

Общая фармакология

Введение в фармакологию

- **ФАРМАКОЛОГИЯ** - наука о взаимодействии лекарственных веществ с организмом и о путях изыскания новых лекарственных средств.

Новые лекарственные

средства

- Минеральные соединения (магния сульфат, натрия сульфат).
- Ткани и органы животных (инсулин, препараты гормонов щитовидной железы, ферментные препараты, препараты, регулирующие пищеварение).
- Растения (сердечные гликозиды, морфин, резерпин).
- Микроорганизмы (антибиотики: пенициллины, цефалоспорины, макролиды и др.). В 40-х годах XX века была впервые разработана технология получения антибиотиков из почвенных грибов.
- С 80-х годов XX века разработана технология получения лекарственных средств методом генной инженерии (человеческие инсулины).
- Химический синтез (сульфаниламиды, парацетамол, кислота вальпроевая, новокаин, кислота ацетилсалициловая). С середины XIX века лекарственные вещества активно стали получать химическим путем. Большинство современных препаратов.

Химический синтез лекарственных веществ

- Эмпирический путь: скрининг, случайные находки
- Направленный синтез: воспроизведение структуры эндогенных веществ, химическая модификация известных молекул
- Целенаправленный синтез (рациональный дизайн химического соединения), основанный на понимании зависимости «химическая структура - фармакологическое действие»

Доклинические испытания

- субстанция исследуется на острую и хроническую токсичность;
- исследуется также ее влияние на репродуктивную функцию;
- субстанция исследуется на эмбриотоксичность и тератогенность;
- канцерогенность;
- мутагенность

Доклинические испытания

- На животных в соответствии со стандартами GLP.
- В ходе этих исследований определяют среднюю эффективную дозу (ED_{50} - доза, которая вызывает эффект у 50% животных) и среднюю летальную дозу (LD_{50} — доза, которая вызывает гибель 50% животных).

Клинические испытания

- На основе системы международных правил GCP (Качественная клиническая практика)
- Правила GCP - это свод положений, в соответствии с которыми планируются и проводятся клинические испытания, а также анализируются и обобщаются их результаты.
- При следовании этим правилам полученные результаты действительно отражают реальность, а пациенты не подвергаются необоснованному риску, соблюдаются их права и конфиденциальность личной информации.
- GCP – гарант получения достоверных научных данных и благополучия участников медицинских исследований

Клинические испытания

- I фаза
- II фаза
- III фаза
- IV фаза

I фаза клинических испытаний

- Проводится с участием небольшого числа добровольцев (от 4 до 24 человек). Каждое исследование проводится в одном центре, длится от нескольких дней до нескольких недель.
- Обычно к I фазе относятся фармакодинамические и фармакокинетические исследования.
- В ходе испытаний I фазы исследуют:
 - фармакодинамику и фармакокинетику одной дозы и множественных доз при разных путях введения;
 - биодоступность;
 - метаболизм активной субстанции;
 - влияние возраста, пола, пищи, функции печени и почек на фармакокинетику и фармакодинамику активной субстанции;
 - взаимодействие активной субстанции с другими лекарственными средствами.
- В ходе I фазы получают предварительные данные о безопасности препарата и дают первое описание его фармакокинетики и фармакодинамики у человека.

II фаза клинических испытаний

- предназначена для оценки эффективности активной субстанции (лекарственного вещества) у больных с профильным заболеванием, а также для выявления отрицательных побочных явлений, связанных с применением препарата.
- Исследования II фазы проводят под очень строгим контролем и наблюдением на больных в группе 100—200 человек
- Определить уровень дозирования и схему приёма препарата

III фаза клинических испытаний

- представляет собой многоцентровые расширенные исследования
- подтвердить предварительно оценённые в ходе фазы II безопасность и эффективность препарата для определённого показания в определённой популяции.
- Проводится сопоставление с другими препаратами этой группы.
- Эти исследования обычно охватывают от нескольких сотен до нескольких тысяч человек (в среднем 1000— 3000). В последнее время появился термин «мегаисследования», в которых могут принимать участие свыше 10 000 пациентов.
- Условия исследований максимально приближены к реальным условиям применения препарата

III фаза клинических испытаний

- Данные, полученные в клинических испытаниях III фазы, являются основой для создания инструкции по применению препарата и важным фактором для принятия официальными инстанциями решения о его регистрации и возможности медицинского использования.

