



ФАРМАКОЛОГИЯ **(введение в предмет)**

**Медико-биологический
факультет**



- **Фармакология** (от греческого *pharmakon* – лекарство, *logos* – учение) – наука о действии биологически активных веществ (лекарственные препараты, биологически активные добавки к пище, вакцины, сыворотки, гомеопатические средства и т.д.) на живой организм (человека, животного, растения и т.д.)

Фармакология дает ответы на следующие вопросы:

- Что действует в организме?
- Как действует лекарственный препарат в организме?
- Где действует лекарственный препарат в организме?

Основные термины

- Аллопатия (от греческого allos - , pathos - лечить противоположным)
- Гомеопатия (от греческого homeo -, pathos – лечить подобным)

Основные термины

- Лекарственное вещество (субстанция)
- Лекарственное средство (лекарство)
- Лекарственный препарат
- Биологически активная добавка к пище
- Гомеопатический препарат

Основные термины

- Орфанные лекарственные препараты (orphan – сирота)
 - Препараты предназначенные исключительно для диагностики и лечения редких (орфанных) заболеваний
- Биологические лекарственные препараты
 - ЛП, действующее вещество которых произведено или выделено из биологического источника (инсулины и т.д.)
 - Иммунобиологические лекарственные препараты
 - ЛП, предназначенные для формирования активного или пассивного иммунитета либо диагностики иммунитета (вакцины, анатоксины, токсины, сыворотки, иммуноглобулины и аллергены)
 - Биотехнологические лекарственные средства
 - ЛП, производство которых осуществляется с использованием биотехнологических процессов и методов (в том числе ДНК-рекомбинантной технологии, технологии контролируемой экспрессии генов), гибридного метода и метода моноклональных антител
 - Генотерапевтические лекарственные средства
 - ЛП, фармацевтическая субстанция которых включает в себя рекомбинантную нуклеиновую кислоту, позволяющую осуществлять регулирование, репарацию, замену, добавление или удаление генетической последовательности
- Референтные (оригинальные) лекарственные препараты
 - ЛП, который впервые зарегистрирован в РФ (защищен патентом)
- Воспроизведенные лекарственные препараты (дженерики)
 - ЛП, который имеет такой же качественный и количественный состав действующих веществ в такой же лек. форме, что и референтный ЛП, с подтвержденной биоэквивалентностью или терапевтической эквивалентностью
- Диагностические лекарственные средства

Медицинская фармакология как наука подразделяется на два раздела:

- Экспериментальная фармакология
- Клиническая фармакология

Фармакология

изучает следующие свойства лекарственных препаратов:

- Фармакодинамические
- Фармакокинетические

Лекарствоведение (Materia Medica):

■ Фармакология

- Экспериментальная фармакология
- Клиническая фармакология

■ Фармация

- Фармакогнозия
- Фармацевтическая химия
- Технология создания лекарственных форм (в том числе правила выписывания врачебных рецептов)
- Биофармация
- Организация фармацевтического дела

■ Лекарственная токсикология

- Экспериментальная токсикология лекарственных препаратов
- Клиническая токсикология лекарственных препаратов

Основные разделы фармакологии :

- **Общая фармакология**
- **Частная фармакология**
 - Средства, влияющие на ПНС
 - Средства, влияющие на ЦНС
 - Средства, влияющие на исполнительные органы
 - Средства, регулирующие процессы обмена веществ
 - Химиотерапевтические средства

Названия лекарственных препаратов

- Международное непатентованное название, регистрируемое в ВОЗ
 - Например - ацетилсалициловая кислота
- Запатентованное (торговое) название лекарственного препарата
 - Например – aspirin, ace-sal, aceticyl, acetophen и т.д.

Научные подходы к созданию лекарственных средств

Затраты на создание новых лекарственных препаратов:

- от 5 до 15 лет
- от 1 млн. \$ до 1 млрд. \$

Основные термины:

- лекарственная субстанция
- опытная партия лекарственного препарата
- лекарственный препарат

Основные этапы создания лекарственных препаратов:

