



Uvod u farmakologiju, predmet i zadatak

Dr Saša Trailović, redovni profesor

šef Katedre za farmakologiju i toksikologiju



- **KATEDRA ZA FARAKOLOGIJU
I TOKSIKOLOGIJU**

- **Prof. dr Saša Trailović-šef Katedre**

Prof. dr Mirjana Milovanović

Prof. dr Saša Ivanović

Asist. dr Đorđe Marjanović

Asist. Dragana Medić, DVM

Tihomir Marić, DVM







2017

January	February	March
1 2 3 4 5 6 7 8 9 10 11 12 13 14 15 16 17 18 19 20 21 22 23 24 25 26 27 28 29 30 31	1 2 3 4 5 6 7 8 9 10 11 12 13 14 15 16 17 18 19 20 21 22 23 24 25 26 27 28	1 2 3 4 5 6 7 8 9 10 11 12 13 14 15 16 17 18 19 20 21 22 23 24 25 26 27 28 29 30 31
April	May	June
1 2 3 4 5 6 7 8 9 10 11 12 13 14 15 16 17 18 19 20 21 22 23 24 25 26 27 28 29 30	1 2 3 4 5 6 7 8 9 10 11 12 13 14 15 16 17 18 19 20 21 22 23 24 25 26 27 28 29 30 31	1 2 3 4 5 6 7 8 9 10 11 12 13 14 15 16 17 18 19 20 21 22 23 24 25 26 27 28 29 30
September	October	November
1 2 3 4 5 6 7 8 9 10 11 12 13 14 15 16 17 18 19 20 21 22 23 24 25 26 27 28 29 30	1 2 3 4 5 6 7 8 9 10 11 12 13 14 15 16 17 18 19 20 21 22 23 24 25 26 27 28 29 30 31	1 2 3 4 5 6 7 8 9 10 11 12 13 14 15 16 17 18 19 20 21 22 23 24 25 26 27 28 29 30

C.elegans - wild





VREDNOVANJE PREDISPITNIH AKTIVNOSTI I NAČIN POLAGANJA ISPITA		
Predispitne obaveze	Završni ispit Usmeni	Ukupno bodova
Prisustvo na predavanjima (V semestar) 6		
Prisustvo na vežbama (V semestar) 6		
Kolokvijumi (ukupno 2 kolokvijuma) 32 (2 x 16)		
Ukupno predispitnih bodova 44	56	100
• Studenti koji u toku semestra ostvare 30 i više predispitnih bodova, oslobođeni su polaganja malog testa (praktični ispit) i završni ispit polažu usmeno. • Studenti koji su u predispitnim aktivnostima ostvarili manje od 30 bodova, ispit polažu iz dva dela. Prvi deo se sastoji iz malog testa, koga čini 5 pitanja sa vežbi i 20 pitanja iz teorijskog dela. Drugi deo je usmeni ispit, na kome se polaže teorijski deo nastave..		
Preporučena literatura prema akreditaciji Fakulteta veterinarske medicine u Beogradu:	▪ Farmakologija za studente veterinarske medicine, Vitomir Ćupić, Mehmed Muminović, Silvestra Kobal, Romel Velev ▪ Najčešća trovanja u veterinarskoj medicini, Vitomir Ćupić ▪ Veterinarska receptura, Saša Trailović, Mirjana Milovanović, Zorica Pejčić ▪ Praktikum iz veterinarske farmakologije i toksikologije, Saša Ivanović, Mirjana Milovanović ▪ Osnovi farmakoterapije i gotovi lekovi ad us. vet., Milanka Jezdimirović ▪ Veterinarski lekovi, Dragana Vasiljević, Sandra Cvijić, Ivana Aleksić, Mirjana Milovanović	
Dopunska literatura:	▪ Veterinary Pharmacology and Therapeutics, E. Riviere (Editor), Mark G. Papich (Editor) ▪ Veterinarska farmakologija, Milanka Jezdimirović ▪ Veterinary Toxicology, R. Gupta ▪ Farmakologija, Vladislav Varagić	



- **Farmakologija**

- *farmakon*=lek

- *logia*=nauka

- **Medicinska farmakologija**

- Nauka o supstancijama koje se koriste za sprečavanje, dijagnostikovanje i lečenje bolesti.

