

“Введение в фармакологию. Общая фармакология”

доцент кафедры фармакологии
Кадырова Д.М.

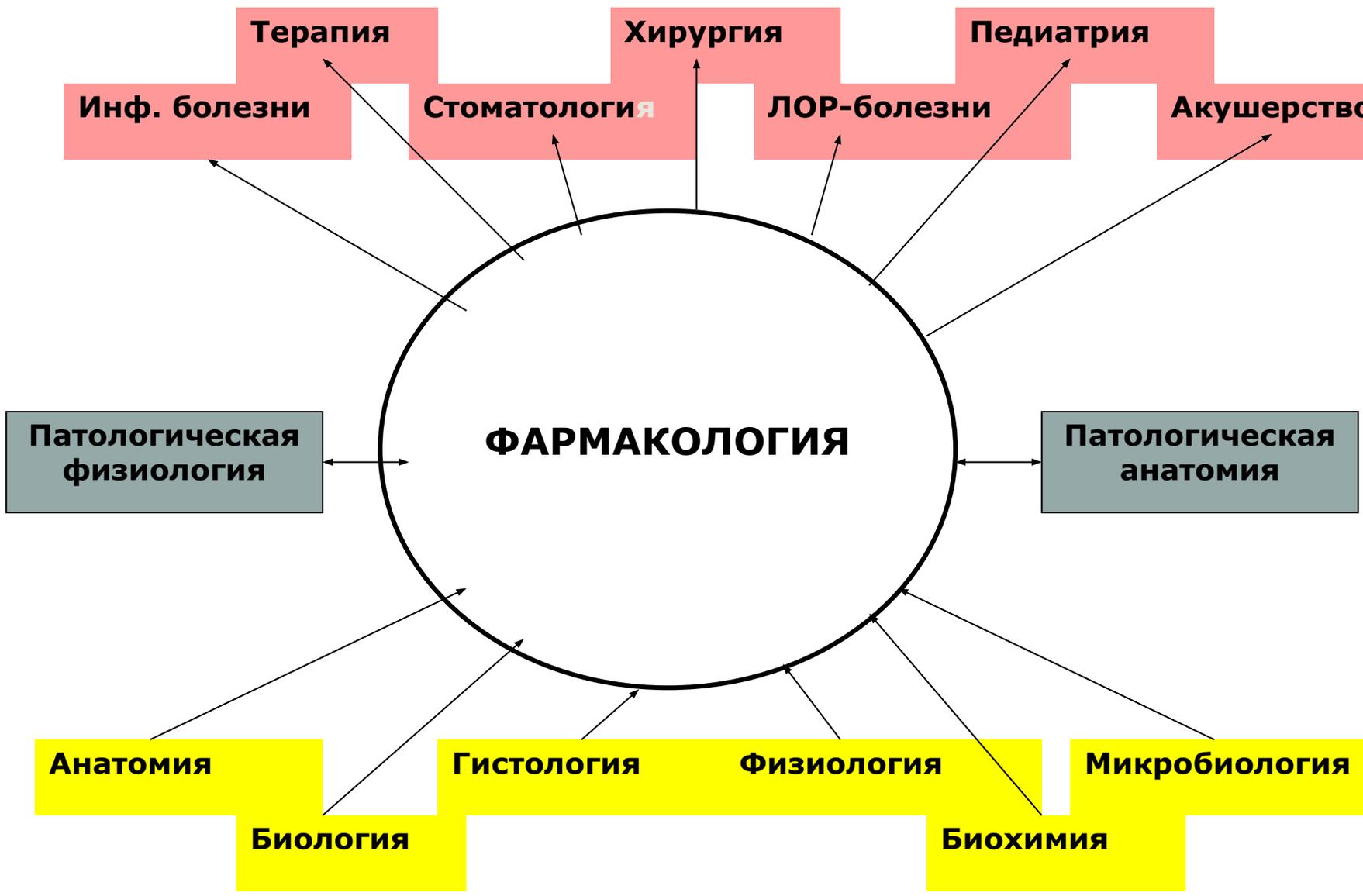
Алматы 2017

Фармакология

(*pharmakon* – лекарство; *logos* – наука)

Наука о действии лекарственных веществ на живые организмы и о путях изыскания новых лекарственных средств.





Разделы фармакологии



Теоретическая фармакология
(история, теории, концепции, методы,
расчёты и т.д.);



Экспериментальная фармакология (фундаментальная);



Клиническая фармакология

Понятие о лекарствах

- **Лекарственное средство** – это биологически активное вещество, применяемое с целью лечения какого-либо заболевания или для его профилактики.
- **Лекарственное вещество** – это индивидуальное химическое соединение, обладающее свойством ускорять выздоровление или препятствовать возникновению заболевания.
- **Лекарственная форма** – это лекарственное вещество в наиболее удобной для приема больным форме.
- **Лекарственный препарат** – (упаковка) – это лекарственное средство, зарегистрированное конкретным производителем в определённой дозе и лекарственной форме (твёрдые, мягкие и жидкие ЛФ).

Пути получения новых лекарственных веществ

1

- Эмпирическое изучение

2

- Модификация известных химических структур

3

- Целенаправленный синтез

4

- Получение из микроорганизмов

5

- Лекарственная биотехнология

6

- Получение из природного сырья (лекарственные растения, органы животных, минералы)

Этапы изучения и внедрения новых ЛС:

- I Доклинические (эксперимент) исследования
- II Рассмотрение материалов в НЦЭЛС МЗ РК
- III Клинические исследования препарата
- IV Рассмотрение в НЦЭЛС МЗ РК
и получение разрешения на выпуск

Доклинические исследования

1. Доклинические исследования безопасности:

- *Общетоксическое действие;*
- *Аллергизирующее действие;*
- *Иммуотоксическое действие;*
- *Мутагенное действие;*
- *Эмбриотоксическое действие*
- *Тератогенное действие*
- *Канцерогенное действие*

2. Доклинические исследования специфической фармакологической активности



Клинические испытания

простой метод, одинарный слепой, двойной слепой контроли

1 фаза

- первые испытания лекарственного средства на людях, обычно на здоровых добровольцах (не менее 10). Определяется переносимость, безопасность, наличие терапевтического действия, фармакокинетические и фармакодинамические характеристики

2 фаза

- оцениваются эффективность и безопасность препарата у пациентов с конкретным заболеванием. Обычно это плацебо-контролируемые исследования. (100-200)

3 фаза

- на пациентов (1000-3000) различного возраста, с различной сопутствующей патологией, в многочисленных НИЦ различных стран. Часто - рандомизированные контролируемые исследования. Изучаются все аспекты лечения, включая оценку показателя риск/польза. Принимается решение о регистрации или отказе в регистрации лекарственного препарата.

4 фаза

- постмаркетинговые (пострегистрационные) исследования. Выявляются отличия нового ЛП от других препаратов в данной фармгруппе, сравнение его эффективности по отношению к аналогам, а также выявление и определение ранее неизвестных или неправильно определенных побочных эффектов ЛС и факторов риска

Процесс создания новых ЛС
регулируется международными
стандартами

Правила доклинических исследований
эффективности безопасности
лекарственных средств

Стандарт GLP

- («*Good Laboratory Practice*», Надлежащая лабораторная практика) — система норм, правил и указаний, направленных на обеспечение согласованности и достоверности результатов лабораторных исследований.

