



Чистяков В.П.

Понятие и лекарственных веществах

Лекарственное вещество — это химическое соединение природного или синтетического происхождения, которое является основным действующим началом, определяющим лекарственные свойства. Входит в состав лекарственного средства.

Понятие и лекарственных препаратах

Лекарственный препарат — это лекарственное средство в готовом для применения виде. Это дозированное лекарственное средство в адекватной для индивидуального применения лекарственной форме и оптимальном оформлении с приложением аннотации о его свойствах и использовании.

Понятие и лекарственных формах

Лекарственная форма – удобная для практического применения форма, придаваемая лекарственному средству для получения необходимого лечебного или профилактического эффекта.

Международное непатентованное наименование

Международное непатентованное название (полный термин: международное непатентованное название фармацевтической субстанции, МНН, англ. *international nonproprietary names for pharmaceutical substances, INN*) – это название лекарственного вещества, рекомендованное Всемирной Организацией Здравоохранения (ВОЗ), принятое для использования во всем мире в учебной и научной литературе с целью удобства идентификации препарата по принадлежности к определенной фармакологической группе.

□ **Пример:** ацетаминофен.

Патентованное лекарственное средство

Патентованное коммерческое название присваивается фармацевтическими фирмами, производящими данный оригинальный лекарственный препарат, и является их коммерческой собственностью (торговой маркой), которая охраняется патентом.

Пример: торговое название ацетилсалициловой кислоты – Аспирин, бисопролола – Конкор.

В настоящее время на территории Российской Федерации действуют методологические рекомендации по рациональному выбору наименований лекарственных средств, утверждённые Министерством здравоохранения и социального развития в 2005 году.

Оригинальный препарат и генерический (дженерик)

Оригинальное лекарственное средство – это то лекарственное средство, которое отличается от всех ранее зарегистрированных основным действующим веществом или комбинацией известных действующих веществ и, как правило, является патентованным лекарственным средством, и права на его производство принадлежит одному производителю.

Генерическое лекарственное средство – это лекарственное средство, содержащее одно и то же лекарственное вещество в одной и той же дозе и в той же лекарственной форме, что и оригинальное лекарственное средство и, которое является биоэквивалентным к оригинальному и производится без лицензии от компании, владеющей оригинальным лекарственным средством, продается после истечения срока патента или других эксклюзивных прав на оригинальный препарат. Оно может продаваться под международным наименованием или под новым торговым наименованием, а также в дозированных формах и/или количестве, отличном от оригинального лекарственного средства.

Как правило, оригинальное лекарственное средство дороже генерического. Почему?

Процесс создания нового лекарственного средства можно представить следующим образом:

- 1) появление идеи нового лекарственного средства;
- 2) осуществление синтеза или выделение активного вещества;
- 3) проведение доклинических исследований на животных, которые включают изучение: фармакологии; токсикологии (острой, подострой и хронической токсичности); мутагенности; канцерогенности; тератогенности; эмбриотоксичности и фетотоксичности (токсического влияния соответственно на зародыш и плод).

Если результаты по доклиническому испытанию на животных позволяют рассчитывать, что новое химическое вещество может оказаться полезным лекарственным средством, то переходят к его клиническим испытаниям, т.е. к оценке его действия на организм человека. Расходы на доклинические и дорегистрационные клинические испытания лекарственного средства включаются в стоимость оригинального лекарственного препарата.

При производстве генерических лекарственных средств нет необходимости в проведении доклинических и клинических испытаний. Фирма-производитель обязана обеспечить фармацевтическую и биологическую эквивалентность (биоэквивалентность) произведенного ею препарата по отношению к оригинальному.

Поскольку производство генерических лекарственных средств намного проще, а затратность существенно ниже, цена генерического лекарственного средства меньше, нежели цена оригинального.

Фальсифицированное и недоброкачественное лекарственное

Определение термина «фальсифицированный препарат» разрабатывали многие национальные и международные организации. Определения не всегда совпадают, что создает сложности при обсуждении этого вопроса и выработке мер, направленных на борьбу с фальсификацией. Например, международная Федерация Ассоциаций Производственной Фармацевтической Продукции (МФАПФП) определяют поддельное лекарственное средство как:

- произведенное лицом, отличным от подлинного производителя;
- является точной имитацией оригинального препарата с правильным подбором активного компонента и дозировки;
- представленное в аналогичной лекарственной форме и в одинаково выглядящей упаковке;
- снабженное одинаковой технической литературой.

