

Лекция № 1

**ВВЕДЕНИЕ В**

**ФАРМАКОЛОГИЮ**

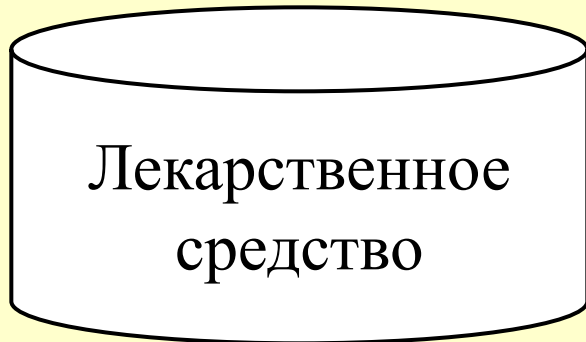
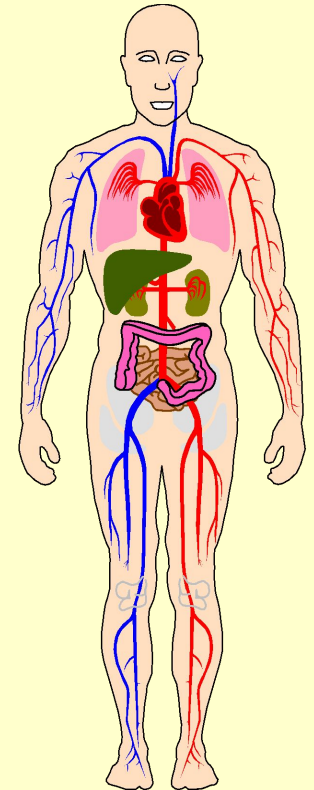
# ФАРМАКОЛОГИЯ

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

- наука о **взаимодействии**

лекарств с биологическими объектами.

- это медико-биологическая наука о действии лекарственных веществ на живые организмы, судьбе лекарств в организме, принципах создания новых лекарственных средств



Фармако**дина**мика

Фармако**кин**етика

# 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.

Известное изречение выдающегося  
ученого и врача эпохи Возрождения  
Парацельса

**«Dosa sola facit venenum»**  
**«Только доза делает вещество ядом»,**

сказанное им в XVI веке, стало  
постулатом в развитии понимания о  
токсическом и терапевтическом  
действии лекарственных средств.

# Терминология (язык фармакологии)

**Лекарственное вещество** (ЛВ, «субстанция») – химическое вещество для фармакотерапии, диагностики, фармакопрофилактики, предупреждения болезней.

**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** (дженейрик) – 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

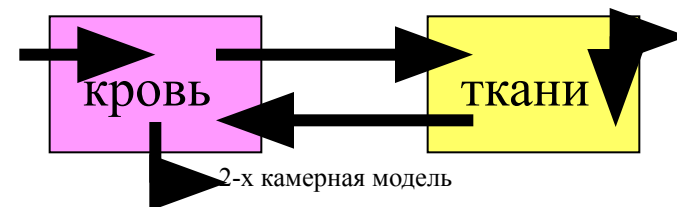


 На уровне клеток – гисто-, микробиологические

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)
- **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»).



# ФАРМАКОЛОГИЯ

Медицинская

Ветеринарная, Агро...



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

# ФАРМАКОЛОГИЯ

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



**ФУНДАМЕНТАЛЬНАЯ**

# Качества «идеального» препарата



## 1. Эффективность:

- улучшает качество жизни;
- увеличивает продолжительность жизни.