Исследования биоэквивалентности

лекарственных препаратов

- Оценка биоэквивалентности лекарственных препаратов является основным видом подтверждения эквивалентности воспроизведенных (генерических) препаратов - лекарственных препаратов, содержащих то же лекарственное вещество в той же дозе и лекарственной форме, что и оригинальный лекарственный препарат.
- Два лекарственных препарата (в одной лекарственной форме) являются биоэквивалентными, если они обеспечивают одинаковую биодоступность лекарственного вещества и одинаковую скорость достижения максимальной концентрации вещества в крови.
- Исследования биоэквивалентности позволяют сделать обоснованные заключения о качестве сравниваемых препаратов по относительно меньшему объему первичной информации и в более сжатые сроки, чем при проведении клинических исследований.

Регистрация лекарственного препарата

- Регистрационное досье
- Министерство здравоохранения РФ

IV фаза клинических исследований

- Постмаркетинговое исследование
- Проводится после начала продажи препарата с целью получения более подробной информации о безопасности и эффективности препарата в различных лекарственных формах и дозах, при длительном применении у различных групп пациентов, что позволяет более полно оценить стратегию применения препарата и выявить отдаленные результаты лечения.
- В исследованиях принимает участие большое количество пациентов, что позволяет выявить ранее неизвестные и редко встречающиеся нежелательные эффекты.
- Исследования IV фазы также направлены на оценку сравнительной эффективности и безопасности препарата

НАЗВАНИЯ ЛЕКАРСТВЕННЫХ СРЕДСТВ

- **Химическое название**, отражающее состав и структуру лекарственного вещества (1,3-диметил-ксантин)
- **Международное непатентованное название** (МНН, International Nonproprietary Name, INN)
 - Это название лекарственного вещества, рекомендованное Всемирной Организацией Здравоохранения (ВОЗ), принятое для использования во всем мире в учебной и научной литературе

НАЗВАНИЯ ЛЕКАРСТВЕННЫХ СРЕДСТВ

- **Патентованное коммерческое название** (Brand name) Торговое наименование
 - Оно присваивается фармацевтическими фирмами, производящими данный конкретный оригинальный лекарственный препарат и является их коммерческой собственностью (торговой маркой), охраняемой патентом

- Когда у фирмы-разработчика заканчивается срок действия патента, то другие компании могут производить данное лекарственное средство и продавать его под другим названием. Такие препараты называют *воспроизведенными лекарственными средствами, или дженерическими препаратами*
- *Синонимическая замена*

КЛАССИФИКАЦИИ ЛЕКАРСТВЕННЫХ СРЕДСТВ

- **Классификация по алфавиту**
- **Химическая классификация**
 - Например, производные имидазола:
бендазол, клотримазол, метронидазол;
производные фенотиазина: хлорпромазин,
этаперазин; производные метилксантина:
кофеин, теофиллин, теобромин

КЛАССИФИКАЦИИ ЛЕКАРСТВЕННЫХ СРЕДСТВ

- **Фармакологическая классификация**
- Она является комбинированной.
- Лекарственные средства делятся на *разряды* — большие блоки, соответствующие системе организма, на которую действует лекарственное средство,
 - например лекарственные средства, действующие на сердечно-сосудистую систему, центральную нервную систему и т.д.
- Разряды подразделяются на *классы*.
 - Класс определяет характер фармакологического действия лекарственного средства. Например, разряд «Лекарственные средства, действующие на сердечно-сосудистую систему» подразделяется на классы: «Антиаритмические средства», «Кардиотонические средства», «Антигипертензивные (гипотензивные) средства» и др.
- Классы делятся на *группы*.
 - Например, класс «Антиаритмические средства» делится на 4 группы: блокаторы натриевых каналов, препараты, замедляющие реполяризацию, бета-адреноблокаторы, блокаторы кальциевых каналов.
- Группы делятся на *подгруппы*.
 - Например, группа бета-адреноблокаторов делится на неселективные и селективные.

КЛАССИФИКАЦИИ ЛЕКАРСТВЕННЫХ СРЕДСТВ

- **Фармакотерапевтическая
классификация**

- В ее основу положены заболевания, при которых применяются конкретные лекарственные средства. Например, «Средства для лечения язвенной болезни желудка и двенадцатиперстной кишки», «Средства для лечения бронхиальной астмы».

