



ОСНОВЫ ФАРМАКОЛОГИИ

Лекция 1 Общая фармакология. Фармакокинетика,
всасывание и пути введения лекарственных средств

преподаватель дисциплины

ассистент кафедры ХХПиТ

Бунев Александр Сиясатович



Основные сведения о дисциплине

Лекции	Лабораторные занятия	Контрольные работы
16 8 лекций	16	4

Литература по курсу:

Любой базовый учебник по фармакологии

Доступ к материалам лекций

www.brqlab.com ⇒ вкладка “Education” ⇒ вкладка “PhBa”



Введение

- ☞ **Фармакология** – (от греческих слов *pharmakon* – лекарство и *logos* – учение) медико-биологическая наука о воздействии лекарственных средств на живые организмы, судьбе лекарств в организме, принципах создания новых лекарственных препаратов.
- ☞ **Фармация** – наука о строении, свойствах, изготовлении и доведении до пациента лекарственных препаратов.
- ☞ **Лекарственное вещество (ЛВ)** – это индивидуальное химическое соединение, используемое в качестве лекарственного средства.
- ☞ **Лекарственное средство (ЛС)** – это средство, включающее одно или несколько ЛВ и разрешенное для клинического применения.
- ☞ **Лекарственный препарат (ЛП)** – это ЛВ в виде определенной лекарственной формы.
- ☞ **Лекарственная форма (ЛФ)** – это состояние ЛВ, удобное для практического применения с целью получения лечебного или профилактического воздействия.



Введение



папирус Эберса
Древний Египет 16 в. до н. э.



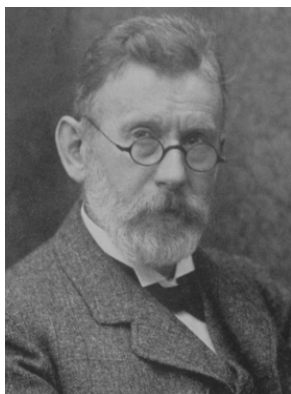
Теофраст Парацельс
1493-1541



Франсуа Мажанди
1783-1855



Рудольф Бухгейм
1820-1879



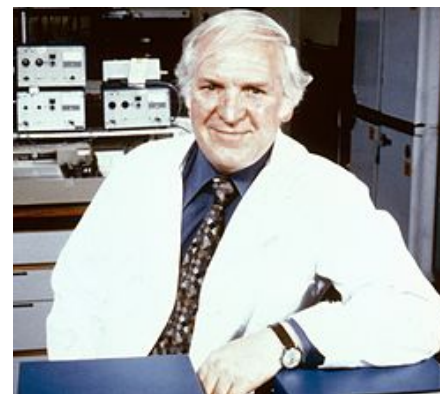
Пауль Эрлих
1854-1915



Генри Дейл
1875-1968



Отто Лёви
1873-1961



Джеймс Блэк
1924-2010



Общая фармакология

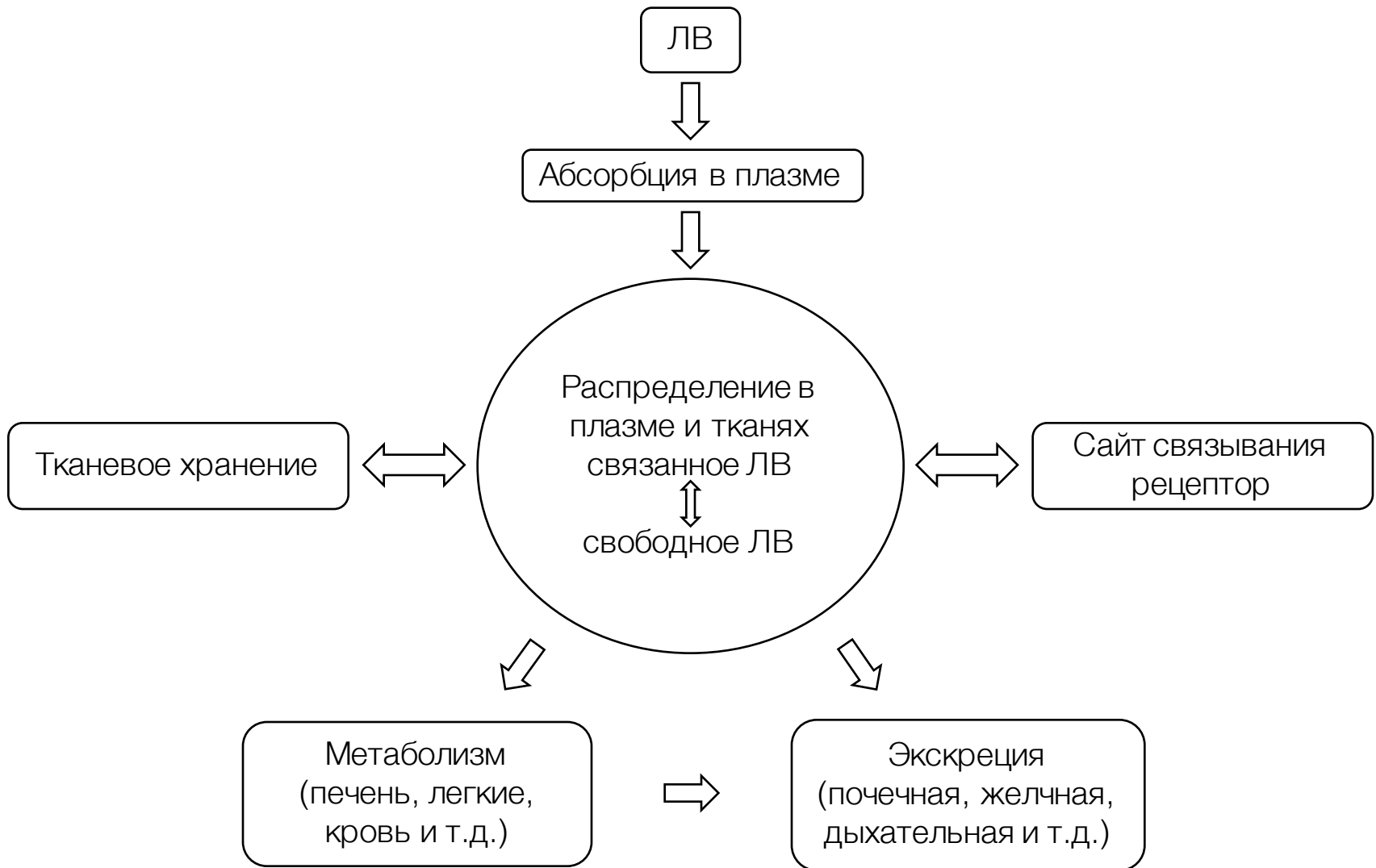
Общая фармакология изучает общие закономерности фармакокинетики и фармакодинамики.

