

Слайд-лекция №1

ВВЕДЕНИЕ В ФАРМАКОЛОГИЮ

- **Фармакология** – это наука, изучающая взаимодействие лекарственных веществ с организмом человека.
- **Фармакология** – это наука о взаимодействии химических соединений с живыми организмами. В основном фармакология изучает лекарственные средства, применяемые для лечения и профилактики различных заболеваний и патологических состояний. Одна из важнейших задач фармакологии заключается в изыскании новых эффективных лекарственных средств.

Основными разделами фармакологии являются:

- 1). **фармакодинамика** – изучает биологические эффекты лекарств в организме;
- 2) **фармакокинетика** – изучает процессы всасывания, распределения, метаболизма и экскреции лекарственных веществ.

Российский фармацевтический рынок

- В целом, доля России на мировом фармрынке ничтожно мала – по оценкам различных специалистов, составляет от 0.5 до 1% .

Принципы изыскания новых лекарственных средств

- Химическая модификация известных молекул
- Скрининг биологической активности большого количества натуральных продуктов, рядов ранее открытых химических структур, больших “библиотек” пептидов или нуклеиновых кислот.
- Направленный синтез (рациональный дизайн лекарств) основанный на понимании биологических механизмов и химической структуры.

- **Лекарственный скрининг** – использование множества тестов на молекулярном, клеточном, органном и организменном уровнях. Тип и число тестов определяется фармакологическими задачами. гипогликемические – снижение уровня сахара в крови, гипотензивные – снижение уровня АД и т.д.

- **Экспериментальная модель** – залог создания хорошего лекарства (например гипертензия). Отсутствие модели (болезнь Альцгеймера) – трудности в создании лекарств.
- Исследования выполняемые в процессе скрининговых работ определяют **фармакологический профиль** лекарства.

Доклиническая оценка безопасности и токсичности

- Острая токсичность – эффекты больших доз и определение порога летальных разовых доз.
- Субхроническая и хроническая токсичность – эффекты многократного (хронического) введения, особенно важны для для лекарств рекомендованных для длительного применения.
- Влияние на репродуктивные функции, возможная эмбриотоксичность и тератогенность
- Канцерогенность
- Мутагенность

Клинические испытания

- Только 10% соединений, дошедших до клинических испытаний, когда-либо попадут на фармацевтический рынок. Потребность в тщательном планировании и выполнении основана на трех особенностях терапевтического (как лекарственного, так и нелекарственного) действия на человека.

- .Изменения в ходе естественного течения большинства заболеваний (волнообразное течение, стадии ремиссии и обострения) поэтому используются перекрестные схемы.
- .Наличие сопутствующих заболеваний и факторов риска (для избежания этого тщательно рандомизируют группы).
- .Предвзятость испытуемого и наблюдателя (плацебо-реакторы, визит эффект). Для исключения этого используют “двойной слепой метод”

Фазы клинических испытаний

- Для испытаний требуется:
 - Информация о составе и источниках лекарства
 - Информация о производителе
 - Все данные изучения на животных
 - Клинические планы и разработки протоколов
 - Имена и сертификаты врачей

- **В фазе 1** оценивают эффекты лекарства в зависимости от дозы на небольшом числе здоровых добровольцев. Задачей этой фазы является определить различия в реакции на лекарство животных и человека и установить границы безопасного диапазона доз.

- **В фазе 2** лекарство впервые изучают у больных с профильным заболеванием с целью определения его эффективности. Очень детально обследуется небольшое количество пациентов (10-200). Часто используется слепой метод, включая в испытания наряду с тестируемым препаратом плацебо или официальное лекарство (позитивный контроль)

- **В 3 фазе** лекарство оценивают на значительно большей (иногда это тысячи человек) группе больных с целью дальнейшего определения его эффективности и безопасности. Если результаты 3 фазы положительны, то дается разрешение на клиническое использование.

-
- **В 4 фазе** проводится мониторинг безопасности лекарства в реальных условиях применения у большого числа больных.

- Дозология

А. Градуальная связь дозы и эффекта.

- Для выбора лекарства и определения соответствующей дозы врач должен знать их относительную фармакологическую активность и максимальную эффективность лекарства.
 - .Активность оценивают по концентрации ЕС50 или дозе ЕД50, требуемой для получения эффекта равного 50% от максимального.
 - .Эффективность зависит не от концентрации, а от способности достигать соответствующего рецептора. Последняя определяется способом введения, абсорбцией, распределением в организме, удалением из него или местом действия.

