

# Основы учения о лекарствах

Katrin Variksoo

## **Фармацевт-**

(с греческого pharmakeia 'употребление лекарств; ранее –учение о травах) это учение о лекарствах, об их изобретении, производстве и исследованиях. Цель фармацевти обеспечить людей и животных необходимыми лекарствами, снабжая пользователей необходимой информацией о медикаменте.

**Фармакология** – это наука о действии лекарства на здоровый или больной организм. Фармакология изучает управляемость организма при помощи химических веществ.

**Фармакон** (на греческом- pharmakon) яд, лекарство.

Фармакология рассматривает взаимодействие лекарств и организма в 3 аспектах :

1. Фармакокинетика
2. Фармакодинамика
3. Фармакотерапия

**1. Фармакокинетика** изучает всасываемость лекарственных веществ, их распределение, их химическое изменение (биотрансформацию), их выделение организмом.

**2. Фармакодинамика** изучает где, как, почему оказывает лекарственное вещество своё действие. Фармакодинамика создаёт базу для рационального использования лекарственных средств и базу для создания новых лучших лекарств.

**3. Фармакотерапия** – прикладная наука, изучает лечение больных лекарственными препаратами, базируется на клинической фармакологии.

# Клиническая фармакология

Клиническая фармакология изучает действие лекарственных веществ на человека, для выяснения эффективности и безопасности последних, для улучшения эффективности лечения каждого отдельного пациента и, где важнейшей целью является обезопасить его, используя для этого клинические исследования, т.е. проведённые исследования на пациентах и здоровых добровольцах и экспериментальные данные.

# Токсикология

Токсикология изучает вредные свойства вещества на организм, использование ядов, предупреждение отравлений и лечение. Парацельс «Всё есть яд, и ничто не лишено ядовитости; одна лишь доза делает яд незаметным» Paracelsus (1493-1541)

# Снадобье

Понятие снадобья (WHO)- каждое произведённое, сбытое, предназначенное для реализации средство, которое будет лечить больных, облегчать их болезненное состояние, предупреждать заболевания, диагностировать болезни у людей и животных, восстанавливать жизнедеятельность людей и животных, корригировать или изменять какие либо процессы в организме.



# Лекарство

## **Название:**

Свободное международное: ибупрофен

Товарное или название данное фирмой:  
ибумакс, ибуметин, ибустар

# Лекарство

## Pharmaca Estica

Содержит информацию о зарегистрированных в Эстонии лекарствах, Информация сохраняется на основе товарного наименования, в алфавитном порядке.

# Производство лекарств

- Растительные источники (например витамины, алкалоидов и т.д.)
- Минеральный синтез (например антибиотики, аминокислоты)
- Вещества животного происхождения (например гормоны, ферменты)
- Минеральные источники (например органические, неорганические образования)
- Химический синтез

# Этапы разработки лекарств

- Преклинические исследования
- Клинические исследования
- Исследования после получения разрешения на реализацию.

Преклинические исследования Биохимическое, физиологическое и токсическое действие вещества. Исследование по клеточном уровне и на клеточной культуре, на изолированных органах и подопытных животных (мыши, крысы, собаки, обезьяны)

# Клинические исследования

## I Фаза

Введение лекарства людям(здоровые добровольцы).

Целью является переносимость, безопасность, фармакокинетика, фармакодинамика, первичные измерения действия)

# Клинические исследования II фаза

## II фаза

Первичная клиническая оценка лекарства  
Тщательное наблюдение за всеми пациентами  
Детальная регистрация всех основных и побочных действий  
Обычное количество участников – 100 – 200 пациентов

# Клинические исследования

## III фаза

Полная оценка эффективности нового лекарства

Контрольной группой в большинстве случаев являются больные, получающие лечение стандартным средством. Количество пациентов большое, участвуют различные медицинские учреждения. Это последняя фаза перед выдачей разрешения и утверждения на торговлю.



