



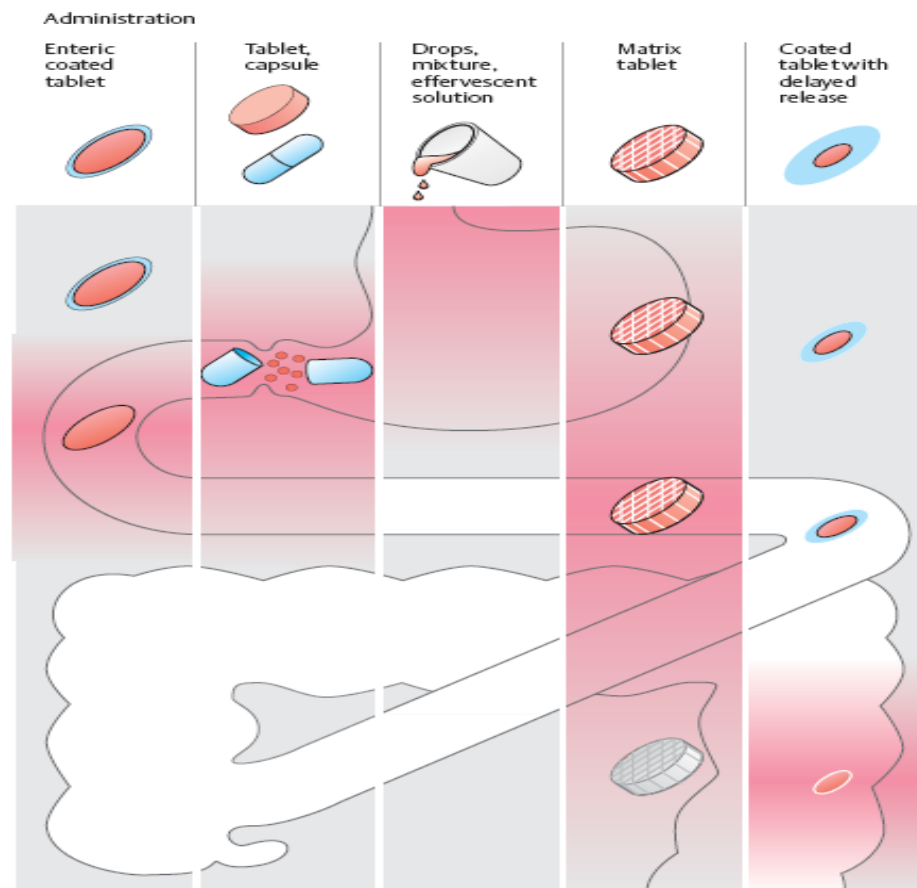
ОБЩАЯ ФАРМАКОЛОГИЯ

Лечебный факультет

Два основных раздела фармакологии

- **Фармакокинетика** (Gr. *kinesis* - движение)
- **Фармакодинамика** (Gr. *dynamis* - сила)

ФАРМАКОКИНЕТИКА ЛЕКАРСТВЕННЫХ ПРЕПАРАТОВ

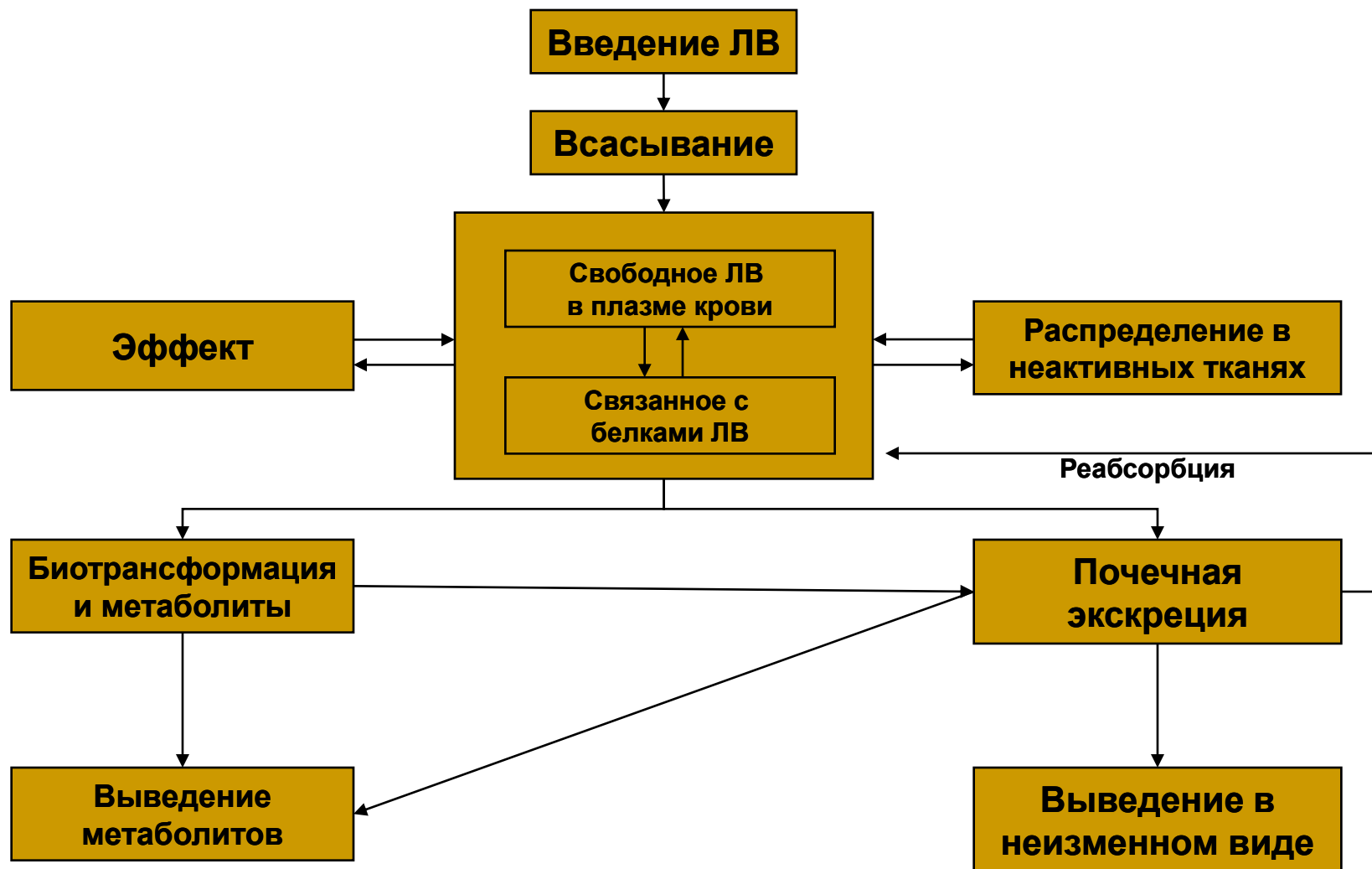


Определение

 ***Фармакокинетика*** – ***что организм делает с лекарством***

 раздел фармакологии, изучающий всасывание, распределение, депонирование, метаболизм и выведение лекарственных препаратов