- Создание биологически активной субстанции (экстракт из растений или животных тканей, биотехнологический или химический синтез, использование природных минералов)
- Фармакологические исследования (фармакодинамические, фармакокинетические и токсикологические исследования)
- Экспертиза документов о доклинических исследованиях в Федеральной службе по надзору в сфере здравоохранения и социального развития (ФГУ «Научный центр экспертизы средств медицинского применения»)
- Клинические испытания (1-4 фазы)
- Экспертиза документов о клинических испытаниях в Федеральной службе по надзору в сфере здравоохранения и социального развития (ФГУ «Научный центр экспертизы средств медицинского применения») Приказ МЗ и РФ и внесение в государственный реестр лекарственных средств
- Внедрение в медицинскую практику (организация производства и использование в лечебных учреждениях)

Выявление биологически активных веществ (лекарственных субстанций)

- Химический синтез препаратов
- Биотехнологические методы (клеточная и генная инженерия)
- Выделение препаратов из естественного лекарственного сырья.

Химический синтез препаратов:

- Направленный синтез
 - Энантиомеры (хиральный переход)
 - Антисенспептиды
 - Антиидиопатические антитела
 - Антисенснуклеотиды
 - Создание пролекарств
 - Создание биопрепаратов
 - Лекарства-клоны (me too)
- Эмпирический путь
 - Случайные находки
 - Скрининг

Биотехнологические методы:

- клеточная и генная инженерия

Выделение препаратов из естественного лекарственного сырья

- растений
- животных тканей
- из минерального источников

Методы направленного поиска биологически активных веществ:

❑ Скрининг

■ Высокопроизводительный скрининг

- ❑ На основании изучения зависимости биологического действия от химической структуры (создание фармакофора)
- ❑ На основании зависимости биологического действия от физико-химических свойств соединений.
- ❑ Регрессионные методы изучения зависимости между химической структурой и биологической активностью
- ❑ Анализ распознавания образов для прогнозирования биологической активности химических соединений (от молекулы до дескриптора) (комбинаторная химия).

- Виртуальный скрининг
 - Сопоставление структур с базой данных биологически активных веществ (программы Flex, Catalyst, PASS, Микрокосм, AutoDock и т.д.).
 - Квантовохимическое моделирование взаимодействия лекарства с рецептором (построение 3D модели и докинг).
 - Фрагментарно-ориентированный дизайн лигандов.
 - Комбинаторный дизайн лигандов.

Методы скрининга биологически активных веществ:

- На животных
- На изолированных органах и тканях
- На изолированных клетках
- На фрагментах клеток (мембраны, рецепторы)
- На белковых молекулах (ферментах)

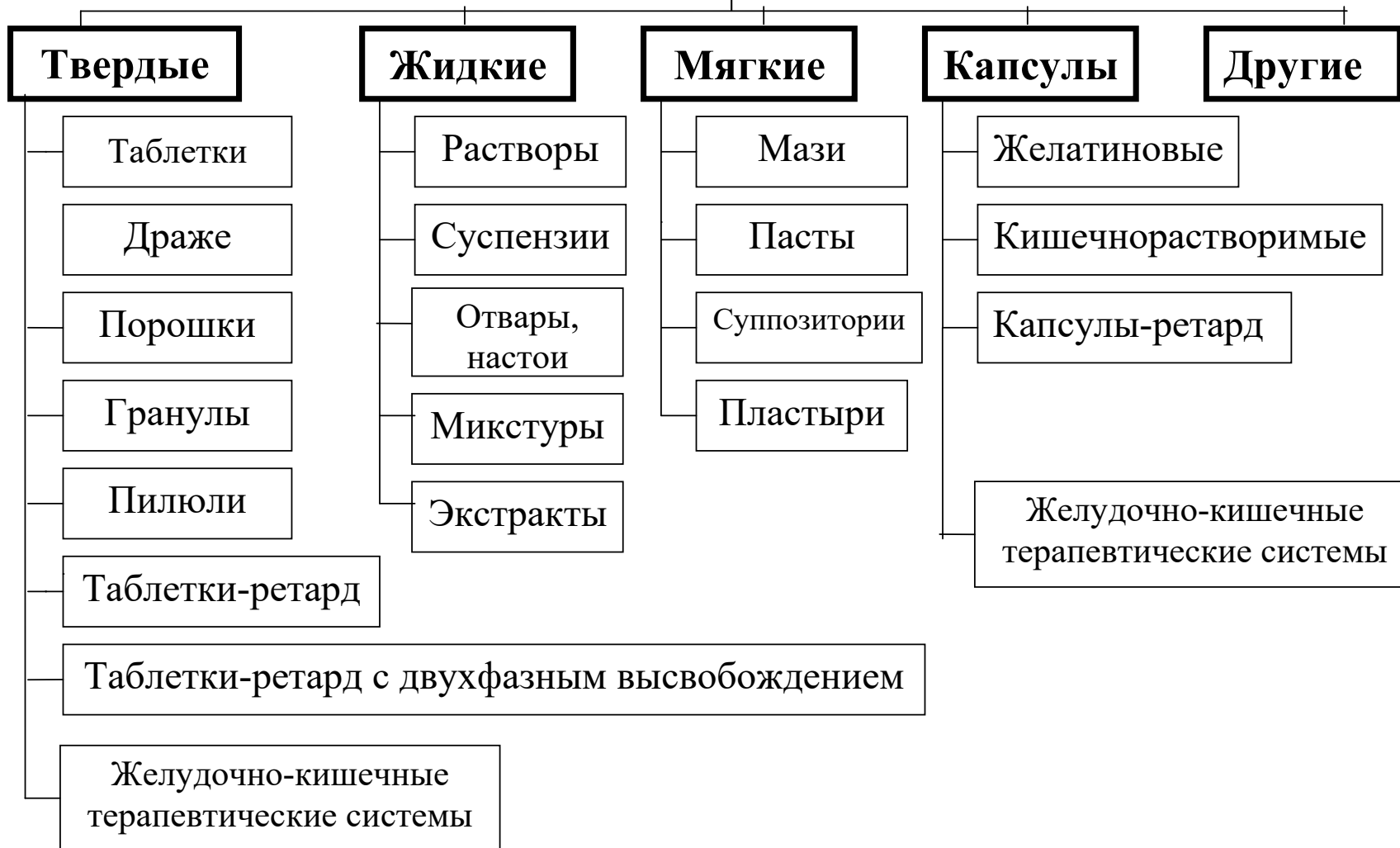
Исследования в фармакологической лаборатории (GLP-стандарт)