# Клинические исследования

## IV фаза

Исследования после получения разрешения  
Исследуются реже встречающиеся побочные действия,  
Действия лекарства на факт повышения заболеваемости, смертности.

# Действие лекарства

Под действием лекарства подразумеваются все изменения в жизнедеятельности организма,

- Примарное и секундарное действие
- Обратимое и необратимое действие
- Общее и избирательное действие
- Прямое и дальнее действие
- Местное и системное действие
- Активирующее и угнетающее действие
- Главное, сопутствующее и побочное действие

# Примарная фармакодинамическая реакция

Это реакция между лекарством и живой материей на уровне клетки или на межклеточном уровне. Лекарство изменяет физико-химические условия

в межклеточном пространстве. Лекарство воздействует на ионные каналы клеточных мембран. Лекарство воздействует на метаболизм клеток. Лекарство изменяет уровень экспрессии генов.

# Секундарная фармакодинамическая реакция

Изменение функций на уровне органа, системы органов, или организма в целом. Все реакции, которые мы можем наблюдать на фоне приёма лекарственного вещества.

# Лекарственные рецепторы

Рецептор (обычно) является белковой структурой. Находящаяся в клеточной мембране макромолекула, которая связывается с эндогенным лигандом или лекарством, вызывает известную физиологическую реакцию организма в системе рецептор-эффектор. Рецепторы состоят из связывающей части и части эффектора. Отделяющиеся от рецептора участвующие в секундарных биохимических процессах молекулы образуют рецептор-эффектор систему.

# Лиганд -

ЛИГАНД, ион, молекулаЛИГАНД, ион, молекула или группа атомов, ЛИГАНД, ион, молекула или группа атомов, соединенные с помощью координатных химических связей с атомомЛИГАНД, ион, молекула или группа атомов, соединенные с помощью координатных химических связей с атомом или ионом металла и формирующие металлический комплекс. Так, ионы хлоридаЛИГАНД, ион, молекула или группа атомов, соединенные с помощью координатных химических связей с атомом или ионом металла и формирующие металлический комплекс. Так, ионы хлорида являются лигандами в ионе  $(\text{CuCl}_4)^{2-}$ , а молекулы монооксидаЛИГАНД, ион, молекула или группа атомов, соединенные с помощью координатных химических связей с атомом или ионом металла и формирующие металлический комплекс. Так, ионы хлорида являются лигандами в ионе

# Лекарственные рецепторы

## Общее разделение рецепторов по функции и локализации.

- Лиганд-зависимые рецепторы – это рецепторы, связанные с трансмембранным ионным каналом.
- Метатропные рецепторы – это рецепторы, связанные с белками
- Рецепторы, связанные с энзимами
- Рецепторы, регулирующие синтез белков.

# Типы лекарств (лигандов)

Агонист – вещество которое сочетаясь с рецепторов, оказывает на эндогенный лиганд похожее на него действие. Различают - полные агонисты - это вещество, которое оказывает максимальное действие. Частичный агонист или парциальный агонист, которые не оказывает максимальное действие. Антагонисты - это вещества, которые связываясь с рецепторами ингибируют действие агониста, но сами на рецептор воздействия не оказывают. Различают конкурирующий антагонист и не конкурирующий антагонист.



# Обратимые агонисты

## **Обратимые агонисты-**

Вещества, оказывающие на рецепторы противоположное действие. Лиганды такого типа встречаются у немногих рецепторов, например у рецепторов бензодиазепана.

# Доза

Допороговая доза, которая не накапливает действующую концентрацию и таким образом не оказывает нужного действия. Действующая доза, возникшая концентрация которой превышает минимальную и действие оказывается.

Действующая доза подразделяется:

- Минимально действующая доза
- Терапевтическая, т.е. лечебная доза
- Токсическая доза
- Смертельная доза

# Побочные действия

Побочные действия – это действия, которые сопровождаются с основным действием, которые проявляются при использовании обычной дозировки.

