор- степень тяжести основного и сопутствующего заболевания- аллергический статус- вредные привычки
3. Внешние факторы	<ul style="list-style-type: none">- климат- экология и условия труда- суточные и сезонные ритмы- проведенная врачом терапия (психотерапевтическое действие лекарств, полипрагмазия, ятрогенное заболевание)

Хронофармакология

раздел хронобиологии, изучающая периодические изменения активности ЛВ в зависимости от времени введения и влияния ЛВ на биологические ритмы организма

Биологические ритмы – периодически повторяющиеся изменения характера и интенсивности биологических процессов.

Биологический ритм состоит :

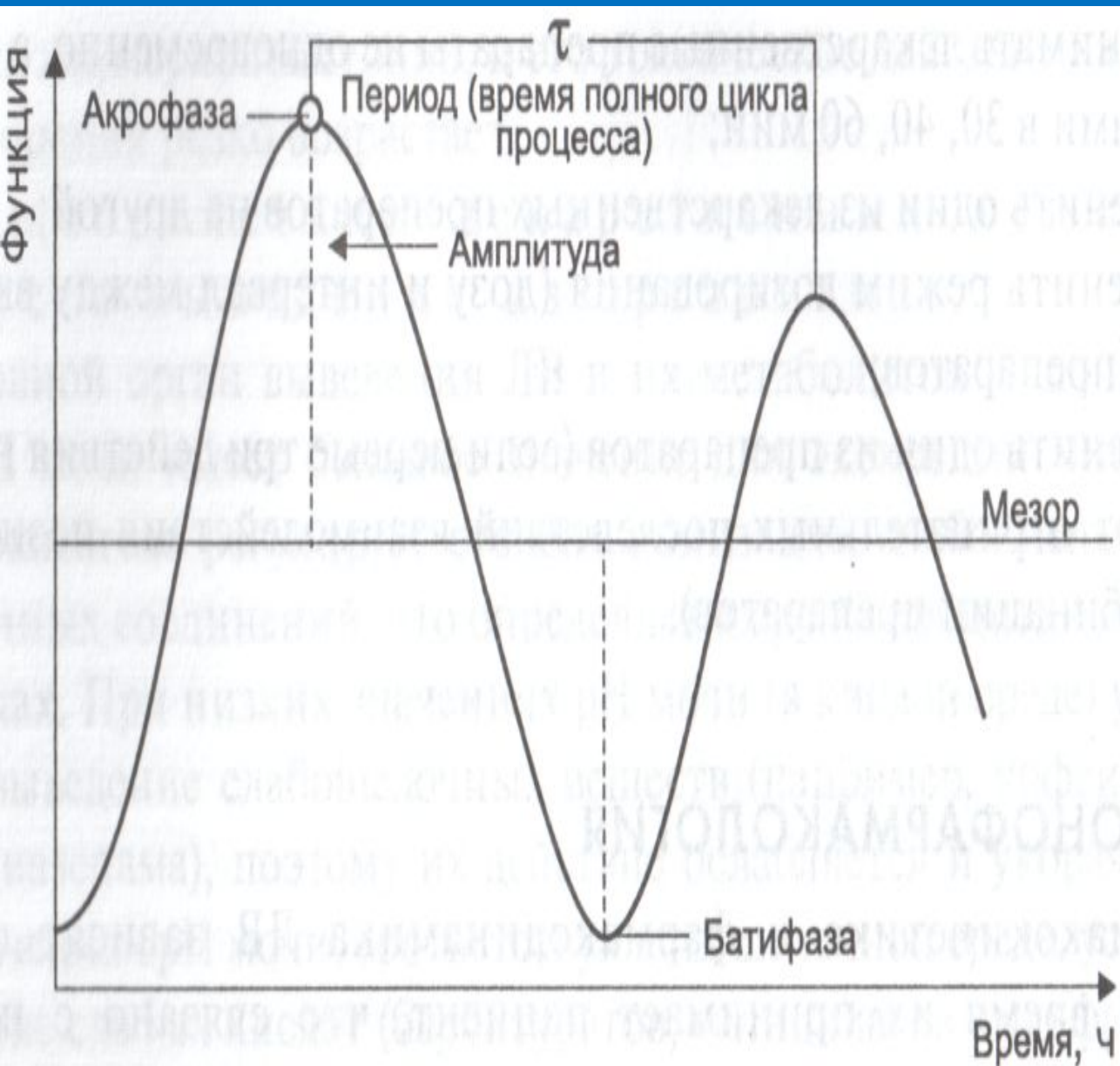
Акрофаза - время, когда исследуемая функция достигает своих максимальных значений.

Батифаза – время, когда исследуемая функция достигает своих минимальных значений.

Амплитуда – степень отклонения исследуемого показателя в обе стороны от среднего значения

Мезор – среднее значение исследуемого показателя в течении суток

Хронофармакология



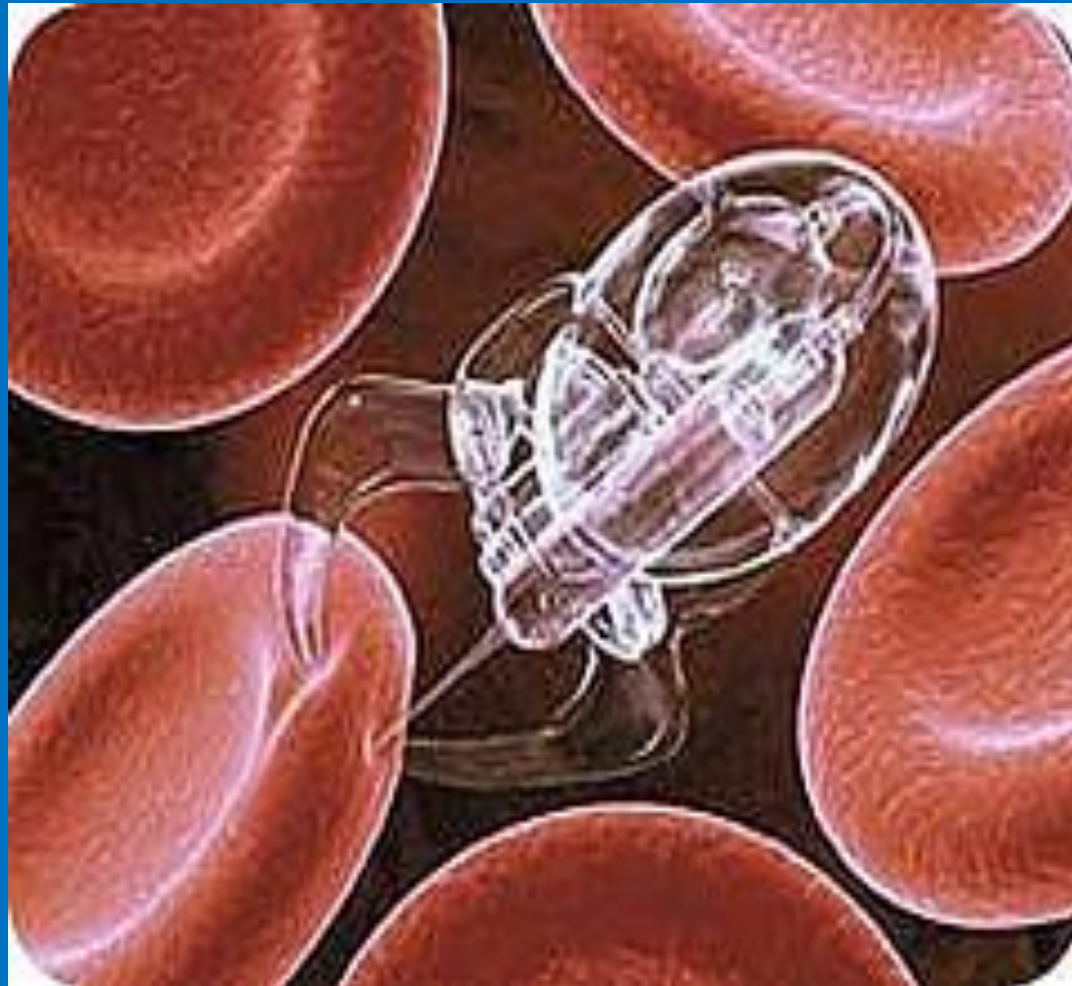
Циркадианная система здорового человека (по Ф. Халбергу)

