

II. ОБЩАЯ ФАРМАКОЛОГИЯ

ОБЩАЯ ФАРМАКОКИНЕТИКА. ФАРМАКОГЕНЕТИКА. ОБЩАЯ ФАРМАКОДИНАМИКА.

А. Актуальность. Общая фармакология изучает основные закономерности фармакокинетики, фармакогенетики и фармакодинамики лекарственных средств и результаты их взаимодействия с организмом. Эти знания необходимы для усвоения и понимания специальной фармакологии (механизмов действия, фармакологических эффектов, показаний, противопоказаний и побочных реакций) с целью выбора подходящих путей введения и лекарственных форм. Закономерности фармакокинетики, фармакогенетики и фармакодинамики лежат в основе экспериментальных и клинических исследований новых лекарственных средств.

Б. Цель обучения. Усвоение основных закономерностей фармакокинетики, фармакогенетики и фармакодинамики.

В. Учебные задачи

а) Студент должен знать: Основные закономерности фармакокинетики (фармакокинетические параметры, общие принципы абсорбции, транспорта, распределения и выведения лекарств), фармакогенетики (энзимопатии, индукция и подавление ферментов) и фармакодинамики (типы и подтипы рецепторов, типичные механизмы действия, типы действия, дозы и их вариации, принципы дозирования лекарств, параметры безопасности, эффекты при совместном и повторном введении лекарств).

б) Студент должен уметь: Охарактеризовать фармакокинетические параметры, пути введения лекарств, механизмы абсорбции и транспорта, пути метаболизма и выведения, типы действия и типичные механизмы действия лекарств, дозы и их вариации, принципы дозирования лекарств, параметры безопасности, явления, возникающие при совместном и повторном введении лекарств.

Г. Знания из предыдущих и смежных дисциплин, необходимые для междисциплинарной интеграции:

Общая химия. Собственная константа ионизации молекулы (рК_a). Ионизированная и неионизированная формы в зависимости от рН (уравнение Хендерсона-Хасселбаха). Химические реакции окисления, восстановления, гидролиза и конъюгации. Понятие о поверхностно-активных веществах: ионогенные, неионогенные и амфотерные вещества.

Биоорганическая химия. Аминокислоты. Белки. Химические медиаторы. Ферменты.

Молекулярная биология и генетика человека. Клеточные мембраны. Трансмембранный транспорт. Генетические мутации.

Анатомия. Пищеварительная система. Желудок и его функции. Тонкая кишка и её функции. Печень и процессы биотрансформации. Почки и их основные функции.

Гистология. Клеточные мембраны и их структура. Рецепторный субстрат на постсинаптической мембране. Физико-химические свойства и молекулярная структура цитоплазматической мембраны. Понятие о физиологических барьерах (гематоэнцефалический барьер и др.).

Физиология. Биологические мембраны. Электролитные насосы. Транспорт через клеточную мембрану. Кровообращение. Желудочно-кишечный тракт. Пищеварение и всасывание. Функция печени. Жидкости организма и почки. Рецепторы.

Биохимия. Структура биологических мембран. Биохимия пищеварения. Транспорт веществ в организме. Биохимия крови. Функциональная биохимия печени и почек. Ферменты. Статическая поляризация мембраны в состоянии покоя.

Физиопатология. Мембранные процессы и их нарушения. Нарушения синаптической передачи. Физиопатология пищеварительной системы, крови, почечной недостаточности и кислотно-щелочного баланса.

