

A glass flask containing a clear liquid is positioned on the left side of the image. To its right is a ball-and-stick molecular model with various colored spheres (red, yellow, blue, white) connected by thin rods. The background is a solid blue color.

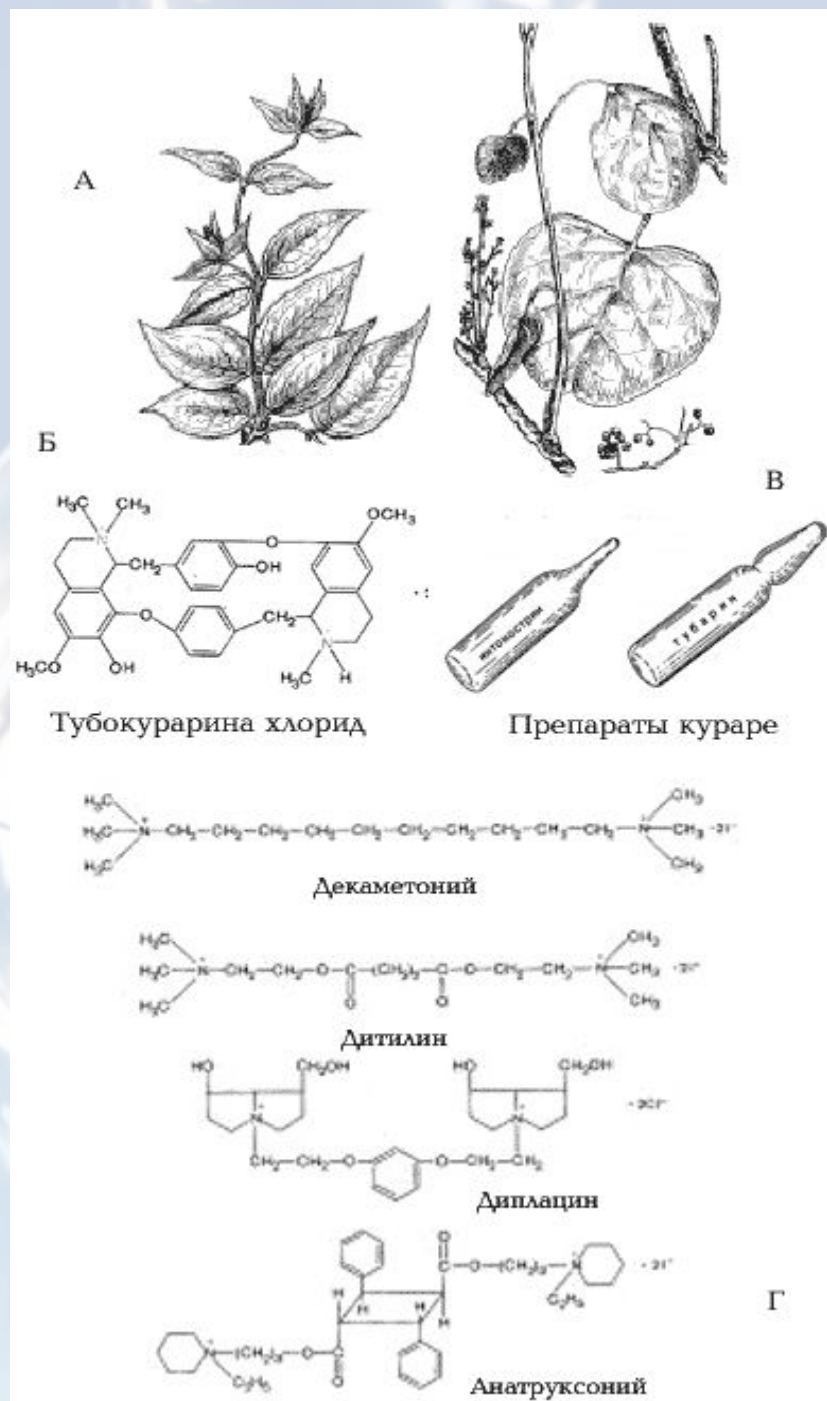
# Как создаются и действуют лекарства

- Трудно найти человека, который в какой-то период жизни не принимал бы лекарство.
- И в то же время вряд ли многие задумываются над тем, что в лекарстве, как в фокусе линзы, сосредоточиваются достижения фундаментальных наук – органической и неорганической химии, физиологии, биохимии, биофизики, несомненно, фармакологии и комплекса фармацевтических наук.
- Достижения этих фундаментальных дисциплин благодаря науке о лекарственных веществах входят в практику и служат на благо человека.