=

Показатели	Акрофаза (время максимальных значений, ч)
Температура	16-18
Пульс	15-16
Частота дыхания	13-15
АД (систолическое)	15-18
Клетки крови	
Эритроциты	11-12
Лейкоциты	21-23
Т-лимфоциты	0-1
В-лимфоциты	4-5
Гормоны плазма крови	
Кортизол	8-11
цАМФ	8-11
Ренин	18
Тестостерон	8-9
Тироксин	14-15

НАНОТЕХНОЛОГИИ

=

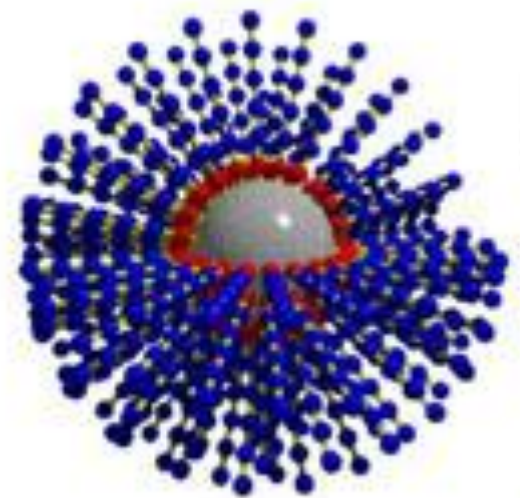
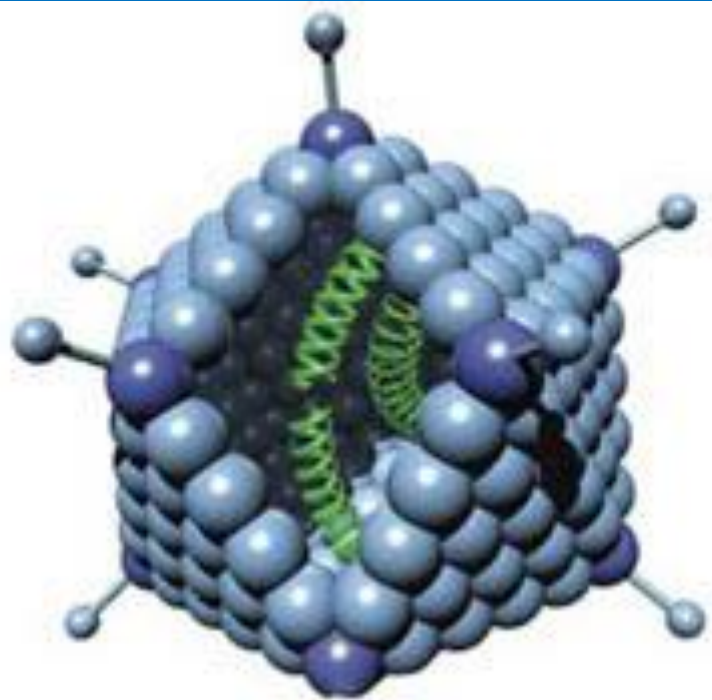


НАНОТЕХНОЛОГИИ В ФАРМАКОЛОГИИ

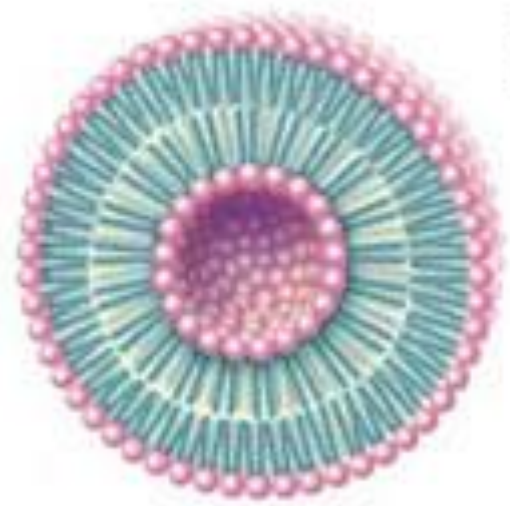
- НАНОТЕХНОЛОГИИ ОПЕРИРУЮТ С
ОБЪЕКТАМИ
НАНОМЕТРИЧЕСКОГО РАЗМЕРА (ОТ
ГРЕЧ. NANNOS –»КАРЛИК»)
НАЗЫВАЮТСЯ НАНОТЕХНОЛОГИЯМИ.
- ЭТИ ОБЪЕКТЫ ИСЧИСЛЯЮТСЯ
МИЛЛИАРДНЫМИ ДОЛЯМИ МЕТРА 10^{-9} .

ОБЛАСТИ ПРИМЕНЕНИЯ НАНОТЕХНОЛОГИЙ

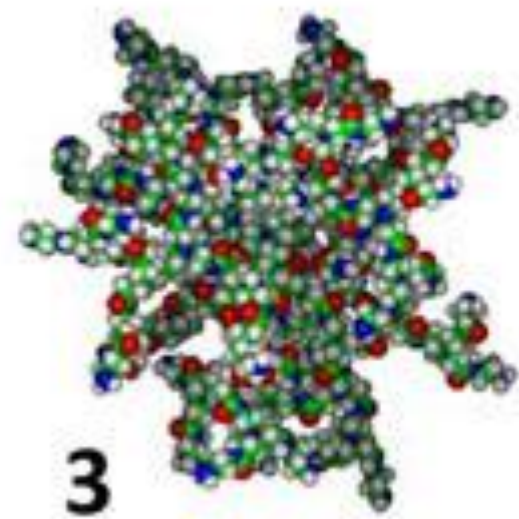
- 1. АНАЛИТИЧЕСКИЕ НАНОТЕХНОЛОГИИ
ДЛЯ ДИАГНОСТИКИ.**
- 2. НАНОТЕХНОЛОГИИ ДЛЯ ТРАНСПОРТА
ЛЕКАРСТВ.**
- 3. НАНОМАТЕРИАЛЫ.**
- 4. НАНОРОБОТЫ В МЕДИЦИНЕ.**



