

Введение в курс фармакологии

к.м.н. Хоконова Т.М.

Фармакология

Фармакология – наука о взаимодействии лекарственных средств с организмом человека.

Взаимодействие изучается на разных уровнях сложности (организменном, системном, органном, клеточном, субклеточном, молекулярном).

Основные законы и приказы, регламентирующие использование лекарственных средств в России

1. Федеральный закон о лекарственных средствах (22.06.1998 г). Регулирует разработку, доклинические и клинические исследования ЛС, их производство, контроль качества, эффективность и безопасность ЛС, торговлю;
2. Федеральный закон о рекламе;
3. Приказ МЗ России №328, 110

Основные задачи фармакологии

- 1. Задачи современной науки:
 - создание новых более эффективных ЛС
- 2. Задачи фармакологии, как предмета для изучения.

Современное состояние отечественной фарминдустрии

- Отечественные препараты на рынке составляют 22%
- Производим лекарства из зарубежных субстанций
- Имеют лицензии на производство лекарств 645 предприятий.
- 25 предприятий производят 80% лекарственных средств.
- Оснащены современным оборудованием 18 предприятий

Алгоритм характеристики ЛС

1. Групповая принадлежность
2. Фармакодинамика
3. Фармакокинетика
4. Принципы назначения
5. Показания к применению
6. Дозы, формы выпуска и пути введения
7. Побочные эффекты и меры их предупреждения
8. Противопоказания к назначению

Значение фармакологии для практической медицины

- Фармакотерапия – основной метод лечения большинства заболеваний
- Прогресс фармакологии значительно сказывается на развитии клинических дисциплин (хирургия, трансплантология, психиатрия, эндокринология, инфекции)

История фармакологии

- Первая попытка систематизации ЛС – арабы IX век
- Первая печатная фармакопея в Италии – XV век
- Первая печатная фармакопея в Англии, Франции – XVII век, России – XVIII век, США – XIX век
- Первая в мире лаборатория по экспериментальной фармакологии – 1849 г

Отечественные ученые

- Александр Нелюбин (1785-1858) – исследование кавказских мин.вод.
- Е.В. Пеликан (1824-1884) – исследование кураре и препаратов строфанта
- И.П.Павлов с 1890 г возглавлял кафедру фармакологии в ВМА в Петербурге – основоположник психофармакологии, фармакологии пищеварения.
- Н.П. Кравков (1865-1924) – основоположник отечественной фармакологии. Учебник Кравкова. Школа Кравкова (С.В.Аничков, В.В. Закусов, М.П. Николаев и др.)

Создание новых ЛС

- Химический синтез препаратов

Направленный синтез:

- воспроизведение биогенных веществ;
- создание антиметаболитов;-модификация молекул соединений с известной активностью;
- изучение структуры субстрата;
- создание пролекарств

Эмпирический путь: случайные находки, скрининг

Создание новых ЛС (продолжение)

- Получение препаратов из сырья растительного, животного и минерального происхождения и выделение индивидуальных веществ
- Создание ЛС из продуктов жизнедеятельности микроорганизмов, грибов.
- Биотехнология (клеточная и генная инженерия)

Развитие биотехнологического направления

- 1. Производство инсулина методом генной инженерии (30 кг/год)
- 2. Производство интерферонов, интерлейкинов, факторов свертывания крови и др.
- 3. Производство вакцин против гепатита

Биотехнология

- Это мультидисциплина, в развитии которой большую роль играют молекулярная биология, генетика, иммунология, химия и технические дисциплины. Для получения новых соединений используются микроорганизмы, культуры клеток, ткани растений и животных

Путь нового лекарства от лаборатории ученого до больного

- Доклинические испытания
- Клинические испытания (4 фазы):
 - 1 – на небольшой группе здоровых добровольцев
 - 2 - на небольшом количестве больных
 - 3 – на большом количестве больных клиническое рандомизированное контролируемое испытание (тысячи б-х)
 - 4 – широкое исследование нового препарата

Пути введения ЛС в организм

Энтеральные – внутрь, ректально, под язык, в ДПК

Парентеральные –

- Инъекционные (п/к, в/м, в/в, внутриартериально и т.д.)
- Ингаляционные
- Введение на кожу и слизистые (в том числе трансдермальные)
- Электрофорез

Пути введения ЛС в организм

- Энтеральные:

- внутрь
- ректально
- под язык
- в ДПК

- Парентеральные:

- инъекционные (п/к, в/м, в/в, внутриартериально и т.д.)
- ингаляционные
- введение на кожу и слизистые (в том числе трансдермальные)
- электрофорез

Основные механизмы всасывания

- *Пассивная диффузия* – осуществляется по градиенту концентрации
- *Активный транспорт* – осуществляется при наличии транспортных систем
- *Фильтрация* – осуществляется через поры в мембранах клеток
- *Пиноцитоз*

