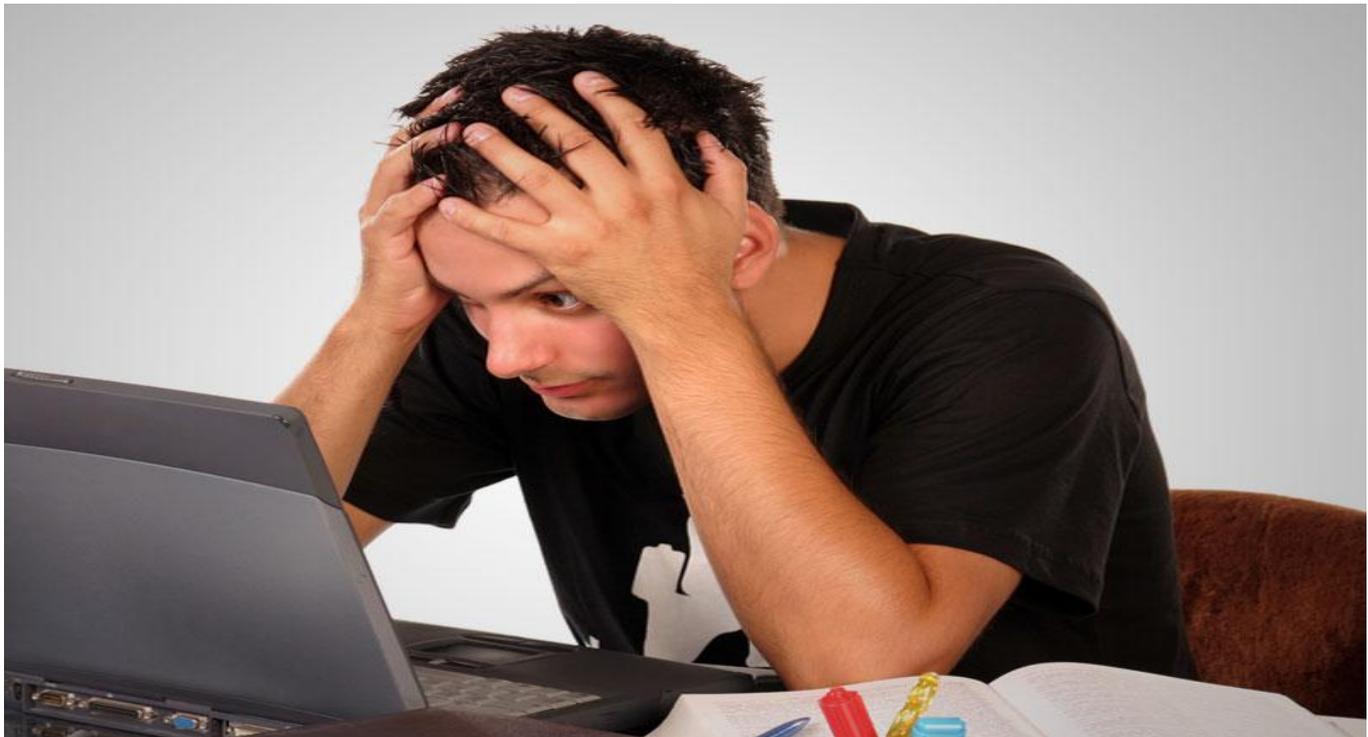


Кафедра фармакологии

Вводная лекция: *содержание фармакологии и ее задачи. Основные понятия общей фармакологии.*



*С Вашим праздником НАШИХ
знаний!!!*





VS



Фармакология (*pharmakon* – **лекарство** или **яд** / *logos* – **учение**)- наука о взаимодействии биологически активных веществ (БАВ) с живыми организмами.

Изучает качественные и количественные изменения, наступающие в организме под влиянием БАВ, с целью использования их в **медицинской практике**.

Лекарственные средства - вещества, применяемые для профилактики, диагностики и лечения различных заболеваний и патологических состояний:

Аналоги веществ, синтезируемых в организме (нейромедиаторы, аминокислоты, гормоны)

Вещества, которые не имеют аналогов в нашем организме и являются ***ксенобиотиками***, т.е. чужеродными.