- **Klinička farmakologija**

- Praktična primena lekova u lečenju bolesti.

- **Toksikologija**

- Grana farmakologije koja se bavi ispitivanjem štetnih dejstava supstancija.

- **Klinička toksikologija**

- Dijagnostika i terapija trovanja.

- Predmet proučavanja farmakologije je sve ono što se odnosi na lek:
 - Poreklo, sastav, fizička i hemijska svojstva, način spravljanja i oblikovanja, željena i neželjena dejstva, promene u organizmu, upotreba u terapiji.
- Dve osnovne grane farmakologije su:
 - **Farmakodinamika**, proučava delovanje leka na organizam i njegove sisteme.
 - **Farmakokinetika**, proučava delovanje organizma na lek, njegove hemijske promene i sudbina u organizmu.

- Šta je lek, definicija i dr.
- Zakon o lekovima i medicinskim sredstvima (**2017. god**).

- Kako se lekovi registruju kod nas?

- Farmakopeja



•**1493-1541**

- Lek i otrov

"All things are poison and nothing is without poison, only the dose permits something not to be poisonous." (*Paracelsus, 1493. do 1541.*).
- Otrovim se ipak smatraju supstance koje deluju u svakoj dozi koja je viša od "praga" dejstva.

- **Lekovi mogu biti:**

- **Prirodnog porekla**

- **Biljnog**

- Alkaloidi- jedinjenja baznog karaktera atropin, morfin i dr.
 - Glikozidi- sadrže šećere- dogoksin iz *Digitalis lanata*
 - *Aktivni principi iz nižih biljaka- antibiotičke supstance*



Digitalis lanata



- **Životinjskog porekla**

- *Hormoni*
 - *Različite druge farmakološki aktivne supstance*



Tetraodontiformes

- **Sintetskog porekla**

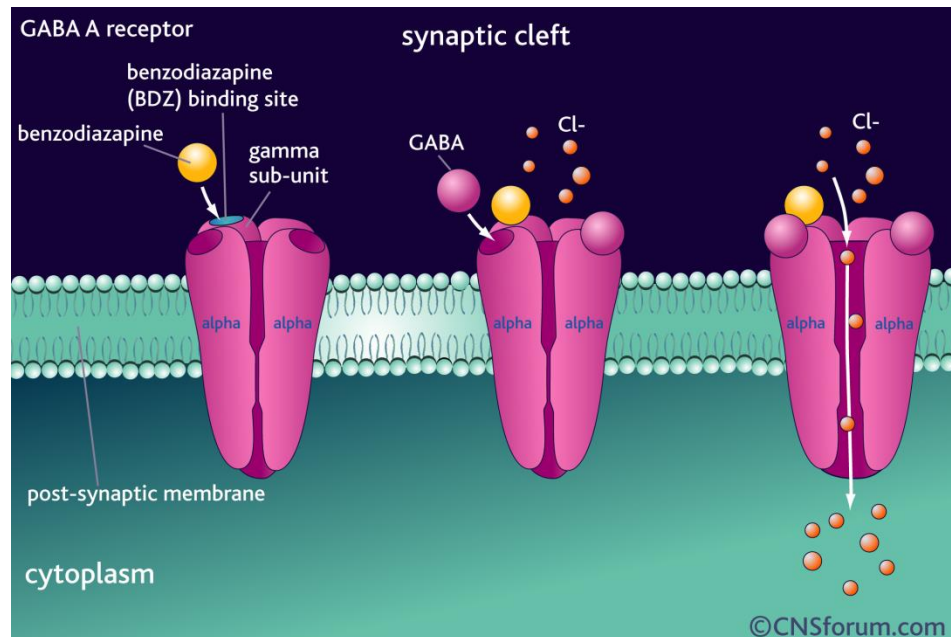
- Antihistaminici, sulfonamidi, antiepileptici, psihofarmaci i dr.

