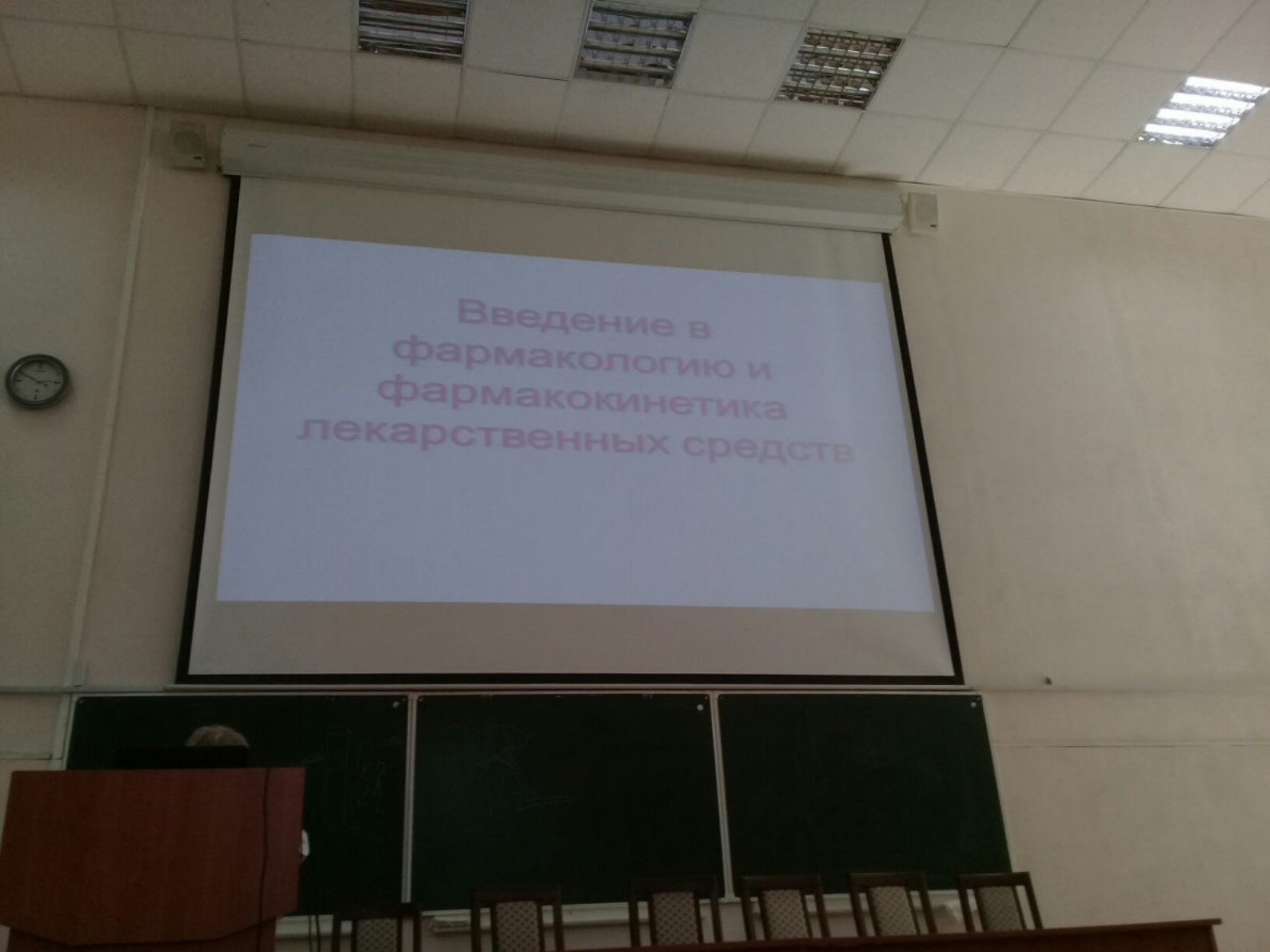
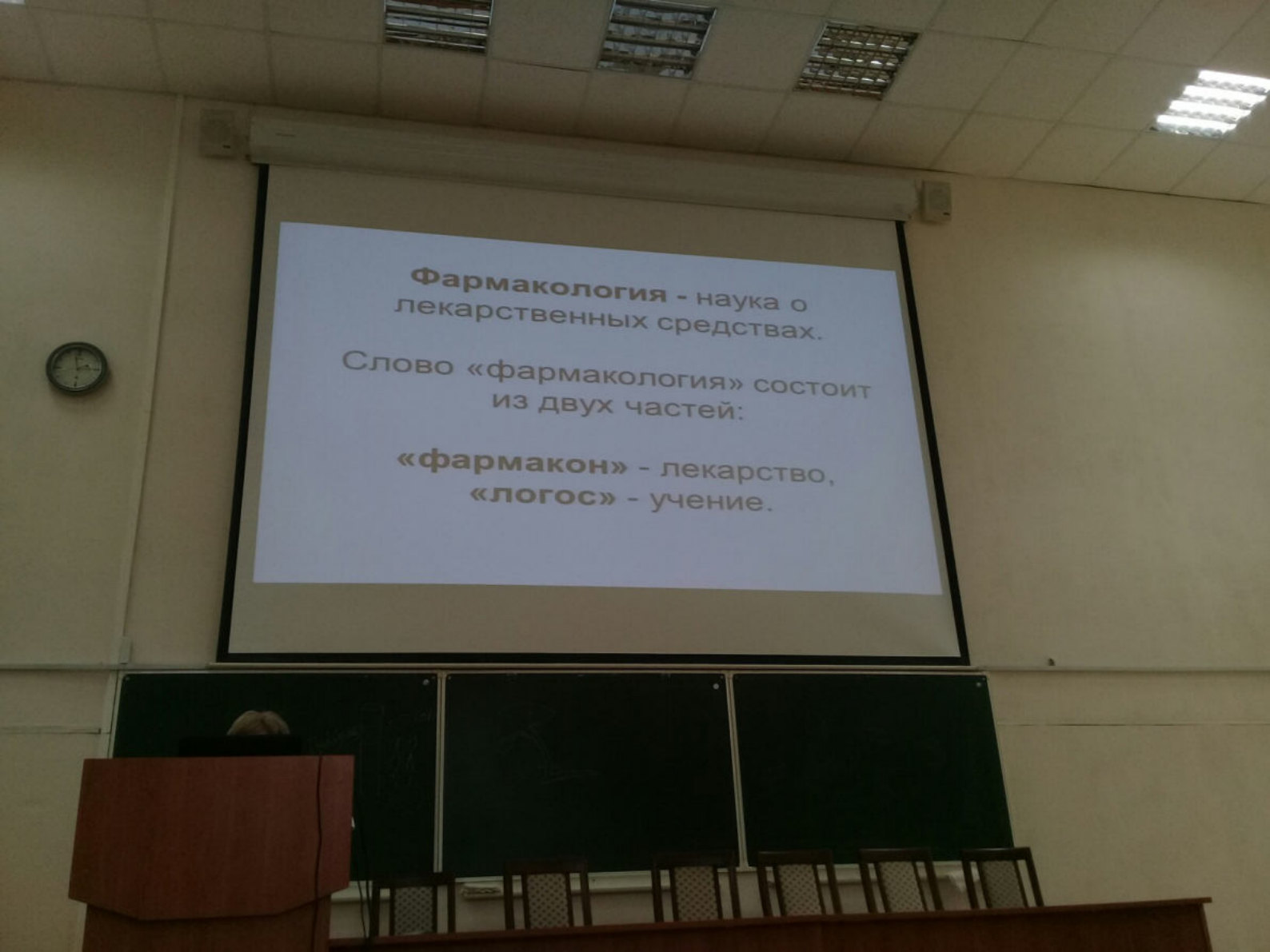
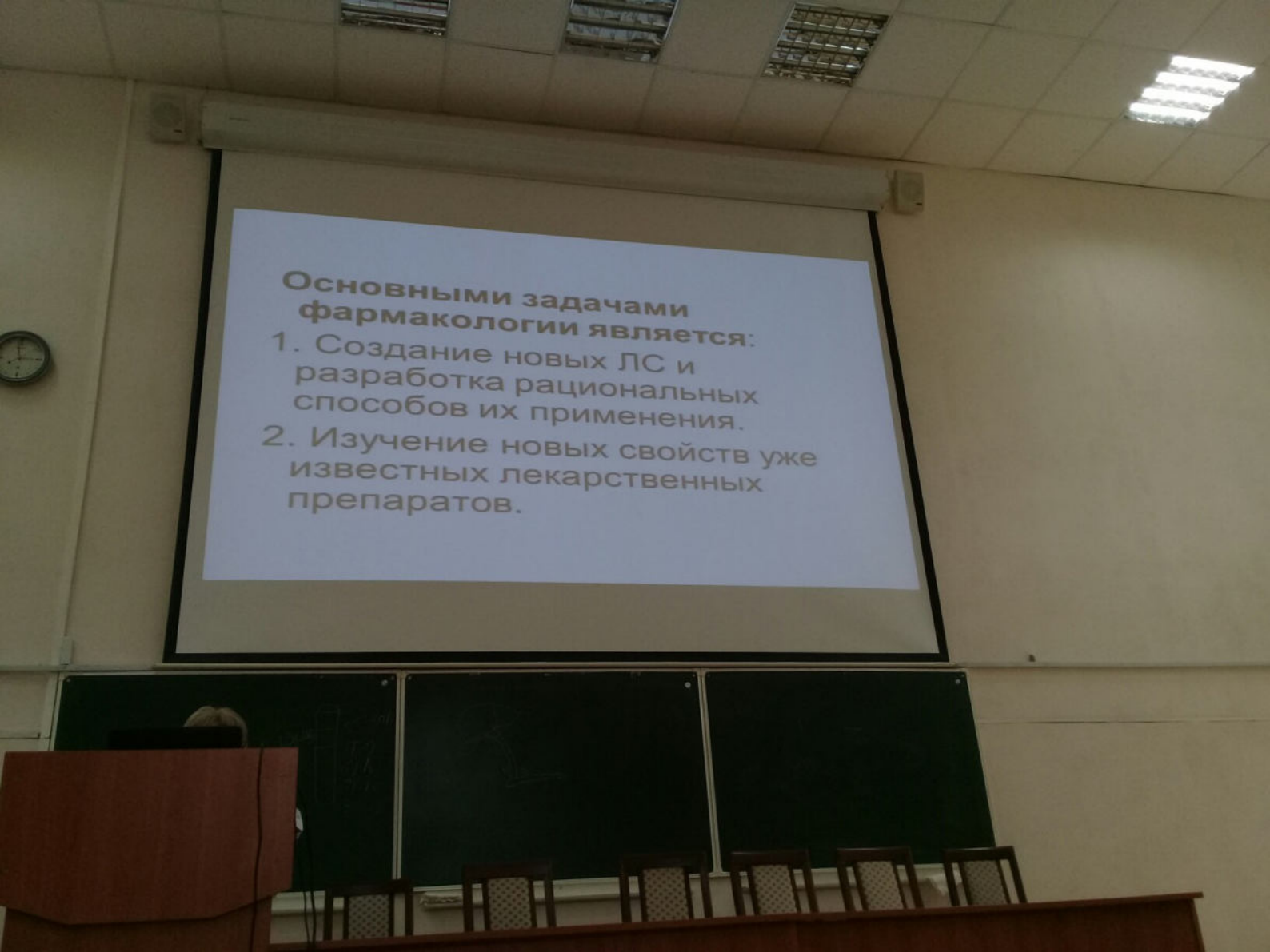

Введение в
фармакологию и
фармакокинетика
лекарственных средств

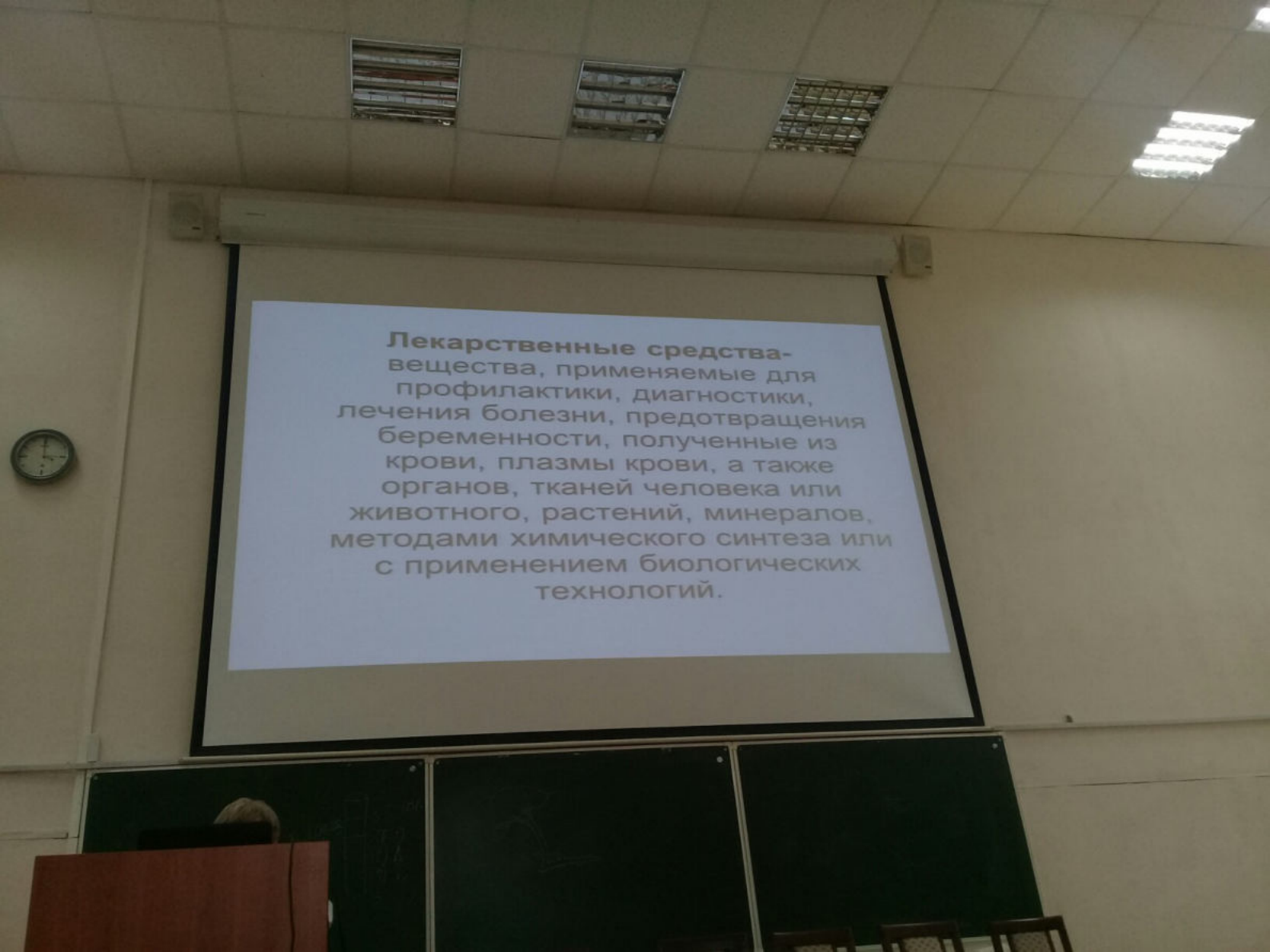
История кафедры
Исай Абрамович
Лерман

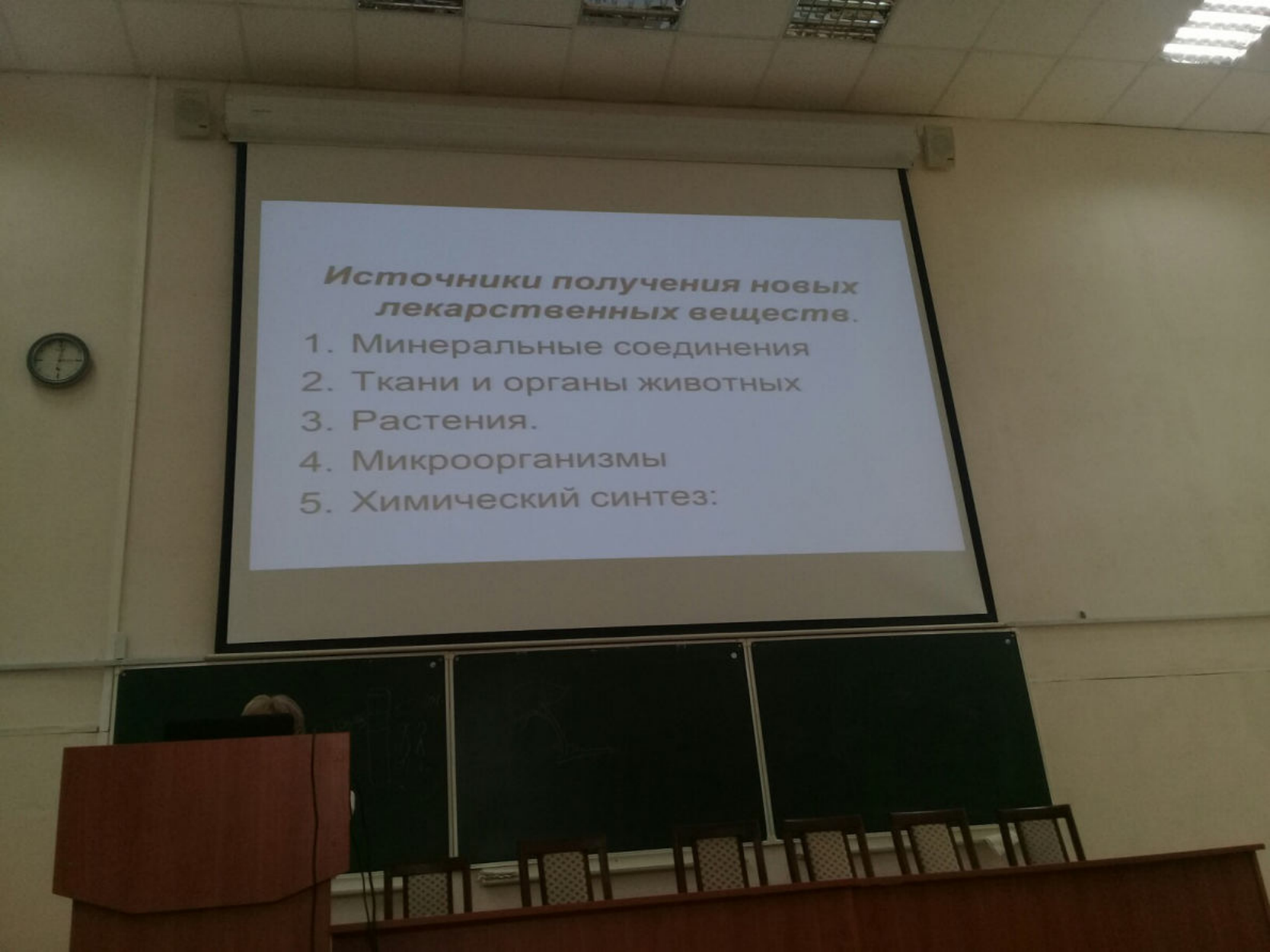
История кафедры
Дина Наумовна Лазарева
Кафедра фармакологии №1
Кафедра фармакологии №
2
Дина Наумовна Лазарева
Евгений Константинович Алёхин
Рания Нигматзяновна Абдуллина
Халик Мусавирович Насыров