-
- Для терапевтических целей активность лекарственного вещества должна быть определена в конечные единицы, например 1 мг/кг/мин, 50 мг и т.д.

.Максимальная эффективность.

- Этот параметр отражает предел для зависимости доза-эффект по оси ординат. Максимальная эффективность (иногда обозначаемая просто эффективностью) является решающим фактором при назначении лекарства. Например петлевые диуретики более эффективны осмодиуретиков.

Б. Форма кривых доза-эффект.

- Несмотря на то, что кривые приближаются по форме к простой зависимости Михаэлиса, некоторые клинические эффекты не соответствуют такой зависимости.
- Очень крутые могут иметь особое клиническое значение, если верхняя часть кривой заходит в область нежелательных эффектов (например кома, вызываемая седативными и гипнотическими средствами)

В. Квантовые кривые доза-эффект.

- Квантовая кривая доза-эффект часто характеризуется **средней эффективной дозой (ЕД50)**, т.н дозой, после введения которой у 50% испытуемых наблюдается заданный квантовый эффект (речи идет о снятии аритмий, судорог и т. д.)

- Сходным образом доза, требуемая для получения определенного токсического эффекта у 50% животных, в эксперименте может быть определена как **средняя летальная доза (ЛД50)**

- **Терапевтический индекс** определяют как отношение ЛД50 к ЕД50.

- **Идиосинкразия** - необычная реакция связанная обычно с генетическими особенностями метаболизма лекарств или индивидуальной иммунореактивностью.
- Конкретный больной может быть:
- - **гиперреактивен**
- - **гипореактивен** (в отличие от средней).

-
- **Гиперчувствительность** — это аллергическая или иммунологическая реакция.

- **Толерантность к эффекту лекарства** – обычно развивается при длительном приеме или курсовом назначении.

- Быстро развивающаяся толерантность называется **тахифилаксией**.

- **Вариабельность** реактивности на лекарства определяется четырьмя механизмами:

- А. Изменение концентрации лекарства в зоне рецептора.
- Б. Вариации в концентрации эндогенного лиганда рецептора
- В. Изменение плотности или функции рецепторов
- Г. Изменение компонентов реакции, расположенных дистальнее рецептора

Основные виды лекарственной терапии

- **Профилактическое** применение лекарственных средств имеет ввиду предупреждение определенных заболеваний. С этой целью используют дезинфицирующие, химиотерапевтические, антибактериальные, противовоспалительные и т.д.

Основные виды лекарственной терапии

- **Этиотропная** (казуальная) терапия направлена на устранение причины заболеваний (антибиотики, противопротозойные)
- Главной задачей симптоматической терапии является устранение нежелательных симптомов (например, боли), что оказывает существенное влияние на течение основного патологического процесса. В связи с этим во многих случаях симптоматическая терапия играет роль **патогенетической** (НПВС).

Основные виды лекарственной терапии

- **Заместительная** терапия используется при дефиците естественных биогенных веществ. Так, при недостаточности желез внутренней секреции (при сахарном диабете) вводят соответствующие гормональные препараты. Длительность такой терапии измеряется месяцами и годами.

Механизмы действия лекарственных веществ в организме:

- **неспецифическое действие** за счет физико-химических свойств (осмодиуретики, анестетики);
- **ложные субстраты** или **ингибиторы ферментов**;
- **блокаторы транспортных систем**;
- **взаимодействие с рецепторами** (медиаторы, гормоны).

-
- Медиаторы и лекарственные вещества, активирующие рецепторы и вызывающие биологический эффект, называются **агонистами**.

- Лекарственные вещества, связывающиеся с рецепторами, но не вызывающие их активации и биологического эффекта, уменьшающие или устраняющие эффекты агонистов, называются **антагонистами.**

- Активация рецепторов агонистами или гормонами приводит к усилению физиологического или биохимического ответа клеток. Клеточные эффекты могут быть связаны с изменением ионной проницаемости мембран, усилением процессов транскрипции ДНК, а также изменением концентрации внутриклеточных вторичных посредников (мессенджеров).

