

# Введение в фармакологию



**Фармакология** (от греч. pharmakon — лекарство, яд; и logos — учение) наука о взаимодействии лекарственных веществ и организма.

**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

# Методы исследования «инструменты» фармакологии

## 1. Функциональные («Физиологические»)



## 2. Структурные («Морфологические»)

На уровне молекул - химические

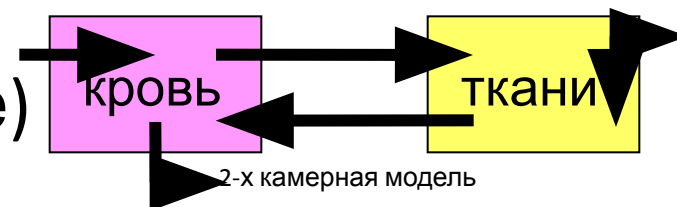


На уровне клеток – гисто-, микробиологические

На уровне органов и систем - анатомические

На уровне популяции – эпидемиологические  
(фармакоэпидемиология)

## 3. Математические (статистика и моделирование)



# Фармакология

## древности



Гиппократ

Первая систематизация имеющегося опыта лечения больных лекарственными средствами была сделана в IV веке до нашей эры, когда древнегреческий врач и мыслитель Гиппократ (460-377 гг. до н. э.) собрал воедино медицинские наблюдения и сделал попытку дать им философское обоснование. Так как Гиппократ не был сторонником широкого применения лекарственных средств, он рекомендовал лишь логически оправданное применение простых и эффективных средств. Он собрал разрозненные сведения о лекарственных веществах и описал 236 растений, применяемых с лечебной целью в то время.



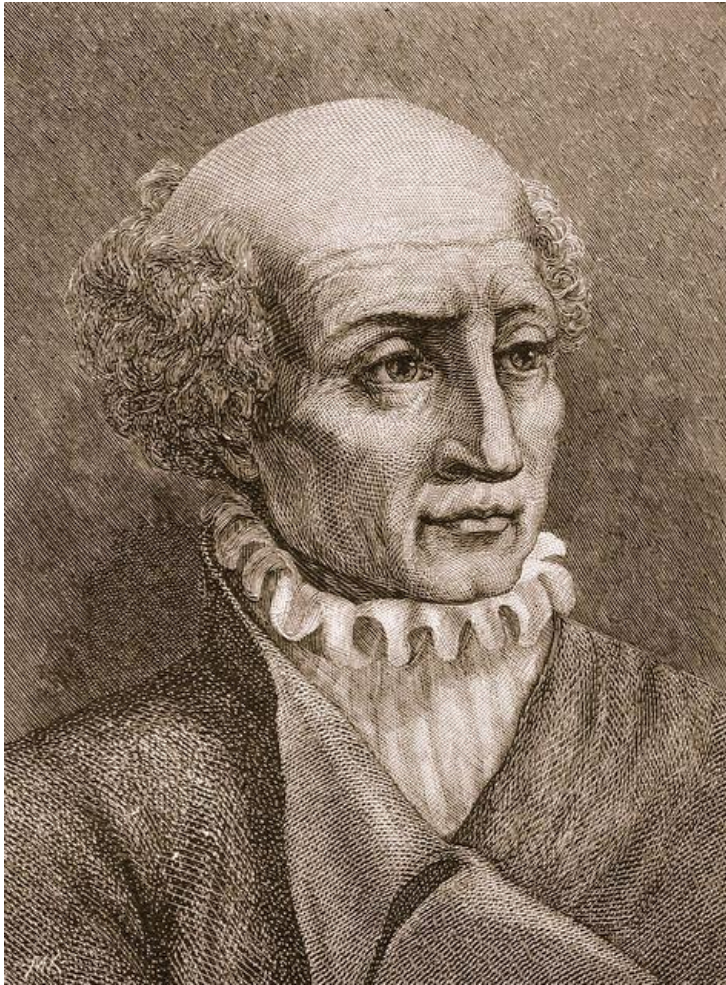
**Клавдий Гален**

Учение Гиппократов наиболее полно развил К. Гален (131- 201). Римский фармаколог, физиолог и анатом К. Гален впервые установил, что растения, кроме главных действующих начал, содержат балластные вещества, от которых надо избавляться путем приготовления настоев, настоек, отваров и других форм. В честь ученого эти формы сейчас называют