☞ **Фармакокинетика** - это наука о судьбе лекарственных средств в организме: всасывание, распределение, биотрансформации (метаболизм) и экскреции.

☞ **Фармакодинамика** - это наука о биологических эффектах, локализации и механизме действия лекарственных средств.



Фармакокинетика





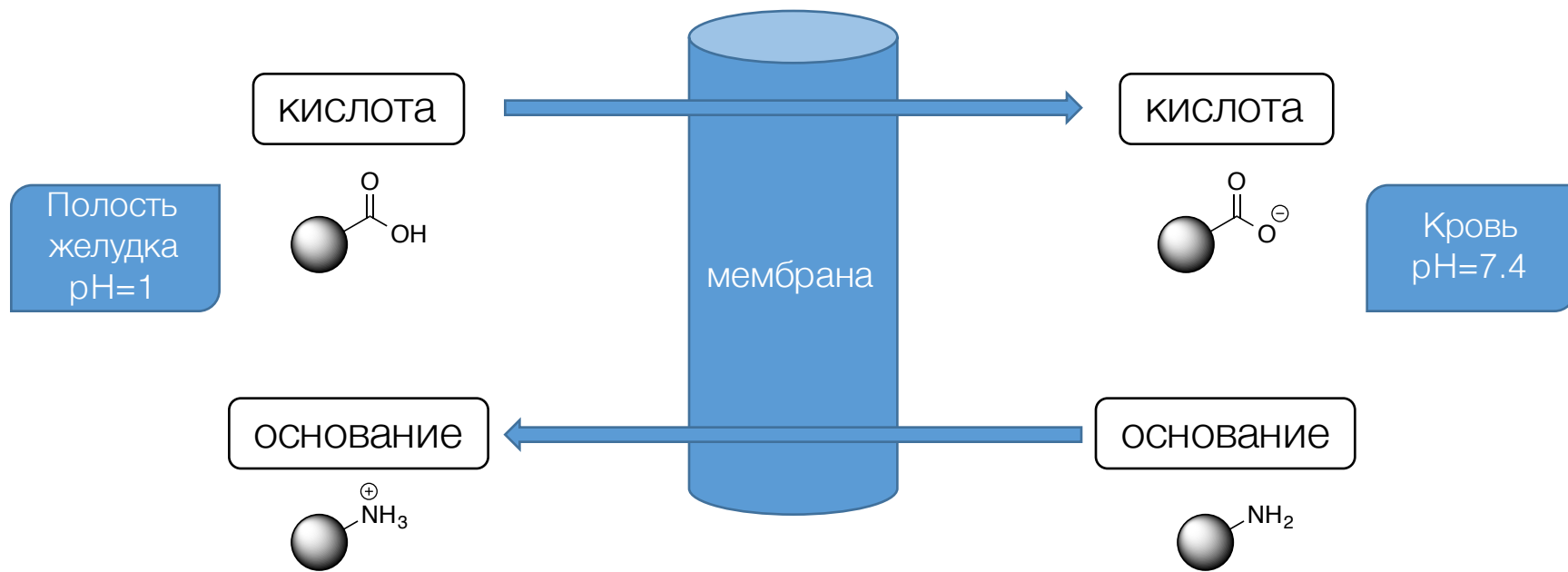
Всасывание лекарств

Основные барьеры:

- ✓ слизистая желудка;
- ✓ слизистая кишечника;
- ✓ кожа;
- ✓ капиллярная стенка
- ✓ гематоэнцефалический барьер;
- ✓ плацентарный и др.

Параметры определяющие всасывание:

- ✓ физико-химические свойства ЛС (растворимость, степень ионизации, рН среды, липофильность и др.);
- ✓ площадь всасывающей поверхности;
- ✓ васкуляризация органов.





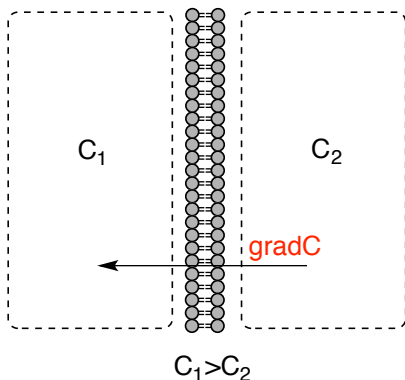
Транспорт лекарств

➔ Основные виды транспорта ЛВ реализуются по механизмам:

- ✓ Пассивная диффузия;
- ✓ Облегченная диффузия;
- ✓ Активный транспорт;
- ✓ Фильтрация;
- ✓ Пиноцитоз.

➔ **Пассивная диффузия (пассивный транспорт)** – перенос вещества по градиенту концентраций из области высокой концентрации в область низкой концентрации без затрат энергии.

➔ **Градиент концентраций** – это векторная физическая величина, характеризующая величину и направление наибольшего изменения концентрации какого либо вещества в среде.



$$\nabla C = \frac{dC}{dl} = \frac{C_1 - C_2}{l} \quad \frac{dC}{dt} = -D \times A \times \nabla C$$

➔ **Облегченная диффузия** - это диффузия вещества по градиенту его концентрации, которая осуществляется с помощью специальных белков переносчиков.



Транспорт лекарств

☞ **Активный транспорт** – перенос вещества через клеточную или внутриклеточную мембрану, протекающий против градиента концентраций из области низкой концентрации в область высокой.

Механизм	Направление	Необходимость энергических затрат	Транспортный белок	Насыщаемость
Пассивная диффузия	вдоль градиента	нет	нет	нет
Облегченная диффузия	вдоль градиента	нет	да	да
Активный транспорт	против градиента	да	да	да

☞ **Пиноцитоз** – захват клеточной поверхностью жидкости с содержащими в ней веществами.



Распределение лекарств

☞ **Связь с белками крови:**

- ✓ неспецифическими (альбумины, в меньшей степени – α -, β -глобулины);
- ✓ специфическими (цианокобаламин, трансферин и др.).

☞ **Региональный кровоток:**

- ✓ сначала в хорошо васкуляризированные органы и ткани, затем в плохо кровоснабжаемые.

