

Лекция № 1

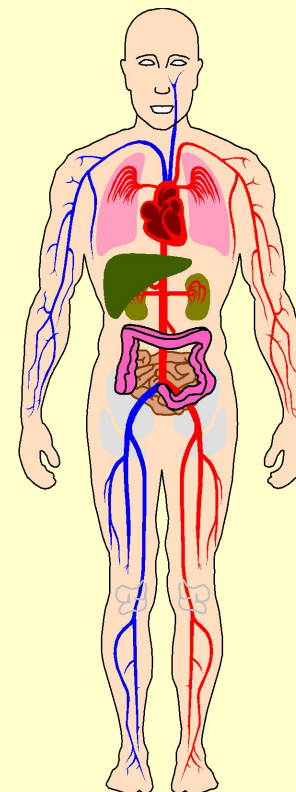
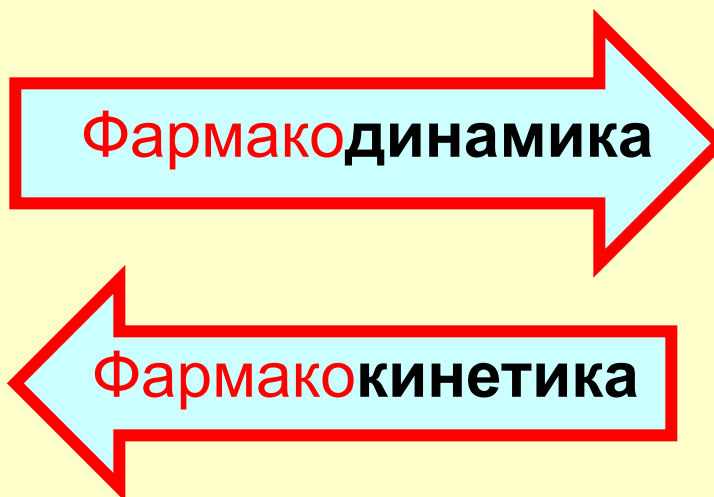
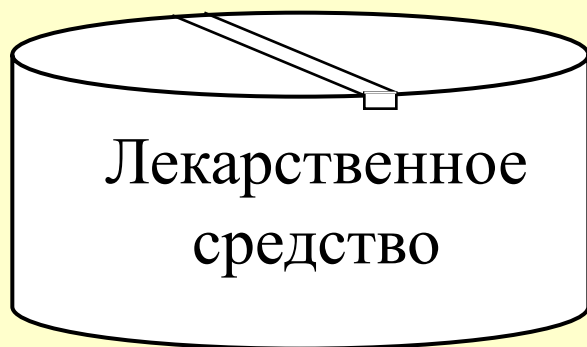
ВВЕДЕНИЕ В

ФАРМАКОЛОГИЮ

ФАРМАКОЛОГИЯ

(греч. *pharmakon* – лекарство, яд; и *logos* – учение)

- наука о **взаимодействии**
лекарств с биологическими объектами.



ЦЕЛИ фармакологии:

1. Создание новых лекарств и обоснование их рационального применения.



2. Изучение новых свойств уже известных лекарств.



Главные задачи (и проблемы) фармакологии

1. Получить достоверные данные о лекарстве.
2. Не подвергать испытуемых излишнему риску.



Фармакология, как предмет

3 семестра (в каждом семестре – 2-3 контрольных)
+ экзамен.

Экзамен – дневное отделение:

1 этап – Тест

2 этап – Билет



ЦЕЛИ ОБУЧЕНИЯ

(компетенции студента по окончании курса)

1. Самостоятельная работа с литературой.
2. Оценка информации о лекарствах.
3. Контроль рецептов и требований ЛПУ.
4. Консультация о применении препаратов.
5. Выбор и замена лекарственных средств.
6. Фармакологические эксперименты.