Большое влияние на развитие медицины вообще и лекарствоведения в частности оказал таджикский врач Авиценна (Абу Али ибн Сина), живший в конце X и начале XI в. В его пятитомном сочинении Медицинский канон приводятся данные о 764 лекарственных средствах и обобщены теоретические основы врачебного искусства и лекарствоведения IX и X вв, причем вторая книга "Канона" посвящена изучению простых лекарственных средств с точки зрения практического врача.



**Авиценна**



В эпоху Возрождения прогрессивное значение для развития лекарственной терапии имела врачебная химия. Одним из представителей ее был Парацельс (1493-1541). Он предложил использовать для лечения соединения ртути, железа, сурьмы, серы, мышьяка и широко применял химию для составления новых лекарств. Как основоположник химико-виталистического направления в лекарствоведении Парацельс полагал, что все лекарства обладают особой силой, данной богом

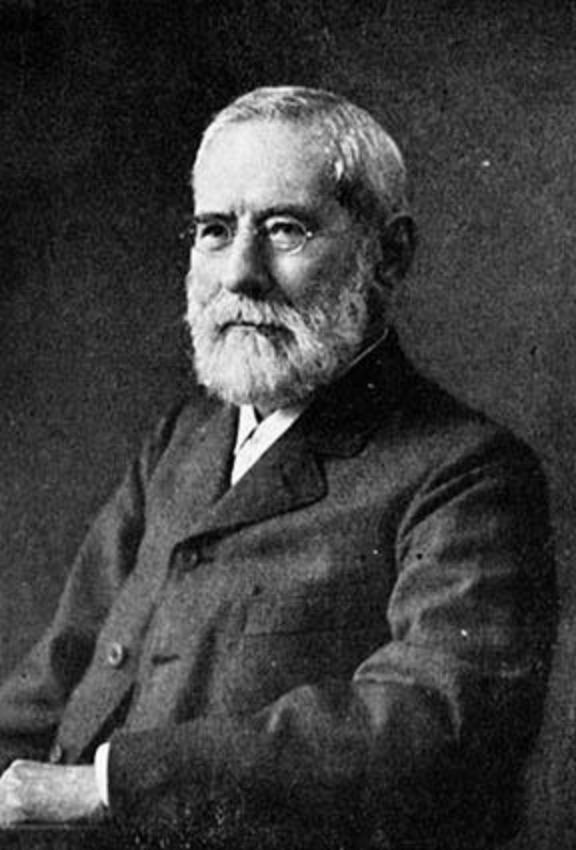


Фармакология  
Современная  
фармакология  
Нового времени  
как отрасль

науки  
сформировалась  
в сравнительно  
недавно; она  
развилась  
благодаря  
экспериментам  
на животных,







Ученик Бухгейма - Освальд Шмидеберг, назначенный в 1872 году заведующим первой из когда-либо созданных кафедр фармакологии в Страсбургском университете (Германия), считается основателем современной экспериментальной фармакологии.

**Фармакопеи** – руководства по фармакологии. Первая создана в Америке в 1820 г. В настоящее время состоит из 4-х частей:

1 том – рецептурные препараты.

2 том – безрецептурные препараты.

3 том – стандарты лекарственных средств.

4 том – основные фармакопейные статьи.

1765 г. – первая российская военная фармакопея (на латинском языке).

1778 г. – первая гражданская фармакопея (на латинском языке).

1847 г. – первая экспериментальная лаборатория в России (Юрьев).

