

ОБЩАЯ ФАРМАКОЛОГИЯ
(ФАРМАКОКИНЕТИКА,
ФАРМАКОГЕНЕТИКА И
ФАРМАКОДИНАМИКА)

Бачински Николай

Д.м.н., профессор



**Кафедра фармакологии и
клинической фармакологии**



Фармакология не шаблон, ее нужно изучать каждый день

- Слышу и забываю
- Вижу и вспоминаю
- Делаю и понимаю

Confucius

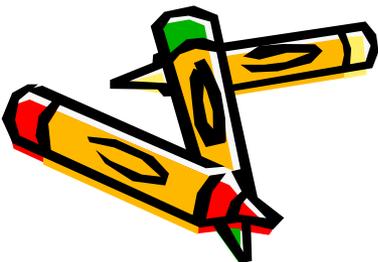
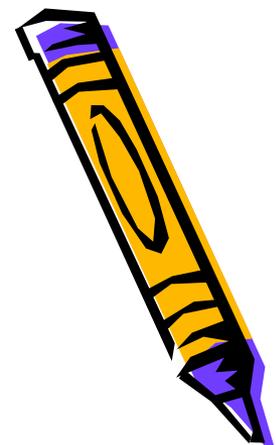
Кто перестает учить становится пожилым.

Не имеет значения если тебе 20 или 80 лет.

Кто продолжает учить остается молодым.

Самое значимое что можешь сделать в жизни –
это поддержание чтобы память была молодой

Henry Ford

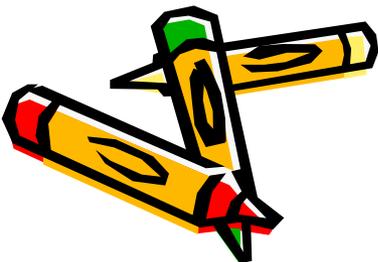


* ФАРМАКОКИНЕТИКА

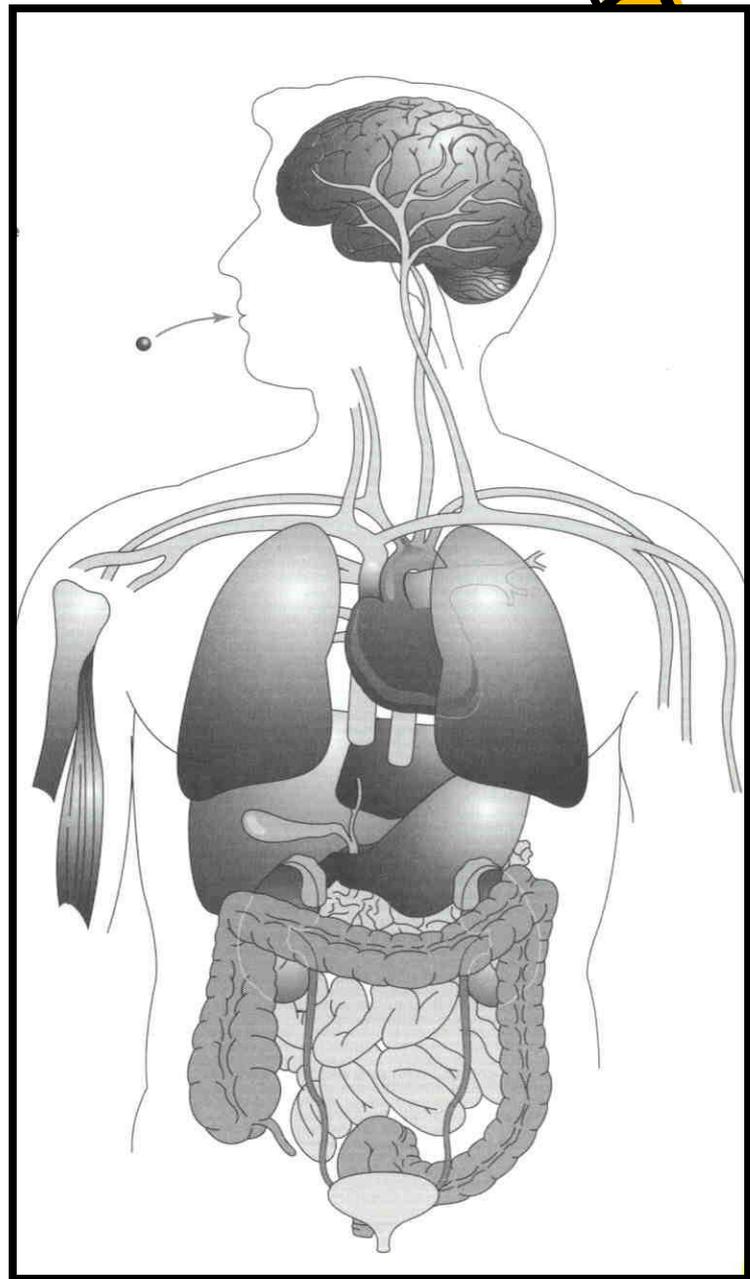
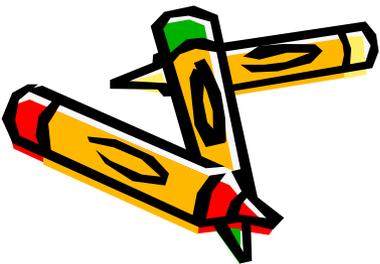
(PHARMACON - лекарство, KINEO - движение)

Фармакокинетика - раздел фармакологии, изучающий процессы всасывания, распределения, метаболизма и выведения лекарственных веществ в сопоставлении с изменениями, вызываемыми ими в организме.

Изучает зависимость эффективности и степени переносимости лекарств от данных процессов.

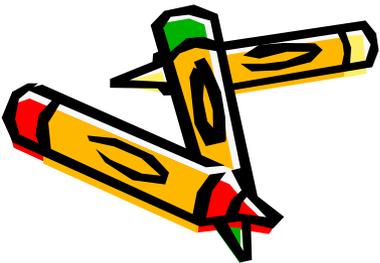


Всасывание
Распределение
Метаболизм
Экскреция

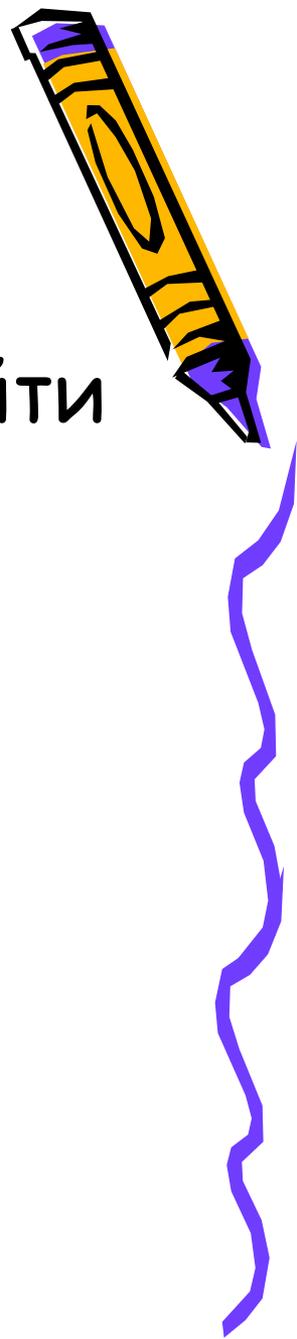


Параметры фармакокинетики

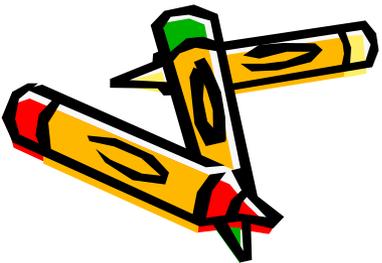
1. Биодоступность (B_d);
2. Объем распределения (V_d);
3. Концентрация в плазме (C_{pI});
4. Клиренс (Cl).
5. Период полувыведения ($T_{1/2}$);
6. Коэффициент элиминации (K_e)



*Всасывание



- чтобы повлиять на организм, как правило, лекарства должны пройти ряд биологических мембран:
- кожу,
- слизистые оболочки,
- стенки капилляров,
- клеточные структуры.