2



1



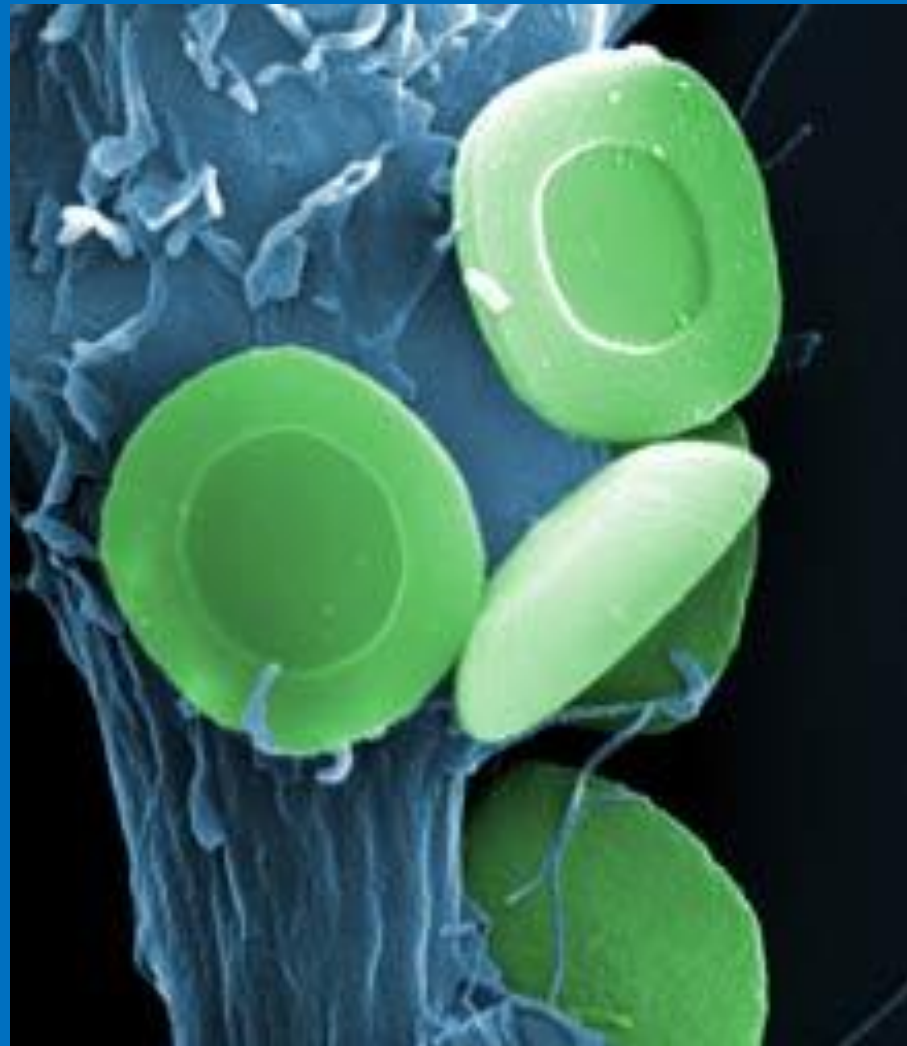
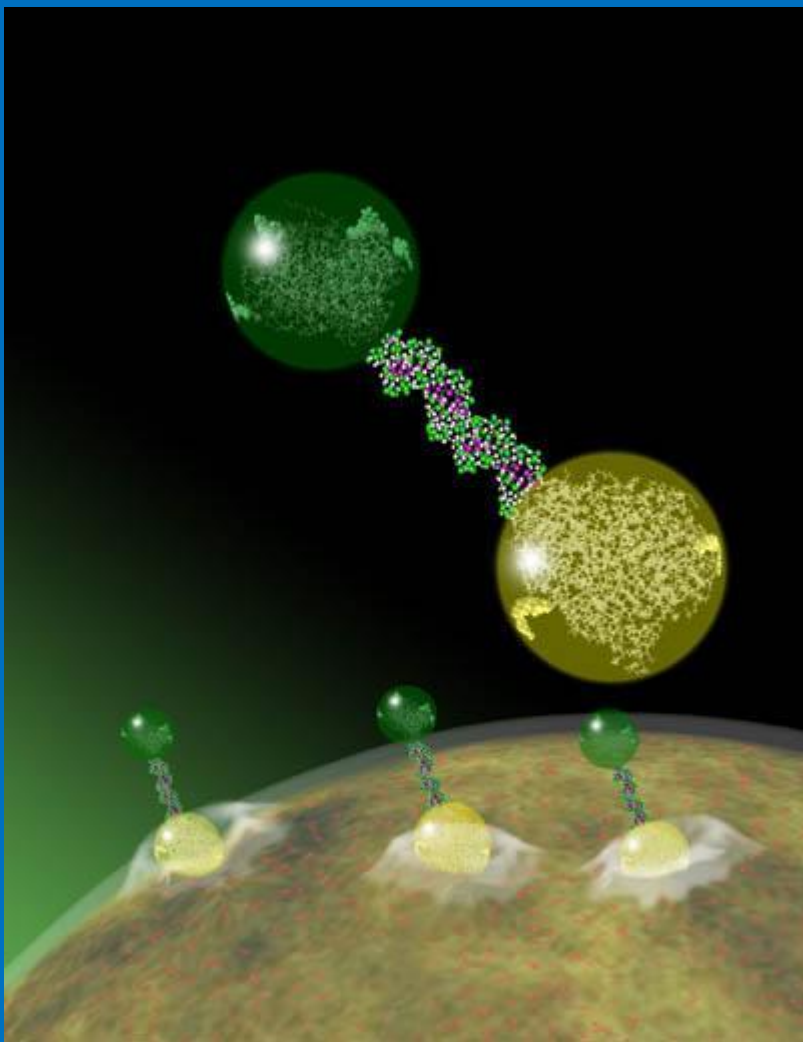
3