В настоящее время формулировка понятия фальсифицирующего лекарства разработана Минздравом России. Согласно ей, **«фальсифицированные лекарственные средства – это лекарственные средства, сопровождаемые ложной информацией о его составе и/или производителе».**

Недоброкачественные ЛП – это препараты, реализуемые с нарушениями требований фармакопейной статьи.

Фармакокинетика лекарственных средств

Фармакокинетика - это раздел фармакологии о всасывании, распределении в организме, депонировании, метаболизме и выведении веществ.

Пути введения лекарственных веществ – энтеральные (пероральный, сублингвальный, ректальный), парентеральные без нарушения целостности кожных покровов (ингаляционный, вагинальный) и все виды инъекций (подкожные, внутримышечные, внутривенные, внутриартериальные, внутрисуставные, с введением в спинно-мозговой канал и др.).

Энтеральные: через рот (орально), под язык (сублингвально) и через прямую кишку (ректально).

Введение лекарств через рот - наиболее удобный и естественный для больного путь. Всасывание лекарств, принятых через рот, происходит преимущественно путем простой диффузии неионизированных молекул в тонкой кишке, реже - в желудке.



При этом до поступления в общий кровоток лекарства проходят два активных в биохимическом отношении барьера - кишечник и печень, где на них воздействуют соляная кислота, пищеварительные (гидролитические) и печеночные (микросомальные) ферменты, и где большинство лекарств разрушаются (биотрансформируются). Скорость и полнота всасывания лекарств из желудочно-кишечного тракта зависит от времени приема пищи, ее состава и количества.

Так, натощак кислотность меньше, и это улучшает всасывание алкалоидов и слабых оснований, в то время как слабые кислоты усваиваются лучше после еды. Лекарства, принятые после еды, могут взаимодействовать с компонентами пищи, что влияет на их всасывание. Например, кальция хлорид, принятый после еды, может образовывать с жирными кислотами нерастворимые кальциевые соли, ограничивающие возможность всасывания его в кровь. При оральном пути введения побочное действие лекарств нередко проявляется в полости рта (аллергические стоматиты и гингивиты, раздражение слизистой оболочки языка - "пенициллиновый глоссит", "тетрациклиновые язвы языка" и т.д.).



Быстрое всасывание лекарств из подъязычной области (при сублингвальном введении) обеспечивается богатой васкуляризацией слизистой оболочки полости рта. При таком способе введения лекарственный препарат не разрушается желудочным соком и ферментами печени, действие наступает быстро (через 2-3 мин). Это позволяет вводить сублингвально некоторые препараты неотложной, ургентной помощи (нитроглицерин - при болях в сердце; клофелин - при гипертонических кризах и др.) или лекарства, разрушающиеся в желудке (некоторые гормональные препараты). Иногда для быстрого всасывания препараты применяют за щеку (буккально) или на десну в виде пленок (тринитролонг).

Ректальный путь введения используют реже (слизи, суппозитории): при заболеваниях желудочно-кишечного тракта, при бессознательном состоянии больного. Всасывание из прямой кишки происходит быстрее, чем при введении внутрь. Около 1/3 лекарственного препарата поступает в общий кровоток, минуя печень, поскольку нижняя геморроидальная вена впадает в систему нижней полой вены, а не в портальную. Скорость и сила действия при этом способе введения выше, чем при введении через рот.

Парентеральные пути введения: на кожу и слизистые оболочки, инъекции, ингаляции.

При наружном применении (смазывание, ванночки, полоскания) лекарственный препарат образует комплекс с биосубстратом на месте введения - местное действие (противовоспалительное, анестезирующее, антисептическое и т.д.), в отличие от резорбтивного, развивающегося после всасывания.

Инъекционно вводят лекарственные вещества, которые не всасываются или разрушаются в желудочно-кишечном тракте. Этот путь введения используется также в экстренных случаях для оказания неотложной помощи. При подкожном введении лекарство всасывается через капилляры и попадает в общий кровоток. Эффект развивается через 10-15 мин, величина его больше, а длительность меньше, чем при введении через рот.

Еще более быстрое всасывание и, следовательно, эффект имеет место при внутримышечном введении. Эти инъекции менее болезненны, чем подкожные.

При внутривенном введении лекарство сразу попадает в кровь (всасывание как составляющая фармакокинетики отсутствует). При этом эндотелий контактирует с высокой концентрацией препарата.



Во избежание токсических проявлений сильнодействующие препараты разводят изотоническим раствором или раствором глюкозы и вводят, как правило, медленно. Внутривенные инъекции часто используются в неотложной помощи. Если внутривенно лекарство ввести не удастся (например, у обожженных), для получения быстрого эффекта его можно ввести в толщу языка или в дно полости рта.

