

Общая фармакология

Лектор: Вставская Ю.А. –
доцент кафедры
фармакологии

Фармакология

Фармакология – наука о взаимодействии лекарственных средств с организмом человека.

Взаимодействие изучается на разных уровнях сложности (организменном, системном, органном, клеточном, субклеточном, молекулярном).

Основные законы и приказы, регламентирующие использование лекарственных средств в России

1. Федеральный закон о лекарственных средствах (22.06.1998 г). Регулирует разработку, доклинические и клинические исследования ЛС, их производство, контроль качества, эффективность и безопасность ЛС, торговлю;
2. Федеральный закон о рекламе;
3. Приказ МЗ России №328, №110

Путь нового лекарства от лаборатории ученого до больного

- Доклинические испытания
- Клинические испытания (4 фазы):
 - 1 – на небольшой группе здоровых добровольцев
 - 2 - на небольшом количестве больных (100-200)
 - 3 – на большом количестве больных клиническое рандомизированное плацебоконтролируемое испытание (тысячи б-х)
 - 4 – широкое исследование нового препарата (многоцентровое, международное)

Алгоритм характеристики ЛС

1. Групповая принадлежность
2. Фармакодинамика
3. Фармакокинетика
4. Принципы назначения
5. Показания к применению
6. Дозы, формы выпуска и пути введения
7. Побочные эффекты и меры их предупреждения
8. Противопоказания к назначению

Вопросы фармакокинетики:

- Механизмы всасывания лекарственных веществ (ЛВ) в кровь
- Распределение ЛВ в организме
- Депонирование ЛВ
- Биотрансформация (метаболизм) ЛВ
- Выведение (экскреция) ЛВ из организма

Вопросы фармакодинамики

- Локализация действия ЛВ
- Механизм действия ЛВ
- Фармакологические эффекты

Пути введения ЛС в организм

Энтеральные – внутрь, ректально, под язык, буккально, в ДПК

Парентеральные –

- Инъекционные
- Ингаляционные
- Введение на кожу и слизистые (в том числе трансдермальные)
- Электрофорез

Пути введения ЛС в организм

- Энтеральные:
 - внутрь
 - ректально
 - под язык
 - в ДПК
- Парентеральные:
 - инъекционные (п/к, в/м, в/в, в/а и т.д.)
 - ингаляционные
 - введение на кожу и слизистые (в том числе трансдермальные)
 - электрофорез

Биодоступность (F)

- Показатель, характеризующий полноту и скорость всасывания ЛВ в кровь.
- Для суждения о биодоступности измеряют площадь под кривой, отражающей зависимость между концентрацией вещества в плазме крови и временем

Кажущийся объем распределения (V_d)

- Предположительный объем жидкости, в котором распределяется вещество (условно принимается, что концентрация вещества в плазме и других жидких средах одинакова)

Общее кол-во в-ва в ор-ме

- $V_d = \frac{\text{-----}}{\text{-----}}$

Концентрация в-ва в плазме

Кажущийся объем распределения

- Дает представление о фракции вещества, находящейся в плазме крови.
- Если объем распределения меньше $0,5 \text{ л/кг}$, ЛВ находится преимущественно в плазме крови.
- Если объем распределения больше 1 л/кг , ЛВ содержится преимущественно в липидах, мышцах и других тканях.

Константы элиминации

- K_{elim} - отражает скорость удаления вещества из организма;
- $T_{1/2}$ - период полужизни ЛВ
- Cl – клиренс – отражает скорость очищения плазмы крови от вещества
- Понятие о клиренсе общем, почечном, печеночном.

Основные механизмы всасывания

- *Пассивная диффузия* – осуществляется по градиенту концентрации
- *Активный транспорт* – осуществляется при наличии транспортных систем
- *Фильтрация* – осуществляется через поры в мембранах клеток
- *Пиноцитоз*

Этапы биотрансформации

1. Метаболическая трансформация

- окисление ЛВ
- восстановление ЛВ
- гидролиз ЛВ

1. Конъюгация

- ацетилирование
- метилирование
- глюкуронирование и т.д.

Пути выведения ЛС из организма

Пути выведения	Механизмы выведения	ЛС
С мочой	Клубочковая фильтрация, активная канальцевая секреция	Большинстве ЛС в не связанной с белками форме
С жёлчью	Активный транспорт, пассивная диффузия, пиноцитоз	Дигитоксин, пенициллины, тетрациклины, стрептомицин, хинин,стрихнин, четвертичные аммониевые соединения
Через кишечник	Пассивная диффузия, жёлчная секреция без реабсорбции	Доксициклин, ионизированные органические кислоты
Со слюной	Пассивная диффузия, активный транспорт	Пенициллины, сульфаниламиды, салицилаты, бензодиазепины, тиамин, этанол
Через лёгкие	Пассивная диффузия	Средства для ингаляционного наркоза, ноднды, камфора, этанол, эфирные масла
С потом	Пассивная диффузия	Некоторые сульфаниламиды, тиамин
С молоком	Пассивная диффузия, активный транспорт	Антикоагулянты, антибиотики, тиреостатики, литий, карбамазепин