Этапы биотрансформации

1. Метаболическая трансформация
2. Конъюгация

Пути выведения ЛС из организма

Пути выведения	Механизмы выведения	ЛС
С мочой	Клубочковая фильтрация, активная канальцевая секреция	Большинстве ЛС в не связанной с белками форме
С жёлчью	Активный транспорт, пассивная диффузия, пиноцитоз	Дигитоксин, пенициллины, тетрациклины, стрептомицин, хинин, стрихнин, четвертичные аммониевые соединения
Через кишечник	Пассивная диффузия, жёлчная секреция без реабсорбции	Доксициклин, ионизированные органические кислоты
Со слюной	Пассивная диффузия, активный транспорт	Пенициллины, сульфаниламиды, салицилаты, бензодиазепины, тиамин, этанол
Через лёгкие	Пассивная диффузия	Средства для ингаляционного наркоза, ноднды, камфора, этанол, эфирные масла
С потом	Пассивная диффузия	Некоторые сульфаниламиды, тиамин
С молоком	Пассивная диффузия, активный транспорт	Антикоагулянты, антибиотики, тиреостатики, литий, карбамазепин

Вопросы фармакодинамики

1. Локализация действия ЛВ
2. Механизм действия
3. Биологические эффекты

Мишени воздействия для ЛС

1. Рецепторы
2. Ионные каналы
3. Ферменты
4. Транспортные системы
5. Гены

Типы рецепторов

1. Рецепторы, осуществляющие прямой контроль за функцией ионных каналов (Н-ХР, ГАМК-А-рецепторы, Глутаматные рецепторы)
2. Рецепторы, сопряженные с эффектором через систему “G-белки” – вторичные передатчики или ионные каналы (М-ХР, АР, рецепторы для гормонов, медиаторы)
3. Рецепторы, осуществляющие прямой контроль функции эффекторного фермента (инсулин)
4. Рецепторы, контролирующие транскрипцию ДНК. Это внутриклеточные рецепторы, с которыми взаимодействуют стероидные и тиреоидные гормоны

Разновидности рецепторов

Рецепторы	Подтипы
Аденозиновые рецепторы	A1, A2, A2B, A3
Альфа 1 - Адренорецепторы	Альфа1А, альфа 1В, альфа1С
Альфа2-Адренорецепторы	Альфа2А, альфа2В, альфа2С
Бета-Адренорецепторы	Бета1, бета2, бета3
Ангиотензиновые рецепторы	AT1, AT2
Брадикининовые рецепторы	B1, B2
ГАМК-рецепторы	GABAa, GABAб, GABAс
Гистаминовые рецепторы	H1, H2, H3
Дофаминовые рецепторы	D1, D2, D3, D4, D5
Лейкотриеновые рецепторы	LTB4, LTC4, LTD4
M-холинорецепторы	M1, M2, M3, M4
N-холинорецепторы	Мышечного типа, нейронального типа

- Опиоидные рецепторы
- Простаноидные рецепторы
- Пуриновые рецепторы Р
- Рецепторы возбуждающих аминокислот (ионотропные)
- Рецепторы нейропептида Y
- Рецепторы предсердного натрийуретического пептида
- Серотониновые рецептор
- Холецистокининовые рецепторы
- Имидазолиновые рецепторы
- μ , δ , κ
- DP, FP, IP, TP, EP1, TP2, TP3
- P2X, P2Y, P2Z, P2T, P2U
- NMDA, AMPA, каинатные
- Y1, Y2
- ANPA, ANPB
- 5-HT1(A-F), 5-HT2(A-C), 5-HT3,
- 5-HT4, 5-HT5 (A-B), 5-HT6, 5-HT7
- CCK-A, CCK-B
- I1, I2

Факторы, влияющие на фармакодинамику и фармакокинетику

1. Физико-химические свойства ЛС
2. Индивидуальные особенности организма больного
3. Факторы внешней среды
4. Суточные ритмы (вопросы хронофармакологии)

Повторное применение ЛС

Усиление эффекта при повторном применении – кумуляция (материальная, функциональная).

Снижение эффекта при повторном применении – привыкание (простое, перекрестное), тахифилаксия.

Виды лекарственного взаимодействия

1. *Фармацевтическое*
происходит вне организма больного, обусловлено физико-химическими реакциями.
2. *Фармакодинамическое*
один лекарственный препарат влияет на реализацию фармакологического эффекта другого препарата.
3. *Физиологическое*
лекарственные препараты оказывают независимое действие на различные органы и ткани, образующие часть одной и той же физиологической системы.
4. *Фармакокинетическое*
под влиянием одного лекарственного препарата изменяется концентрация в крови другого медикамента или его активного метаболита.

Виды синергии

	Схема	Примеры
Суммация	$E_{ab} = E_a + E_b$	<ol style="list-style-type: none"> 1. фуросемид + урегит 2. триметоприм + сульфаметоказол
Аддитивное действие	$E_{ab} > E_a, E_b$, но $E_a, E_b < E_a + E_b$	<ol style="list-style-type: none"> 1. тетрациклин + эритромицин 2. фуросемид + гипотиазид 3. нитроглицерин + β-блокаторы
Сенситизация	$E_{ab} > E_a + E_b$ при $E_a = 0$	<ol style="list-style-type: none"> 1. линкомицин + миорелаксант
Потенцирование	$E_{ab} > E_a + E_b$ при $E_a > 0$ и $E_b > 0$	<ol style="list-style-type: none"> 1. глюкокортикоиды + теофиллин 2. пенициллин + гентамицин (на стафилококк, энтерококк) 3. транквилизаторы + клофедин

Виды лекарственной терапии

- Профилактическая
- Этиотропная
- Заместительная
- Симптоматическая
- Патогенетическая

Токсическое влияние ЛВ на эмбрион и плод

1. Эмбриотоксическое действие
2. Тератогенное действие
3. Фетотоксическое действие