Стандарт GCP

Клинические испытания

- (Good Clinical Practice - Надлежащая клиническая практика) - международный стандарт этических норм и качества научных исследований, описывающий правила разработки, проведения, ведения документации и отчетности об исследованиях, которые подразумевают участие человека в качестве испытуемого (клинические исследования).

Стандарт GMP

Правила организации производства и контроль качества лекарственных средств

- (Good Manufacturing Practice - Надлежащая производственная практика) - система норм, правил и указаний в отношении производства лекарственных средств, медицинских устройств, изделий диагностического назначения, пищевых добавок и активных ингредиентов.

Классификация ЛС

- Все лекарственные средства подразделяются на три группы:
- 1) список А (*Venena* – яды);
- 2) список Б (*heroica* – сильнодействующие);
- 3) лекарственные препараты, отпускаемые без рецепта врача.

Классификация лекарственных средств обусловлена следующими принципами:

- *1.Терапевтическое применение* – противоаритмические средства, наркозные средства, противоопухолевые средства и т.д.
- *2.Точки приложения или механизм действия:*
 - а) молекулярный уровень - стимуляторы или блокаторы рецепторов,
 - б) влияние на ферментативную активность (ингибиторы АПФ), ионные каналы (блокаторы кальциевых каналов) и т.д.;
 - в) уровень органа – гепатопротекторы, гастропротекторы, стимуляторы ЦНС и т.д.;
 - г) уровень физиологической системы – антисклеротические средства, средства, влияющие на систему РАСК и т.д.
- *3.Химическое строение:* производные фенотиазина, бензодиазепины, барбитураты и т.д.

Анатомо-терапевтическо-химическая классификация

— международная система классификации ЛС.

Используются сокращения: латиницей АТС (от *Anatomical Therapeutic Chemical*) или русское: АТХ (*анатомо-терапевтическо-химическая*).

Полное английское название — *Anatomical Therapeutic Chemical Classification System*.

Формулярная система

- (англ. *Formulary* – свод правил) – это обязательный стандарт лечения, основанный на доказательной медицине. Это система выбора лекарственного средства в ежедневной практике врача, которая должна быть свободна от внешнего воздействия и коммерческого давления.
- КНЛФ – казахстанский национальный лекарственный формуляр – www.knf.kz

**Общая
фармакология**

```
graph TD; A[Общая фармакология] --> B[Фармако-кинетика]; A --> C[Фармако-динамика];
```

**Фармако-
кинетика**

**Фармако-
динамика**



Пути введения

```
graph TD; A[Пути введения] --> B[Энтеральные – через ЖКТ]; A --> C[Парентеральные – минуя ЖКТ];
```

**Энтеральные –
через ЖКТ**

**Парентеральные –
минуя ЖКТ**



Парентеральные пути введения

- **а) инъекционные**
- **подкожно**
- **под слизистые оболочки**
- **внутрикожно**
- **внутримышечно**
- **внутривенно**
- **внутриартериально**
- **внутрибрюшинно**
- **Внутрикостно**
- **Интрастернально**
- **в спинно-мозговую жидкость:
субарахноидально, субдурально,
эпидурально**

Парентеральные пути введения

б) **ингаляционно**

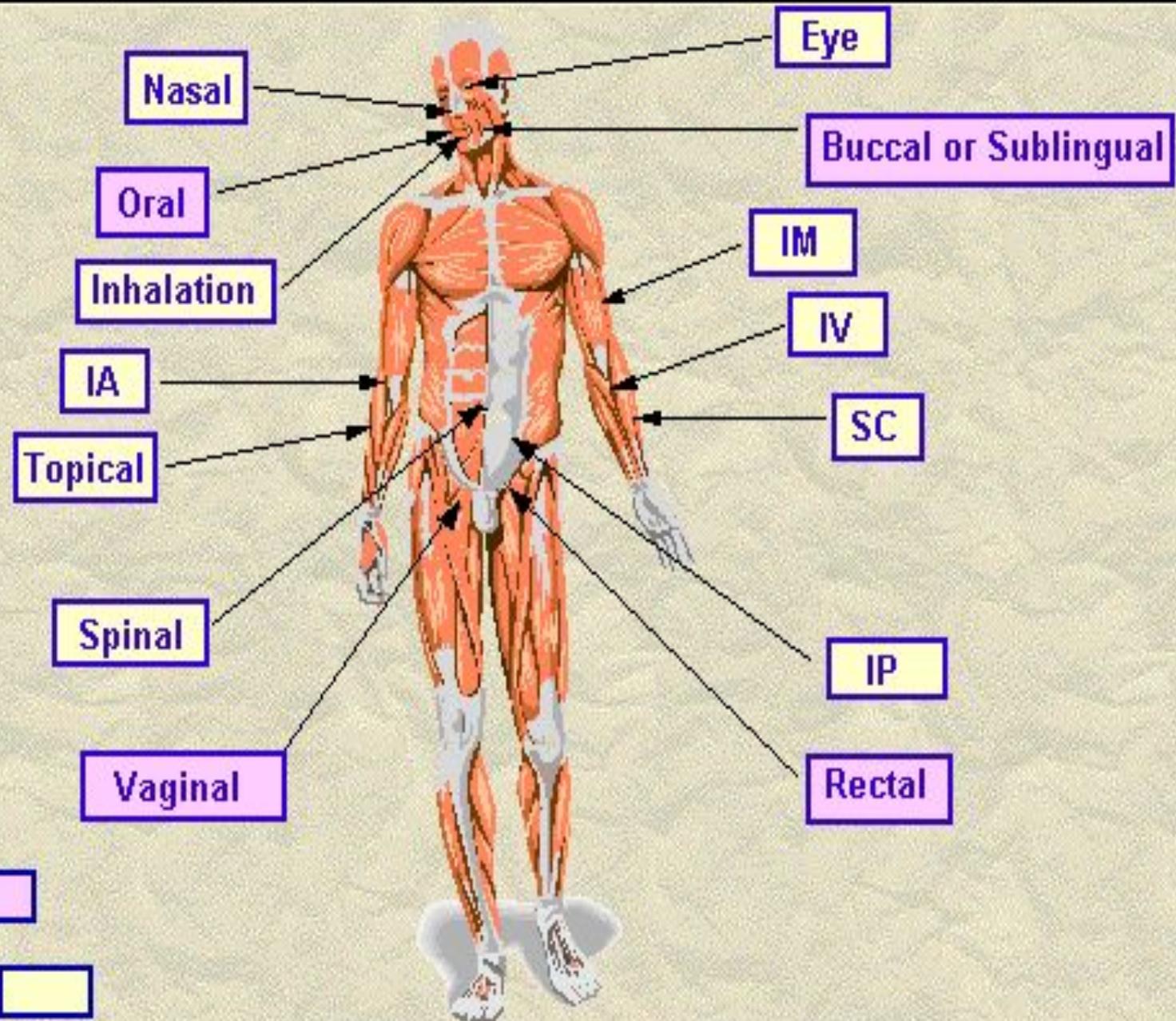
в) **непосредственно в полости тела**

г) **методом электрофореза** (через неповрежденную кожу и слизистые)