# *Отечественная фармакология*



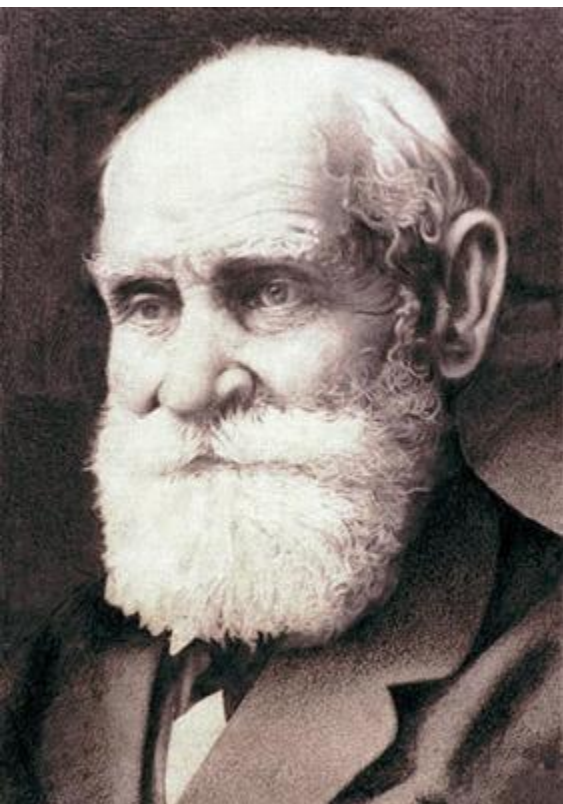
Основоположником  
Российской  
фармакологии  
является Николай  
Павлович Кравков  
(1865-1924), автор  
первого средства для  
внутривенного наркоза  
(гедонал) и идеи  
комбинированного  
наркоза

Кравков создал школу фармакологов, и его ученики работают в медицинских вузах страны. Он разработал и предложил для применения на практике много оригинальных методов исследований (работа с изолированными органами и др.), использовал для наркоза сочетание ингаляционных с неингаляционными наркотиками, создал учение о фазах действия веществ в организме, изучил и применил на практике много новых лечебных препаратов.



Боткин С.  
П.

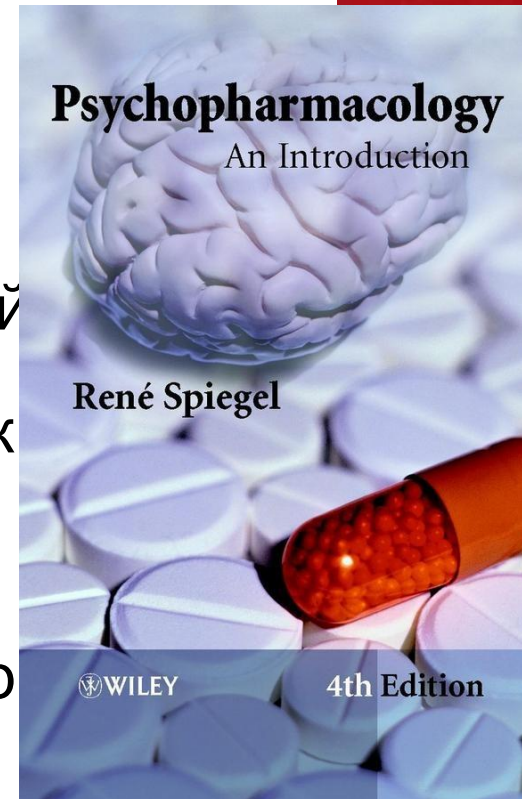
Исследования, проведенные в лаборатории Боткина, положили начало экспериментальной фармакологии в русской медицине. Эта лаборатория была зародышем крупнейшего научно-исследовательского медицинского учреждения — Института экспериментальной медицины. Сам же Боткин изучал препараты



И. П. Павлов (1849-1936) внес многое в развитие экспериментальной фармакологии. И. П. Павлов за время работы заведующим лабораторией экспериментальной фармакологии (1880-1890) и заведующим кафедрой фармакологии (1890-1895). Выполнил ряд работ по фармакологии пищеварения, сердечнососудистой и центральной нервной системы. К числу данных работ следует отнести: влияние щелочей, кислот, алкоголя, каломеля и горечей на желудочно-кишечный тракт; действие горчицы, ландыша, строфанта и атропина на сердечно-сосудистую систему; влияние бромидов, кофеина, камфоры, алкоголя и наркотиков на центральную нервную систему.