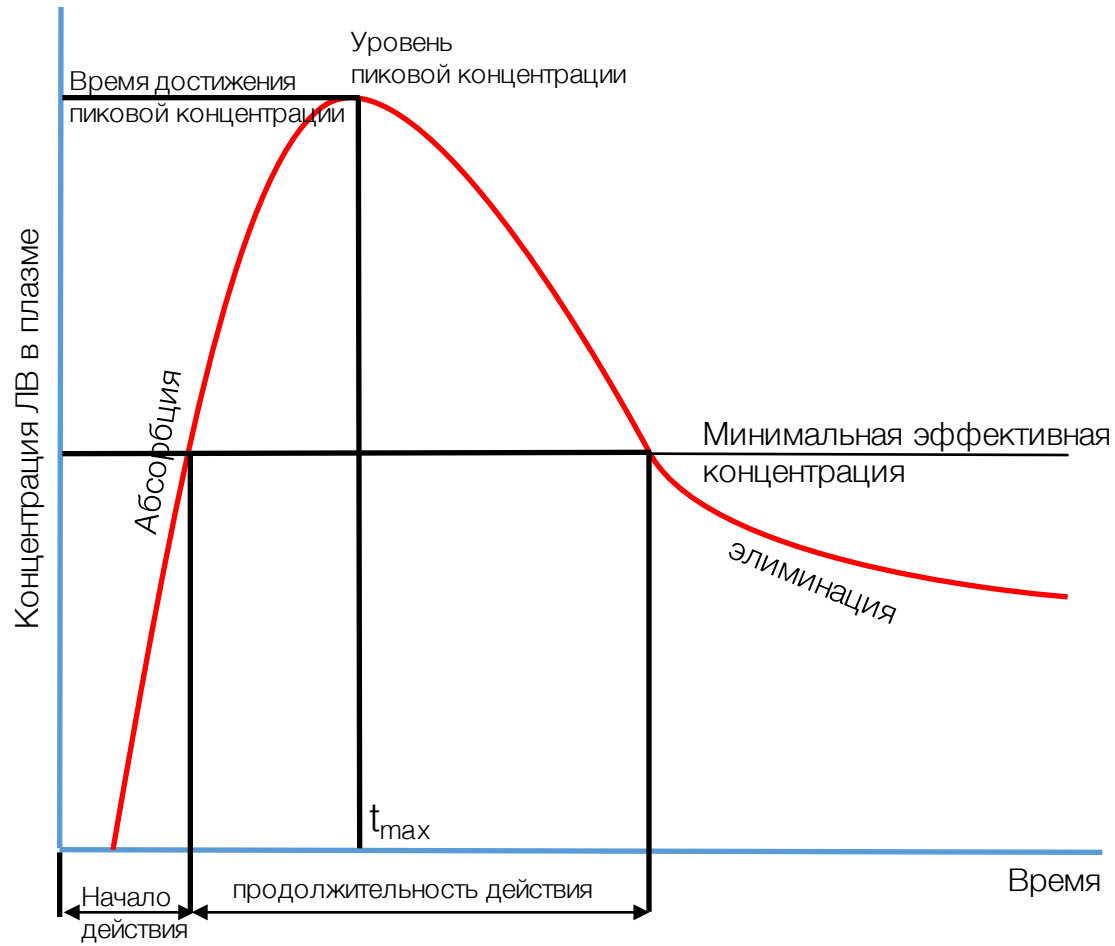
☞ **Физико-химические свойства вещества:**

- ✓ полярность;
- ✓ липофильность.

☞ **Объем распределения (V_d)** – гипотетический объем жидкостей организма, необходимый для равномерного распределения в концентрации, равной концентрации в плазме крови.