д) **нанесение на кожу и слизистые оболочки**

е) **вливание** небольших количеств **водных растворов в трахею или бронхи** - при реанимации больных с тяжелыми расстройствами сердечной деятельности, включая остановку сердца (адреналин, атропин, лидокаин)

Different Routes of Drug Administration



От путей введения зависят

- **возможность попадания его в место действия**
- **скорость развития эффекта**
- **выраженность эффекта**
- **продолжительность действия**
- **в отдельных случаях – характер действия**
- **т.е. в целом - эффективность лечения**

Механизмы всасывания

```
graph TD; A[Механизмы всасывания] --> B[простая диффузия]; A --> C[облегченная диффузия]; A --> D[Активный транспорт]; A --> E[Пиноцитоз]; B --> F[Пассивная диффузия]; B --> G[Фильтрация];
```

**простая
диффузия**

**облегченная
диффузия**

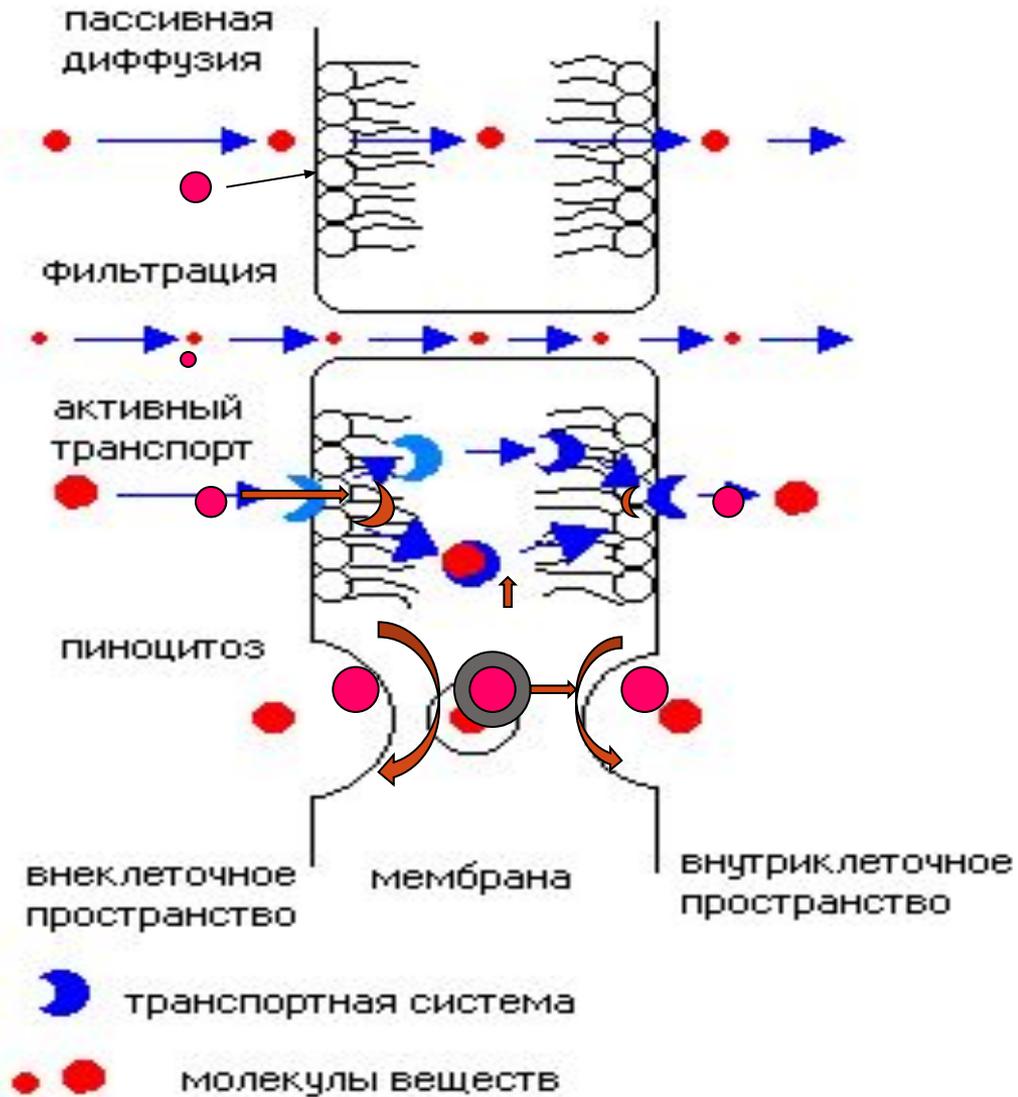
**Активный
транспорт**

Пиноцитоз

**Пассивная
диффузия**

**Фильт-
рация**

механизмы всасывания веществ



Биологические барьеры:

1. Кожа
2. Гемато-энцефалический барьер
3. Фето-плацентарный барьер
4. Через эпителий молочных желез
5. Капиллярная стенка
6. Гематотестикулярный
7. Гематоофтальмологический

У пожилых людей повышена проницаемость ГЭБ

- **в эндотелии капилляров нет пор**

в капиллярах мозга практически нет пиноцитоза

глиальные элементы, выстилающие наружную поверхность эндотелия, играют роль дополнительной липидной мембраны

R-гликопротеиновый комплекс

Транспорт лекарственных средств через плацентарный барьер

- **четвертичные аммониевые соединения через плацентарный барьер не проходят**
- **При беременности меняются соотношения между количеством жировой ткани и жидкости в организме матери, что также влияет на особенности распределения и фармакокинетики препарата**
- **К концу беременности содержание жидкости в организме женщины составляет около 7 – 8 л, из них 80% составляет внеклеточная жидкость и только 20% - внутриклеточная**
- **К концу беременности на 20 – 40% возрастает толщина жировой прослойки, что также отражается на распределении липофильных препаратов**

Возрастные особенности связывания отдельных лекарственных средств с белками крови

- **уменьшение связывания
лекарственных средств с альбуминами
у пожилых пациентов (в связи с
невысоким содержанием альбуминов)**

Биотрансформация

```
graph TD; A[Биотрансформация] --- B[Метаболическая трансформация]; A --- C[Конъюгация]
```

**Метаболическая
трансформация**

Конъюгация

Реакции II типа

(синтетические, конъюгации)

