



ФАРМАКОЛОГИЯ

(введение в предмет)

- **Фармакология (от греческого *pharmakon* – лекарство, *logos* – учение) – наука о действии биологически активных веществ (лекарственные препараты, биологически активные добавки к пище, вакцины, сыворотки, гомеопатические средства и т.д.) на живой организм (человека, животного, растения и т.д.)**

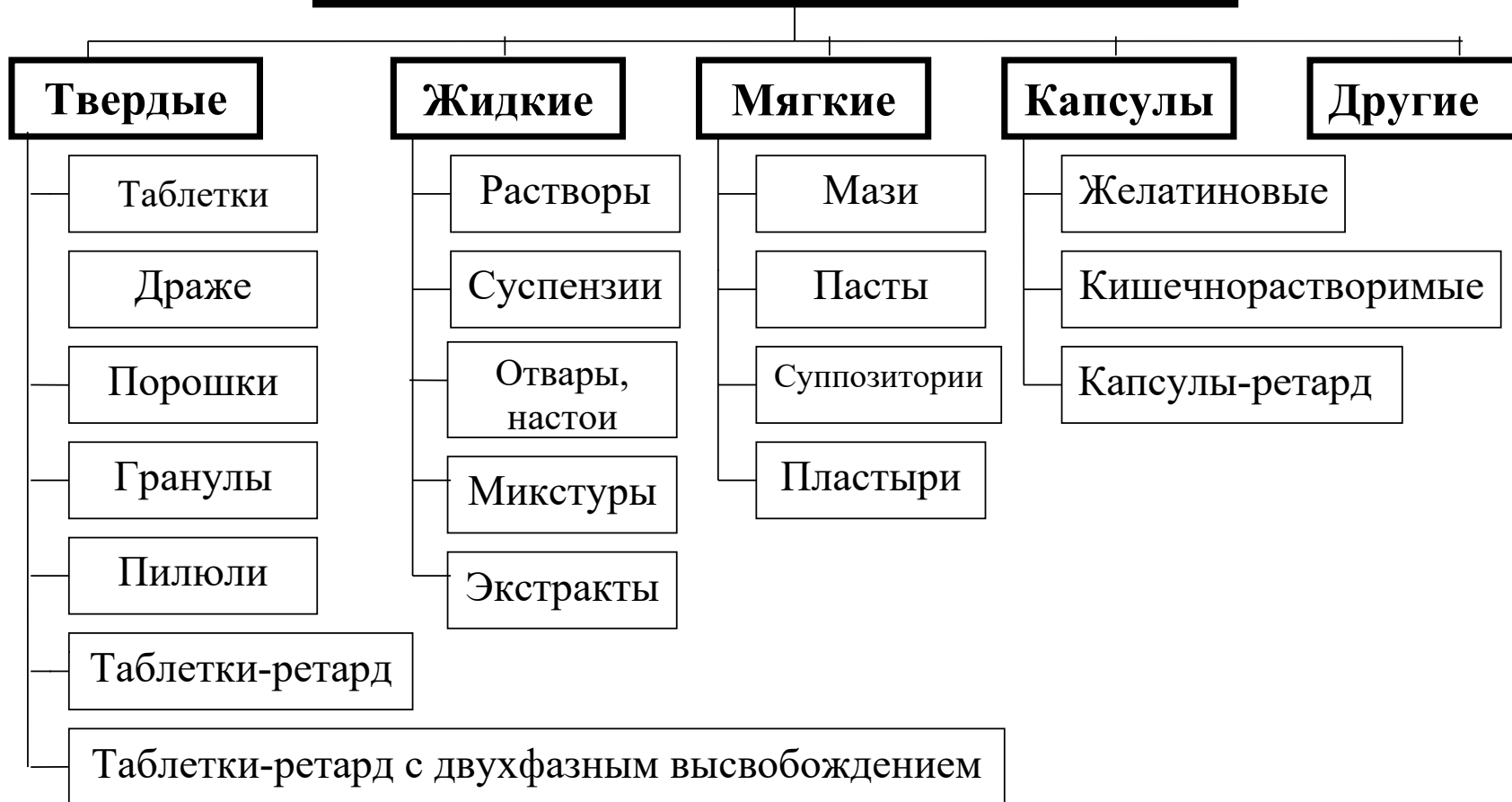
Фармакология дает ответы на следующие вопросы:

- **Что действует в организме?**
- **Как действует лекарственный препарат в организме? Какие эффекты оказывает?**
- **Где действует лекарственный препарат в организме? Какой механизм действия?**

Основные термины

- **Лекарственное вещество (субстанция)** - это химическое соединение, обладающее фармакологической активностью, является основным действующим началом, определяющим лекарственные свойства. Входит в состав лекарственного средства.
- **Лекарственное средство (лекарство)** - одно или несколько лекарственных веществ, разрешенные к применению Министерством здравоохранения в установленном порядке. Содержит действующее и вспомогательное вещество.
- **Лекарственный препарат** - это лекарственное средство в определенной лекарственной форме, это лекарственное средство в готовом для применения виде.
- **Лекарственное сырье** - является источником получения лекарственного вещества.
- **Лекарственная форма** - называют приданную лекарственному веществу форму выпуска, которая наилучшим способом отвечает целям применения и наиболее удобна в использовании.