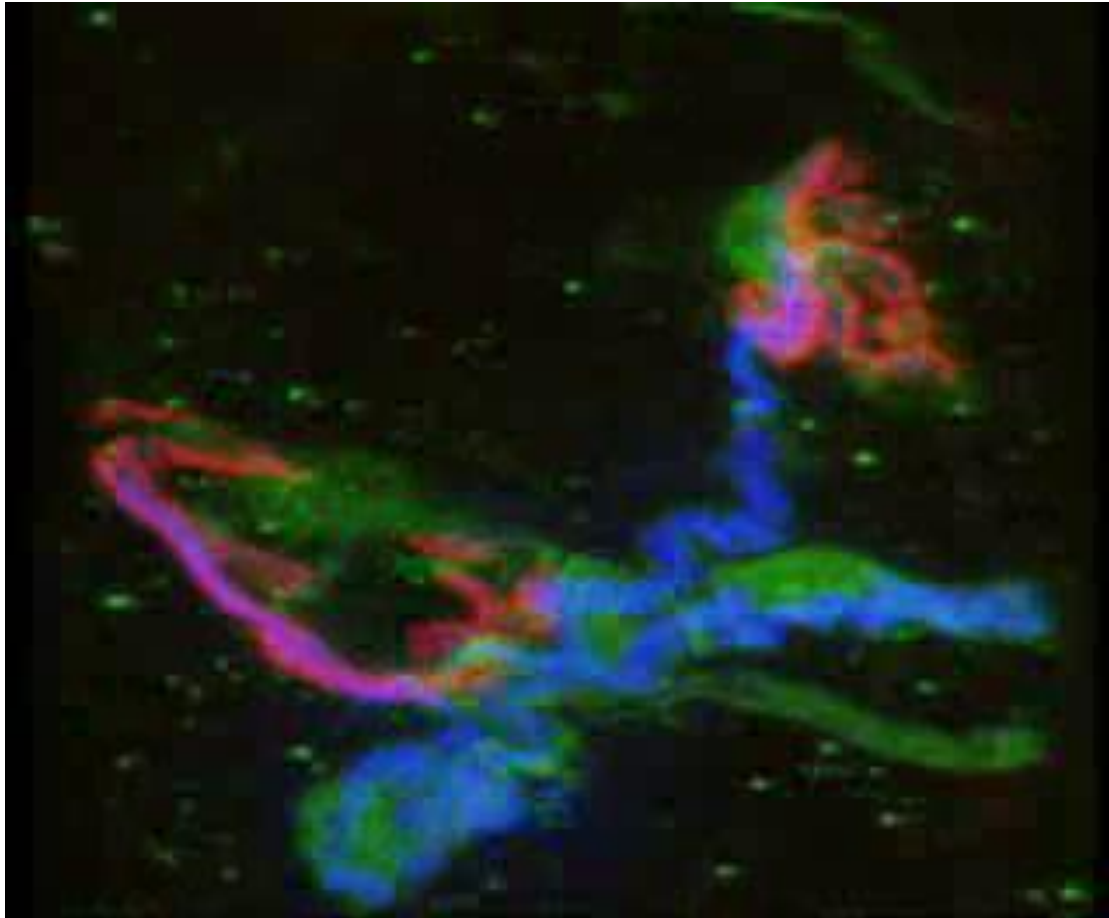


- **Priroda lekova**
 - **Fizička i hemijska priroda lekova**
 - Mogu biti u čvrstom, tečnom ili gasovitom stanju
 - Ugljeni hidrati, proteini, lipidi
 - Slabe baze ili slabe kiseline
- **Veličina čestica leka**
 - Najčešće su molekuli leka podešeni samo prema jednoj vrsti receptora
 - Lekovi sa velikom molekulskom masom teško difunduju kroz telesne kompartimente
- **Vezivanje lekova za proteine**
 - Ciljna mesta vezivanja lekova su veliki molekuli proteina: enzimi, specifični receptori, jonski kanali, transportni molekuli