- *Различают следующие пути введения лекарств

Без повреждения кожных покровов:

А. Через ЖКТ (энтерально)

оральный (per os)

подъязычный

ректальный

интрабукальный

В. Местный

кожный

глазной

в наружный слуховой проход

С. внутриполостные

ингаляторный

интраназальный

интрауретральный

интравагинальный

С повреждением кожных покровов/

Парентерально:

А. внутрисосудистые

внутривенный

внутриартериальный

внутрисердечный

В. экстраваскулярные

внутримышечный

подкожный

внутрикожный

С. внутриполостные

интраперитониальный

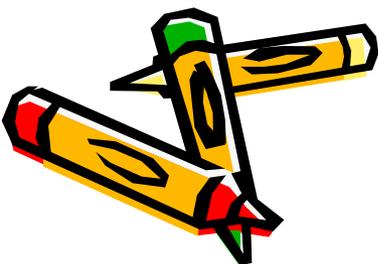
интраплевральный

интраперикардальный

внутрисуставной

внутрипредсердный

субарахноидальный



Биодоступность (Bd)

- Количество активного вещества из принятой дозы в соответствующей лекарственной форме которая поступает в системный кровоток или доходит до места действия и скорость этого процесса.

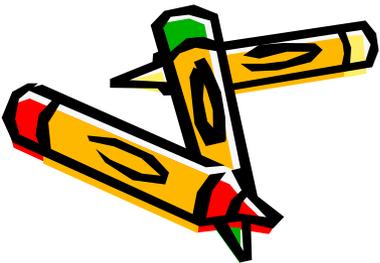
$$Bd = C_{вн}/C_{в/в} \times 100\%$$

- где $C_{вн}$ - концентрация в плазме после приема внутрь,
- $C_{в/в}$ - концентрация в плазме после внутривенного введения

Bd абсолютная;

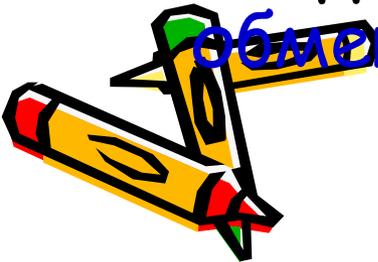
Bd относительная;

Bd относительная оптимальная

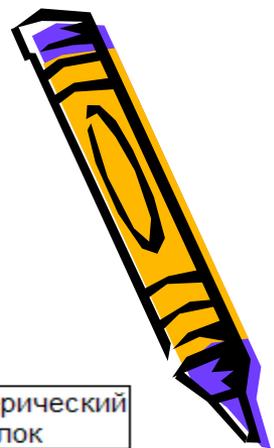
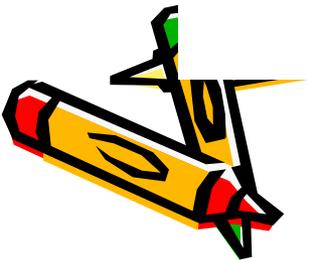
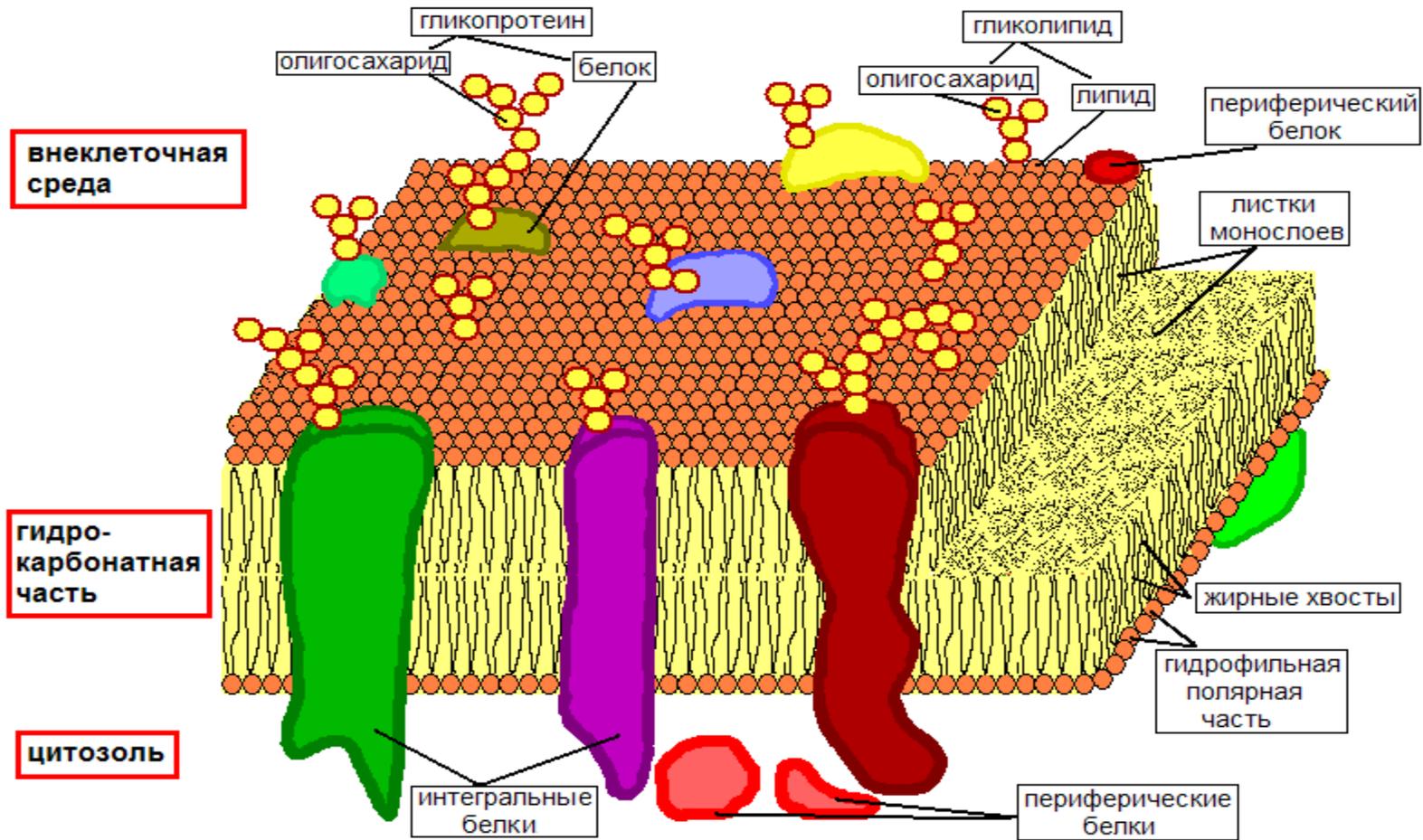


- **Механизмы транспорта лекарств через клеточные мембраны :**

- **1. Простой транспорт (пассивный) -** происходит без затраты энергии и без использования транспортных систем.
 - В свою очередь, разделяется на : **фильтрацию, простая диффузия**
- **2. Специализированный транспорт (активный) -** протекающий с использованием транспортных систем и иногда с потреблением энергии.
 - Он делится на : **облегченную диффузию, обменную диффузию, активный транспорт, пиноцитоз .**



Мембрана клетки



Основные правила транспорта лекарств через мембраны



1. Очень легко проходят вещества с высоким коэффициентом распределения липиды/вода.

2. Легко проходят вещества с:

- Малой молекулярной массой;
- Высоко липофильные;
- Неионизированные (недиссоциированные).