Основные лекарственные формы



Лекарствоведение (Materia Medica):

■ Фармакология

- **Экспериментальная фармакология**
- **Клиническая фармакология**

■ Фармация

- **Фармакогнозия**
- **Фармацевтическая химия**
- **Технология создания лекарственных форм (в том числе, правила выписывания врачебных рецептов)**
- **Биофармация**
- **Организация фармацевтического дела**

■ Лекарственная токсикология

- **Экспериментальная токсикология лекарственных препаратов**
- **Клиническая токсикология лекарственных препаратов**

Медицинская фармакология как наука подразделяется на два раздела:

- **Экспериментальная фармакология**
- **Клиническая фармакология**

Фармакология изучает следующие свойства лекарственных препаратов:

- **Фармакодинамические**
- **Фармакокинетические**

Названия лекарственных препаратов

- **Международное непатентованное название, регистрируемое в ВОЗ**
 - *Например - ацетилсалициловая кислота*
- **Запатентованное (торговое) название лекарственного препарата**
 - *Например – aspirin, ace-sal, aceticyl, acetophen и т.д.*

Основные этапы создания лекарственных препаратов:

- Создание биологически активной субстанции (экстракт из растений или животных тканей, биотехнологический или химический синтез, использование природных минералов)
- Фармакологические исследования (фармакодинамические, фармакокинетические и токсикологические исследования)
- Экспертиза документов о доклинических исследованиях в Федеральной службе по надзору в сфере здравоохранения и социального развития (ФГУ «Научный центр экспертизы средств медицинского применения»)
- Клинические испытания (1-4 фазы)
- Экспертиза документов о клинических испытаниях в Федеральной службе по надзору в сфере здравоохранения и социального развития (ФГУ «Научный центр экспертизы средств медицинского применения») Приказ МЗ и РФ и внесение в государственный реестр лекарственных средств
- Внедрение в медицинскую практику (организация производства и использование в лечебных учреждениях)

Фазы клинических исследований лекарственных препаратов.

■ 1-я фаза.

- Проводится на здоровых добровольцах (оптимальные дозы, фармакокинетика).

■ 2-я фаза.

- Проводится на небольшой группе больных (до 100-200 больных). Плацебо-контролируемые рандомизированные исследования.

■ 3-я фаза.

- Рандомизированные исследования на большой группе больных (до нескольких тысяч) в сравнении с известными препаратами.

■ 4-я фаза.

- Пострегистрационные клинические исследования. Рандомизация, контроль. Фармакоэпидемиологические и фармакоэкономические исследования.

Уровни достоверности эффективности лекарственных средств

■ А. Высокая достоверность

- Основана на заключениях систематических обзоров. Систематический обзор получают путем системного поиска данных из всех опубликованных клинических испытаний, критической оценки их качества и обобщения методом мета-анализа

■ В. Умеренная достоверность

- Основана на результатах по меньшей мере нескольких независимых рандомизированных контролируемых клинических испытаний

■ С. Ограниченная достоверность

- Основана на результатах по меньшей мере одного клинического испытания, не удовлетворяющего критериям качества, например, без рандомизации