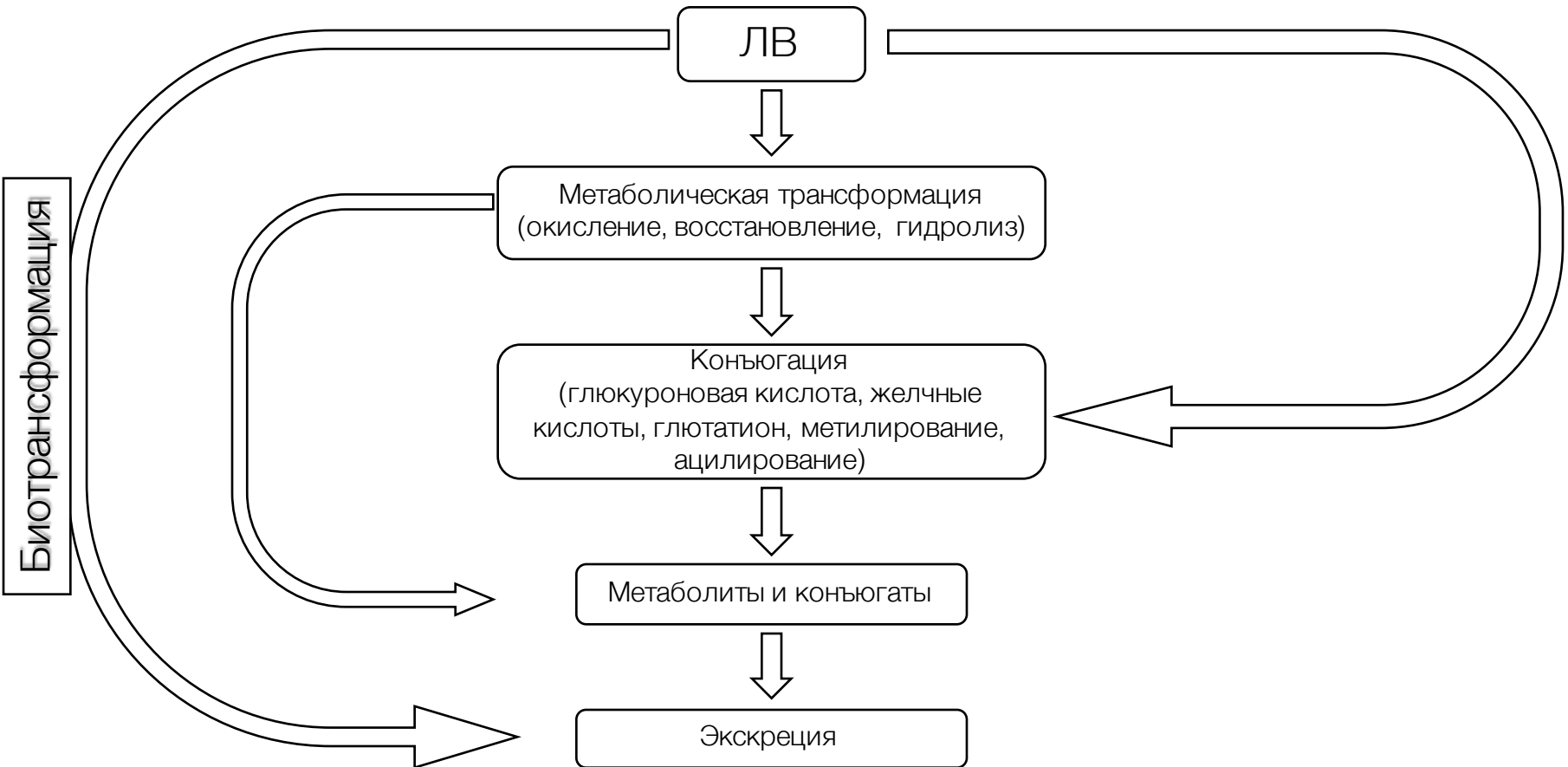


Абсорбция Кривая титра плазмы





Элиминация

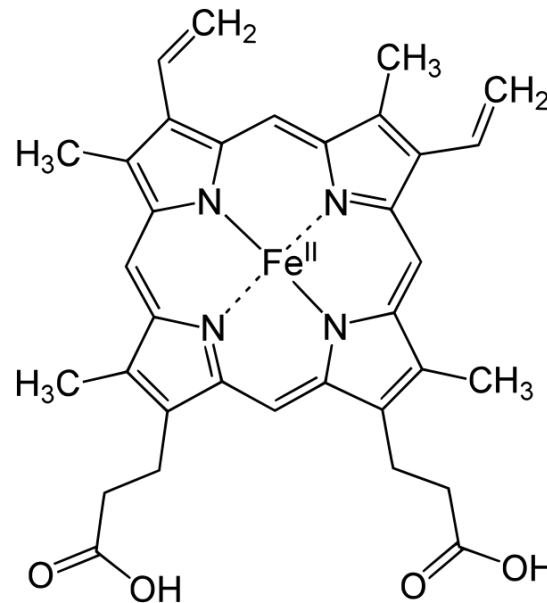




Цитохром Р450

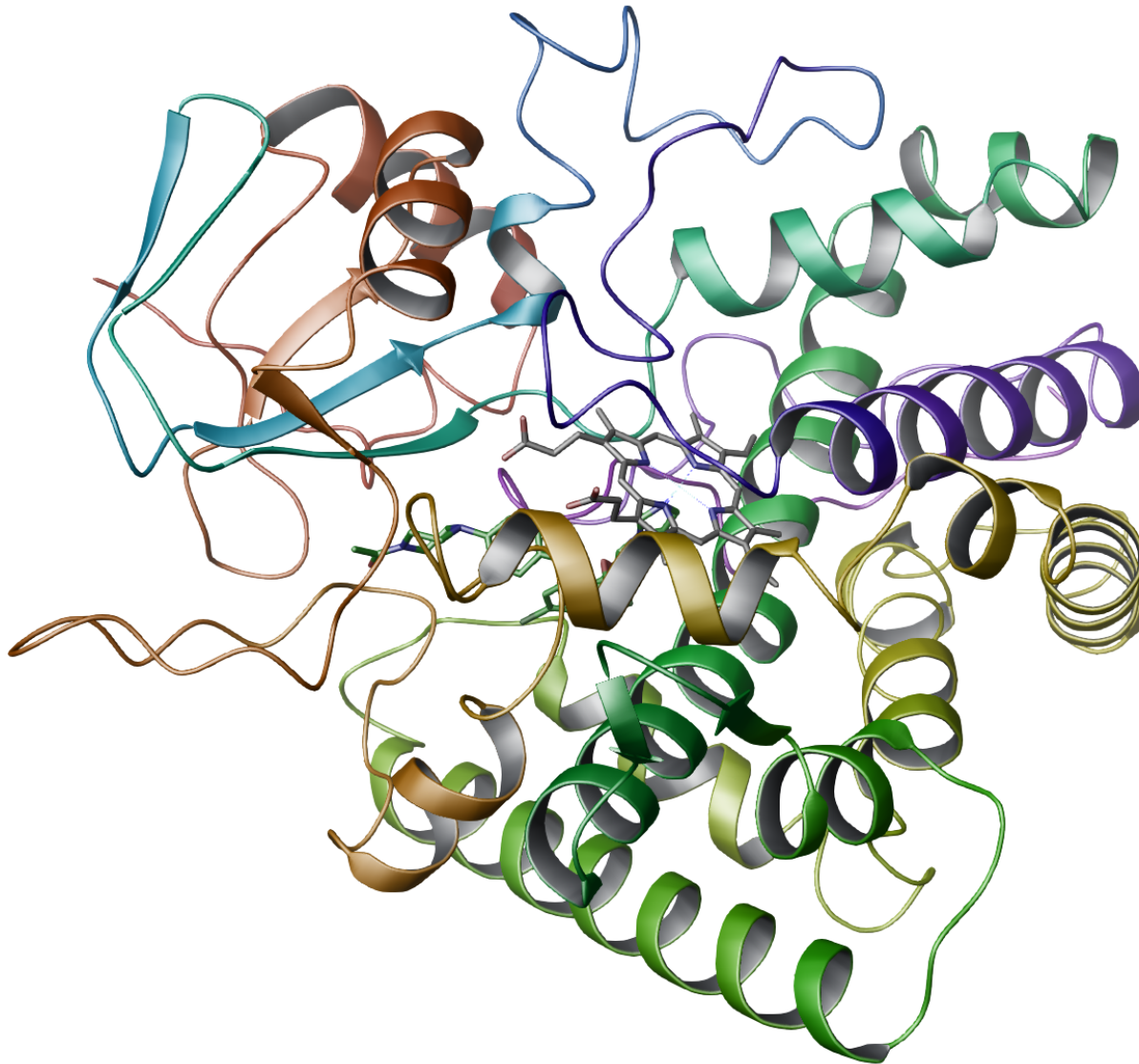
☞ **Цитохромы** – это маленькие глобулярные белки, которые содержат ковалентно связанный гем, расположенный во внутреннем кармане, образованном аминокислотными остатками.

- ✓ Цитохромы присутствуют во всех клетках организма;
- ✓ В клетках эукариот они локализованы в митохондриальных мембранах;
- ✓ Цитохромы катализируют ОВР;