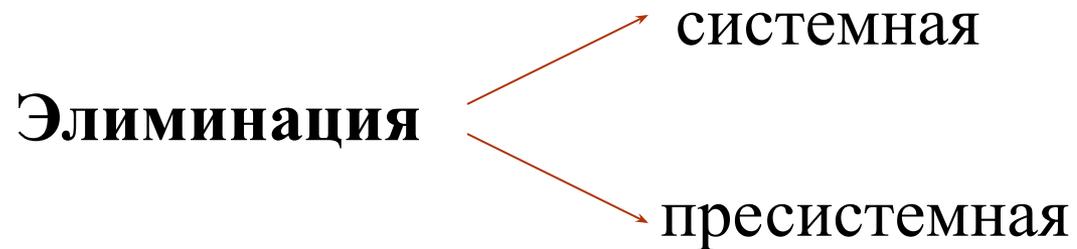
- **Глюкуронизация** - микросомы печени
- **Аминоконъюгация**
- **Ацетилирование**
- **Сульфоконъюгация**
- **Метилирование**

Выведение лекарственных веществ и их метаболитов:

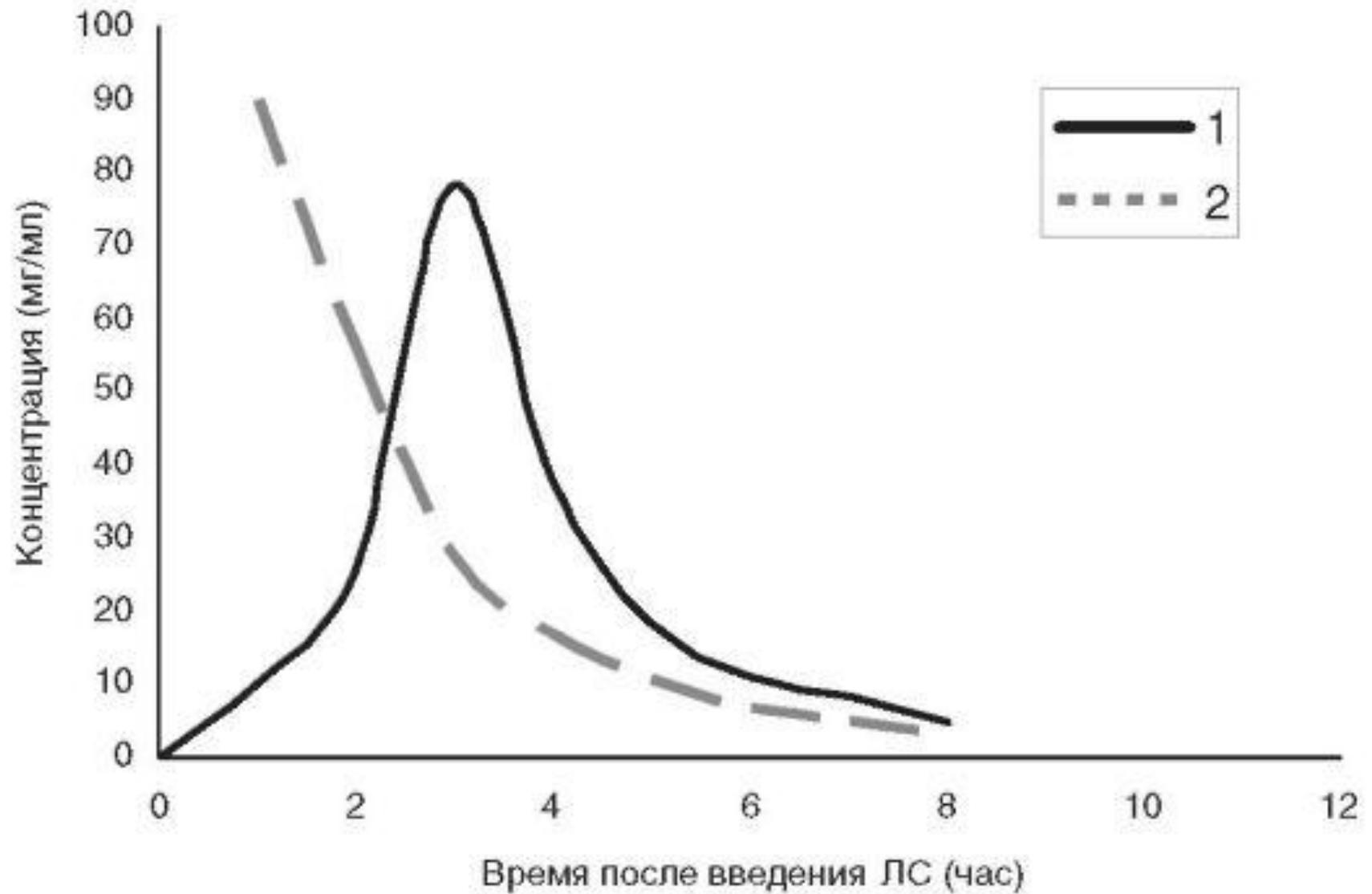
- Почки
- ЖКТ
- С молоком
- Со слюзью, слюной, потом
- С выдыхаемым воздухом

Элиминация

- Извлечение ЛВ из организма
(биотрансформация + экскреция)



Фармакокинетическая кривая



Фармакокинетические параметры

- **Биодоступность (F)** — часть дозы ЛС (в %), достигшая системного кровотока после вне-сосудистого введения (в этом случае не всё количество препарата достигает системного кровотока).
- **Абсолютную биодоступность** определяют соотношением значений площади под кинетической кривой (area under curve, AUC) при вне-сосудистом и внутривенном введениях препарата.

Фармакокинетические параметры

- **Константы скорости элиминации (K_{el})**
характеризуют соответственно скорость исчезновения препарата из организма путем биотрансформации и выведения.
- **Период полувыведения ($T_{1/2}$)** — время, необходимое для уменьшения вдвое концентрации препарата в крови, зависит от константы скорости элиминации ($T_{1/2} = 0,693/K_{el}$).
- **Общий клиренс - (Cl_t)** характеризует скорость “очищения” организма от лекарственного препарата. Выделяют почечный (Cl_r) и внепочечный (Cl_{er}) клиренсы.
-

Фармакокинетические параметры

- **Биоэквивалентность** (относительная биодоступность) — соотношение количества ЛС, поступившего в системное кровообращение при применении его в различных лекарственных формах или лекарственных препаратах, выпускаемых различными фирмами.
- Если сравниваемые ЛС аналогичны (действующее вещество, доза, лекарственная форма), но изготовлены разными производителями, их называют **дженериками**. Два лекарственных препарата биоэквивалентны, если они обеспечивают одинаковую биодоступность ЛС.