КЛАССИФИКАЦИИ ЛЕКАРСТВЕННЫХ СРЕДСТВ

- АТХ – анатомо-терапевтическо-химическая классификация
- Разрабатывается с 1969 года под эгидой ВОЗ
- Буквенно-цифровое обозначение.
- Первый регистр – буква, анатомический класс (14 классов)
- Второй регистр – цифра – фармакологическая/терапевтическая подгруппы
- Третий и четвертый регистры – буквы – химическая/фармакологическая/терапевтическая подгруппы
- Четвертый регистр – цифра – МНН активного ингредиента
- Комбинированный из одного терапевтического класса – 20-30
- Комбинированный из разных терапевтических классов – 50
- www.whocc.no

АТХ- классификация

- А – Средства, влияющие на пищеварительный тракт и метаболизм
 - 1-й уровень, основная анатомическая группа
- А10 – Средства, используемые для лечения сахарного диабета
 - 2-й уровень, терапевтическая подгруппа
- А10В – Гипогликемические средства, кроме инсулинов
 - 3-й уровень, фармакологическая подгруппа
- А10ВА – Бигуаниды
 - 4-й уровень, химическая подгруппа
- А10ВА02 – Метформин
 - 5-й уровень, химическая субстанция

Фармакодинамика

- Действие лекарственных средств на организм.
 - фармакологические эффекты,
 - механизм действия,
 - локализация действия,
 - виды действия.

Фармакодинамика

- Фармакологические эффекты
 - изменения функции органов и систем организма, вызываемые лекарственными веществами
- При этом одни фармакологические эффекты лекарственного вещества являются полезными — благодаря этим эффектам лекарственное вещество используют в медицинской практике (**основные эффекты**),
- А другие эффекты, вызываемые лекарственным веществом, не используются и, более того, являются нежелательными (**побочные эффекты**).

Фармакодинамика

- Механизм действия лекарственных веществ
 - Способ, которым лекарственные вещества вызывают фармакологические эффекты
- Локализация действия - место преимущественного действия в организме
 - на системном и органном, клеточном и молекулярном уровнях
 - Локализация места действия на молекулярном уровне - мишень

Мишень

- рецепторы;
- ионные каналы;
- ферменты;
- транспортные системы
- гены

Рецепторы

- Рецепторы представляют собой функционально активные макромолекулы или их фрагменты.
- При взаимодействии веществ (лигандов) с рецепторами возникает цепь биохимических реакций, которая приводит к определенному фармакологическому эффекту

Рецепторы

- Мембранные (мембрана)
- Внутриклеточные (ядро, цитоплазма)
- Внеклеточный домен
рецептора/внутриклеточный домен
рецептора

Рецепторы

- Рецепторы являются мишенями для эндогенных лигандов (нейромедиаторов, гормонов, других эндогенных биологически активных веществ), но могут взаимодействовать и с экзогенными биологически активными веществами, в том числе с лекарственными веществами.
- Рецепторы взаимодействуют только с определенными веществами (веществами, имеющими определенную химическую структуру), т.е. обладают свойством избирательности, поэтому их называют *специфическими рецепторами*.

Рецепторы

- *Рецепторы, непосредственно сопряженные с ферментами*
 - При связывании рецептора с веществом происходит активация фермента и фосфорилирование внутриклеточного белка с изменением его активности
- *Рецепторы, непосредственно сопряженные с ионными каналами*
 - При связывании вещества с внеклеточным доменом рецептора ионные каналы открываются, в результате чего изменяется проницаемость клеточных мембран для различных ионов

Рецепторы

- *Рецепторы, взаимодействующие с G-белками*
 - эти рецепторы взаимодействуют с ферментами и ионными каналами клеток через белки-посредники, так называемые G-белки
- *Рецепторы, регулирующие транскрипцию ДНК*
 - Внутриклеточные
 - Растворимые цитозольные или ядерные белки
 - Лиганды: липофильные вещества (стероидные гормоны, витамины А и D)
 - Изменение синтеза функционально активных белков

Связывание вещества с рецептором

- Образование комплекса «вещество-рецептор» осуществляется за счет межмолекулярных связей
 - Ковалентные связи — прочные, *необратимое связывание*
 - Ионные
 - Ион-дипольные и диполь-дипольные
 - Другие