3. Трудно проходят вещества с:

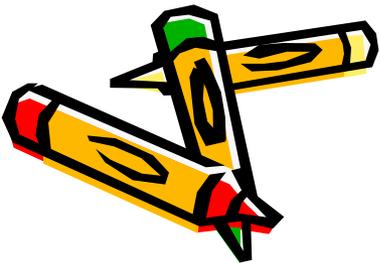
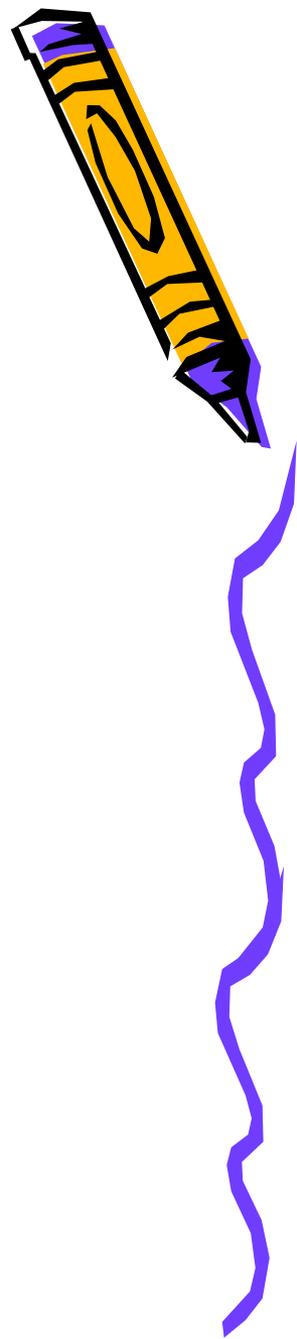
- ❖ Большой молекулярной массой;
- ❖ Связанные с белками;
- ❖ Ионизированные (диссоциированные)



* Факторы влияющие на всасывание лекарств:

Зависимые от лекарственного вещества:

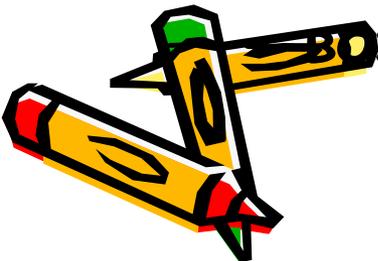
- химическая структура
- молекулярная масса
- константа ионизации pK_a и степень ионизации
- степень жирорастворимости
- доза
- физико - химические свойства.



* Зависимые от пациента

- pH среды
- время приема пищи, состав и количество пищи, и ее качество
- физиологическое состояние желудочно-кишечного тракта (пищеварительные ферменты и секреция)
- состояние перистальтики кишечника
- наличие патологий ЖКТ и организма в целом
- состояние васкуляризации желудочно-кишечного тракта
- сочетанное применение лекарственных средств, влияющих на работу ЖКТ

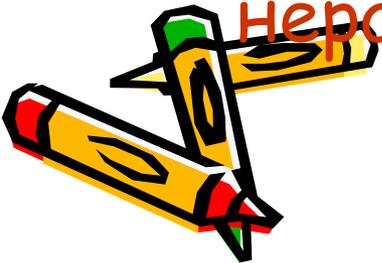
возраст .



Распределение лекарственных веществ



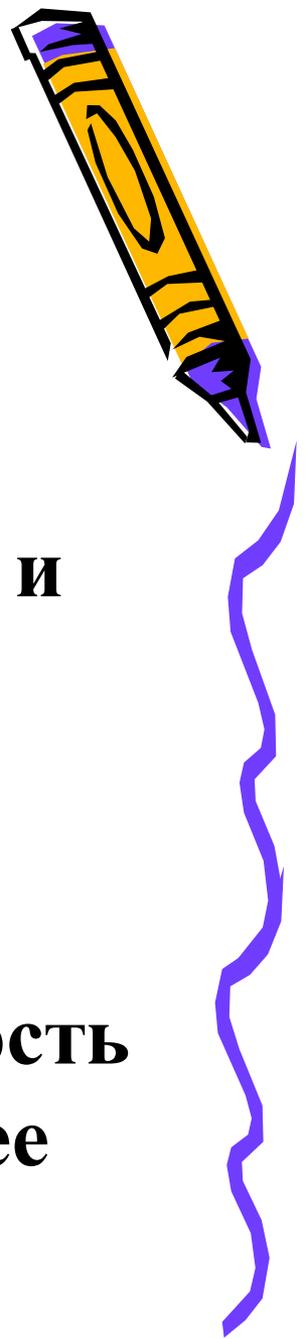
- После всасывания лекарственные вещества попадают, как правило, в системный кровоток и затем распределяются в органы и ткани.
- Характер распределения лекарственных веществ, определяется многими факторами, в зависимости от которых, лекарственные препараты будут распределены **равномерно** или **неравномерно**.



Свободная и связанная фракции

Свободная :

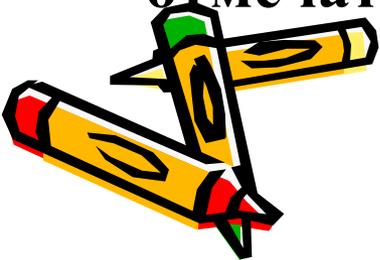
- ответственна за фармакологический эффект;
- Способна проникать через мембраны и барьеры;
- Подвергается биотрансформации;
- Может быстрее выводиться;
- Определяет незначительную латентность действия, высокую активность и более короткое действие.



Свободная и связанная фракции

Связанная :

- Неактивна фармакологически;
- Представляет депо в крови;
- Имеет большую латентность и длительность действия, но более низкой активностью;
- Метаболизируется и выводится медленнее;
- Не проникает через мембраны и барьеры;
- Повышает водорастворимость веществ растворимых в жирах;
- Может приобрести антигенные свойства;
- При связывании более 90% с белками плазмы могут отмечаться лекарственные взаимодействия.



Объем распределения (Vd)

• Ипотетический объем биологической жидкости в организме в котором лекарство распределяется равномерно равной концентрации в плазме крови

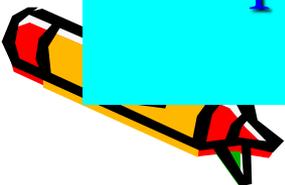
Определяется по формуле:

$$Vd = D \text{ (мг или мг/кг)} / C \text{ (мг/л)} \Rightarrow Vd \text{ (л или л/кг)}$$

Практическое значение:

D поддерживающую = Vd x C

Клиренс в плазме



Концентрация в плазме (C_p)



- Выражает количество лекарства способное вызвать фармакологический эффект

различают:

- C_p минимальную
- C_p максимальную
- C_{ss} - стационарную или равновесную
- C_p токсическую
- Позволяет определить:

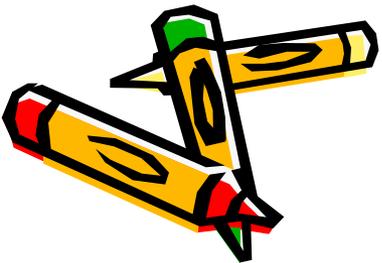
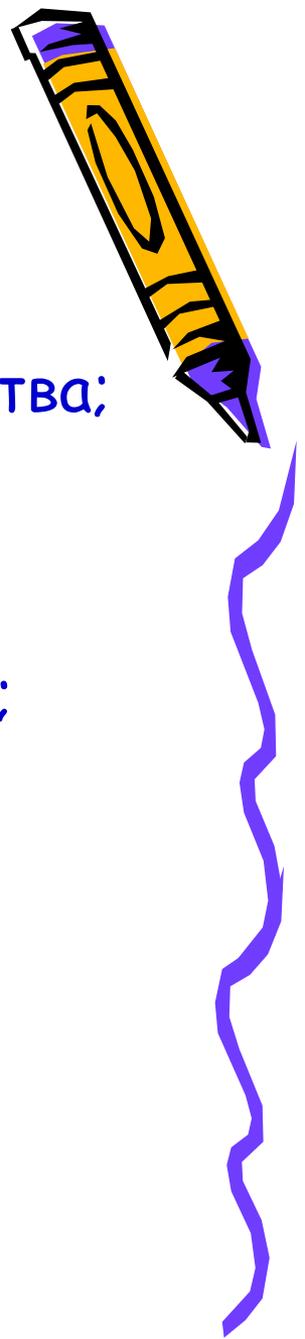
$$\triangleright D \text{ насыщения} = V_d \times C;$$