■ D. Неопределенная достоверность

- Утверждение основано на мнении экспертов; клинические исследования отсутствуют

ФАРМАКОКИНЕТИКА ЛЕКАРСТВЕННЫХ ПРЕПАРАТОВ

Два основных раздела фармакологии

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

Определение

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

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

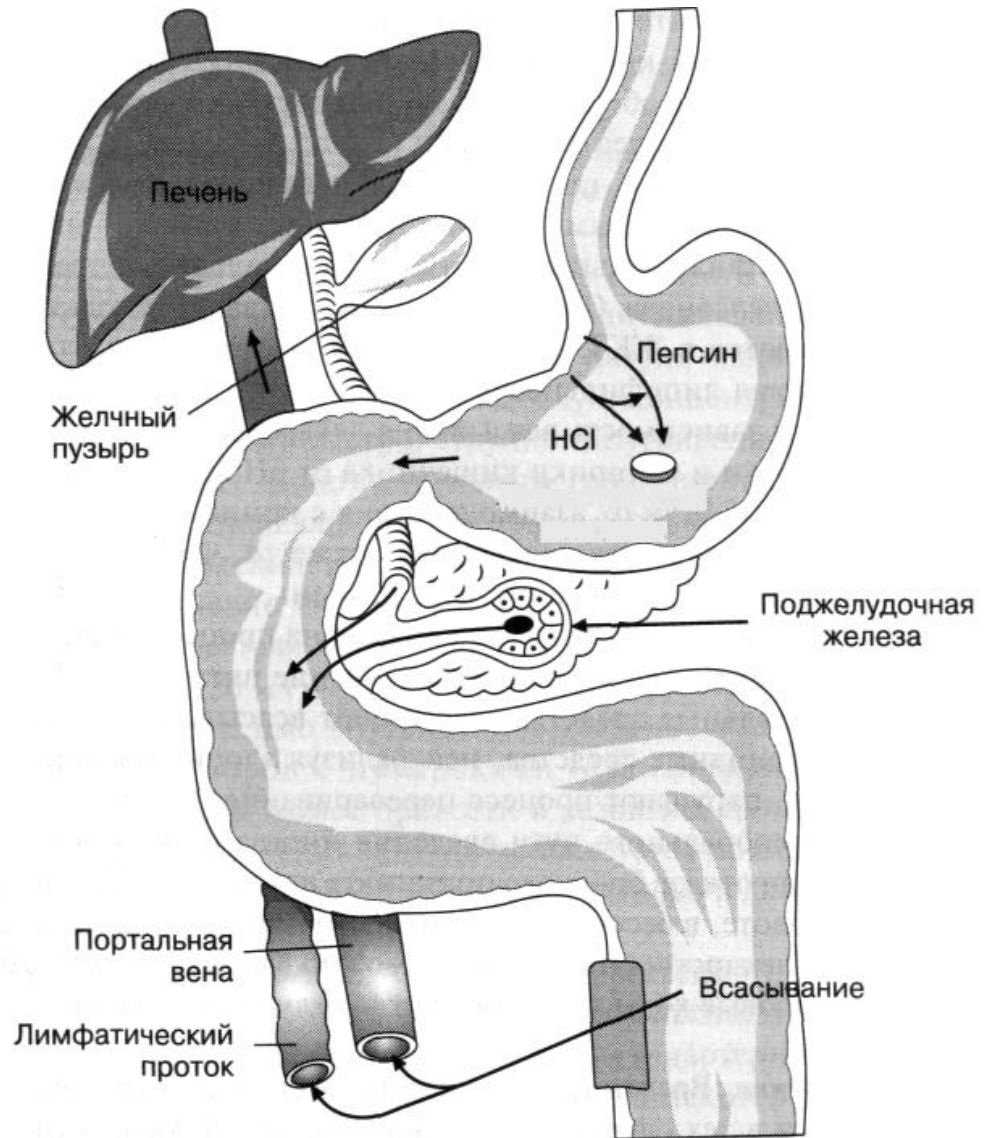
Фармакокинетика



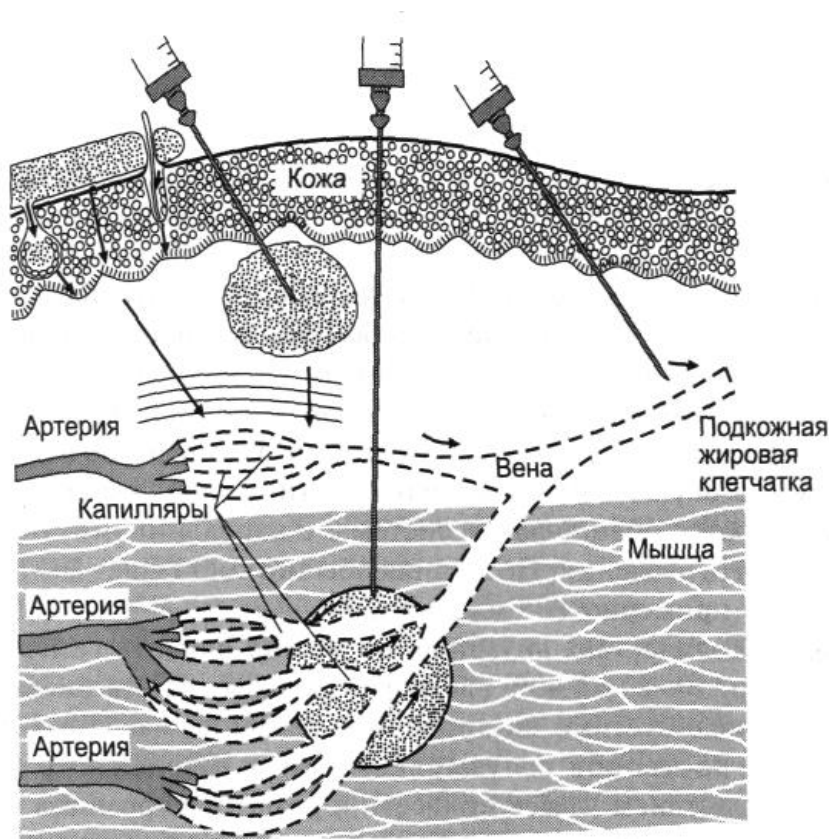
ПУТИ ВВЕДЕНИЯ ЛЕКАРСТВЕННЫХ ПРЕПАРАТОВ

■ 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

Пероральное введение

Преимущества:

- + простой способ - не требует специальной подготовки медперсонала и больного;
- + удобен в применении (больной может самостоятельно принимать ЛП);
- + безопасный;
- + отсутствуют осложнения, которые могут быть при парентеральном пути.

Недостатки:

- относительно медленное развитие терапевтического эффекта;
- индивидуальные различия в скорости и полноте всасывания;
- влияние на всасывание пищи;
- разрушение под воздействием желудочного сока и в печени;
- раздражающее действие на слизистую желудка;
- нельзя применять в тяжелых и экстренных случаях.