# Развитие фармакологии

Фармакология - наука бурно прогрессирующая. Прогресс в области лекарствоведения и фармакологии в целом привел к тому, что в последнее время выделился и обособился ряд самостоятельных научных дисциплин и направлений. Синтез отдельных веществ, затем групп соединений создал предпосылки к выделению отдельных направлений лекарственной терапии и профилактики, таких, например, как радиационная фармакология, иммунофармакология, психофармакология, педиатрическая фармакология и др.



# Фармакологическое

**Цель : Исследование** определения не только терапевтической эффективности препарата и его влияния на системы организма, но и возможных побочных реакций, связанных с фармакологической активностью.

**Задачи:** доказать эффективность, активность и безопасность лекарственного средства.

## **Этапы:**

1) Доклиническое исследование (на лабораторных тест-системах)

2) Клиническое исследование (на здоровых добровольцах и пациентах, 4 фазы )



# ФАЗЫ КЛИНИЧЕСКОГО ИССЛЕДОВАНИЯ

## **Фаза I**

Первые испытания лекарственного средства на людях, обычно на здоровых добровольцах (не менее 10). Эти исследования часто называют клиническими фармакологическими испытаниями, так как они спланированы таким образом, чтобы установить переносимость, безопасность, наличие терапевтического действия, фармакокинетические и фармакодинамические характеристики, а иногда и первоначальные показатели эффективности при испытаниях на людях.

## **Фаза II**

Во второй фазе оцениваются эффективность и безопасность препарата у пациента с конкретным заболеванием. Обычно это плацебо-контролируемые исследования. Иногда II Фазу клинических исследований разделяют на фазы IIa и IIb. Целями II Фазы являются оценка краткосрочной безопасности лекарственного средства (IIa), а также доказательство эффективности лекарственного средства и определение терапевтического уровня дозирования при испытании на группе пациентов (IIb).

# ФАЗЫ КЛИНИЧЕСКОГО ИССЛЕДОВАНИЯ

## **Фаза III**

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).

## **Фаза IV**

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.

# Пути введения лекарственных веществ организм

## **Энтеральные (через ЖКТ) пути :**

1. Преорально
2. Сублингвально
3. Букально
3. Ректально

## **Парентерально (минуя ЖКТ) пути :**

1. Подкожно
2. Внутривенно
3. Внутриартериально
4. внутрикостно
5. в спинномозговой канал
6. Прочие (в полости, ингаляционно, на кожу, на слизистые)

# Основные способы проникновения веществ через клеточную мембрану.

**Пассивная диффузия** – по градиенту концентрации, от большей к меньшей. Молекулы электронейтральные, без затрат энергии. Н-Р: дигитоксин. Липофильные неполярные вещества.

**Облегченная диффузия** – по градиенту концентрации, но при участии специфических транспортных систем. Гидрофильные полярные соединения. Н-р: глюкоза.

**Фильтрация** – низкомолекулярные гидрофильные молекулы через поры клеточных мембран.

**Активный транспорт** – с помощью специфических переносчиков, с затратой энергии, и не зависит от градиента концентрации. Н-р: АК, железо, водорастворимые витамины. Характеризуется избирательностью и насыщенностью.

**Пиноцитоз** (pino-пью) – инвагинация мембраны с образованием вакуоли. Так всасываются высокомолекулярные полимеры, полипептиды, витамин В12.

# 2 РАЗДЕЛА Фармакологии

## 1. **Общая фармакология**

Изучает ОБЩИЕ вопросы взаимодействия ЛВ с «мишенями».

Разделы общей фармакологии:

- **Рецептура** (оформление и контроль)
- **Фармакокинетика** (судьба ЛС после попадания его в организм).
- **Фармакодинамика** (судьба организма после попадания в него ЛС).
- **Хронофармакология** (биоритмология и ЛС)

## 2. **Частная фармакология**

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

**Фармакокинетика** (kineo – двигать) – что происходит с лекарством в организме, как оно всасывается, трансформируется, как выводится. Всасывание, распределение, депонирование, метаболизм (биотрансформация), выведение.

**Абсорбция** - процесс всасывания вещества при его внесосудистом введении (чаще всего - в ЖКТ).

**Биодоступность** (обозначают буквой F) - количество действующего вещества, содержащегося во вводимом препарате, которое попадает в системный кровоток в неизменном виде.

