

№ 1. ВВОДНАЯ ЛЕКЦИЯ

- 1. Определение предмета и науки фармакологии;**
- 2. Место фармакологии в системе биологических и медицинских наук;**
- 3. Цели и задачи фармакологии;**
- 4. Пути изыскания и внедрения новых лекарственных веществ.**

Кафедра фармакологии ВГМУ – 1958 г.

- 1958 – проф. Мещеряков Александр Николаевич
- 1961-1962 – проф. Брехман Израиль Ицкович
- 1962-1964 – проф. Вартазарян Бабкен Ашотович
- 1964-1986 – проф. Мещерская Кира Александровна
- 1986-2008 – проф. Кропотов Александр Валентинович
- с 2008 – кафедра общей и клинической фармакологии, зав. кафедрой – д.м.н., проф. Елисеева Екатерина Валерьевна

Состав:

Д.м.н., проф. Кропотов А.В., д.м.н. Дюйзен И.В., к.м.н., доц. Плаксен Н.В., к.м.н., доц. Шмыкова И.И., к.м.н., доц. Седых Т.Н., к.м.н., доц. Хотимченко М.Ю., к.м.н. Гончарова Р.К., к.м.н. Н.С.Хильченко

Фармакология – (греч. *pharmakon* – лекарство; лат. *logos* – учение) – **наука о лекарствах**

- **Наука о лекарствах и ядах**
- **Наука о действии химических веществ на организм животных и человека (как биологическая дисциплина)**
- **Наука, изучающая закономерности между химическим строением веществ и их действием на организм животных и человека (здорового или больного)**
- **Предмет в системе подготовки медицинских и фармацевтических работников в высших и средних учебных заведениях**

Связь фармакологии с другими науками



- Морфология, физиология, биохимия, математика (статистика) – методы
- Экспериментальная патология – моделирование болезней на животных
- Клиническая фармакология – действие лекарств на организм человека
- Клинические дисциплины: терапия, хирургия, гинекология, дерматология, офтальмология, стоматология, эндокринология, оториноларингология, онкология, анестезиология и др.
- Фармацевтические науки: **фармакогнозия** – изучение растительного и животного лекарственного сырья; **фармацевтическая химия** – наука о строении и химических свойствах ЛВ ; **фармацевтическая технология** – наука о методах получения ЛВ и лекарственных препаратов.



Терминология

- **Фармакологическое вещество (средство)** – вещество, обладающее фармакологической (лекарственной, лечебной) активностью и являющееся объектом клинических испытаний.
- **Лекарственное вещество (средство)** – фармакологическое вещество, разрешенное для применения с целью лечения, профилактики или диагностики заболеваний.
- **Лекарственный препарат** – лекарственное вещество в виде определенной лекарственной формы.
- **Лекарственная форма** – состояние придаваемое лекарственному средству, которое удобно для применения и которое обеспечивает лечебный эффект.



Твердая лекарственная форма



Федеральный закон о лекарственных средствах

№ 86-ФЗ от 22.06.1998 г.

- Закон:**
- 1. регулирует отношения, связанные с разработкой, производством, доклиническими и клиническими исследованиями, контролем качества, эффективности, безопасности и торговли ЛС;**
 - 2. устанавливает приоритет государственного контроля производства, изготовления, качества, эффективности и безопасности ЛС.**

Содержание

- 1. Общие положения.**
- 2. Государственное регулирование отношений, возникающих в сфере обращения ЛС.**
- 3. Государственная система контроля качества, эффективности, безопасности ЛС.**
- 4. Производство и изготовление ЛС.**
- 5. Государственная регистрация ЛС.**
- 6. Ввоз ЛС на территорию РФ. Вывоз ЛС с территории РФ.**
- 7. Оптовая торговля ЛС.**
- 8. Розничная торговля ЛС.**
- 9. Разработка, доклинические и клинические исследования ЛС.**
- 0. Государственная гарантия доступности ЛС.**
- 1. Информация о ЛС. Реклама ЛС.**
- 2. Ответственность за вред, нанесенный здоровью человека применением ЛС.**

Цели фармакологии как предмета

1. Ознакомить обучающихся с основными группами ЛС, применяемыми во всех областях современной медицины;
2. Объяснить механизм действия ЛС на молекулярном, клеточном, системном и организменном уровнях (молекулярная фармакология, клеточная фармакология);
3. Определить показания к назначению ЛС;
4. Указать ЛФ, в которых выпускается данное ЛС, дозы выпуска, высшие разовые, суточные и курсовые дозы;
5. Дать информацию о побочных (нежелательных) эффектах ЛС и возможных токсических эффектах; указать мероприятия экстренной помощи при передозировке и отравлении ЛС;
6. Определить противопоказания к назначению тех или иных ЛС;
7. Установить несовместимость ЛС друг с другом.