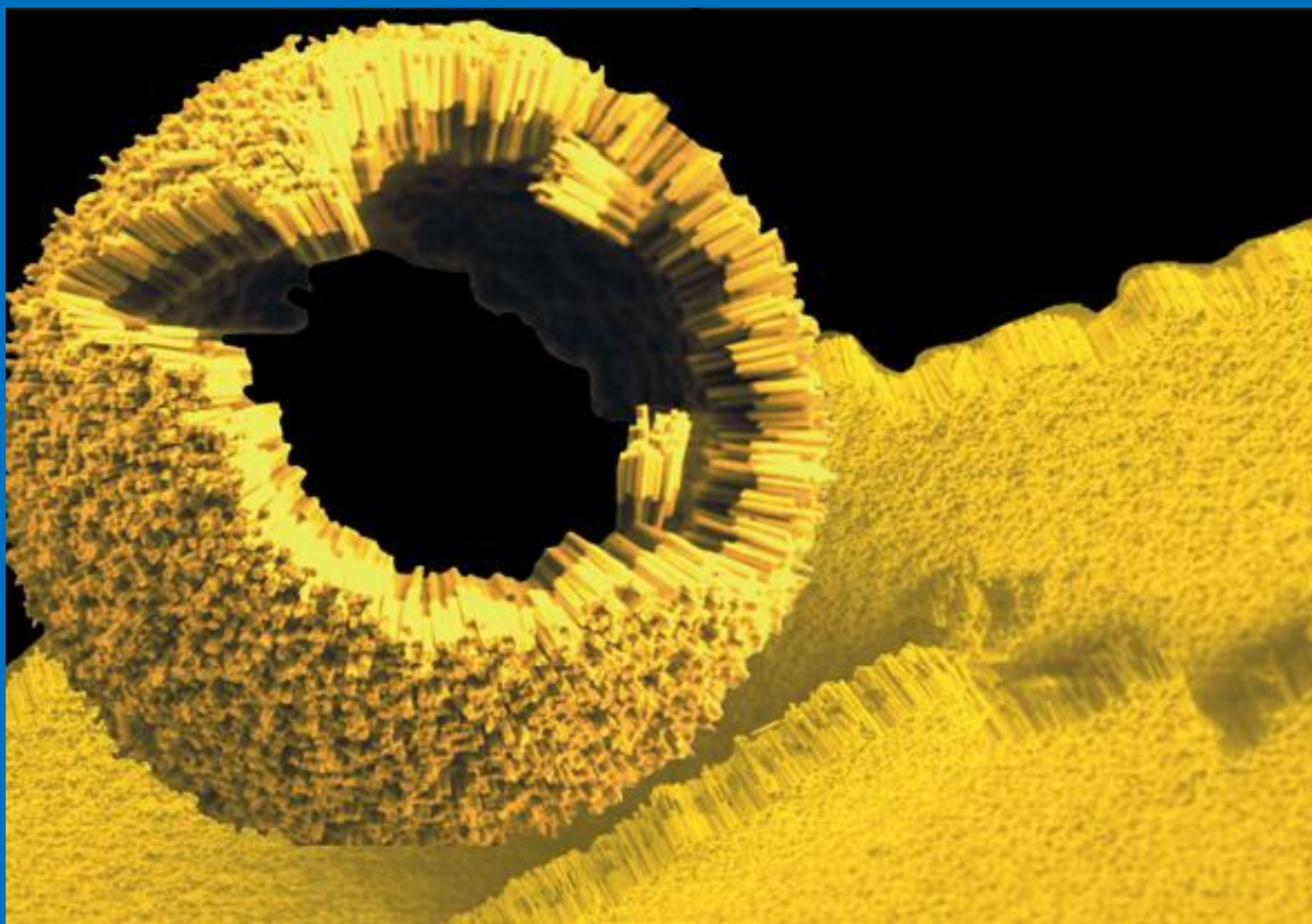
4

ТРАНСПОРТНЫЕ СВОЙСТВА НАНОЧАСТИЦ

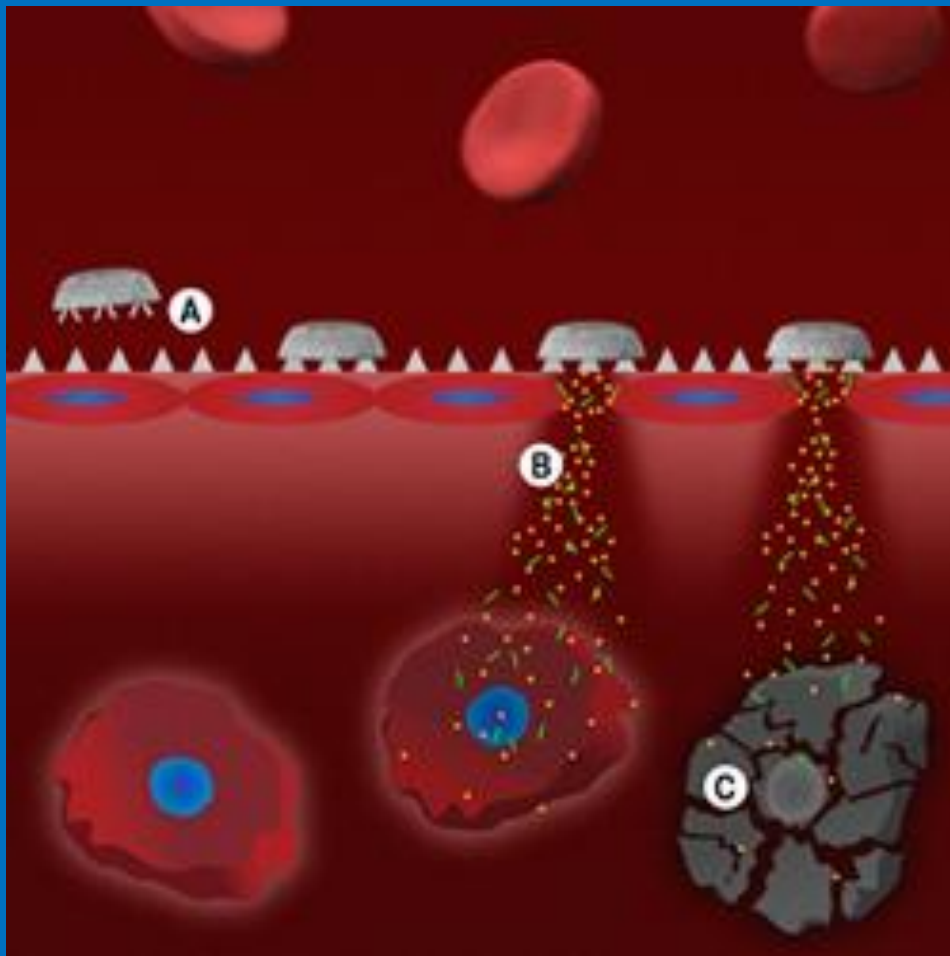
- 1. НЕОРГАНИЧЕСКИЕ НАНОЧАСТИЦЫ
(ЗОЛОТЫЕ, СИЛИКАТНЫЕ, МАГНИТНЫЕ И ДР.)**
- 2. ОРГАНИЧЕСКИЕ (НА ОСНОВЕ
ПОЛИСАХАРИДОВ, ПОЛИАКРИЛАТОВ И ДР.)**
- 3. ЛИПОСОМЫ И ПОЛИМЕРНЫЕ
НАНОЧАСТИЦЫ**
- 4. ПОЛИМЕРНЫЕ МИЦЕЛЛЫ**
- 5. АКТИВНЫЕ НАНОКРИСТАЛЛЫ**



- Целевая доставка лекарства
- Микроскопические диски из пористого кремния для доставки противоопухолевых средств



«золотой» полимер – потенциальный носитель лекарственных препаратов

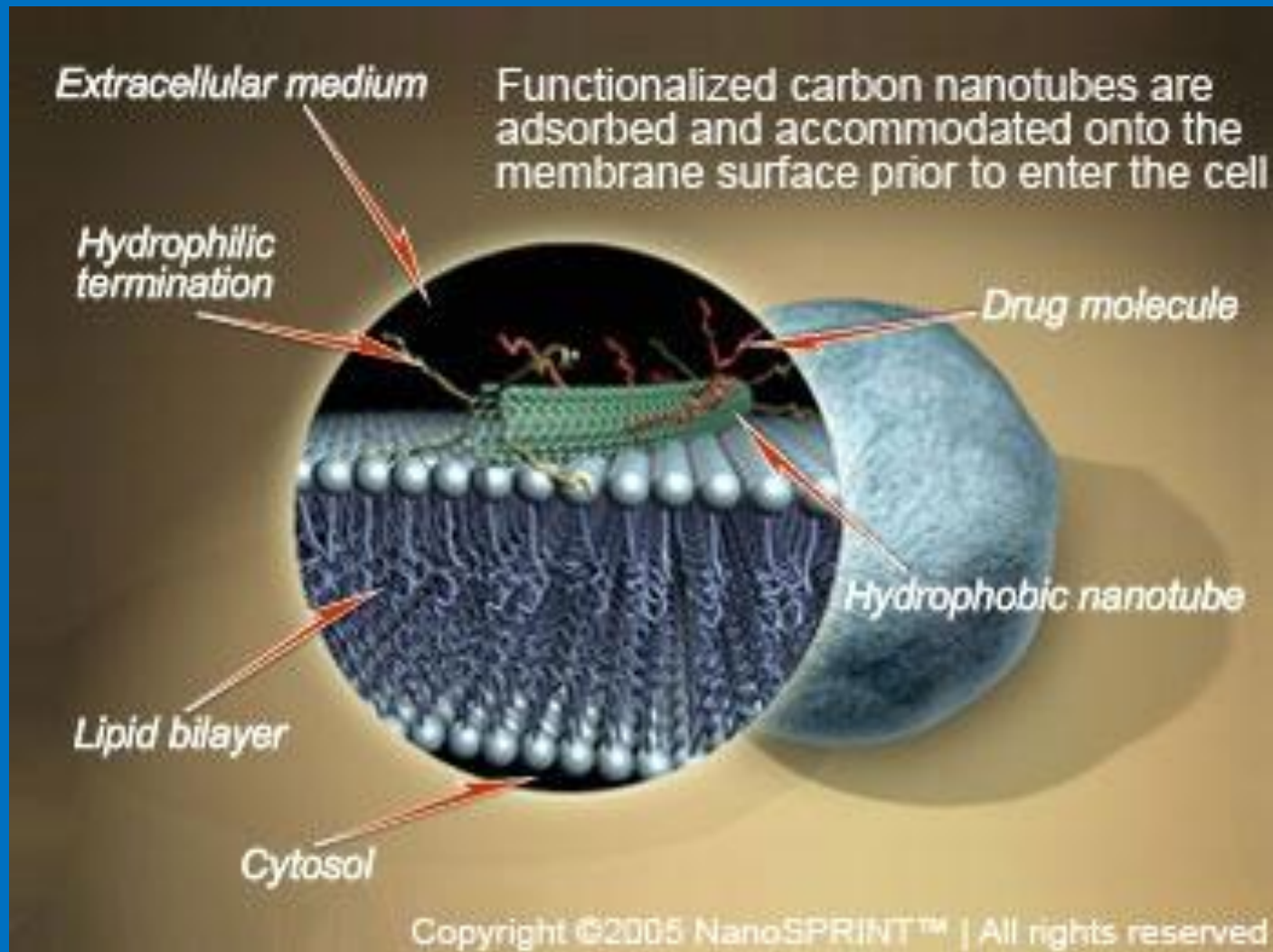


Многоуровневая система доставки препарата

На рисунке финальная стадия, прибытие «нанотранспорта»

А - приземление
В - проникновение
С - целевая доставка к опухолевой ткани

ВЗАИМОДЕЙСТВИЕ НАНОЧАСТИЦ С КЛЕТКОЙ



ПУТИ ИСПОЛЬЗОВАНИЯ НАНОЧАСТИЦ ДЛЯ СОЗДАНИЯ ЛЕКАРСТВ

1. ЛИПОСОМЫ (МУЛЬТИЛАМЕНАРНЫЕ ДО 10 МКМ И СОСТОЯЩИЕ ИЗ 1 ЛАМЕЛЫ -20-50 НМ (ПЛАСТИНКИ) – ПРЕПАРАТ ЦЕЛИКС.
2. НАНОСФЕРЫ, НА КОТОРЫХ РАПРЕДЕЛЯЕТСЯ АКТИВНОЕ ВЕЩЕСТВО – ПРЕПАРАТ ПЕГАСИС (ЛЕЧ. ГЕПАТИТА С).
3. НАНОКАПСУЛЫ СОСТОЯЩИЕ ИЗ ПОЛИМЕРНОЙ ОБОЛОЧКИ, ОХВАТЫВАЮЩЕЙ ПОЛОСТЬ С ЖИДКОСТЬЮ – ПРЕПАРАТ НЕЙЛАСТА ДЛЯ ЛЕЧЕНИЯ НЕЙТРОПЕНИИ.
4. АКТИВНЫЕ НАНОКРИСТАЛЛЫ (200-600 НМ) В ВИДЕ СУСПЕНЗИИ.
5. ДЕНДРИМЕРЫ (ДЕРЕВО) РАЗВЕРТВЛЁННЫЕ ДО РАЗМЕРОВ МЕЛКИХ ПРОТЕИНОВ, НА НИХ РАСПОЛАГАЕТСЯ ДЕЙСТВУЮЩЕЕ ВЕЩЕСТВО, ПРИМЕР – ВИВИГЕЛЬ, ДЛЯ ЛЕЧЕНИЯ СПИДА.

