

Общая фармакология

Кафедра фармакологии ДГМА

Профессор Ш.М. Омаров
2013 г.

Разделы фармакологии

- **Фармакокинетика** – судьба лекарства в организме или действие организма на лекарство.
- **Фармакодинамика** – действие лекарства на живой организм.
- **Общая фармакология** изучает общие закономерности фармакокинетики и фармакодинамики или взаимодействие лекарства с живым организмом.

Вопросы фармакокинетики

- Всасывание
- Распределение
- Биотрансформация
- Связь с белками
- Экскреция

Всасывание

- Это процесс поступления лекарства из места введения в кровь.
- Зависит от:
 - Пути введения
 - Лекарственной формы
 - Растворимости препарата в липидах
 - Скорости кровотока в месте введения

Механизмы всасывания

- **Пассивная диффузия** происходит по градиенту концентрации лекарств – из зоны с большей в зону с меньшей концентрацией
 - растворение липофильных (жирорастворимых) веществ в липидном бислое мембран клеток,
 - фильтрация гидрофильных (водорастворимых) веществ через поры клеточной мембраны.
- **Активный транспорт** происходит против градиента концентрации – в сторону большей концентрации – при участии белков-переносчиков.
- **Пиноцитоз** – инвагинация клеточной мембраны с образованием вакуоли, содержащей высокомолекулярного лекарства.

Параметры всасывания

- **Всасывание** – доля дозы введенного вещества, дошедшая до портальной крови.
Всасываемость – способность вещества проникать через кишечную стенку в кровь.
- **Биодоступность (биоусвояемость)** – доля лекарства, дошедшая до артериальной крови.
Биодоступность – способность лекарства преодолевать барьеры кишечной стенки и печени.

Пути введения лекарств

- **Энтеральный**

- Внутрь (per os) - оральный
- Сублингвальный (под язык)
- Трансбуккальный (за щеку)
- Ректальный (per rectum)

- **Парентеральный**

- Подкожный
- Внутримышечный
- Внутривенный
- Внутривенный
- Внутривенный
- Внутривенный
- Субарахноидальный или интратекальный
- Ингаляционный
- Трансдермальный (местный, электрофорез, фонофорез)
- В конъюнктиву, нос или ухо

Распределение лекарств в организме

- **Распределение** – способность лекарства проходить через биологические барьеры (стенка капилляров, кишечная стенка, печеночный, гематоэнцефалический, плацентарный барьеры).
- **Объем распределения** – объем жидких сред организма, в котором могла бы распределяться вся введенная доза, чтобы создать концентрацию, равную концентрации в плазме крови.
- При связи более 90% лекарства с белками наступает **депонирование** лекарства в организме. Депо может быть внеклеточным (связь с белками плазмы крови) или клеточным (связь с внутриклеточными белками).

Биотрансформация

- Это метаболизм (химические реакции) лекарств, при котором из липофильных веществ синтезируются гидрофильные (полярные) вещества.
- Типы реакций метаболизма
 - **Несинтетические**: микросомальные (в печени) и немикросомальные (в печени, плазме и других тканях) – окисление, восстановление и гидролиз.
 - **Синтетические**: конъюгация молекулы вещества с эндогенными субстратами (глюкуроновая кислота, сульфаты, глицин, глутатион, метильные группы и вода)