Для фармацевтов

(компетенции студента по окончании курса)

- 1. Овладеть фармакологической терминологией;**
- 2. Самостоятельно работать с учебной и справочной литературой по фармакологии;**
- 3. Знать базовую и критически оценивать новую информацию о лекарственных средствах;**
- 4. Контролировать выписанные врачом рецепты;**
- 5. Давать консультацию о рациональном применении лекарственных средств в аптеке;**
- 6. Решать задачи по выбору (первый стол – ОТС) и рациональной замене лекарств.**

Задачи фармакологии как науки

- 1. Разработка новых ЛС. Проведение доклинических и клинических исследований с новыми фармакологическими веществами;**
- 2. Изучение механизма действия и новых свойств известных ЛС с целью уточнения показаний и противопоказаний, выявления побочных эффектов, установления совместимости и несовместимости с другими ЛП;**
- 3. Отбор малоэффективных и токсичных препаратов, которые будут исключены из Государственного (Федерального) реестра лекарственных средств.**

Создание новых ЛС: путь от химического вещества к лекарственному препарату (основные этапы):

I этап – получение новых фарм. активных веществ

Источники фармакологически активных веществ:

- **Растения** (*Digitalis purpurea*, *Atropa belladonna*, *Salix alba*, *Colchicum autumnale* и др.)

Адонис весенний



Валериана лекарственная



Мак (*Papaver somniferum*)







Подснежник Воронова (*Galanthus Woronowi*) (клубней подснежника)

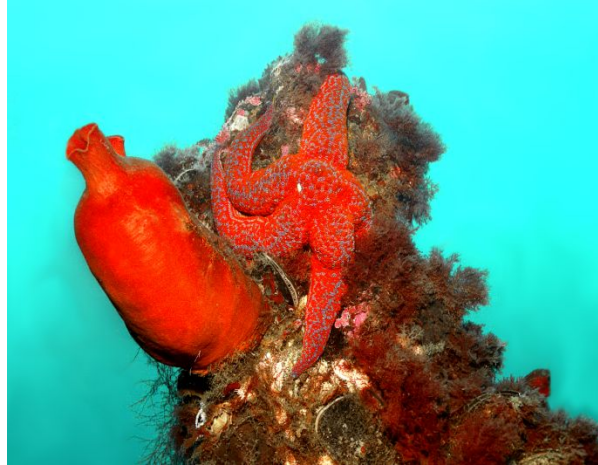


Наземные растения – источники ЛВ

A. Растения как источник лекарств

<p><i>Digitalis purpurea</i></p>  <p>Дигоксин (Дигитоксикоза)₃</p> <chem>CC12C(C)C(O)C3C(C)C(O)C(C1)OC3C2C4=CC(=O)OC4</chem>	<p><i>Atropa belladonna</i></p>  <p>Атропин</p> <chem>CN1[C@H]2CC[C@@H]1C[C@H]2COC(=O)C(O)C3=CC=CC=C3</chem>
<p><i>Salix alba</i></p>  <p>Салициловая кислота</p> <chem>OC(=O)c1ccc(O)cc1</chem>	<p><i>Colchicum autumnale</i></p>  <p>Колхицин</p> <chem>CC(=O)N[C@@H]1C[C@H]2C(=O)C(OC)=C(OC)C(OC)=C2[C@@H]1C3=CC=CC=C3OC3=O</chem>

Морские гидробионты



Создание новых ЛС (основные этапы)

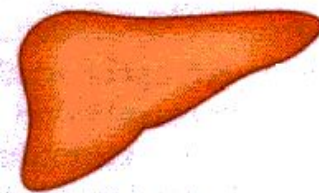
I этап – получение новых фарм. активных веществ

Источники фармакологически активных веществ:

- **Ткани и органы животных** (гипофиз, надпочечники, поджелудочная и щитовидная железы, панты оленей и др.)
- **Микроорганизмы** (грибы р. Penicillium, р. Streptomyces, р. Actinomyces, р. Micromonospora, р. Fusidium, бактерии р. Bacillus, E.coli)
- **Минеральные вещества** ($MgSO_4$, $CaCl_2$, Na_2SO_4 , I_2)
- **Человеческий материал** (плацента, кровь, моча, ДНК)
- **Химический синтез** (30-60% современных лекарств)