## 2. Безопасность.

## 3. Доступность широким слоям населения.

## 4. Удобство при хранении и применении.

# ИСТОЧНИКИ ПОЛУЧЕНИЯ ЛЕКАРСТВЕННЫХ ВЕЩЕСТВ

1. Растения (например, сердечные гликозиды, морфин)
2. Ткани и органы животных (например, ферментные препараты)
3. Минеральные соединения (например магния сульфат, натрия сульфат)
4. Микроорганизмы:
  - бактерии: источник получения антибиотиков (например, пенициллины, цефалоспорины, макролиды );
  - почвенные грибы (с 40-е годов XX века) источник получения антибиотиков ( противогрибковый препарат - гризеофульвин);
  - бактерии: методом генной инженерии (с 80-х годов XX века) получение человеческих инсулинов, интерферонов
5. Химический синтез (например, парацетамол, кислота ацетилсалициловая).

*С середины XX века большинство лекарственных веществ являются продуктами химического синтеза!!!*

# Поиск новых лекарственных средств

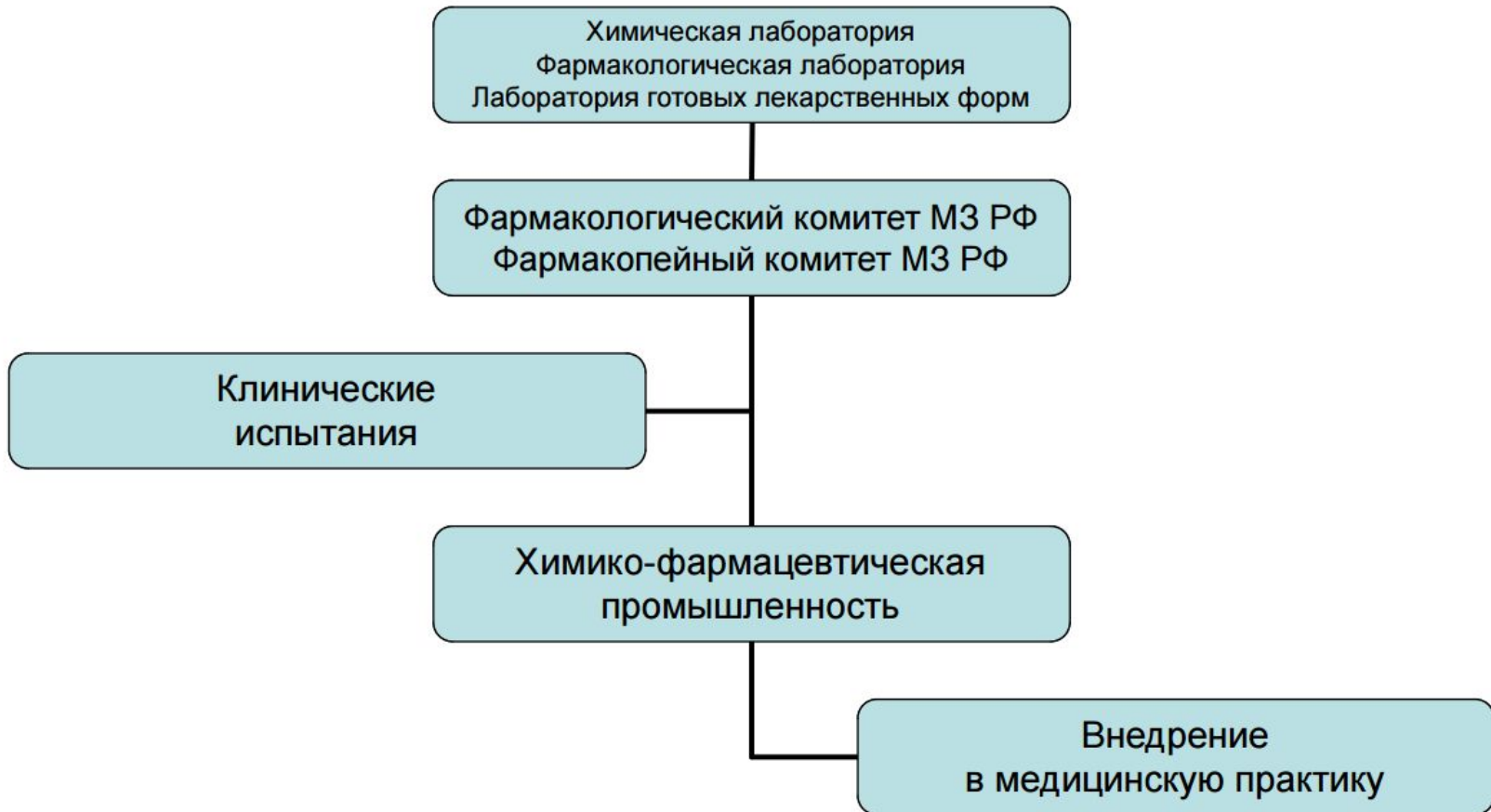
- **Химический синтез**
  - Направленный синтез
    - Воспроизведение биогенных веществ
    - Создание антиметаболитов
    - Модификация молекул известных средств
    - Изучение структуры рецептора
    - Синтез пролекарств
  - Эмпирический путь
    - Случайные находки
    - Скрининг
- **Выделение веществ из лекарственного сырья**
  - Животного происхождения (апипрепараты)
  - Растительного происхождения
  - Из минералов
- **Биотехнология** (клеточная и генная инженерия)