Токсическое действие проявляется при превышении терапевтической дозы.

Идиосинкразия – врождённая особенность реакции организма на вещество, которая проявляется без предварительной реакции сверхчувствительности и без реакции антиген – антитело.

# Плацебо

Плацебо – лекарственная форма, которая не содержит фармакологически действующее вещество, и используется как сравнительное вещество с действующим веществом в клинических исследованиях.

Эффект плацебо – это основные и побочные действия вещества, основанные на ожиданиях пациента и прочих психологических факторах. Эффект плацебо зависит: от отношений врача и пациента, от отношения пациента к лекарственному веществу, от созданного врачом настроения.

Действия от употребления лекарства - это сумма фармакологического действия вещества и плацебо эффекта.

# Клинические исследования лекарственных веществ

## Одноразовое или двойное испытание в «слепую»

- Одноразовое испытание в «слепую» - пациент не знает, какое лекарство или плацебо он употребляет.
- Двойное испытание в «слепую» – врач, занимающийся больным не знает, какое лекарство или плацебо употребляет пациент.

# Распределение лекарственного вещества

Распределению лекарственного вещества в организме способствуют:

- Объём выхода крови из сердца
- Региональное кровоснабжение
- Тканевой объём
- Биологические барьеры
- Липидная растворимость лекарственного вещества.
- Сочетание лекарств с белками крови и тканями (депо) Клеточное депо, мышцы, мышечная ткань, печень.

# Биотрансформация лекарственного вещества

Изменение физико-химических свойств лекарства в организме.

Энзимные системы, участвующие в биотрансформации, находятся в основном в клетках печени. Из прочих органов биотрансформации важнейшее значение имеют: пищеварительный тракт, почки, лёгкие.

# Биотрансформация лекарственного вещества

I фаза – происходит оксидация, редукиция или гидролиз фармаконов (изменение функциональной группы), метаболит I фазы обычно менее активен, чем само действующее вещество, увеличение биологической активности метаболита наблюдается реже.

II фаза, реакции:

Лекарственное вещество или метаболит I фазы соединяется с эндогенными веществами – глюкуронами, сульфатами, ацетатами. Метаболиты II фазы обычно инактивны.



# Биотрансформация лекарственного вещества

На скорость биотрансформации оказывают влияние:

- Генетические особенности
- Нарушения в печени
- Голодание
- Возраст
- Количество энзимов и конкуренция из-за энзимов
- Индукция и ингибция энзимов.

# Выделение лекарственных веществ (экскреция)

Лекарственные вещества выделяются из организма либо без изменения, либо в форме метаболитов. Выделение через почки – это основной путь выделения лекарственных веществ или метаболитов. С испражнениями выделяются в основном оставшиеся после всасывания остаточные лекарственные вещества или метаболиты или выделенные вместе с желчью вещества. Часто эти вещества вновь всасываются в организм из пищеварительного тракта и выделяются через почки.

# Выделение лекарственных веществ (экскреция)

Выделение лекарственных веществ через другие органы такие как пот, слюна, слёзы, невелико.

Через лёгкие в основном выделяются ингаляционные анестетики и некоторые другие лекарственные вещества в маленьких количествах.

# Повторное употребление лекарственного вещества

Если лекарство употребляют в течение длительного периода через регулярные интервалы, то концентрация лекарственного вещества в крови обозначена  $t_{1/2}$ , то это период полувыведения от этого зависит дозировка через интервалы.  $t_{1/2}$ - концентрация в крови на какое-то время ( у разных лекарственных веществ может быть разное время), время в течение которого концентрация препарата в плазме крови уменьшается на 50% от исходного количества.

# Повторное употребление лекарственного вещества

Новая доза лекарства принимается прежде чем предыдущая полностью элиминируется, тогда лекарственное вещество в организме начинает накапливаться (кумуляроваться). Кумуляция лекарств не длится бесконечно, через определённое время наступает между кумуляцией лекарства и его выделением из организма равновесие. Между равновесием и интервалом употреблением лекарства выбирают так, что бы не возникло отравление или не пропало действие лекарственного вещества.