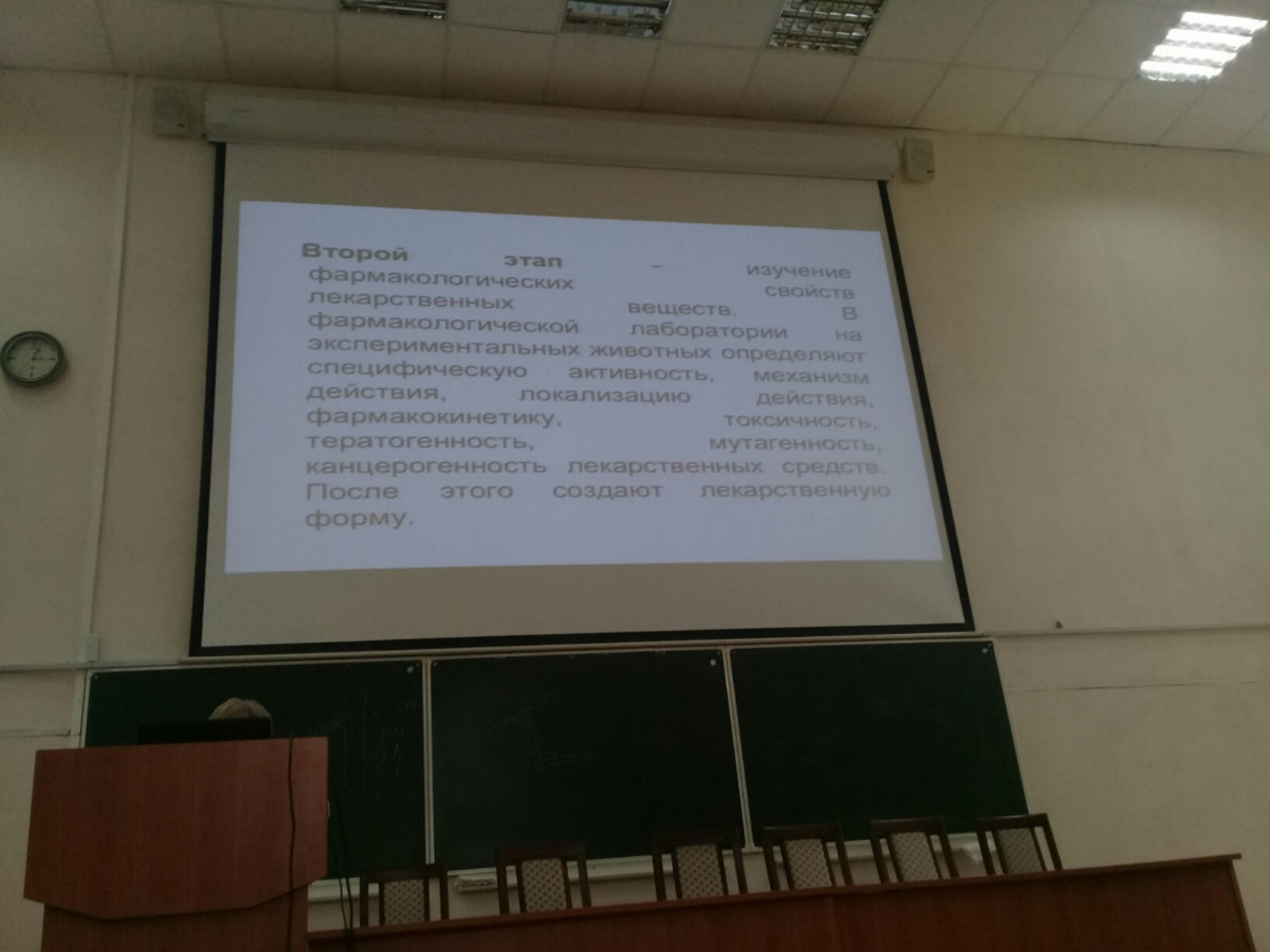
Кафедра фармакологии с курсом
клинической фармакологии 2019 год

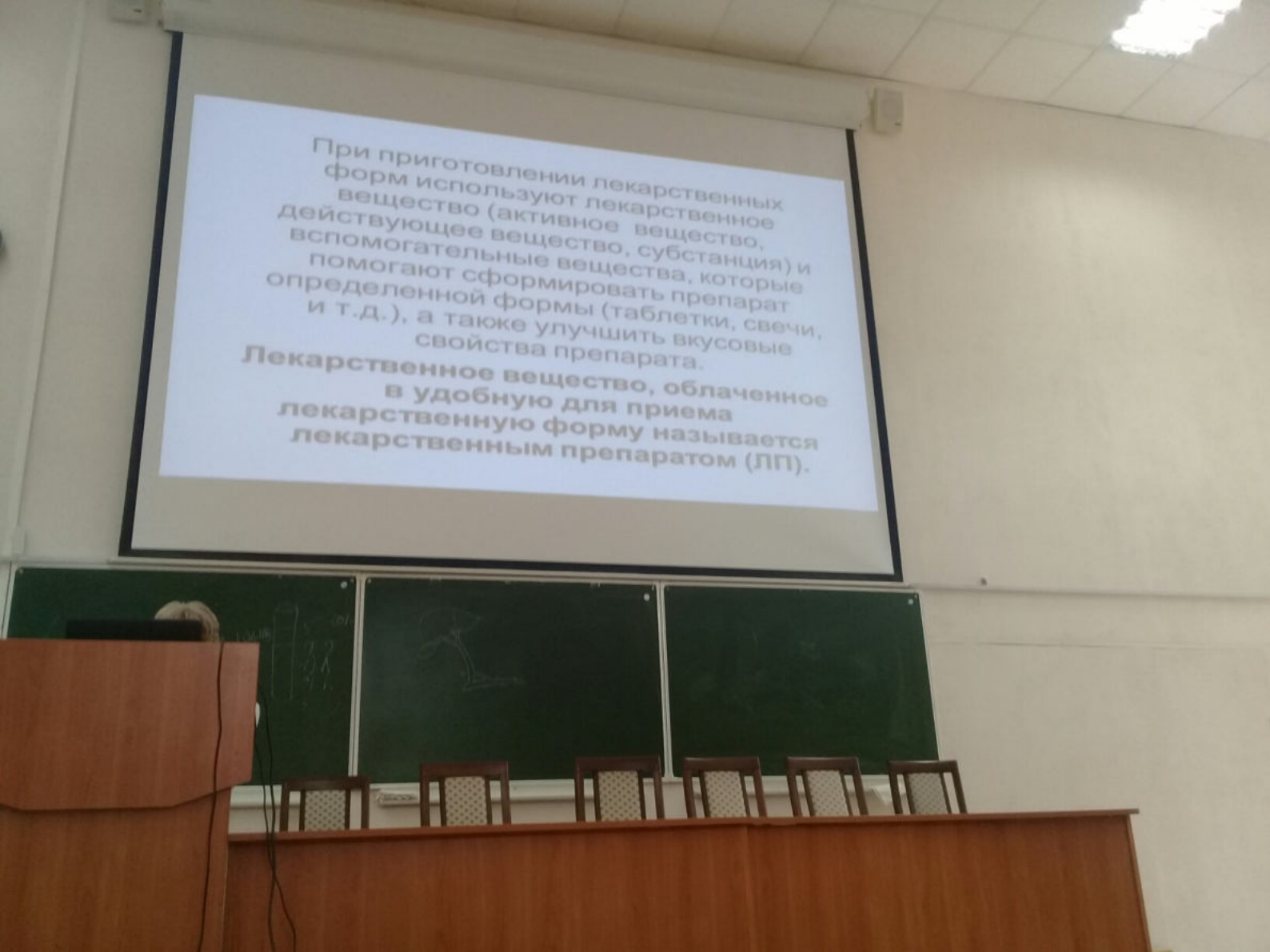

Фармакология - наука о лекарственных средствах.
Слово «фармакология» состоит из двух частей:
«фармакон» - лекарство,
«логос» - учение.

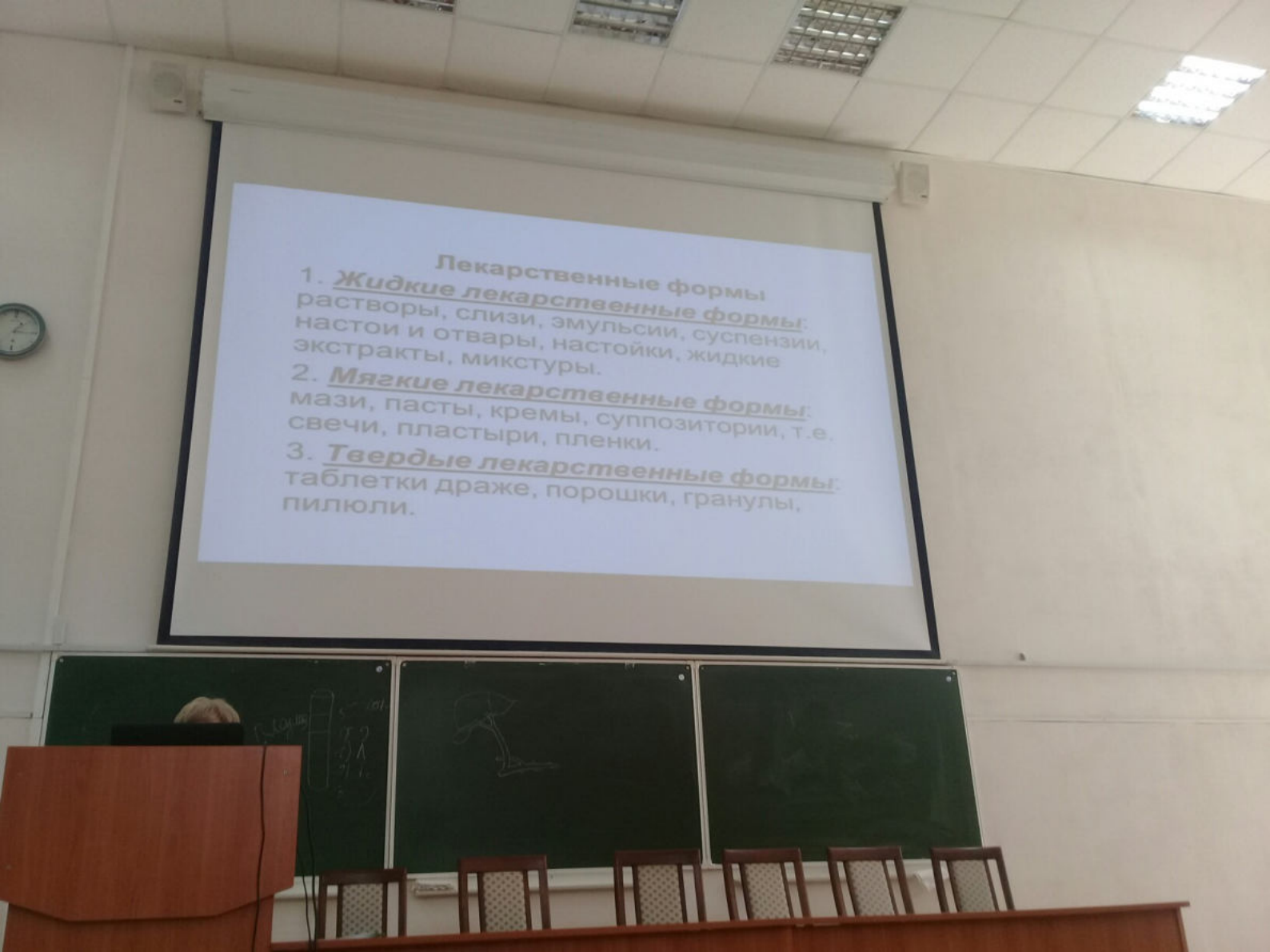

Основными задачами фармакологии является:
1. Создание новых ЛС и разработка рациональных способов их применения.
2. Изучение новых свойств уже известных лекарственных препаратов.

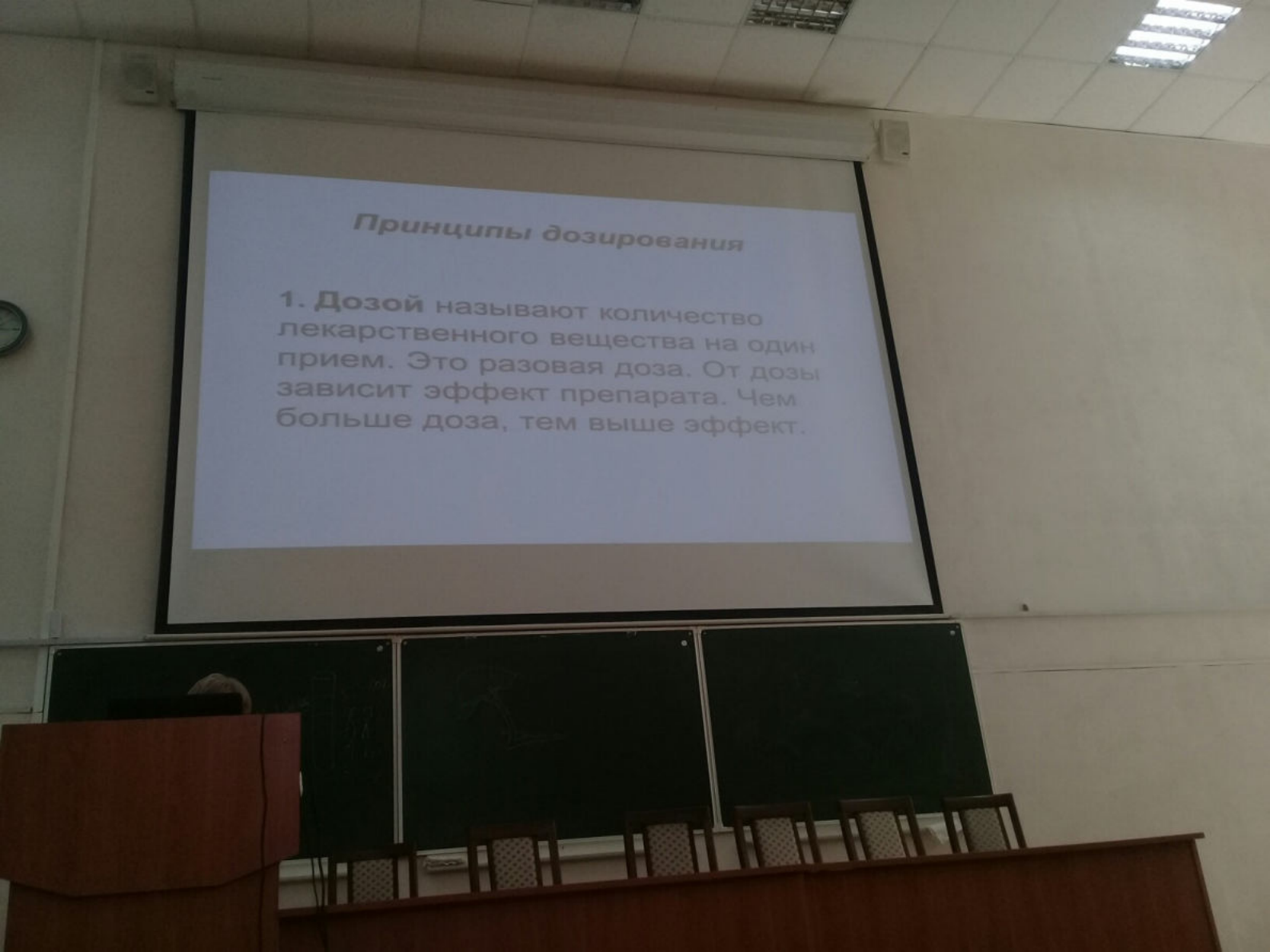

Лекарственные средства- вещества, применяемые для профилактики, диагностики, лечения болезни, предотвращения беременности, полученные из крови, плазмы крови, а также органов, тканей человека или животного, растений, минералов, методами химического синтеза или с применением биологических технологий.

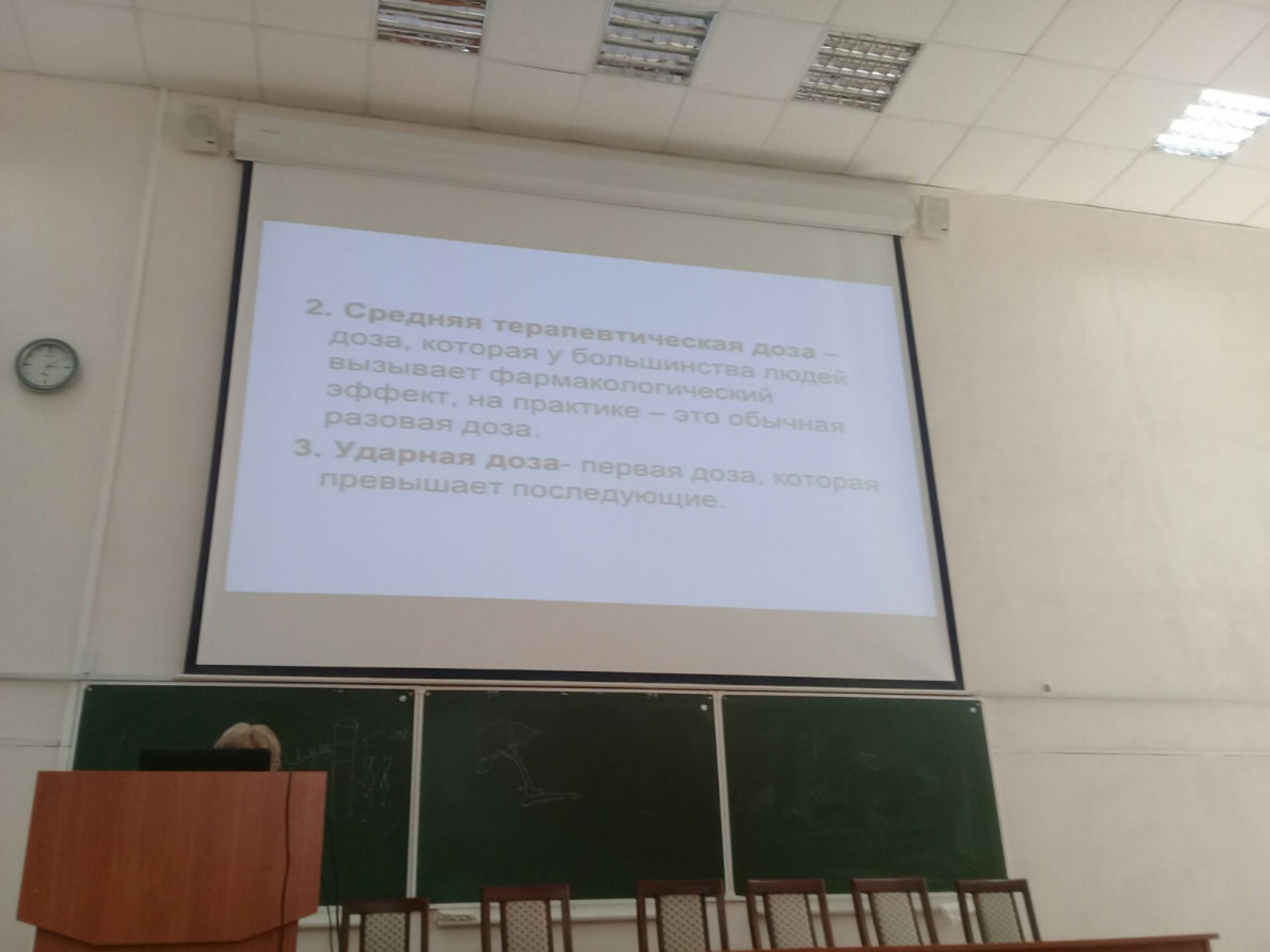

Источники получения новых лекарственных веществ.
1. Минеральные соединения
2. Ткани и органы животных
3. Растения.
4. Микроорганизмы
5. Химический синтез:

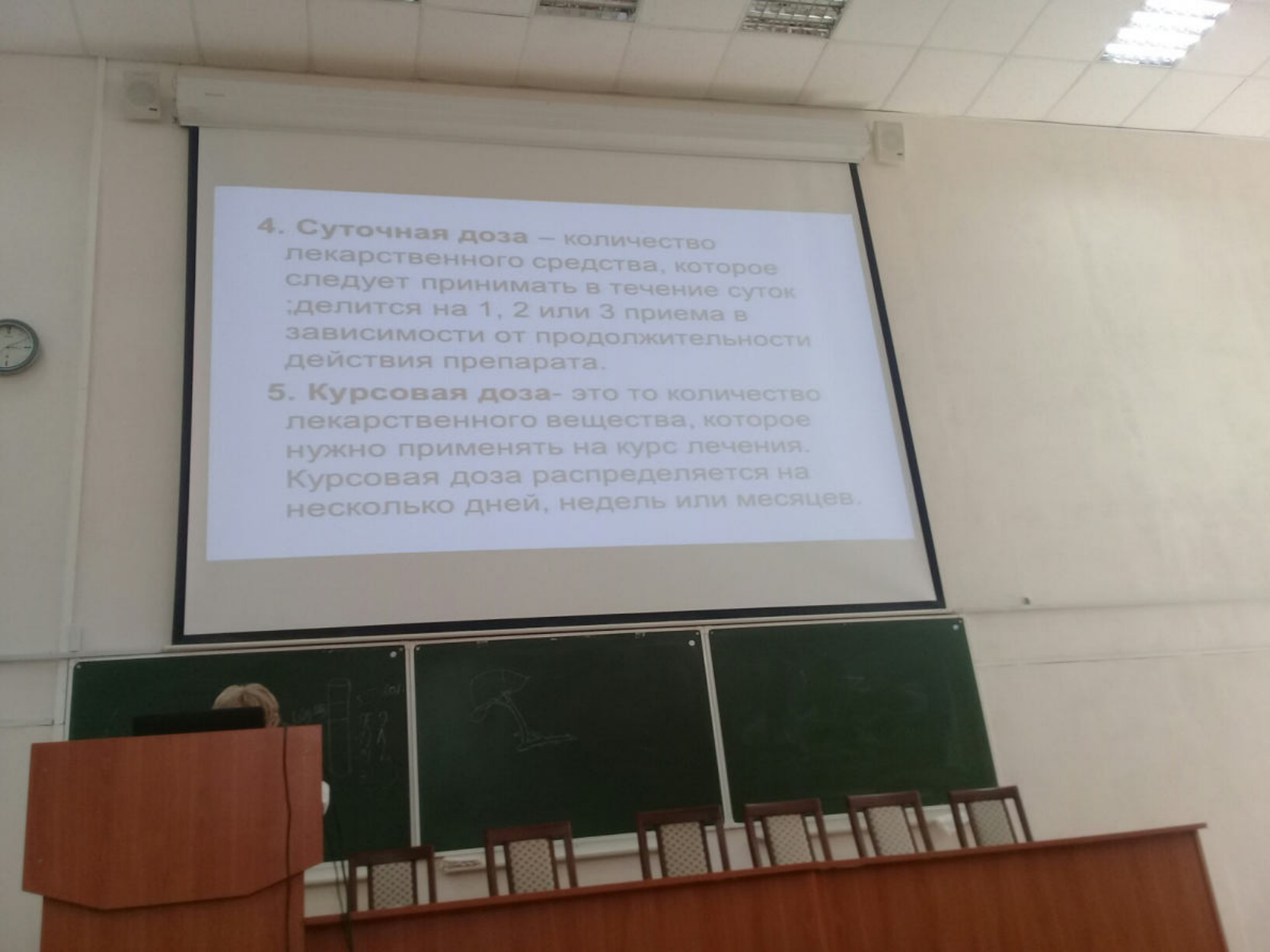

Второй этап – изучение фармакологических свойств лекарственных веществ. В фармакологической лаборатории на экспериментальных животных определяют специфическую активность, механизм действия, локализацию действия, фармакокинетику, токсичность, тератогенность, мутагенность, канцерогенность лекарственных средств. После этого создают лекарственную форму.

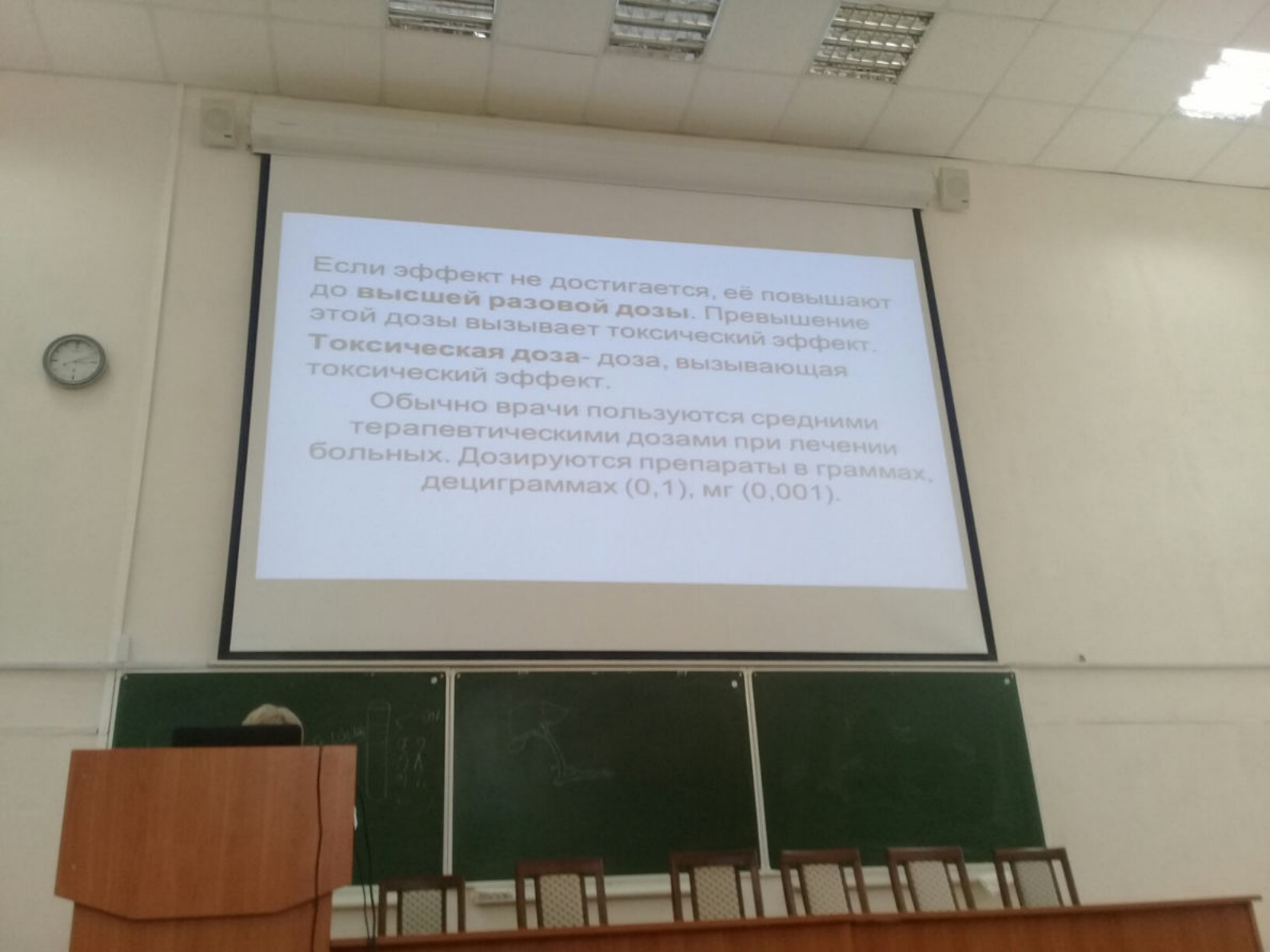

При приготовлении лекарственных форм используют лекарственное вещество (активное вещество, действующее вещество, субстанция) и вспомогательные вещества, которые помогают сформировать препарат определенной формы (таблетки, свечи, и т.д.), а также улучшить вкусовые свойства препарата.
Лекарственное вещество, облаченное в удобную для приема лекарственную форму называется лекарственным препаратом (ЛП).

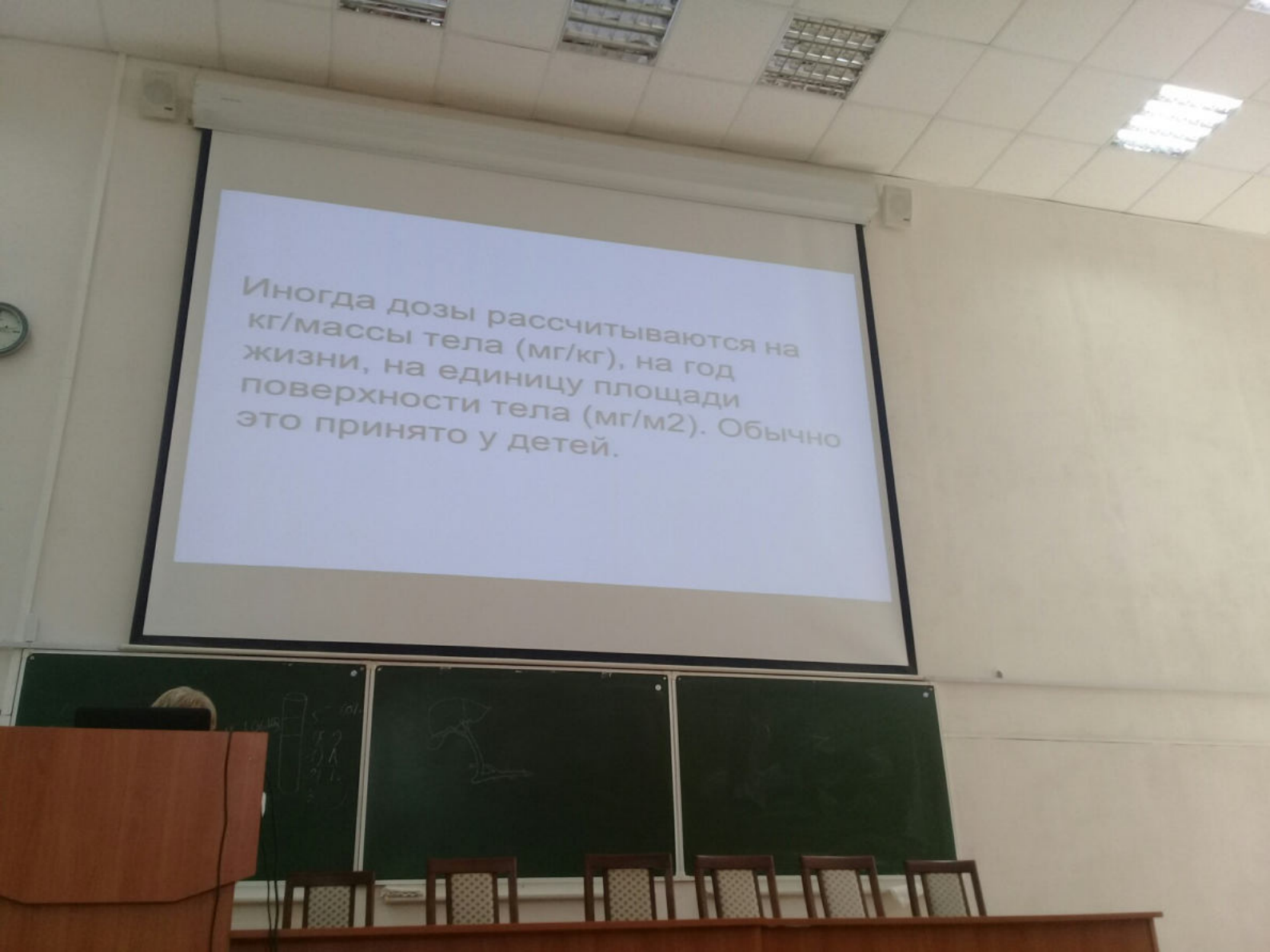

Лекарственные формы
1. Жидкие лекарственные формы: растворы, слизи, эмульсии, суспензии, настои и отвары, настойки, жидкие экстракты, микстуры.
2. Мягкие лекарственные формы: мази, пасты, кремы, суппозитории, т.е. свечи, пластыри, пленки.
3. Твердые лекарственные формы: таблетки драже, порошки, гранулы, пилюли.

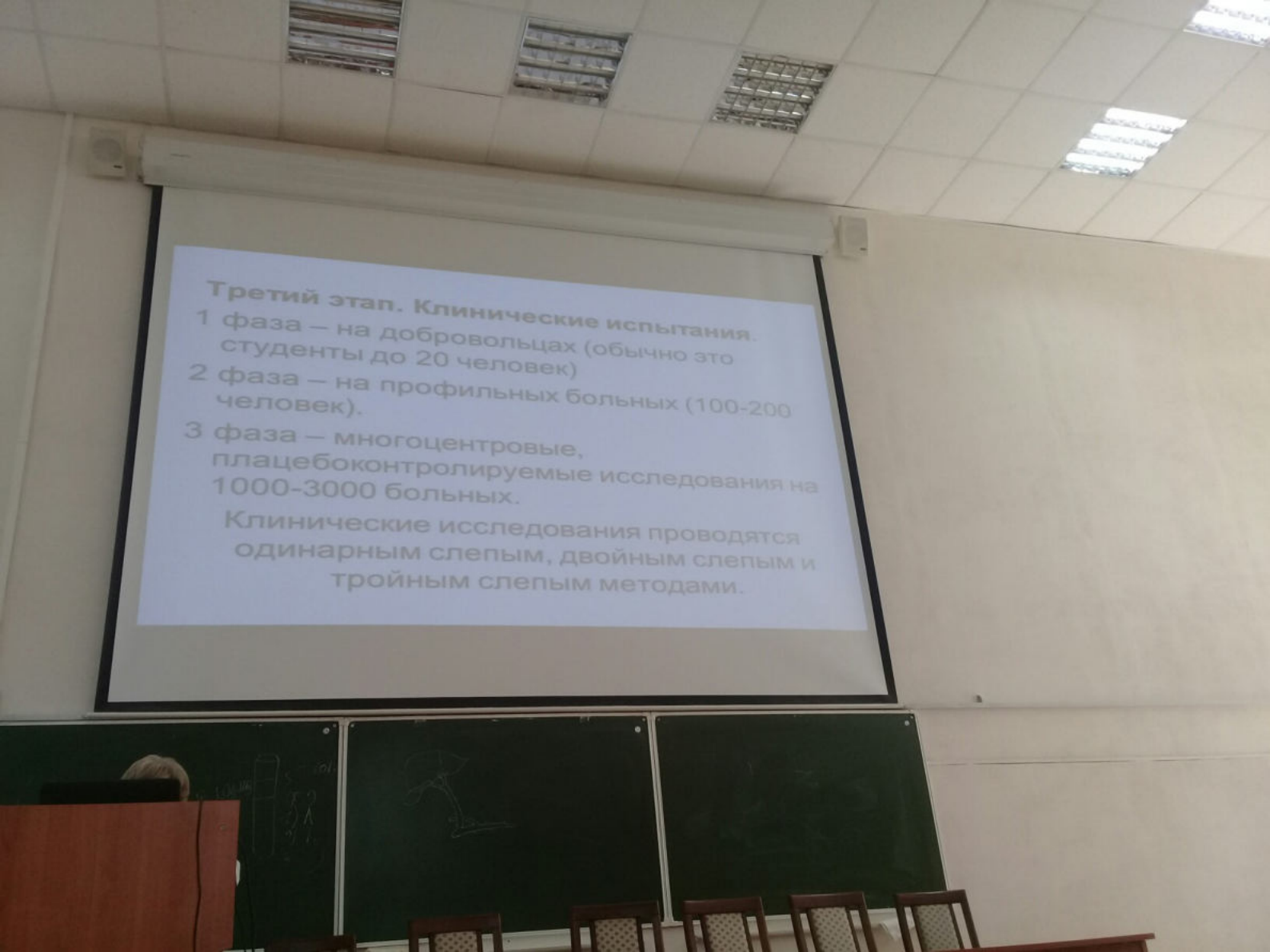

Принципы дозирования
1. Дозой называют количество лекарственного вещества на один прием. Это разовая доза. От дозы зависит эффект препарата. Чем больше доза, тем выше эффект.

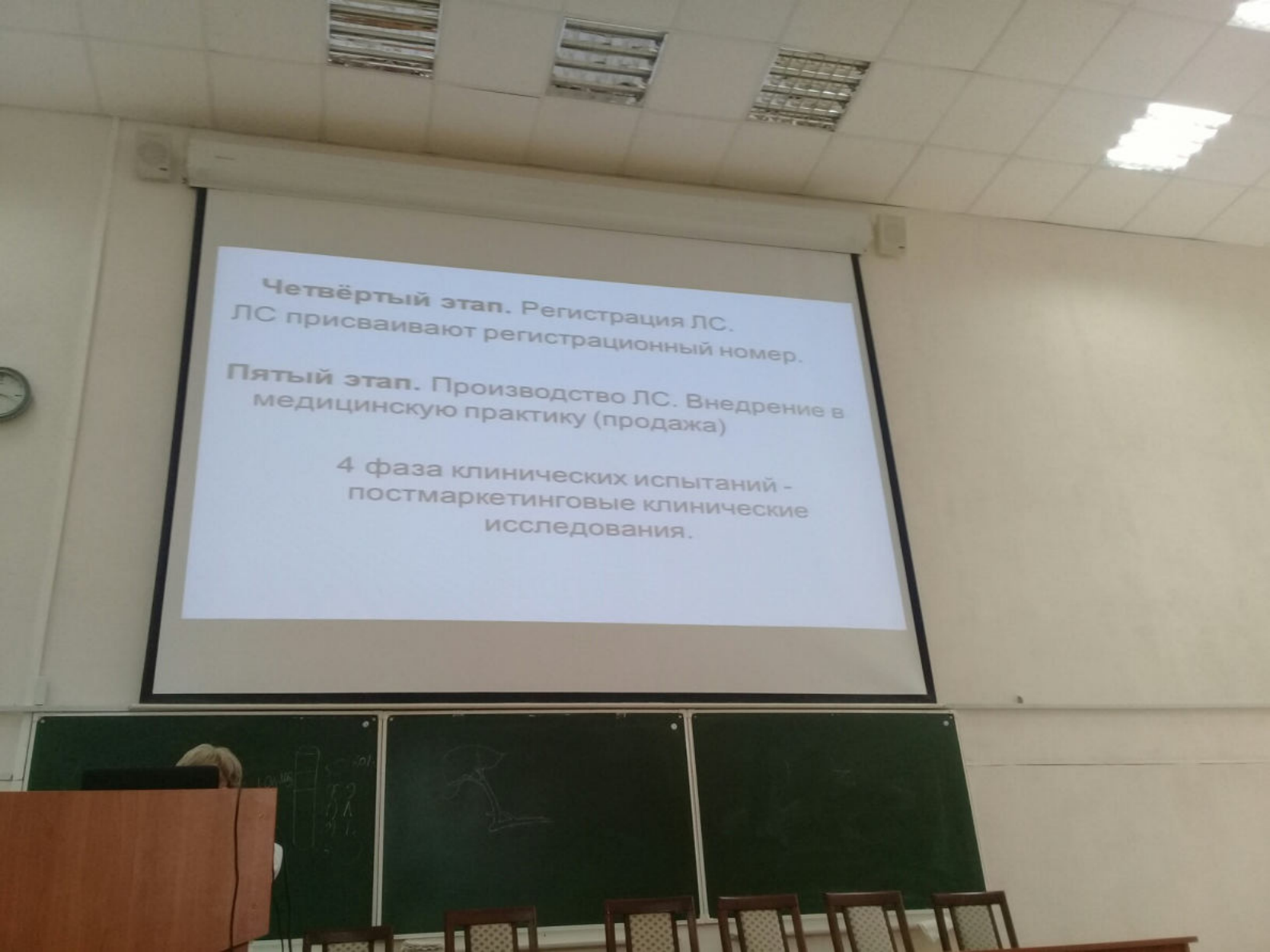

2. Средняя терапевтическая доза – доза, которая у большинства людей вызывает фармакологический эффект, на практике – это обычная разовая доза.
3. Ударная доза- первая доза, которая превышает последующие.