НОВЫЕ ЛЕКАРСТВЕННЫЕ ФОРМЫ

**ПРЕДНАЗНАЧЕНЫ ДЛЯ КОНТРОЛИРУЕМОЙ
ДОСТАВКИ ЛЕКАРСТВЕННОГО
ВЕЩЕСТВА В ОПРЕДЕЛЁННЫЕ УЧАСТКИ
ОРГАНИЗМА С ЦЕЛЮ УПРАВЛЕНИЯ
ТЕРАПЕВТИЧЕСКИМ ЭФФЕКТОМ**

ЗАДАЧИ СОЗДАНИЯ НОВЫХ СИСТЕМ И СРЕДСТВ ДОСТАВКИ ЛЕКАРСТВ

- 1.ПОВЫШЕНИЕ БИОДОСТУПНОСТИ**
- 2.УВЕЛИЧЕНИЕ ДЛИТЕЛЬНОСТИ ДЕЙСТВИЯ**
- 3. ЦЕЛЕНАПРАВЛЕННАЯ ДОСТАВКА К ФАРМАКОЛОГИЧЕСКОЙ МИШЕНИ.**

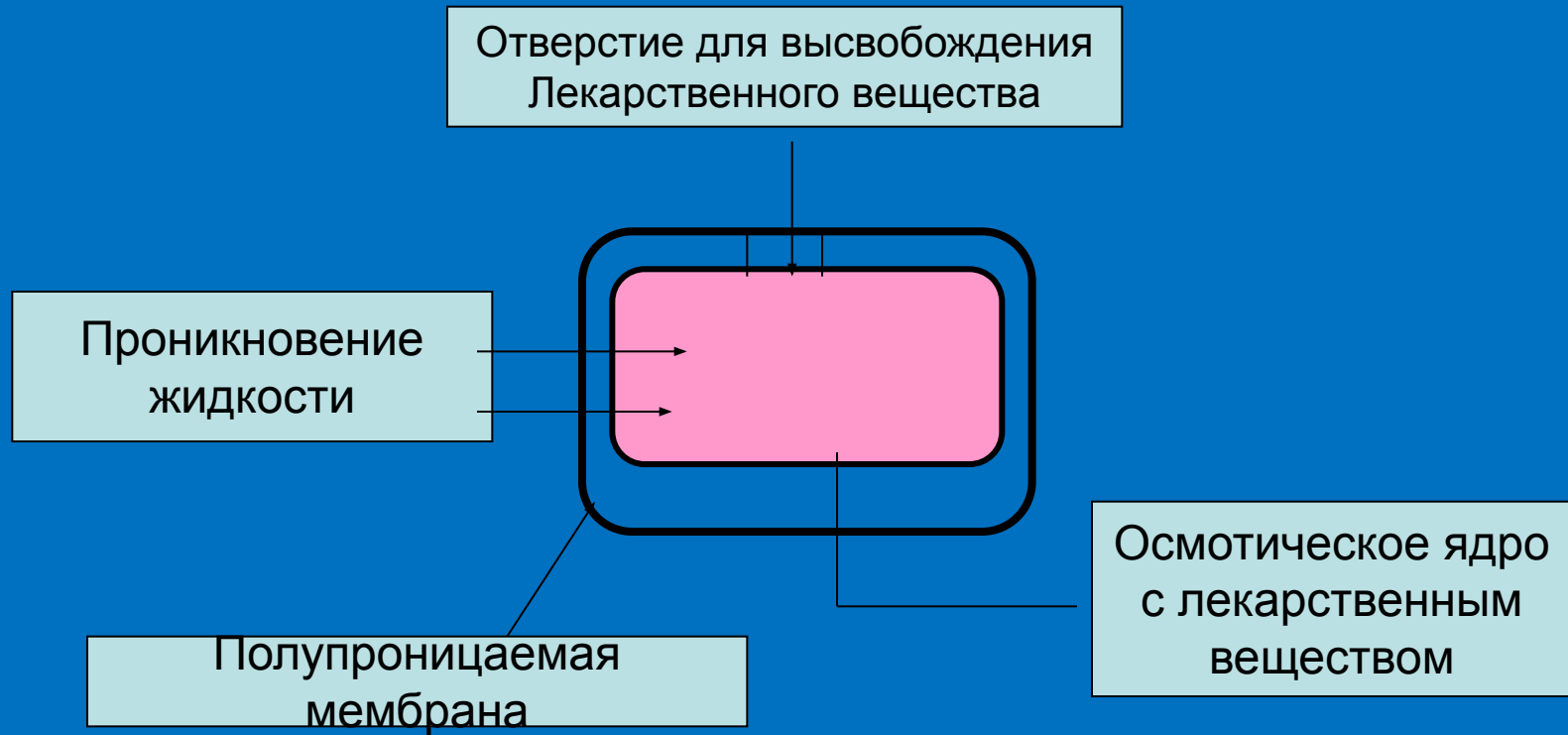
ВИДЫ ПЕРОРАЛЬНЫХ ЛЕКАРСТВЕННЫХ ФОРМ С МОДИФИЦИРОВАННЫМ ВЫСВОБОЖДЕНИЕМ

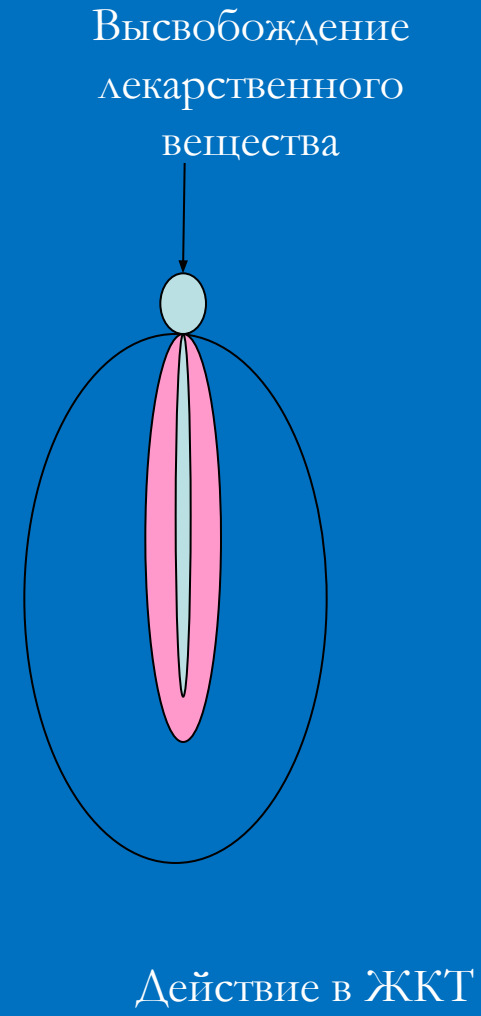