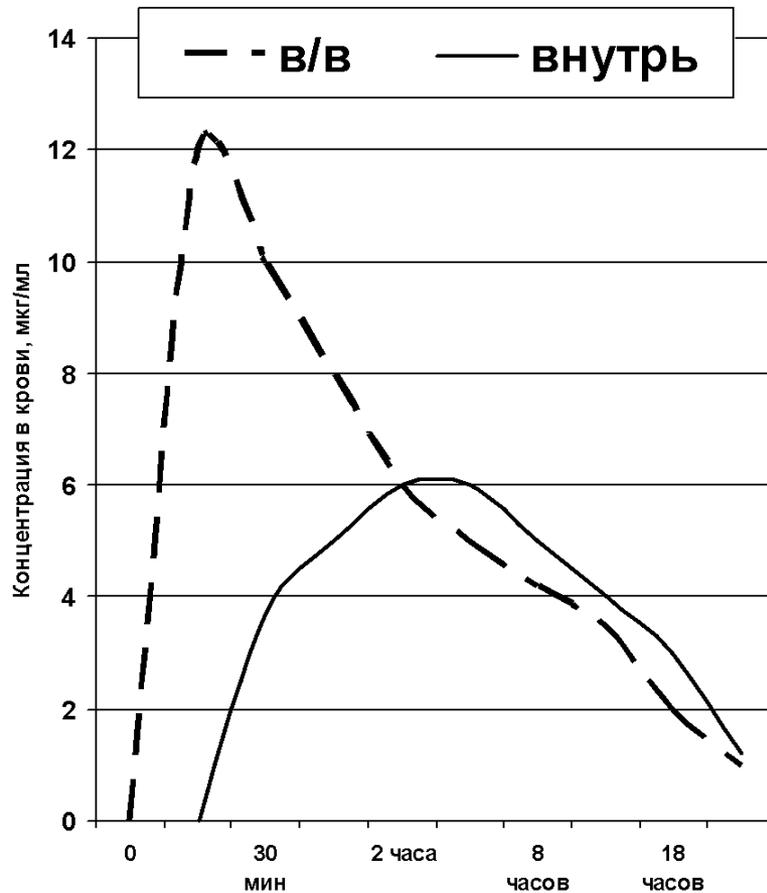
Элиминация

- Это выведение лекарства из организма.
- **Пути элиминации:**
 - Почечный: фильтрация и экскреция (секреция почечными канальцами) водорастворимых веществ;
 - С желчью липофильных веществ;
 - С выдыхаемым воздухом;
 - С потом;
 - Со слюной, слезной жидкостью.
- **Период полувыведения** (полужизни, полуэлиминации) – время, необходимое для снижения концентрации вещества в плазме крови на 50%.
- **Клиренс** – скорость очищения плазмы крови от вещества. Выделяют общий, печеночный и почечный.

Моделирование фармакокинетических процессов

- Измерение концентрации лекарства в биологических средах (кровь, моча, слезь, молоко и т.д.) в определенные моменты времени. На основании полученных данных строится график фармакокинетического профиля (**кривая «концентрация-время»**).
- Для математического моделирования фармакокинетических процессов организм представляют в виде нескольких **камер**, ограниченных проницаемой мембраной.

Динамика концентрации лекарства в крови при внутривенном и пероральном введении



- Фармакокинетика периндоприла
 - Лекарственная форма – пролекарство
 - Липофильность – умеренная
 - Биодоступность – 65-70%
 - Связь с белками 20-30%
 - Период полужизни $T_{1/2} = 30$ ч
 - Метаболизм – в печени с образованием активного метаболита периндоприлата
 - Элиминация – почечный (до 70% в неактивном виде)

Двухкамерная модель фармакокинетики

*Место введения
препарата*

Кровь
(центральная камера)

Ткани
(периферическая
камера)

Элиминация

Фармакодинамика

- **биологические эффекты:**
 - Первичные эффекты (действие на циторецепторы)
 - Вторичные эффекты (изменение метаболизма и функций клеток и органов)
- **локализация действия**
- **механизм действия лекарств**

Циторецепторы

(греч. kytos – сосуд, клетка, лат. recipere – получать)

Циторецепторы имеют структуру белков: липопротеинов, гликопротеинов, металлопротеинов, нуклеопротеинов.

Рецепторную функцию выполняют ферменты, транспортные белки, структурные белки.

В структуре рецептора присутствуют домены для связывания лигандов (лекарств) и эффекторный домен.

Связи лекарства с циторецептором может быть

- непрочными (обратимыми): вандервальсовы, ионные, водородные, дипольные;
- необратимыми: ковалентные (токсины).

Аффинитет (лат. affinis – родственный)

- **Аффинитет** (сродство) определяется способностью образовать комплекс с циторецепторами.
- **Внутренняя активность** приводит к появлению клеточного ответа.
- В зависимости от аффинитета и внутренней активности лекарства разделяют на 2 группы:
 - **Агонисты** (греч. agonistes – соперник, agon – борьба) – вещества с умеренным аффинитетом и высокой внутренней активностью. **Полные агонисты** вызывают максимальный эффект, **частичные агонисты** – менее значительный эффект.
 - **Антагонисты** (греч. antagonisma – соперничество, anti – против, agon - борьба) или блокаторы – вещества с высоким аффинитетом, но лишенные внутренней активности. Вещества, блокирующие активные центры циторецепторов, являются **конкурентными антагонистами**.
- **Агонисты-антагонисты** возбуждают один рецептор и блокируют другие.

Типы рецепторов

- **Специфические рецепторы** обеспечивают проявление действия веществ.
- Выделяют **4 типа рецепторов**:
 - **Рецепторы-протеинкиназы** (рецепторы инсулина, лимфокинов, факторов роста)
 - **Рецепторы ионных (Na, K, Ca, Cl) каналов** (н-холинорецепторы, рецепторы глутаминовой и аспарагиновой кислот, ГАМК-A рецепторы, рецепторы глицина)
 - **Рецепторы, ассоциированные с G-белками** (м-холинорецепторы, адренорецепторы, дофаминовые, серотониновые, аденозиновые, гистаминовые, опиатные рецепторы)
 - **Рецепторы-регуляторы транскрипции ДНК** (рецепторы стероидный, тиреоидных гормонов, витамина D и A). Это внутриклеточные, ядерные белки. Остальные типы рецепторы мембранные.