Д. Вопросы для самоподготовки:

- 1** Фармакология, определение. Фармакология как дисциплина. Её связи с другими дисциплинами. Важность фармакологии для практической медицины.
- 2** Понятие лекарственное средство, пролекарство, лекарственный препарат, плацебо. Аллопатические и гомеопатические лекарства, оригинальные и дженерики, орфанные, жизненно важные, препараты ОТС (без рецепта). Понятие активного вещества (лекарственное вещество). Классификация по происхождению и системному принципу. Источники получения лекарств. Номенклатура лекарств.
- 3** Основные этапы разработки новых лекарств, оценка их эффективности и безопасности.
- 4** Разделы фармакологии (общая и специальная). Основные и прикладные отрасли фармакологии.
- 5** Фармакокинетика. Фармакокинетические параметры: биодоступность, плазменная концентрация, кажущийся объём распределения (V_d), период полувыведения ($T_{1/2}$), клиренс (Cl), константа скорости выведения (K_e). Характеристика и значение этих параметров.
- 6** Классификация путей введения лекарственных средств. Особенности энтеральных (сублингвальный, пероральный, ректальный), локальных (кожный, глазной, ушной, электрофорез), внутриполостных и парентеральных (подкожный, внутримышечный, внутривенный и др.) путей введения лекарств. Понятие о трансдермальных терапевтических системах. Особенности путей введения для детей.
- 7** Абсорбция лекарственных средств. Механизмы абсорбции. Факторы, влияющие на абсорбцию лекарств. Значение pH и константы ионизации (pK_a) для абсорбции лекарств. Уравнение Хендерсона-Хасселбаха для абсорбции кислотных и основных лекарств. Влияние пищи на абсорбцию и эффект лекарств. Взаимодействие лекарств с компонентами пищевых продуктов. Р-гликопротеин и другие системы, участвующие в абсорбции лекарств. Особенности абсорбции при совместном введении лекарств. Особенности абсорбции лекарств у детей.
- 8** Проникновение лекарств через мембраны и биологические барьеры. Факторы, влияющие на проницаемость мембран для лекарств. Характеристика биологических барьеров. Особенности проникновения лекарств через гематоэнцефалический и плацентарный барьеры. Накопление лекарств в тканях.
- 9** Распределение лекарств в организме (транспорт, распределение и депонирование). Свободная и связанная фракции лекарств в крови и тканях. Особенности распределения лекарств у детей.
- 10** Биотрансформация (метаболизм) лекарств в организме. Фазы биотрансформации и их значение. Понятие о пресистемном метаболизме (эффект первого прохождения) и его значении. Особенности биотрансформации у детей.
- 11** Понятие об очищении и экскреции лекарств. Основные пути выведения лекарств. Почечная экскреция: значение pH мочи и других факторов для выведения лекарств. Почечный и печёночный клиренс. Выведение лекарств через ЖКТ, лёгкие, кожу, молоко. Особенности выведения у детей и новорождённых. Фармакокинетические модели 0-го и 1-го порядка.
- 12** Фармакогенетика. Влияние генетических факторов на действие лекарств. Энзимопатии. Генетический полиморфизм (типы метаболитов). Индукция и супрессия микросомальных ферментов печени. Лекарства с индукционным и супрессивным эффектами.
- 13** Фармакодинамика. Факторы, влияющие на фармакодинамику лекарств. Первичные механизмы действия лекарств. Общий фармакологический эффект. Понятие о рецепторах. Взаимодействие лекарств с рецепторами. Типы и подтипы рецепторов. Типичные механизмы действия лекарств (миметическое, литическое, аллостерическое, изменение структуры макромолекул ДНК, РНК, проницаемости мембран и активности ферментов).

Типы действия лекарств: местное (локальное) и системное (резорбтивное), прямое и косвенное (рефлекторное), основное и вторичное, селективное и неселективное, обратимое и необратимое.

14 Фармакография. Дозировка. Понятие о дозе и её видах. Терапевтические дозы: минимальная, средняя и максимальная на один приём и на 24 часа, ударная доза, поддерживающая доза, курс лечения. Токсическая и летальная доза. Параметры безопасности (терапевтический индекс, предел безопасности, терапевтический диапазон) и их значение. Графическое представление зависимости «доза-эффект». Принципы дозирования лекарств у детей и пожилых. Биологическая стандартизация. Побочные реакции при передозировке.