Безусловно фармакология как и другие
медико-биологические дисциплины -
фундаментальная наука

Тем не менее, независимо от исходных
установок фармакологии ее *главной*
задачей является **создание**
лекарственных средств, что является
весьма длительным и чрезвычайно
дорогостоящим и длительным
процессом.



Этапы разработки нового препарата:

А- синтез потенциально активной субстанции

10 000 – от 2 до 20 лет

Б – доклинические исследования

11 – от 1 до 3 лет (в среднем 16 мес)

В – клинические испытания (фазы I – III)

2-3- от 2 до 10 лет (в среднем 5 лет)

Г- регистрация препарата

1 - от 2 до 7 лет (в среднем 2года)

Что изменилось ?

Стоимость разработки одного ЛС:

1998 г. -	597 млн.\$
2010 г. -	1 млрд. 200 млн.\$
2014 г. -	2 млрд. \$

Объемы продаж:

2007 г.	712 млрд \$
2009 г.	837 млрд \$
2014 г.	1.1 трлн. \$



(IMS Health, 2014)

Инвестиции в разработку новых ЛС

- в 2007 г. на долю компаний США - **77.7% средств**
- Великобритания - 5.2%
- Япония - 2.6%
- Германия - 1.4%
- Франции - 1.3%
- Италии - 0.9%
- Все страны бывшего СССР
(за исключением государств Балтии) внесли в мировую
фармацевтическую копилку - **0.03%**

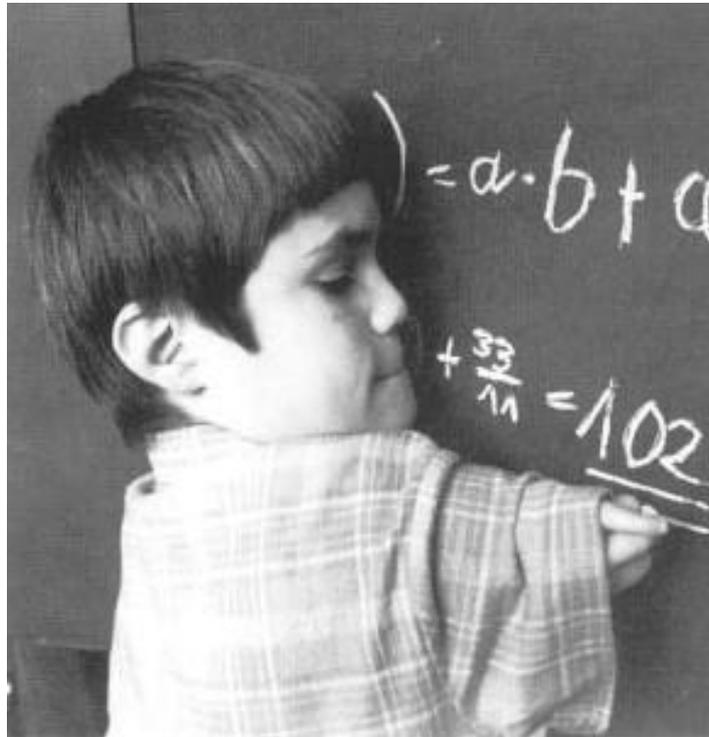


Новые ЛС:

- *Высокая стоимость*
- *Эффективность - ?*
- *Безопасность*

♣ ТАЛИДОМИД:

в результате применения препарата появилось примерно **10 000** детей с врожденными уродствами (укорочение или полной отсутствие конечностей).



☺ **Силденафилл**: появление нежелательных реакция на начальных этапах клинических испытаний (неожиданные эрекции). Изучение данного побочного эффекта □ **3000 пациентов- 7 / 10** был получен положительный результат. **10 апреля 1998г.** - появление на рынке США. К **1 июля 1998г.**, т.е. менее, чем за квартал объем продаж составил **411млн. \$**, что составило **37% от всех продаж фирмы «Pfizer».** **2000г**
□ **1 млрд. \$.**

Варденафил (“Bayer”)

Тадалафил (“Eli Lilly”)