Вопросы фармакодинамики

1. Локализация действия ЛВ
2. Механизм действия
3. Биологические эффекты

Мишени воздействия для ЛС

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

Типы рецепторов

1. Рецепторы, осуществляющие прямой контроль за функцией ионных каналов (Н-ХР, ГАМК-А-рецепторы, глутаматные рецепторы)
2. Рецепторы, сопряженные с эффектором через систему “G-белки” – вторичные передатчики или ионные каналы (М-ХР, АР, рецепторы для гормонов, медиаторов)
3. Рецепторы, осуществляющие прямой контроль функции эффекторного фермента (инсулин)
4. Рецепторы, контролирующие транскрипцию ДНК. Это внутриклеточные рецепторы, с которыми взаимодействуют стероидные и тиреоидные гормоны

Разновидности рецепторов

Рецепторы	Подтипы
Аденозиновые рецепторы	A1, A2, A2B, A3
Альфа 1 - Адренорецепторы	Альфа1А, альфа 1В, альфа1С
Альфа2-Адренорецепторы	Альфа2А, альфа2В, альфа2С
Бета-Адренорецепторы	Бета1, бета2, бета3
Ангиотензиновые рецепторы	AT1, AT2
Брадикининовые рецепторы	B1, B2
ГАМК-рецепторы	GABAa, GABAб, GABAс
Гистаминовые рецепторы	H1, H2, H3
Дофаминовые рецепторы	D1, D2, D3, D4, D5
Лейкотриеновые рецепторы	LTB4, LTC4, LTD4
M-холинорецепторы	M1, M2, M3, M4
N-холинорецепторы	Мышечного типа, нейронального типа

Опиоидные рецепторы	μ, δ, κ
Простаноидные рецепторы	DP, FP, IP, TP, EP1, TP2, TP3
Пуриновые рецепторы P	P2X, P2Y, P2Z, P2T, P2U
Рецепторы возбуждающих аминокислот (ионотропные)	NMDA, AMPA, каинатные
Рецепторы нейропептида Y	Y1, Y2
Рецепторы предсердного натрийуретического пептида	ANPA, ANPB
Серотониновые рецептор	5-HT1(A-F), 5-HT2(A-C), 5-HT3, 5-HT4, 5-HT5 (A-B), 5-HT6, 5-HT7
Холецистокининовые рецепторы	ССК-А, ССК-В
Имидазолиновые рецепторы	I1, I2

Факторы, влияющие на фармакодинамику и фармакокинетику

1. Физико-химические свойства ЛС
2. Индивидуальные особенности организма больного
3. Факторы внешней среды
4. Суточные ритмы (вопросы хронофармакологии)

Повторное применение ЛС

Усиление эффекта при повторном применении – кумуляция (материальная, функциональная).

Снижение эффекта при повторном применении – привыкание (простое, перекрестное), тахифилаксия.

Виды лекарственного взаимодействия

1. *Фармацевтическое*
происходит вне организма больного, обусловлено физико-химическими реакциями.
2. *Фармакодинамическое*
один лекарственный препарат влияет на реализацию фармакологического эффекта другого препарата.
3. *Физиологическое*
лекарственные препараты оказывают независимое действие на различные органы и ткани, образующие часть одной и той же физиологической системы.
4. *Фармакокинетическое*
под влиянием одного лекарственного препарата изменяется концентрация в крови другого медикамента или его активного метаболита.

Виды синергии

	Схема	Примеры
Суммация	$E_{ab} = E_a + E_b$	1. фуросемид + урегит 2. триметоприм + сульфаметоказол
Аддитивное действие	$E_{ab} > E_a, E_b$, но $E_a, E_b < E_a + E_b$	1. тетрациклин + эритромицин 2. фуросемид + гипотиазид 3. нитроглицерин + β -блокаторы
Сенситизация	$E_{ab} > E_a + E_b$ при $E_a = 0$	1. линкомицин + миорелаксант
Потенцирование	$E_{ab} > E_a + E_b$ при $E_a > 0$ и $E_b > 0$	1. глюкокортикоиды + теофиллин 2. пенициллин + гентамицин (на стафилококк, энтерококк) 3. транквилизаторы + клофелин

Токсическое влияние ЛВ на эмбрион и плод

1. Эмбриотоксическое действие
2. Тератогенное действие
3. Фетотоксическое действие

Виды лекарственной терапии

- Профилактическая
- Этиотропная
- Заместительная
- Симптоматическая
- Патогенетическая