Требования кафедры к студентам

1. Систематическая **самоподготовка** к занятиям и контрольным:
 - **Учебник + Руководство + Рабочая тетрадь.**
 - **Лекции** кафедры (конспект)
 - **Справочная литература** (выдается на занятии), **Интернет.**
2. Обязательное и без опозданий **посещение** лекций и занятий.
3. На занятиях иметь - халат, «сменку», тетрадь, конспект, ручку.
4. Отсутствие академических задолженностей.

Терминология (язык фармакологии)

Лекарственное вещество (ЛВ, «субстанция») – химическое вещество для фармакотерапии, диагностики, фармакопрофилактики, предупреждения беременности и ведения родов.

Лекарственное средство (ЛС, «фармакологический агент») – ЛВ или комбинация ЛВ и других веществ любого производителя.

Лекарственный препарат (ЛП, «упаковка») – ЛС, зарегистрированное конкретным производителем в определенной лекарственной форме и дозе

Лекарство (drug) – устаревшее собирательное обозначение ЛВ, ЛС и ЛП.

Фармакотерапия и фармакопрофилактика - лечение или предупреждение заболеваний лекарственными препаратами

Механизм действия (первичная фармакологическая реакция) – способ взаимодействия лекарства с молекулярной мишенью.

Основное действие – эффект, ради которого применяется ЛП.

Побочное действие – все остальные эффекты, включая нежелательные.

Драг-дизайн – процесс создания ЛП

Бренд (оригинальный ЛП) – впервые предложенный, общеизвестный ЛП.

Генерик – воспроизведенный ЛП, обычно «биоэквивалентный» бренду.

МНН - международное непатентованное наименование ЛС (химическое).

ОТС / рецептурка / госпиталка – направления «оборота» ЛП.

Методы исследования «инструменты» фармакологии

1. Функциональные («Физиологические»)

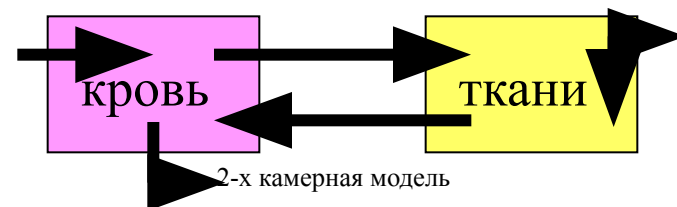


2. Структурные («Морфологические»)



На уровне молекул - химические
На уровне клеток – гисто-, микробиологические
На уровне органов и систем - анатомические
На уровне популяции – эпидемиологические
(фармакоэпидемиология)

3. Математические (статистика и моделирование)



История фармакологии

(когда, кто, что, где...)

до XIX века – «лекарь у постели больного»

6-7 тысяч лет до н.э. и ранее – операции трепанации и др. – мак, конопля и др.

2-3 тысячи лет до н.э. – появляются медицинские системы Древней Индии, Китая, Центральной Америки.

17 век до н.э. - первые систематизированные сведения о лекарствах в папирусе Эберса (Древний Египет)

1-е тысячелетие до н.э. – культ Асклепия – сына Апполона, ученика Хирона, отца Гигиены (Древняя Греция).

460-377 гг. до н.э. – Гиппократ «выводит медицину из храмов» (делает божественное занятие ремеслом).

372-287 до н.э. – Теофраст (Греция) описывает более 300 лекарственных растений.

1 век н.э. – Диоскорид (Греция) составляет "Materia medica" (синоним науки о лекарствах до 19 века).

980-1037 гг. – Ибн-Сина (Авиценна) составляет «Канон врачебного искусства» в 5 томах. Первые аптеки.

1493-1541 гг. – Парацельс (Теофраст Бомбаст фон Гогенгейм, Швейцария) – средства лечения ран.

16-18 вв. – в России сведения о лекарственных растениях записывают в "травниках" и "зелейниках".

1790-1810 г. – Ф.С.Ганеман («миллиграмматикус») – создание методологии фарм. эксперимента (Германия).

XIX-XX вв. – «врачи-экспериментаторы»

Середина 19 в. - начало 20 в. - начало экспериментальной фармакологии - Р. Бухгейм (г.Дерпт, Россия), Н.П.