Парентеральное введение

Преимущества

инъекционного метода введения лекарственных средств:

- + быстрый эффект (особенно при оказании экстренной помощи);
- + точность дозировки;
- + исключается влияние пищеварительных ферментов, барьерная роль печени;
- + незаменимость при оказании экстренной помощи и в бессознательном состоянии;

Недостатки инъекционного метода введения лекарственных средств:

- нарушение целостности кожных покровов, болезненность;
- необходимость соблюдения всех правил асептики;
- необходимость специальной подготовки лиц, выполняющих инъекцию;
- необходимость использования определенного инструментария;
- риск возникновения постинъекционных осложнений;

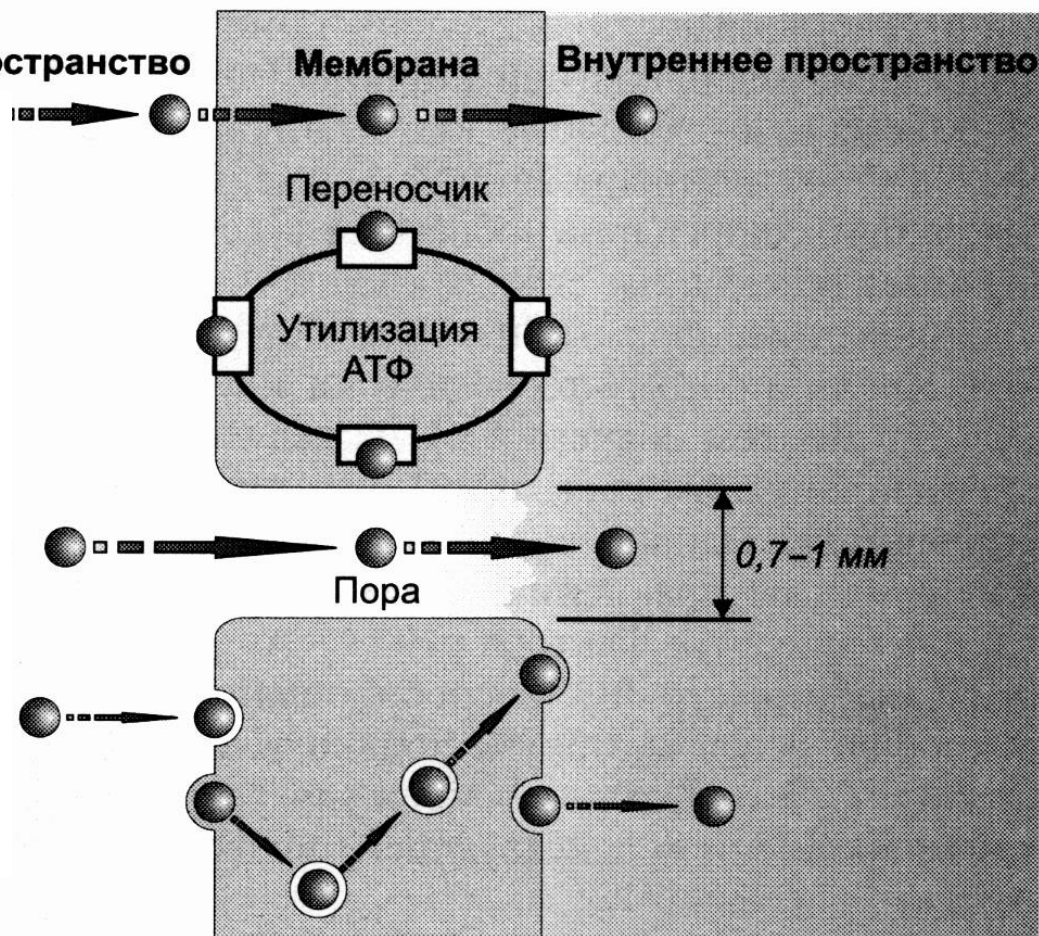
Механизмы транспорта веществ через биологические мембраны