# Путь лекарства от лаборатории до больного

- Создание лекарства начинается обычно в лаборатории химика –специалиста по органическому синтезу или в лаборатории фитохимика. **Первый** создает пока еще не исследованные соединения, **второй** выделяет из растений либо индивидуальные химические соединения, либо группу близких по структуре веществ.
- Затем созданные или выделенные вещества передаются фармакологу, определяющему, обладают ли эти вещества нужным эффектом.
- Предположим, что фармаколог ищет вещества, обладающие гипотензивным эффектом, т.е. понижающие артериальное давление. Он может идти двумя путями .
- Первый путь носит название **скрининг**. При этом фармакологу часто неизвестно даже предположительно, какой химической структурой должно обладать гипотензивное средство, и он испытывает в опытах на животных одно вещество за другим, отсеивая неэффективные (скрининг-сито).
- Это весьма трудоемкий метод и часто малоэффективный, однако иногда единственно возможный, особенно когда речь идет о разработке новых, неизвестных, групп лекарственных веществ.
- Скрининг используется для поиска противоопухолевых средств. Впервые он был применен в начале столетия П.Эрлихом для получения противосифилитических средств на основе органических соединений мышьяка.

- Чаще используется метод *направленного синтеза*. Исследователь постепенно накапливает материал, показывающий, какие химические радикалы или иные структуры ответственны за тот или иной вид действия. Одна из основных проблем фармакологии – изучение закономерностей «структура–действие». Все больше накапливается данных, на основании которых составляются программы для компьютеров. Уже с большей долей вероятности можно предсказать характер действия планируемого к синтезу и последующему изучению соединения. Всегда решающим остается эксперимент, но знание общих закономерностей «структура–действие» сокращает



- Итак, предположим, что найдено эффективное средство, способное вызывать гипотензивный эффект, но на этом работа фармаколога не заканчивается.
- Он должен выяснить, не обладает ли химическое соединение токсическими свойствами, способными проявиться при применении его в качестве лекарственного средства.
- Фармаколог определяет обычно острую токсичность, т. е. дозу, способную вызвать смерть 50% экспериментальных животных ( $LD_{50}$  – летальная доза); чем меньше эта доза, тем токсичнее вещество.
- Лекарством может стать только то вещество, терапевтическая (лечебная) доза которого значительно (часто в 20 и более раз) меньше  $LD_{50}$ .
- Диапазон доз от минимальной эффективной до минимальной токсической свидетельствует о широте терапевтического действия лекарств.

- Фармаколог определяет и возможность побочных эффектов при длительном введении лекарства в терапевтических дозах.
- Проводится определение субхронической токсичности: препарат вводят длительное время – часто до 6 месяцев и более.
- При этом определяют функции всех систем организма, биохимические показатели крови, проводят патогистологическое исследование органов подопытных животных после окончания введения препарата.
- Это исследование позволяет судить, не нарушает ли лекарственный препарат функции органов и тканей организма при длительном введении, т.е. безопасна ли длительная терапия этим соединением.
- Фармаколог определяет и другие возможные токсические эффекты препарата: его влияние на репродуктивную функцию (способность производить потомство), эмбриотоксическое действие (возможность влиять на эмбрион), тератогенное действие (способность вызывать уродства плода), мутагенный эффект.
- При помощи специальных проб изучают влияние препарата на иммунитет, возможность канцерогенного действия препарата, его аллергенную активность и др.

- Одновременно работают и специалисты-провизоры, определяющие наиболее рациональную лекарственную форму. На этом заканчивается этап доклинического исследования препарата. В каждой стране есть официальное учреждение, разрешающее клиническое исследование препарата и последующее использование его в качестве лекарственного средства. В России разрешение на клиническое исследование препарата дает Фармакологический комитет Министерства здравоохранения РФ.



- Перед клиницистом, получившим на апробацию лекарственный препарат, стоят те же задачи, что и перед фармакологом, т.е. оценка лечебного эффекта препарата и выяснение возможности побочного действия при его применении.
- Однако у клинициста возникают трудности, с которыми не сталкивается фармаколог-экспериментатор: сознание человека, принимающего лекарство, может изменить оценку действия лекарства.
- При некоторых заболеваниях возможно улучшение состояния больного под влиянием внушения и авторитета врача, а также больничного режима, диеты, оказывающих положительное влияние. Поэтому необходимо различать истинный эффект лекарства от влияния сопутствующих лечению факторов. Для этого применяют пробу плацебо (пустышка).