ЦИТОХРОМ Р450





Цитохром Р450

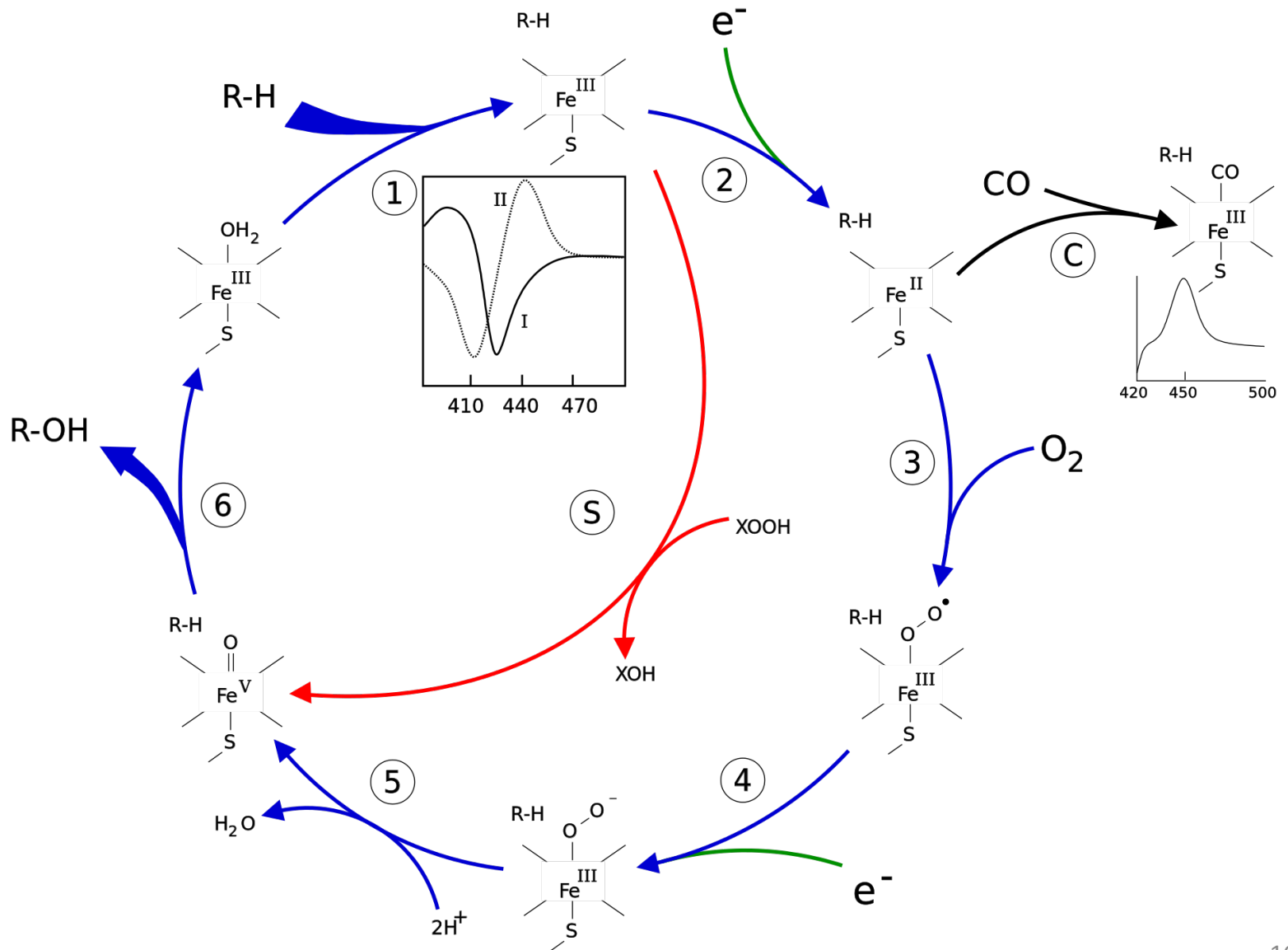
☞ **Цитохром Р450 (цитохром Р450-зависимая монооксигеназа, СУР)** – общее название ферментов семейства Р450. Входят в класс гемопротеинов, относятся к цитохромам типа b.

- ✓ Система цитохрома Р450 участвует в окислении многочисленных соединений, как эндогенный, так и экзогенных. Ферменты этой группы играют важную роль в обмене стероидов, желчных кислот, ненасыщенных жирных кислот, фенольных метаболитов, а также нейтрализации ксенобиотиков (лекарств и ядов).

Семейство	Функции	Состав	Названия
СУР1	метаболизм лекарств и стероидов	3	СУР1А1, СУР1А2, СУР1В1
СУР2		13	СУР2А6, СУР2А7, СУР2А13, СУР2В6, СУР2С8, СУР2С9, СУР2С18, СУР2С19, СУР2D6, СУР2Е1, СУР2F1, СУР2J2, СУР2R1, СУР2S1, СУР2U1, СУР2W1
СУР3		4	СУР3А4, СУР3А5, СУР3А7, СУР4А43



Цитохром Р450





Пути выведения лекарств

☞ **Почки**

- ✓ Клубочковая фильтрация;
- ✓ Канальцевая секреция;
- ✓ Канальцевая реабсорбция;
- ✓ почечная циркуляция ЛС и метаболитов.

☞ **Печень**

- ✓ С желчью в неизменном виде;
- ✓ с желчью в виде метаболитов;
- ✓ энтеропеченочная циркуляция ЛС и метаболитов

☞ **Легкие**

☞ **ЖКТ**

☞ **Другие органы (железы)**

- ✓ ПОТОВЫЕ
- ✓ СЛЮННЫЕ
- ✓ МОЛОЧНЫЕ



Пути выведения лекарств

☞ **На почечную экскрецию влияют:**

- ✓ степень связывания лекарства с белками плазмы;
- ✓ скорость клубочковой фильтрации;
- ✓ канальцевая секреция;
- ✓ канальцевая реабсорбция;
- ✓ рН мочи, ионизация и др.

☞ **Общий клиренс** – условный объем плазмы крови, освобождающийся от ЛС за единицу времени.

☞ **Почечный клиренс** – условный объем плазмы крови, освобождающийся от ЛС за единицу времени за счет выделение его почками



Основные фармакокинетические параметры

- ☞ **Константа скорости абсорбции (K_{01} , мин⁻¹)** – скорость поступления препарата из места введения в системный кровоток.
- ☞ **Период полуабсорбции ($T_{1/2a}$, мин)** – время, необходимое для абсорбции из места введения в системный кровоток 50% введенной дозы.
- ☞ **Время достижения минимальной концентрации (T_{max} , мин)** – время достижения максимальной концентрации препарата в крови.
- ☞ **Период полувыведения ($T_{1/2}$, мин)** – период, за который выводится 50% введенной дозы.
- ☞ **Константа скорости элиминации (K_{el} , мин⁻¹)** – скорость исчезновения (элиминации) препарата из организма.
- ☞ **Константа скорости экскреции (K_{el} , мин⁻¹)** – скорость выделения ЛС с экскретом (мочой, желчью, слюной, потом, молоком и др.)



ОСНОВЫ ФАРМАКОЛОГИИ

Лекция 2 Фармакодинамика

преподаватель дисциплины

ассистент кафедры ХХПиТ

Бунев Александр Сиясатович



Общая фармакология

☞ **Фармакодинамика** - это наука о биологических эффектах, локализации и механизме действия лекарственных средств.

☞ **Виды действия ЛВ**

- ✓ местное и резорбтивное: прямое и непрямое (косвенное, рефлекторное);
- ✓ специфическое и неспецифическое;
- ✓ избирательное и неизбирательное;
- ✓ обратимое и необратимое;
- ✓ главное и побочное (сопутствующее);
- ✓ желательное и нежелательное.



Механизмы действия лекарств

☞ **Взаимодействие с биосубстратом:**

- ✓ Физическое и физико-химическое (редко; лекарства, выделяемые в неизменном виде)
- ✓ Химическое – образование: координационных ковалентных связей, стабильных комплексов, ионных (электростатических) связей, дипольное взаимодействие, ван-дер-ваальсовы взаимодействия, гидрофобные взаимодействия.