ОПАСНЫЕ ТЕНДЕНЦИИ РАЗВИТИЯ ФАРМАЦЕВТИЧЕСКОГО БИЗНЕСА

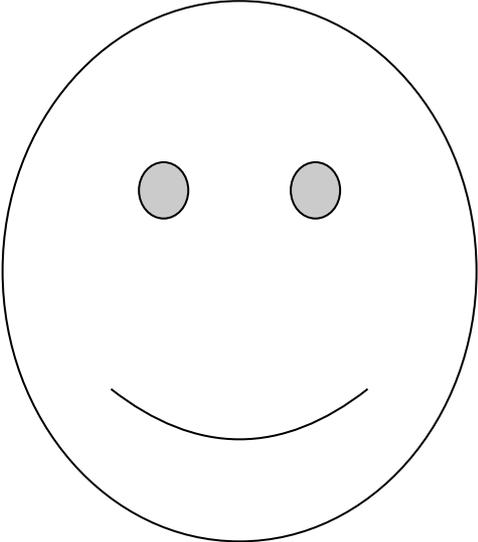
- На международной конференции **«Inaugural Conference on Disease Mongering»**, прошедшей 11-13 апреля 2006 г. в Нью-Кастле (Австралия): **крупнейшие фармацевтические компании, чтобы расширить рынки сбыта, убеждают вполне здоровых людей в том, что они больны и нуждаются в медикаментозном лечении.**
- **«Selling Sickness»** – 21-23 февраля, 2013

ОСНОВНЫЕ ВОПРОСЫ БАЗИСНОЙ ФАРМАКОЛОГИИ

1. *Классификация ЛС+ рецептура*
2. *Механизмы действия ЛС
(фармакодинамика)*
3. *Превращение в организме ЛС
(фармакокинетика)*
4. *Побочные (нежелательные) эффекты
ЛС*
5. *Применение*

ОСНОВНЫЕ ВОПРОСЫ БАЗИСНОЙ ФАРМАКОЛОГИИ

1. Классификация основных групп ЛС, используемых в современной медицине

Международное непатентованное название ЛС	Торговое название ЛС (запатентованное)
<p data-bbox="394 601 710 654">ДИАЗЕПАМ</p>  	<p data-bbox="1020 601 1779 1200">ВАЛИУМ, <u>СИБАЗОН</u>, СЕДУКСЕН, РЕЛАНИУМ, АПАУРИН, АПО-ДИАЗЕПАМ, РЕЛИУМ - РФ ALISEUM, ANSIOLIN – ИТА; ALUPRAM, APOLLONSET, AUDIUM, BORTALIUM – УК; APOSEPAM – FIN, DK, SWE; DURASEPAM, VALIQUID- BDR; DIACEPLEX, DRENIAN- ESP и т.д. ВСЕГО= 75 НАИМЕНОВАНИЙ.</p>

Эналаприл: оригинал и 33 копии*

Оригинал

Ренитек®

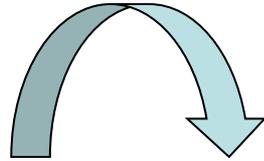
(эналаприла малеат, MSD)

Генерики

Багоприл	– Эналаприл-Аджио
Берлиприл	– Эналаприл-АКОС
Вазопрен	– Эналаприл-Акри
Веро-Эналаприл	– Эналаприл-Гексал
Инворил	– Эналаприл-Н.С
Кальпирен	– Эналаприл-Рос
Миниприл	– Эналаприл-ФПО
Миоприл	– Эналаприла малеат
Нормапресс	– Энам
Рениприл	– Энан-ЛМ
Эднит	– Энап
Эназил	– Энаприл
Эналакор	– Энаренал
Эналаприл	– Энафарм
Эналаприл-ICN	– Энвас
	– Энвиприл
	– Энприл
	– Энрил

* - Справочник синонимов лекарственных средств. М., 2005, с. 308-309

2. Фармакодинамика ЛС- рассмотрение основных биологических эффектов ЛС, изучение локализации и механизма их действия.



- Понимание механизмов реализации **основных** фармакологических эффектов и формирования многих **нежелательных побочных** эффектов.
- Понимание механизмов усиления / ослабления как конечного фармакотерапевтического эффекта, так и побочных эффектов в условиях комбинированной терапии (**фармакодинамическое взаимодействие**).

3. Фармакокинетика ЛС - изучение всасывания, распределения, метаболизма и выведения ЛС из организма.