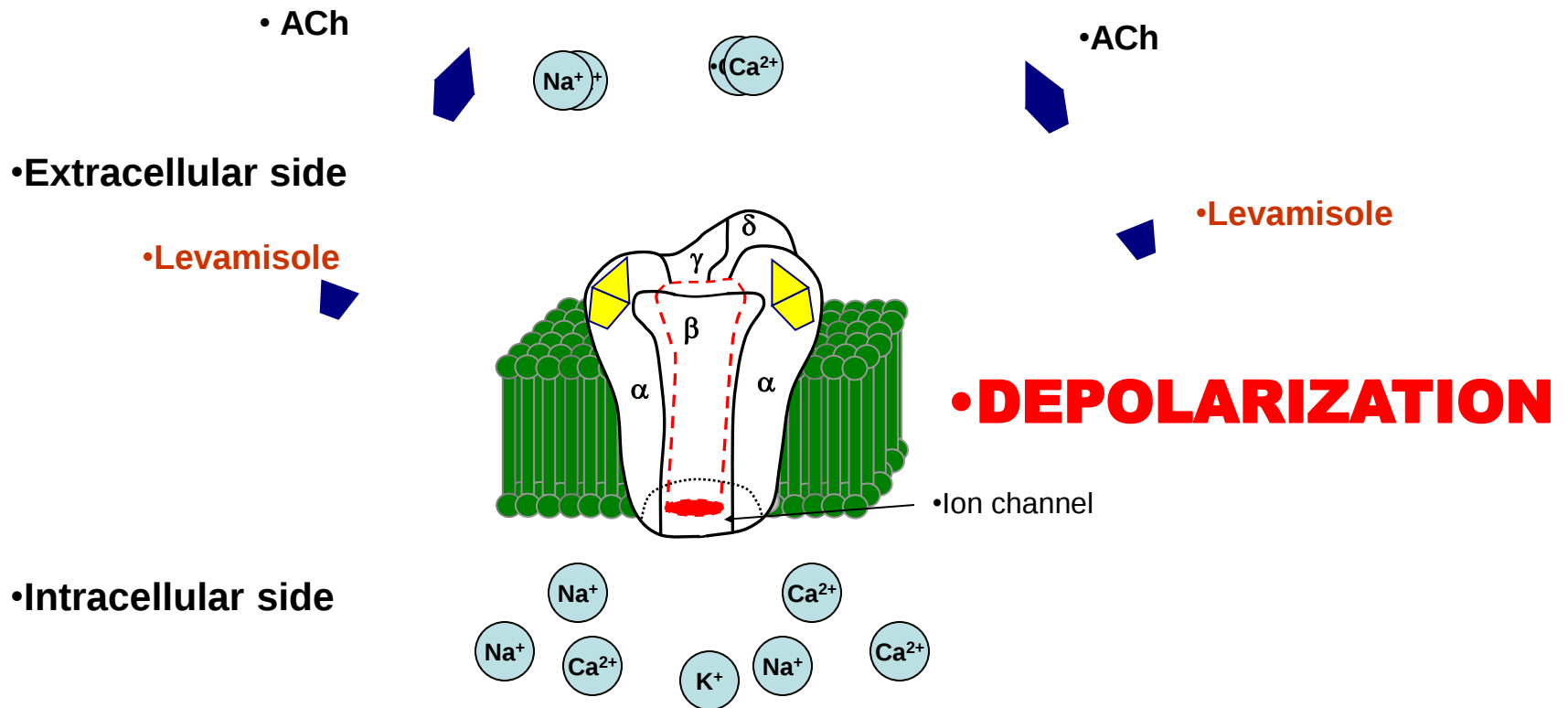
- Osnov čitave farmakodinamike čini vezivanje leka za receptor
- Za receptore lekovi se vezuju hemijskim vezama:
 - Kovalentnim (čvrste ponekad ireverzibilne)
 - ***Elektrostatičkim (najčešće veze u reakciji lek-receptor)***
 - Hidrofobnim (liposolubilni lekovi ostvaruju ovakve veze sa lipidima ćelijske membrane)





• **Nikotinski receptor sisara**

- Nicotinic ion-channel structure - composed of 5 subunits

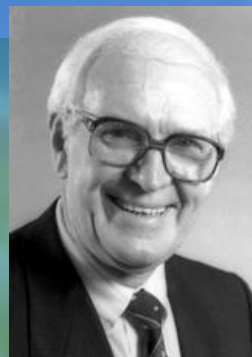


- **ZAKON O LEKOVIMA I MEDICINSKIM
SREDSTVIMA**

- ("Sl. glasnik RS", br. 30/2010, 107/2012, 113/2017 - dr. zakon i 105/2017 - dr. zakon)