$$\triangleright D \text{ поддерживающую} = Cl \times C$$



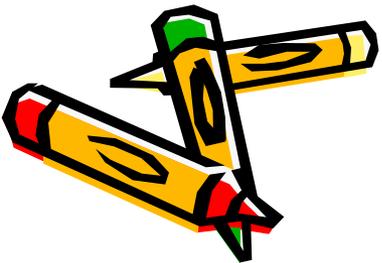
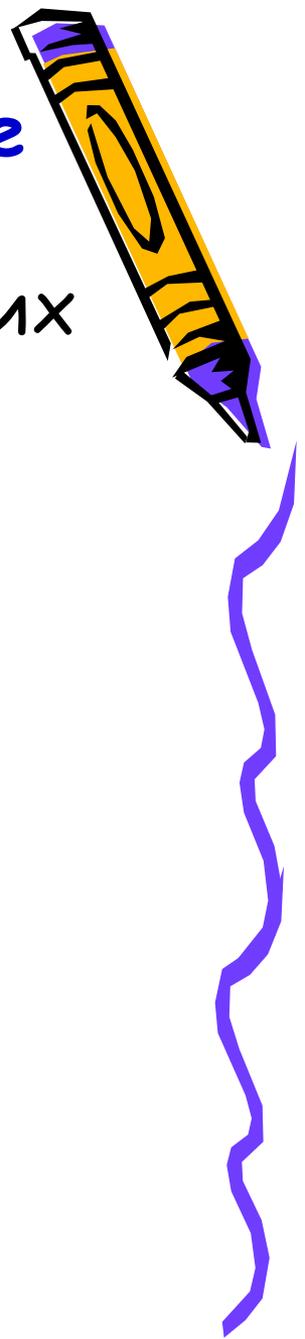
* Факторы влияющие на распределение лекарств

- Степень липофильности лекарственного вещества;
- Наличие гистогематических барьеров;
- Степень связывания с белками плазмы;
- Интенсивность регионарного кровотока;
- Наличие патологических состояний организма;
- Физико - химические свойства лекарственных средств и их сродство к определенным тканям (депонирование) .
- Использованием препаратов в комбинациях

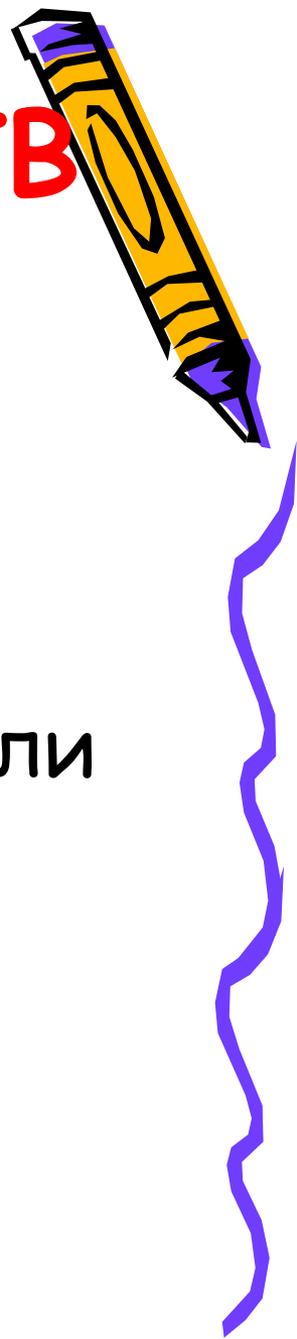


- * После распределения лекарственные средства могут:

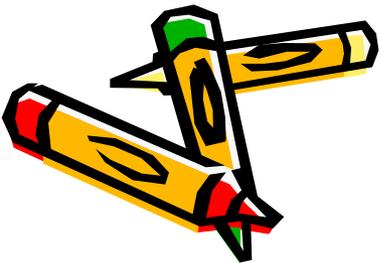
- вызывать комплексы фармакологических эффектов;
- они могут быть метаболизированы специфическими ферментами;
- изменятся самопроизвольно, трансформируясь в другие активные вещества .
- могут выводиться из организма в неизменном виде.



ВЫВЕДЕНИЕ ЛЕКАРСТВ



- Предусматривает освобождение организма от лекарственного вещества путем метаболической трансформации и элиминации или экскреция



Метаболическая трансформация

- Это метаболизм (химические реакции) лекарств, при котором из липофильных веществ образуются гидрофильные (полярные) вещества.
- Типы биотрансформации:
 - **Метаболические или несинтетические:** микросомальные (в печени) и немикросомальные (в печени, плазме и других тканях) – окисление, восстановление и гидролиз.
 - **Конъюгация или синтетические:** конъюгация молекулы вещества с эндогенными субстратами (глюкуроновая кислота, ацетаты, сульфаты, глицин, глутатион, метильные группы и вода)



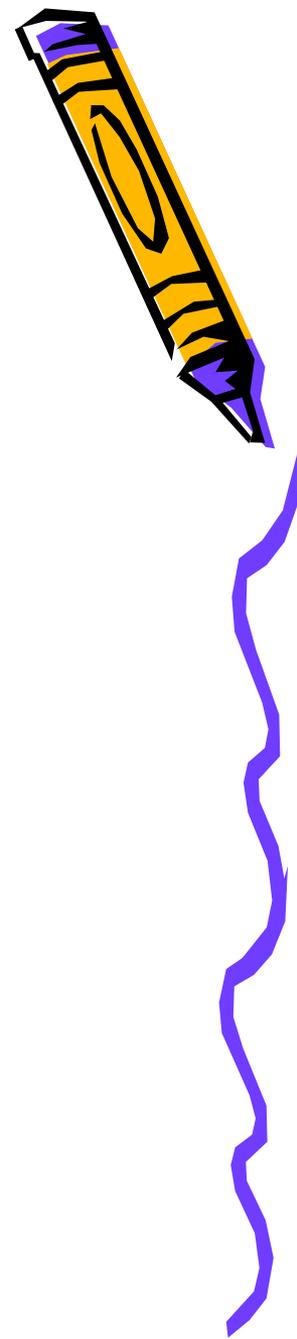
* **Метаболическая трансформация лекарственных веществ**

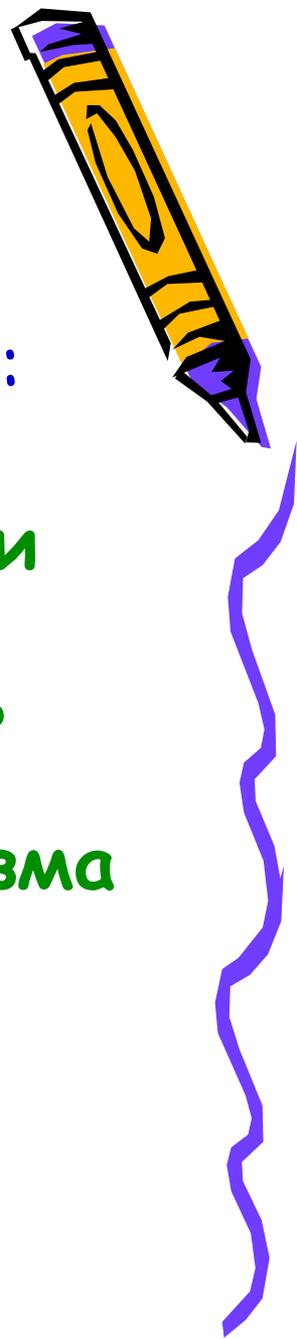
Реакции I типа (несинтетические):

- окисление
- восстановление
- гидролиз
- комбинация процессов

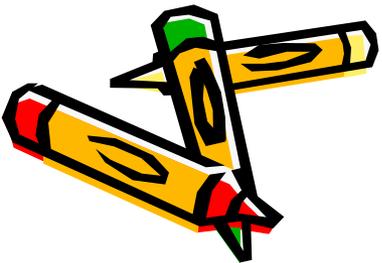
Реакции II типа (синтетические, конъюгации)