- **Определение оптимальных вариантов применения ЛС** (путь введения, отсутствие эффекта при определенной локализации патологического процесса, кратность введения, длительность сохранения эффекта после отмены ЛС и т.д.)
- Понимание механизмов усиления/ослабления как конечного лечебного эффекта, так и побочных проявлений, включая токсические, в условиях комбинированной терапии **(фармакокинетическое взаимодействие)**.

4. Нежелательные(побочные) эффекты ЛС

(классификация по этиопатогенетическому принципу)

- 1. **Токсические реакции**

- 1.1. **Абсолютное** увеличение концентрации ЛС(**передозировка**)

- 1.2. **Относительное** увеличение концентрации ЛС (негенетические и/или генетические изменения фармакокинетики, либо фармакодинамики ЛС)

- 1.3. **Отдаленные реакции** без существенного увеличения концентрации (тератогенные и канцерогенные)

4. Нежелательные(побочные) эффекты ЛС

(классификация по этиопатогенетическому принципу)

- 2. Эффекты, обусловленные фармакологическими свойствами ЛС

2.1. Прямые неблагоприятные фармакодинамические эффекты

2.2. Опосредованные неблагоприятные фармакодинамические эффекты
(дизбактериоз; синдром отмены;
лекарственная зависимость)

4. Нежелательные(побочные) эффекты ЛС

(классификация по этиопатогенетической принципу)

- **3. Аллергические реакции**
 - 3.1. Острые (острейшие) реакции
 - 3.2. Подострые и замедленные аллергические реакции
- **4. Идиосинкразия** (генетически обусловленный извращенный фармакологический ответ на первое введение ЛС)

Вероятность

несчастливого

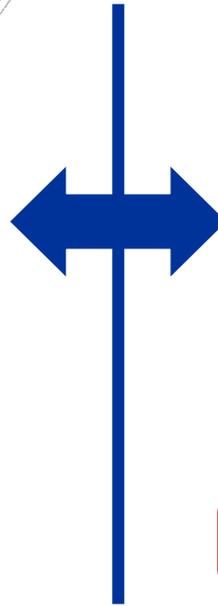
случая

вследствие

авиакатастроф

составляет

1 на 3 000 000



Риск

возникновения

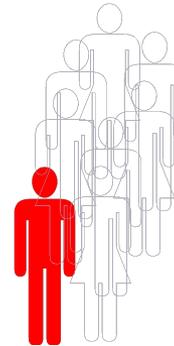
несчастливого случая

в результате

лечения

составляет

1 на 300



*Управление безопасностью пациентов,
8-й форум по вопросам будущего
ЕРБ ВОЗ, 2005*



- На российских дорогах ежегодно гибнет 27 000 человек. По 74 – в день! **Столько берёт на борт Ту-134.**
- <http://auto.mail.ru/article.html?id=40732> (2013 г.)

5. Общие показания для применения ЛС, например:

- Для лечение гипертонической болезни
- Для купирования гипертонического криза

Для того, чтобы ЛС оказало свой терапевтический эффект оно должно достигнуть **конкретной мишени своего действия.**

1.Путь введения ЛС

2.Способность ЛС проникать через соответствующие клеточные барьеры.

Пути введения лс: **энтеральный** (через ЖКТ,per os), **парентеральный**, минуя ЖКТ, а также **наружный** (трансдермальный), определяют по сути **биодоступность** препарата:

Часть дозы ЛС, выраженная в процентах, поступившая в системный кровоток в неизменном виде после любого способа введения. (F)

ЭНТЕРАЛЬНЫЙ путь введения (внутри):

- *Прост и удобен*



ЭНТЕРАЛЬНЫЙ путь введения (внутри):

- **Энтеральный** путь введения прост и удобен, **однако всасывание ЛС и его конечная биодоступность может колебаться в очень широких пределах.**

1. Влияние pH содержимого желудка или кишечника:
полное или частичное разрушение ряда ЛС
содержимым желудка

2. Взаимодействие пищи и ЛС: **многие пищевых продукты нарушают всасывание ЛС** (высокое содержание жиров, молочные продукты и т.д.)