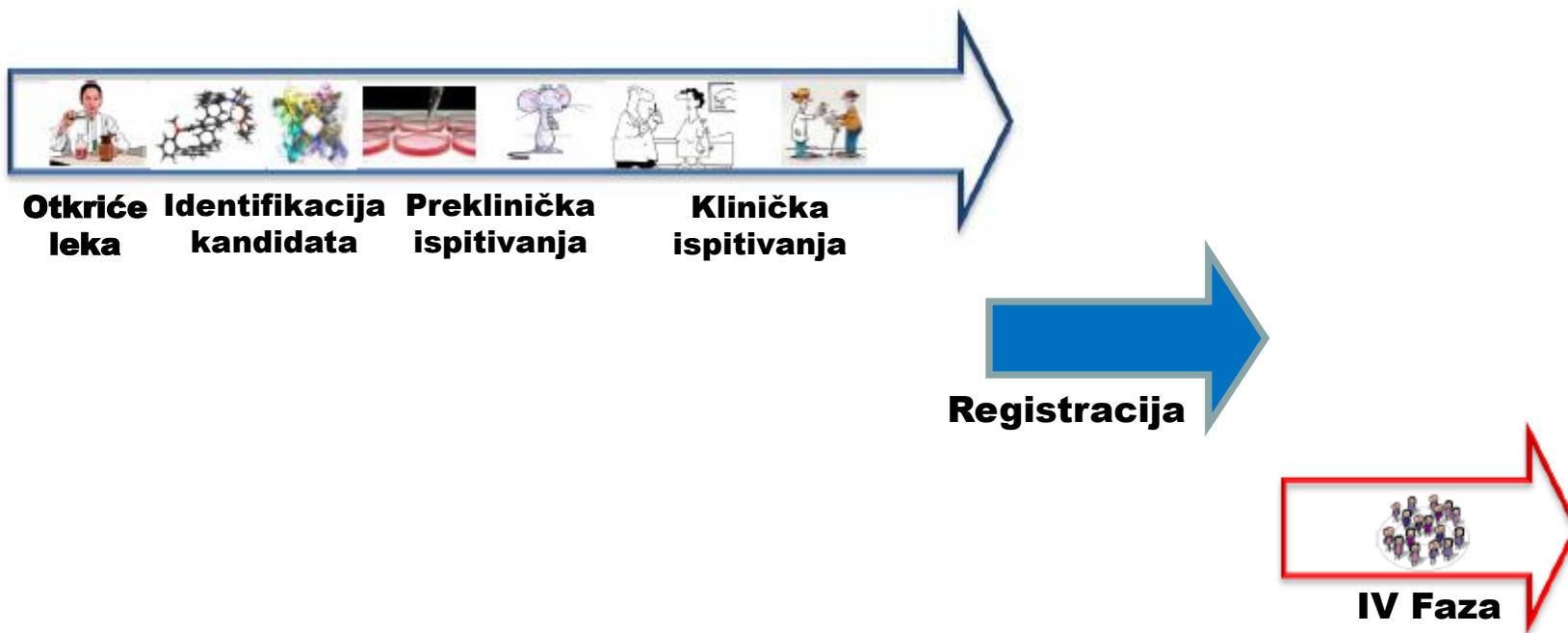
Uvođenje novih lekova

- **Proces uvođenja novih lekova je zakonski regulisan**
 - Prvi korak je otkriće nove supstance (potencijalni lek)
 - Daleko češće modifikovanje poznatih jedinjenja
 - Hemijskih supstanci
 - Biološki aktivnih jedinjenja
- **Ciljni prilaz**
 - Novi lek se traži posle dobro proučenih fizioloških i patoloških funkcija
 - *Sir James W. Black* (Nobel Prize in Medicine, 1988) je prvi ovakvim prilazom otkrio propranolol (beta blokator) i cimetidin (H₂ blokator)



Sir James W. Black

RAZVOJ LEKA



Preklinička ispitivanja lekova (zahtevi)

Annex 1 to Directive 2001/83/EC



FARMAKOLOŠKA ISPITIVANJA

- ☐ **PRIMARNA FARMAKODINAMIKA**
- ☐ **SEKUNDARNA FARMAKODINAMIKA**
- ☐ **BEZBEDNOST**
- ☐ **FARMAKODINAMSKE INTERAKCIJE**