Специфические рецепторы

- Аденозиновые: А
- Адренорецепторы: α , β
- Ангиотензиновые: АТ
- Брадикининовые: В
- ГАМК-рецепторы: GABA
- Гистаминовые: Н
- Дофаминовые: D
- Лейкотриеновые: LT
- Холинорецепторы: М, Н
- Опиоидные: μ , δ , κ
- Простаноидные: DP, EP, IP и др.
- Пуриновые: Р
- Ионотропные: NMDA, AMPA
- Нейропептидные: Y
- Натрийуретического пептида: ANPA, ANPB
- Серотониновые: 5-НТ
- Холецистокининовые: ССК

Фармакологические эффекты

- **Терапевтические** (лечебные, желательные) эффекты:
противовоспалительное,
антибактериальное,
противосудорожное действие.
- **Нежелательные**: аллергии, побочные, токсические эффекты, идиосинкразия.

Виды действия лекарств

- **Местное** действие – изменения (анестезия, гиперемия, отек), вызываемые на месте применения лекарства.
- **Резорбтивное** действие – эффекты (анальгезия, гипотензия, противокашлевое действие), вызываемые после всасывания лекарства в кровь и проникновение к циторецепторам.
- **Прямое** (первичное) действие – эффекты, вызванные действием лекарства на клетки органов (мочегонный, кардиотонический эффекты).
- **Косвенные** (вторичные) эффекты – изменение функций органа через действие на другие органы, функционально связанные с первым. Сердечные гликозиды, усиливая работу сердца, оказывают мочегонное действие. **Рефлекторное** действие – изменение функции органа при действии на чувствительные нейроны (рвотный, желчегонный, слабительный эффекты).

Виды действия лекарств

- **Обратимое действие** обусловлено непрочной связью лекарства с циторецептором, характерно для большинства лекарств.
- **Необратимое действие** возникает при ковалентной связи с циторецептором, характерно для токсинов и местных препаратов.
- **Главное действие** – изменения организма, для которых лекарства применяют в клинике.
- **Побочное действие** – нежелательные эффекты лекарства.
- **Избирательное** (элективное, избирательное, преимущественное) действие возникает при влиянии лекарства на функцию определенного органа или системы.

Факторы, влияющие на фармакологию лекарства

- **Химическая структура и физико-химические свойства** лекарства: стереоизомерия, липофильность, полярность, степень диссоциации.
- **Доза (концентрация)** – количество вещества на один прием. Виды доз: разовая, суточная, курсовая; минимальные (пороговые), средние терапевтические, максимальные (высшие терапевтические), токсические, смертельные (летальные) дозы.
Широта терапевтического действия – диапазон между средней и максимальной терапевтическими дозами.
- **Пол и возраст.** Генетические факторы. Состояние организма. Суточные ритмы.
- **Повторное введение** лекарства.
- **Комбинированное применение** лекарств. Взаимодействие лекарств – усиление или уменьшение эффекта одного препарата другим.

Физиологические факторы

- **Пол и возраст** человека. Чувствительность к лекарствам меняется в зависимости от возраста больного. Выделяют перинатальную (для новорожденных), педиатрическую (до 18 лет) и гериатрическую (старше 60 лет) фармакологию. У женщин клиренс некоторых веществ снижен, чем у мужчин.
- **Генетические факторы.** Идиосинкразия – необычное действие лекарства из-за дефицита некоторых ферментов (генетическая энзимопатия: гемолиз, вызванный примахином, медленное ацетилирование изониазина).
- **Состояние организма.** Изменяется фармакокинетика лекарств при различных состояниях организма (беременность, ожирение) (Н.П. Кравков, М.П. Николаев).
- **Суточные ритмы** (чередование бодрствования и сна) изучаются **хронофармакологией**. От суточного периодизма зависят фармакокинетика и фармакодинамика лекарств.

Повторное введение

- **Кумуляция** – накопление в организме молекул вещества (материальная кумуляция) или их эффектов (функциональная кумуляция). Кумуляция характерна для барбитуратов, бромидов, сердечных гликозидов, непрямых антикоагулянтов.
- **Привыкание (толерантность)** – уменьшение фармакологических эффектов при повторном приеме лекарств.
- **Тахифилаксия** – быстрое привыкание к лекарствам.
- **Зависимость (пристрастие)** – изменение поведения человека и стремление к повторному употреблению психотропного вещества для получения эйфории или уменьшения психического или физического дискомфорта. 80% наркоманов становятся преступниками.