# Способы принятия лекарств

- Пероральный- употребление через рот
- Оральный – через ротовую полость
- Интравенозное- введение лекарств в вену
- Интрамускулярное – внутримышечное введение, в мышцу
- Субкутанное- подкожное введение
- Трансдермальное – кожное введение
- Ректальное, вагинальное введение ,
- Введение лекарства в глаз, в нос, в ухо

# Формы лекарственных веществ

Жидкие лекарственные вещества – растворы , сиропы, капли,

Эмульсии, суспензии

Порошки

Полутвёрдые лекарственные формы - мази, кремы, гели,

Пасты

Твёрдые лекарственные вещества – таблетки , капсулы, инсерты (вставки)

Лекарственные вещества в виде распылителей - спрэи, пенки

Трансмедиальные системы – лечебные пластыри

Ингаляционные лекарственные формы - порошки, жидкости,

Газы

Супозиты или лечебные свечи, глобулы

# Употребление лекарств через рот

Перорально принимаются:

таблетки, капсулы, гранулы, порошки,  
растворы,  
эмульсии, суспензии, сиропы, капли.



На всасывание лекарственных веществ в ЖКТ оказывают влияние:

Высвобождение лекарственного вещества/растворение, вспомогательные вещества.

Период изготовления.

Физико-химические свойства лекарственного вещества- стабильность,

заряд, химическая структура, растворимость.

Физиологические и биохимические факторы.

Метаболизм, рН пищеварительных жидкостей.

Реакции с другими препаратами и пищей.

Лекарственное вещество находится в желудке 0,5-2 часа, в тонком кишечнике 2-4 часа

У препарата длительного действия действующее вещество может высвободиться до 24 часов. Лучшее место для всасывания это тонкий кишечник - благодаря ворсинкам и складкам и перистальтике и довольно большому отрезку времени для контакта. – Большинство лекарственных веществ впитывается посредством диффузии.

# Оральный приём

Лекарственное вещество высвобождается во рту и всасывается через слизистую оболочку ротовой полости. Часть лекарственного вещества могут проглотить и тогда она окажет воздействие через ЖКТ. При оральном приёме препаратов можно ввести лекарство в системное кровообращение, избегая первичного печёночного пассажа, и таким образом избежать, частичной инактивации основного или побочного действия лекарственного средства. Пропускная способность слизистой ротовой полости не настолько хороша, как у стенки кишечника, но значительно лучше чем у кожи. Лучшее место в ротовой полости под языком, затем слизистая щеки, поскольку она более утолщённая.

На всасывание в ротовой полости оказывают воздействие:

Строение слизистой оболочки, состав слизи и слюны, объём, пища, лекарственная форма, физико-химические свойства лекарственного вещества.

Доминирует пассивная диффузия.

Проблемы - лекарственный препарат не удерживается долго на одном месте и возможно его проглатывание, биодоступность колеблется, перечень вспомогательных веществ ограничен. Причиной является рН среды и то, что на слизистую оказывается вредное воздействие. Трудно достигнуть микробиологической стабильности.

Распространённые препараты:

Кардиоваскулярные (нитроглицерин), гормоны, стероиды, обезболивающие,

# Парентеральные препараты

Растворы для инъекций,- эмульсии и суспензии ,инфузионные растворы, концентраты и порошки для приготовления инъекционных растворов, имплантаты.

Преимущества : достигается эффект системного воздействия, избегается первичный печёночный пассаж, действие быстрое, хорошая биодоступность, избегаем раздражение ЖКТ, возможность введения человеку, находящемуся без сознания, возможность ограничить локализовать место действия.