FARMAKOKINETIČKA ISPITIVANJA

TOKSIKOLOŠKA ISPITIVANJA

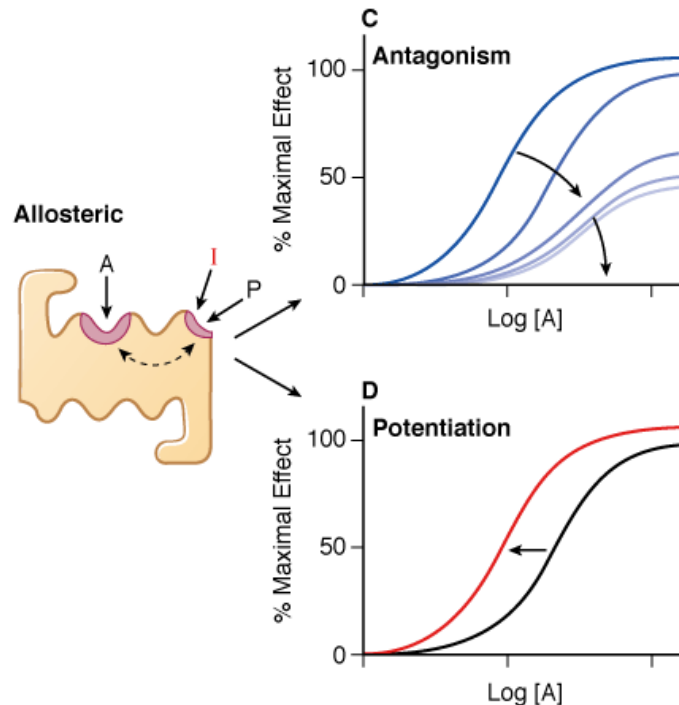
- **Primarne farmakodinamske studije** se odnose na ispitivanja načina delovanja i/ili mehanizma delovanja supstance u odnosu na željeni terapijski cilj.
- **Sekundarne farmakodinamske studije** (ranije označene kao opšte farmakološke studije) se mogu definisati kao studije o načinu delovanja i/ili efekatu supstance koji nisu u vezi sa njenim željenim terapijskim dejstvom.
- **Studije bezbednosti** su definisane kao ispitivanja potencijalnih neželjenih farmakodinamskih efekata supstance na fiziološke funkcije, primenjenih u potencijalnim terapijskim dozama (koncentracijama).

- **Studije treba da se sprovedu na adekvatnom modelu životinja.**
- **Odabrani animalni model mora da pruži podatke relevantne i za ljude.**
- **Farmakodinamske studije treba da objasne mehanizam delovanja i potencijalne interakcije ispitivane supstance.**
- **Ovi podaci će pomoći da se okarakterišu farmakološka dejstva i da se formira farmakološki profil supstance.**
- **Selektivnost i specifičnost ispitivane supstance treba kritički oceniti i dokumentovati.**

- **Farmakodinamska ispitivanja treba da odrede profil ispitivane supstance:**

- **VEZIVANJE ZA RECEPTORE ILI ENZIME**
- **VRSTU RECEPTORA ILI ENZIMA**
- **FUNKCIONALNE POSLEDICE VEZIVANJA (agonista/antagonista, stimulacija/inhibicija) uključujući odgovarajuće ćelijske signalizacije**
- **(I)REVERZIBILNOST EFEKATA, TRAJANJE EFEKTA, FIZIOLOŠKE POSLEDICE**

- **Primarne i sekundarne farmakodinamske studije sprovode se *in vitro*, korišćenjem materijala životinja i ljudi i *in vivo* koristeći animalne modele.**
- **Ove studije treba da definišu ciljne interakcije, vezivanja receptora i njihovu okupaciju, inhibiciju enzima, trajanje efekta i doznu zavisnost efekta (odnos doze i efekta).**