Кравков, И.П.Павлов (ВМА, Россия) + О.Шмидеберг, Г.Мейер, В.Штрауб, К.Шмидт (Германия), А.Кешни, А.

Кларк (Великобритания), Д.Бове (Франция), К. Гейманс (Бельгия), О.Леви (Австрия) и др.

XX-XI вв. - производители (фарм. фирмы),

ОЛ, НИИ, вузы, лаборатории

Драг-дизайн, ICH - GLP, GCP.

Регуляция и контроль:
государство и потребители



2 РАЗДЕЛА Фармакологии

1. Общая фармакология

Изучает ОБЩИЕ вопросы взаимодействия ЛВ с «мишенями».

Разделы общей фармакологии:

- **Рецептура** (оформление и контроль) – первые 2 занятия.
- **Фармакокинетика** (судьба ЛС после попадания его в организм).
- **Фармакодинамика** (судьба организма после попадания в него ЛС).
- **Хронофармакология** (биоритмология и ЛС) - на 4 курсе.

2. Частная фармакология

Изучает ЧАСТНЫЕ вопросы взаимодействия **КОНКРЕТНЫХ** ЛВ с **КОНКРЕТНЫМИ** системами (нервной, дыхательной, сердечно-сосудистой, и т.д. – до «химиотерапии»).

ФАРМАКОЛОГИЯ

Медицинская

Ветеринарная, Агро...



1. Теоретическая
2. Экспериментальная
3. Клиническая
4. Фармакоэпидемиология

ФАРМАКОЛОГИЯ

- +**
- 1. Теоретическая**
 - 2. Экспериментальная**



ФУНДАМЕНТАЛЬНАЯ

(изучается на 3 и 4 курсах)

Качества «идеального» препарата



1. Эффективность:

- улучшает качество жизни;
- увеличивает продолжительность жизни.

2. Безопасность.

3. Доступность широким слоям населения.

4. Удобство при хранении и применении.

Этапы создания успешного ЛП

- 1 (2). **Анализ рынка** - выявление неудовлетворенной потребности у «OL» (ведущих авторитетных специалистов).
- 2 (1). **Скрининг патентов** (патентные «бреши», научно-промышленный шпионаж и др.)
3. **Драг-дизайн и опытное производство** - это уже товар
юридический и медицинский
4. **Доклинические** исследования
5. **Клинические** исследования. ← Самые долгие (>7 лет) и дорогие этапы.
6. ~~Регистрация, патентная защита~~ (обычно – на 20 лет).
7. **Launch (Ланч)** – пром.производство и **вывод на рынок**
8. **Promotion (Промоушн)** - продвижение ЛП на рынке

ФАЗЫ КЛИНИЧЕСКОГО ИССЛЕДОВАНИЯ

Phase I studies – Исследования I фазы

Первая стадия проверки нового ЛП на людях.

Обычно проводится на 10-30 здоровых добровольцах (без группы сравнения).

Клиника первой фазы в ММА – «Отдел внедрения новых лекарственных средств» клинического центра.

Phase II studies – Исследования II фазы

Обычно проводится на 30-300 пациентах (кроме «орфанных» ЛП – лекарств-«сирот», с меньшим числом пациентов)

с «монопатологией» - только с тем заболеванием, по которому предполагается использовать ЛП.

Обычно это randomised controlled trials – рандомизированные контролируемые испытания ЛП в сравнении с «плацебо» (если это возможно), или с «эталонным» препаратом.

ФАЗЫ КЛИНИЧЕСКОГО ИССЛЕДОВАНИЯ

Phase III studies – Исследования III фазы

Несколько тысяч «реальных» пациентов (разного возраста, пола, национальности и т.д.) с сочетанием различных заболеваний и т.п.

Изучаются все аспекты лечения.

Исследования III фазы обычно бывают «многоцентровыми» - их организуют в нескольких странах «CRO» (договорные исследовательские организации).

Phase IV studies – Исследования IV фазы

Пострегистрационные (маркетинговые) исследования.