Обратимо
е

Аффинитет

- Способность вещества связываться с рецептором и степень прочности связи
 - *Константа диссоциации* (K_d)
 - равна концентрации вещества, при которой половина рецепторов в данной системе связана с веществом (моль/л)
 - чем меньше K_d , тем выше аффинитет

АГОНИСТЫ

- Миметики
- Стимуляторы
- стимулируют их, развиваются
определенные фармакологические
эффекты

АГОНИСТЫ

- Полные – максимально возможный эффект
- Частичные

Антагонисты

- Блокаторы
- связываются с рецепторами и препятствуют действию на рецепторы эндогенных агонистов
- Противоположное действие агонистам

Конкурентный антагонизм

- занимают те же рецепторы, что и агонисты, вытесняют друг друга из связи с рецепторами.
- зависит от сравнительного аффинитета конкурирующих веществ и их концентрации.
- В высоких концентрациях даже вещество с более низким аффинитетом может вытеснить вещество с более высоким аффинитетом из связи с рецептором.
- Конкурентные антагонисты используют для устранения токсических эффектов лекарственных веществ.

- Частичные агонисты также могут конкурировать с полными агонистами за места связывания. Вытесняя полные агонисты из связи с рецепторами, частичные агонисты уменьшают эффекты полных агонистов и поэтому в клинической практике могут использоваться вместо антагонистов

Неконкурентный антагонизм

- занимают другие участки макромолекулы, не относящиеся к специфическому рецептору, но взаимосвязанные с ним, то их называют неконкурентными антагонистами.

Агонисты-антагонисты

- Стимулирование одного подтипа рецепторов и блокирование другого.

Фармакокинетика

- Влияние организма на лекарственные вещества
 - всасывание,
 - распределение,
 - депонирование,
 - превращение и выведение лекарственных веществ из организма.

1. Пассивная диффузия

- проникновение через мембрану по градиенту концентрации

1.1. липидная диффузия:

определяется коэффициентом распределения липиды : вода;

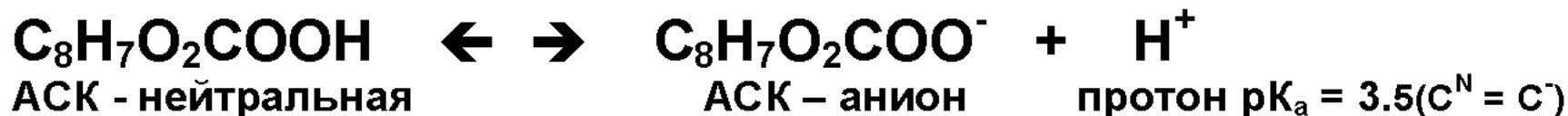
для слабых кислот и слабых оснований определяется рН среды в соответствии с уравнением Хендерсона-Хассельбалха

Проникновение лекарств

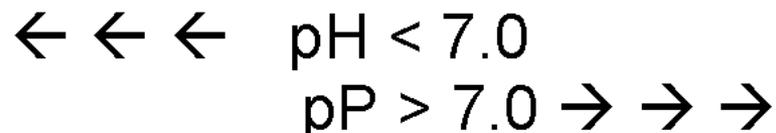
1. Пассивная диффузия

1.1. липидная диффузия:

Слабые кислоты - диссоциация в водной среде:



Липидо-растворимая
Протонированная форма



Проникновение лекарств

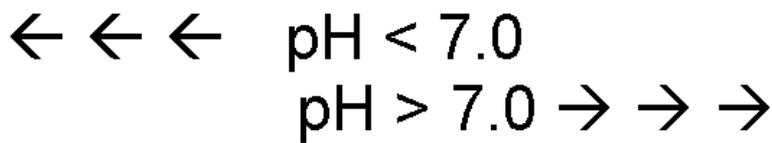
1. Пассивная диффузия

1.1. липидная диффузия:

Слабые основания – диссоциация в водной среде:



Липидо-**НЕ**растворимая
Протонированная форма



Проникновение лекарств

1. водная диффузия (фильтрация):

- плотные соединения (tight junctions) эпителиальных мембран и эндотелиальной выстилки сосудов (водные поры – 20 000-30 000 MW);**
- не связанные с белками лекарства;**
- движущая сила – градиент концентрации (закон Фика)**

2.