Химический синтез новых ФАВ

- а) химическая модификация эндогенных молекул;
- б) химическая модификация известных ЛВ;
- в) скрининг (англ. *screen* – отбор, отсеивать) – случайный отбор химических веществ из химических соединений, фракций или частей растений и животных.
- 2) биологическое тестирование новых веществ с целью обнаружения фармакологической активности
- *in vitro* (изолированные клетки, молекулы, микроорганизмы)
 - *ex vivo* (изолированные органы)
 - *in vivo* (экспериментальные животные)
- 3) стандартизация новых ФАВ (качественный и количественный анализ образцов новых ФАВ)



Создание новых ЛС (основные этапы)

II этап – доклинические испытания

II а подэтап – первичные фармакологические исследования (определение терапевтической эффективности, изучение влияния нового

ФАВ на основные системы, установление специфической активности, обнаружение возможных побочных эффектов, исследование всасывания, распределения, биодоступности, метаболизма и выделения

нового ФАВ); методы: морфологические, биохимические, физиологические, экспериментально-терапевтические.

II б подэтап – токсикологические испытания (оценка безопасности ФС) (международный стандарт – GLP (Good Laboratory Practice) по организации, проведению и контролю доклинических испытаний безопасности потенциального ЛС)



Создание новых ЛС (основные этапы)

II этап – доклинические испытания

II б подэтап – токсикологические испытания (оценка безопасности ФС)

(международный стандарт – **GLP (Good Laboratory Practice)** – сводправил

по организации, проведению и контролю доклинических испытаний

безопасности потенциального ЛС):

- Общетоксическое действие (острая и хроническая токсичность);
- Тератогенность (эмбриотоксическое действие, влияние на репродуктивные функции);
- Мутагенность;
- Канцерогенность;
- Антигенность (аллергенность, иммунотоксичность);
- Местное раздражающее действие;
- Для инъекционных форм – пирогенность.

Создание новых ЛС (основные этапы)

III этап – клинические испытания

Международный стандарт GCP (Good Clinical Practice);

в РФ – «Правила проведения качественных клинических испытаний» - свод правил планирования, выполнения, анализа и обобщения результатов клинических испытаний. Правила избавляют пациентов от необоснованного риска, способствуют соблюдению их прав и конфиденциальности.

Создание новых ЛС (основные этапы)

III этап – клинические испытания

Фазы клинических испытаний

I фаза - обычно проводится на здоровых добровольцах (4-24 человека)

без группы сравнения, продолжительностью от нескольких дней до

нескольких недель.

Задачи:

- первые данные об эффективности нового средства на людях (фармакодинамика)
- первые данные о фармакокинетике одной дозы и нескольких доз при разных путях введения;
- биодоступность активной субстанции;
- зависимость фармакодинамики и фармакокинетики активной субстанции от возраста, пола, приема пищи, функций печени и почек;
- взаимодействие активной субстанции с другими ЛС.

Создание новых ЛС (основные этапы)

III этап – клинические испытания

Фазы клинических испытаний

II фаза (оценка эффективности активной субстанции) - проводится на пациентах с профильными заболеваниями (100-200 человека)

без группы сравнения, продолжительностью от нескольких дней до нескольких недель.

Задачи:

- Установление эффективности нового средства на больных людях;
- Установление оптимальной дозировки и режима приема;
- Установление побочных эффектов;
- Установление противопоказаний.

Методы

«Открытый», «одиночный», «двойной слепой» контроль с «плацебо» (рандомизированные плацебо контролируемые исследования)

Создание новых ЛС (основные этапы)

III этап – клинические испытания

Фазы клинических испытаний

III фаза (получение дополнительных сведений об эффективности и безопасности активной субстанции) - проводится на больных, в среднем от 1000 до 3000 (10 000) человек. Сравнение с общепринятыми в настоящее время способами лечения тех же заболеваний (использование препаратов (стандартов) сравнения).

Задачи:

- Установление оптимальных доз и схем введения НС;
- Изучение наиболее частых побочных эффектов;
- Изучение клинически значимых лекарственных взаимодействий;
- Роль возраста и сопутствующих заболеваний;
- создание инструкции по применению НС.