- Пассивная диффузия

- Активный транспорт

- Фильтрация

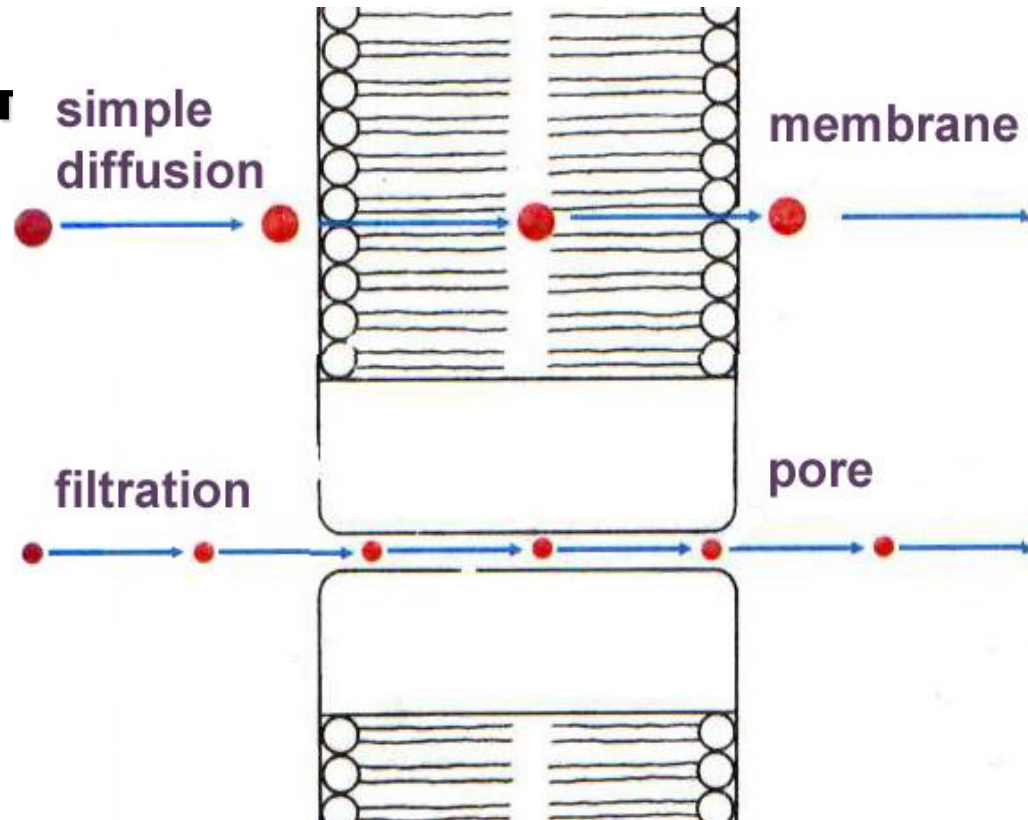
- Пиноцитоз



● – молекула лекарственного вещества

Пассивный транспорт

- Наибольшее количество ксенобиотиков проникает через мембраны путем диффузии в неионизированном виде
- На диффузию влияет:
 - Размер молекулы и заряд
 - Липофильность
 - Градиент концентрации.
- Два вида – пассивная диффузия и фильтрация



Фильтрация

- Вода, ионы и некоторые полярные и неполярные молекулы небольшого молекулярного веса проникают через поры или каналы при их наличии в мембране
- Капилляры некоторых органов (почки) имеют большие поры, пропускающие молекулы больших размеров не превышающих размеры белковых молекул

Активный транспорт

Перенос через мембрану осуществляется макромолекулой (напр. белком-транспортером)

- **Процесс насыщаемый**
- **Избирателен для химических структур**
- **Требует расхода энергии – часто генерируется ферментом Na^+ - K^+ -АТФаза**
- **Транспорт против градиента концентрации**
- **Проникают гидрофильные полярные молекулы, сахара, аминокислоты**

Пиноцитоз

- Редко используемый в организме метод транспорта
- За него отвечает вакуольный аппарат клетки
- Состоит из эндоцитоза и экзоцитоза

Абсолютная биодоступность (F)

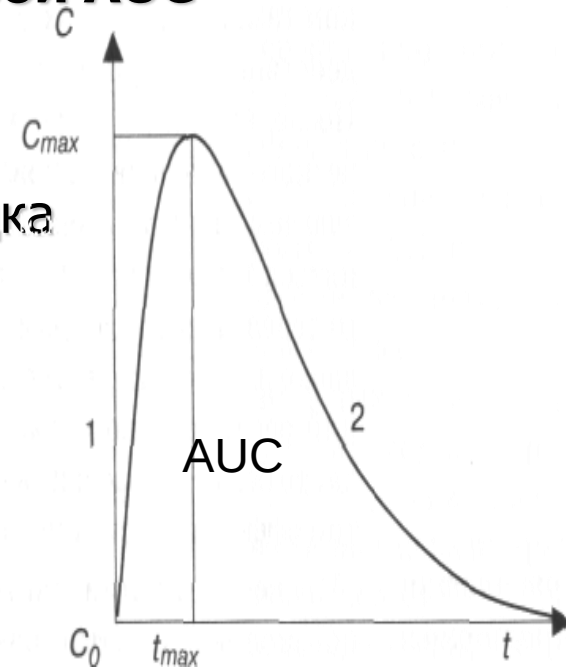
Основной индекс, характеризующий всасывание

F — часть дозы препарата в процентах, достигшая системного кровотока, после внесосудистого введения

- F при в/в введении = 100% (1)
- F при энтеральном введении <100% (<1)
- Можно рассчитать по площади под кривой AUC

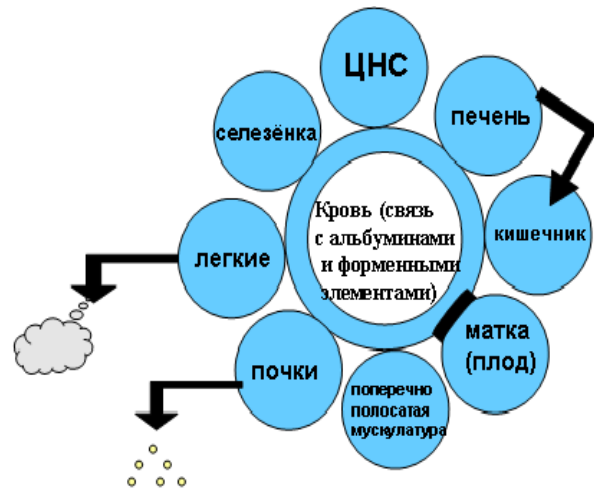
Факторы, влияющие на биодоступность:

- Растворимость лекарств в содержимом желудка
- Пищевой фактор
- Размер таблетки



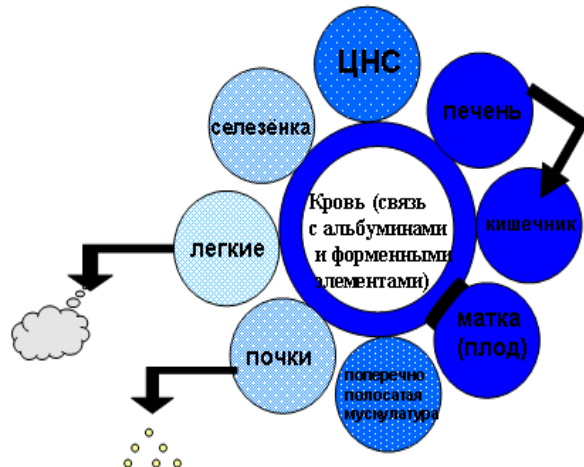
Распределение лекарственных препаратов в организме

■ Равномерное



- Ртуть
- Средства для ингаляционного наркоза

■ Неравномерное

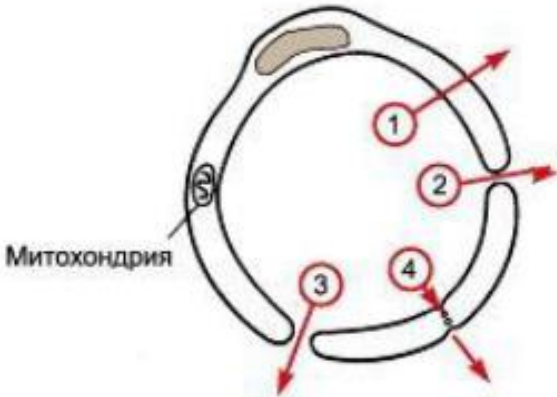
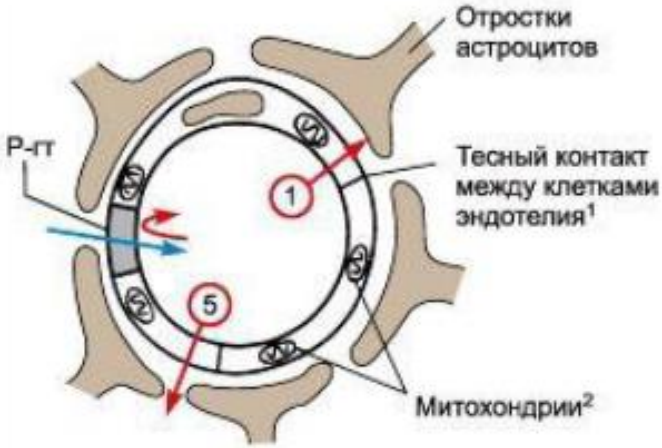


- Большинство лекарственных средств

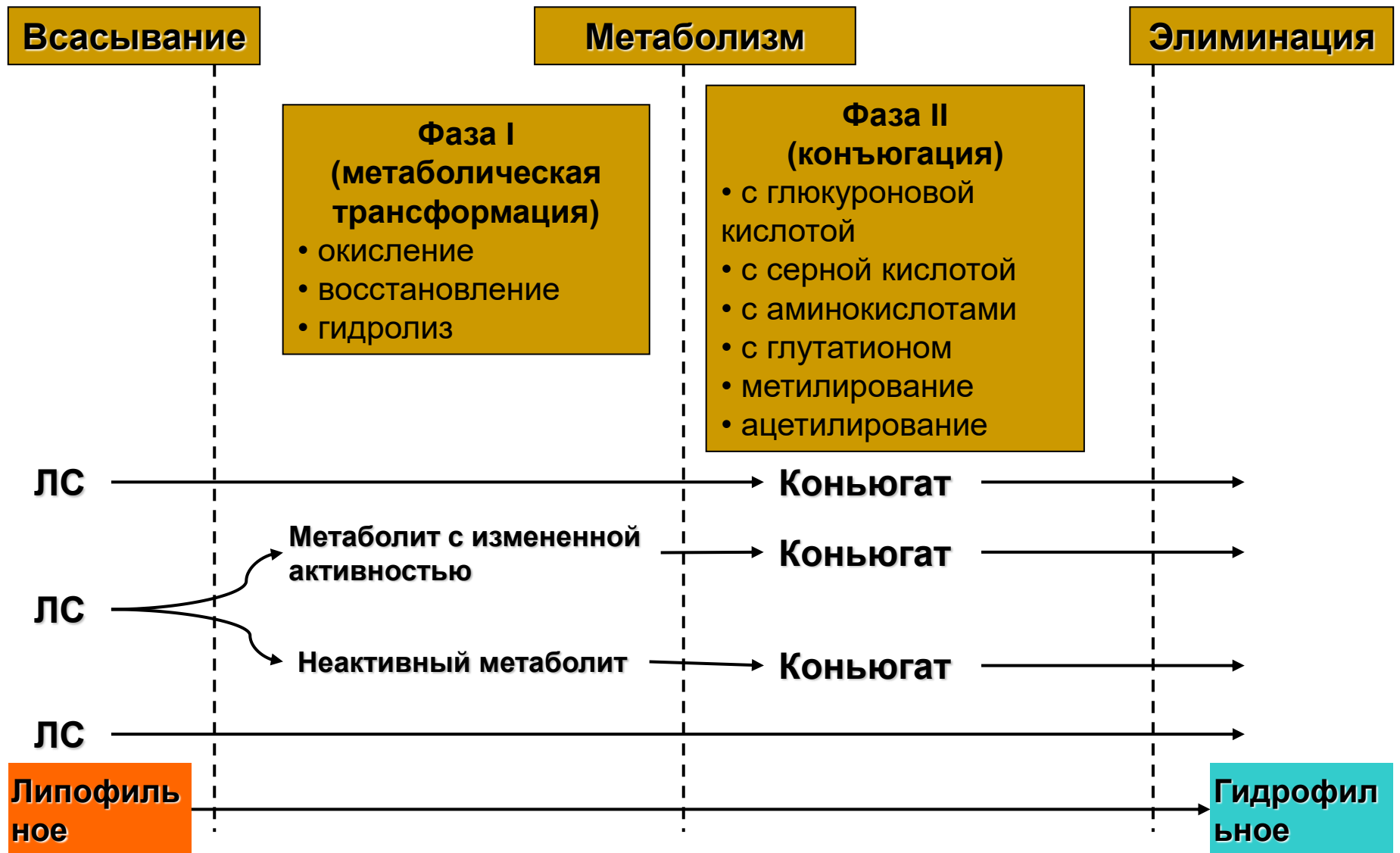
Факторы, влияющие на распределение лекарственных препаратов