- На интактных животных
- На животных с экспериментальной патологией
- Изучение механизма действия
- Изучение токсикологических свойств
- Количественные аспекты фармакологии (ED_{50} , LD_{50} , IC_{50} и т.д.)

Исследования в лаборатории готовых лекарственных форм

- Разработка лекарственных форм препарата.
- Разработка инновационных лекарственных форм (длительного действия, направленной доставки, со специальными фармакокинетическими свойствами и т.д.).
- Изучение биодоступности лекарственной формы препарата
- Разработка фармакопейной статьи препарата и фармакопейной статьи стандарта препарата.

Основные лекарственные формы



Исследования в лаборатории фармакокинетики лекарственных форм

- Разработка методов количественного определения препарата в биологических тканях.
- Определение основных фармакокинетических параметров препарата в экспериментальных исследованиях и в клинике.
- Определение корреляции между фармакокинетическими и фармакологическими параметрами препарата.

Биоэтическая экспертиза исследований лекарственного препарата

- Проведение правового и этического контроля доклинических исследований основано на международных стандартах.
- Условия содержания и питания.
- Гуманность обращения.
- Условия забоя животных (наркоз).
- Согласование протокола исследования с комиссией по биоэтике.

Исследования в лаборатории токсикологии лекарственных препаратов.

- Определение острой токсичности (LD50 на двух видах животных и разных путях введения).
- Изучение способности к кумуляции (фармакокинетический или токсикологический метод).
- Исследование подострой или хронической токсичности (в трех дозах при путях введения соответственно клиническому применению).
- Определение действия на мужские и женские гонады (гонадотропное действие).
- Выявление трансплацентарных эффектов (эмбриотоксичность, тератогенность, фетотоксичность и действие в постнатальном периоде).
- Исследование мутагенных свойств.
- Определение аллергенности и местнораздражающего действия лекарственного препарата.
- Выявление иммуностропности лекарственного препарата.
- Изучение канцерогенных свойств.

Требования к проведению клинических исследований новых лекарственных препаратов

- Контрольная группа больных.
- Рандомизация больных по группам исследований.
- Использование «двойного слепого метода» исследования и плацебо.
- Четкие критерии включения и исключения больных из исследования (для подбора гомогенной популяции больных со сходной тяжестью патологии).
- Четкие критерии достигаемого эффекта.
- Количественная оценка эффектов.
- Сравнение с эталонным препаратом.
- Соблюдение этических принципов (информированное согласие).