Взаимодействие лекарств

- **Взаимодействие лекарств:**
 - Фармакологическое:
 - Фармакокинетическое,
 - Фармакодинамическое,
 - Физико-химическое;
 - Фармацевтическое.
- **Несовместимость лекарств** – проявляющиеся при сочетании лекарств неблагоприятные эффекты: ослабление терапевтического эффекта, усиление побочного или токсического действия (**фармакологическая несовместимость**), а также при изготовлении и хранении комбинированных препаратов (**фармацевтическая несовместимость**).

Результатом усиления эффекта

- является синергизм, суммация, аддитивное действие, потенцирование.
 - **Суммация** – комбинация двух лекарств дает эффект, равный простой сумме эффектов каждого из них: $AB=A+B$.
 - **Синергизм** характеризуется более выраженным действием комбинации лекарств, чем простая сумма эффектов каждого из них: $AB>A+B$.
 - **Потенцирование** – результат взаимодействия лекарств, когда эффект одного из них равен нулю: $AB=A$.
 - **Аддитивное действие** наблюдается при комбинации лекарств, в результате которой эффект меньше суммы, но больше, чем эффект одного из них: $A<AB>B$.
- **Синерго-антагонизм** – одни эффекты комбинации усиливаются, а другие ослабляются (аэрон).

Результатом уменьшения эффекта

- является антагонизм - ослабление действия одного препарата другим.
- **Физический антагонизм** – уменьшение всасывания и резорбтивного действия: адсорбенты и слабительные снижают всасываемость других препаратов; препараты кальция, магния и железа препятствуют всасыванию антибиотиков и жаропонижающих препаратов и др.
- **Химический антагонизм** – химическая реакция между веществами с образованием неактивных метаболитов в крови: антидот + токсин.
- **Физиологический (функциональный) антагонизм** – разнонаправленное действие лекарств на функции клеток и органов. Физиологический антагонизм:
 - **Непрямой** антагонизм – результат действия на различные клетки (адреналин, ацетилхолин)
 - **Прямой** антагонизм – результат действия на одни и те же клетки:
 - **Конкурентный** антагонизм – взаимодействие между агонистами и антагонистами одних рецепторов (М-холиноблокатор+М-холиномиметик).
 - **Неконкурентный** антагонизм – действие на различные рецепторы (гистамин+сальбутамол)

Нежелательные эффекты

- **Побочные** эффекты вызываются терапевтическими дозами лекарства.
- **Токсические** эффекты вызываются передозировкой лекарства: тератогенное, эмбриотоксическое, нефротоксическое, гепатотоксическое, гастротоксическое, ототоксическое, нейротоксическое и др. действие.
- **Вторичные** эффекты – иммунные нарушения организма: дисбактериоз, кандидомикоз, иммунодефицит.
- **Аллергические** реакции: крапивница, анафилаксия, нефрит, васкулит.
- **Идиосинкразия** – генетически обусловленная реакция, связанная с дефицитом ферментов.
- **Синдром отмены**: абстиненция.

Принципы лечения острых лекарственных отравлений

- **Очищение желудка** от токсина: вызывают рвоту раздражение задней стенки глотки или введением рвотного средства апоморфина или ипекакуаны. Более эффективно промывание желудка с помощью зонда.
- **Задержка всасывания** веществ в кровь: активированный уголь, адсорбенты, солевые слабительные, промывание кишечника.
- **Удаление токсина** из организма: форсированный диурез фуросемидом, маннитом, инфузии растворов в/в, перитонеальный или гемодиализ, гемосорбция, плазмаферез, лимфосорбция.
- **Устранение действия** токсина: антидот (противоядие).
- **Симптоматическая терапия**: поддержка жизненно важных функций кислородом, стимуляторами работы сердца и дыхания, лечение ацидоза, водно-электролитных нарушений.
- **Профилактика** отравлений: хранить лекарства в недоступном для ребенка месте, не принимать лекарства с истекшим сроком годности без названия лекарства на этикетке, строго соблюдать рекомендованные врачом дозировки, не практиковать самолечение.

Виды фармакотерапии (лекарственного лечения)

- **Патогенетическая** терапия: антигипертензивная, противовоспалительная терапия.
- **Этиотропная** терапия: антибактериальная, противогрибковая, противовирусная, антидотная терапия.
- **Симптоматическая** терапия: обезболивающая, противорвотная терапия.
- **Заместительная** терапия: инсулинотерапия, лечение глюкокортикостероидами и пищеварительными ферментами.
- **Профилактическая** терапия: вакцинопрофилактика, асептика и антисептика.