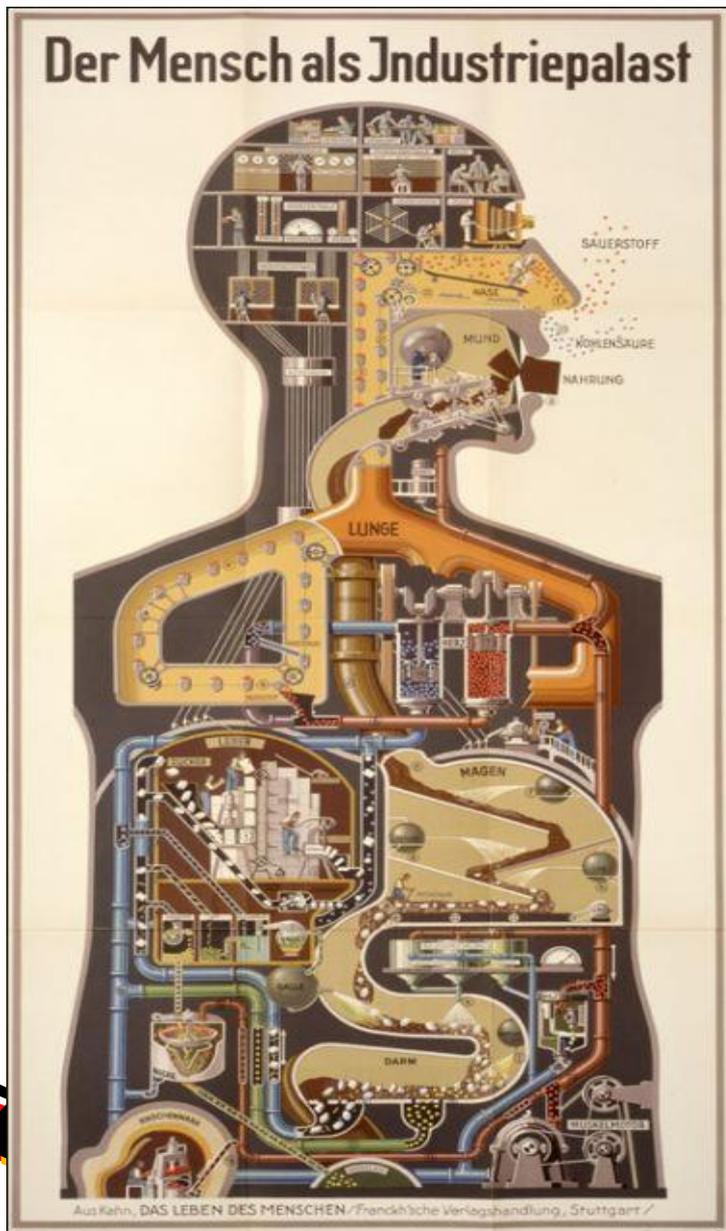
- Глюкуронизация
- Аминоконъюгация
- Ацетилирование
- Сульфоконъюгация
- Метилирование





- В результате метаболической трансформации и конъюгации, лекарственные вещества, как правило:
- **Теряют свою биологическую активность, становятся полярными и гидрофильными, таким образом - Теряют свою способность проникать через биологические мембраны и в результате они выводятся из организма через различные пути выведения.**

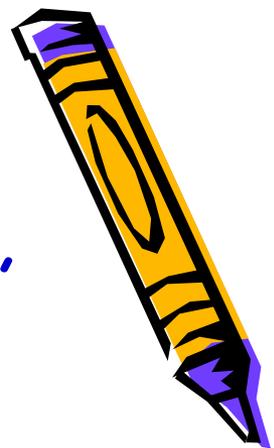




Известно более 300 ЛС, способных влиять на метаболизм в печени, угнетая или стимулируя активность гепатоцитов.

- **Индукторы ферментов.** Индукторами ферментов печени являются:
- снотворные средства (барбитураты, хлоралгидрат),
- транквилизаторы (диазепам, хлордиазепоксид),
- нейролептики (аминазин, трифтазин),
- противосудорожные (дифенин),
- противовоспалительные (бутадиион амидопирин),
- пищевые добавки, алкоголь, кофе. В небольших дозах некоторые ЛС (фенобарбитал, бутадиион) могут стимулировать собственный метаболизм (аутоиндукция).

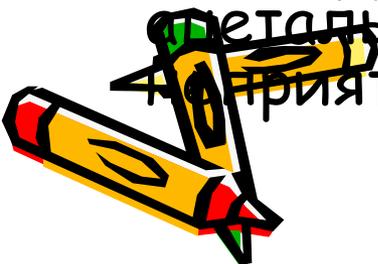
- **Ингибиторы ферментов.** К ЛС, угнетающим активность ферментов печени, относят:
- **H₂-антигистаминные препараты (циметидин),**
- **некоторые антибиотики (макролиды, хлорамфеникол),**
- **антидепрессанты.**
- В результате применения комбинации ЛС, одно из которых ингибирует ферменты печени, замедляется скорость метаболизма другого ЛС, повышаются его концентрация в крови и риск побочных реакций. Так, антагонист гистаминовых H-рецепторов циметидин дозозависимо угнетает активность ферментов печени и замедляет метаболизм антикоагулянтов непрямого действия, что повышает вероятность кровотечений, а также β -адреноблокаторов, что приводит к выраженной брадикардии и артериальной гипотензии.



NB!

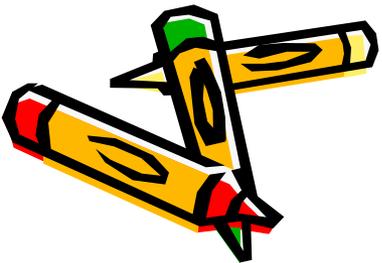
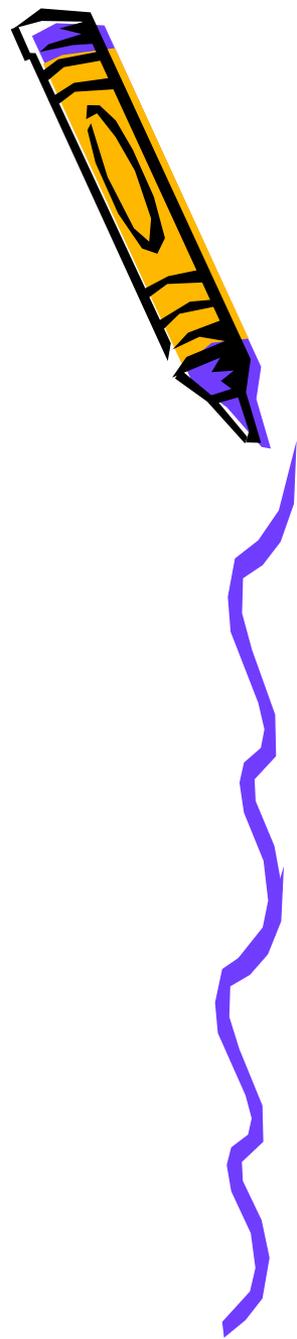
При совместном назначении двух ЛС, одно из которых индуцирует печёночные ферменты, а второе метаболизируется в печени, дозу последнего необходимо увеличить, а при отмене индуктора — снизить. Классический пример такого взаимодействия — сочетание антикоагулянтов непрямого действия и фенобарбитала. Доказано, что в 14% случаев причина кровотечений при лечении антикоагулянтами — отмена ЛС, индуцирующей микросомальные ферменты печени.

Способность одних препаратов нарушать метаболизм других иногда специально используют в медицинской практике. Например, тетурам применяют при лечении алкоголизма. Этот препарат блокирует метаболизм этилового спирта на стадии альдегида, накопление которого вызывает неприятные ощущения



Элиминация

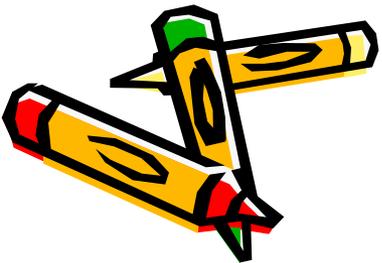
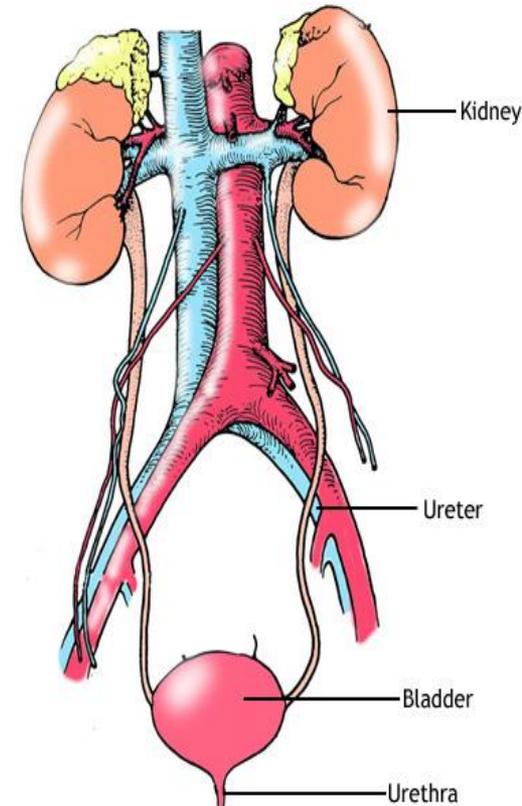
- Это выведение лекарства из организма.
- Пути элиминации:
 - Почечный: фильтрация и экскреция (секреция почечными канальцами) водорастворимых веществ;
 - С желчью липофильных веществ;
 - С выдыхаемым воздухом;
 - С потом;
 - Со слюной, слезной жидкостью.
 - С молоком матери