**Биотрансформация** – это комплекс физико-химических и биохимических превращений лекарственных средств, в процессе которых образуются метаболиты (водорастворимые вещества), легковыводящиеся из организма. Выделяют два типа метаболизма: несинтетический и синтетический. Несинтетические реакции метаболизма лекарств разделяют на катализируемые ферментами (микросомальные) и катализируемые ферментами другой локализации (немикросомальные).

**Клиренс** – характеризует способность организма к элиминации ЛВ (к очищению организма). Этот показатель отражает объем плазмы крови, который очищается от ЛВ за единицу времени.

**Ферменты 1 фазы метаболизма** - семейство цитохрома Р450(СУР – микросомальные ферменты печени, участвуют в окислительно-восстановительных реакциях)

**Ферменты 2 фазы метаболизма** – вещества которые участвуют в присоединение крупной химической группы(реакции глюкуронидации, сульфатирования, ацетилирования, метилирования)

**Период полувыведения** — время, необходимое для очищения плазмы крови от лекарственного вещества на 50%.

**Кажущийся (мнимый) объем распределения** — объём жидкости, необходимый для растворения введенного лекарственного средства до концентрации, обнаруживаемой в крови в момент исследования

**Элиминация** — удаление лекарственного вещества из организма путем как биотрансформации.



# ***Выведение (экскреция) лекарственных веществ из организма***

**Лекарственные вещества и их метаболиты выводятся из организма различными путями :**

- через почки;
- через печень (с желчными кислотами);
- через кишечник с калом;
- через легкие;
- через кожу;
- с молоком матери;
- через слюнные, сальные, потовые железы.

# Явления, возникающие при повторном введении.

**Кумуляция** (позднелат. *cumulatio* накопление, увеличение) — усиление действия лекарственных средств и ядов при их повторных введениях в одних и тех же дозах.

**Под материальной кумуляцией** подразумевают накопление действующего вещества в организме, что подтверждается прямым измерением его концентраций в крови и тканях. Материальная кумуляция характерна для веществ, которые медленно метаболизируются и недостаточно полно выводятся из организма.

**Функциональная кумуляция** в большей степени свойственна веществам, влияющим на деятельность ЦНС и свидетельствует о высокой чувствительности организма к таким веществам. Классическим примером функциональной кумуляции является нарушение психики и изменение личности при хроническом алкоголизме и наркоманиях.

**Пристрастие** характеризуется изменением поведения, когда нормальная жизнедеятельность не возможна без приема психотропных средств, вызывающих эйфорию (греч. eu – хорошо, phero – переношу). При пристрастии появляется непреодолимое стремление к повторному употреблению средств с наркотическим действием для получения эйфории, либо уменьшения психического или физического дискомфорта, возникающего вследствие лишения наркотиков.

**Тахифилаксия** (греч. tachys – быстрый, phylaxis – бдительность, охрана) представляет собой быстрое, в течение нескольких часов, привыкание к лекарствам. Она чаще всего обусловлена истощением ресурсов медиатора в синаптических окончаниях. Непрямой адреномиметик эфедрин вытесняет норадреналин из гранул в адренергических синапсах и тормозит его нейрональный захват, в итоге происходит опустошение гранул с ослаблением гипертензивного влияния.

**Привыкание(толерантность)** представляет собой уменьшение фармакологических эффектов при повторном приеме лекарств. Для получения терапевтического действия необходимо повышение дозы. Так, доза транквилизатора сибазона, оказывающая противотревожное влияние, обычно составляет 5-10 мг/день, на фоне привыкания она возрастает до 1000 мг/день. Привыкание может возникать одновременно к разным эффектам лекарственных средств. При длительном приеме фенобарбитала наступает привыкание к снотворному действию при сохранении противосудорожного влияния; терапия транквилизаторами сопровождается ослаблением миорелаксирующего эффекта, в то время как противотревожное действие не изменяется.