3. Эффект первого прохождения через печень
(пресистемный метаболизм)

4. Энтеро-печеночная циркуляция – повторное всасывание ЛС из кишечника, после того как ЛС в виде конъюгатов, образовавшихся в печени, экскретируется в просвет кишечника.

Результат:

- Сохранение эффекта препарата длительное время
- Возрастание риска материальной кумуляции ЛС.

Другие виды энтерального введения:

- **Сублингвальный** (под язык)
- **Буккальный** (полимерная пластинка, буккальные таблетки наносят на определенный участки слизистой рта - между верхней губой и десной): **существенное повышение скорости развития эффекта и повышение биодоступности ЛС.**
- **Ректальный** (введение препарата в прямую кишку): *около 50% препарата поступает в кровоток, минуя печень.*

ПАРЕНТЕРАЛЬНЫЕ пути введения ЛС (минуя ЖКТ):

Инъекционный: *внутривенный* –обеспечивает наиболее быстрый эффект и 100% биодоступность препарата; *внутримышечный и подкожный* – более медленное развитие эффекта в/м > п/к ,но в целом биодоступность приближается к 100%; *внутриартериальный, субарахноидальный, эндолимфатический, внутрибрюшинный*

Ингаляционный (через дыхательные пути) – вводят летучие и газообразные ЛС:

- 1:Средства для ингаляционного наркоза – *быстрота всасывания и развития системного резорбтивного действия;*
- 2:ЛС в виде аэрозоля и порошка, например, препараты для лечения бронхиальной астмы – создается максимальная концентрация препарата в просвете бронхов при существенном снижении риска развития системных (резорбтивных) побочных эффектов.

- ***Трансдермальный*** –очень медленная абсорбция, но длительный эффект и отсутствие эффекта первого прохождения.

Распределение: после попадания в системный

кровоток: объем распределения (V_d)

Доза введенного ЛС:

Концентрация ЛС в системном кровотоке

< Распределение >

Концентрация ЛС в тканях

Основной результат процесса распределения

▶ достижения места, где ЛС оказывает свое действие - связывается с рецепторами, что и определяет **конкретный фармакологический эффект данного ЛС.**

- Для небольших молекул ЛС, достаточно обладать гидрофильными свойствами.
- Для более крупных молекул основное условие абсорбции и распределения в тканях – это растворимость в жирах.
- Нерастворимые в жирах и в воде молекулы ЛС могут быть усвоены лишь в том случае, если они обладают проходить внутрь клетки через мембранные каналы или при участии транспортных систем.

Метаболизм и элиминация:

- **Биотрансформация ЛС** - главным органом метаболизма ЛС является **печень**, хотя определенный вклад в этот процесс вносит и слизистая ЖКТ, легкие, кожа, почки.

Выделяют два основных вида превращения ЛС в организме:

1. **Метаболическая трансформация** (реакции фазы I). Большая часть ЛС на этом этапе подвергается окислению под действием оксидаз смешанного действия: ***цитохром P-450 (CYP2D6, CYP3A4, CYP1A2, CYP2C19, CYP2C9 и др.)***

❖ **Неактивные метаболиты:**
флувоксамин – окислительное
деметилирование □ 7 неактивных метаболитов

❖ **Более активные метаболиты:**
кодеин - 0-деалкилирование >> **морфин**

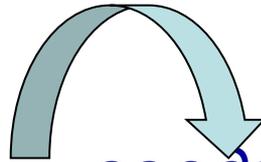
❖ **Активные метаболиты с
измененными нейрохимическими
свойствами:** амитриптилин -
монодеметилирование > **нортриптилин**

❖ **Активные метаболиты с более длительным периодом полувыведения:**
диазепам ($T_{1/2} = 32$ часа) –
дезаминирование > *десметилдиазепам*
($T_{1/2} = 140 - 200$ часов).

❖ **Токсичные метаболиты:**
ацетаминофен – N-гидроксилирование >
гепатотоксический N-гидроксилированный метаболит.

Метаболическая трансформация

(реакции фазы II):



этап конъюгации - соединение исходного ЛС или его метаболита, образовавшегося на этапе фазы I с эндогенными соединениями

(глюкуроновая кислота, уксусная кислота, глутатион и т.д.).

Как правило это конечное событие инактивации ЛС («истинная детоксикация»).