Фармакодинамика

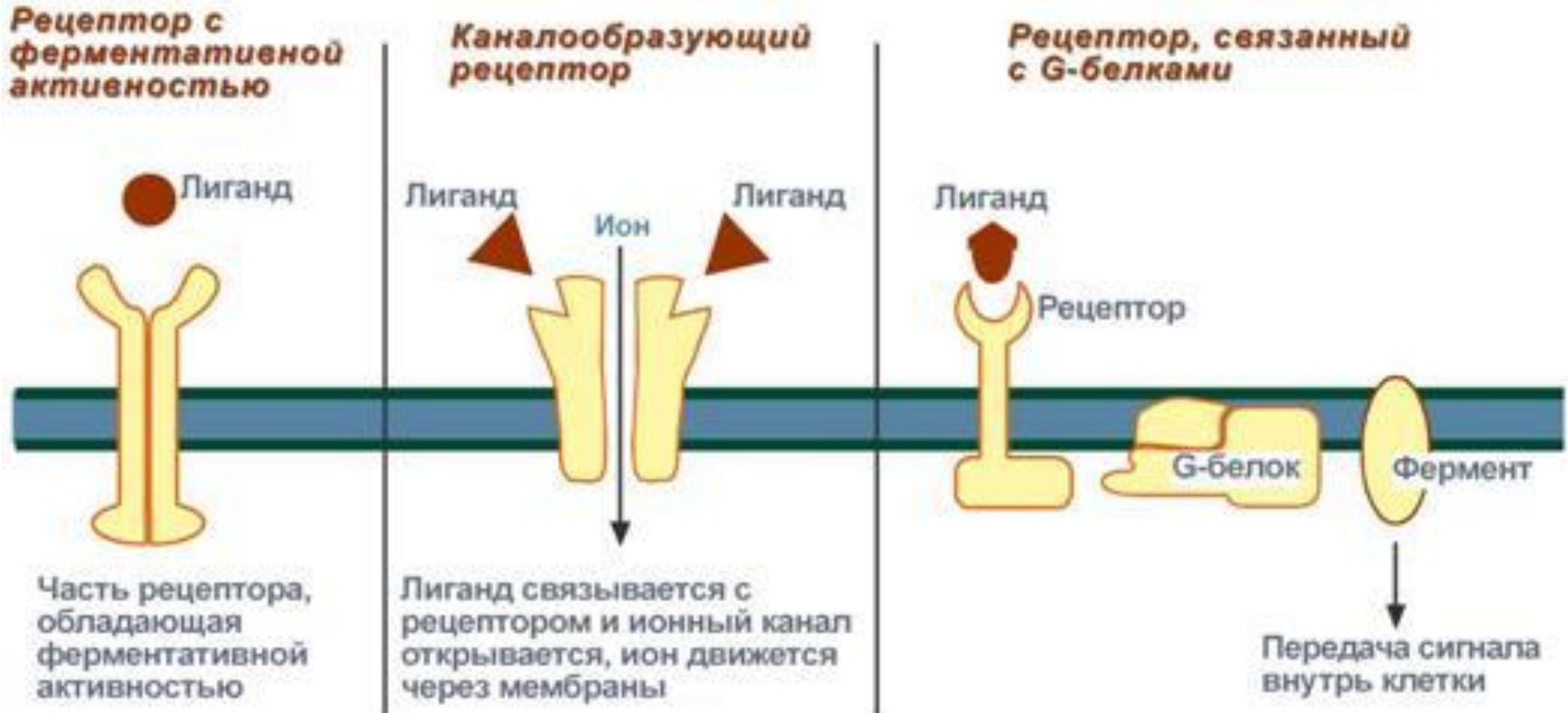
```
graph TD; A[Фармакодинамика] --- B[Фармакологические эффекты]; A --- C[Локализация действия]; A --- D[Механизмы действия];
```

**Фармако-
логические
эффекты**

**Локализация
действия**

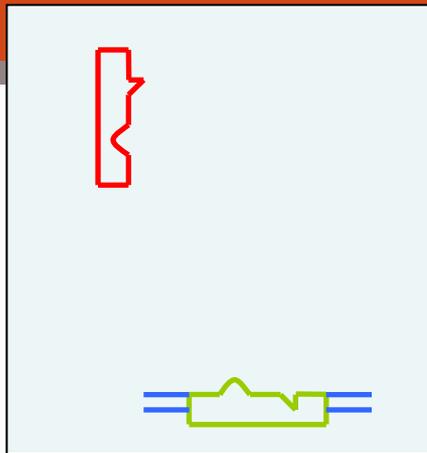
**Механизмы
действия**

Рецепторы

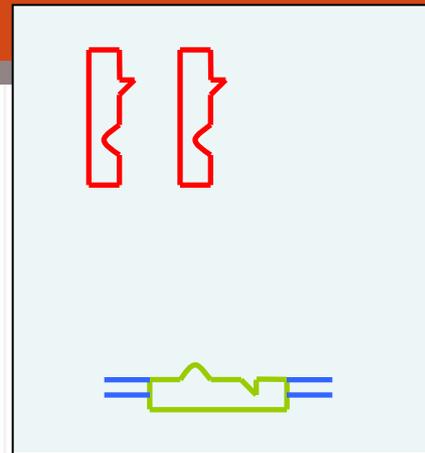


Взаимодействие ЛВ с рецепторами

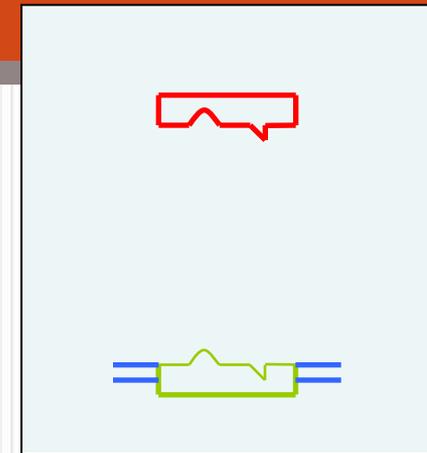
Этапы взаимодействия:



Ориентация
молекулы ЛВ

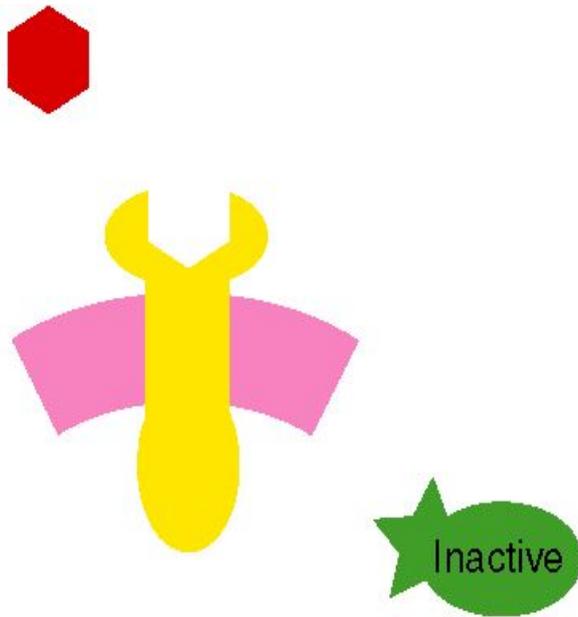


Притяжение



Контактирование

Аффинитет и внутренняя активность



- **Аффинитет** — это сродство и прочность соединения между лекарством и рецептором (или ферментом).
- **Внутренняя активность** – способность ЛВ вызывать биологический (фармакологический) эффект после связывания с рецептором

АГОНИСТЫ

- При взаимодействии со специфическими рецепторами вызывают биологический (фармакологический эффект);
- Обладают аффинитетом и внутренней активностью;

Полные агонисты – при взаимодействии с рецептором вызывают максимальный эффект

Частичные агонисты – при взаимодействии с рецептором не вызывают максимальный эффект

Антагонисты

- При взаимодействии с рецепторами не вызывают биологический эффект, но снижают или устраняют эффекты агонистов;
- Обладают аффинитетом;
- Нет внутренней активности.