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

Гематоэнцефалический барьер

Обычные капилляры (толщина стенки 0,1–0,3 мкм)	Капилляры мозга (толщина стенки 0,1–0,3 мкм)
 Митохондрия	 Отростки астроцитов Тесный контакт между клетками эндотелия¹ Митохондрии² Р-гт
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

Биотрансформация лекарственных средств



Пути выведения 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.)**



Фармакодинамика лекарственных препаратов

Определение

 **Фармакодинамика** — **что лекарство делает с организмом**

 раздел фармакологии, изучающий локализацию, механизм действия и фармакологические эффекты лекарственных средств, силу и длительность их воздействия.

«Мишени» действия лекарственных средств

1. Рецепторы
2. Ионные каналы
3. Ферменты
4. Транспортные системы
5. Гены

Виды рецепторов

I. Ионотропные рецепторы – рецепторы, сопряженные с ионными каналами: Н-холинорецепторы, ГАМК_A-рецепторы, глутаматные рецепторы, глициновые, 5-НТ₃-рецепторы

Эффект реализуется через изменение активности ионных каналов (Na^+ , K^+ , Cl^- , Ca^{2+} и т.д.).

II. Метаботропные рецепторы

1. Рецепторы, взаимодействующие с G-белками (~80% всех рецепторов) – адренорецепторы, М-холинорецепторы, опиоидные, 5-НТ_{2,4,5}, дофаминовые, гистаминовые...

Эффект реализуется через активацию G-белками аденилатциклазы, инозитолфосфатазной системы, ионных каналов.

Виды рецепторов

2. 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.

3. 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, обладающие аффинитетом к рецепторам):

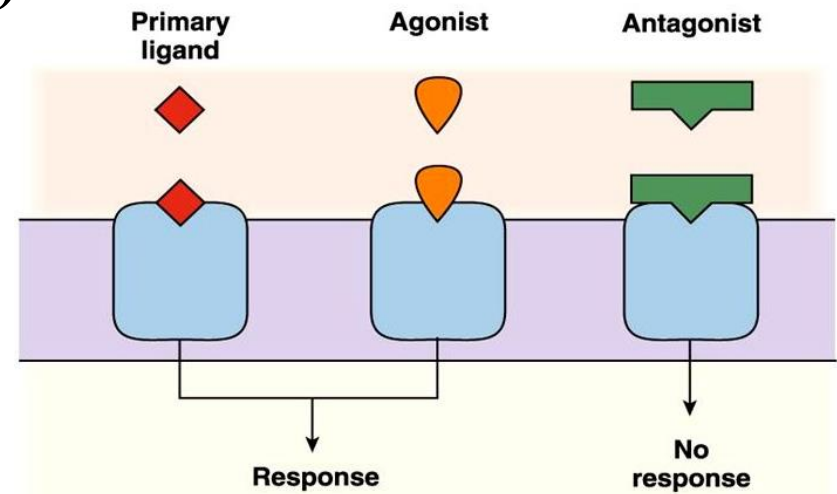
■ Агонисты

- 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**
 - **ударная доза**
 - **поддерживающая доза**
 - **курсовая доза**
- 3. Высшая терапевтическая доза**
 - **высшая разовая доза**
 - **высшая суточная доза**
- 4. Токсическая доза**
- 5. Летальная доза**

