

*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**.

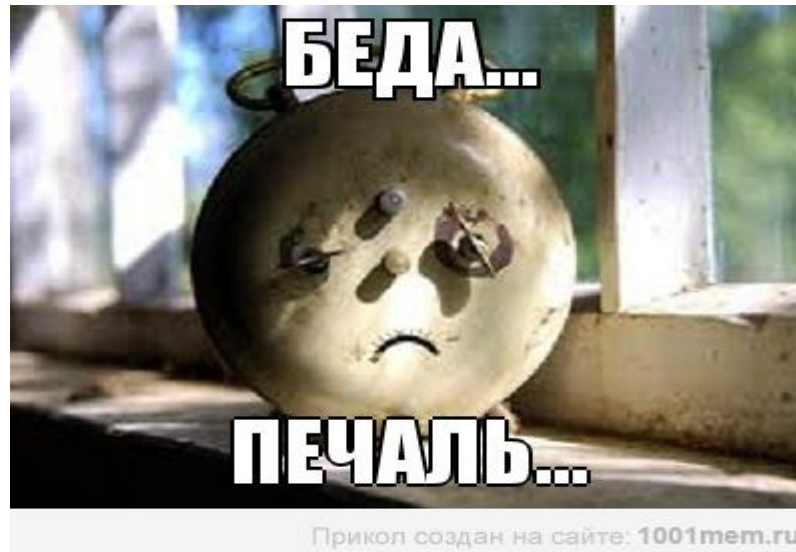
***Лекарственные средства*** - вещества, применяемые для профилактики, диагностики и лечения различных заболеваний и патологических состояний:

***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%**



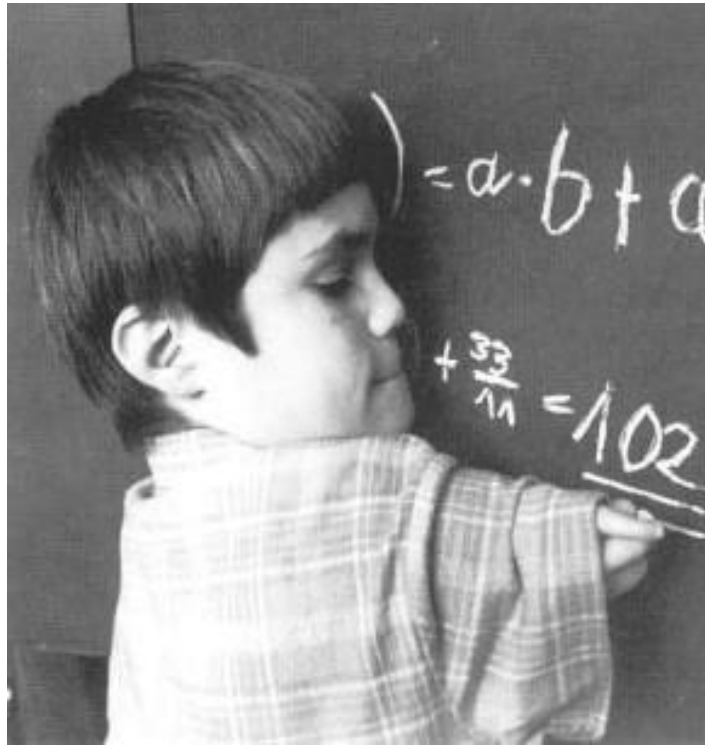


## *Новые ЛС:*

- *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

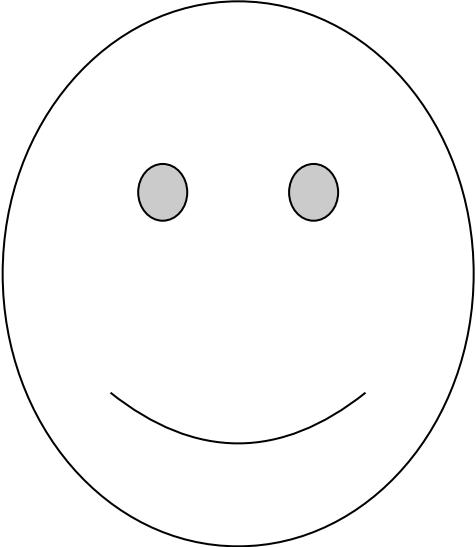
- На международной конференции **«Inaugural Conference on Disease Mongering»**, прошедшей 11-13 апреля 2006 г. в Нью-Кастле (Австралия): **крупнейшие фармацевтические компании, чтобы расширить рынки сбыта, убеждают вполне здоровых людей в том, что они больны и нуждаются в медикаментозном лечении.**
-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

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



# Эналаприл: оригинал и 33 копии\*

## Оригинал

**Ренитек®**

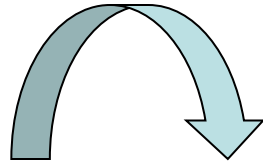
(эналаприла малеат, MSD)

## 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

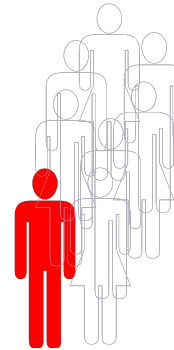
несчастливого случая

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.)***



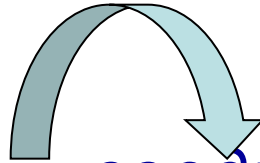
- ❖ **Неактивные метаболиты:**  
флувоксамин – окислительное  
деметилирование □ 7 неактивных метаболитов
- ❖ **Более активные метаболиты:**  
кодеин - 0-деалкилирование >> **морфин**
- ❖ **Активные метаболиты с измененными нейрохимическими свойствами:**  
амитриптилин -  
монодеметилирование > **нортриптилин**