Для создания высокой концентрации (например, цитостатиков, антибиотиков) в определенном органе, препарат вводят в приводящие артерии. Эффект будет выше, чем при внутривенном введении, а побочное действие меньше. При менингитах и для спинномозговой анестезии используется субарахноидальное введение лекарств. При остановке сердца адреналин вводят внутрисердечно. Иногда лекарства вводят в лимфатические сосуды.

Ингаляцию лекарств (бронхолитики, противоаллергические средства и т.д.) используют для воздействия на бронхи (местное действие), а также для получения быстрого (сопоставимого с внутривенным введением) и сильного резорбтивного эффекта, поскольку в легочных альвеолах имеется большое количество капилляров, и здесь происходит интенсивное всасывание лекарств. Этим путем можно вводить летучие жидкости, газы, а также жидкие и твердые вещества в виде аэрозолей.

Всасывание, понятие о биологических барьерах и биологической доступности, распределении, биотрансформации, выведении ЛВ.

Для воздействия на организм лекарство, как правило, должно пройти через ряд биологических мембран: кожи, слизистых оболочек (наружное введение), стенки капилляров, клеточных и субклеточных структур. Эти мембраны значительно отличаются по структуре и функциям, имеют различные физико-химические характеристики. Но основа их едина - полярные молекулы липопротеидов. Мембрана содержит ферменты, осуществляющие перенос ионов и метаболитов внутрь клетки, их направленный транспорт. Поверхность мембраны и входы в ее поры заряжены, что препятствует всасыванию ионов и ионизированных молекул.

Транспорт лекарств через мембраны зависит от природы вещества, его физико-химических свойств. Большинство липодорастворимых лекарств (крупные неионизированные молекулы), растворяясь в липидной основе мембраны, проходят через нее за счет простой диффузии.



Так, хорошо всасываются из желудочно-кишечного тракта неполярные жирорастворимые вещества. Это пассивный транспорт, осуществляемый по градиенту концентрации без использования носителя и без расхода энергии, со скоростью прямо пропорциональной растворимости лекарств в липидах. Простая диффузия (или ультрафильтрация) зависит от гидростатического и осмотического давления. Мелкие водорастворимые неионизированные молекулы могут фильтроваться с водой через поры мембраны. Пассивная простая диффузия и фильтрация являются основными механизмами всасывания лекарств при любом пути их введения.

Перенос крупномолекулярных веществ через мембрану по и против градиента концентрации осуществляется с помощью посредников - переносчиков, обладающих избирательным сродством к определенным веществам, и с затратой энергии, то есть путем активного транспорта. Энергия черпается из процессов окислительного фосфорилирования, поэтому активный транспорт нарушается при кислородном голодании.

Большинство лекарств принимают через рот, и при этом всасывание их происходит в основном путем простой диффузии. Этот процесс зависит от pH среды. Нерастворимые лекарства, как правило, не всасываются в желудочно-кишечном тракте.

Поскольку через мембраны хорошо проникают липоидорастворимые недиссоциированные молекулы, слабые кислоты (например, кислота ацетилсалициловая, барбитураты и т.д.) будут всасываться в желудке, а слабые основания (например, амидопирин, алкалоиды) - в тонком кишечнике. Увеличение моторики кишечника снижает, а замедление увеличивает всасывание лекарств. На скорость всасывания влияет наличие или отсутствие пищи, ее состав. Кислоты и основания полностью ионизированные при биологических значениях pH и не всасываются из желудочно-кишечного тракта и поэтому вводятся инъекционно. Но и из системы общего кровотока они не проникают в ткани центральной нервной системы (не проходят гематоэнцефалический барьер) и не оказывают на нее влияния.

При внутримышечном введении всасывание лекарств зависит от их pH и растворимости в воде. Плохо растворимые в воде, вещества (сибазон, хлозепид) медленно всасываются после введения в мышцу, что не позволяет использовать этот путь инъекирования жирорастворимых препаратов для целей скорой помощи. Проницаемость биологических мембран для лекарственных веществ зависит от числа и характера клеточных слоев. Наиболее проницаемы стенка капилляра, являющаяся типичной липоидопористой мембраной, и гематоальвеолярный барьер.



Гематоэнцефалический барьер - совокупность мозговых капилляров и покрывающего их слоя нейроглии, практически не проходим для ионизированных молекул. Проницаемость гематоэнцефалического барьера увеличивается при воспалении, кислородном голодании, шоке, кровопотере и другой патологии.