Выведение (элиминация) образовавшихся полярных метаболитов и конъюгатов ЛС, либо ЛС в неизмененном виде.

Обозначается как **клиренс** - мера способности организма выводить ЛС из организма. Скорость удаления препарата из организма и зависит от периода полужизни ЛС (периода полувыведения):

- **$T_{1/2}$** – время, необходимое для снижения концентрации препарата на 50%.
- **$T_{1/2}$ зависит от скорости биотрансформации ЛС и выведения, а также процессов его депонирования в организме.** Например, замедление метаболизма ЛС при поражении печени, нарушении выделительной функции почек (ХПН).

Взаимодействия ЛС при комбинированной терапии:

- 1. ФАРМАКОДИНАМИЧЕСКОЕ,** обусловленное взаимодействием препаратов на уровне конкретных мембранных рецепторов и / или на уровне определенных морфо-функциональных образований.
- 2. ФАРМАКОКИНЕТИЧЕСКОЕ,** обусловленное взаимодействием ЛС на этапах абсорбции, распределения, метаболического превращения и элиминации.
- 3. ХИМИЧЕСКОЕ И ФИЗИКО-ХИМИЧЕСКОЕ (фармацевтическое),** возникновение нежелательной реакции при смешивании ЛС в одном шприце или месте введения (в том числе ЖКТ).

Комбинированное введение ЛС:

Синергизм:

- Суммация ($1+1=2$): ► дозозависимый характер
- Потенцирование ($1+1=3$): ►
 - а. фармакодинамическое
(сульфаметоксазол + триметоприм = **ко-тримоксазол**:
(Фолатсинтеза/фолатредуктаза)
 - б. фармакокинетическое (хлорпромазин + пропранолол: **CYP 2D6**)

Комбинированное введение ЛС:

Синергизм:

Прямой: Ацеклидин + Прозерин

Непрямой: Адреналин + Атропин



Комбинированное введение ЛС:

Антагонизм:

- ▶ ***фармакодинамический***
(Прозерин + Атропин: *M-холинорецептор*)
- ▶ ***фармакокинетический***
(Кодеин + Кетоконазол: *CYP 3A4*)

Фармакодинамика:

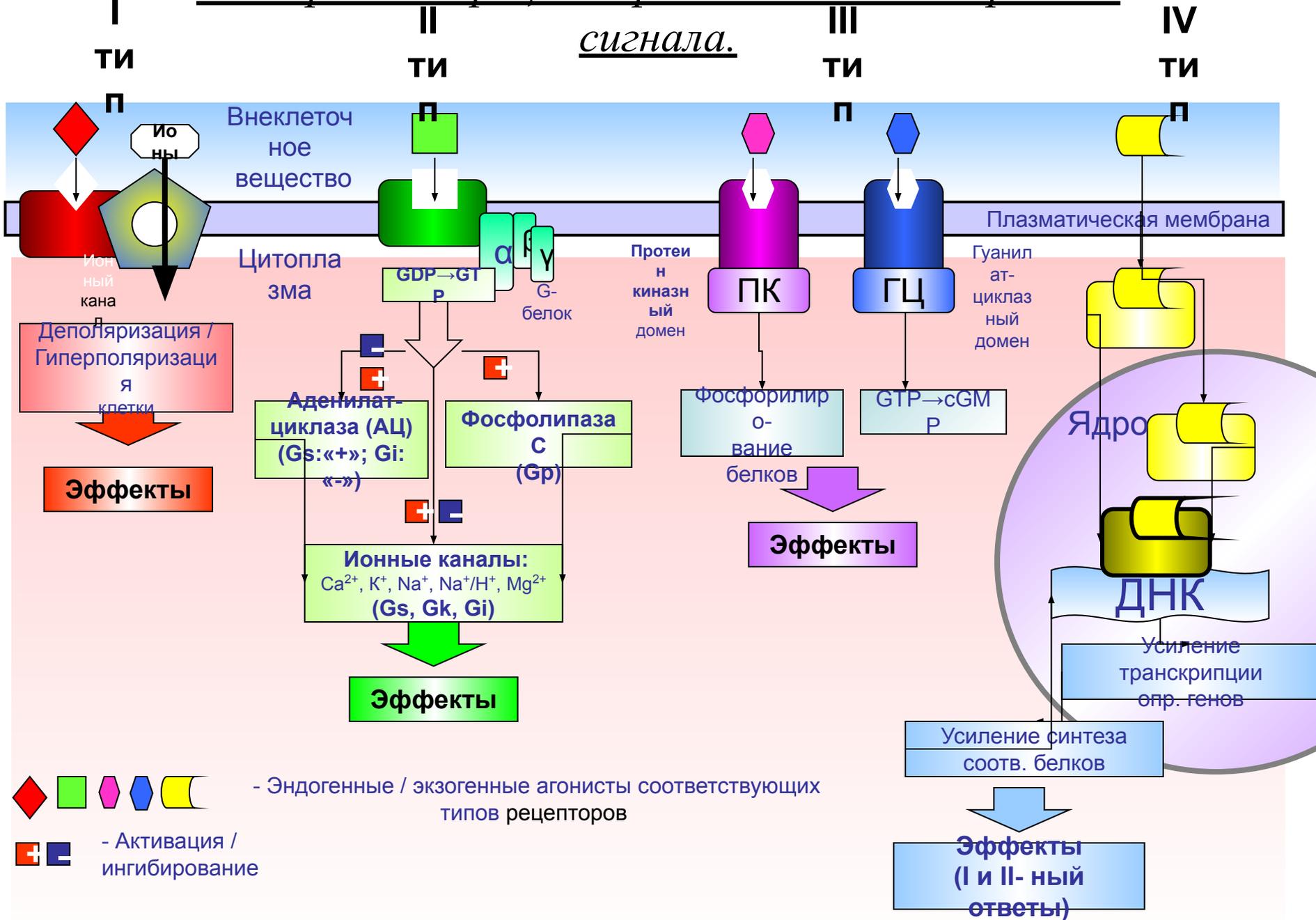
Возможные механизмы действия ЛС.