-
- **Рецепторы** — это активные группировки макромолекул, с которыми специфически взаимодействуют медиаторы и гормоны.

Различают:

- рецепторы, связанные с ионными каналами (н-холинорецепторы, ГАМК-рецепторы);
- Рецепторы связанные с G-белками состоящие из белковых молекул, семикратно прошивающих биологические мембраны. Биологический эффект при активации этих рецепторов осуществляется при участии вторичных мессенджеров;
- ядерные рецепторы, регулирующие процесс транскрипции ДНК и синтез белка. К этой группе относятся рецепторы стероидных и тиреоидных гормонов.
- рецепторы связанные с тирозинкиназой, например, инсулиновые рецепторы.

- **Медиаторы** — это вещества, которые высвобождаются из нервных окончаний, диффундируют в синаптическую щель и специфически связываются с рецепторами. Активация рецепторов способствует изменению их конформации, что в свою очередь приводит к развитию постсинаптической реакции и формированию соответствующего клеточного ответа (например сокращению мышц или изменению секреции желез. В дальнейшем медиаторы разрушаются ферментами (например ацетилхолин) или подвергаются обратному захвату (норадреналин, ГАМК)

- **Гормоны** – это биологически активные вещества, вырабатываемые эндокринными железами и специальными клетками в тканях. Они высвобождаются непосредственно в кровоток и вызывают физиологические эффекты, взаимодействуя со специальными рецепторами клеток.

- **Транспортные системы.**

- Белково-фосфолипидные мембраны клеток являются барьером для транспорта гидрофильных веществ в клетку или из клетки.

- **Ионные каналы** – это селективные поры в мембране клеток, через которые осуществляется транспорт определенных ионов по их электрохимическому градиенту. Проницаемость ионных каналов (открытие и закрытие каналов) контролируется мембранным потенциалом (**потенциалзависимые каналы**) или медиаторами (**медиаторозависимые каналы**). Некоторые каналы (например кальциевые) являются одновременно и потенциал- и хемочувствительными каналами.

• **Ферменты** – это специфические белки, являющиеся биологическими катализаторами и активирующие биохимические реакции в организме. Механизм действия многих лекарственных веществ связан с их способностью ингибировать различные ферменты. Примерами таких веществ являются:

- антихолинестеразные средства;
- ингибиторы карбоангидразы;
- ингибиторы циклооксигеназы;
- ингибиторы моноаминоксидазы;
- ингибиторы ангиотензинпревращающего фермента и др.

- **Вторичные мессенджеры.**

- **Взаимодействие агонистов с рецепторами приводит к изменению содержания в клетке вторичных посредников (мессенджеров). Наиболее изученными вторичными мессенджерами являются:**

- **ионы кальция;**
- **цАМФ;**
- **инозитол-1,4,5-трифосфат (ИРЗ);**
- **диацилглицерол (ДГ).**

- **цАМФ** – образуется из АТФ под действие аденилатциклазы, например, в результате активации бета-адренорецепторов. цАМФ активирует протеинкиназу А, которая фосфорилирует белки (белки ионных каналов или ферменты), что приводит к развитию биологических эффектов.

инозитол-1,4,5-трифосфат (ИР3); диацилглицерол (ДГ).

- ИР3 и ДГ образуются из мембранных фосфатидилинозитол-4,5-дифосфатов под влиянием фосфолипазы С. Эти вторичные мессенджеры могут подобно цАМФ активировать протеинкиназы. Действие ИР3 связано с увеличением кальция. С фосфоинозитидной системой вторичных мессенджеров связаны м-холинорецепторы и альфа1-адренорецепторы.

G-белки.

- Активация некоторых рецепторов приводит к стимуляции аденилатциклазы и фосфолипазы C при участии G-белков (ГТФ-связанных белков). Комплекс рецептор-агонист вызывает конформационные изменения в G-белках, способствуя связыванию α -субединицы с G-белков с ГТФ. Затем комплекс α -ГТФ диссоциирует из G-белка и способствует активации (или угнетению) активности ферментов. α -ГТФ-комплекс обладает внутренней ГТФазной активностью, поэтому он способен лимитировать свое действие на ферментные системы клетки, гидролизуя ГТФ до ГДФ. В дальнейшем комплекс α -ГДФ связывается с бета и гамма-субединицами G-белка. В/У