# Парентеральные препараты

## **Недостатки:**

Возможность заражения, повреждение тканей, боль, возникающая надобность в медицинском персонале, побочные действия развиваются быстро и опасны, Введённые таким способом препараты не возможно быстро вывести из организма.

# Интравенозное введение

**Малообъёмные и большого объёма парентеральные лекарственные препараты.**

Внутривенно можно вводить большое количество жидких препаратов,

Лекарственные вещества, электролиты изо- гипо- и гипертонические растворы, питательные вещества.  $O/V$ -эмульсии.

Обычно вводят в вену предплечья, но, в случае необходимости в периферические вены на руках и на ногах.

Действие и побочное действие проявляется очень быстро ! Биодоступность сверх хорошая!

# Интрамулярное введение

Лекарственные вещества вводятся в системное кровообращение, избегая первичного пассажа печени. Возможность получить не только быстрое действие, но длительное размеренное высвобождение лекарственного вещества, создавая в мышцах так называемое лекарственное депо. Возможно введение как водных так и масляных растворов, суспензий, эмульсий и имплантатов. При инъекции важен выбор участка тела, где производится введение: в мышцах предплечья кровоток на 20% быстрее, чем в ягодичных мышцах, в бедренных мышцах кровоток средний. Скорость кровотока зависит от возраста пациента и его пола.

В различных частях тела, а также у пациентов с различным полом и возрастом, имеется различной толщины жировой слой, который также оказывает воздействие на скорость и степень всасывания препарата.



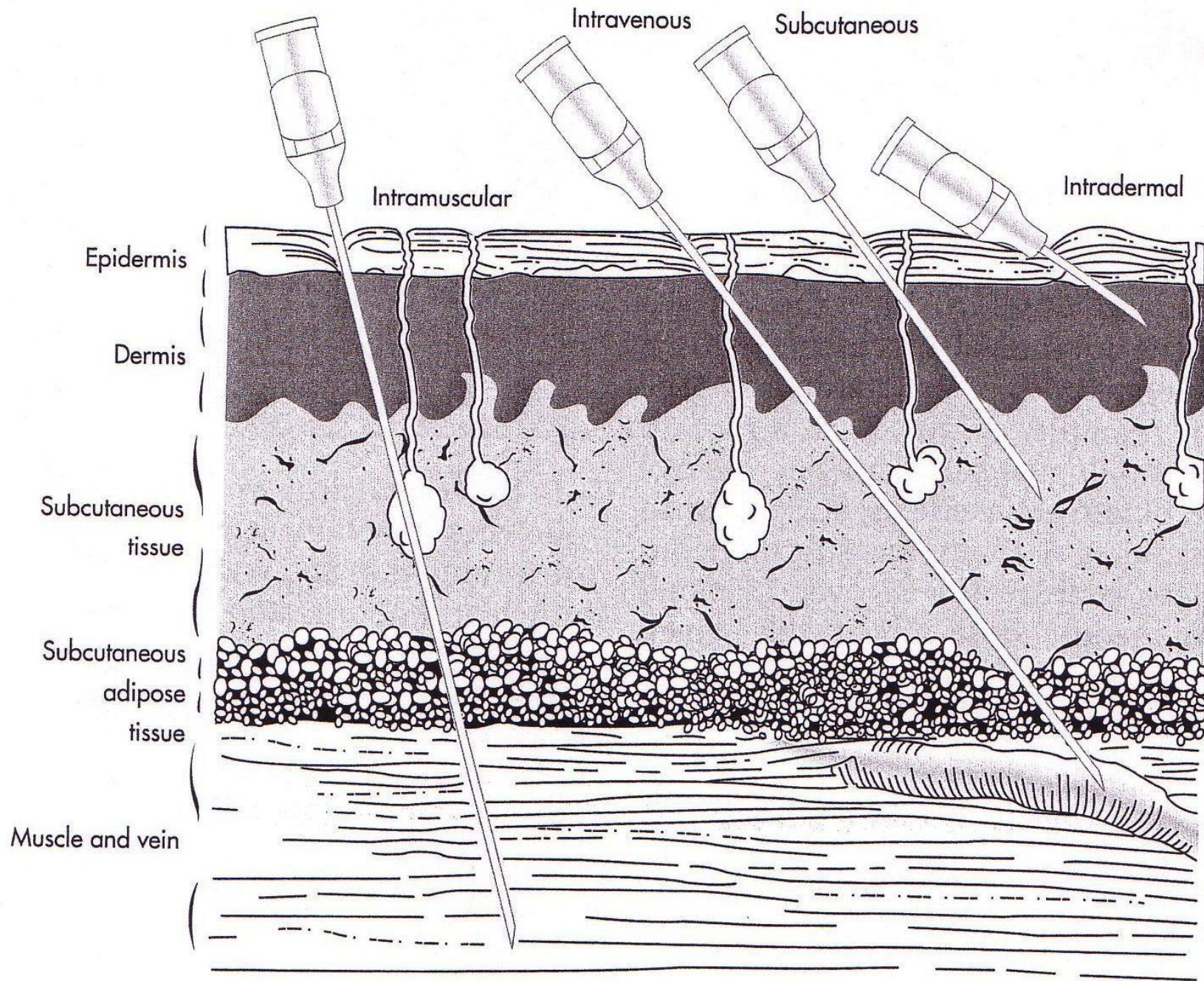
Всасывание лекарственных веществ зависит от того, вводится ли раствор или суспензия и от того насколько велика молекула лекарственного вещества и как легко она растворяется. В случае масляных растворов можно использовать только сверхчистые и стерильные растительные масла. Минеральные масла не резорбируются. В случае масляных растворов масляная фаза диспергируется каплями в мышцах и окружающих тканях и метаболизирует медленно.