☞ **Воздействие на рецепторы, регулирующие:**

- ✓ проницаемость ионных каналов (Н-холино-, ГАМК-, глутаматные);
- ✓ опосредовано через G-белки проницаемость ионных каналов и образование вторичных медиаторов (М-холино, адренорецепторы, ряд нестероидных гормонов);
- ✓ рецепторы протеинкиназы;
- ✓ транскрипцию ДНК.

☞ **Рецепторы** – это большие белковые молекулы, которые могут активироваться при связывании с ними эндогенного лиганда (такого, как гормон или нейромедиатор, или цитокин, в зависимости от типа рецептора), или экзогенного агониста (такого, как лекарство или радиолиганд). Клеточные рецепторы могут быть трансмембранными, с наружной частью, выступающей с поверхности мембраны, а могут быть внутриклеточными, такими как ядерные рецепторы (в ядре или митохондриях или других органеллах клетки)



Механизмы действия лекарств

👉 Некоторые типы и подтипы рецепторов:

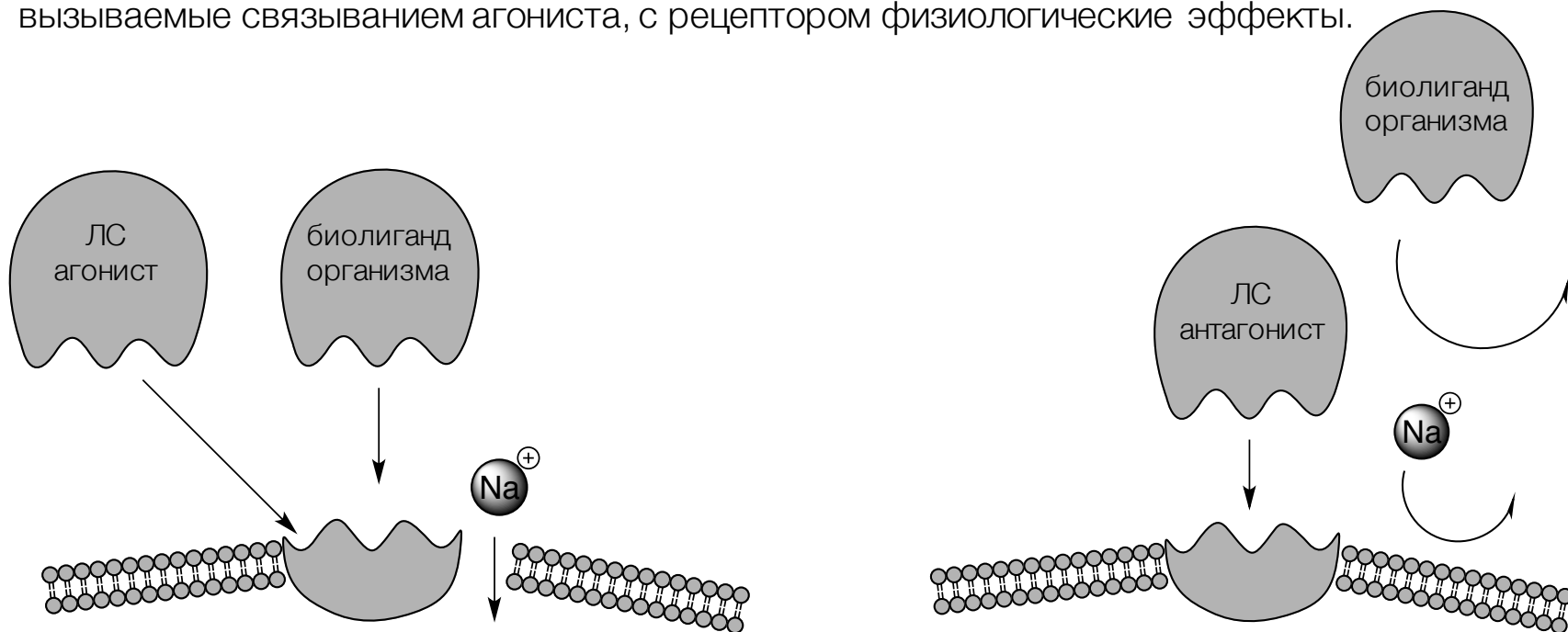
- ✓ Холинергические: мускариновые (M_1, M_2, M_3, M_4, M_5), никотиновые (N_M, N_N);
- ✓ Адренергические: альфа- ($\alpha_{1A}, \alpha_{1B}, \alpha_{1C}, \alpha_{2A}, \alpha_{2B}, \alpha_{2C}$), бета- ($\beta_1, \beta_2, \beta_3$);
- ✓ Дофаминовые: D_1, D_2, D_3, D_4, D_5 ;
- ✓ Серотониновые: $5-HT_1, 5-HT_2, 5-HT_3, 5-HT_4, 5-HT_5, 5-HT_6, 5-HT_7$;
- ✓ ГАМК: $GABA_A, GABA_B, GABA_C$;
- ✓ Гистаминовые рецепторы: H_1, H_2, H_3 ;
- ✓ Брадикининовые: B_1, B_2 ;
- ✓ Опиоидные: $\mu, \kappa, \delta, \epsilon, \sigma$;
- ✓ Лейкотриеновые: LTB_4, LTD_4, LTC_4 ;
- ✓ Простаноидные: $DP, FP, IP, TP, EP_1, EP_2, EP_3$;
- ✓ Холецистокининовые: CCK_A, CCK_B .



Механизмы действия лекарств

☞ **Агонист** – химическое соединение (лиганд), которое при взаимодействии с рецептором изменяет его состояние приводя к биологическому отклику.

☞ **Антагонист** – это такой лиганд, который блокирует, снижает или предотвращает вызываемые связыванием агониста, с рецептором физиологические эффекты.



эффект подобный биолиганду – мимитическое действие

отсутствие эффекта – блокирующее (литическое) действие



Классификация антагонистов рецепторов

☞ По механизму реализации антагонистического действия

- ✓ Конкурентные антагонисты – антагонисты обратимо связывающиеся с рецепторами в том же самом активном сайте связывания, что и физиологический эндогенный лиганд-агонист этого рецептора, но не вызывающий активации рецептора.
- ✓ Неконкурентные антагонисты – антагонисты в одном случае связывающиеся с ортостерическим активным сайтом рецептора (с тем же самым, с которым связывается физиологический агонист), а в другом случае они связываются с аллостерическим сайтом связывания (то есть другим, не тем же самым, с которым связывается физиологический агонист).
- ✓ Бесконкурентные антагонисты – это антагонисты, которые сами по себе не связываются с неактивной формой рецептора (то есть в отсутствии связывания агониста с рецептором), однако способны связываться с активной (активизированной предварительным связыванием агониста) формой рецептора в специфическом аллостерическом сайте связывания (другом, не том, с которым связывается агонист), эффективно предотвращая тем самым активацию рецептора агонистом и его переход в активную конфигурацию. То есть такие бесконкурентные антагонисты для своего связывания с рецептором требуют предварительной активации рецептора агонистом.