Слизистая оболочка желудочно-кишечного тракта представлена клетками выстилающего эпителия и стенкой капилляра. На всасывание лекарственных препаратов из желудочно-кишечного тракта влияет рН и наличие специфических переносчиков для ряда веществ. В подъязычной, десневой, щечной области под слизистой находится венозное сплетение, и всасывание лекарств с этих поверхностей происходит интенсивно.

Наименее проницаемым для лекарственных препаратов барьером является кожа, эпидермальный слой которой представлен в основном ороговевшими клетками. Эпидермис проницаем только для жирорастворимых веществ. Ионизированные лекарства частично могут поступать в организм через сальные железы и волосяные луковицы.

Эпидермальные клетки содержат значительное количество липоидов и белок кератин, который может гидролизоваться щелочами, в результате кожа разрыхляется и повышается ее проницаемость. Проницаемость кожных покровов неодинакова в разных участках тела и зависит от возраста.

Распределение

Распределение лекарственных веществ в организме в большинстве случаев оказывается неравномерным и зависит от состояния биологических барьеров – стенки капилляров, клеточных мембран, плацентарного и гематоэнцефалического барьеров. Трудности преодоления последнего обусловлены его структурными особенностями: эндотелий капилляров мозга не имеет пор, в них отсутствует пиноцитоз, они покрыты глиальными элементами, выполняющими функцию дополнительной липидной мембраны (в ткань мозга легко проникают липофильные молекулы). Распределение лекарственных веществ зависит также от сродства последних к разным тканям и от интенсивности тканевого кровоснабжения; обратимое связывание лекарственных веществ с плазменными (преимущественно альбумином) и тканевыми белками, нуклеопротеидами и фосфолипидами способствует их депонированию.

Биотрансформация

Скорость и характер превращения лекарственных веществ в организме обусловлены их химическим строением. Как правило, в результате биотрансформации липоидорастворимые соединения превращаются в водорастворимые, что улучшает их выведение почками, желчью, потом. Биотрансформация лекарств происходит в основном в печени при участии микросомальных ферментов, имеющих незначительную субстратную специфичность. Превращение лекарств может идти либо по пути деградации молекул (окисление, восстановление, гидролиз), либо через усложнение структуры соединения, связывание метаболитами организма (конъюгация).

Одним из ведущих путей превращения является окисление лекарственных препаратов (присоединение кислорода, отнятие водорода, дезалкилирование, дезаминирование и т.д.). Окисление чужеродных соединений (ксенобиотиков) осуществляется оксидазами при участии НАДФ, кислорода и цитохрома P₄₅₀. Это так называемая неспецифическая окисляющая система. Гистамин, ацетилхолин, адреналин и ряд других эндогенных биологически активных веществ окисляются специфичными ферментами.



Гидролиз - основной путь инактивации эфиров и амидов (местные анестетики, миорелаксанты, ацетилхолин и т.д.). Гидролиз происходит под влиянием эстераз, фосфатаз и т.п.

Конъюгация - связывание молекулы лекарственного вещества с каким-либо другим соединением, являющимся эндогенным субстратом (глюкуроновой, серной, уксусной кислотами, ГЛИЦИНОМ и т.д.).

В процессе биотрансформации лекарственное вещество теряет свою исходную структуру - появляются новые вещества. В некоторых случаях они более активны и токсичны. Например, ВИТАМИНЫ активируются, превращаясь в коферменты, метанол менее токсичен, чем его метаболит - муравьиный альдегид.

Большинство лекарственных препаратов трансформируется в печени, и при недостаточном содержании гликогена, ВИТАМИНОВ, АМИНОКИСЛОТ и плохом снабжении организма кислородом этот процесс замедляется.

Выведение ЛВ

Выведение лекарственных веществ из организма в основном осуществляется с мочой и желчью: с мочой выводятся вещества путем фильтрации и активной кальциевой секреции; скорость их выведения зависит от скорости реабсорбции в канальцах за счет простой диффузии. Для процессов реабсорбции важное значение имеет рН мочи (в щелочной среде быстрее выводятся слабые кислоты, в кислой – слабые основания); скорость выведения почками характеризует почечный клиренс (показатель очищения определенного объема плазмы крови в единицу времени). При выделении с желчью лекарственные вещества покидают организм с экскрементами и могут подвергаться в кишечнике повторному всасыванию (кишечнопеченочная циркуляция). В удалении лекарственных веществ принимают участие и другие железы, включая молочные в период лактации (возможность попадания в организм грудного ребенка лекарств); одним из принятых фармакокинетических параметров является период полувыведения вещества (период полужизни $T_{1/2}$), отражающий время, в течение которого содержание вещества в плазме снижается на 50 %.