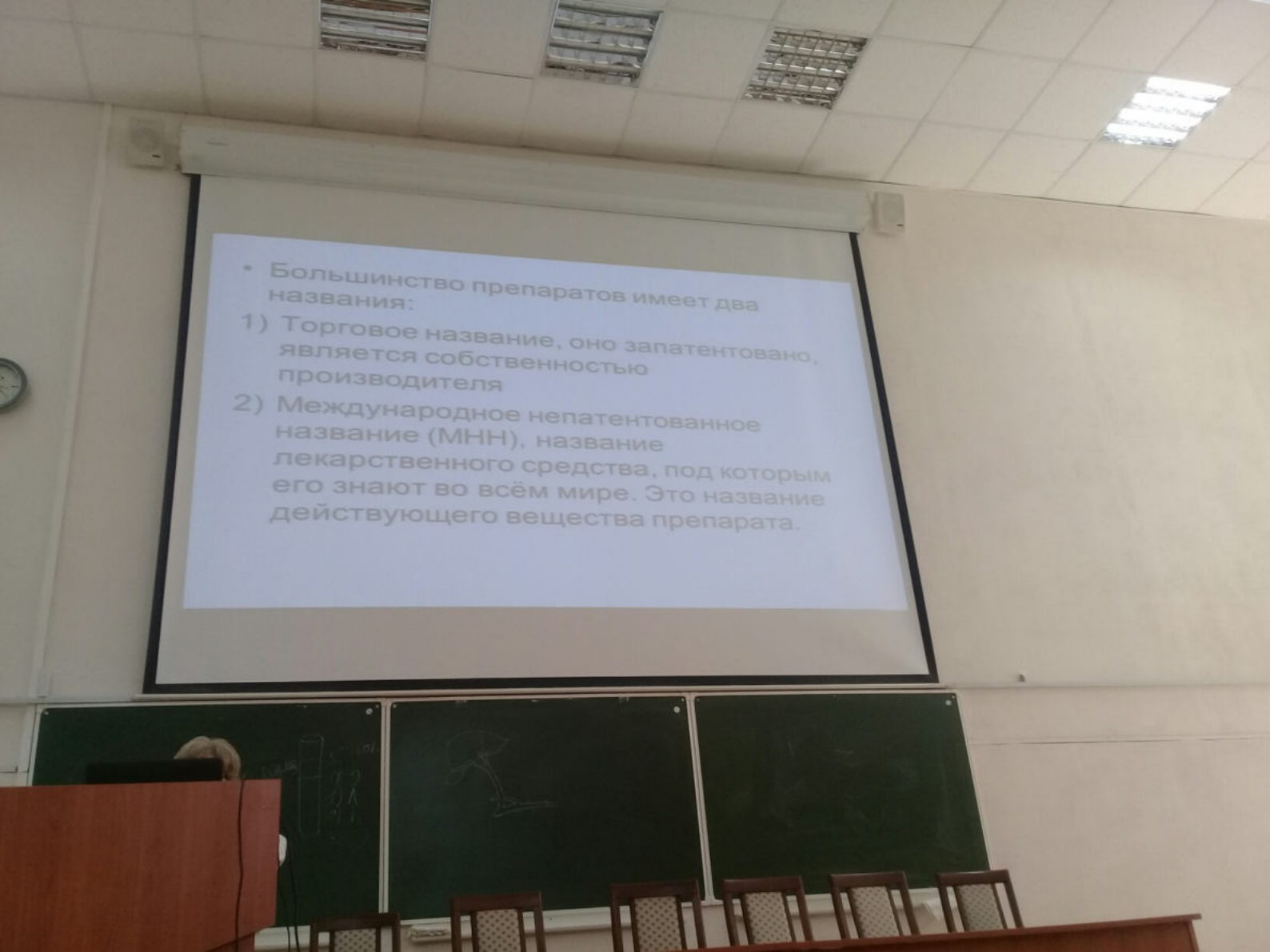

4. **Суточная доза** – количество лекарственного средства, которое следует принимать в течение суток ;делится на 1, 2 или 3 приема в зависимости от продолжительности действия препарата.
5. **Курсовая доза**- это то количество лекарственного вещества, которое нужно применять на курс лечения. Курсовая доза распределяется на несколько дней, недель или месяцев.

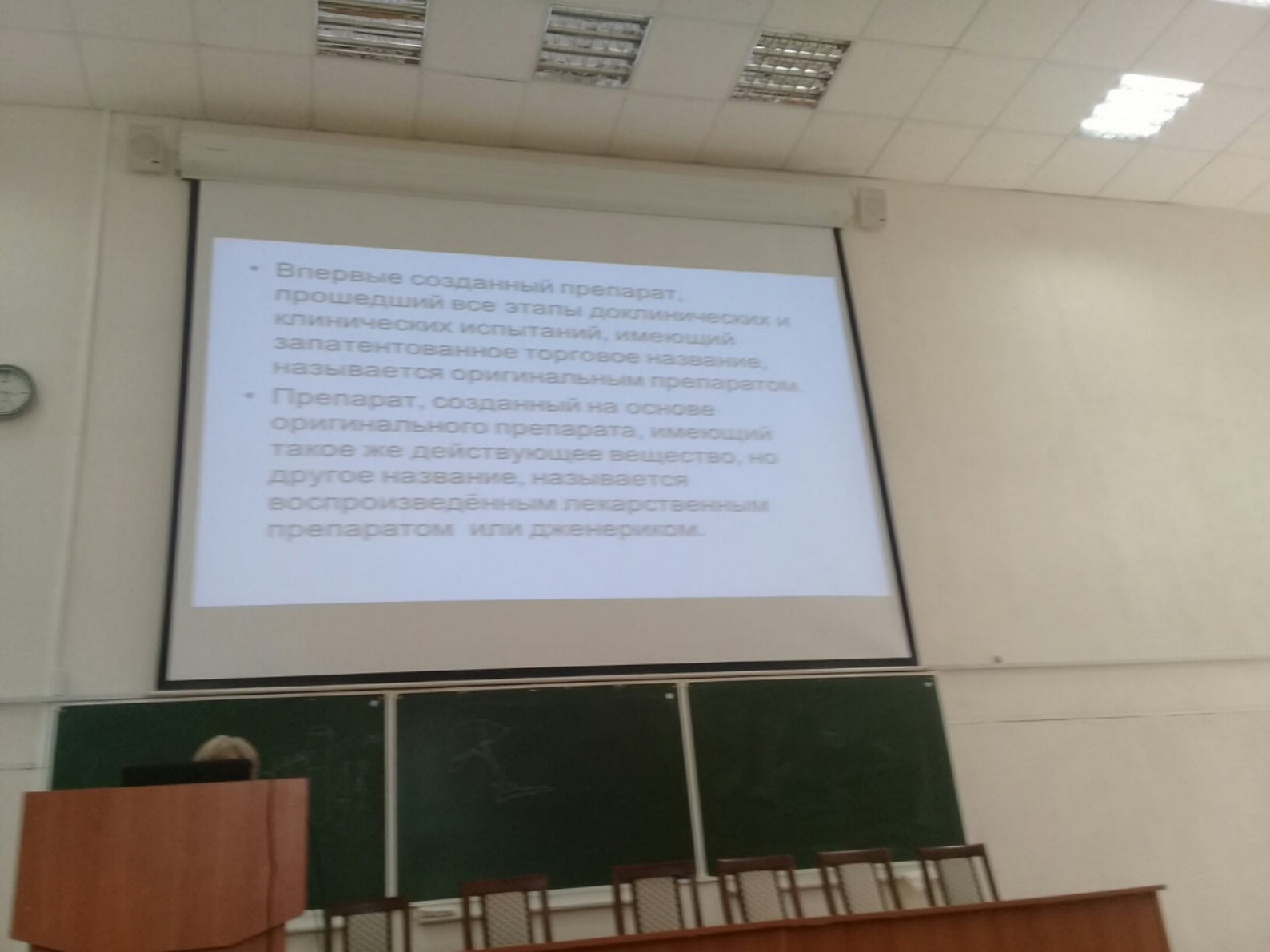

Если эффект не достигается, её повышают до **высшей разовой дозы**. Превышение этой дозы вызывает токсический эффект.
Токсическая доза- доза, вызывающая токсический эффект.
Обычно врачи пользуются средними терапевтическими дозами при лечении больных. Дозируются препараты в граммах, дециграммах (0,1), мг (0,001).

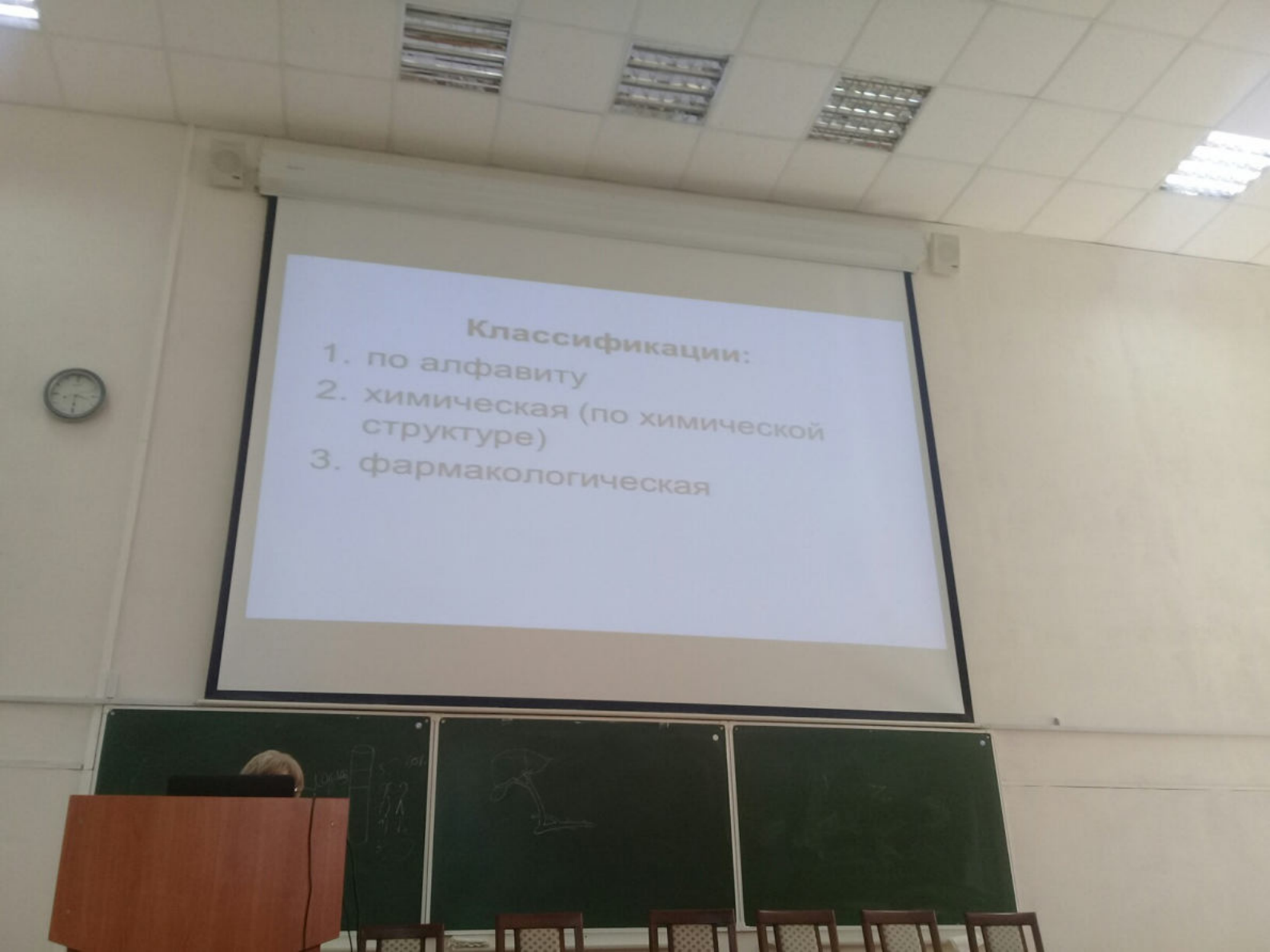

Иногда дозы рассчитываются на кг/массы тела (мг/кг), на год жизни, на единицу площади поверхности тела (мг/м2). Обычно это принято у детей.

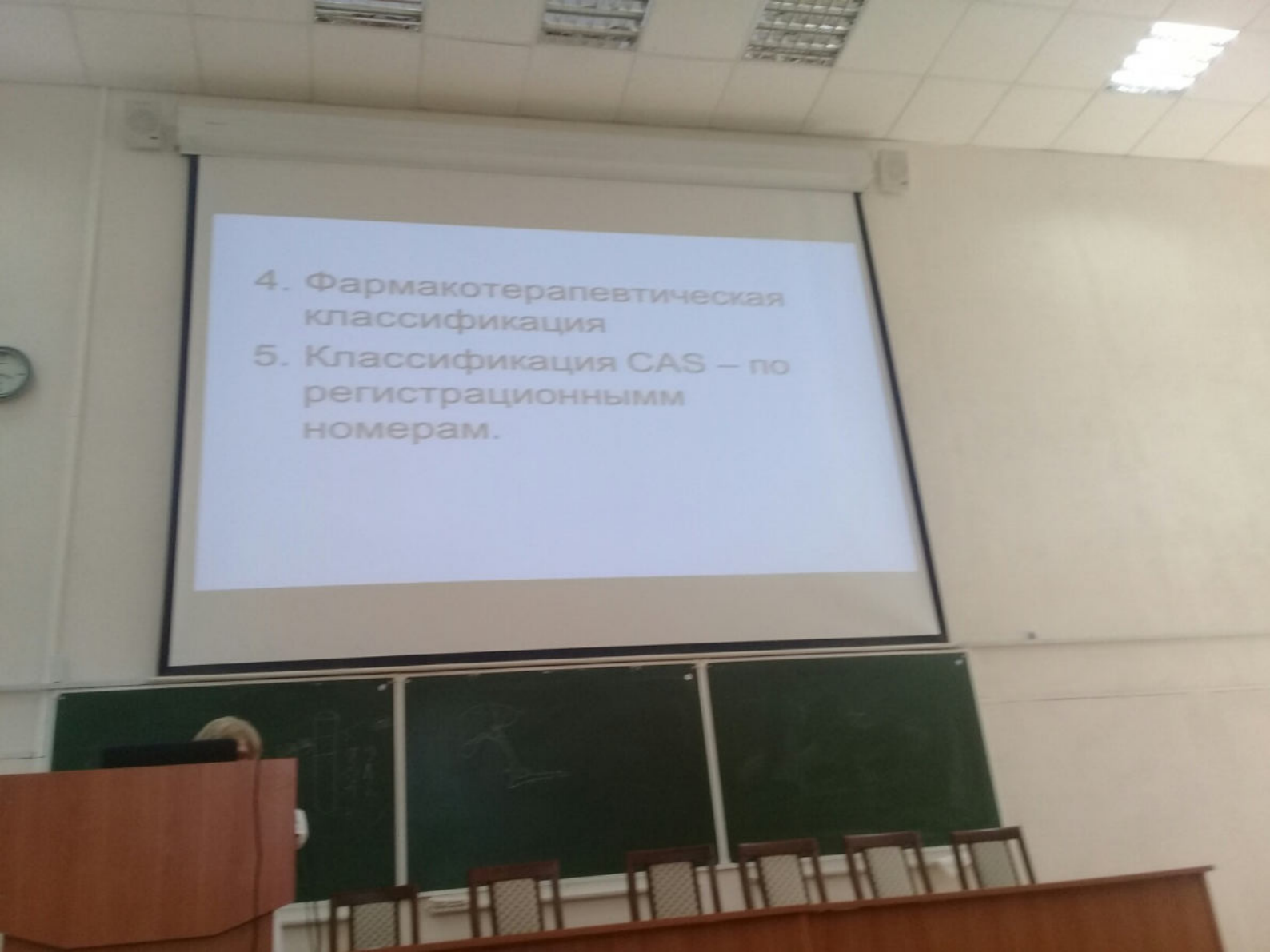

Третий этап. Клинические испытания.
1 фаза – на добровольцах (обычно это студенты до 20 человек)
2 фаза – на профильных больных (100-200 человек).
3 фаза – многоцентровые, плацебоконтролируемые исследования на 1000-3000 больных.
Клинические исследования проводятся одинарным слепым, двойным слепым и тройным слепым методами.

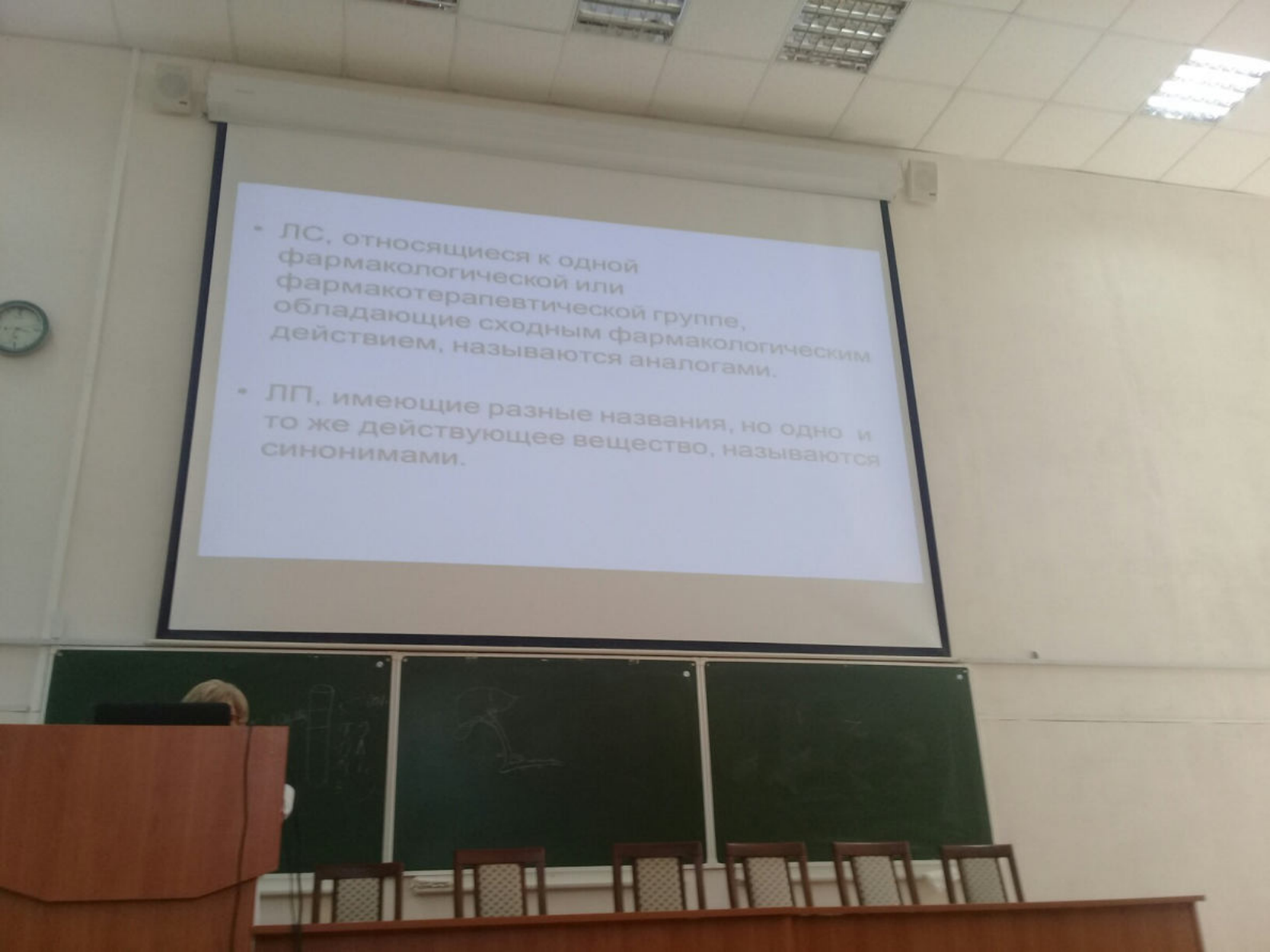

Четвёртый этап. Регистрация ЛС.
ЛС присваивают регистрационный номер.
Пятый этап. Производство ЛС. Внедрение в медицинскую практику (продажа)
4 фаза клинических испытаний - постмаркетинговые клинические исследования.