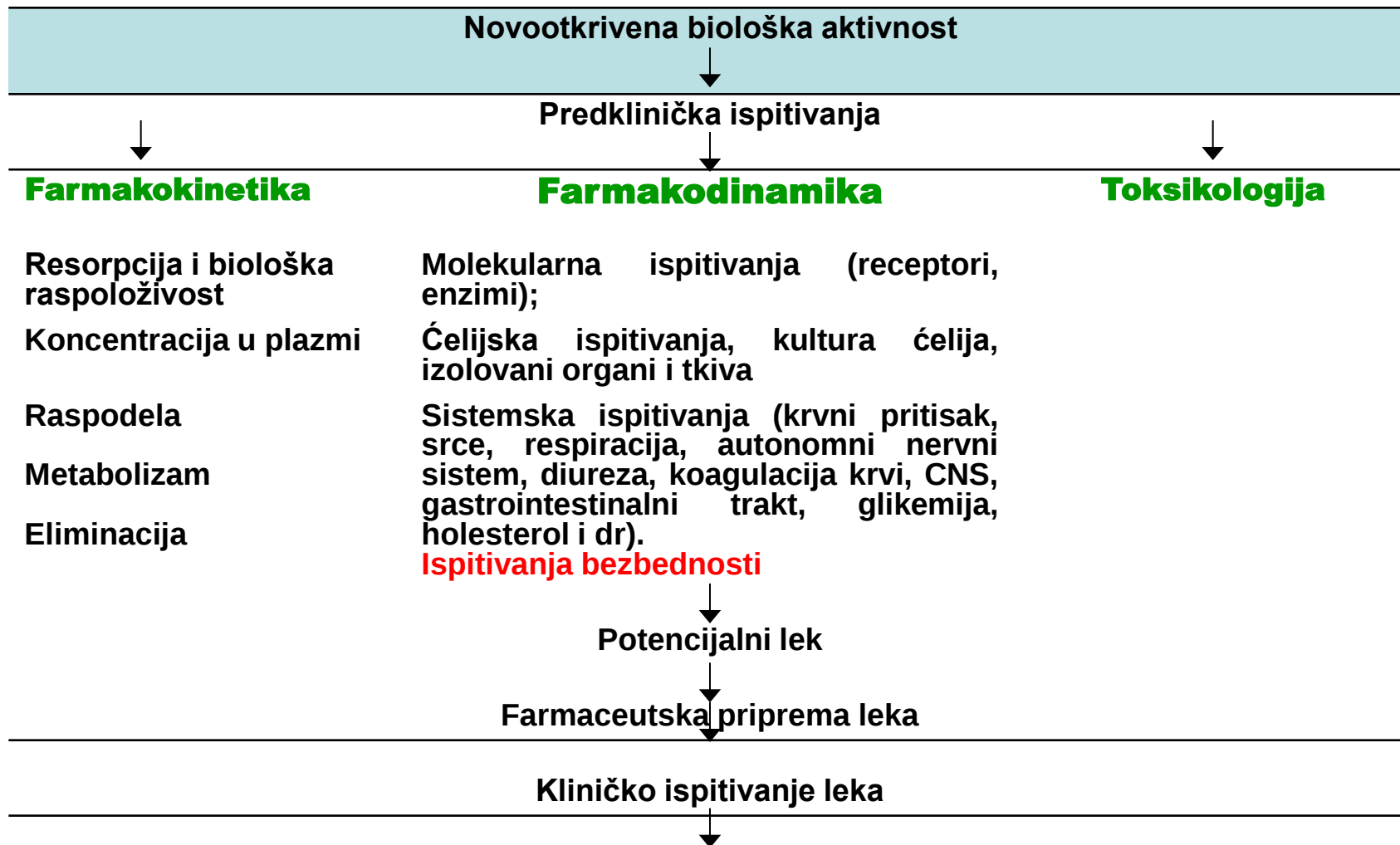




• **Predklinička ispitivanja**

- **Odabir “screening” novog leka**
- **Farmakodinamske studije**
 - **Upoznaje se mehanizam dejstva leka**
- **Farmakokinetičke studije**
 - **Upoznaje se resorpcija, raspodela, metabolizam i izlučivanje leka iz organizma**
- **Toksikološke studije**
 - **Akutna toksičnost**
 - **Hronična toksičnost**
 - **Toksičnost za reprodukciju**
 - **Mutagenost**
 - **Kancerogenost**
 - **Teratogenost**