Дозы лекарственных средств в эксперименте

ED_{50} – доза, вызывающая эффект в
50% случаев

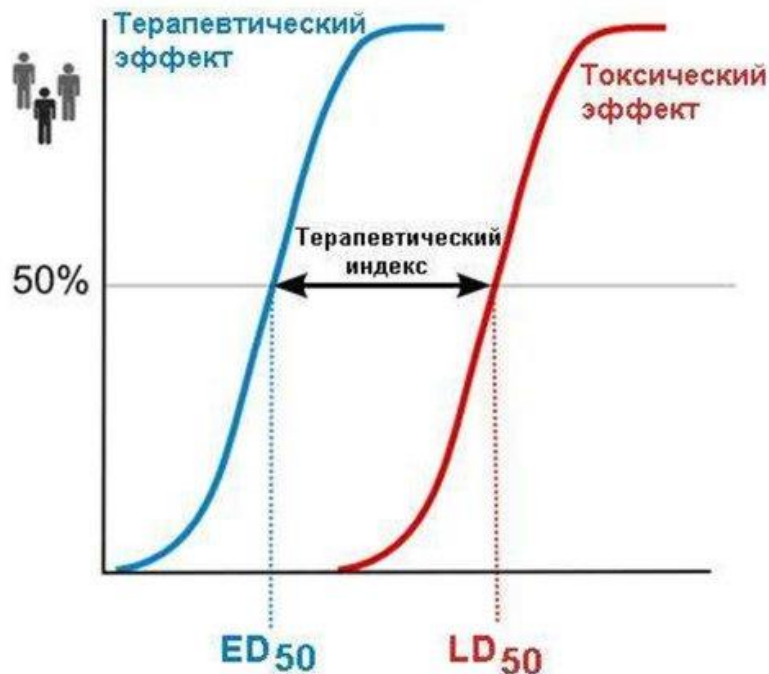
LD_{50} – доза, от которой погибает 50%
животных за 14 дней

LD_{50}/ED_{50} – терапевтическая широта

Терапевтический индекс

Широта терапевтического действия (ШТД)

- ▶ ШТД – интервал между терапевтической и токсической дозами
- ▶ Чем больше ШТД, тем менее токсично (опасно) ЛВ
- ▶ Ядовитые вещества – вещества с низкой ШТД



$$ТИ = \frac{МТД}{СТД}$$

Где:

ТИ - терапевтический индекс,
МТД - минимальная токсическая доза,
СТД - средняя терапевтическая доза.

Виды действия лекарственных средств

- 1. Резорбтивное**
 - **прямое**
 - **рефлекторное**
- 2. Местное**
 - **прямое**
 - **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**

Эффекты, возникающие при повторном применении лекарственных средств

I. Кумуляция

- материальная
- функциональная

II. Сенситизация

III. Привыкание

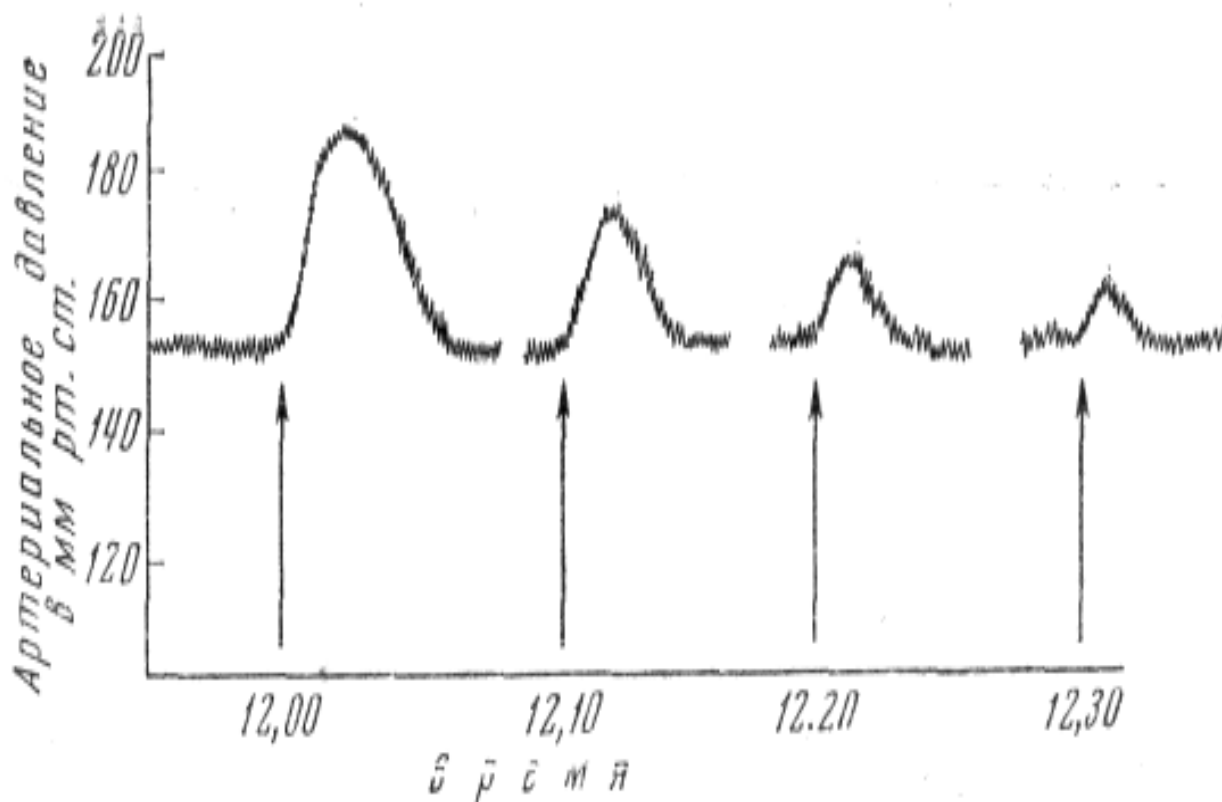
(толерантность)

- прямое привыкание
- перекрестное привыкание
- тахифилаксия
- митридатизм

IV. Лекарственная зависимость

- опьянение (эйфория)
- 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)

Токсическое действие лекарственных средств

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