1.1. *Взаимодействие со специфическими рецепторами* (активные группировки макромолекул субстратов, с которыми взаимодействуют ЛС):

Изучены четыре типа рецепторов

- 1 тип.** Рецепторы, связанные с ионными каналами (н-холинорецептор, ГАМК-рецепторы и др.);
- 2 тип.** Рецепторы, сопряженные с G-белками (адренорецепторы, дофаминовые рецепторы и др.);
- 3 тип.** Рецепторы с тирозинкиназной активностью (рецепторы инсулина, предсердного Na-уретического пептида, факторов роста и др.);
- 4 тип.** Внутриклеточные рецепторы (рецепторы стероидных гормонов).

Четыре типа рецепторов: механизмы передачи сигнала.



Воздействие на рецепторы со знаком «плюс» □

Агонисты:

1. образование комплекса «ЛС+рецептор»
(при наличии аффинитета ЛС (от лат. affinis-родственный) к данному рецептору)
2. при наличии у ЛС «внутренней активности», т.е. способности вызывать соответствующие конформационные изменения рецептора,
например, открытие ионного канала □
требуемый фармакологический ответ
(например, никотин □ сужение сосудов □ повышение АД):
 - **НИКОТИН** – ЛС **агонист** холинорецепторов (холиномиметик, холинопозитивный препарат)

Воздействие на рецепторы со знаком «плюс»

Агонисты:

- **полные агонисты** – ЛС, вызывающее максимальный ответ (реакцию), который имеет прямую зависимость от количества занимаемых и активируемых ЛС рецепторов:

МОРФИН: > > **анальгезия** > > **эйфория** > >
угнетение дыхания

- **парциальные (частичные, неполные) агонисты** – вызывают меньшую (частичную) реакцию при оккупации всех рецепторов, чем полный агонист:

БУПРЕНОРФИН: >> **анальгезия** >> 0 **эйфория** >
> 0 угнетение дыхания

Воздействие на рецепторы со знаком «минус» □

Антагонисты:

- ▶ образование комплекса «ЛС+рецептор» (наличие аффинитета ЛС к данному рецептору)
- ▶ у ЛС данного класса **отсутствует** «внутренняя активность». Они не способны:
 - а. Активировать рецептор
 - б. Препятствуют его возбуждению эндогенными и/или экзогенными лигандами (**например, бензогексоний**: не активирует Н-холинорецептор - препятствует активации холинорецепторов **АЦХ** или **НИКОТИНОМ** на уровне симпатических ганглиев □ расширение сосудов □ снижение АД)
 - **БЕНЗОГЕКСОНИЙ** - ЛС **антагонист** холинорецепторов (холиноблокатор, холинонегативный препарат)

Воздействие на рецепторы со знаком «минус» □

Антагонисты:

- ☺ **Конкурентные антагонисты** – ЛС связь с рецептором носит обратимый характер и устраняется при повышении концентрации (дозы) соответствующего агониста. **Например**, эффект **атропина** может быть снят большими дозами **АЦХ**, либо эквивалентными дозами **ацеклидина**.
- ☺ **Неконкурентные (необратимые) антагонисты** связываются с рецептором необратимо или почти необратимо. **Например**, при передозировке **феноксипропаноламина** (используется для контроля над уровнем АД при феохромоцитоме) АД **нельзя повысить агонистами α -адренорецепторов, например мезатоном**. Необходимы ЛС, действующие на другие звенья регуляции сосудистого тонуса. (**например, ангитензинамид**).

Возможные механизмы действия ЛС (II).

1.2. Изменение активности ферментов: УГНЕТЕНИЕ

- Ингибиторы холинэстеразы (антихолинэстеразные ЛС), ингибиторы МАО, КОМТ и др.

АКТИВАЦИЯ

- Активаторы плазмина (фибринолитические средства – стрептокиназа)

1. Возможные механизмы действия ЛС (III).

1.3. Ингибирование (блокада) обратного интернейронального захвата моноаминов:

Ингибиторы обратного захвата Na и 5-НТ (трициклические антидепрессанты – **амитриптилин**; а *также других «насосных» систем* мембран (ингибиторы протонной помпы- **омепрозол** и др.).

1. Возможные механизмы действия ЛС (IV).

1.4. Физико-химическое воздействие на мембраны клеток (изменение транспорта ионов):

Некоторые антиаритмические средства - **новокаиномид**; противосудорожные средства - **карбамазепин**;

1. Возможные механизмы действия ЛС (V).

1.5. Прямое химическое взаимодействие:

Антацидные средства: натрия гидрокарбонат
(NaHCO_3)

2. Фармакологические эффекты ЛС:

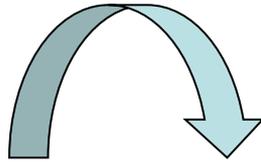
- **ОСНОВНЫЕ:** т.е. собственно фармакотерапевтические эффекты ЛС
- **НЕЖЕЛАТЕЛЬНЫЕ** (побочные эффекты).

Многие побочные эффекты часто обусловлены основным механизмом действия ЛС и проявляются при превышении **максимально допустимой дозы** ЛС: **разовой, суточной, курсовой** дозы).

В этом случае нежелательные эффекты хорошо прогнозируемы:

- **блокада β_1 –рецепторов сердца:**
 - + уменьшение работы сердца □ уменьшение потребности миокарда к кислороде □ профилактика приступов стенокардии при ИБС;
 - + + + □ провокация сердечной недостаточности .
- **блокада β_2 –рецепторов (bronхи, матка, сосуды):**
 - + проблемы у пациентов с бронхообструктивным синдромом, у беременных и т. д.

☺ *Повышение концентрации ЛС выше максимально допустимого диапазона, т.е. до токсического уровня возможно и при повторном (длительном) применении ЛС:*



материальная кумуляция - накопление ЛС в организме (например, сердечные гликозиды, барбитураты)

функциональная кумуляция – «накопление фармакологического эффекта» (например, этиловый спирт)

♣ **привыкание к эффекту ЛС (толерантность):**
используется в одной дозе в течение длительного срока - недели, месяцы. Эффективность ЛС при этом снижается:

- **особый случай толерантности –**

тахифилаксия, т.е. очень быстрое развитие толерантности, буквально при повторном введении препарата через 15-20 минут (**например**, симпатомиметик **эфедрин**; повторные инъекции **местного анестетика** во время эпидуральной анестезии и т.д.

Спасибо за
внимание,
успехов в
ФАРМАКОЛОГИИ