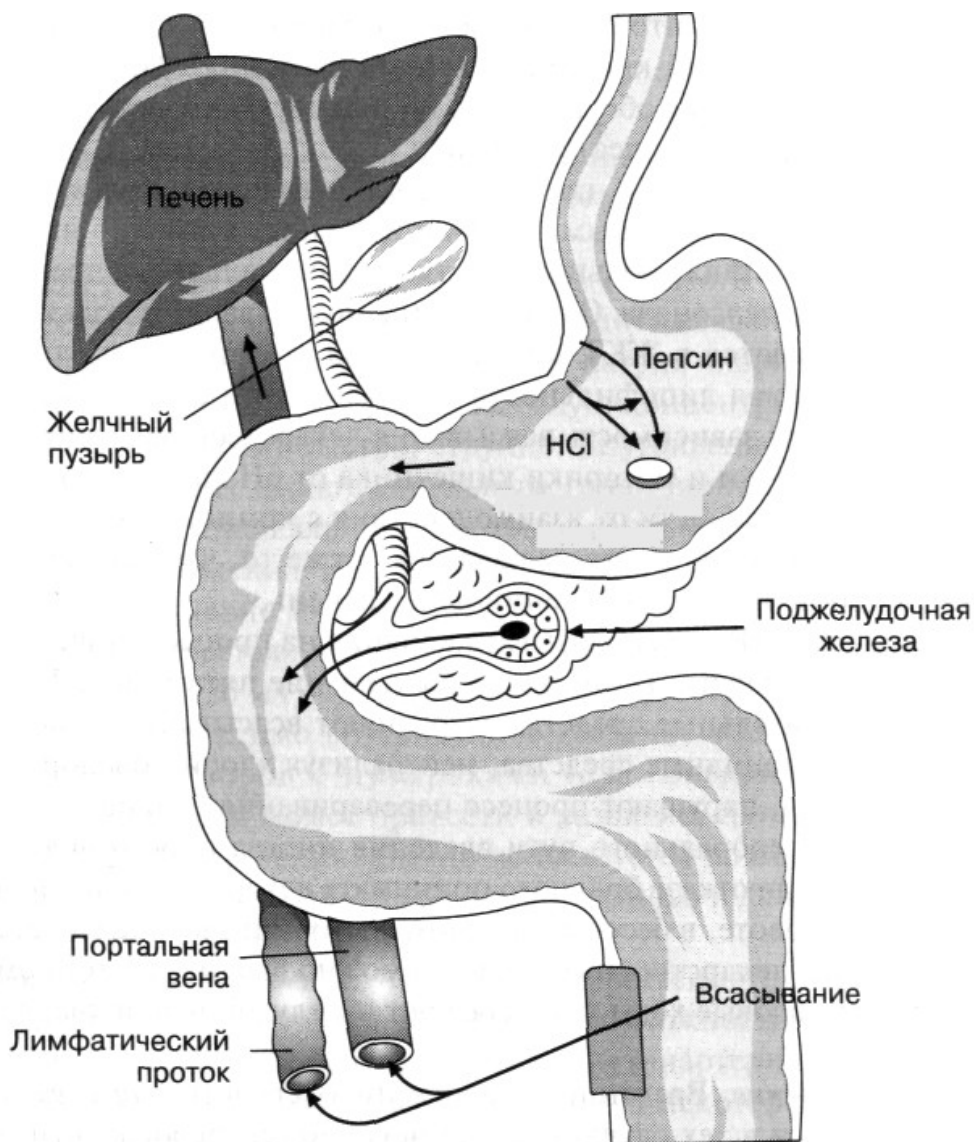
Общая схема фармакокинетических процессов лекарственных веществ



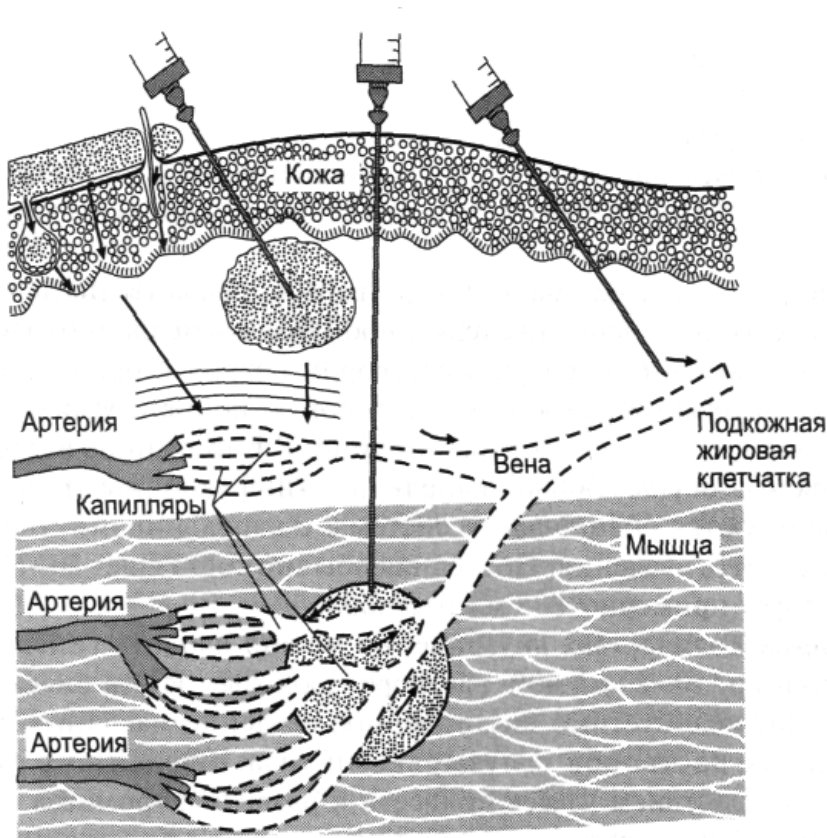
ПУТИ ВВЕДЕНИЯ ЛЕКАРСТВЕННЫХ ПРЕПАРАТОВ

■ Энтеральный

- внутрь (per os)
- буккальный
- сублингвальный
- ректальный



ПУТИ ВВЕДЕНИЯ ЛЕКАРСТВЕННЫХ ПРЕПАРАТОВ



■ Парентеральный

- Внутрисосудистый
 - внутривенный
 - внутриартериальный
- Инъекции не в сосуды
 - внутрикожный
 - подкожный
 - внутримышечный
 - внутрисердечный
 - внутрикостный
 - субарахноидальный и эпидуральный
 - внутрибрюшинный (интраперитонеальный)
 - внутрисуставной
- интраназальный
- в слуховой проход
- в конъюнктивальный мешок
- во влагалище
- ингаляционный
- электрофоретический

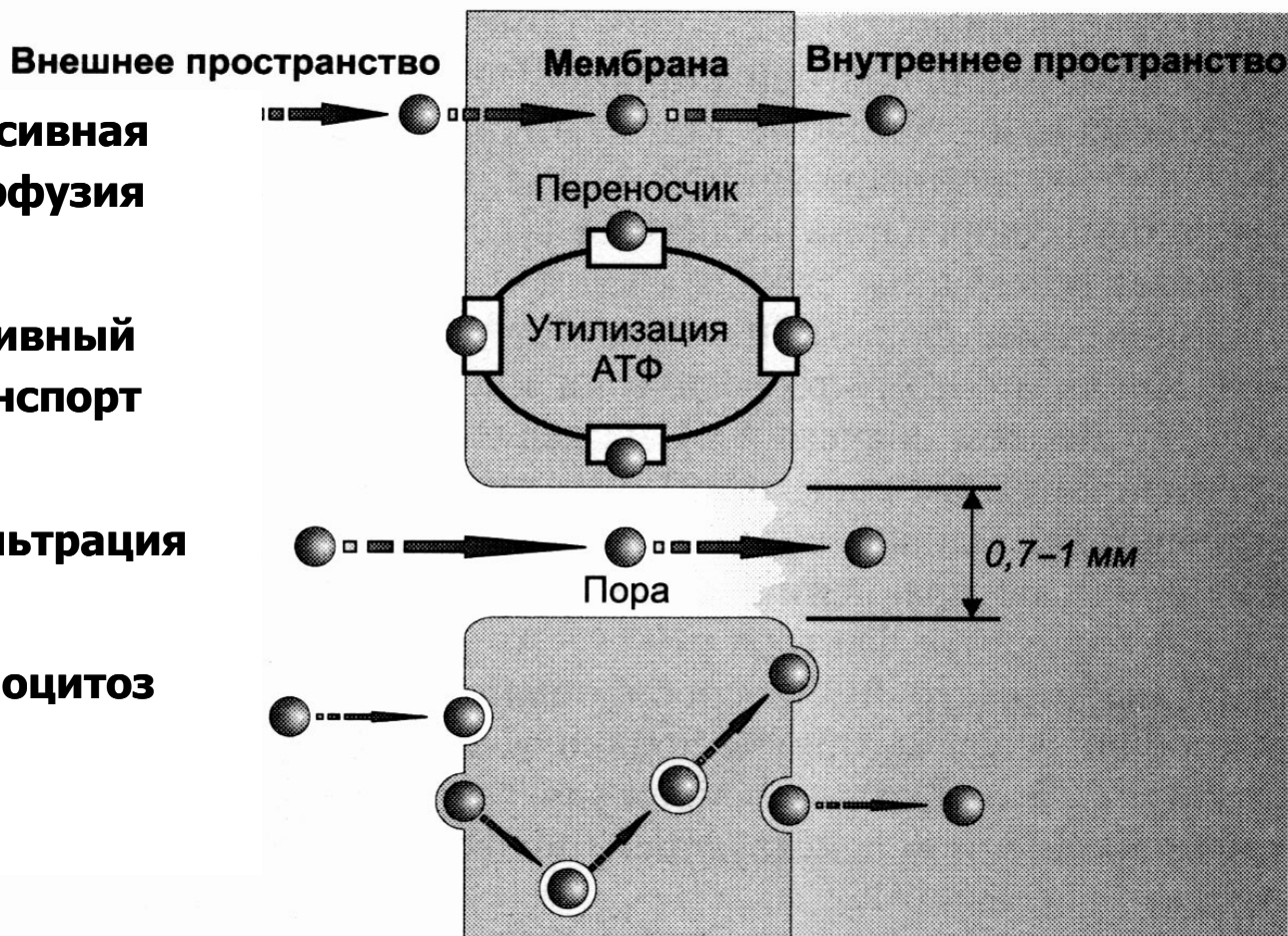
Механизмы транспорта веществ через биологические мембраны