- Специальные переносчики:**
- пептиды, аминокислоты, глюкоза и сходные с ними ЛС;
 - активный транспорт;
 - облегченная диффузия;
 - насыщаемый, энергозависимый, ингибируемый процесс.

Фармакокинетика

- Облегченная диффузия
 - перенос веществ через мембраны с помощью транспортных систем, который осуществляется по градиенту концентрации и не требует затраты энергии

3. Эндоцитоз и экзоцитоз:

- **очень крупные молекулы;**
- **вит. В₁₂,**
железо – связанные с белками;
- **нейротрансмиттеры – экзоцитоз.**

ВСАСЫВАНИЕ ЛЕКАРСТВЕННЫХ ВЕЩЕСТВ

- **Всасывание** (абсорбция, от лат. *absorbeo* — всасываю) — процесс, в результате которого вещество поступает с места введения в кровь и/или лимфатическую систему

Пути введения лекарственных средств

- **А. Энтеральные пути введения**
 - К энтеральным (от греч. *ento* — внутри и *enteron* — кишка) путям введения относятся:
 - сублингвальный (под язык);
 - трансбуккальный (за щеку);
 - пероральный (внутрь, *per os*)
 - ректальный (через прямую кишку, *per rectum*).

Сублингвальное и трансбуккальное введение

- Хорошо всасываются липофильные неполярные вещества (всасывание происходит путем пассивной диффузии) и относительно плохо - гидрофильные полярные.
- Простота и удобство;
- Нет воздействия хлористоводородной кислоты;
- Вещества попадают в общий кровоток, минуя печень, что предотвращает их преждевременное разрушение и выделение с желчью;
- Хорошее кровоснабжение слизистой оболочки полости рта - быстрое всасывание ЛВ, быстрое развитие эффекта при неотложных состояниях.
- Небольшая всасывающая поверхность слизистой оболочки ротовой полости, только высокоактивные вещества, применяемые в небольших дозах, такие как нитроглицерин, некоторые стероидные гормоны.
- Приступ стенокардии - сублингвально, таблетки, содержащие 0,5 мг нитроглицерина — эффект наступает

Пероральное введение

- Пассивная диффузия - неполярные вещества. Всасывание гидрофильных полярных веществ ограничено из-за небольшой величины межклеточных промежутков в эпителии ЖКТ. Активный транспорт.

Всасывание при пероральном введении

- Всасывание слабокислых соединений (АСК) начинается уже в желудке, в кислой среде которого большая часть вещества неионизирована
- Слабые основания всасываются лучше в кишечнике, так как в щелочной среде кишечника слабые основания в основном находятся в неионизированной форме
- Основное всасывание всех ЛВ, включая слабые кислоты, происходит в кишечнике. Большая всасывающая поверхность слизистой оболочки кишечника (200 м^2) и интенсивное кровоснабжение

Всасывание при пероральном введении

- Способность растворяться в воде (для достижения места всасывания вещества должны растворяться в содержимом кишечника), размер частиц вещества и лекарственная форма
- Твердые лекарственные формы
 - Скорость распадаемости:
быстрораспадаемые/замедленное высвобождение

Всасывание при пероральном введении

- Разрушение хлористоводородной кислотой
 - Кислоторезистентное покрытие (кишечно-растворимые формы)
- Моторика кишечника (слабые основания/слабые кислоты)
 - Замедление опорожнения желудка
 - Ускорение опорожнения желудка
 - Ускорение моторики кишечника

Всасывание при пероральном введении

- Состав содержимого кишечника
 - Кальций, таннин
- Простота и удобство
- Не нужна стерильность препаратов
- Ограничения всасывания для некоторых ЛВ
- Зависимость от состояния ЖКТ

Ректальное введение

- Быстрое всасывание
- Поступление в общий кровоток, на 50% минуя печень.
- Не используется для введения высокомолекулярных лекарственных веществ белковой, жировой и полисахаридной структуры, поскольку из толстого кишечника эти вещества не всасываются.
- Для местного воздействия на слизистую оболочку прямой кишки, например, свечи с бензокаином (анестезином).

Пути введения лекарственных средств

- **Б. Парентеральные пути введения**
 - внутривенный;
 - внутриартериальный;
 - интратернальный;
 - внутримышечный;
 - подкожный
 - внутрибрюшинный;
 - под оболочки мозга; и некоторые другие.