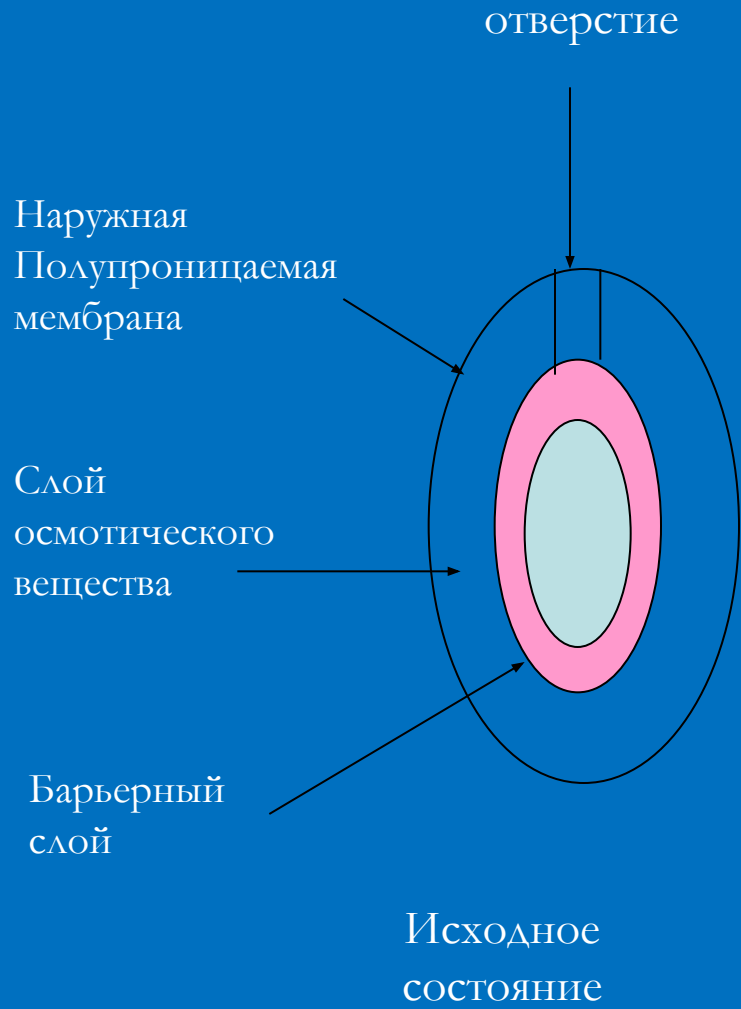
- 1. УЛУЧШАЮЩИЕ РАСТВОРИМОСТЬ,
ВСАСЫВАНИЕ, ПОВЫШАЮЩИЕ
БИОДОСТУПНОСТЬ**
- 2. С КОНТРОЛИРУЕМЫМ ВЫСВОБОЖДЕНИЕМ
Л. В.**
- 3. С ПУЛЬСИРУЮЩИМ ИЛИ ОТСРОЧЕННЫМ
ВЫСВОБОЖДЕНИЕМ Л.В.**
- 4. С ЦЕЛЕНАПРАВЛЕННЫМ ВЫСВОБОЖДЕНИЕМ
Л.В. В РАЗНЫХ ОТДЕЛАХ ЖКТ.**

ТЕХНОЛОГИИ МОДИФИЦИРОВАННОГО ВЫСВОБОЖДЕНИЯ

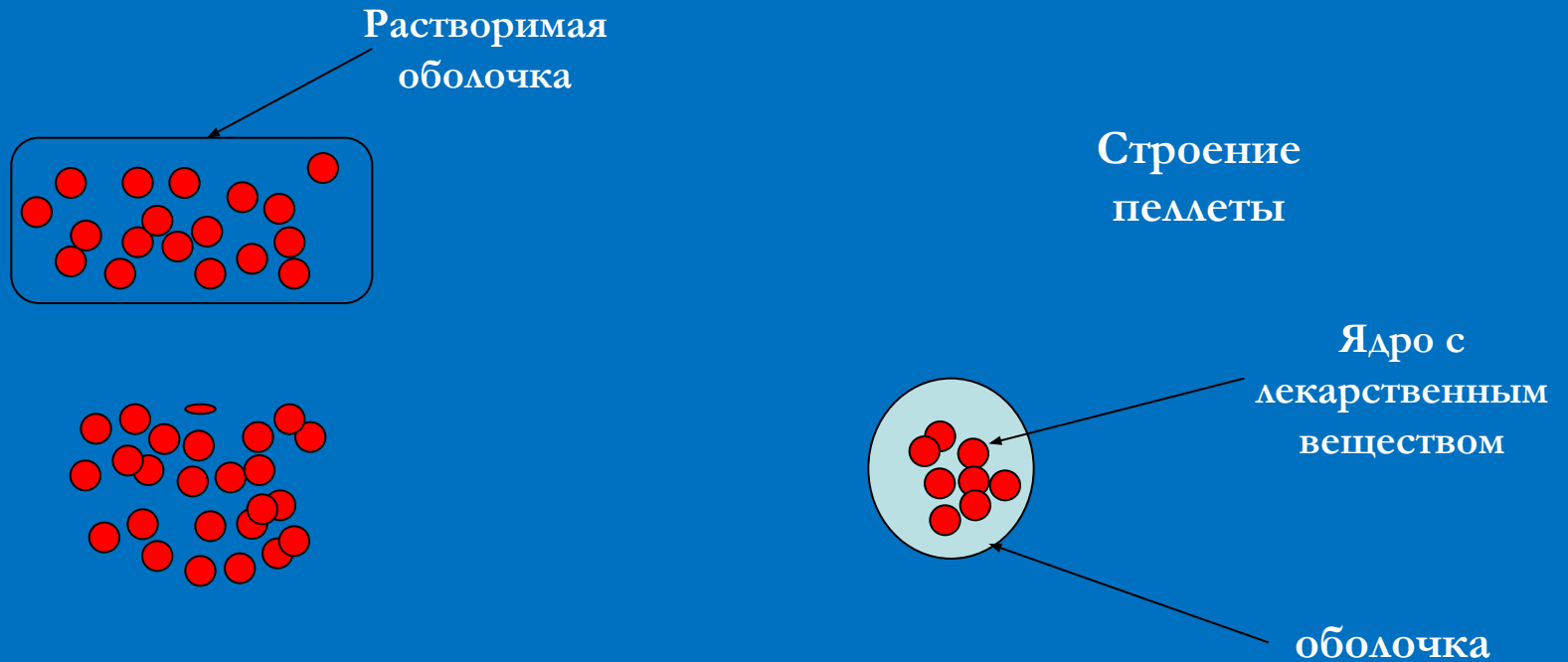
- 1. МАТРИКСНЫЕ ТАБЛЕТКИ**
- 2. ОСМОТИЧЕСКИЕ СИСТЕМЫ**
- 3. РЕЗЕРВУАРНЫЕ СИСТЕМЫ С
ДОЗИРУЮЩИМИ ОБОЛОЧКАМИ**
- 4. МНОЖЕСТВЕННЫЕ МИКРОГРАНУЛЫ
(ПИЛЛЕТЫ)**