Права пациентов, участвующих в клинических исследованиях.

- Добровольность участия в исследовании (письменное согласие)
- Информированность пациента об исследовании
- Обязательное страхование здоровья пациента.
- Право на отказ от участия в исследовании.
- Не допускаются клинические исследования новых лекарственных средств на несовершеннолетних.
- Запрещены клинические исследования новых лекарственных препаратов на:
 - несовершеннолетних, не имеющих родителей
 - беременных женщинах
 - военнослужащих
 - заключенных.

Фазы клинических исследований лекарственных препаратов.

- 1-я фаза.
 - Проводится на здоровых добровольцах (оптимальные дозы, фармакокинетика).
- 2-я фаза.
 - Проводится на небольшой группе больных (до 100-200 больных). Плацебо-контролируемые рандомизированные исследования.
- 3-я фаза.
 - Рандомизированные исследования на большой группе больных (до нескольких тысяч) в сравнении с известными препаратами.
- 4-я фаза.
 - Пострегистрационные клинические исследования. Рандомизация, контроль. Фармакоэпидемиологические и фармакоэкономические исследования.

Контроль за отдаленными последствиями использования лекарственных препаратов

- Сбор информации о побочных и токсических свойствах.
- Проведение фармакоэпидемиологических исследований (изучение фармакотерапевтических и токсических свойств).
- Заявка производителя или иных организаций о снятии препарата с регистрации.

Доказательная медицина (evidence based medicine)

— это раздел медицины, основанный на доказательствах, предполагающий поиск, сравнение, обобщение и широкое распространение полученных доказательств для использования в интересах больных

(Evidence Based Medicine Working Group, 1993)

Принципы доказательной медицины:

- достоверность
- обобщаемость

Уровни достоверности эффективности лекарственных средств

- А. Высокая достоверность
 - Основана на заключениях систематических обзоров. Систематический обзор получают путем системного поиска данных из всех опубликованных клинических испытаний, критической оценки их качества и обобщения методом мета-анализа
- В. Умеренная достоверность
 - Основана на результатах по меньшей мере нескольких независимых рандомизированных контролируемых клинических испытаний
- С. Ограниченная достоверность
 - Основана на результатах по меньшей мере одного клинического испытания, не удовлетворяющего критериям качества, например, без рандомизации
- D. Неопределенная достоверность
 - Утверждение основано на мнении экспертов; клинические исследования отсутствуют

МОЛЕКУЛЯРНЫЕ ОСНОВЫ ФАРМАКОДИНАМИКИ

Определение

■ Фармакодинамика

- раздел фармакологии, изучающий эффекты, механизмы действия и локализацию действия лекарственных препаратов.

Возможные эффекты лекарственных средств

- ❑ ожидаемая фармакологическая реакция
- ❑ гиперчувствительность
- ❑ идиосинкразия
- ❑ толерантность
- ❑ тахифилаксия

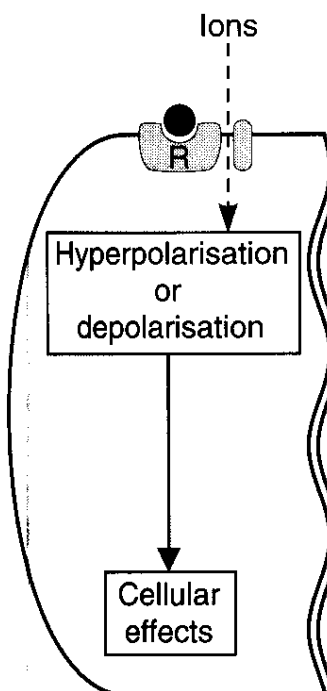
Виды действия лекарственных средств

- Резорбтивное
 - прямое (первичное, вторичное)
 - рефлекторное
- Местное
 - прямое (первичное, вторичное)
 - рефлекторное
- Основное действие
- Побочное действие
- Токсическое действие
- Обратимое действие
- Необратимое действие
- Избирательное действие
- Неизбирательное действие
- Центральное действие
- Периферическое действие