Место введения содержит как воду так и липидную среду, мышечная ткань более кислая нежели нормальные физиологические жидкости.

Гидрофобные вещества могут связаться с мышечными белками, в ходе чего может уменьшиться количество свободного лекарственного вещества и действие может стать более долгим.

# Субкутанное введение

В подкожные мягкие ткани можно вводить инъекции повсеместно – в бёдра, в руку, в область живота и т.д. Быстрота с сила воздействия зависит всё же от места введения (от кровоснабжения) и глубины укола. За один раз можно ввести до 1 мл жидкости. Может возникнуть также депозит, где лекарственное вещество высвобождается и всасывается с одинаковой скоростью. Возможность получения системного воздействия, избегая первичного пассажа печени. Действует в основном пассивная диффузия в подкожные капилляры. Раствор должен быть изотоническим и растворитель не должен раздражать. Распространённый подкожный препарат – инсулин.



# Трансдермальное введение

На кожу наносятся жидкости (в том числе лечебные шампуни), полутвёрдые лекарственные препараты, трансдермальные пластыри, порошки, а также пудры, пенки, припарки, – для достижения локального или системного эффекта.

На всасывания лекарственного вещества через кожу оказывают воздействие как сами физико-химические свойства лекарства, как и многие физиологические факторы (изменение рН, потливость, кожные повреждения, гидрация рогового слоя, кровоснабжение в различных участках тела).