СХЕМА СТРОЕНИЯ ТАБЛЕТКИ ОСМОТИЧЕСКОГО ДЕЙСТВИЯ

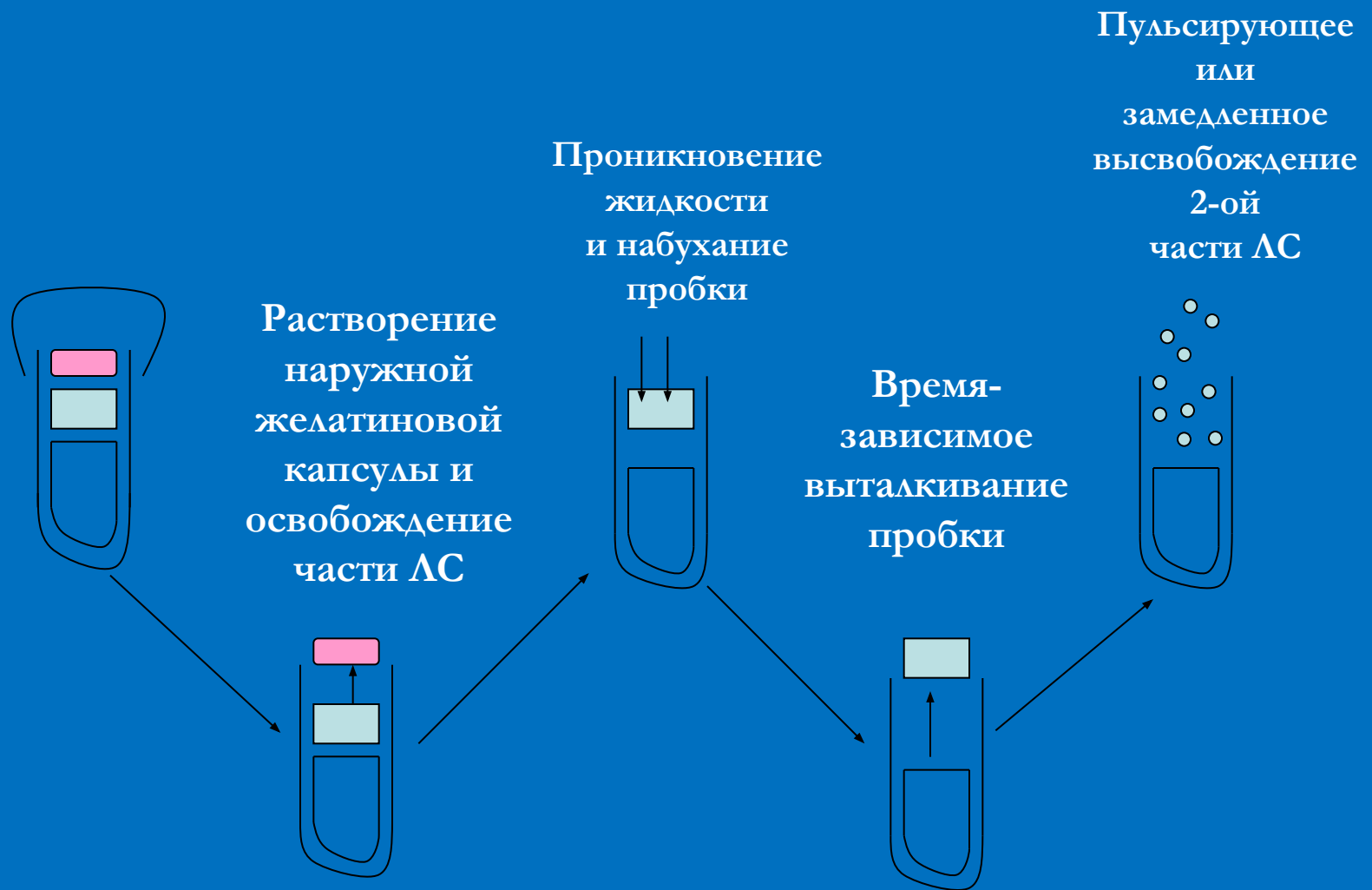




СТРОЕНИЕ ТАБЛЕТКИ С СИСТЕМОЙ МНОЖЕСТВЕННЫХ ПЕЛЛЕТ



МЕТОПРОЛОЛ, НИФЕДИПИН, ВЕРАПАМИЛ, ДИЛТИАЗЕМ И ДР.

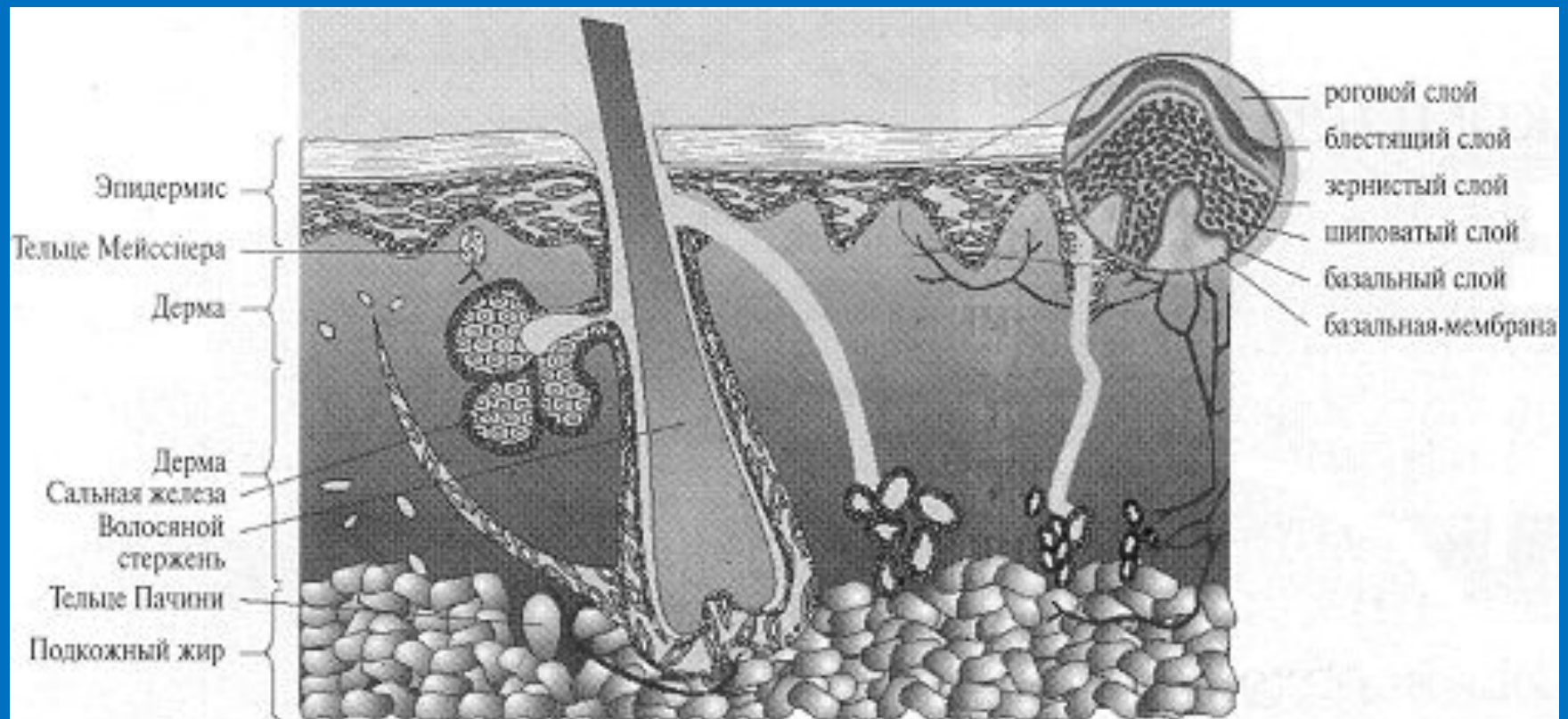


**МЕХАНИЗМ ДЕЙСТВИЯ ПЕРОРАЛЬНОЙ
ЛЕКАРСТВЕННОЙ ФОРМЫ С ПУЛЬСИРУЮЩИМ
ВЫСВОБОЖДЕНИЕМ**

ТРАНСДЕРМАЛЬНЫЕ ТЕРАПЕВТИЧЕСКИЕ СИСТЕМЫ

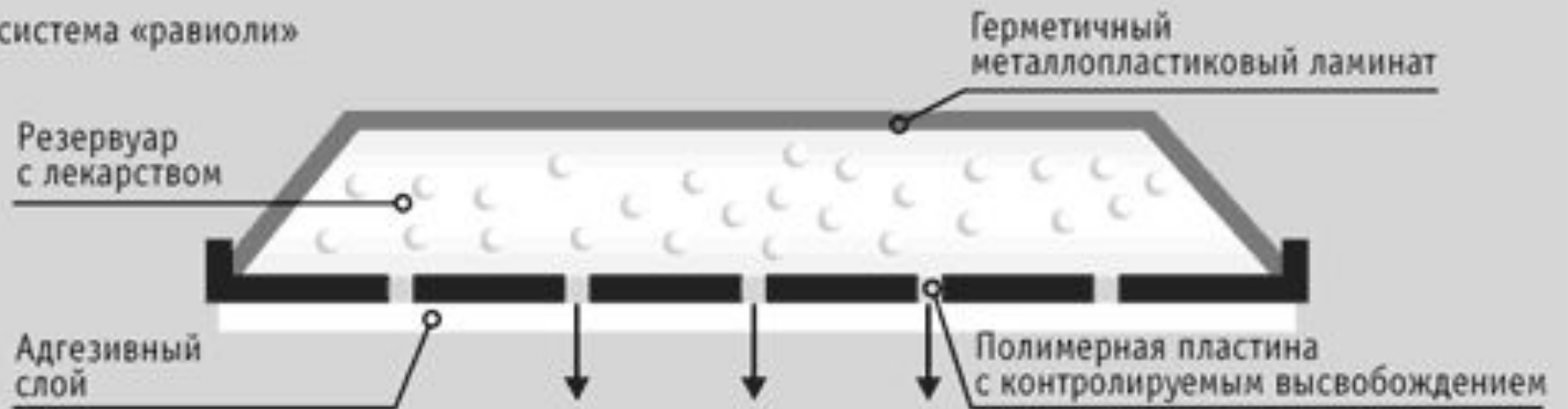
- ЭТО СПЕЦИАЛЬНАЯ СЛОЖНАЯ
ЛЕКАРСТВЕННАЯ ФОРМА,
ПРЕДНАЗНАЧЕННАЯ ДЛЯ
ВВЕДЕНИЯ ЛЕКАРСТВ ЧЕРЕЗ
КОЖУ БЕЗ ИНЪЕКЦИЙ.**