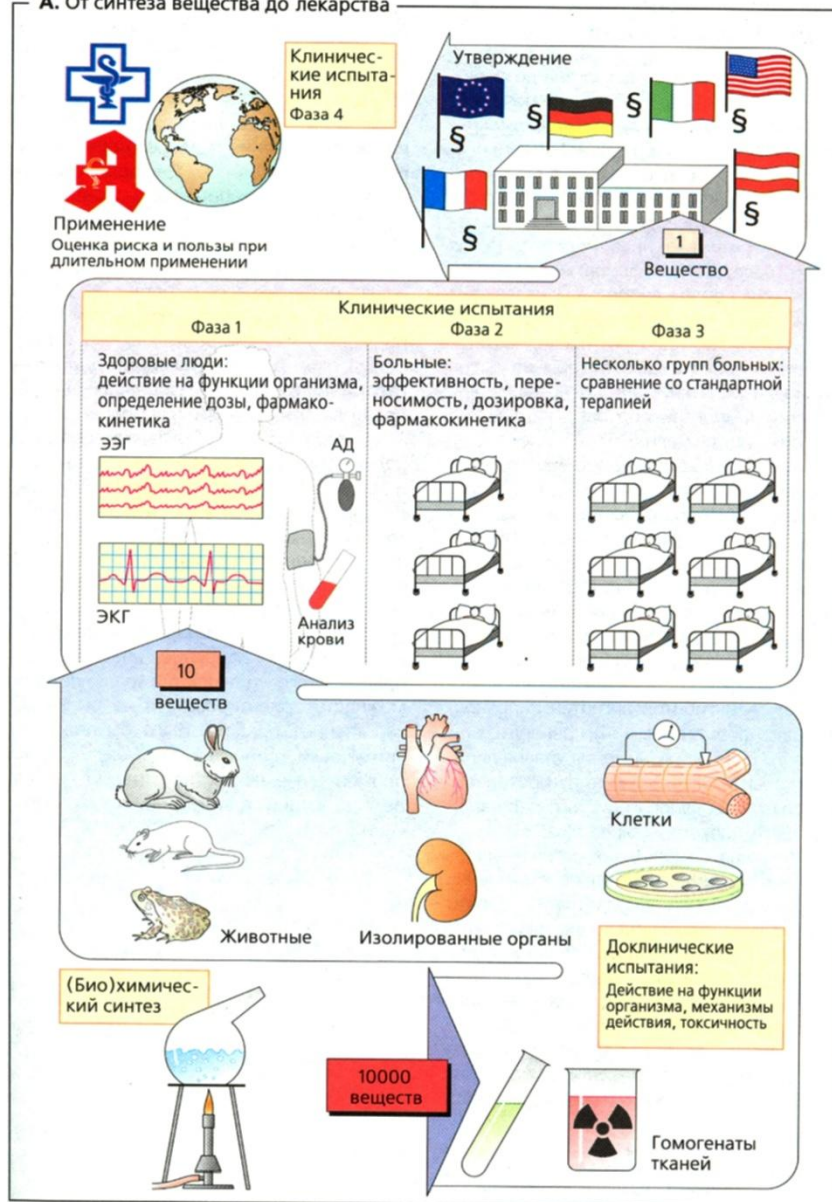
Методы

Вначале - открытые исследования (врач и больной знают свойства НС: новый, контрольный или плацебо); затем – одинарный слепой метод; далее – двойной слепой метод; иногда тройной.

Результаты – основание для выработки решения о регистрации НС в МЗ РФ.

От синтеза ХВ до ЛВ

А. От синтеза вещества до лекарства



Создание новых ЛС (основные этапы)

III этап – клинические испытания

Фармакологический комитет МЗ – принимает решение о регистрации нового ЛС.

Фармакопейный комитет – занимается вопросами стандартизации и выпуска ЛП.

Фармакопейная статья – нормативный документ на ЛС, устанавливающий требования к качеству ЛС, носящий характер государственного стандарта (ГОСТ).

Государственная фармакопея – сборник фармстатей, методов анализа и других нормативных требований, предъявляемых к ЛС, утвержденных МЗ.

Каждое новое ЛС вносится в **Государственный реестр ЛС** – это документ, содержащий сведения о разрешенных к применению и производству ЛС.

Создание новых ЛС (основные этапы)

III этап – клинические испытания

Фазы клинических испытаний

IV фаза – пострегистрационные (маркетинговые) исследования (после начала продаж); проводится на нескольких тысячах человек. Часто являются формой рекламы с целью привлечения внимания большого числа врачей к новому лекарству.

Задачи:

- Получение более подробной информации о безопасности и эффективности различных лекарственных форм и доз ЛС;
- Изучение эффектов длительного применения ЛС для установления отдаленных результатов лечения;
- Обнаружение ранее неизвестных и редко встречающихся побочных действий;
- Установление новых показаний для применения, схем применения и комбинаций с другими ЛС.

Результаты направляют в МЗ (организацию, разрешившую выпуск и применение нового ЛС).

НАЗВАНИЯ ЛЕКАРСТВЕННЫХ СРЕДСТВ

- 1. Химическое название** - отражает состав и структуру ЛВ (5-этил-5-фенилбарбитуровая кислота)
- 2. Международное непатентованное название (МНН, International Nonproprietary Name, INN, генерическое)** - название ЛВ, 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).** Присваивается фармацевтическими фирмами, производящими данный конкретный ЛП и может являться их коммерческой собственностью (товарным знаком, торговой маркой), охраняемой патентом.