Классификация антагонистов рецепторов

По наличию, знаку и абсолютной величине внутренней агонистической активности

- ✓ Молчаливые (нейтральные) антагонисты – это такие конкурентные антагонисты данного типа рецептора, которые имеют строго нулевую внутреннюю агонистическую активность, то есть нулевую способность активировать рецептор (в отличие от слабых частичных агонистов, у которых такая способность мала, но все же не строго равна нулю), но также и не препятствуют конституциональной внутренней активности рецептора , не снижают её (то есть не снижают частоту «спонтанной» активации» рецептора) и не обладают собственным, отличным от блокирования связывания рецептора с агонистом, физиологическими эффектами по отношению к данной рецепторной системе.
- ✓ Частичные агонисты – вещества, которые могут отличаться от эндогенного агониста (максимальная амплитуда вызываемого которым физиологического ответа клеток принимается за 100: согласно определению) по максимальной амплитуде вызываемого ими физиологического эффекта в меньшую сторону, при максимально возможной занятости данного типа рецепторов данным агонистом.



Классификация антагонистов рецепторов

☞ По наличию, знаку и абсолютной величине внутренней агонистической активности

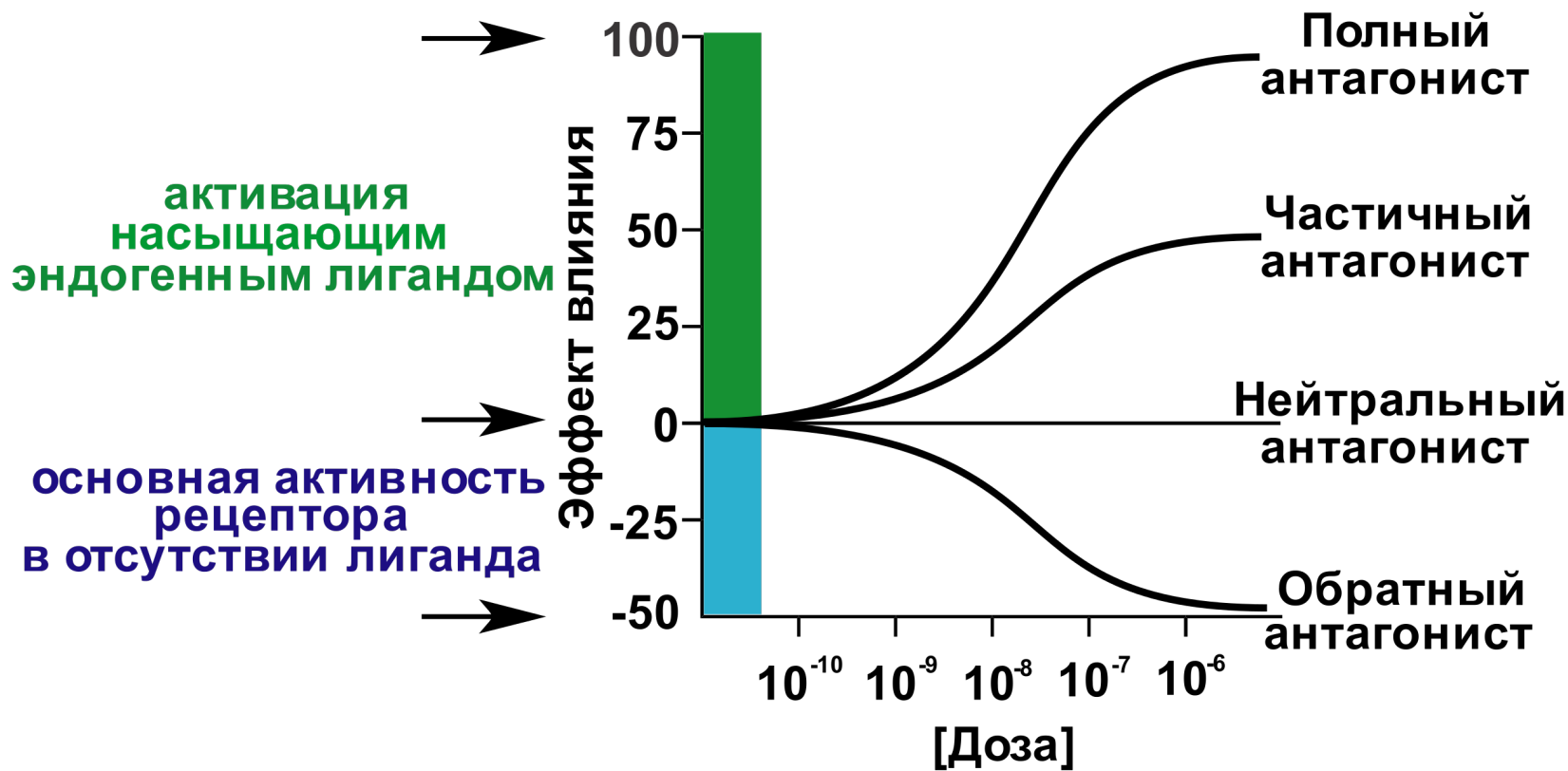
- ✓ Обратные (инверсные) агонисты – вещества которые могут вызывать в целостном живом организме эффекты, внешне довольно сходные с эффектами «молчаливых» или «нейтральных» антогонистов

☞ обратимости связывания с рецептором

- ✓ Обратимые – это вещества, которые, подобно большинству агонистов, связываются с рецептором и отсоединяются от рецептора с определёнными вероятностями и через определённые промежутки времени, определяемые кинетикой связывания рецептора и лиганда.
- ✓ Необратимые – вещества ковалентно связывающиеся с рецептором-мишенью, необратимо меняя его пространственную конфигурацию и тем самым необратимо инактивируют его.