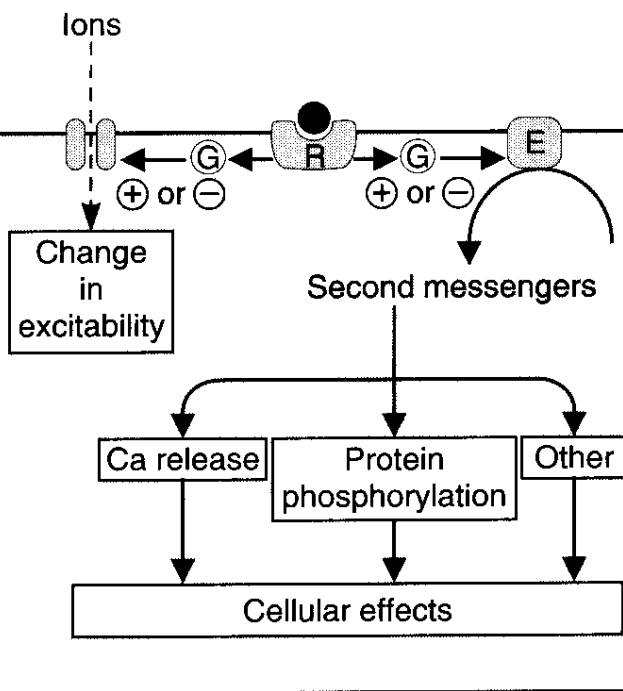
«Мишени» действия лекарственных средств

- Рецепторы
- G-белки
 - Системы образования и инактивации циклических нуклеотидов, инозитол фосфатов и других вторичных посредников
- Ионные каналы
- Ферменты
- Транспортные системы
- Гены

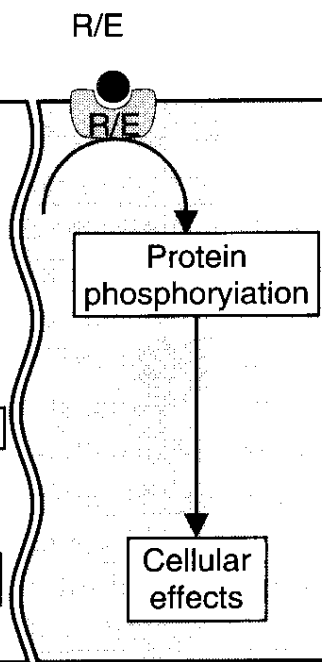
1. Channel-linked receptors (ionotropic)



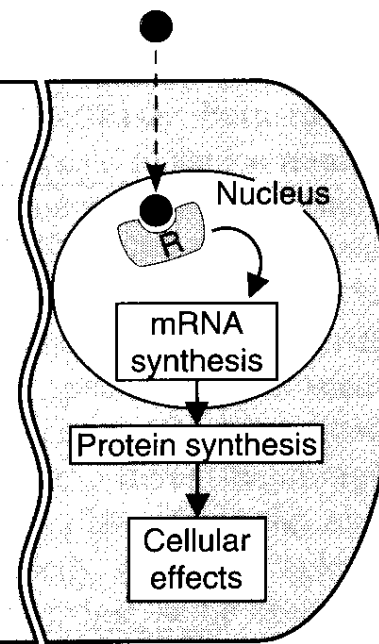
2. G-protein coupled receptors (metabotropic)



3. Kinase-linked receptors



4. Receptors linked to gene transcription (nuclear receptors)



Н-холинорецепторы, ГАМКА-рецепторы, глутаматные рецепторы, глициновые, 5-НТЗ-рецепторы

адренорецепторы, М-холинорецепторы, опиоидные, 5-НТ2,4,5, дофаминовые, гистаминовые

инсулиновые рецепторы, некоторых факторов роста, цитокинов и т.д.

стероидные рецепторы, рецепторы витаминов А и D, рецепторы тиреоидных гормонов

Виды рецепторов

I. Инотропные рецепторы – рецепторы, сопряженные с ионными каналами:

- *H-холинорецепторы, ГАМК_A-рецепторы, глутаматные рецепторы, глициновые, 5-HT₃-рецепторы*
- *Эффект реализуется через изменение активности ионных каналов (Na⁺, K⁺, Cl⁻, Ca²⁺ и т.д.).*

II. Метаботропные рецепторы

- *Рецепторы, взаимодействующие с G-белками (~80% всех рецепторов)*
- *адренорецепторы, M-холинорецепторы, опиоидные, 5-HT_{2,4,5}, дофаминовые, гистаминовые*
- *Эффект реализуется через активацию G-белками аденилатциклазы, инозитолфосфатазной системы, ионных каналов.*

