

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, pH 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 высвобождаться 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.

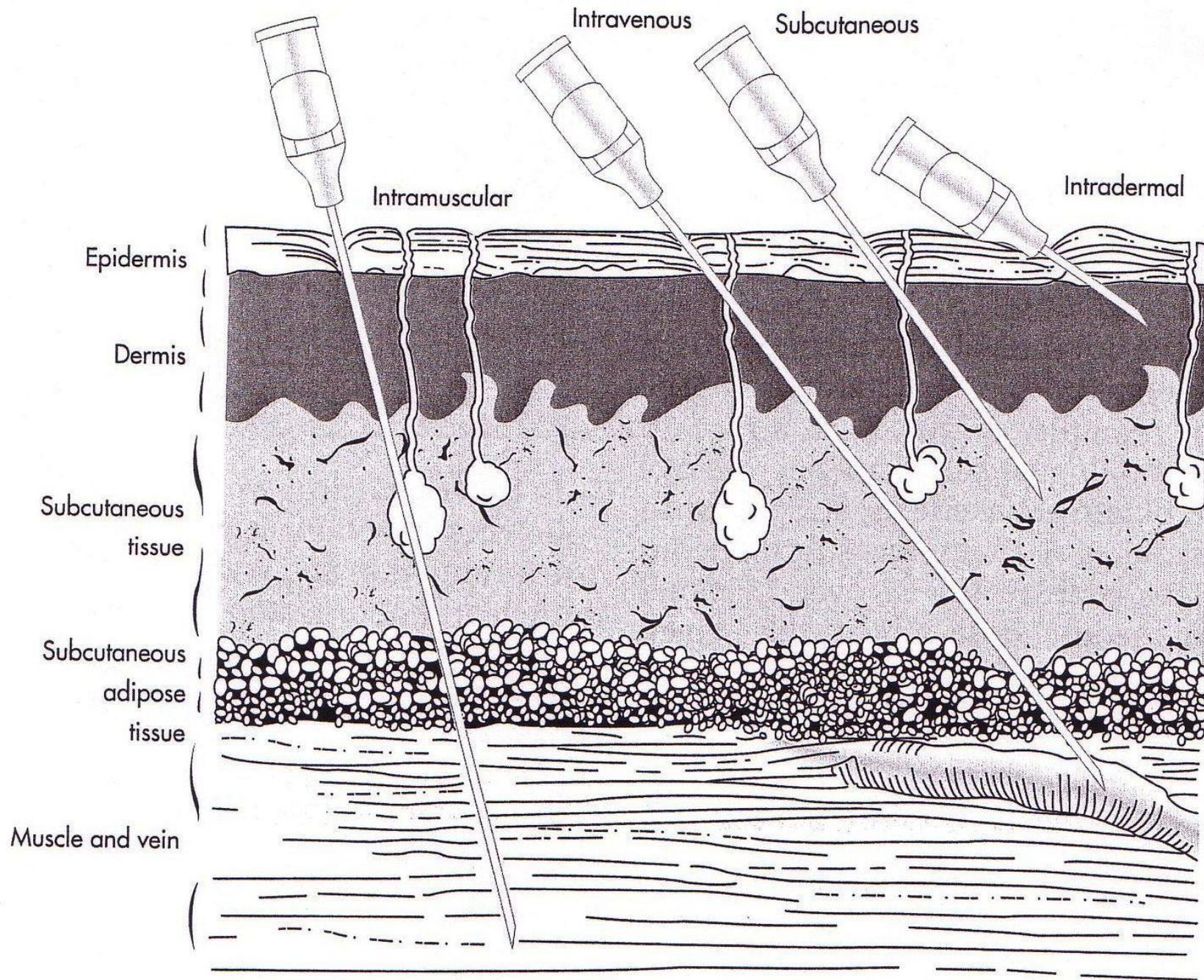
Всасывание лекарственных веществ зависит от того, вводится ли раствор или суспензия и от того насколько велика молекула лекарственного вещества и как легко она растворяется. В случае масляных растворов можно использовать только сверхчистые и стерильные растительные масла. Минеральные масла не резорбируются. 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).

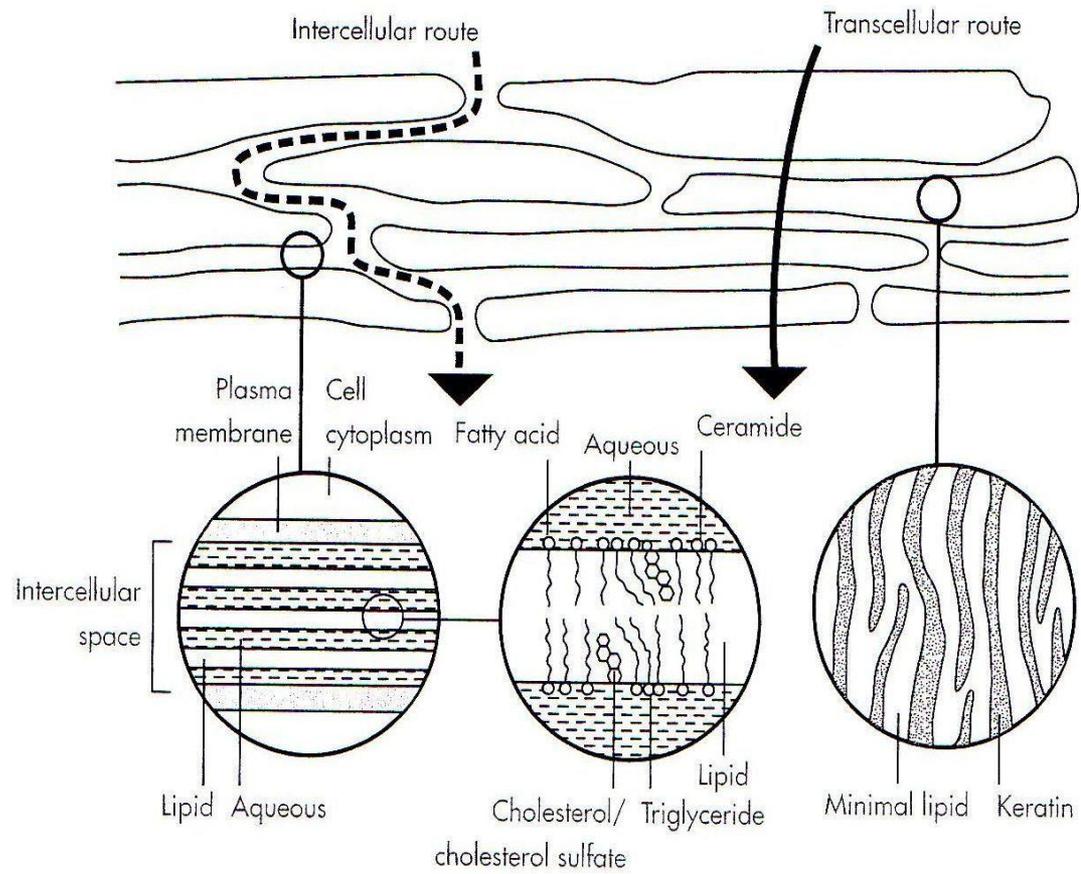
Трандермальное введение

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.