Кривые зависимости «доза-эффект»





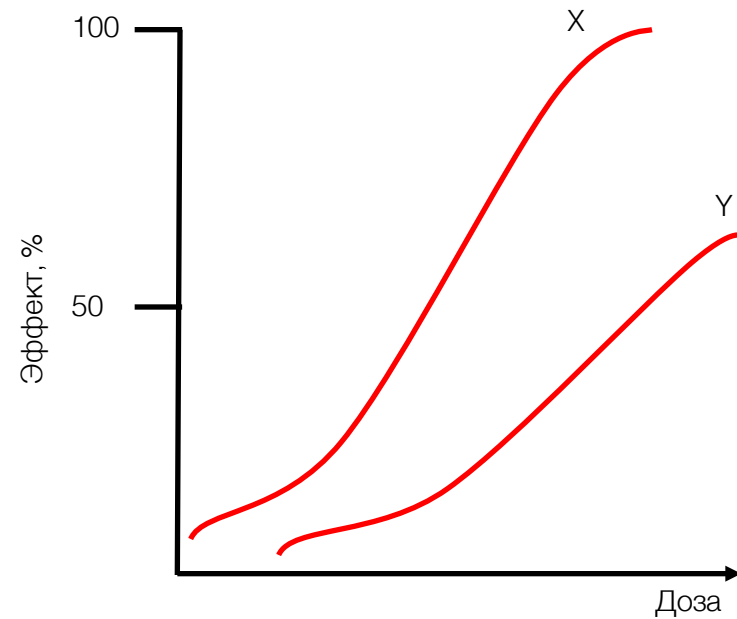
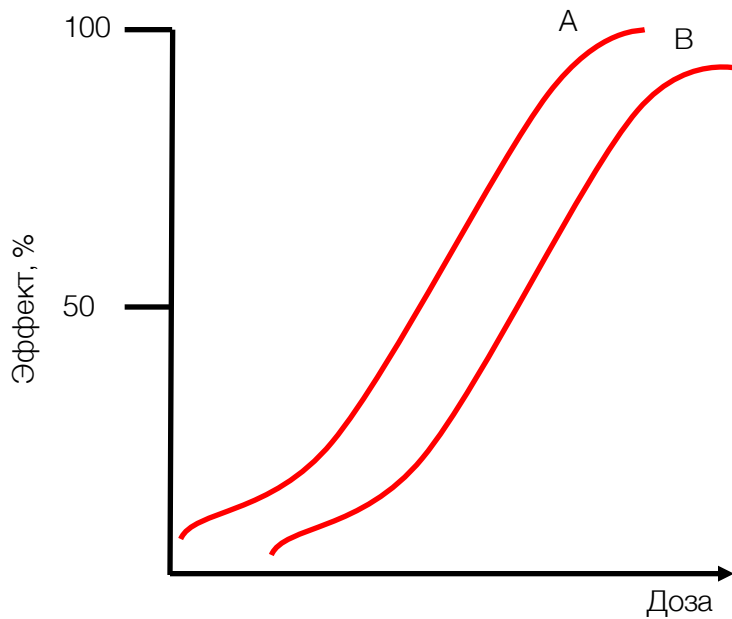
Фармакодинамика антагонистов рецепторов

☞ **Молярная активность антагонистов рецепторов (EC_{50})** – это половинная эффективная концентрация. Вычисляется для данного антагониста рецепторов путем определения концентрации антагониста рецепторов, вызывающих 50% ингибирование максимального биологического ответа на соответствующий агонист тех же рецепторов. Чем меньше данное значение, то есть чем меньше доза, требуемая для 50% ингибирования максимального биологического ответа на агонист в исследованиях, тем выше молярная активность данного антагониста рецепторов, и тем ниже доза и концентрация в крови, лекарства, требуемая для достижения ингибирования биологического ответа на агонист в и в живом организме.

☞ **Степень сродства (аффинность) антагонистов по отношению к рецепторам (K_i)** – есть величина характеризующая способность антагониста связываться со специфическим участком рецептора. Данная величина предопределяет продолжительность ингибирования антагониста эффектов агонистов.



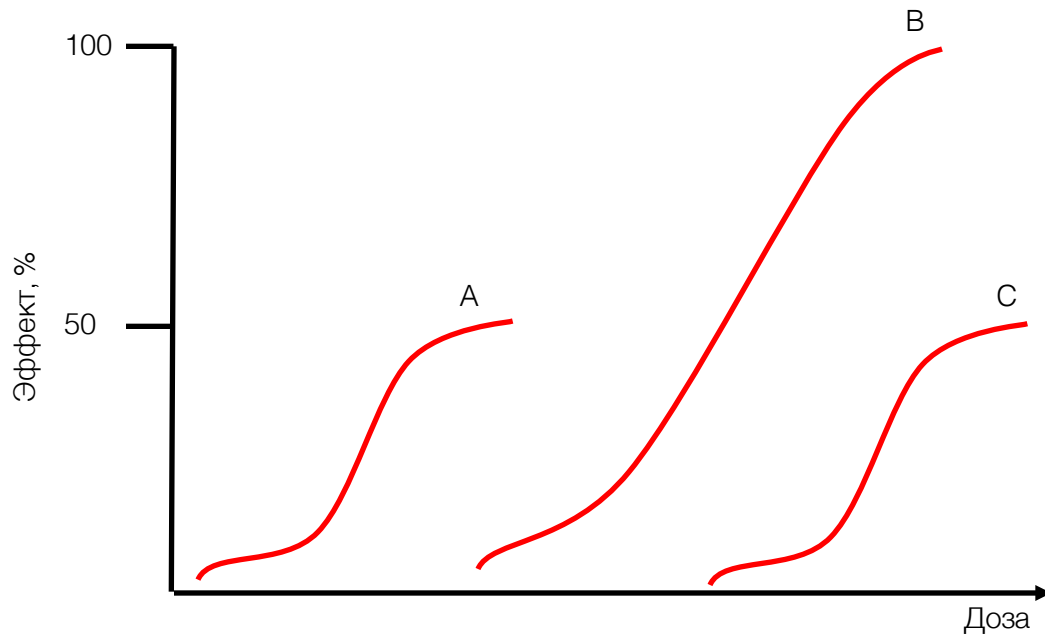
Параллельные и непараллельные кривые зависимости «доза-эффект»



При взаимодействии двух препаратов
с одним и тем же рецептором
(одинаковый фармакологический
механизм)



Кривые зависимости «доза-эффект» для частичных и полных агонист



Соединение В полный агонист, А и С – частичные агонисты. Вещество А более сильный агонист, чем С и препарат В более мощный чем С.



Доза

☞ **Терапевтические дозы:**

- ✓ минимальная (пороговая) терапевтическая доза – минимальное количество ЛС, вызывающая терапевтический эффект;
- ✓ средняя терапевтическая доза – диапазон доз, в которых ЛС оказывает оптимальное профилактическое или лечебное действие у большинства больных;
- ✓ максимальная терапевтическая доза – максимальное количество ЛС, не оказывающего токсического действие.

☞ **Токсические дозы:**

- ✓ минимальная токсическая доза – доза, вызывающая слабо выраженные симптомы интоксикации или отравления в 10% наблюдений;
- ✓ средняя токсическая доза – доза, вызывающая интоксикацию средней тяжести или отравления в 50% наблюдений;
- ✓ максимальная токсическая доза – доза, вызывающая тяжелую интоксикацию или отравление в 100% наблюдений, но при этом не возникают летальные исходы.

☞ **Летальные дозы:**

- ✓ минимальная летальная доза (LD_{10}) – доза вызывающая гибель в 10% наблюдений;
- ✓ средняя летальная доза (LD_{50}) – доза вызывающая гибель в 50% наблюдений;
- ✓ (LD_{100}) – доза вызывающая гибель всех отравленных животных.