**Лекарственная зависимость** — синдром, развивающийся при употреблении психотропных веществ; характеризуется патологической потребностью в приеме таких веществ для того, чтобы избежать развития абстиненции или психических нарушений и состояния дискомфорта, возникающих при прекращении их приема либо при введении антагонистов этих веществ.

**Лекарственная болезнь(сенсibilизация)** — проявление повышенной чувствительности к лекарственным препаратам или индивидуальной непереносимости лекарственных средств. Различают две формы лекарственной болезни:

- 1) *лекарственная аллергия*— основная, наиболее распространенная форма; при этом либо само лекарство, либо продукты его превращения связываются с сывороточными или тканевыми белками организма и образуют полноценный антиген, вызывающий образование аллергических антител;
- 2) *идиосинкразия*, развивается вследствие генетически обусловленных дефектов ферментов, метаболизирующих введенное лекарственное средство. Нередко этот ферментный дефект способствует развитию и аллергической реакции. От лекарственной болезни следует отличать другие типы реакций, вызываемых лекарственными препаратами (токсическое действие в связи с передозировкой, побочное действие лечебного препарата, например кандидамикозы у больных, получавших антибиотики).

**Терапевтическая доза** (от латинского «*therapeutica*» — лечебная) — доза лекарственного средства, вызывающая нужный терапевтический эффект.

**Насыщающая доза - доза**, с помощью которой удаётся создать в тканях необходимую концентрацию ЛС (например, при лечении амиодароном, сердечными гликозидами).

**Поддерживающая доза** — доза, с помощью которой можно поддерживать плазменную и тканевую концентрацию ЛС, восполняя убыль препарата в процессе элиминации (например, дигитализация).

**Ударная доза** — доза, позволяющая создать оптимальные концентрации препарата, необходимые для его конкуренции с определенным эндогенным субстратом (например, ударная доза сульфаниламидов, необходимая для конкуренции с парааминобензойной кислотой (ПАБК) за место в структуре молекулы фолиевой кислоты на этапе ее синтеза).



**Фармакодинамика** - раздел клинической фармакологии, изучающий механизмы действия, характер, силу и длительность фармакологических эффектов ЛС, используемых в клинической практике.

### **Пути воздействия ЛС на организм человека**

Большинство ЛС, связываясь с рецепторами или другими молекулами-мишенями, образуют комплекс «ЛС-рецептор», при этом происходит запуск определённых физиологических или биохимических процессов (или количественное их изменение) в организме человека. В таком случае говорят о прямом действии ЛС. Структура ЛС прямого действия, как правило, аналогична строению эндогенного медиатора (однако при взаимодействии ЛС и медиатора с рецептором нередко регистрируют различные эффекты).

## Группы лекарственных средств

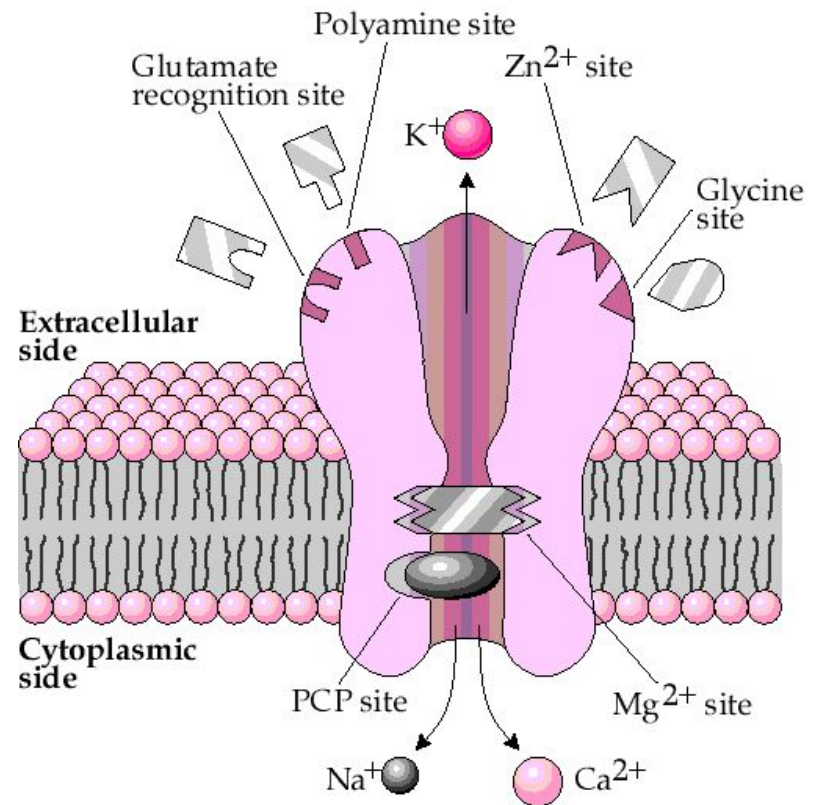
Для удобства примем величину эффекта эндогенного медиатора, связывающегося с рецептором, равной единице. Существует классификация ЛС, созданная на основе данного предположения.