# 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



# Создание лекарственных средств



# Фармакологическое исследование (экспериментальная фармакотерапия)

- Изучение фармакодинамики веществ
  - Специфическая активность
  - Длительность эффекта
  - Механизм действия
  - Локализация действия
- Изучение фармакодинамики препарата
  - Всасывание
  - Распределение
  - Метаболизм в организме
  - Выведение
- Изучение безопасности
  - Побочные эффекты
  - Токсичность
  - Тератогенность, мутагенность, канцерогенность



# 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 – «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).

# Фазы клинических испытаний

| Фазы | Типичное количество пациентов | Основные задачи   |
|------|-------------------------------|---|
| I    | 20-80                         | Первое применение препарата у человека, оценка токсичности и безопасности, определение параметров фармакокинетики   |
| II   | 100-800                       | Установление эффективности, определение оптимальных режимов дозирования, оценка безопасности  |
| III  | 1000-4000                     | Подтверждение данных об эффективности и безопасности, сравнительные исследования со стандартными препаратами  |
| IV   | Десятки тысяч                 | Дальнейшее изучение эффективности для оптимизации применения препарата, долгосрочные исследования безопасности, оценка редких нежелательных лекарственных реакций |

# 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<sub>max</sub>, T<sub>max</sub>, T<sub>1/2</sub>).
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)

► **Анатомо-Терапевтичеcko-Химическая классификация (АТС).** Основные группы: А, В, С, D... V.

А – Пищеварительный тракт и обмен веществ

A01 - Препараты, применяемые в стоматологии

A02 - Препараты для лечения заболеваний, связанных с нарушением кислотности

A02A – Антациды

A02AA – Препараты магния

.....

A02B...

► **Классификация CAS** (Chemical Abstracts Service). По ней каждой химической субстанции присвоен регистрационный номер. Например, номер CAS азитромицина 83905-01-5.

**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

## Реальная цель системы КБ ЛС

**это снижение заболеваемости и смертности, вызываемых ЛС.**

# ДОЗЫ ЛС

## 3. Виды дозы



**Dosis** – это определенное количество лекарственного вещества, вводимое в организм больного, от которого зависит сила, скорость и продолжительность действия.

**Сила фармакологического действия зависит от дозы.**

Дозы бывают:

| <b>I. По силе действия:</b> | <b>Определение</b>  |
|-----------------------------|---|
| 1. терапевтическая:         |   |
| а) минимальная              | при которой проявляется терапевтическое действие                                |
| б) средняя                  | вызывает лечебное действие  |
| в) максимальная             | наибольшее количество вещества, назначаемое больному, дает самый сильный эффект |
| 2. токсическая              | вызывает отравление   |
| 3. смертельная              | наименьшее количество вещества, вызывающее смерть                               |



# Терапевтические дозы

**Минимально действующая (пороговая)** - доза вызывает минимальный терапевтический эффект. Обычно они в 2-3 раза меньше средней терапевтической.