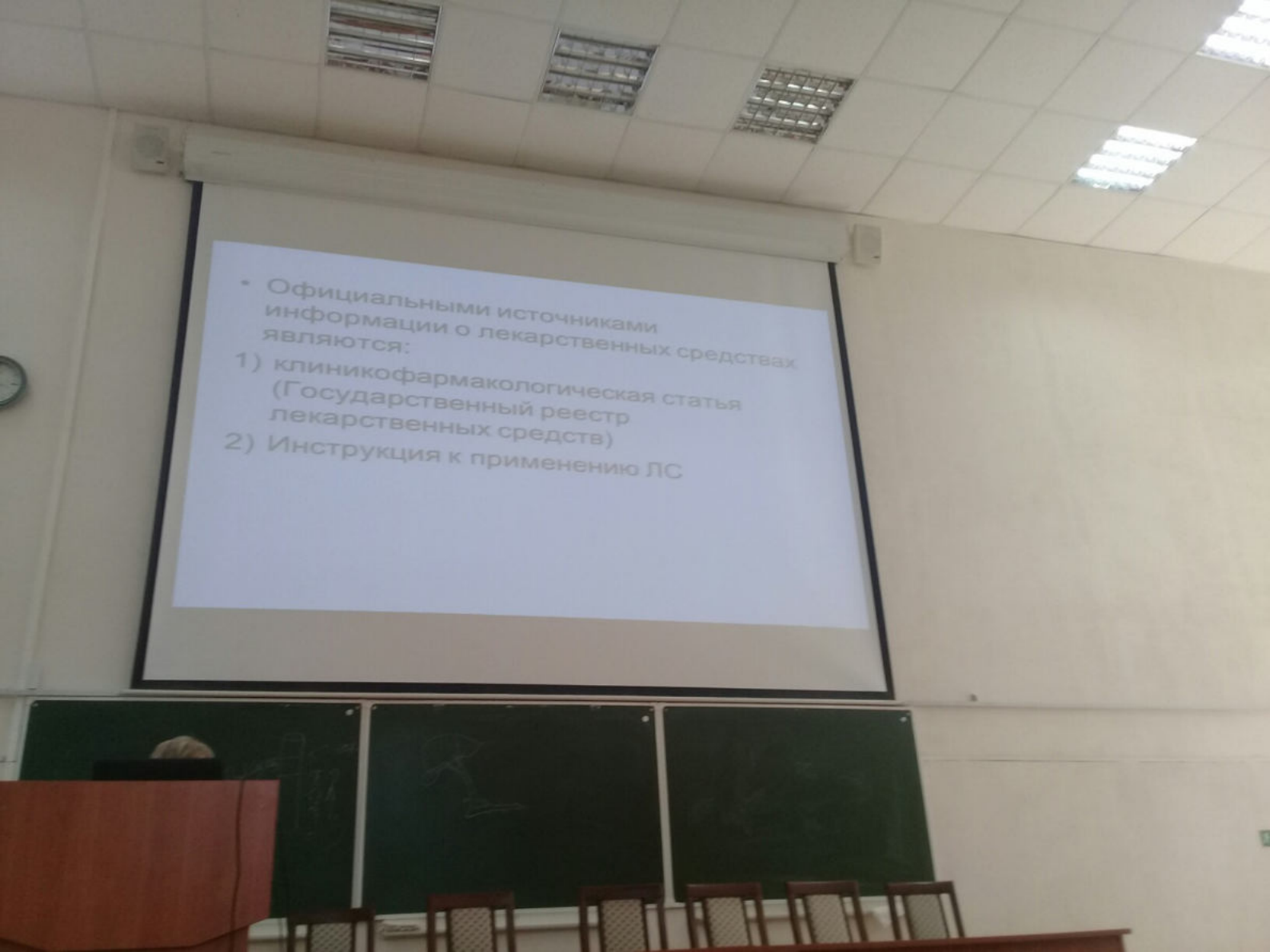

• Большинство препаратов имеет два названия:
1) Торговое название, оно запатентовано, является собственностью производителя
2) Международное непатентованное название (МНН), название лекарственного средства, под которым его знают во всём мире. Это название действующего вещества препарата.

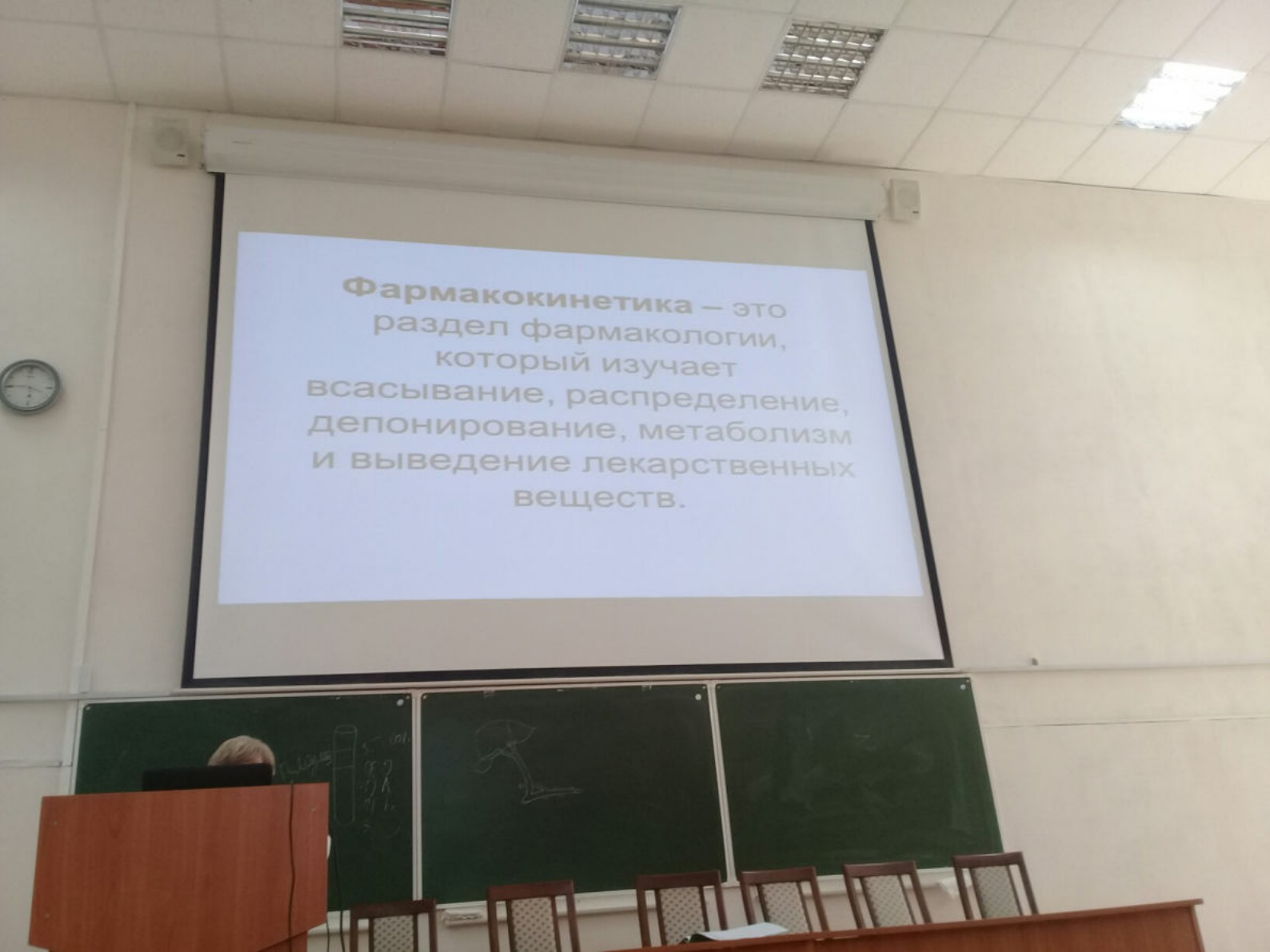

Впервые созданный препарат, прошедший все этапы доклинических и клинических испытаний, имеющий запатентованное торговое название, называется оригинальным препаратом.
Препарат, созданный на основе оригинального препарата, имеющий такое же действующее вещество, но другое название, называется воспроизведённым лекарственным препаратом или дженериком.


Классификации:
1. по алфавиту
2. химическая (по химической структуре)
3. фармакологическая

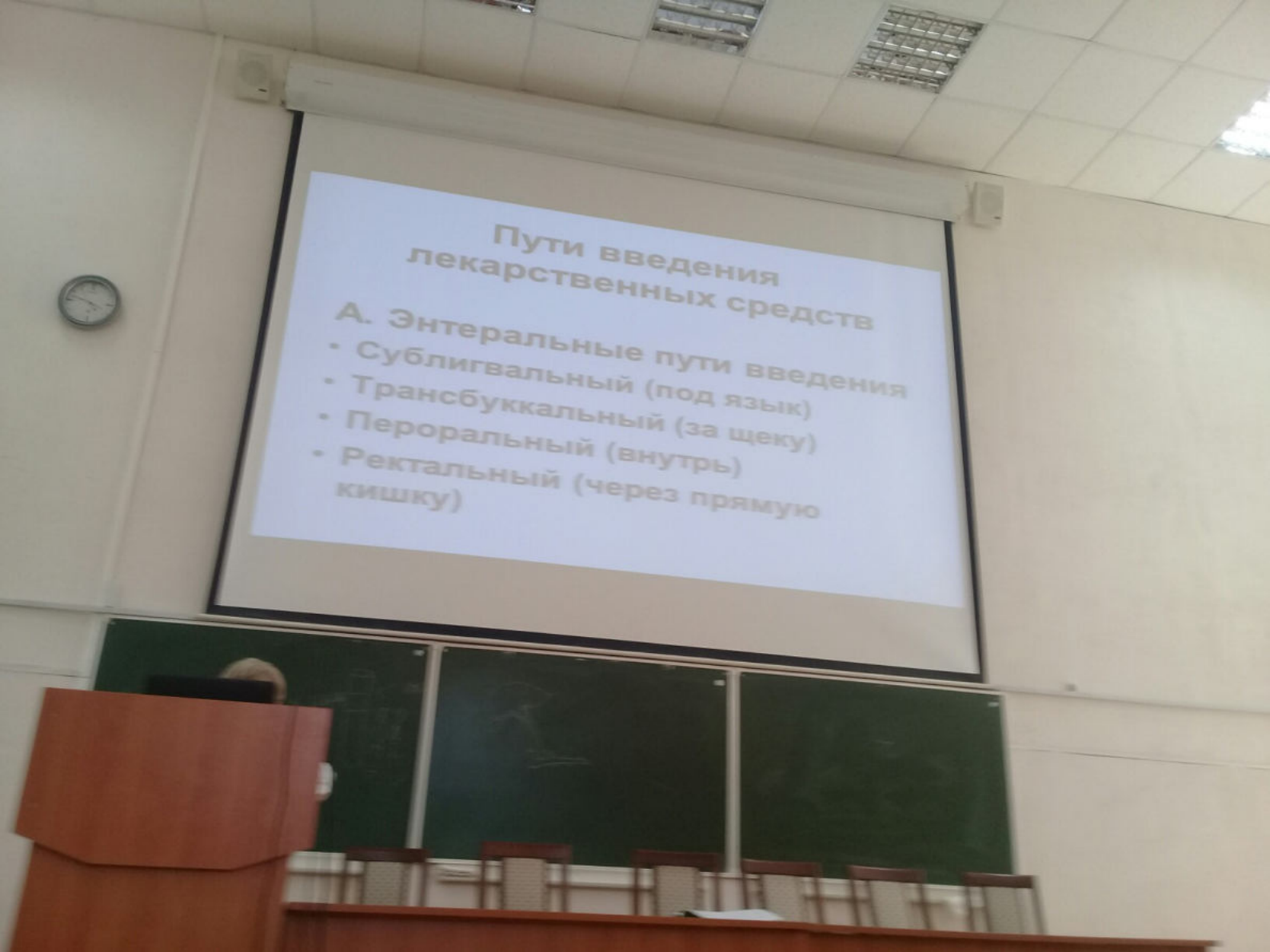

4. Фармакотерапевтическая классификация
5. Классификация CAS – по регистрационнымм номерам.


ЛС, относящиеся к одной фармакологической или фармакотерапевтической группе, обладающие сходным фармакологическим действием, называются аналогами.
ЛП, имеющие разные названия, но одно и то же действующее вещество, называются синонимами.


• Официальными источниками информации о лекарственных средствах являются:
1) клиникофармакологическая статья (Государственный реестр лекарственных средств)
2) Инструкция к применению ЛС

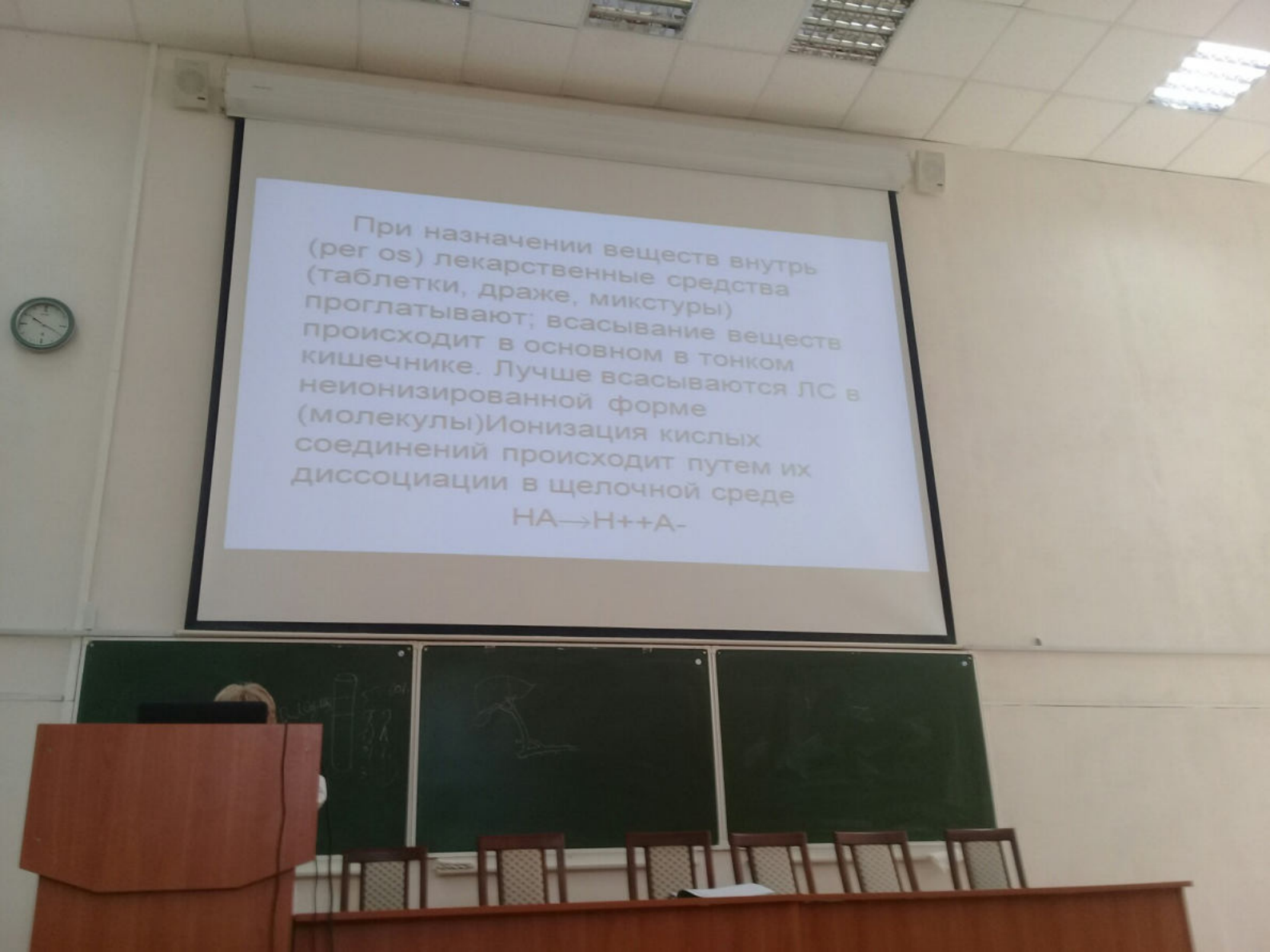

Фармакокинетика – это раздел фармакологии, который изучает всасывание, распределение, депонирование, метаболизм и выведение лекарственных веществ.