15 Лекарственные препараты и факторы, влияющие на их действие: пол, возраст, состояние организма, наследственность, биоритмы. Влияние лекарств во время беременности (эмбриотоксическое, тератогенное, фетотоксическое действия).

16 Понятие о хронофармакологии: хронофармакокинетика, хронофармакодинамика. Принципы назначения лекарств в зависимости от биоритмов.

17 Явления, возникающие при совместном введении лекарств: синергизм (прямой, косвенный, аддитивный, суммирование и потенцирование) и антагонизм (прямой, косвенный, однонаправленный и двунаправленный, физиологический, химический, конкурентный и др.). Индифферентность.

18 Явления, возникающие при повторном введении лекарств: сенсбилизация, толерантность, синдром отмены, эффект «рикошета», функциональная недостаточность, лекарственная зависимость, тахифилаксия, кумуляция и её виды.

Е. Индивидуальная работа студента (выполняется в письменной форме в процессе подготовки):

- 1) Тесты (Îndrumar pentru lucrări de laborator la farmacologie. Chişinău 2016, pag.14-22).
- 2) Таблицы (обобщение знаний).

Таблица № 1

Зависимость скорости наступления эффекта и его продолжительности от пути введения лекарственных средств.

Медикамент	Медикаментозная форма	Путь введения	Начало эффекта (мин)	длительность эффекта (мин, ч.)
Nitroglicerină	Таблетки под язык			
	Таблетки внутрь			
	Раствор для инъекции			
	Пластырь			
Tramadol	Капсулы			
	Раствор для инъекции			
	Суппозитории			

Таблица № 2

Примеры рецепторов и их локализация

Рецепторы	Типы	Связанные с G-белком	Связанные с энзимами	Связанные с ионными каналами	Связанные с ДНК
	Локализация (мембранные, внутриклеточные)				
	Примеры				

Сравнительная характеристика реакций биотрансформации лекарственных средств:

Параметры	Реакции фазы I (метаболические преобразования).	Реакции фазы II (конъюгация).
Типы химических реакций:		
Синтетические/ несинтетические реакции		
Ферменты, участвующие в катализе этих реакций		
Энергетические затраты (высокие/низкие)		

Соотнесите каждое понятие с цифрами от 1 до 9 с соответствующими утверждениями, обозначенными буквами от a до i.

Диапазон доз	Дозы	Определения	Ответ
Терапевтические	1. Минимальная	a) доза, вызывающая смерть у 10% испытуемых животных	
	2. Средняя	b) минимальное количество лекарства, вызывающее фармакологический эффект	
	3. Максимальная	c) доза, вызывающая отравление у 100% испытуемых животных	
Токсические	4. Минимальная	d) доза, вызывающая смерть у 100% испытуемых животных	
	5. Средняя	e) доза, вызывающая у пациента необходимый терапевтический эффект	
	6. Максимальная	f) максимальное количество лекарства, которое не вызывает отравления	
Летальные	7. Минимальная	g) доза, вызывающая отравление у 10% испытуемых животных	
	8. Средняя	h) доза, вызывающая отравление у 50% испытуемых животных	
	9. Максимальная	i) доза, вызывающая смерть у 50% испытуемых животных	

Ж. Интерактивная деятельность:

1. Учебный экспериментальный фильм (разработка протокола и выводы).
2. Клинические случаи (Îndrumar pentru lucrări de laborator la farmacologie. Chişinău 2016, pag.17-26.).
3. Виртуальные ситуации (Îndrumar pentru lucrări de laborator la farmacologie. Chişinău 2016, pag.20-27).

3. Ситуационная задача

Какое количество лекарства будет в организме через 1, 2 и 3 минуты, если известно, что изначально лекарство было введено внутривенно в количестве 100 мг, а постоянная скорость выведения лекарства составляет 0,1 мг/мин?