**Средняя терапевтическая** – доза оказывает у большинства больных необходимое фармакологическое действие.

**Разовая доза (*pro dosi*)** – количество лекарственного вещества на один прием.

**Суточная доза (*pro die*)** – количество лекарственного вещества, которое больной принимает в течение суток.

**Высшие терапевтические дозы** – предельные дозы, превышение которых может привести к развитию токсических эффектов

Для ядовитых и сильнодействующих лекарственных препаратов в законодательном порядке установлены

**высшие разовые и высшие суточные дозы.**



**Курсовая доза** – при длительном применении лекарственных веществ указывается его доза на курс лечения.

**Ударная доза** – доза необходимая для быстрого создания высокой концентрации лекарственного вещества в организме.

**Поддерживающая доза** – после достижения терапевтического эффекта, назначают лекарственное вещество в той дозе, которая обеспечивала бы достигнутый эффект.

**Токсическая доза** – количество лекарственного вещества при введении которого в организм всегда развиваются токсические проявления.

**Летальная доза** – доза, вызывающая смертельный исход.



***Широта терапевтического действия*** – диапазон доз от минимальной действующей до высшей терапевтической.

Чем больше диапазон, тем безопаснее лекарственное средство.

## Обозначение доз в рецепте:

- дозы сухих веществ обозначают в граммах и долях грамма  
1,0      0,1      0,01      0,001
- дозы жидких веществ в миллилитрах:  
1 ml – 0,5 ml, в каплях.
- в единицах ЕД (антибиотики, инсулин)

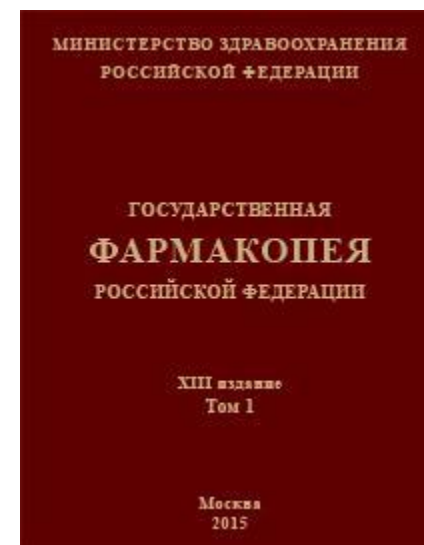
**NB!**

### 4. Правила хранения лекарственных средств в лечебных учреждениях

- Ядовитые и сильнодействующие вещества хранят только в готовом виде.
- **Вещества списка «А»** хранят в шкафу под замком, на внутренней стороне дверцы должен быть список ядовитых веществ с указанием ВРД и ВСД. Снаружи – «Venena» «А»
- **Наркотические вещества** хранятся в сейфе.
- **Сильнодействующие вещества (список «Б»)** хранятся в отдельном шкафу, где указан перечень сильнодействующих веществ. Снаружи «Heroica» «Б».
- **Все вещества любого списка** для внутреннего, наружного применения и для инъекций хранятся на отдельных полках.
- **Запас в отделении:**
  - Наркотические вещества – 2 дня
  - Яд- 5 дней
  - Сильнодействующие вещества – 10 дней

**Государственная фармакопея Российской Федерации** — основной нормативный документ, сборник стандартов и положений, определяющий показатели качества выпускаемых в РФ лекарственных субстанций и изготовленных из них препаратов. В связи с непрерывным развитием фармацевтической науки и фармацевтического анализа, необходимостью вносить новые методы анализа и новые препараты.

Государственная фармакопея РФ периодически переиздается (сейчас 13 издание).



«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»





**Благодарю  
за внимание!!!**