- **Пассивная диффузия**

- **Активный транспорт**

- **Фильтрация**

- **Пиноцитоз**

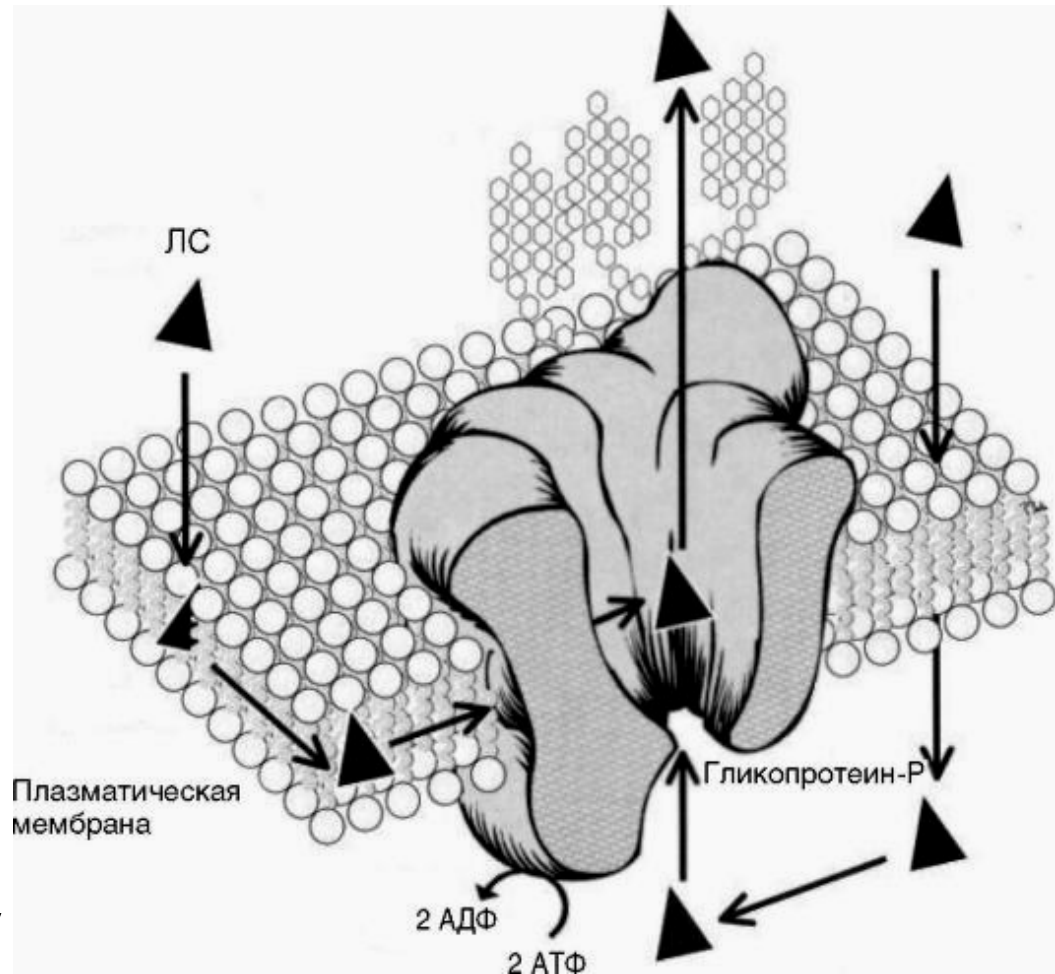


● – молекула лекарственного вещества

Транспортеры лекарственных средств

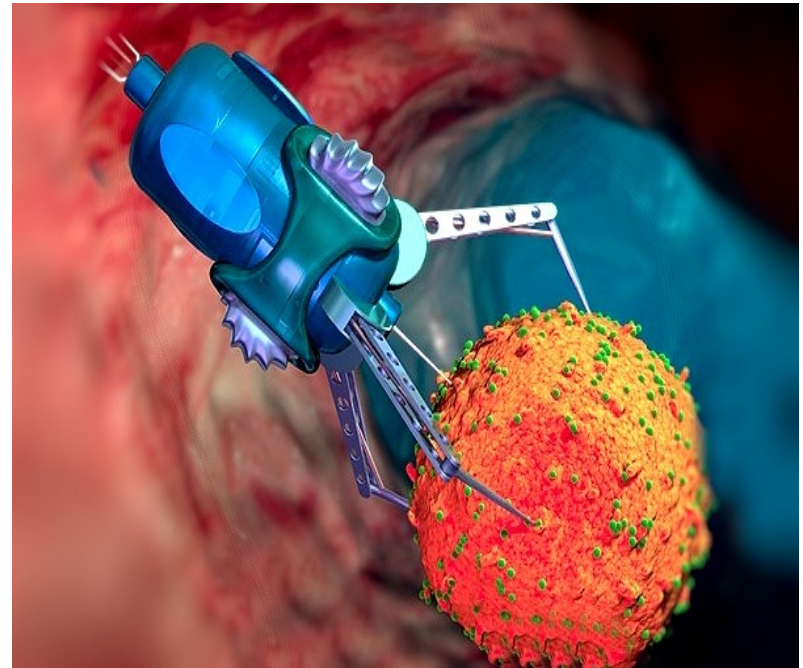
Гликопротеин Р

- Продукт гена MDR1
- АТФ-зависимый насос
- Осуществляет выброс во внеклеточное пространство различных липофильных ксенобиотиков
- В кишечнике выполняет роль насоса, выкачивающего ЛС из клетки в просвет кишки
- Способствует выведению гепатоцитами ЛС в желчь
- В почечных канальцах участвует в секреции ЛС в мочу