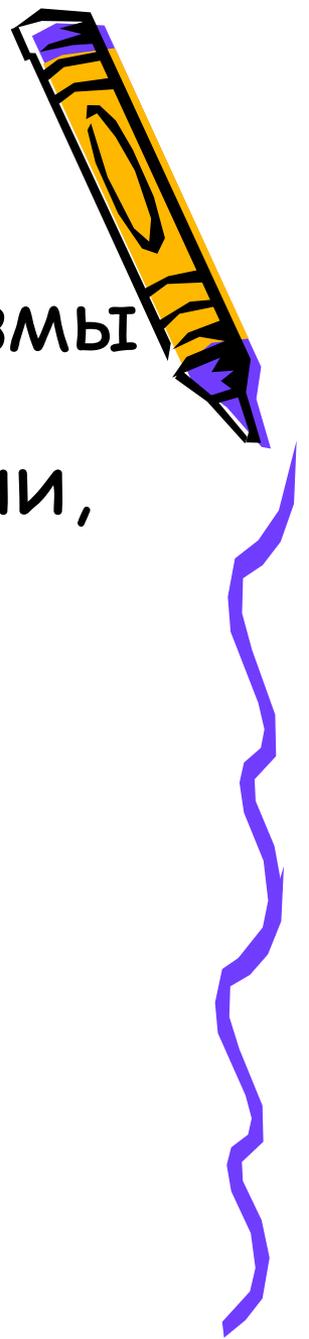


*Экскреция

Скорость выведения лекарственных веществ может зависеть от ряда факторов :

- РН мочи
- Наличие патологии почек / патологии, связанные с системными гемодинамическими и гидроэлектrolитными нарушениями (сердечная недостаточность, цирроз печени)
- Степень связи с белками плазмы крови
- Физико-химические свойства веществ (липофильность и их степень ионизации)
- Возраст больных
- Сочетанное применение лекарственных средств (осмотические диуретики, фуросемид).

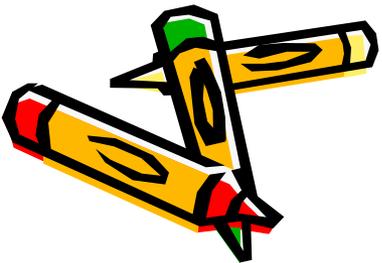




Клиренс – скорость очищения плазмы крови от вещества по определенному пути элиминации, за определенный промежуток времени.

Выделяют:

- клиренс общий,
- печеночный и
- почечный.



Период полувыведения ($T_{0,5}$ или $T_{1/2}$)

(полужизни, полуэлиминации) - время, необходимое для снижения концентрации вещества в плазме крови на 50% от исходной дозы.

Определяется по формуле

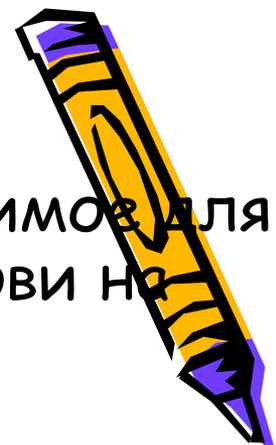
$$Cl = V/C$$

V = скорость выведения лекарства

C = концентрация в биологической жидкости

Константа элиминации (K_e):

Количество или процент лекарственного вещества выведенного из организма в течение 24 ч



- **ФАРМАКОГЕНЕТИКА** является разделом фармакологии, которая изучает влияние генетических факторов на восприимчивость лекарственных веществ, вводимых в организм, и наоборот.
- Другими словами, это раздел фармакологии который изучает действие лекарств на организм при наличии врожденных ферментных нарушений (**энзимопатиях**).

Энзимопатия - это врожденное аномальное нарушение (отсутствие, снижение или ускорение) активности некоторых ферментов в организме.



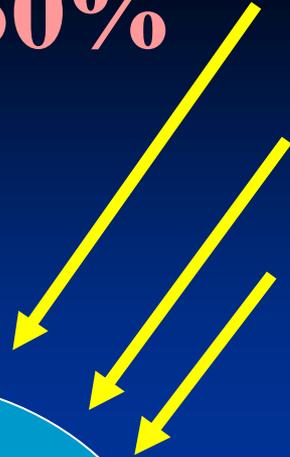
**Генетические
особенности**



50%

50%

- секс**
- возраст**
- Основные заболевания**
- Сопутствующие болезни**
- Состояние печени, почек**
- Совместное использование лекарств**
- Особенности питания**
- Курение**
- алкоголь**
- Наркотики**



Пожалуйста
мой генотип



Типы метаболитаторов



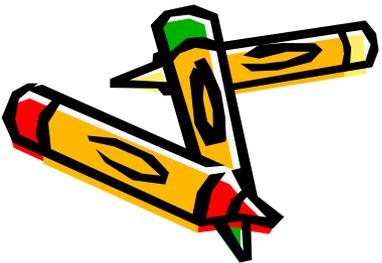
- **Активные** - лица у которых активность ферментов, участвующих в метаболизме лекарств т е изменена (основная масса);
- **Медленные** - лица несущие мутантные гены определяющие угнетение синтеза или низкая активность ферментов участвующие в метаболизме лекарств. Эффект лекарства будет более сильным;
- **Сверхактивные** - лица активность ферментов более высокая что определяет более быстрое инактивирование и снижение или отсутствие

эффекта

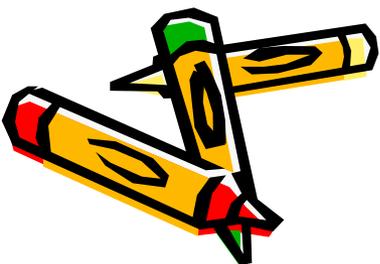




- **Врожденное отсутствие холинэстеразы плазмы.** В результате снижается метаболизм лекарственного вещества из группы миорелаксирующие кураре подобные соединения (суксаметоний). В обычных условиях Суксаметоний, расслабляет диафрагму и межреберные мышцы в течение 5-7 минут. В результате его недостаточного метаболизма, продолжительность релаксации мышц и апноэ продолжается до 4-6 часов и более.

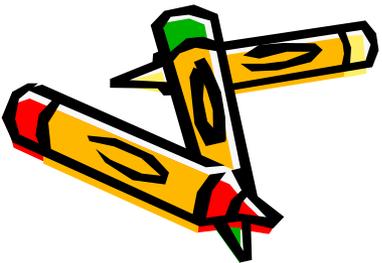


- Дефицит фермента глюкозо-6-фосфат-дегидрогеназы, появляется внутрисосудистый лизис эритроцитов при применении противомаларийных препаратов (хлорохин, примахин), ацетилсалициловая кислота, налидиксовая кислота, хлорамфеникол, фуросолидон и т.д. Дефицит данного фермента приводит к уменьшению количества восстановленного глутатиона в мембранах эритроцитов в результате они становятся более хрупкие при воздействии выше указанных лекарственных веществ.



- **Недостаточность каталазы** тканей организма у некоторых людей , приводит к отсутствию определенного эффекта (образование пены для очищения ран) при обработке ран с **перекисью водорода** .