Обычно являются формой рекламы с целью привлечения внимания конкретных врачей к новому ЛП.

Имеют ограниченную научную ценность (кроме оценки безопасности, и новых показаний).

НАЗВАНИЯ ЛЕКАРСТВЕННЫХ СРЕДСТВ

1. **Химическое название** - отражает состав и структуру ЛВ.
(например: 5-этил-5-фенилбарбитуровая кислота)
2. **Международное непатентованное название** (МНН, International Nonproprietary Name, INN, генерическое) - это название лекарственного вещества, рекомендованное ВОЗ, принятое для идентификации по принадлежности к определенной фармакологической группе и с целью избежать предвзятость и путаницу. Как правило, отражает химическое строение лекарственного вещества, например: ацетилсалициловая кислота.
3. **Патентованное коммерческое название** (Brand name). Оно присваивается фармацевтическими фирмами, производящими данный конкретный лекарственный препарат и может являться их коммерческой собственностью (торговой маркой), охраняемой патентом.

ФАРМАКОЛОГИЧЕСКАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА

1. Общая характеристика

Название

1. Брендовое (торговое)
2. Химическое рациональное
3. **МНН** (при его наличии)

Описание лекарственной формы

В соответствии с данными Фармакопейной статьи (ВФС) –

1. Внешний вид
2. Цвет (снаружи и на изломе)
3. Запах, Вкус, Растворимость - при необходимости

Состав

1. Перечень и количество ВСЕХ компонентов
2. Источник получения (если не индивидуальное хим.соединение)
3. Все constituents (любые растворы и ингаляционные формы)

Фармакологическая группа

1. **Групповая принадлежность по АТХ**
2. По химическому происхождению, механизму действия
3. Принадлежность к категориям - наркотические, психотропные, сильнодействующие, ядовитые.

2. Фармакологические свойства

Фармакодинамика

1. Фармакодинамические свойства ВСЕХ активных компонентов.
2. **Механизм** (первичная фармакологическая реакция) главного фармакологического (терапевтического) действия и возможных нежелательных эффектов.
3. Токсикологическая характеристика (включая тератогенность, мутагенность, канцерогенность и др.).
4. Зависимость особенностей действия (модальности) при различных формах и стадиях течения болезни, от возраста, пола, у беременных, кормящих, при нарушениях функций различных органов (ЖКТ, ССС, печени, почек, др.)

Фармакокинетика

1. Всасывание (тип, характер, скорость, полнота).
2. Распределение (связывание, накопление, проникновение).
3. Метаболизм (место, скорость и степень метаболизма, активность метаболитов, AUC, C_{max}, T_{max}, T_{1/2}).
4. Выведение (пути, характер экскрета, скорость, кумуляция).

3. Показания к применению

1. Перечень КОНКРЕТНЫХ заболеваний, синдромов и симптомов по МКБ-Х
2. Возможность применения у детей (с указанием возраста), у людей пожилого возраста, беременных и кормящих.

4. Способ применения и дозы

Для каждого пути введения –

1. Разовая доза (желательно - из расчета на площадь поверхности тела или массу тела пациента)
2. Кратность использования
3. Продолжительность интервалов между повторными приемами (введениями)
4. Суточная доза
5. Продолжительность курса лечения
6. Возможность повторных курсов лечения и длительность перерывов между ними
7. Максимальная разовая доза
8. Максимальная суточная доза
9. Возрастные дозы (для детей)
0. Способы подготовки препарата к использованию

5. Побочное действие

1. ВСЕ возможные нежелательные явления и осложнения, которые можно прогнозировать на основании токсикологических экспериментов
2. Возможность индивидуальной непереносимости, повышенной чувствительности, изменение эффективности при многократном применении

6. Противопоказания

1. Абсолютные - перечень КОНКРЕТНЫХ заболеваний, синдромов и симптомов по МКБ-Х при которых применение нежелательно или противопоказано.
2. Относительные – случаи, когда показания ограничены

7. Взаимодействие с другими лекарственными препаратами

1. Сведения о возможных отрицательных формах взаимодействия
2. Фармацевтические взаимодействия
3. Фармакологические – динамические и кинетические взаимодействия.