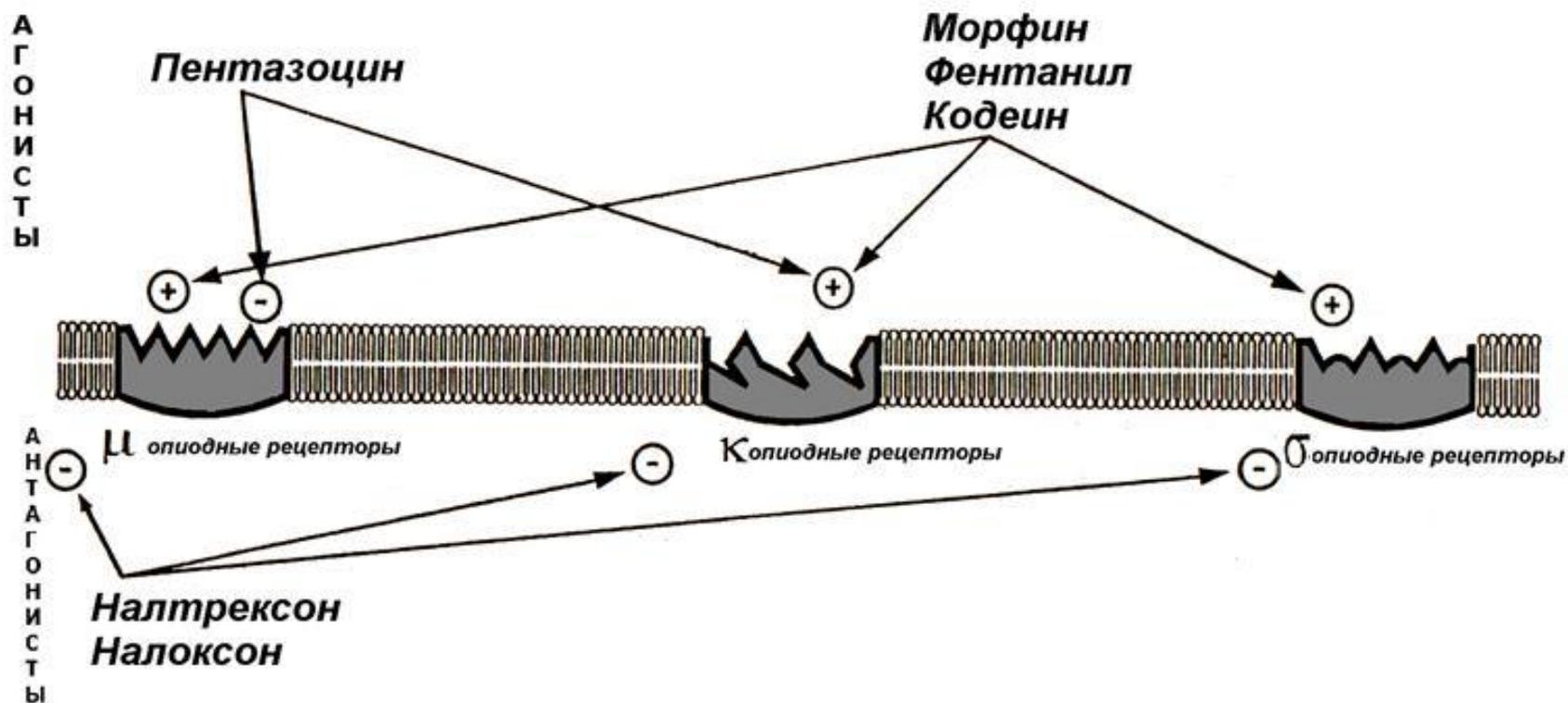
Кокурентные антагонисты – препятствуют взаимодействию агонистов с рецепторами

Неконкурентные антагонисты – не связываются со специфическими рецепторами, взаимодействуют с другими макромолекулами

АГОНИСТЫ – АНТАГОНИСТЫ

- **Обладают аффинитетом**
- **Препятствуют взаимодействию с рецептором других агонистов**
- **Обладают слабой внутренней активностью**

Типы взаимодействия наркотических анальгетиков с опиоидными рецепторами



Виды действия ЛС

По клиническому
эффекту

Основное действие

Побочные эффекты:

- а) желательные
- б) нежелательные

По типу
вызываемого
эффекта

Терапевтическое
(проявляется в
терапевтических
дозах)

Токсическое (в дозах,
превышающих
терапевтические)

Виды действия ЛС

По
механизму
действия

- Прямое
- Косвенное
- Рефлекторное

По
локализации
действия

- Местное
- резорбтивное

Виды действия ЛС

По прочности
связи с рецептором

Обратимое

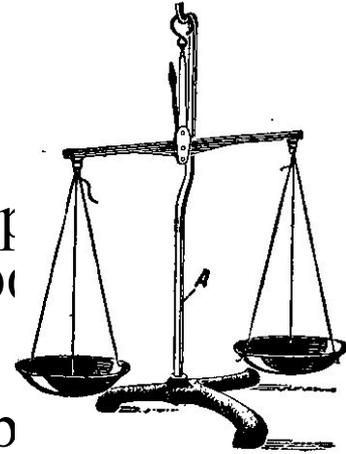
Необратимое
(ковалентная связь)

По типу действия

общеклеточное

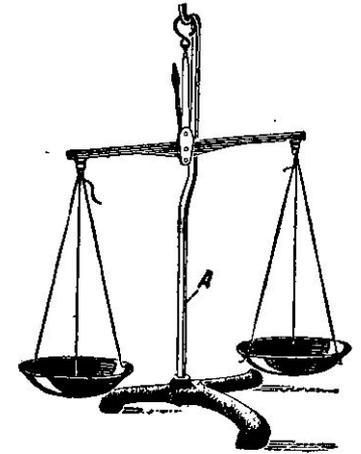
Избирательное

Дозы



- **Доза** - количеством вводимого лекарственного препарата вызывающего соответствующий терапевтический эффект
- **ВИДЫ ДОЗ:**
 - **минимальнодействующая** - минимальная доза, которая вызывает эффект
 - **средняя терапевтическая** - в 2-3 раза меньше высшей допустимой
 - **высшие разовая и суточная** (для списков А и Б)
 - **суточная**
 - **курсовая**
 - **ударная** - если возникает необходимость быстро создать высокую концентрацию лекарственного вещества в организме, то первая доза (ударная) превышает последующие.
 - **поддерживающая**

Виды доз



- **Терапевтическая доза:**
 - а) минимальная
 - б) средняя
 - в) максимальная
- **Токсическая доза**
- **Летальная доза**
- **Широта терапевтического действия** - диапазон доз между минимальной терапевтической и минимальной токсической дозой. Характеризует безопасность лекарства.
- **Терапевтический индекс** - отношение медианной дозы **LD 50** к медианной эффективной дозе **ED50** средства (соотношение «риск/выгода»)

Виды фармакотерапии

- 1. Этиотропная терапия** направлена на устранение или ограничение причины болезни (антибиотики, противовирусные, противотуберкулезные ЛС)
- 2. Патогенетическая терапия** направлена на устранение или ограничение механизмов возникновения и развития болезни (противовоспалительные, антигистаминные, антигипертензивные ЛС)
- 3. Симптоматическая терапия** направлена на устранение или ограничение отдельных проявлений болезни (анальгетики, противорвотные ЛС).
- 4. Заместительная терапия** (ферментные, гормональные препараты).
- 5. Профилактическая терапия** (вакцины, антисептики)

Факторы, определяющие действие ЛВ в организме.