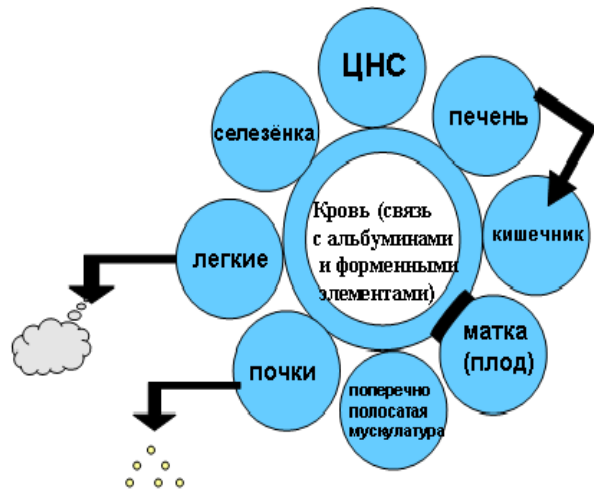
Системы направленной доставки лекарственных препаратов

- **Транспорт ЛП с помощью векторов**
 - гормоны, ферменты, пептиды, антитела, гликопротеиды, гликолипиды, вирусы
- **Транспорт ЛП в искусственных контейнерах**
 - основан на пространственном отделении лекарственного препарата от внешней реакционной среды путем помещения его в искусственные микро- и наноконтейнеры
 - Липосомы, Фуллерены, Нанотрубки и др.
- **Форменные элементы крови как носители ЛП**
 - Эритроциты, лейкоциты, аутогенная клеточная масса крови



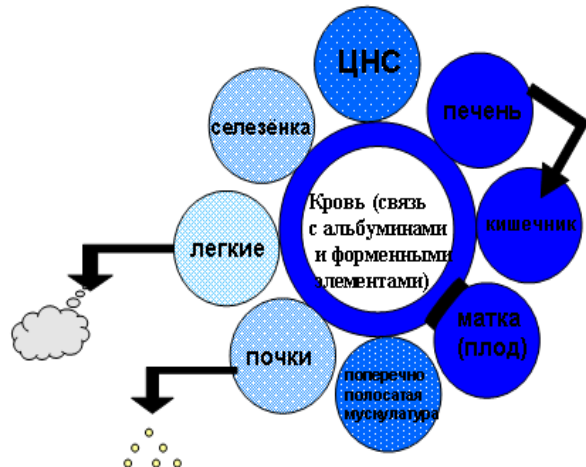
Распределение лекарственных препаратов в организме

■ Равномерное



- Ртуть
- Средства для ингаляционного наркоза

■ Неравномерное

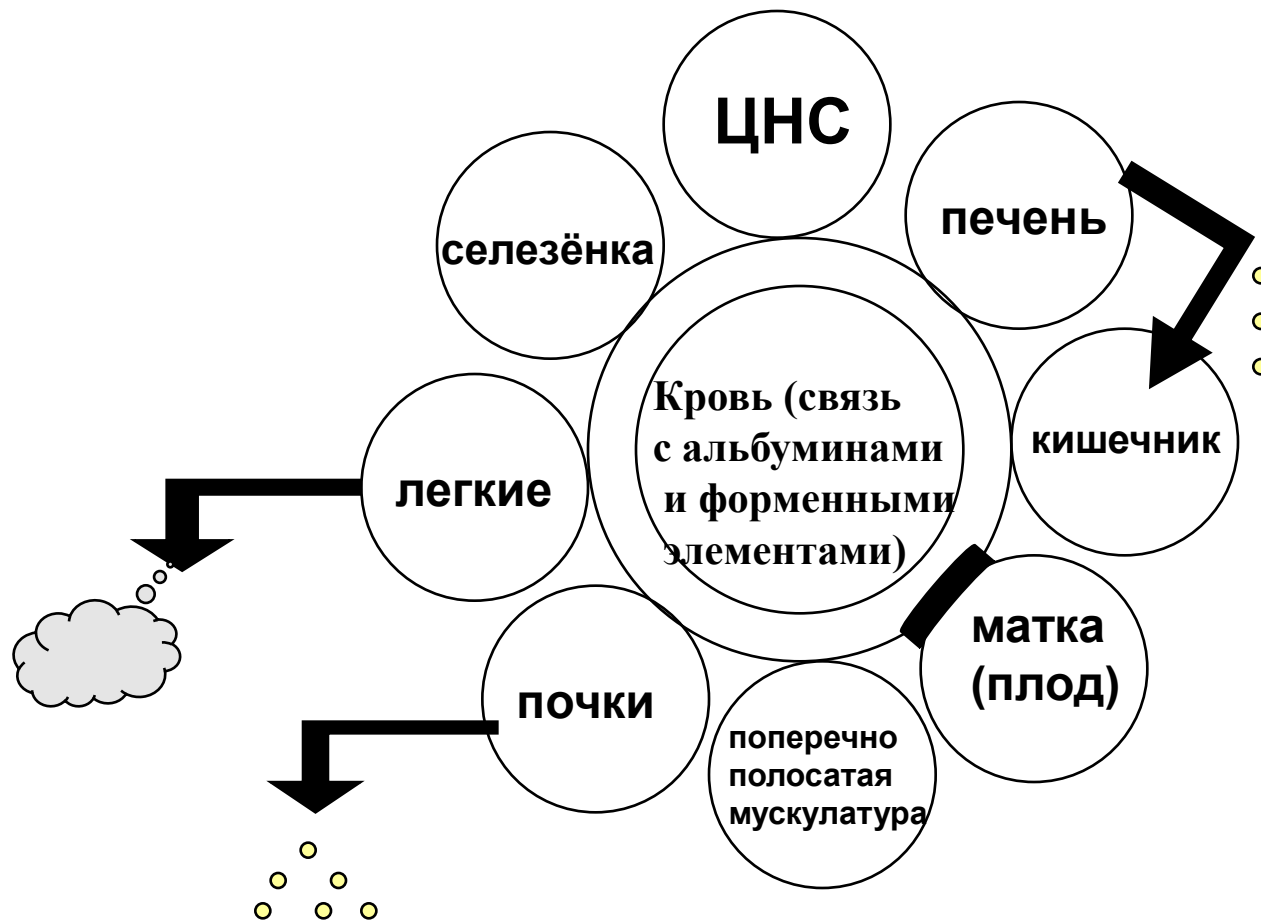


- Большинство лекарственных средств

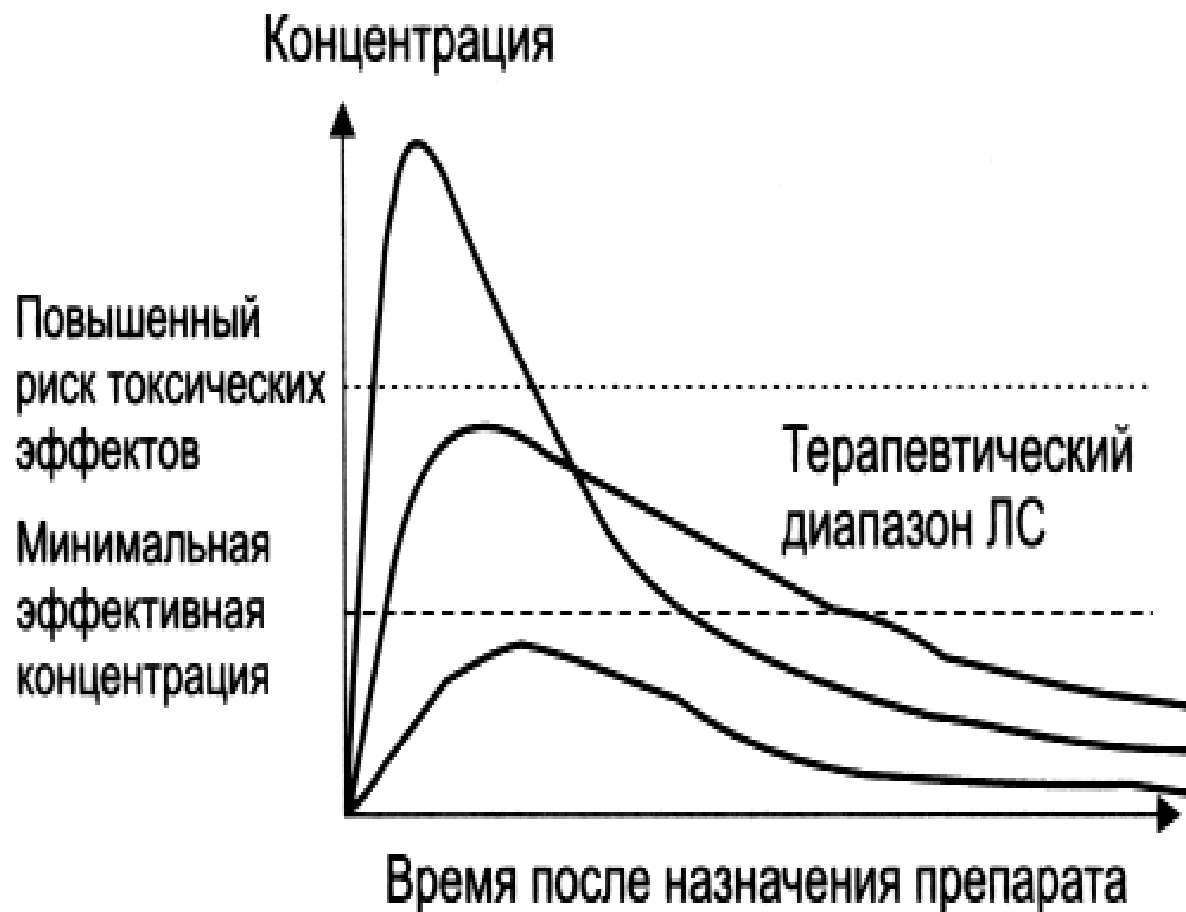
Факторы, влияющие на распределение лекарственных препаратов