Виды рецепторов

III. Рецепторы, сопряженные с ферментами – рецепторы ферменты

- *инсулиновые рецепторы, некоторых факторов роста, цитокинов и т.д.*
- *Эффект реализуется, чаще всего, через активацию тирозинкиназы, которая фосфорилирует внутриклеточные белки и изменяет их активность.*

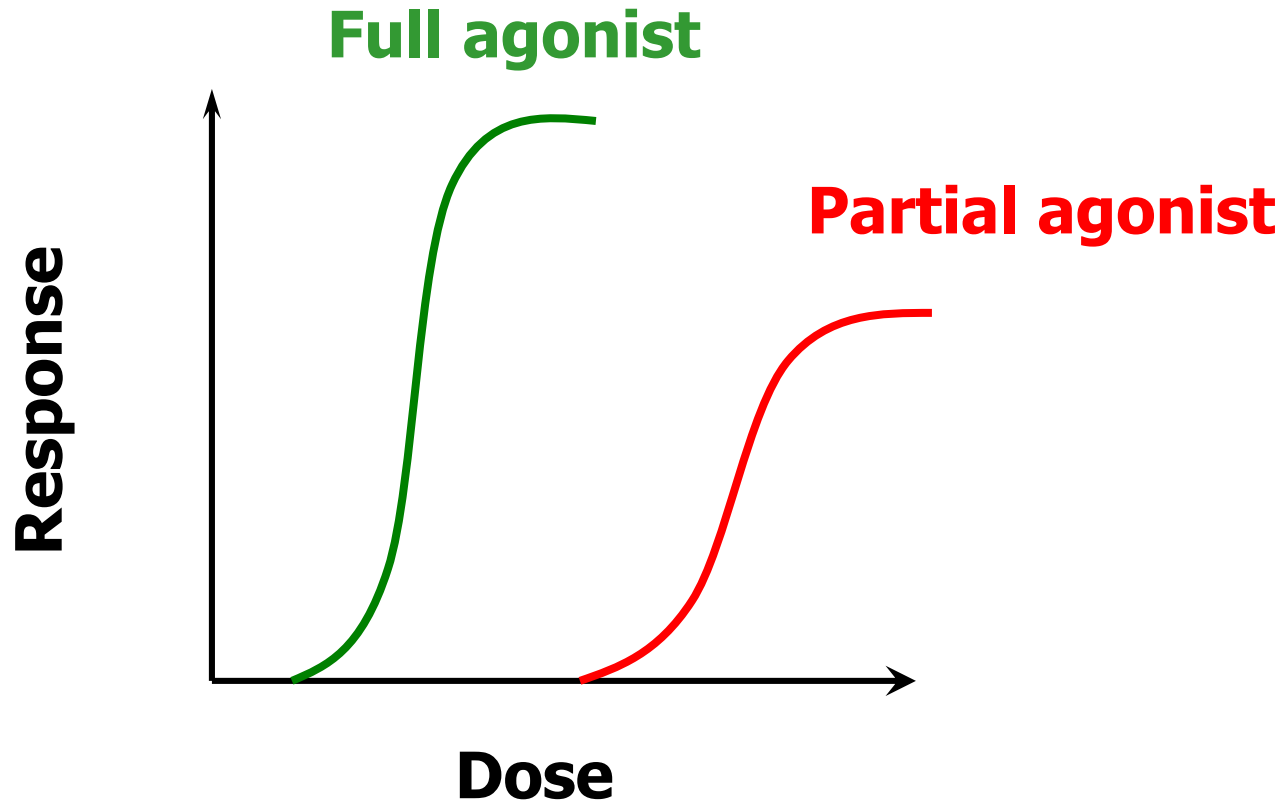
IV. Рецепторы, регулирующие транскрипцию ДНК

- *стероидные рецепторы, рецепторы витаминов А и D, рецепторы тиреоидных гормонов*
- *Эффект реализуется через изменение синтеза функционально активных белков*

Виды внутренней активности биологически активных веществ

- Агонисты
 - полные и частичные;
 - конкурентные и неконкурентные
- Антагонисты (или блокаторы)
 - конкурентные
 - неконкурентные
- Агонисты-антагонисты