Свойства ЛС

Свойства организма человека

Влияние окружающей среды

Свойства ЛС

- **Химическая структура и физико-химические свойства лекарства:**
 - стереоизомерия,
 - липофильность,
 - полярность,
 - степень диссоциации.
- **Доза** (с увеличением дозы возрастает скорость действия, сила, длительность, меняется эффект)
- **Повторное применение ЛС**
- **Комбинированное применение ЛС**

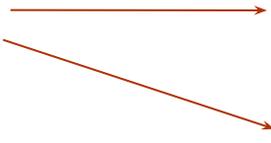
Свойства организма

- **Пол**
- **Возраст** (перинатальная, педиатрическая, гериатрическая фармакология)
- **Вес**
- **Генетические факторы** (идиосинкразия – атипичная реакция на ЛС в результате генетических энзимопатий).
- **Состояние организма** (беременность, ожирение, функция органов, участвующих в элиминации – печень, почки)
- **Индивидуальная чувствительность**
- **Биологические и суточные ритмы** (хронофармакология)

Факторы окружающей среды

- Метеофакторы (атмосферное давление, влажность, температура)
- Лучевая энергия
- Магнитные излучения
- Время суток
- Особенности питания

Повторное введение лекарств

- **Кумуляция**  *материальная*
функциональная
- **Сенсибилизация** (толерантность)
- **Привыкание** (уменьшение всасывания ЛВ, увеличение скорости инактивации, повышения интенсивности выведения, снижения чувствительности рецепторов)
- **Тахифилаксия**
- **Лекарственная зависимость**

 - психическая*
 - физическая*
(синдром абстиненции)

комбинированное применение ЛС

Фармацев- тическое

- физико-химические реакции в результате взаимодействия ЛС до введения в организм

Фармаколо- гическое

- Фармакокинетическое
- Фармакодинамическое
- Физико-химическое

Фармакодинамическое взаимодействие

Фармако- кинетическое

- всасывание
- - распределение
- - транспорт
- - биотрансформация
- - депонирование
- - выведение

Фармако- динамическое

- Изменение фармакологического эффекта в результате взаимодействия на уровне рецепторов или медиаторов (усиление или ослабление эффекта)

Лекарственная несовместимость

*Фармацев-
тическое*

- Образование осадка
- Изменение растворимости, цвета, запаха

*Фармаколо-
гическое*

- Изменение основных фармакологических свойств

Комбинированное применение ЛС

Комбинации лекарственных средств применяются с **целью:**

- получения более сильного лечебного эффекта,
- одновременного влияния их на разные ткани и органы,
- уменьшения отрицательных побочных эффектов,
- корригирования основного лекарственного средства,
- замедления выработки устойчивости (к антибиотикам).

Фармакодинамическое взаимодействие

```
graph TD; A[Фармакодинамическое взаимодействие] --> B[Синергизм]; A --> C[Антагонизм]; A --> D[Синерго-антагонизм];
```

Синергизм

Антагонизм

Синерго-
антагонизм

Синергизм

- **СИНЕРГИЗМ** - (в переводе с латинского «совместное действие») - одновременное действие в одном направлении двух или нескольких веществ, обеспечивающих более высокий лечебный эффект, чем каждое из них в отдельности

Синергизм

Суммиро-
ванный

- общий фармакологический эффект равен сумме эффектов отдельных ЛС ($AB=A+B$)

Потенци-
рованный

- общий фармакологический эффект комбинации превышает сумму эффектов, присущих каждому ЛС в отдельности ($AB>A+B$)

Антагонизм

1

- **Физический** (уменьшение всасывания и резорбтивного действия: *препараты кальция, магния, железа+тетрациклин*)

2

- **Химический** (химическая реакция между веществами с образованием неактивных метаболитов в крови: *токсин+антидот*)

3

- **Функциональный** (разнонаправленное действие лекарств на функции клеток и органов)

Функциональный антагонизм

Непрямой

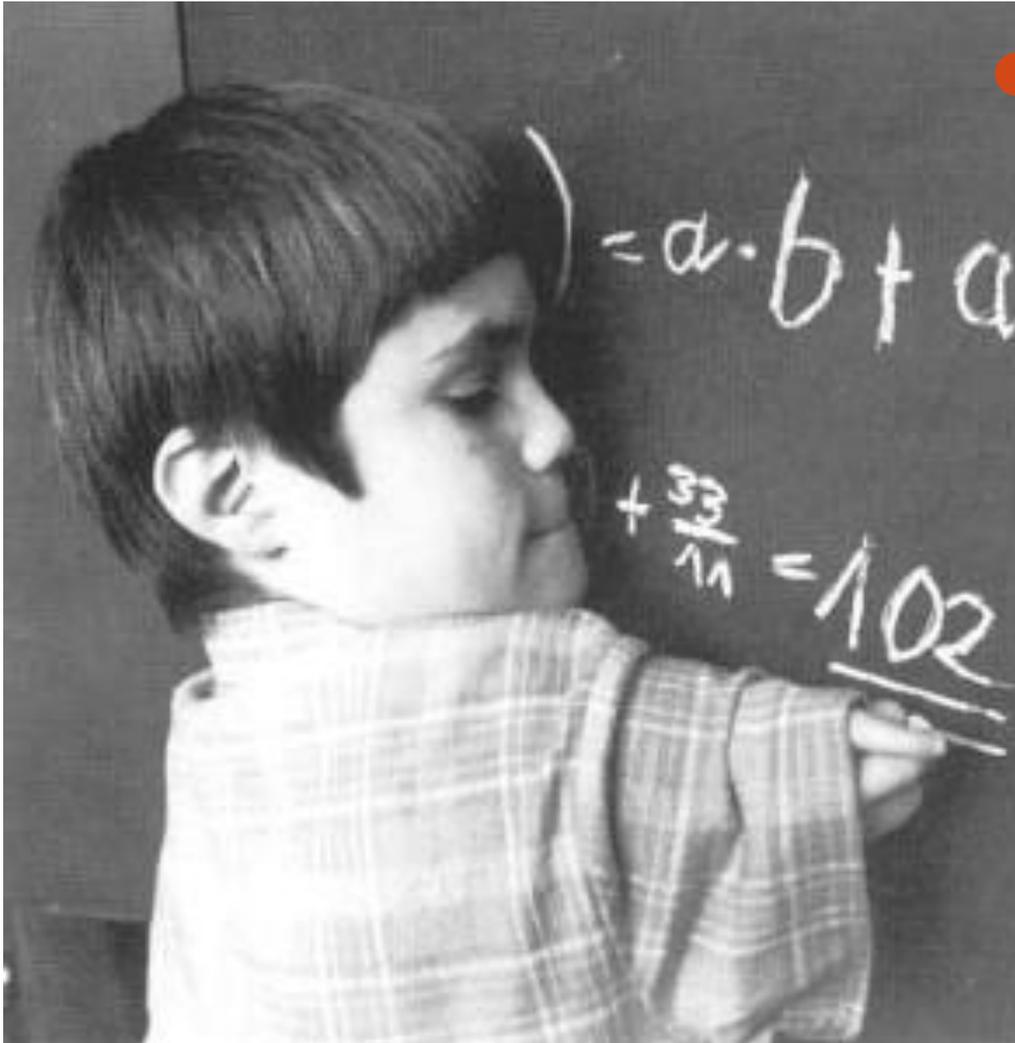
результат действия на различные клетки (адреналин, ацетилхолин)