- **Связь с белками плазмы крови**
- **Липоидотропность**
- **Скорость органного кровотока**
- **Камерность организма и биологических мембран**

Многокамерная модель распределения лекарственных средств в организме



Формы фармакокинетических кривых при приеме препарата внутрь



Депонирование лекарственных препаратов

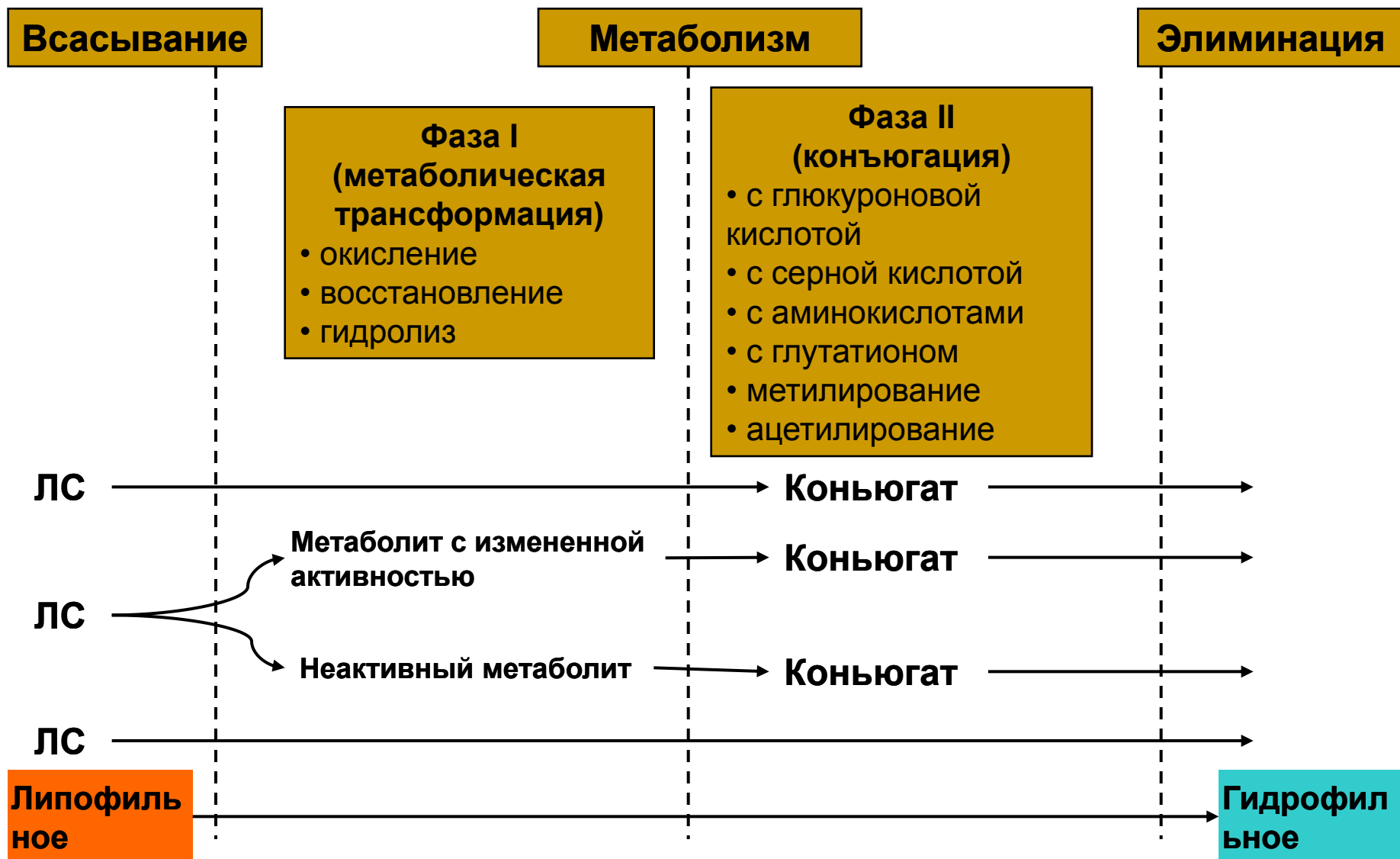
Внеклеточное

- связывание с белками плазмы крови (альбумин, липопротеины, α_1 -кислый гликопротеин)
- с поверхностью форменных элементов крови

Внутриклеточное

- Жировая ткань
- Клетки органов (щитовидная железа, печень и т.д.)
- Форменные элементы крови

Биотрансформация лекарственных средств



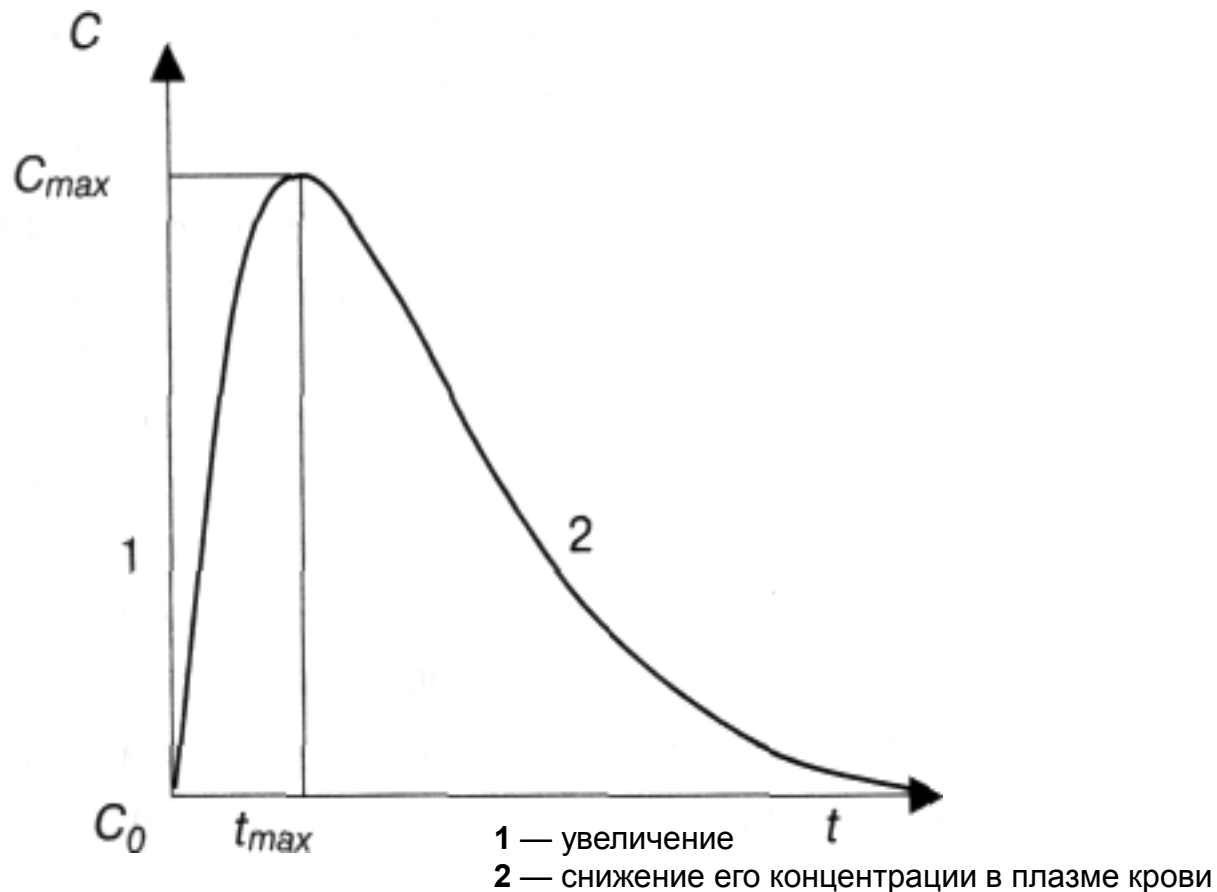
Некоторые изоферменты цитохрома P₄₅₀ и их субстраты