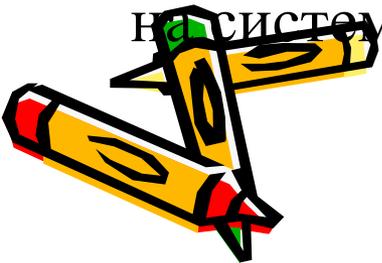
- **Недостаточность печеночной N-ацетилтрансферазы** - что приводит к снижению метаболизма противотуберкулезного средства (**изониазид**). Люди с такой энзимопатией называются " медленные ацетиляторы" . В результате после однократного введения изониазида , с мочой выводится 6-7% введенного препарата . У этих больных появляются : головокружение, головная боль, тошнота, рвота , боль в груди , раздражительность, бессонница , тахикардия, полиневрит.



Фармакодинамика

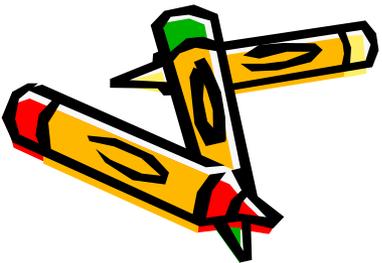
- **Часть общей фармакологии изучающая место и механизм действия, биологические эффекты лекарств** (что делает лекарство с организмом).
- **Фармакологическое действие** – результат взаимодействия лекарство-организм проявляющееся физическими, химическими, биохимическими и физиологическими феноменами, характеризующиеся изменением некоторых физиологических функций и/или уменьшением или устранением нарушений этих функций.
- **Первичное действие** – первичное взаимодействие на молекулярном уровне химического, физико-химического или биохимического характера между лекарством и молекулами живой материи.
- **Глобальный фармакологический эффект** – результат комплекса реакций на первичное действие, проявляющиеся на системном уровне (ответ организма на лекарство)

$$\text{ФД} = \text{Л} + \text{Р} = \text{ЛР} + \text{Эффект}$$



РЕЦЕПТОРЫ

- Белковые макромолекулы, способные специфически связывать активные вещества относительно малой молекулярной массой, образуя комплексы ответственные за биологические эффекты.
- Типы - по эндогенному, специфическому, физиологическому агонисту, (медиатору):
(M, N, D, alfa, beta, 5-HT, H etc.)
- Подтипы - по экзогенному веществу, селективные агонисты и антагонисты
(M1, M5, N1, N2, D1-D5, H1 H2 etc.)



РЕЦЕПТОРЫ



I. Взаимосвязи от природы рецепторов

адренергические: $\alpha 1A$, $\alpha 1B$, $\alpha 1C$; $\alpha 2A$, $\alpha 2B$, $\alpha 2C$, $\alpha 2D$;
 $\beta 1$, $\beta 2$.

Холинэргические мускариновые: $M1$, $M2$, $M3$, $M4$, $M5$;

Никотиновые : Nm , Nn , Nc .

Опиоидные : $\mu 1$, $\mu 2$, γ , κ , ϵ , δ .

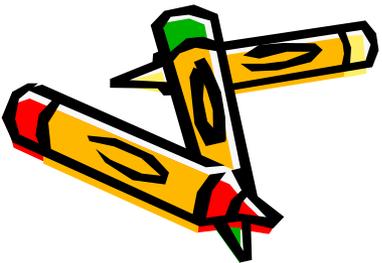
Дофаминэргические : $D1$, $D2$, $D3$, $D4$, $D5$.

Гистаминэргические: $H1$, $H2$.

Пуринэргические: $P1$, $P2$, RA , RI .

Вазопрессиновые: $V1$, $V2$.

ГАМКэргические



РЕЦЕПТОРЫ

II. Пораспределению в синапсе

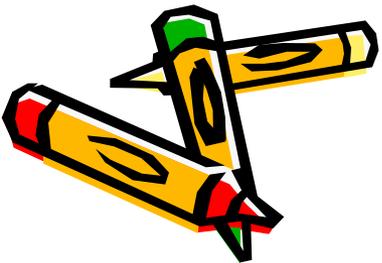
- пресинаптические: α_2 , β_2 , D1, D2.
- постсинаптические - большинство.

III. По локализации

- центральные; - периферические.

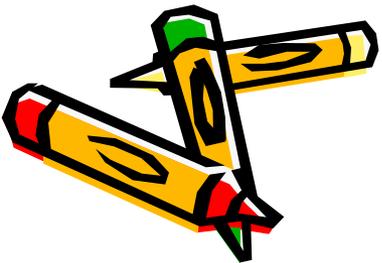
IV. По селективности

- селективные - взаимодействуют с лекарством и вызывают фармакологический эффект;
- неселективные - взаимодействуют с лекарством но не вызывают фармакологический эффект



Параметры фармакодинамического действия

- направленность
- селективность
- Максимальное действие (интенсивность)
- Сила действия (потентность)
- латентность (время начала действия)
- Время максимального эффекта
- Длительность действия



ДОЗА

количество лекарственного вещества вызывающего
определенный эффект.

I. По длительности лечения:

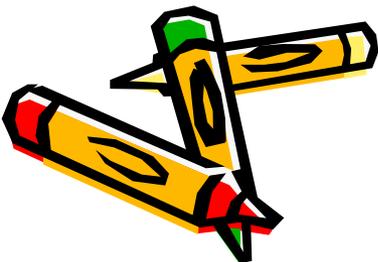
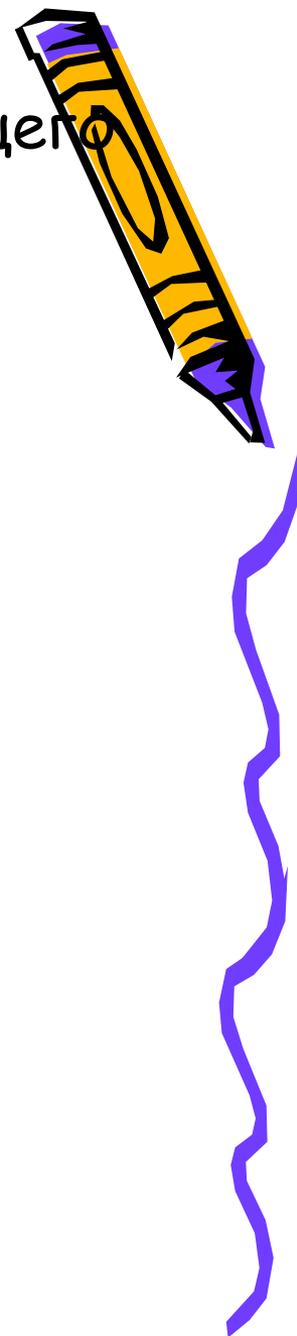
1. Однократная доза (prizā);
2. Суточная доза (24 ч);
3. Курсовая доза.

II. По интенсивности эффекта:

1. Дозы эффективные:
 - минимальная (DE25);
 - средняя (DE50);
 - высшая (DM sau DE99)
2. Дозы токсические;
3. Дозы летальные:
 - минимальная (DL25);
 - средняя (DL50);
 - Высшая (DL100).

III. По способности получения стабильного эффекта:

1. доза насыщения;
2. доза поддерживающая.



Принципы дозирования у детей

1. По весу : Формула Hamburgен:

$$D_{детей} = G / 70 \times D_{взрослого}$$

G - вес ребенка

При ожирении:

- Реальный вес в случае жирорастворимых веществ;
- Идеальный вес в случае водорастворимых веществ.

2. По поверхности тела

$$D_{детей} = S(m^2) / 1,73m^2 \times D_{взрослого}$$

S - поверхность тела

3. Специальные таблицы

- Особенно для детей до 1 года и для веществ с малым диапазоном терапевтического действия.



Принципы дозирования у детей



4. "дозис-фактор" - "дозис -фактор" соотношение между поверхностью тела и весом-

- 6 месі = 1,8;
- 1- 6 лет = 1,6;
- 6 - 10 лет=1,4;
- 10 - 12 лет=1,2.

Вначале $D_{\text{взрослого}}/70\text{кг}$, затем умножается на дозис фактор и весом ребенка соответствующего возраста.

5. Соотношение к дозе взрослого

Если $D_{\text{взрослого}} = 1,0$, тогда

До 1 года - $1/40$ - $1/12$ $D_{\text{взрослого}}$;

2 года - $1/10$;

6 лет - $1/4$;;

3 года - $1/8$;

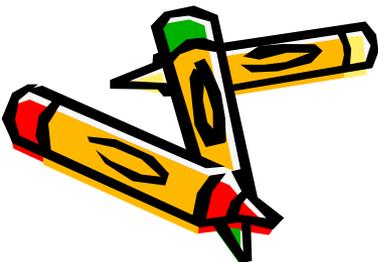
8 - 10 лет - $1/3$;

4 года - $1/6$;

11 - 14 лет- $1/2$

5 лет- $1/5$;

15 - 16 лет - $2/3$.