❖ **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:

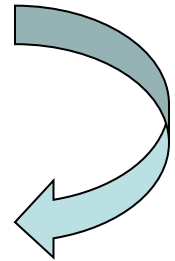
- Суммация ( $1+1=2$ ): ► дозозависимый характер
- Потенцирование ( $1+1=3$ ): ►
  - а. фармакодинамическое  
(сульфаметоксазол + триметоприм = **ко-тримоксазол**:  
(Фолатсинтеза/фолатредуктаза)
  - б. фармакокинетическое (хлорпромазин + пропранолол: **CYP 2D6**)

# 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:***

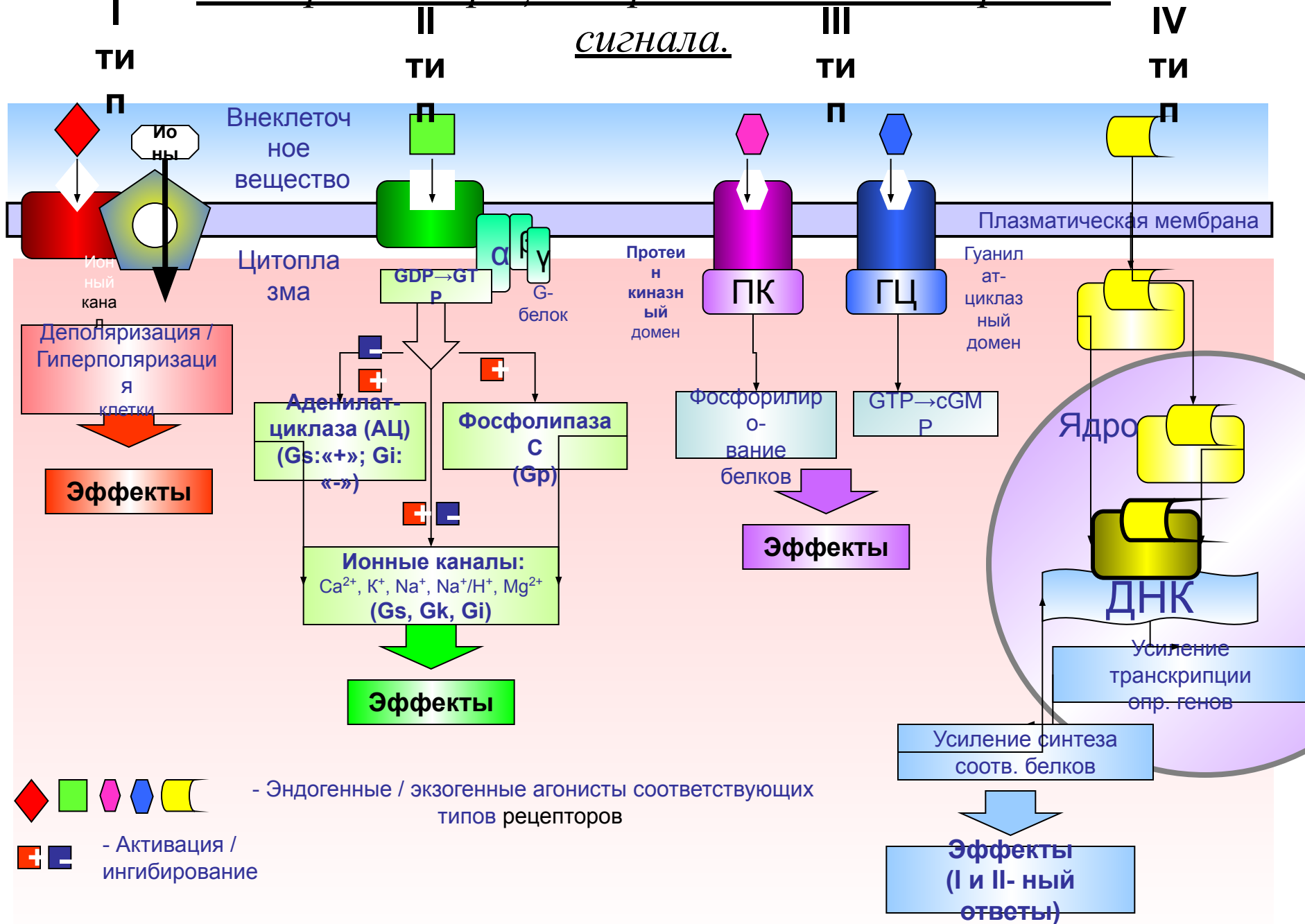
## **Возможные механизмы действия ЛС.**

**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:

1. ► образование комплекса «ЛС+рецептор» (наличие аффинитета ЛС к данному рецептору)
2. ► 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  $\alpha$ -адренорецепторов, например мезатоном**. Необходимы ЛС, действующие на другие звенья регуляции сосудистого тонуса. (**например, ангиотензинпрепаратами**).

# **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  
( $\text{NaHCO}_3$ )

## 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  $\beta_1$  –рецепторов сердца:**

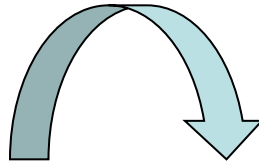
- + уменьшение работы сердца □ уменьшение потребности миокарда к кислороде □ профилактика приступов стенокардии при ИБС;

- + + + □ провокация сердечной недостаточности .

- **блокада  $\beta_2$  –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