Изофермент цитохрома P ₄₅₀	Субстраты	ЛС, модифицирующие активность изоферментов CYP-450	
		индукторы	ингибиторы
CYP1A2	Теofilлин Парацетамол Никотин Варфарин Пропранолол	Омепразол (индукция этого изофермента есть у курильщиков)	α-Нафтофлавон
CYP2C9	НПВС	Рифампицин	Сульфafenазол
CYP2C19	Амитриптилин Диазепам Омепразол Пропранолол		Транилципромин
CYP2E1	Этанол Парацетамол	Этанол Изониазид	4-Метилпиразол
CYP2D6	Амиодарон Метопролол Декстрометорфан Кодеин	Неизвестны	Гуанидин Антидепрессанты из группы селективных ингибиторов обратного захвата серотонина (флуокситин)
CYP3A4	Эритромицин Хинидин Блокаторы кальциевых каналов Омепразол Кларитромицин Варфарин	Карбамазепин Дексаметазон Фенобарбитал Фенитоин Рифампицин	Флуконазол Антидепрессанты из группы селективных ингибиторов обратного захвата серотонина (флуокситин) Эритромицин Кларитромицин

Пути вывода лекарственных препаратов из организма

- **Через почки (клубочковая фильтрация, пассивная реабсорбция в канальцах, активная секреция)**
- **Через печень (с желчью) и желудочно-кишечный тракт**
- **Через экзокринные железы (слюнные, потовые, слёзные, молочные железы, с секретом половых желёз и т.д.)**

Изменение концентрации гипотетического лекарственного вещества в плазме крови при пероральном введении



Основные фармакокинетические параметры

■ Коэффициент всасывания

F - абсолютная биодоступность

C_{max} – максимальная концентрация в крови

T_{max} – время достижения максимальной концентрации

V_d – объём распределения

Cl_T – общий клиренс (Cl_T = Cl_{почечный} + Cl_{внепочечный})

K_{elim} - константа скорости элиминации ($K_{elim} = \frac{V_d * 0,693}{T_{1/2}}$)

T_{1/2} - период полуэлиминации ($T_{1/2} = \frac{0,693}{K_{elim}}$)

за I период вывода 50% лекарственного препарата, за II периода – 75% и за III периода -90 %

Рациональный режим дозирования

- Цель – обеспечить терапевтическую концентрацию препарата
- 1. Скорость введения = скорости элиминации = $Cl_T \times$ терапевтическую концентрацию в крови
- 2. Скорость введения при $F < 100\%$ (внутрь)

$$\text{Скорость введения} = \frac{\text{скорость введения препарата внутрь}}{F \text{ внутрь}}$$

- 3. Расчёт поддерживающей дозы

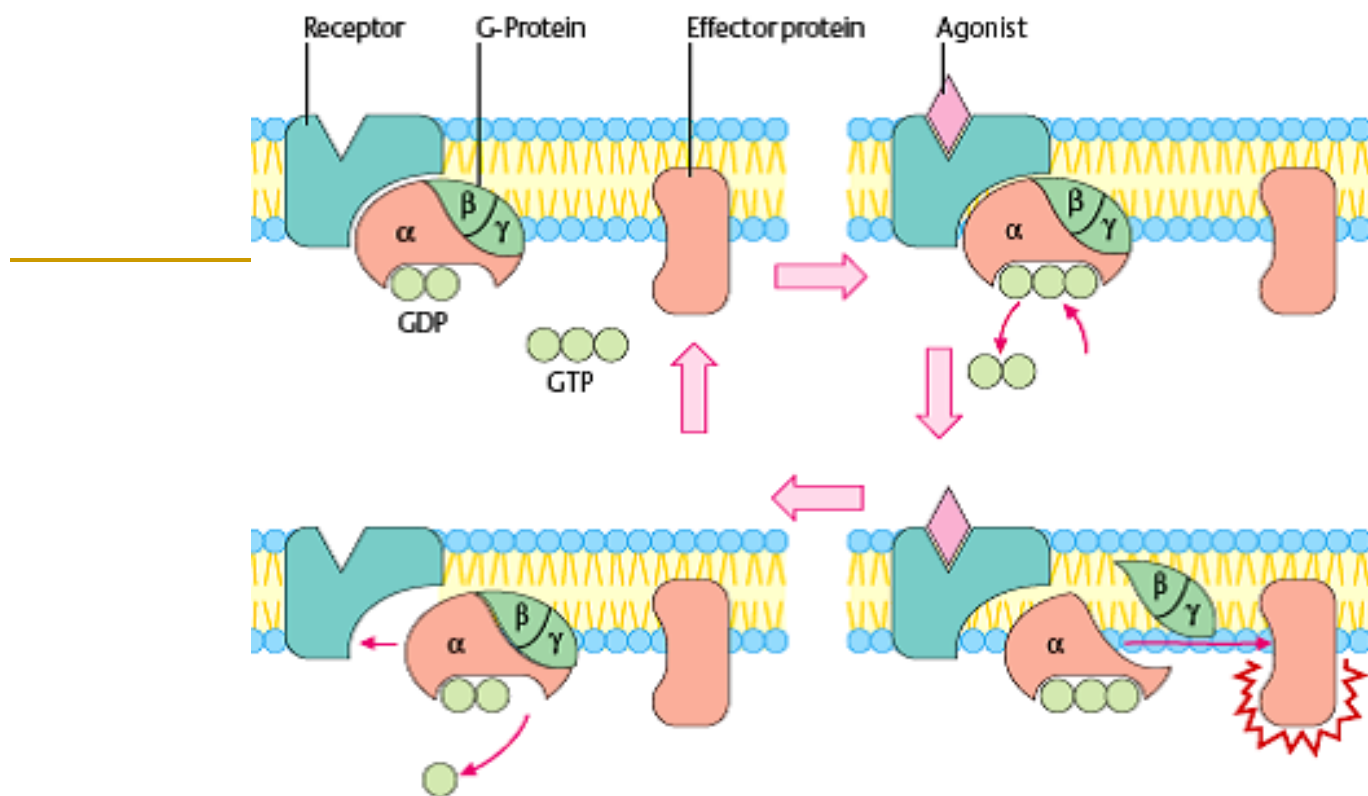
$$\text{Поддерживающая доза} = \frac{\text{скорость введения}}{F} \times \text{интервал между введениями}$$