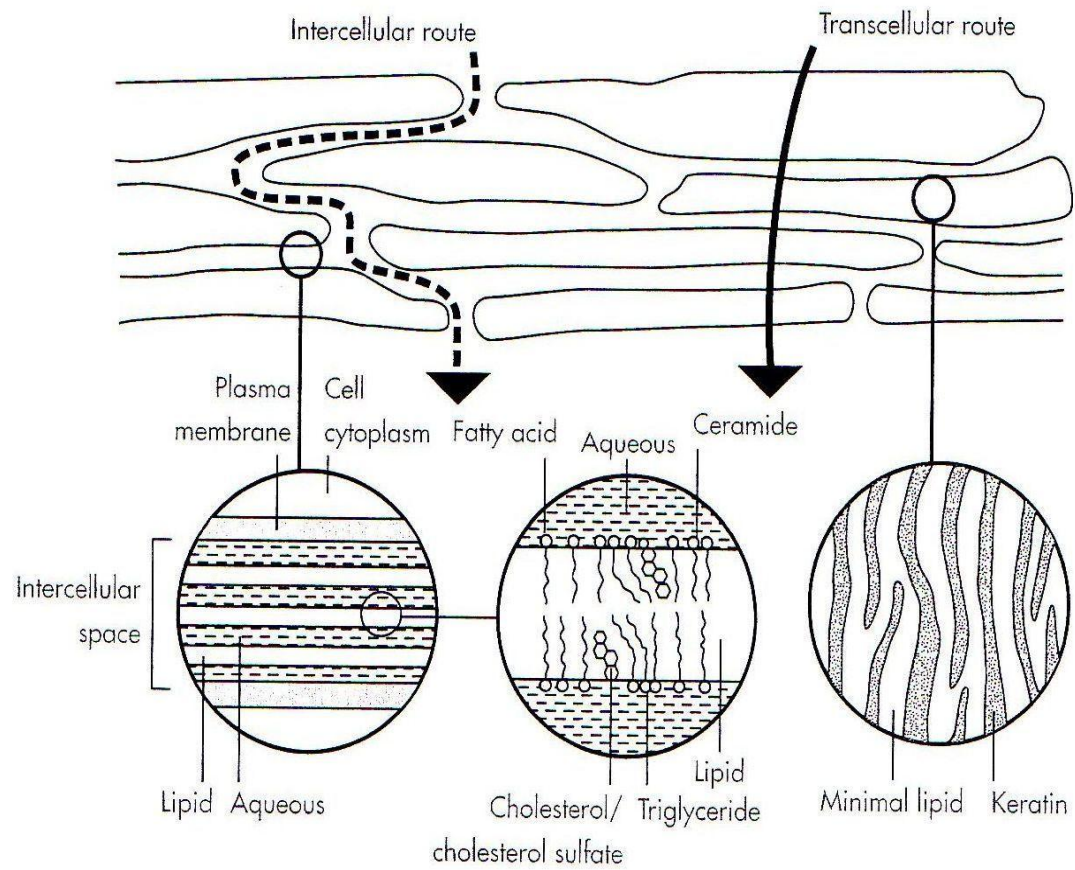
# Трандермальное введение

Для достижения как локального так и системного эффекта лекарство должно преодолеть изначально роговой слой кожи, Он содержит ~40% протеина, (кератин – дисульфит, крестообразно связанные линейный полипептид), ~40% воды

и 18...20% липидов (в основном триглицериды, свободные жирные кислоты, холестерол, фосфолипиды и т.д.).

Пассивный транспорт: растворимые в воде вещества двигаются в основном трансцеллюлярно, липидо растворимые в основном интрацеллюлярно.

Растворимые молекулы могут всасываться в волосяные луковицы и через потовые железы. Большое влияние оказывают основания – растворение лекарственного вещества. Väga suurt mõju omab vehiikel/alus – raviaine lahustumine, подъём температуры кожи на поверхности, улучшение гидрации кожи на поверхности и прочее!



# Трансдермальное введение

Трансдермальные пластыри – различной формы и размера гибкие лекарственные препараты, которые содержат 1 или несколько действующих веществ и необходимые вспомогательные вещества, что бы оказать системное воздействие при всасывании лекарственного вещества через кожу. Они предусмотрены для неповреждённой кожи. Преимущества: Избегаем первичный пассаж печени и действие ЖК,Т стабильности и всасыванию способствует очень однородная скорость всасывания и хорошая сила действия, Действие очень длительное после однократного употребления, избегаем резких колебаний концентрации в крови тем самым избегаем различных побочных эффектов. Лечение можно быстро прервать, удалив пластырь с поверхности кожи.