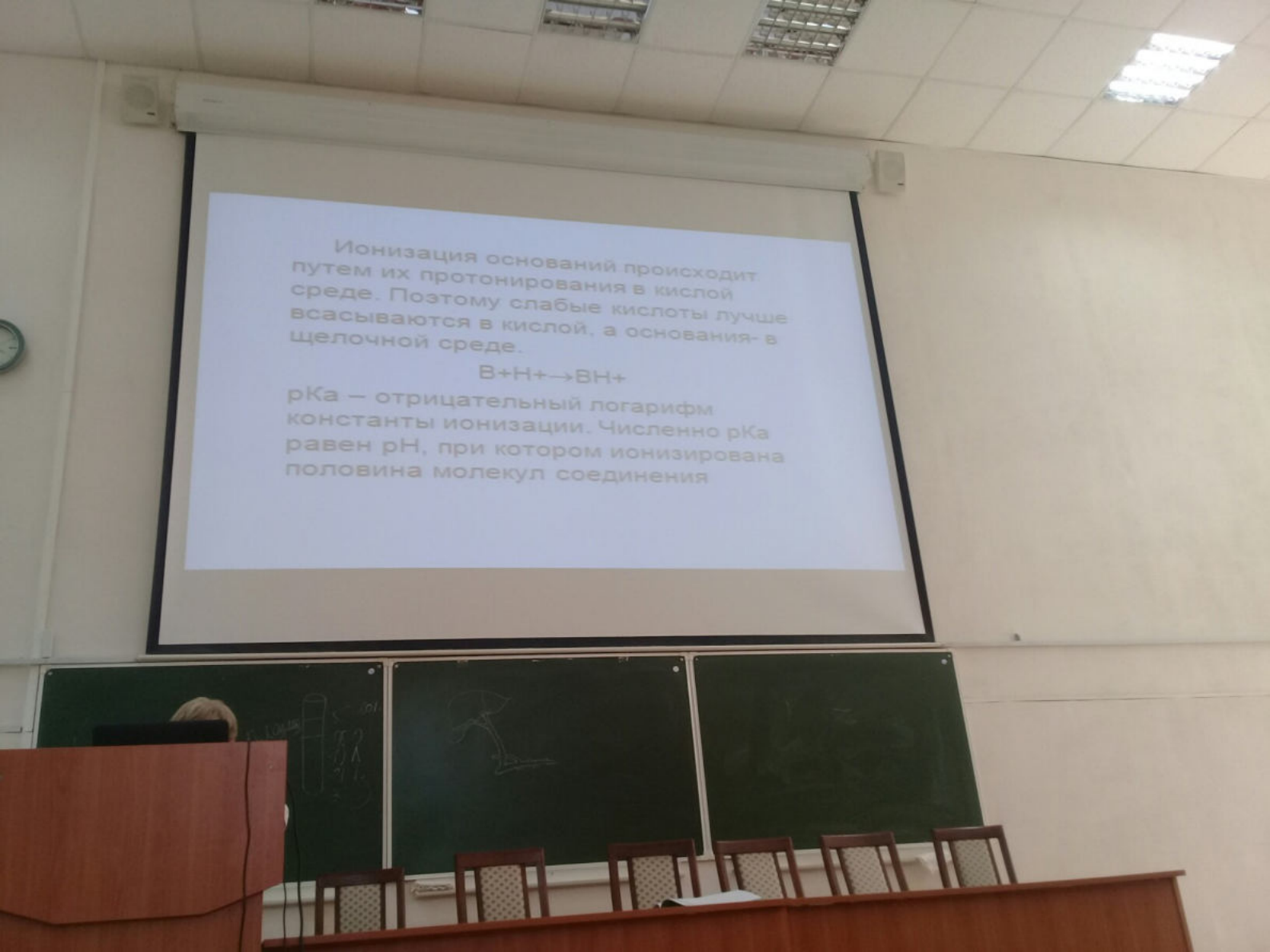
Под всасыванием мы
понимаем поступление
лекарственных средств
в системный кровоток.

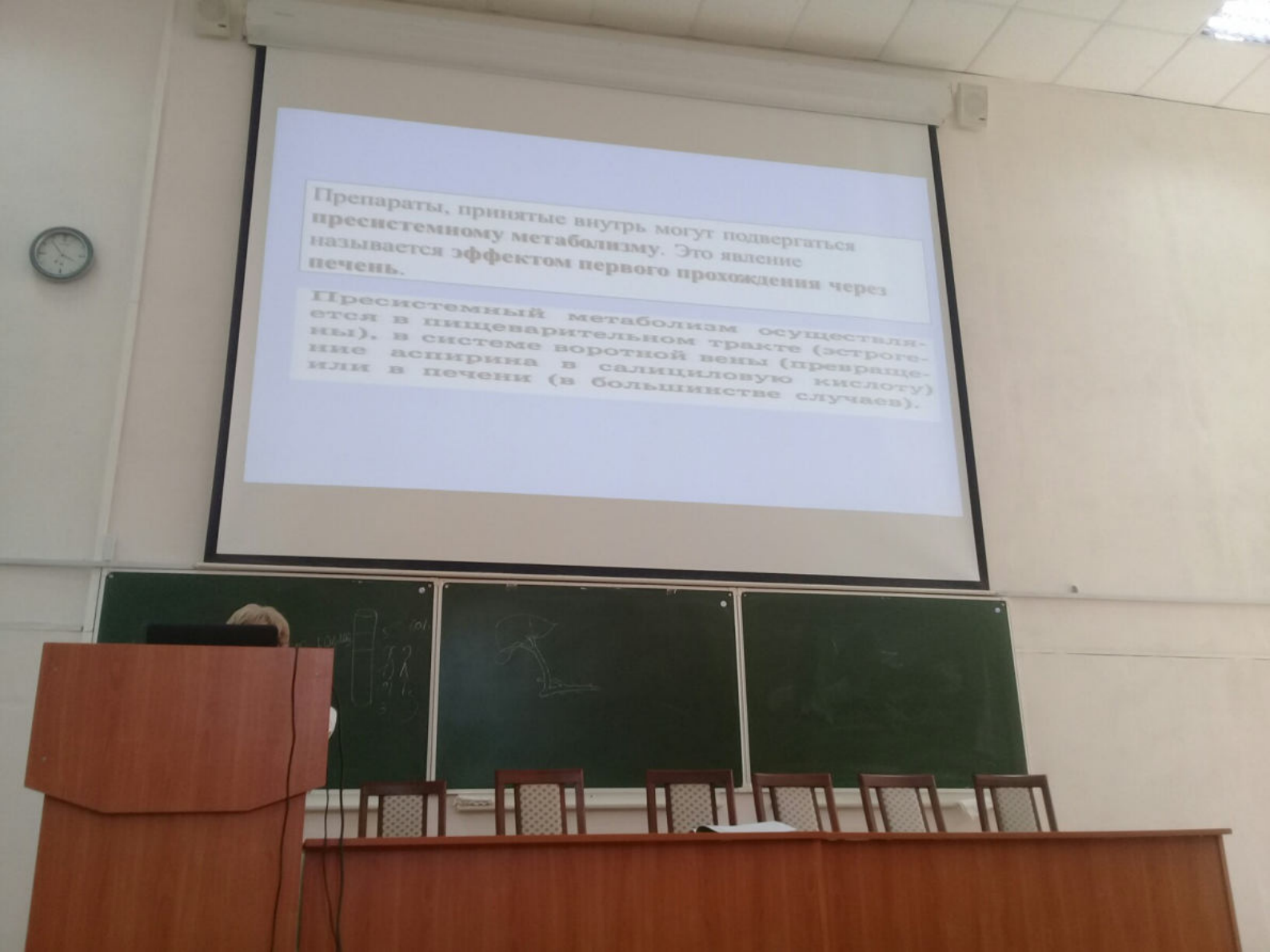

Пути введения
лекарственных средств
А. Энтеральные пути введения
• Сублигвальный (под язык)
• Трансбуккальный (за щеку)
• Пероральный (внутрь)
• Ректальный (через прямую
кишку)

Фармакокинетика ЛС зависит от лекарственной формы и пути введения.

При введении веществ под язык (сублингвально) всасывание происходит быстро, и вещества попадают в кровь, минуя печень. Однако всасывающая поверхность невелика, и таким путем можно вводить только высокоактивные вещества, назначаемые в малых дозах. Например, сублингвально применяют таблетки нитроглицерина, содержащие 0.0005г. нитроглицерина; действие наступает через 1-2 минуты.


При назначении веществ внутрь (per os) лекарственные средства (таблетки, драже, микстуры) проглатывают; всасывание веществ происходит в основном в тонком кишечнике. Лучше всасываются ЛС в неионизированной форме (молекулы)Ионизация кислых соединений происходит путем их диссоциации в щелочной среде
HA⟶H++A-


Ионизация оснований происходит путем их протонирования в кислой среде. Поэтому слабые кислоты лучше всасываются в кислой, а основания- в щелочной среде.
B+H+→BH+
pKa – отрицательный логарифм константы ионизации. Численно pKa равен pH, при котором ионизирована половина молекул соединения

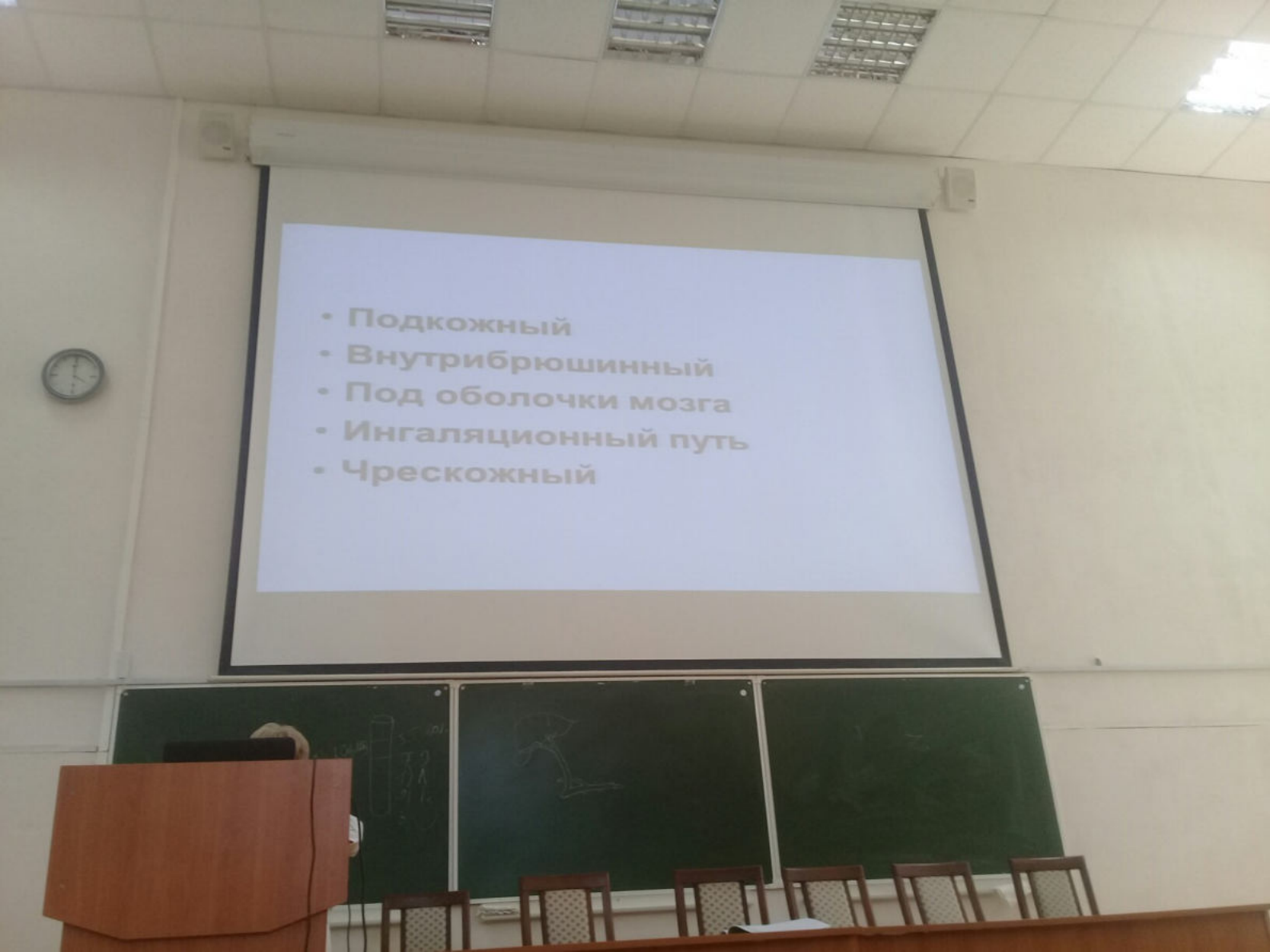

Препараты, принятые внутрь могут подвергаться **пресистемному метаболизму**. Это явление называется **эффектом первого прохождения через печень**.
Пресистемный метаболизм осуществляется в пищеварительном тракте (эстрогены), в системе воротной вены (превращение аспирина в салициловую кислоту) или в печени (в большинстве случаев).

Обычно пища *снижает* усвояемость при пероральном приеме тех препаратов, которые слабо растворяются в жирах, вызывая тем самым проблему с их всасыванием, например усвояемость атенолола при пероральном приеме во время или после еды снижается на 50 %.

Однако пища обычно повышает усвояемость препаратов, которые подвергаются первичному прохождению: пища усиливает кровоток в воротной вене, усиливая доставку препарата в печень, частично насыщая метаболические пути и открывая обходные пути для прохождения препарата. В итоге, усвояемость этого препарата при пероральном приеме *возрастает*, например пища повышает усвояемость метопролола на 50%.

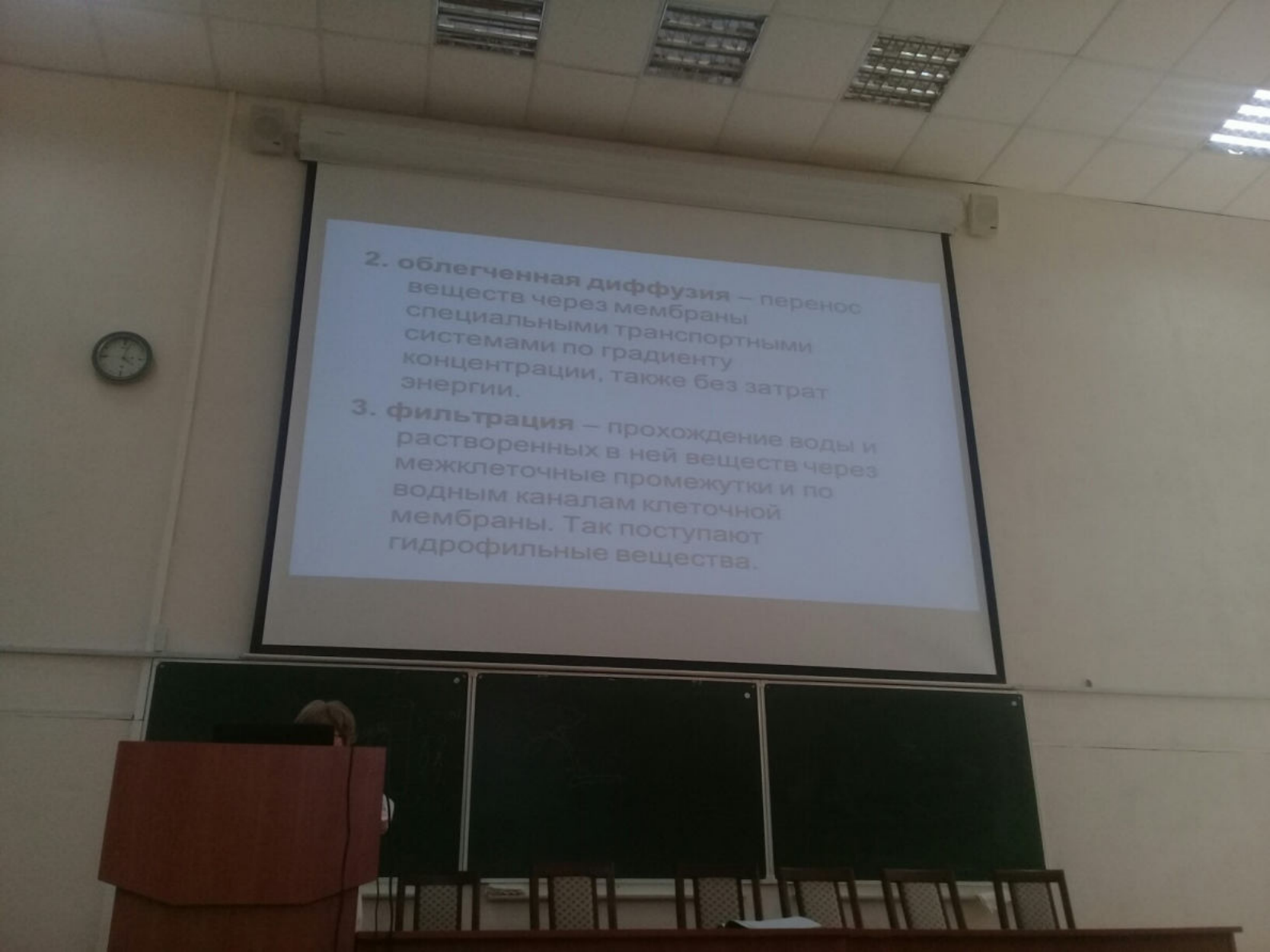
Биодоступность – это количество неизменного лекарственного вещества в процентах от введенной дозы, попавшее в системный кровоток.

Б. Парентеральные пути введения
• Внутривенный
• Внутриартериальный
• Интрастернальный
• Внутримышечный


• Подкожный
• Внутрибрюшинный
• Под оболочки мозга
• Ингаляционный путь
• Чрескожный

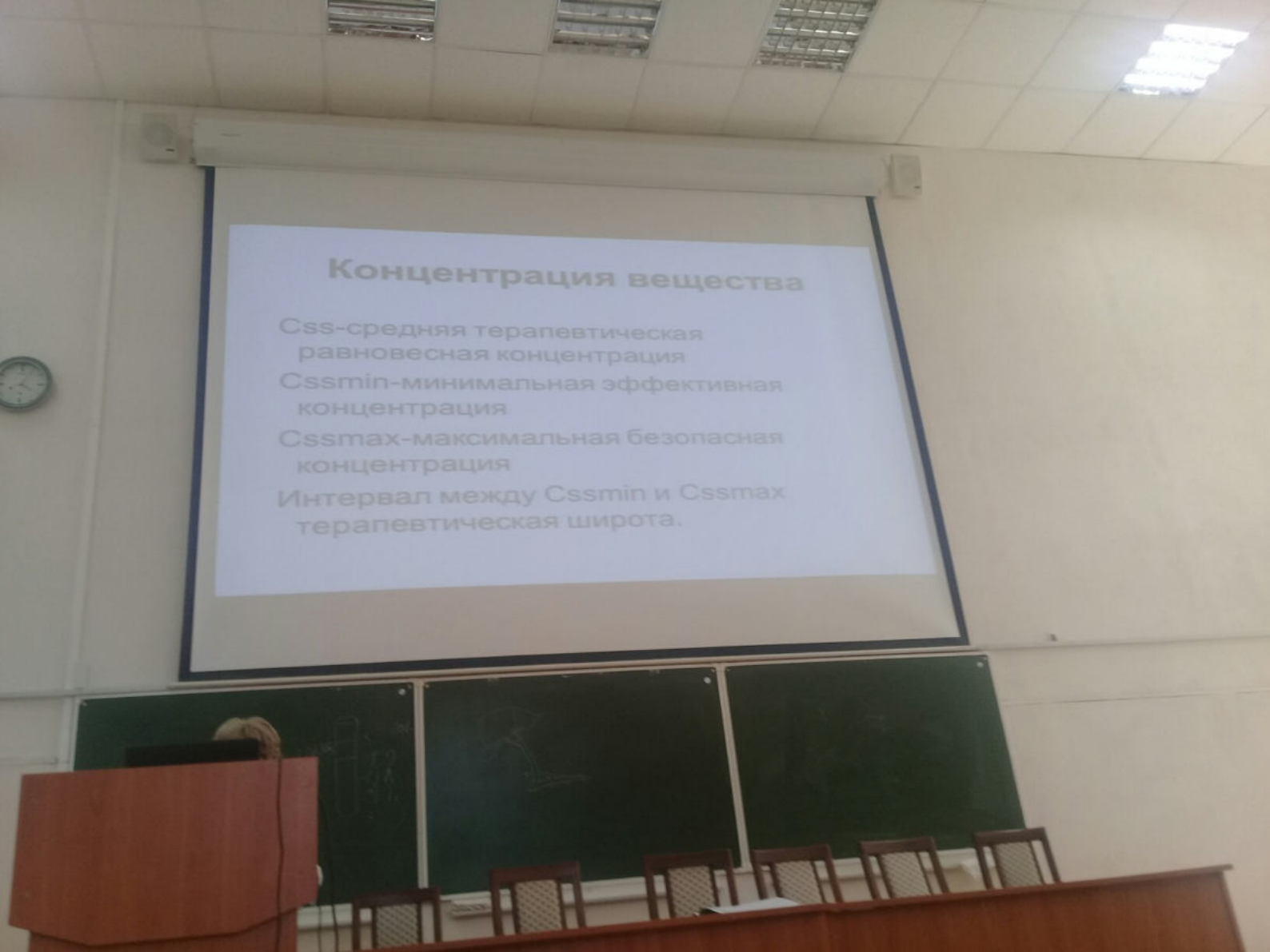
Основные способы проникновения веществ через клеточную мембрану:

1. **пассивная диффузия** – проникновение веществ через мембрану в любом ее месте по градиенту концентрации без затрат энергии, так проходят липофильные вещества.