- 4. Расчёт нагрузочной дозы $D = V_d \times C_{пл}$

где V_d – объём распределения

$C_{пл}$ - терапевтическая концентрация в плазме

ФАРМАКОДИНАМИКА ЛЕКАРСТВЕННЫХ ПРЕПАРАТОВ



Определение

 **Фармакодинамика** – *что лекарство делает с организмом*

- раздел фармакологии, изучающий эффекты (основные и токсикологические), механизмы действия и локализацию действия лекарственных препаратов

Возможные эффекты лекарственных средств

- ожидаемая фармакологическая реакция**
- гиперчувствительность**
- идиосинкразия**
- толерантность**
- тахифилаксия**

Виды действия лекарственных средств

1. Резорбтивное

- прямое (первичное, вторичное)
- рефлекторное

2. Местное

- прямое (первичное, вторичное)
- рефлекторное

3. Основное действие

4. Побочное действие

5. Токсическое действие

6. Обратимое действие

7. Необратимое действие

8. Избирательное действие

9. Неизбирательное действие

10. Центральное действие

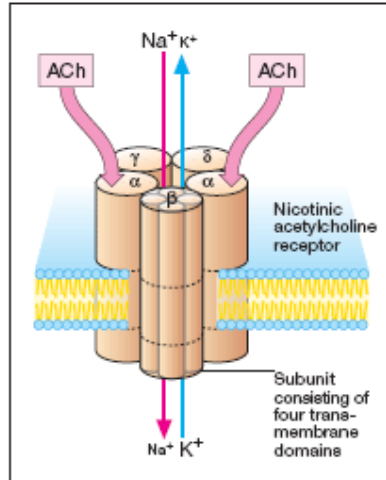
11. Периферическое действие

«Мишени» действия лекарственных средств

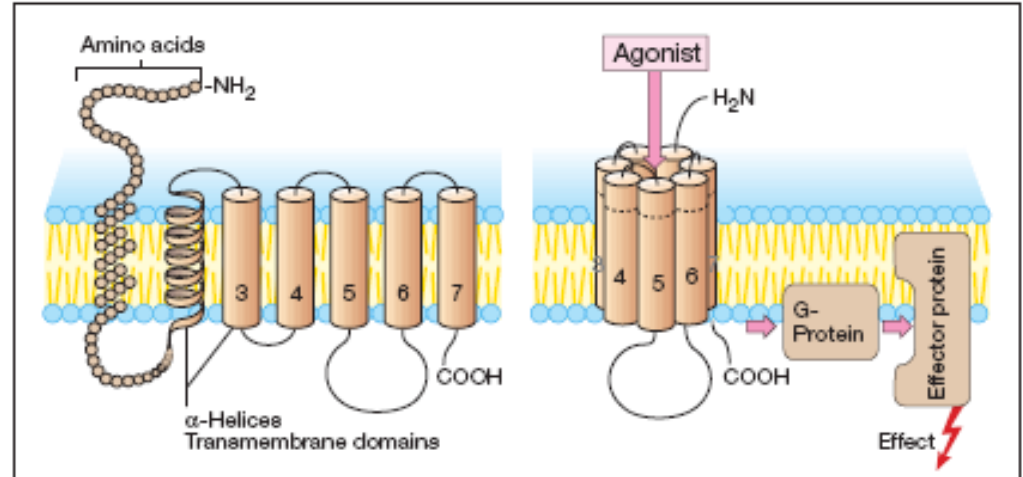
- **Рецепторы**
- **Пострецепторные образования**
 - G-белки
 - Системы образования и инактивации циклических нуклеотидов, инозитолфосфатов и других вторичных посредников
- **Ионные каналы**
- **Ферменты**
- **Транспортные системы**
- **Гены**

Виды рецепторов

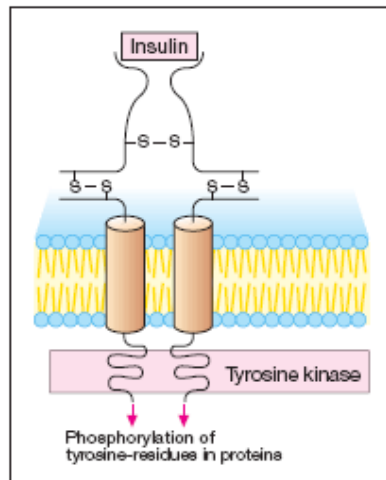
- Ионотропные
- Метаботропные
- Киназные
- Ядерные



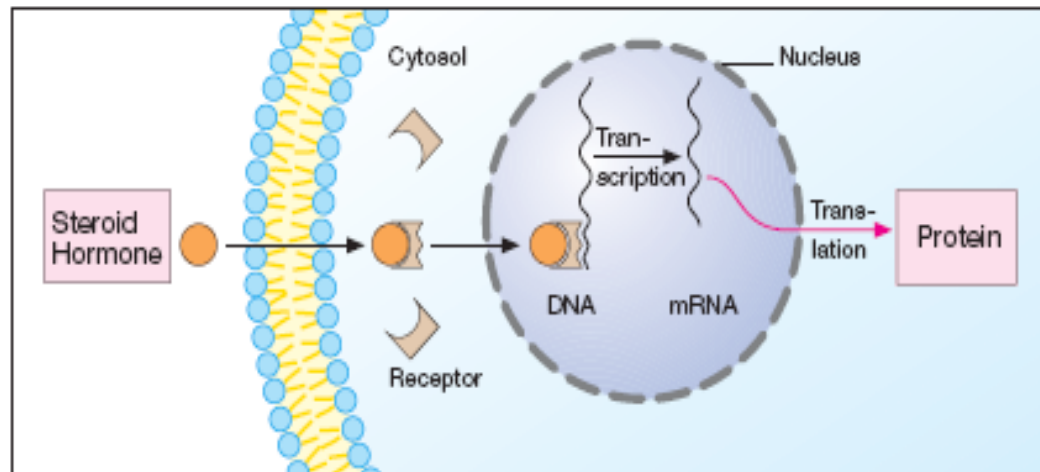
B. Ligand-gated ion channel



A. G-Protein-coupled receptor



C. Ligand-regulated enzyme



D. Protein synthesis-regulating receptor

Виды рецепторов

I. Ионотропные рецепторы

- рецепторы, сопряженные с ионными каналами: Н-холинорецепторы, ГАМК_A-рецепторы, глутаматные рецепторы, глициновые, 5-HT₃-рецепторы
- *Эффект реализуется через изменение активности ионных каналов (Na⁺, K⁺, Cl⁻, Ca²⁺ и т.д.).*

II. Метаботропные рецепторы

- Рецепторы, взаимодействующие с G-белками (~80% всех рецепторов) – адренорецепторы, М-холинорецепторы, опиоидные, 5-HT_{2,4,5}, дофаминовые, гистаминовые ...
- *Эффект реализуется через активацию G-белками аденилатциклазы, инозитолфосфатазной системы, ионных каналов.*

Виды рецепторов

III. Рецепторы, сопряженные с ферментами

- рецепторы ферменты (инсулиновые рецепторы, некоторых факторов роста, цитокинов и т.д.)
- *Эффект реализуется, чаще всего, через активацию тирозинкиназы, которая фосфорилирует внутриклеточные белки и изменяет их активность.*

IV. Рецепторы, регулирующие транскрипцию ДНК

- стероидные рецепторы, рецепторы витаминов А и D, рецепторы тиреоидных гормонов
- *Эффект реализуется через изменение синтеза функционально активных белков*

Виды внутренней активности биологически активных веществ

(как правило, обладающих аффинитетом к рецепторам):

Агонисты

- полные и частичные;
- конкурентные и неконкурентные

Антагонисты (или блокаторы)

- конкурентные
- неконкурентные

Агонисты-антагонисты

Дозы лекарственных средств

1. Минимальная действующая доза (пороговая)