- Агонисты - ЛС, связывающиеся с теми же рецепторами, что и эндогенные медиаторы. Агонисты производят эффект, равный единице (или больше единицы).
- Антагонисты - ЛС, соединяющиеся с теми же рецепторами, что и эндогенные медиаторы; не оказывают никакого действия (в таком случае говорят о «нулевом эффекте»).
- Частичные агонисты или агонисты-антагонисты - ЛС, связывающиеся с тем же рецепторами, что и эндогенные медиаторы. Эффект, регистрируемый при взаимодействии частичного агониста с рецептором, всегда больше нуля, но меньше единицы.

Все естественные медиаторы - агонисты своих рецепторов.

Нередко отмечают опосредованное действие, заключающееся в изменении активности молекул-мишеней под влиянием ЛС (воздействует таким образом на различные метаболические процессы).

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



# Типичная схема работы рецепторов включает четыре этапа.

- Связывание ЛС с рецептором, расположенным на клеточной поверхности (или внутриклеточно).
- Образование комплекса ЛС-рецептор и, следовательно, изменение конформации рецептора.
- Передача сигнала от комплекса ЛС-рецептор к клетке через различные эффекторные системы, многократно усиливающие и интерпретирующие этот сигнал.
- Клеточный ответ (быстрый и отсроченный).

# Рецепторы

Различают по способу передачи:

- 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.

Ионные каналы (I тип)	N-холинорецептор	Деполаризация или гиперполяризация клетки вследствие открытия ионного канала внутри рецептора-канала. Так, связывание ацетилхолина с N-холинорецептором мышечного волокна приводит к открытию натриевого канала рецептора и деполаризации мышечного волокна, что обуславливает его сокращение
Рецепторы, сопряжённые с G-белками (II тип)	β-Адренорецепторы Рецепторы тиреотропного гормона Рецепторы адreno-кортикотропного гормона Рецепторы лuteинизирующего гормона Рецепторы паратгормона (костная ткань) Рецепторы вазопрессина (почки) Рецепторы глюкоагона (жировая ткань)	Аденилатциклазный путь: активация аденилатциклазы (G <sub>s</sub> -белок) и ингибирование аденилатциклазы (G <sub>i</sub> -белок)
	α <sub>1</sub> -Адренорецепторы Мускариновые (m <sub>1</sub> и m <sub>2</sub> ) рецепторы Серотониновые 5-HT <sub>2</sub> -рецепторы Рецепторы ангиотензина Рецепторы вазопрессина (печень)	Прямое воздействие G-белков на ионные каналы или «обменники»: кальциевые каналы; калиевые каналы; натрисво-водородный «обменник»; магниевый транспортёр  Фосфоинозитидный путь: «классический» фосфоинозитидный путь; фосфоинозитидный путь с активацией фосфолипазы A <sub>2</sub>
Рецепторы, обладающие тирозинкиназной активностью (III тип)	Предсердный натрийуретический рецептор	Активация рецепторной гуанилатциклазы
	Инсулиновый рецептор	Активация рецепторной тирозиновой протеинкиназы
Внутриклеточные рецепторы (IV тип)		Соединение рецептора с гормоном или ЛС и его активация вызывает повышение сродства к определённым участкам ДНК; при этом происходит связывание с этими участками ДНК и модификация активности соответствующих генов

«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 !**