Параметры безопасности

1. Терапевтический индекс (IT)

$IT = DL50/DE50$ (в эксперименте)

$IT = DE50 /DT50$ (в клинике)

Если : $IT > 10$ - Л может быть использовано в клинике

$IT < 10$ - Л лекарство может быть использовано если другие имеют более низкий индекс

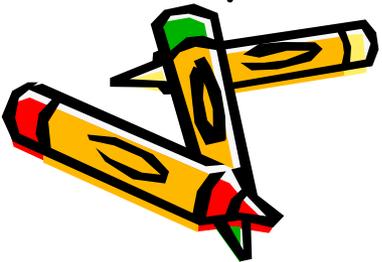
2. Фактор безопасности (Fs) $Fs = DL1/DE99$

3. Лимита безопасности (LSS)

$LSS = DL1 - DE99/DE99 \times 100$

4. Диапазон терапевтического действия

Интервал между DE25 și DE99 (DM)

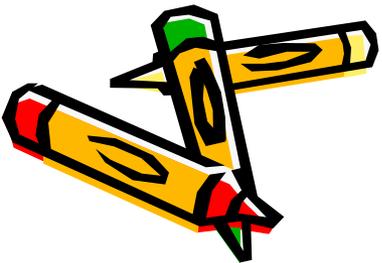


Нежелательное действие лекарств при беременности

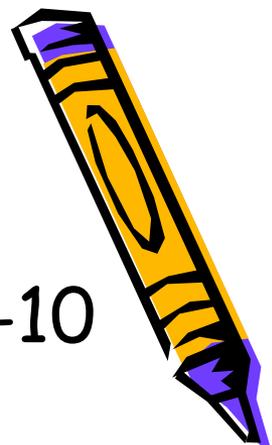


Эмбриотоксическое - влияние на зиготу и бластоцисту до имплантации

- 1-3 недели
- Эстрогены, гестагены, антиметаболиты (mercaptopurina, fluoruracilul), салицилаты, дезоксикортикостерон, барбитураты, сульфаниламиды etc.



Нежелательное действие лекарств при беременности



Тератогенное - влияние на органогенез 4-10
недели

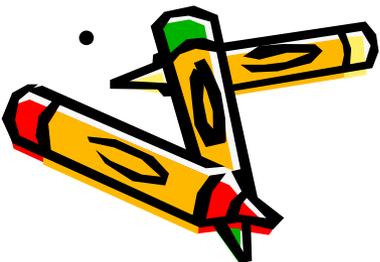
- **I группа - наиболее опасные** (абсолютно противопоказанные): талидомид, метотрексат, триметоприм, андрогены, противозачаточные.
- **II группа - опасные:** антиэпилептические, допан, варколизин, пероральные противодиабетические,
- **III группа - менее опасные:** салицилаты, хлорамфеникол, тетрациклины, противотуберкулезные, нейролептики, пропранолол.



Нежелательное действие лекарств при беременности



- Фетотоксическое** - влияние на плод специфическое для лекарственного вещества
- Особенно в последние недели
 - индометацин - преждевременное закрытие Боталового протока.
 - аминогликозиды - ототоксический эффект.
 - β - адреномиметики - нарушение углеводного обмена
 - алкоголь.



Побочные эффекты при резкой отмене препаратов

- **Синдром отдачи** - развивается в ответ на внезапную отмену при длительном применении фармакологического антагониста-блокаторов: **H₂-антигистаминны; β -адреноблокаторы; центральные холиноблокаторы.**
- **Синдром отмены** - развивается в ответ на внезапную отмену при длительном применении фармакологического агониста: **опиоиды; барбитураты; бензодиазепины.**
- **Функциональная недостаточность** - развивается в ответ на внезапную отмену при длительном применении природного или синтетического гормона используемого для ортопатологического лечения в фармакологических дозах: **глюкокортикоиды.**



Эффекты при повторном применении лекарств

Кумуляция

- материальная (барбитураты, непрямые антикоагулянты, сердечные гликозиды и др..).
- функциональная - повышение лечебного эффекта и появление побочных эффектов предшествует материальной кумуляции препарата.

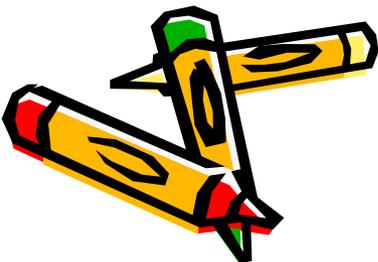
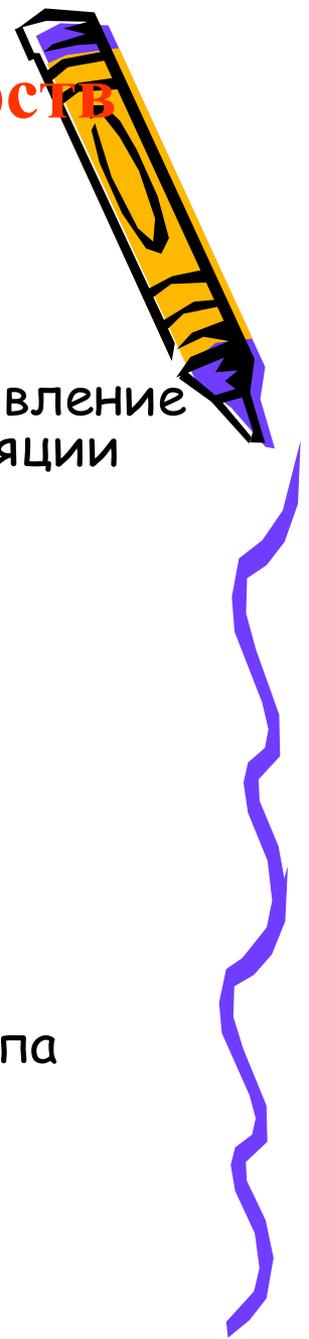
Толерантность - постепенное снижение или полное исчезновение эффектов:

- Снижение реактивности рецепторов;
- Усиление метаболизма;
- Развитие компенсаторных механизмов.

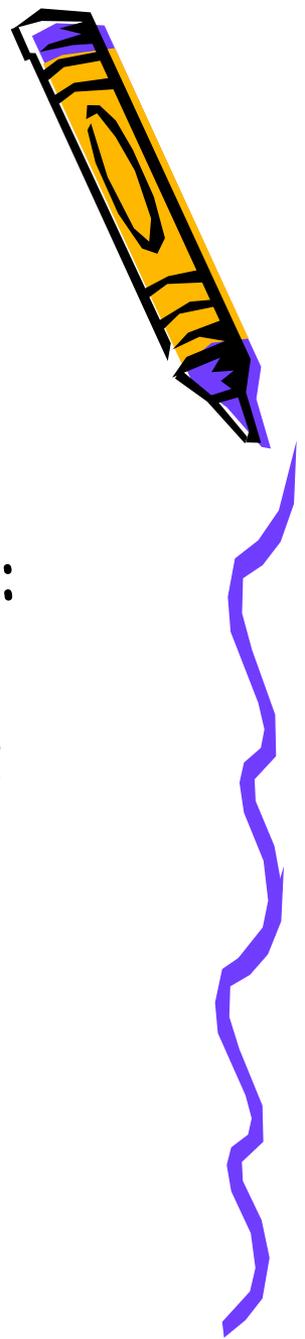
Лекарственная зависимость

- Психическая или /и физическая

Сенсибилизация - образование антител с развитием аллергических реакций в том числе и немедленного типа



Эффекты при совместном применении лекарств



Синергизм

- суммирования.
- потенцирования.

Антагонизм - micșorarea efectului la administrarea concomitentă a preparatelor:

- прямой - влияют на те же рецепторы;
- непрямой - влияют на разные рецепторы;
- химический
- физиологический
- односторонний ;
- двухсторонний.

Индифферентность.



Спасибо за внимание !