2. Средняя терапевтическая доза

- разовая доза
- суточная доза
- насыщающая
- ударная доза
- поддерживающая доза
- курсовая доза

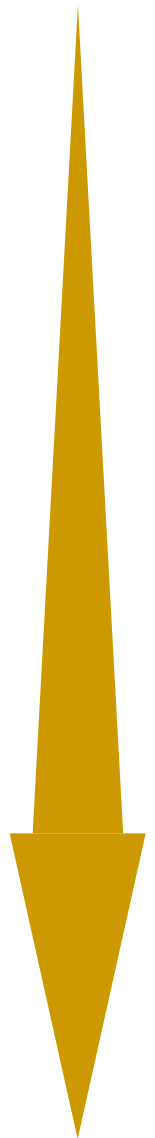
3. Высшая терапевтическая доза

- высшая разовая доза
- высшая суточная доза

4. Субтоксическая доза

5. Токсическая доза

6. Летальная доза



Дозы лекарственных средств в эксперименте

ED₅₀ — доза, вызывающая эффект на 50%

ЭД₅₀ — доза, вызывающая эффект в 50% случаев

LD₅₀ — доза, от которой погибает 50% животных за 14 дней

LD₅₀/ED₅₀ — терапевтическая широта

Эффекты, возникающие при повторном применении лекарственных средств

I. Кумуляция

- ❑ материальная
- ❑ функциональная

II. Сенситализация

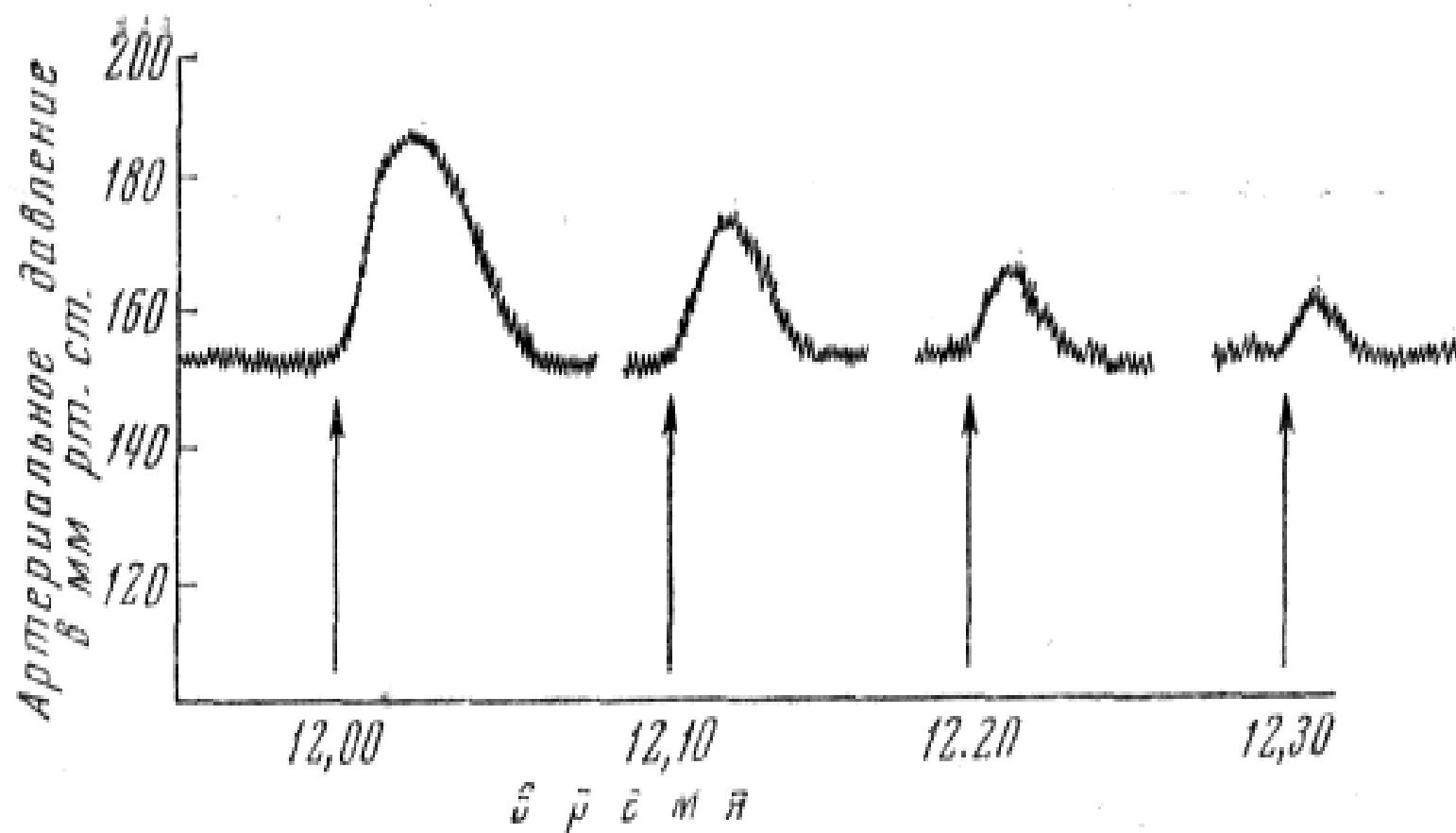
III. Привыкание (толерантность)

- ❑ прямое привыкание
- ❑ перекрестное привыкание
- ❑ тахифилаксия
- ❑ митридатизм

IV. Лекарственная зависимость

- ❑ опьянение (эйфория)
- ❑ толерантность
- ❑ психическая зависимость
- ❑ физическая зависимость
- ❑ абстинентный синдром

Тахифилаксия к препарату цититон



Взаимодействие лекарственных средств

■ Синергизм

- суммирование (аддитивное действие)
- потенцирование

■ Антагонизм

- прямой функциональный антагонизм
- косвенный функциональный антагонизм
- физический
- химический (антидотизм)

Виды взаимодействия лекарственных средств

- **1. Фармацевтическое взаимодействие**
- **2. Фармакологическое взаимодействие**
 - фармакокинетическое
 - фармакодинамическое

Нежелательные эффекты лекарственных средств

- Гонадотоксичность
- Эмбриотоксическое действие
- Тератогенное действие
- Фетотоксическое действие
- Мутагенное действие
- Канцерогенность
- Ульцерогенность
- Дисбактериоз
- Органотропное токсическое действие (гепатотоксичность, нефротоксичность, нейротоксичность и т.д.)
- Иммунотоксичность
- Аллергические реакции

Типы аллергических реакций

1. **Немедленный тип** аллергической реакции (анафилаксия) (IgE – антитела связываются с гаптенами, дегрануляция тучных клеток и выделение гистамина).
2. **Цитолитический тип** реакции (IgG и IgM – антитела взаимодействуют с гаптенем и вызывают лизис эритроцитов и других элементов крови).
3. **Иммунокомплексный тип** реакций (IgE взаимодействует с гаптенем и повреждают эндотелий сосудов и развивается сывороточная болезнь – крапивница, артрит, лихорадка, зуд, лимфаденопатия).
4. **Замедленный тип** аллергической реакции (вовлечены клеточные механизмы иммунитета – развивается контактный дерматит)

Виды лекарственной терапии

1. Фармакопрофилактика

2. Фармакотерапия (лекарственная терапия)

- этиотропная (каузальная) терапия
- патогенетическая терапия
- заместительная терапия
- симптоматическая терапия
- пульс-терапия
- генотерапия

Хронофармакология -

область фармакологии, изучающая взаимоотношения зависящих от времени биологических процессов (биоритмов) и эффектов лекарственных средств

- **Хронофармакокинетика** - ритмическое изменение фармакокинетики препаратов.
- **Хроностезия** – ритмическое изменение чувствительности и реактивности организма к лекарственному веществу в течение суток.
- **Хронергия** – совокупное влияние хронокинетики и хроностезии на величину фармакологического эффекта.