Прямой

Конкурентный антагонизм – взаимодействие между агонистами и антагонистами одних рецепторов (М-холиноблокатор+М-холиномиметик)

Неконкурентный антагонизм – действие на различные рецепторы (гистамин+сальбутамол)

Неблагоприятные побочные реакции



- С 1956 по 1962 гг. около 10 000 детей, матери которых принимали талидомид во время беременности, родились с мальформациями, включая фокомелию

Побочное действие

- К побочным действиям лекарственных средств относят **любую реакцию на лекарственных средств, вредную и нежелательную для организма, возникающую при его назначении для лечения, диагностики и профилактики заболеваний (ВОЗ)**

Классификация неблагоприятных побочных реакций

- Тип А – неблагоприятные побочные реакции, зависящие от дозы (избыточный терапевтический эффект)
- Тип В - неблагоприятные побочные реакции, не зависящие от дозы (иммуноаллергические, неизвестного механизма)
- Тип С - неблагоприятные побочные реакции вследствие длительной терапии (зависимость, синдром отмены, кумуляция, толерантность)
- Тип Д – отсроченные эффекты (мутгенность, тератогенность, канцерогенность)

НПР типа D (отсроченные реакции)

Эмбриотоксическое действие – повреждающее действие на неимплантированные бластоциты, приводящее к гибели зародыша (1-3 недели беременности)

Тератогенное действие – способность ЛС в период эмбриогенеза вызывать у плода аномалии и врожденные пороки развития (3-8 недели беременности)

Фетотоксическое действие - неблагоприятное действие ЛС на плод без нарушения органогенеза (после 12 недель беременности)

НПР типа D (отсроченные реакции)

- ***Мутагенное действие*** - влияние лекарственных средств на половые клетки в процессе жизни человека или в период развития эмбриона, что может привести к аномалиям развития у детей и в следующих поколениях
- ***Канцерогенное действие*** - способность вызывать рост злокачественных опухолей

Д.А. Харкевич

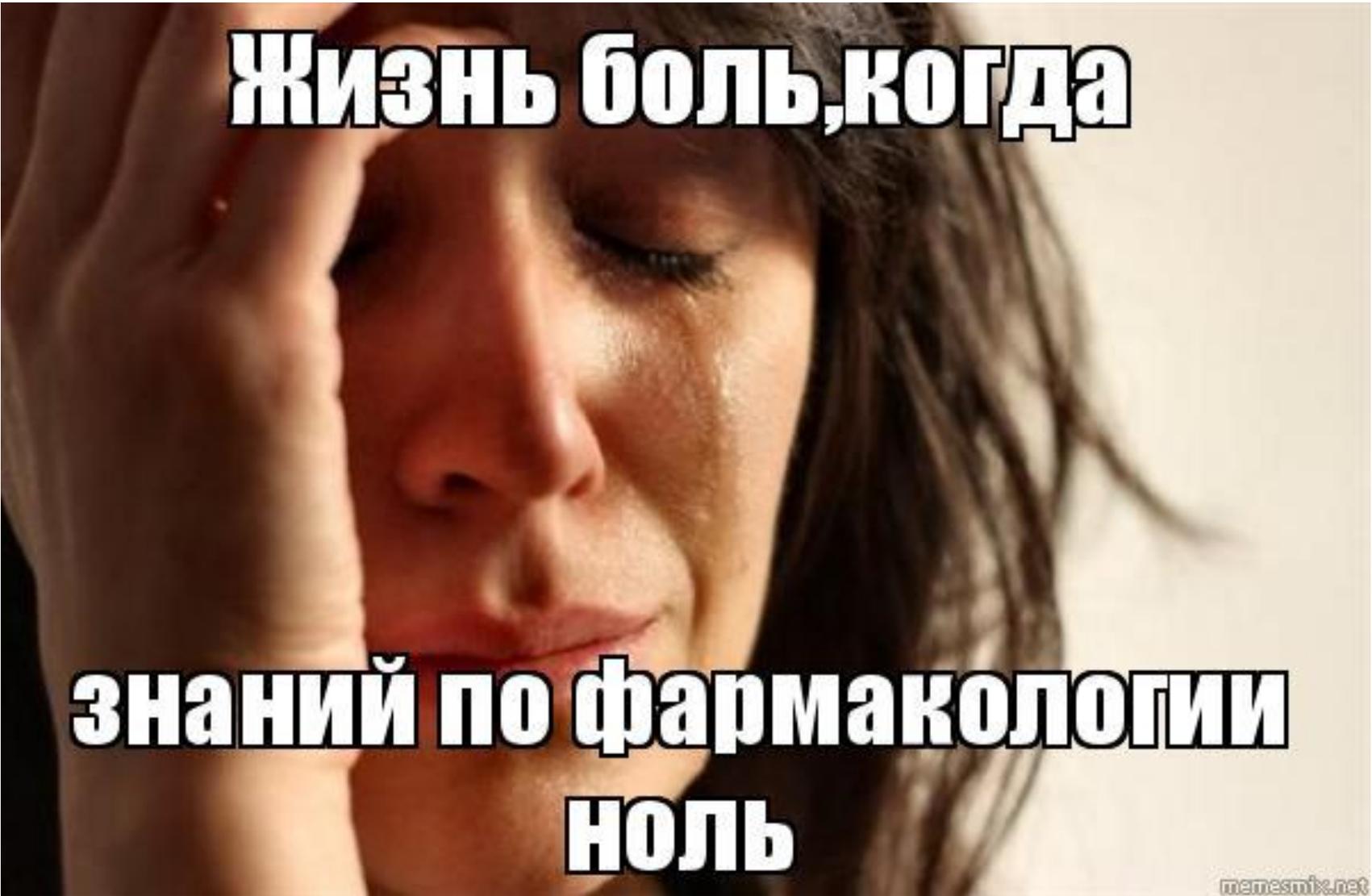
ФАРМАКОЛОГИЯ

Учебник
для вузов



Издательская группа
ГЭОТАР-Медиа

Спасибо за внимание!
Вопросы?



Жизнь боль, когда

**знаний по фармакологии
ноль**