Šema predkliničkog ispitivanja lekova



Šema toksikoloških ispitivanja lekova

TEST	NAČIN IZVOĐENJA	ZNAČAJ
Akutna toksičnost	Utvrđivanje srednje letalne doze LD ₅₀ . Utvrđivanje maksimalno tolerantne doze (dva specijesa dve doze)	Upoređivanje sa terapijskom dozom
Subakutna toksičnost	Izvodi se sa tri doze na dva specijesa, traje oko 6 meseci.	Prate se biohemijksi parametri, patoanatomske promene, patohistološke promene, ciljna toksičnost
Hronična toksičnost	1-2 godine	Ista ispitivanja
Reproduktivna toksičnost i teratogenost	Uticaj na parenje, graviditet, plod	Ispituje se da li lek može da se primeni u graviditetu
Kancerogenost	Dve godine dva specijesa	Patoanatomska, patohistološka i hematološka ispitivanja
Mutagenost	Dejstvo na genetsku stabilnost bakterija (<i>Ames test</i>) i ćelije sisara	
Teratogenost	<i>In vivo</i> i <i>in vitro</i> testiranja	



- Ekstrapolacija podataka (rezultata) dobijenih na jednoj vrsti životinja na drugu nije uvek pouzdana.
- *Posebno nije pouzdana ekstrapolacija sa životinja na ljude.*
- Neki podaci o leku dobijeni na psima ne mogu se automatski primeniti i na mačke zbog mogućih kinetičkih i receptornih razlika između ove dve vrste životinja.
- Uprkos obimnim predkliničkim i toksikološkim ispitivanjima novog leka, uvek je moguće da se u toku tih ispitivanja ne otkriju svi njegovi neželjeni efekti, već se oni otkrivaju tek posle duže kliničke primene.

KLINIČKO ISPITIVANJE LEKA

- Protiče u 4 faze.
- U PRVOJ FAZI se lek ispituje na manjem broju zdravih pacijenata da bi se utvrdila njegova podnošljivost i orijentaciona maksimalna terapijska doza za bolesne.
- Kod *humanih lekova* cilj ispitivanja je da se utvrdi postoji li neka značajna razlika između životinja i ljudi (ispitivanje je otvoreno, ispitivač i bolesnik znaju kakvoj je supstanci reč).
- U ovoj fazi kliničkog ispitivanja sprovodi se i farmakokinetičko ispitivanje novog leka.
- Ukoliko se na osnovu ovih preliminarnih ispitivanja utvrdi da lek nema štetno dejstvo na organizam zdravih pacijenata, pristupa se ispitivanju terapijske efikasnosti leka koja se obavlja u 2. i 3. fazi kliničkih ispitivanja.

- U **DRUGOJ FAZI** ispitivanja dokazuje se efikasnost na manjem broju bolesnika (10 do 200 bolesnih od indikovane bolesti) ili bolesnih životinja (100 do 300 velikih i malih domaćih životinja i nekoliko desetina hiljada jedinki živine) iste vrste, rase, uzrasta, pola i težine bolesti.
- Ova faza se izvodi u obliku jednostruko slepe probe, uz primenu placebo kontrole ili primenu poznatog leka (pozitivna kontrola).
- Ispitivana se sprovode u humanoј medicini u specijalizovanim kliničkim ustanovama pri čemu ispitivanjem rukovode klinički farmakolozi.

- U TREĆOJ FAZI kliničkog ispitivanja leka dokazuje se njegova efikasnost na velikom broju bolesnika (bolesnih životinja), na nekoliko hiljada, da bi se potpuno utvrdila pouzdanost i efikasnost.
- Ispitivanje se vrši u obliku “dvostruko slepe probe” u kojoj ni lekar ni bolesnik ne znaju o kakvom je leku reč.
- U veterinarskoj medicini koriste se nehomogene grupe i različite težine kliničke slike bolesti.
- Obično su ispitivaja multicentrična!
- Na kraju ove faze ispitivanja poznata je efikasnost leka, raspon terapijskih doza, podnošljivost leka, odnosno njegova sigurnost primene i donekle profil neželjenih reakcija novog leka.
- Po završetku ove faze ispitivanja, farmaceutska kuća podnosi zahtev za dobijanje dozvole za promet leka na teritoriji države.

- **Četvrta faza** kliničkog ispitivanja je praćenje efikasnosti leka i njegove sigurnosti posle registracije.
- U ovoj fazi se organizuju šira ispitivanja leka, kako bi se još bolje upoznala efikasnost i neželjene reakcije leka.
- U Srbiji postoji organizovani sistem FARMAKOVIGILANCE,.