AGONIST DOSE RESPONSE CURVES



Дозы лекарственных средств

- 1. Минимальная действующая доза (пороговая)
- 2. Средняя терапевтическая доза
 - разовая доза
 - суточная доза
 - ударная доза
 - поддерживающая доза
 - курсовая доза
- 3. Высшая терапевтическая доза
 - высшая разовая доза
 - высшая суточная доза
- 4. Токсическая доза
- 5. Летальная доза

Дозы лекарственных средств в эксперименте

- ED_{50} – доза, вызывающая эффект на 50%
- $ЭД_{50}$ – доза, вызывающая эффект в 50% случаев
- LD_{50} – доза, от которой погибает 50% животных за 14 дней
- LD_{50}/ED_{50} – терапевтическая широта

Эффекты, возникающие при повторном применении лекарственных средств

- I. Кумуляция
 - материальная
 - функциональная
- II. Сенситизация
- III. Привыкание (толерантность)
 - прямое привыкание
 - перекрестное привыкание
 - тахифилаксия
 - митридатизм
- IV. Лекарственная зависимость
 - опьянение (эйфория)
 - психическая зависимость
 - физическая зависимость
 - абстинентный синдром

Взаимодействие лекарственных средств

■ Синергизм

- ❑ суммирование (аддитивное действие)
- ❑ потенцирование

■ Антагонизм

- ❑ прямой функциональный антагонизм
- ❑ косвенный функциональный антагонизм
- ❑ физический
- ❑ химический (антидотизм)

Эффекты, возникающие при повторном применении лекарственных средств

I. Кумуляция

- ❑ материальная
- ❑ функциональная

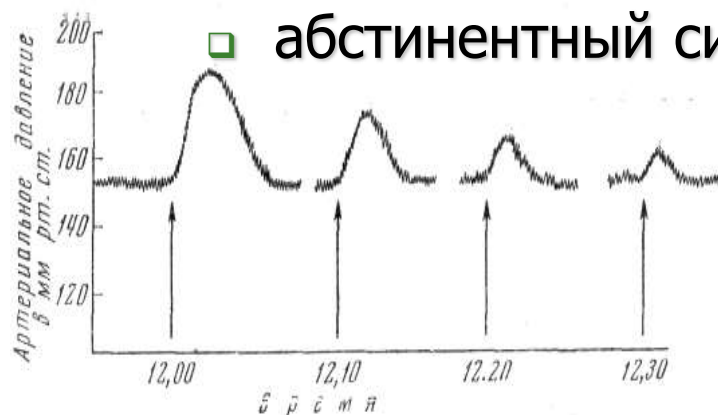
II. Сенситализация

III. Привыкание (толерантность)

- ❑ прямое привыкание
- ❑ перекрестное привыкание
- ❑ тахифилаксия
- ❑ митридатизм

IV. Лекарственная зависимость

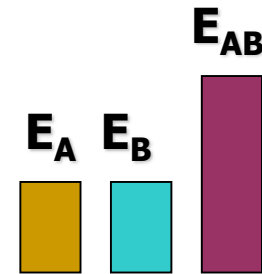
- ❑ опьянение (эйфория)
- ❑ психическая зависимость
- ❑ физическая зависимость
- ❑ абстинентный синдром



Синергизм

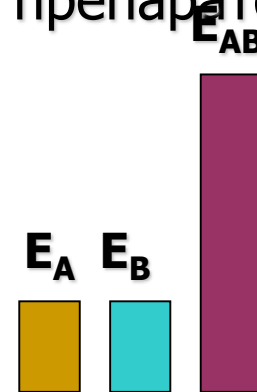
- **Суммирование** – эффект комбинации двух препаратов равен сумме эффектов отдельных средств:

- $E_{AB} = E_A + E_B$



- **Потенцирование** – эффект комбинации двух препаратов больше суммы эффектов отдельных средств:

- $E_{AB} > E_A + E_B$



Антагонизм

- Физический – основан на физических свойствах лекарств
 - Активированный уголь адсорбирует вещества и используется при отравлениях
- Химический – происходит химическая реакция с образованием неактивного вещества
 - Препараты, содержащие сульфгидрильную (-SH) группу при взаимодействии с ртутью и мышьяком нейтрализуют их, делая неактивными
- Физиологический – два вещества с разнонаправленным физиологическим действием, действуя на две различных мишени, вызывают противоположные фарм. эффекты
 - В отличие от фармакологического антагонизма, когда агонист и антагонист конкурируют за один рецептор