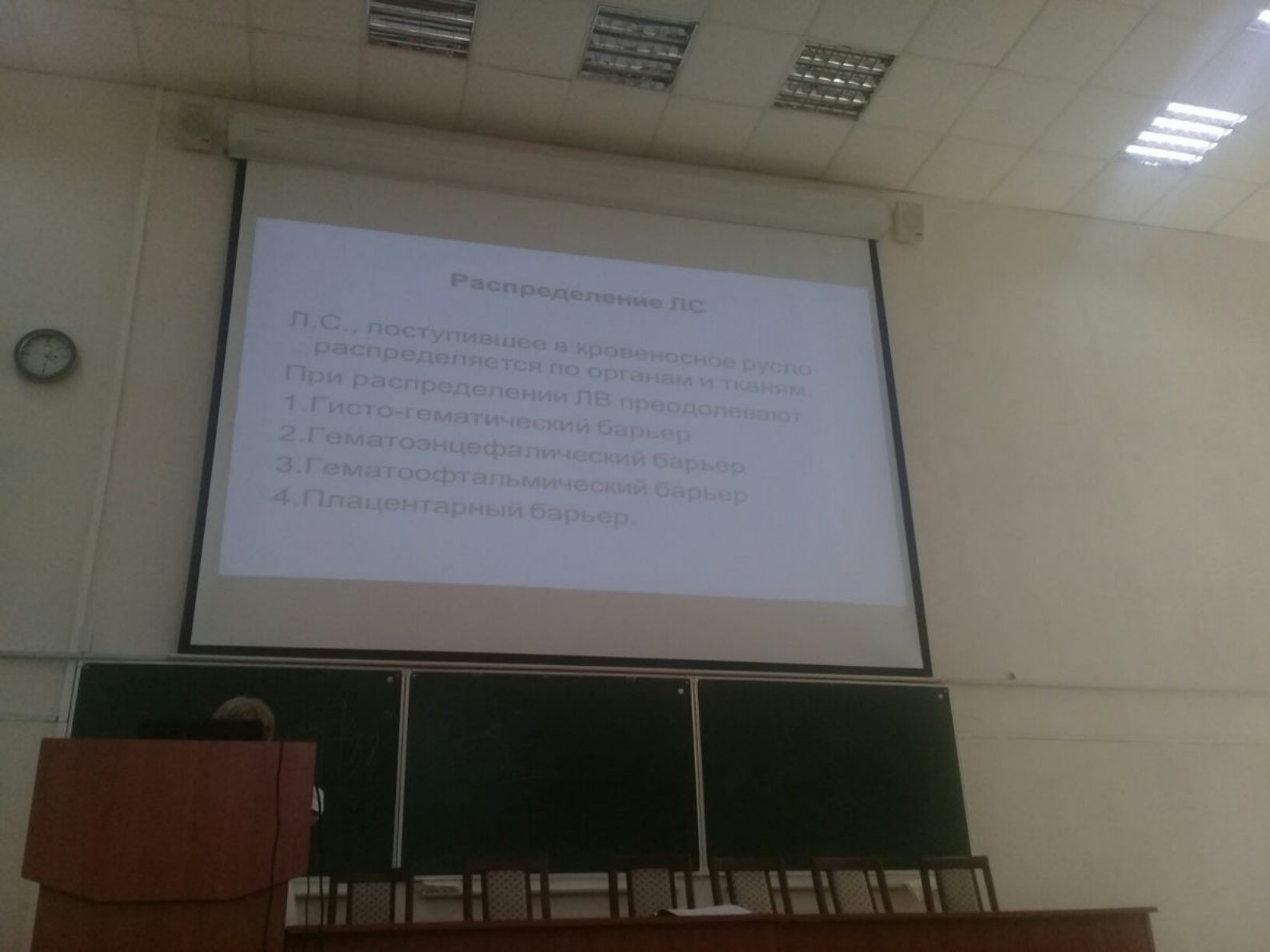

2. облегченная диффузия — перенос веществ через мембраны специальными транспортными системами по градиенту концентрации, таюке без затрат энергии.
3. фильтрация — прохождение воды и растворенных в ней веществ через межклеточные промежутки и по водным каналам клеточной мембраны. Так поступают гидрофильные вещества.

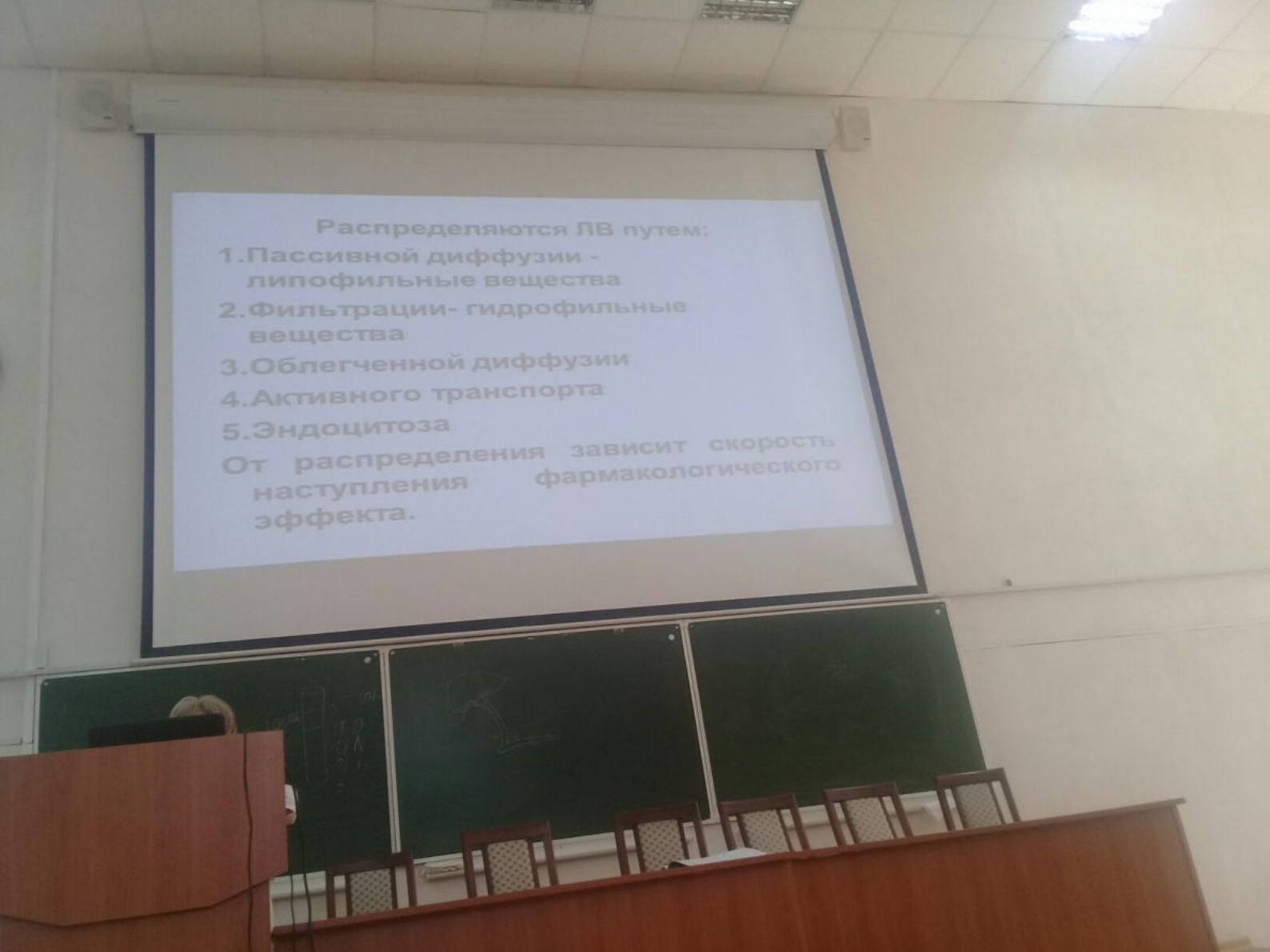
4. **активный транспорт**- транспорт лекарственных веществ через мембраны с помощью специальных транспортных систем. Активный транспорт избирателен, насыщаем, требует затрат энергии, может происходить против градиента концентрации.

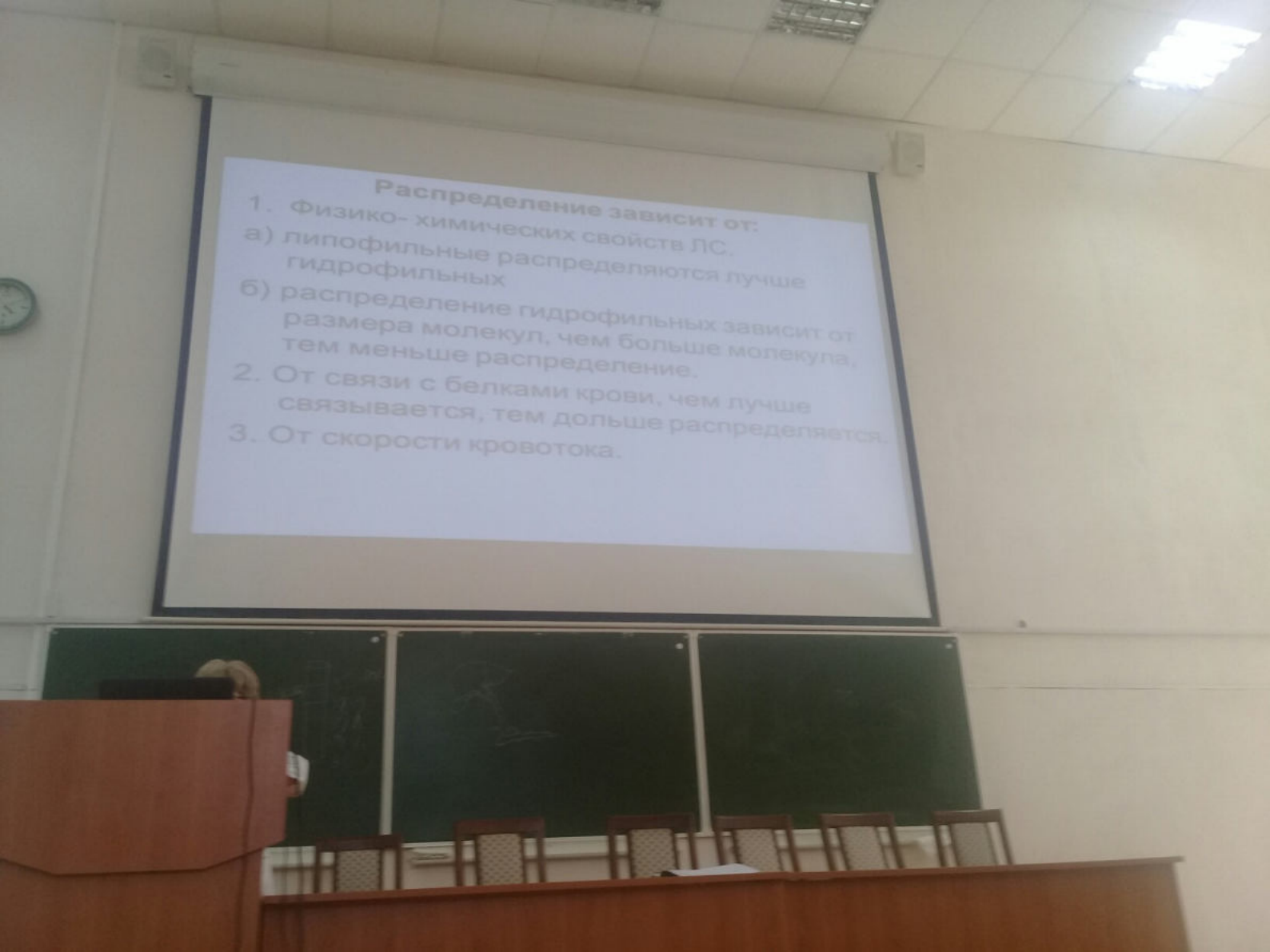
5. **пиноцитоз** — впячивание клеточной мембраны, окружающие молекулы вещества и образование вакуолей, которые проникают через клетку и высвобождают вещество с другой стороны клетки.

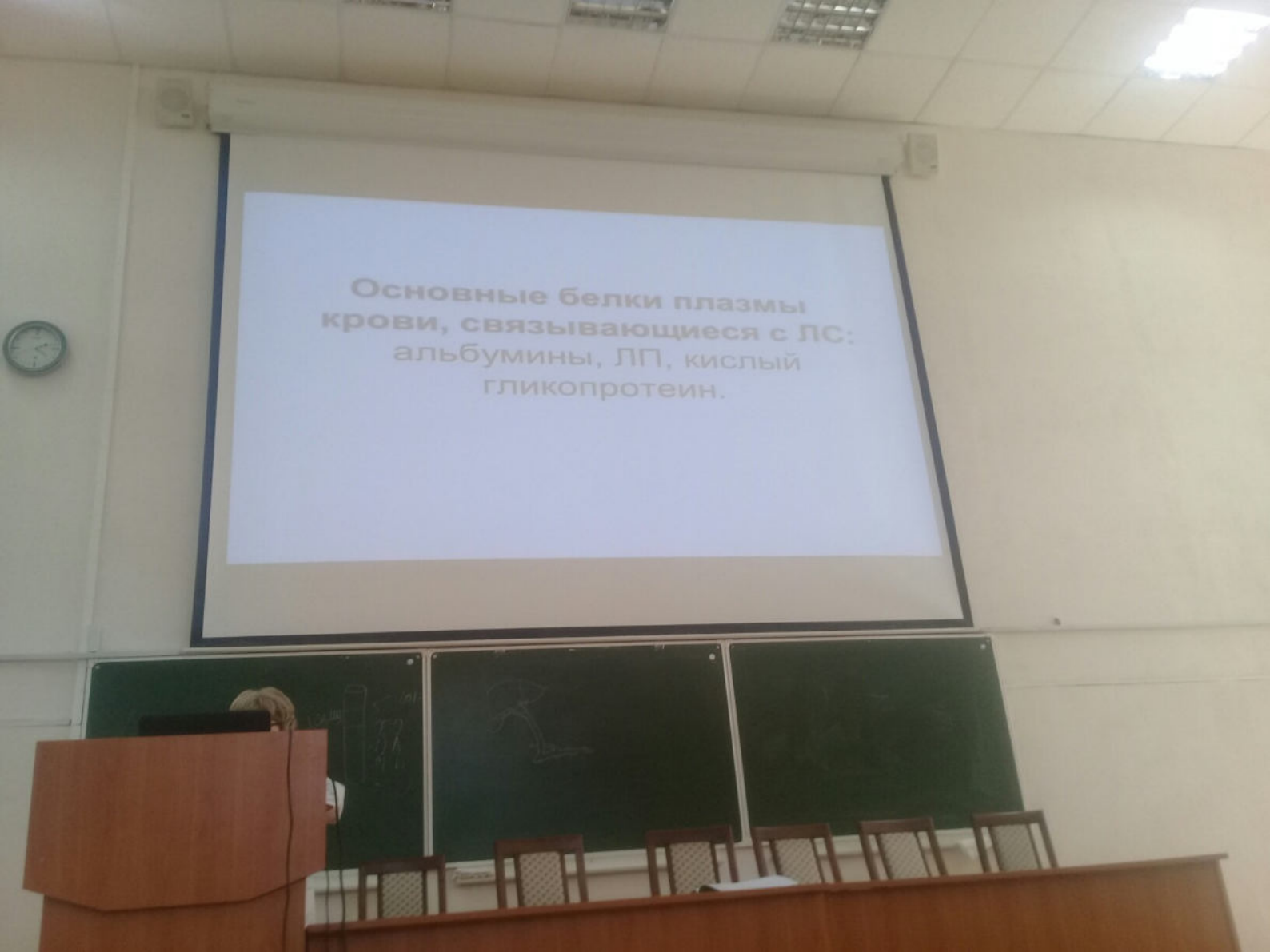

Концентрация вещества
Css-средняя терапевтическая равновесная концентрация
Cssmin-минимальная эффективная концентрация
Cssmax-максимальная безопасная концентрация
Интервал между Cssmin и Cssmax терапевтическая широта.

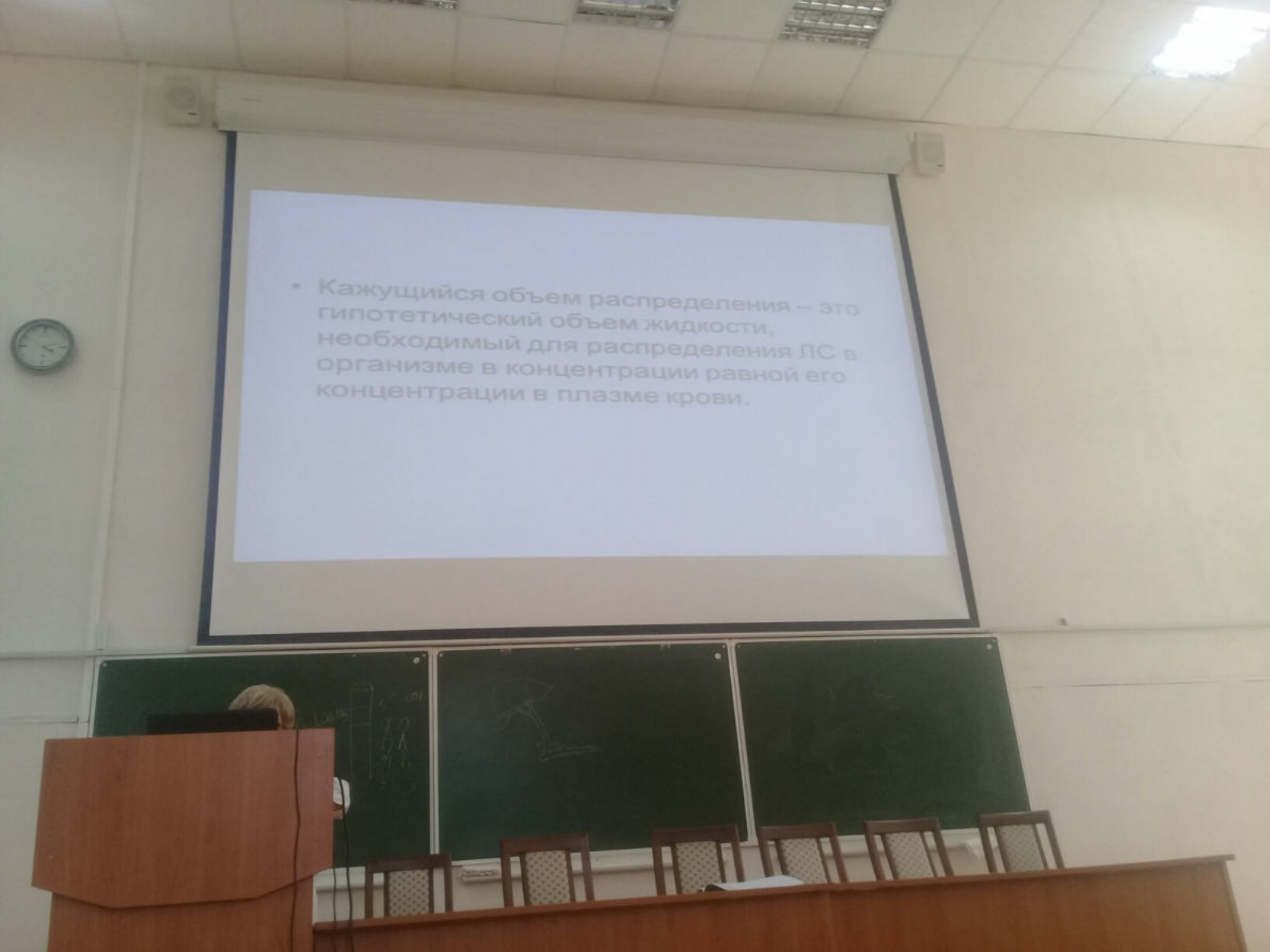
Постоянное внутривенное введение
МТС
Ср
МЕС
Время