8. Передозировка

1. Предполагаемые признаки острого и хронического отравления
2. Методы оказания помощи
3. Способы предупреждения отравлений

9. Особые указания

1. Наличие возможных фармакогенетических, профессиональных, хронофармакологических факторов
2. Возможность отрицательного влияния на выполнение потенциально опасных видов деятельности

10. Форма выпуска

1. Вид лекарственной формы (по имеющимся прототипам)
2. Дозировка (количество в одной единице формы, количество формы, число доз).
3. Упаковка (первичная, вторичная, третичная). Для препаратов, предназначенных для КИ – маркировка «для клинических испытаний»

11. Условия хранения

1. Указание на принадлежность к категориям - наркотические, психотропные, сильнодействующие, ядовитые – со ссылкой на особые условия хранения.
2. Условия окружающей среды для хранения в течение срока годности – по проекту НТД (ВФС, НД и др.)
3. Очевидные признаки утраты качества (для растворов, кровезаменителей и др.)
4. Указание «Хранить в местах, не доступных для детей» - отдельной строкой.

12. Срок годности

1. Указание на упаковке – «Дата изготовления - ...»
2. Указание на упаковке - «Срок годности – до...»
3. Указание «Не должно применяться по истечении срока годности» - отдельной строкой.

13. Организация-разработчик (производитель)

1. Название организации
2. Точный адрес
3. Подпись ответственного составителя и руководителя
4. Печать организации

Классификации ЛС

1. **Алфавитные** (на русском - от «А» до «Я» или иных языках)
2. **Химические** (производные... + химическая структура)
3. **Фармакологические** («смешанные», для самых разных потребителей информации – врач, провизор, разработчик..) –

РАЗРЯД – КЛАСС – ГРУППА - ПОДГРУППА

1. **М.Д.Машковского**
2. **АТС-классификация** («Анатомо-Терапевтически-Химическая», «ВОЗовская», «Скандинавская»)
4. **Фармакотерапевтические** (для врача – средства лечения...)
5. **Классификация CAS** (Chemical Abstracts Service - индексы)

Современная фармакотерапия:

- **высокоактивная** («агрессивная», но много ОТС)
 - **рыночная** (доходность аптек, промоушн, закупки, др.)
 - **обезличенная** (официальная, «перегрузка» MR)
 - **комбинированная** (поли -терапия, -прагмазия)
- сопровождается высоким риском НПР.**

Поэтому -
закономерно
растет интерес к
вопросам
безопасности.