Внутривенное введение

- Попадание в системный кровоток
- Короткий латентный период
- Водные растворы
- Стерильность
- Осложнения
 - Раздражение /тромбоз вены

Парентеральное введение

- **Внутримышечное введение**
 - Липофильные и гидрофильные
 - Болезненность/гематомы/фиброз
 - Неравномерное всасывание
- **Подкожное введение**
 - Липофильные и гидрофильные
 - Более медленное всасывание, чем при в/м введении
- **Под оболочки мозга**
 - Субдуральная анестезия

Ингаляционное введение

- Быстрое всасывание
- Пары
- Ингаляционный наркоз
- Лечение легочной патологии (БА) – уменьшение системных эффектов

Другие виды парентерального введения

- Интраназальное
- Трансдермальное
 - Липофильные
 - Длительное поддержание концентрации
 - Раздражение кожи
 - Опиаты

Распределение

Объем распределения – V_D – гипотетический объем жидкости, необходимый для равномерного распределения ЛС в концентрации, соответствующей таковой в крови (плазме или воде плазме).

V_D

Может превышать любой физический объем тела.

- ЛС, имеющие очень большой V_D , очень высокие концентрации в тканях, за пределами сосудистого пространства, они НЕРАВНОМЕРНО распределены;
- ЛС, полностью удерживающиеся в сосудистой системе, имеют самые малые V_D , соответствующие объему крови, в которой они распределены;

Физические объемы (л/кг массы тела) компарментов организма:

Вода:

- кровь 0.08 л/кг (5.6 л/70кг)

- плазма 0.04 л/кг (3 л/70кг) – ЛС, связанные с белками, очень крупные молекулы (гепарин – 4 л/70кг)

- внеклеточная вода 0.2 л/кг (12 л/70кг) – ЛС, крупные водорастворимые молекулы: маннитол, варфарин – 9.8 л/70кг, фуросемид – 7.7 л/70 кг

- вся вода организма 0.6 л/кг (42 л/70кг; **0.5 л/кг – женщина с ожирением; 0.7 л/кг – молодой мужчина**) – ЛС, маленькие водорастворимые молекулы: этанол – 38 л/кг

- жировая ткань – 0.2-0.35 л/кг – ЛС – высоко жирорастворимые молекулы: флуоксетин 2500 л/70кг; хлорохин 13000 л/70кг

Кости – 0.07 л/кг – определенные ионы – Pb, F.

Связь с белками плазмы крови

- Альбумины
- Альфа-1-кислые гликопротеины – слабые основания
- Обратимый процесс
 - ЛВ + белок \rightleftharpoons комплекс ЛВ-белок
- Депо
 - не проникают через мембраны клеток и через межклеточные промежутки в эндотелии сосудов (не выводятся почками, не достигают мишени)

Связь с белками плазмы крови

- Степень связывания - %
- Аффинитет – прочность связывания
- Конкуренция на уровне связывания – вариант взаимодействия
 - Вытеснение из связи
- Изменение эффекта препарата при снижении связи с белками
 - Гипоальбуминемия

Биотрансформация

- изменение химической структуры лекарственных веществ и их физико-химических свойств под действием ферментов организма
- превращение липофильных веществ, которые легко реабсорбируются в почечных канальцах, в гидрофильные полярные соединения, которые быстро выводятся почками (не реабсорбируются в почечных канальцах).

БИОТРАНСФОРМАЦИЯ ЛС

ПОСЛЕДСТВИЯ МЕТАБОЛИЗМА ЛЕКАРСТВ

- **Неактивные метаболиты**
- **Активные метаболиты**
- **Метаболиты подобны по активности
основному ЛС**
- **Метаболиты более активны, чем основные
ЛС**
- **Метаболиты – новый вид действия**
- **Токсические метаболиты**

БИОТРАНСФОРМАЦИЯ ЛС

ФАЗЫ МЕТАБОЛИЗМА КСЕНОБИОТИКОВ

ФАЗА I

Окисление/Восстановление/Гидролиз

ФАЗА II

Конъюгация

МИКРОСОМАЛЬНЫЕ ФЕРМЕНТЫ

**Эндоплазматический ретикулум
(микросомы)**

*** Цитохром P450 – CYP**

*** Флавин моно-оксигеназы - FMO3**