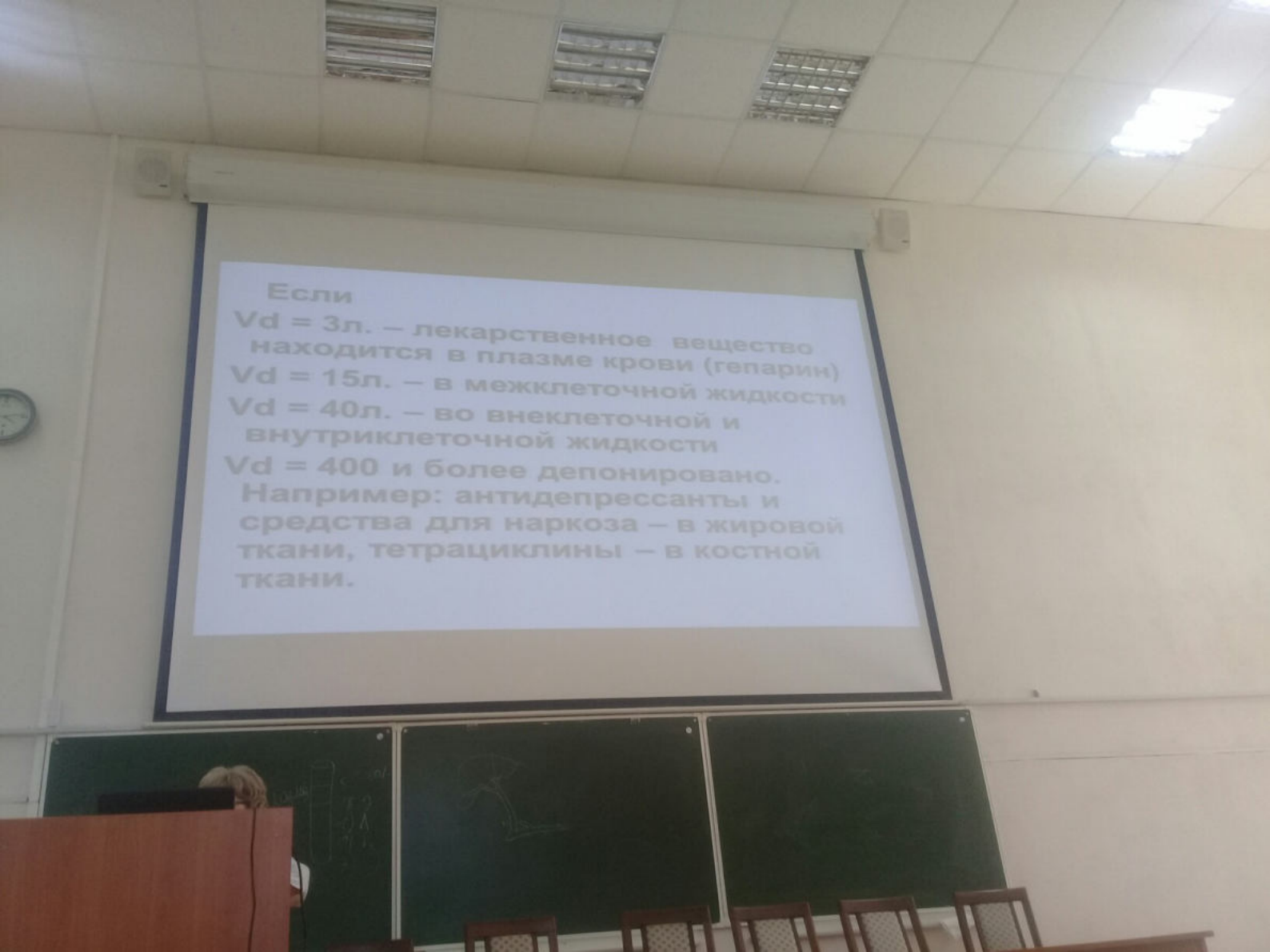

Распределение ЛС
Л.С., поступившее в кровеносное русло
распределяется по органам и тканям.
При распределении ЛВ преодолевают
1.Гисто-гематический барьер
2.Гематоэнцефалический барьер
3.Гематоофтальмический барьер
4.Плацентарный барьер.


Распределяются ЛВ путем:
1.Пассивной диффузии - липофильные вещества
2.Фильтрации- гидрофильные вещества
3.Облегченной диффузии
4.Активного транспорта
5.Эндоцитоза
От распределения зависит скорость наступления фармакологического эффекта.


Распределение зависит от:
1. Физико- химических свойств ЛС.
а) липофильные распределяются лучше гидрофильных
б) распределение гидрофильных зависит от размера молекул, чем больше молекула, тем меньше распределение.
2. От связи с белками крови, чем лучше связывается, тем дольше распределяется.
3. От скорости кровотока.


Основные белки плазмы крови, связывающиеся с ЛС:
альбумины, ЛП, кислый гликопротеин.


- Кажущийся объем распределения – это гипотетический объем жидкости, необходимый для распределения ЛС в организме в концентрации равной его концентрации в плазме крови.

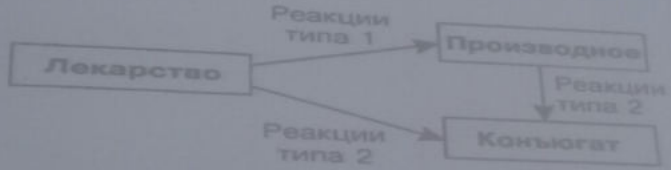

Если
Vd = 3л. – лекарственное вещество находится в плазме крови (гепарин)
Vd = 15л. – в межклеточной жидкости
Vd = 40л. – во внеклеточной и внутриклеточной жидкости
Vd = 400 и более депонировано. Например: антидепрессанты и средства для наркоза – в жировой ткани, тетрациклины – в костной ткани.

Подводя итог, можно сказать, что наиболее важная информация, заключенная в параметре Vd, состоит в возможности рассчитать величину нагрузочной дозы LD, необходимой для скорейшего достижения желаемой концентрации Cp.

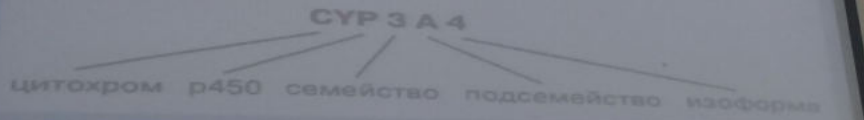
$$LD = Vd \times Cp$$

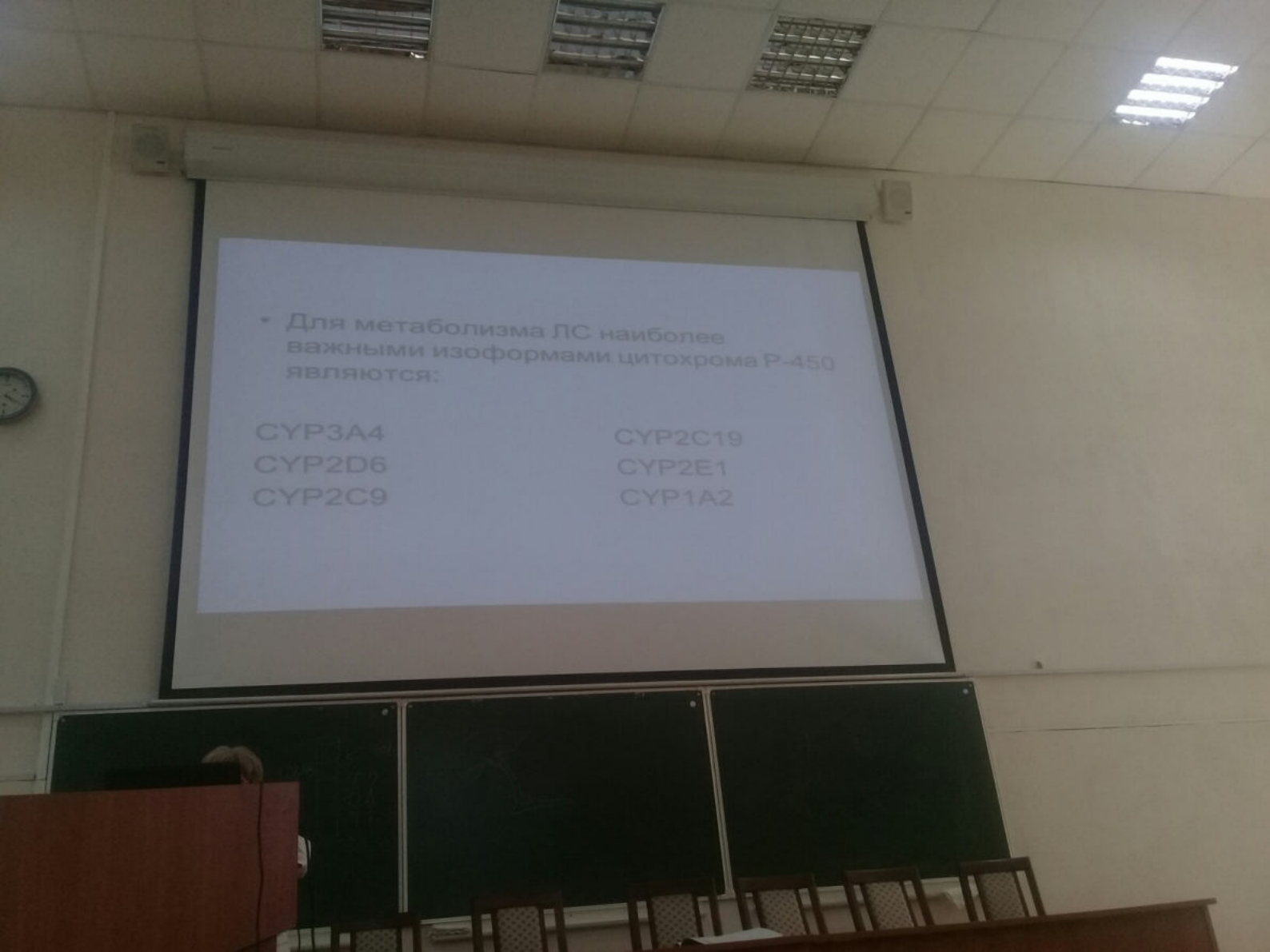
Метаболизм- комплекс превращений ЛС, в результате которых образуются водорастворимые вещества.

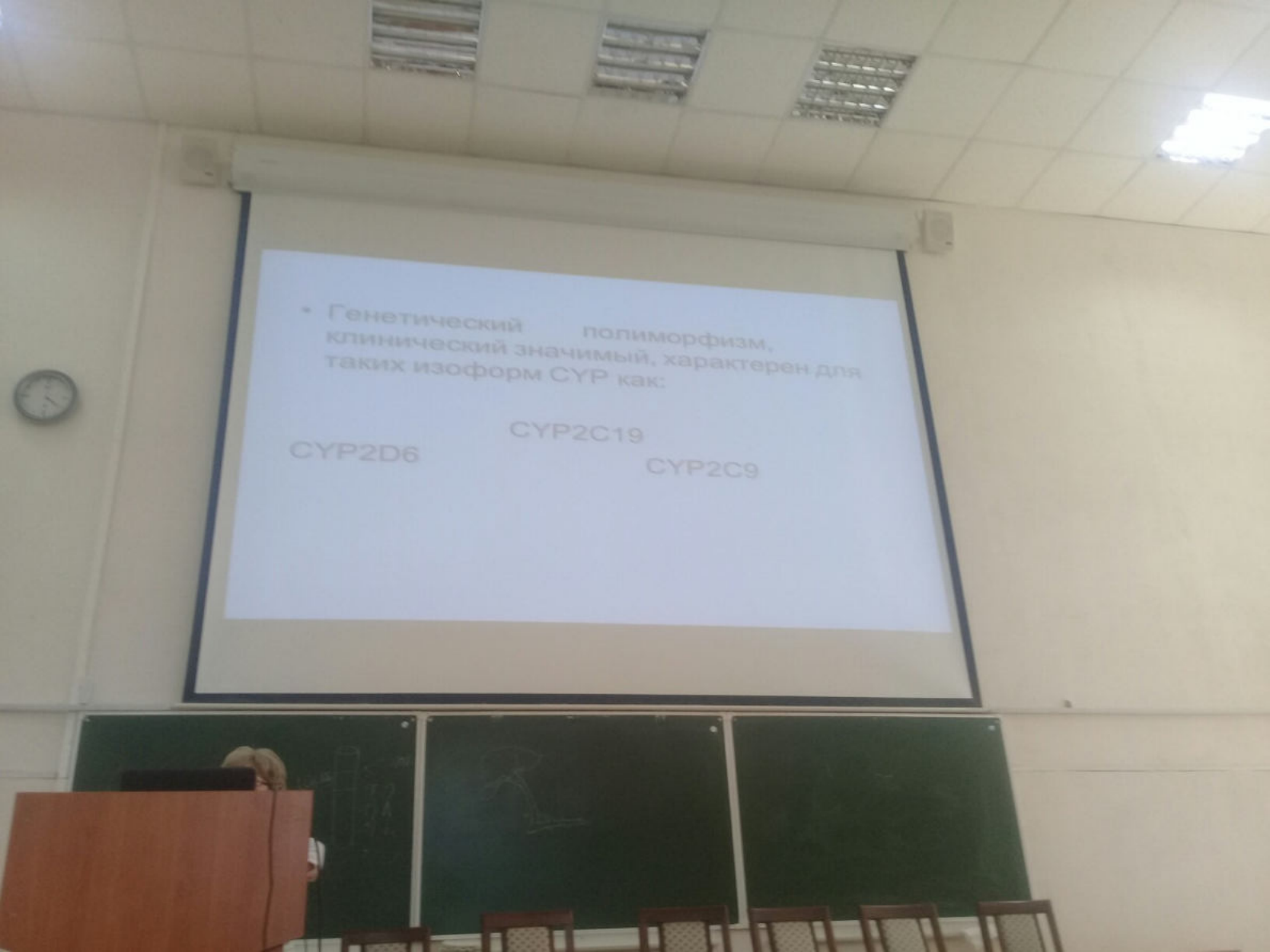
Процесс метаболизма лекарства происходит в основном в печени, но также в почках, на языке, слизистой оболочке желудочно-кишечного тракта, в плазме, ЦНС, и во многих других тканях. Некоторые препараты подвергаются последовательной биотрансформации.

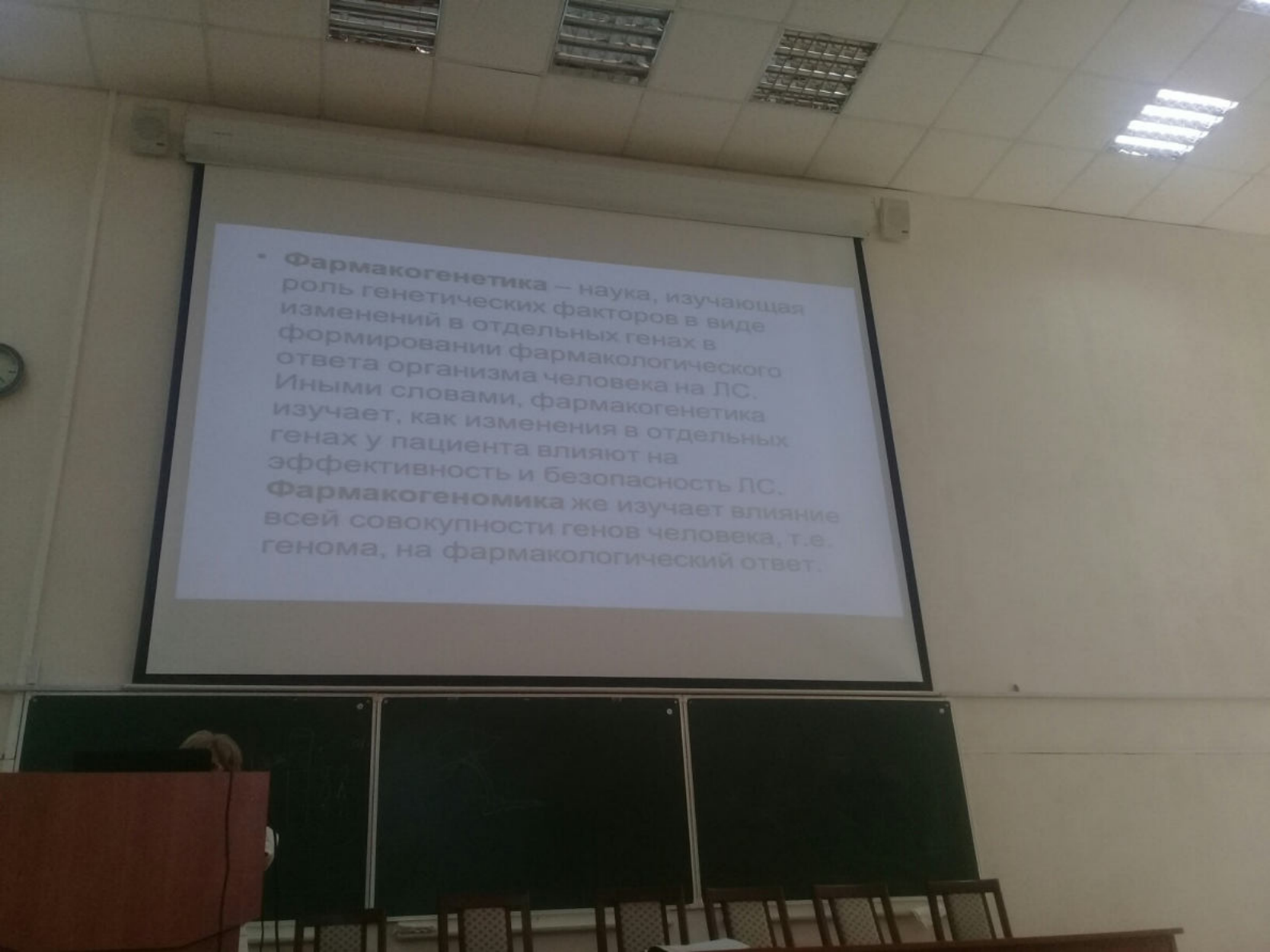


Эти реакции катализируются цитохром р450-оксидазами преимущественно в печени. Буква «р» в названии этих железосодержащих ферментов означает «пигмент» (pigment), а 450 — это длина волны поглощения. У человека известно по крайней мере 13 семейств цитохромов и многочисленные подсемейства. Каждое семейство кодируется определенным геном. Используют следующие обозначения:




Для метаболизма ЛС наиболее важными изоформами цитохрома Р-450 являются:
CYP3A4
CYP2D6
CYP2C9
CYP2C19
CYP2E1
CYP1A2


• Генетический полиморфизм, клинический значимый, характерен для таких изоформ CYP как:
CYP2C19
CYP2D6
CYP2C9


Фармакогенетика – наука, изучающая роль генетических факторов в виде изменений в отдельных генах в формировании фармакологического ответа организма человека на ЛС. Иными словами, фармакогенетика изучает, как изменения в отдельных генах у пациента влияют на эффективность и безопасность ЛС. **Фармакогеномика** же изучает влияние всей совокупности генов человека, т.е. генома, на фармакологический ответ.