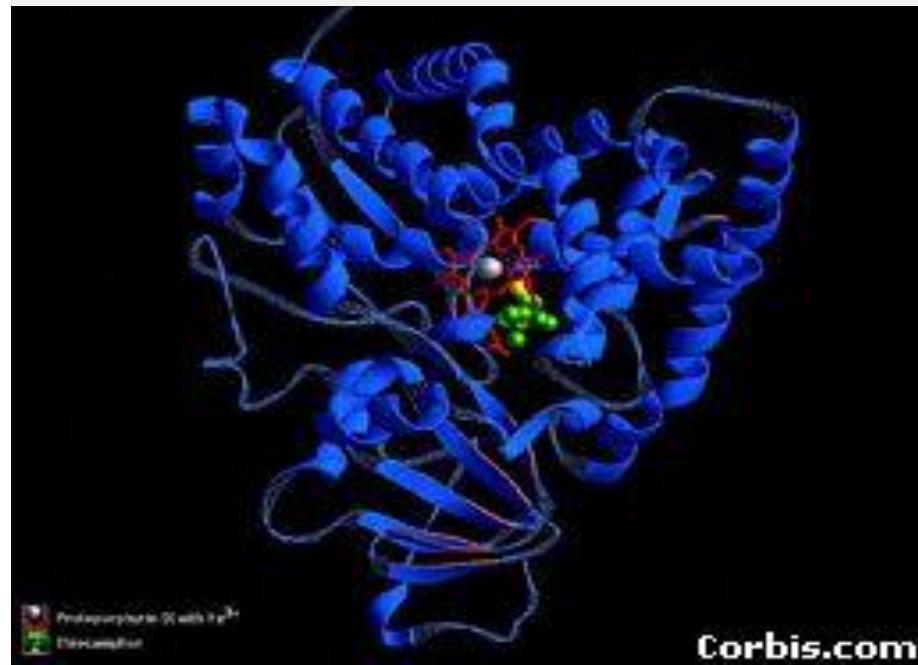
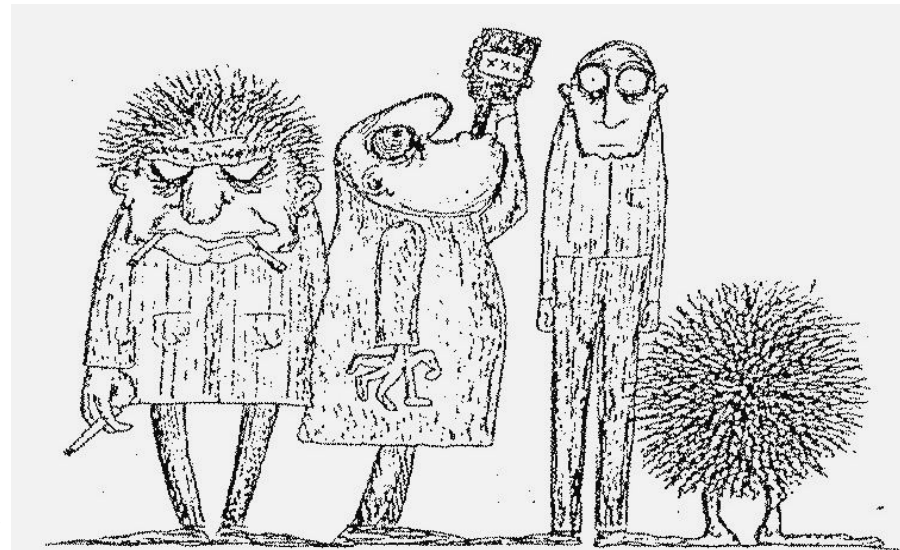


Почему сложен прогноз эффекта лечения и риска НЯ?

Фармакокинетика ЛС у разных пациентов может существенно отличаться:

Основные ферменты биотрансформации ЛС – 50 изоферментов цитохрома P-450.

Локализация - гепатоциты, энтероциты, эпителий почечных канальцев.



Безопасность ЛП должна изучаться на всех этапах его «жизни» на рынке так как одно только официальное разрешение на его применение НЕ ЯВЛЯЕТСЯ ГАРАНТИЕЙ ЕГО БЕЗОПАСНОСТИ



ДКИ (вероятность предсказания переносимости человеком – 65-70%)
КИ (выявляют риск НПР > 1%)
Постмаркетинговые КИ
(выявляют риск НПР > 0,02%)

Достижима и оправдана ли абсолютная безопасность ЛС ?



Это «идеал», к которому мы будем стремиться **БЕСКОНЕЧНО**

«Любое вещество, способное оказать терапевтическое воздействие, также может вызывать нежелательные эффекты»

I. Edwards, J. Aronson. Lancet 2000; 356: 1255-9

Пока мы можем только определить степень риска и уменьшить вероятность наступления некоторых НПР.

Реальная цель системы КБ ЛС

это снижение заболеваемости и смертности, вызываемых ЛС.

«Удачных, нужных лекарств куда больше, чем неудачных. На каждую неудачу не меньше сотни удач.

И в выигрыше не одни лишь фармацевтические компании.

Главный выигрыш достается людям – тем, кто получает здоровье вместо болезни, жизнь, а не смерть»

А. Хейли
«Сильнодействующее лекарство»

Спасибо за внимание !