СТРОЕНИЕ КОЖИ

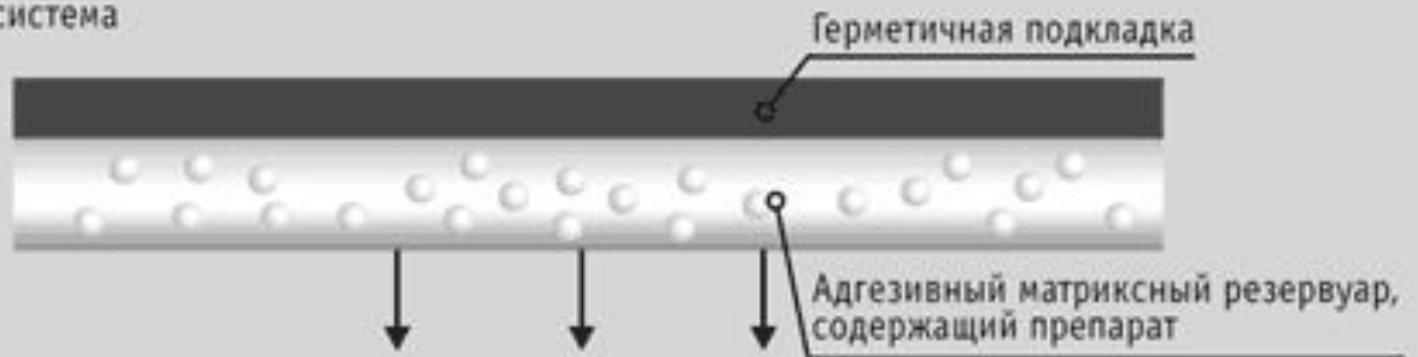


- ТРУДНОПРОХОДИМА ДЛЯ ЛЕКАРСТВ

а) система «равиоли»



б) матричная система



● ВИДЫ ТТС

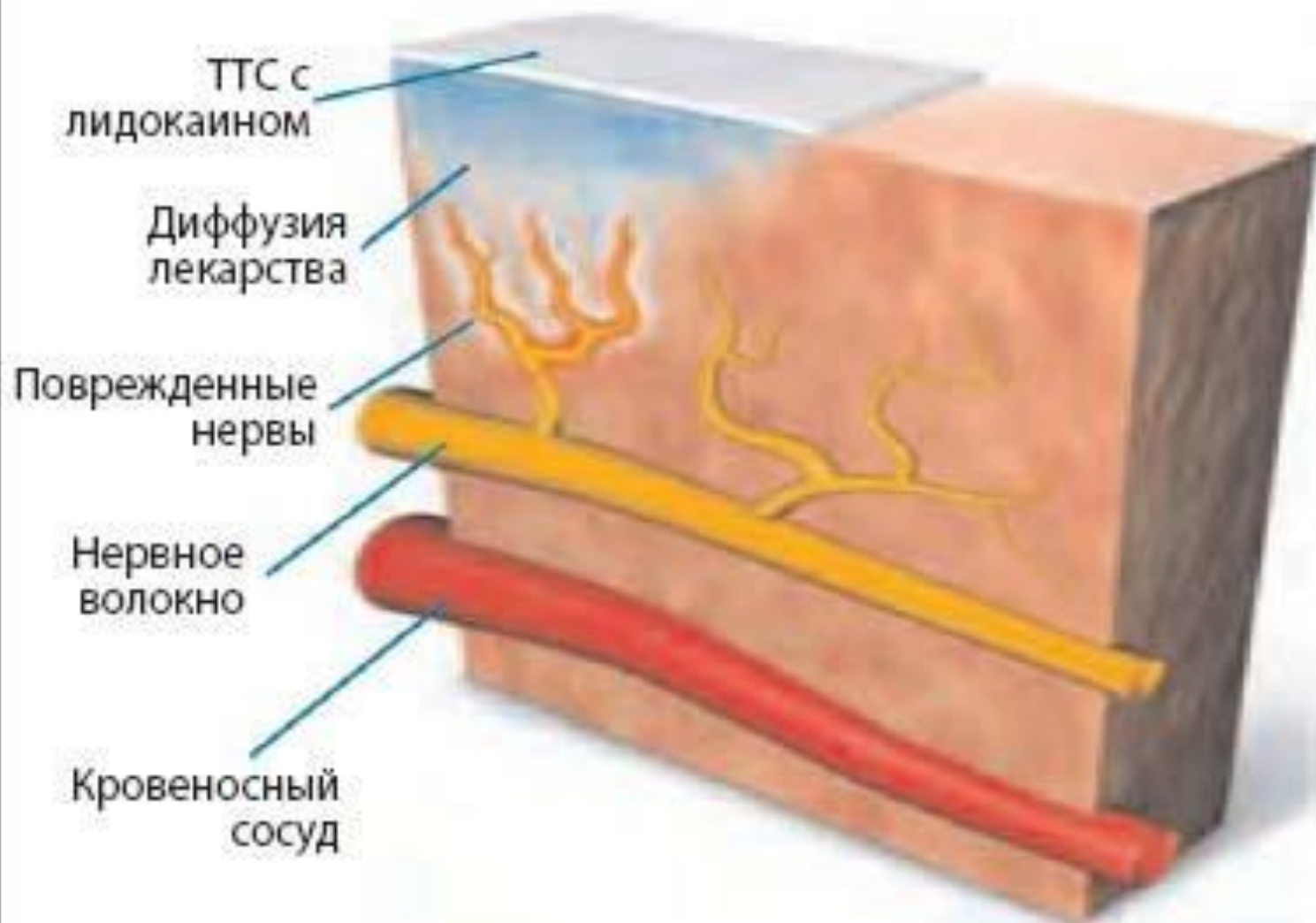


Рис. 1. Действие ТТС с 5% лидокаином при постгерпетической невралгии

СОВРЕМЕННЫЕ ТТС

1. НИКОТИНЕЛ (НИКОТИН),
2. НИТРО-ДУР (НИТРОГЛИЦЕРИН),
3. ДЕПОНИТ (НИТРОГЛИЦЕРИН),
4. ДЮРОГЕЗИК (ФЕНТАНИЛ),
5. КЛИМАРА (ЭСТРАДИЛ),
6. ТРАНСДЕРМ СКОП (СКОПОЛАМИН),
7. ТЕСТОДЕРМ (ТЕСТОСТЕРОН)

•Что включает понятие «фармакокинетика»?

- A. Всасывание лекарственных веществ
- B. Распределение лекарственных веществ в организме
- C. Взаимодействие лекарственных веществ с рецепторами
- D. Взаимодействие лекарственных веществ с ионными каналами
- E. Элиминацию лекарственных веществ

Какие вещества легче проникают через мембрану клеток ?

- A. Липофильные
- B. Липофобные
- C. Ионизированные
- D. Неионизированные
- E. Неполярные

Какой из указанных параметров является обязательным для быстрого проникновения лекарственного вещества через гематоэнцефалический барьер ?

- A. Длительный период полувыведения**
- B. Высокая гидрофильность**
- C. Стойкая связь с белками**
- D. Ионизированное состояние**
- E. Высокая липофильность**

Для создания эффективной концентрации лекарственного вещества в организме необходимо вводить терапевтическую дозу через определенные промежутки времени. Укажите фармакокинетический критерий, который необходимо учитывать при определении интервала введения лекарственного средства:

- A. Широта терапевтического действия**
- B. Константа элиминации**
- C. Период полуабсорбции препарата**
- D. Степень связывания с белками крови**
- E. Период полувыведения**

=



СПАСИБО ЗА ВНИМАНИЕ!