- Если клинические испытания прошли успешно, препарат получает разрешение на промышленное производство и применение и поступает в аптечную сеть.
- Отзывы о нем публикуются в печати, продолжается изучение механизма его действия, и, наконец, препарат занимает должное место в арсенале лекарственных средств.
- Сложен и долог путь нового лекарства от первого этапа исследования до больного. Чаще всего проходит несколько лет, прежде чем препарат разрешают применять в практике.
- Из многих тысяч исследованных соединений только некоторые внедряются в практику и получают название *лекарственный препарат*, хотя, конечно, есть и другие примеры.

# Проблемы фармакокинетики

- **Фармакокинетика** – раздел фармакологии, изучающий поведение лекарственных препаратов в организме: их всасывание, распределение, выведение и биотрансформацию.
- Чтобы лекарственный препарат оказал действие, он должен быть введен в организм.
- Все пути введения разделяются на две группы: энтеральные и парэнтеральные (от греч. *энтерон* – желудочно-кишечный тракт).
- К энтеральным путям введения относится введение через рот (в том числе под язык), в 12-перстную и прямую кишку.
- К парэнтеральным путям введения, минуя желудочно-кишечный тракт, относится подкожное, внутримышечное, внутривенное введение лекарственных препаратов. Путь введения во многом определяет скорость поступления и выраженность эффекта лекарства.

- После введения в организм лекарственное вещество разносится кровью по органам, тканям и жидким средам, но это не значит, что концентрация введенного препарата в каждом органе или ткани одинакова.
- Равномерному распределению лекарства мешают тканевые барьеры, через которые лекарственные вещества проникают далеко не одинаково.
- Одним из таких барьеров является гематоэнцефалический: проникновение веществ в центральную нервную систему из крови ограничено, так как ионизированные или нерастворимые в липидах вещества не проникают в мозг через этот барьер.
- Биологическое значение такого барьера очевидно: проникновение некоторых веществ в мозг из крови существенно нарушило бы его функцию.
- Поэтому не только биологически активные, но и многие лекарственные вещества (миорелаксанты, ганглиоблокаторы) не проникают через гематоэнцефалический барьер.

- Значительно более проницаемым барьером является стенка капилляров, через которую в ткани проникают большинство лекарственных веществ, но не проходят вещества с высоким молекулярным весом, например белок альбумин, имеющий молекулярную массу около 70 000.
- Лекарственные вещества, особенно хорошо растворимые в воде, выводятся из организма почками.
- Летучие вещества выделяются легкими, частично соединения могут выводиться с каловыми массами, а также потовыми железами.
- Выделение лекарств – одна из причин того, что концентрация препарата в крови падает и эффективность его действия уменьшается.

- Кроме того, лекарства подвергаются процессам биотрансформации. Большинство лекарственных веществ растворимы в липидах и представляют собой слабые органические кислоты или основания, которые сравнительно плохо выводятся из организма.
- Для быстрого выведения лекарственные вещества должны быть трансформированы в более полярные формы.
- Поэтому, если в процессе биотрансформации в организме образуются более полярные метаболиты, ионизированные при физиологическом значении рН, менее связанные с белками плазмы, тканевыми белками, они менее способны проникать через мембраны почечного канальца.
- Поэтому они не подвергаются реабсорбции в почечных канальцах и выделяются с мочой.
- Этому и служат процессы биотрансформации в организме, которые способствуют выведению лекарства и делают его менее активным.

- Ферментные системы, участвующие в биотрансформации, локализованы в печени и эндоплазматическом ретикулуме печеночных клеток.
- Выделенные в эксперименте, они получили название *микросомальные ферменты*, поскольку связаны с фракцией микросом, выделяющихся при дифференциальном центрифугировании фрагментов печеночных клеток.
- Микросомальные ферменты катализируют реакции конъюгации и реакции окисления, в то время как реакции восстановления и гидролиза часто катализируются немикросомальными ферментами.

- Фармакокинетика предусматривает определение скорости инактивации и выделения, оба процесса определяются термином *квота элиминации*.
- Она определяет процент вещества от введенной дозы, который метаболизируется и выводится в течение суток.
- Если этот процент мал, то лекарство при последующих приемах может накапливаться в организме и увеличивать свой эффект.
- Врач может умело использовать этот феномен, выбирая дозу препарата, которая насыщает организм, затем переходя на меньшую дозу, которая восполняет потерю препарата и носит название *поддерживающая доза*.
- Некоторые вещества, например гликозиды наперстянки, применяются именно таким образом.

# Вывод

- Взаимодействие лекарства с рецептором, в результате которого возникает эффект препарата, позволяет исправить нарушения, вызванные болезнью, и способствует выздоровлению.
- В фармакологии наиболее распространенной является патогенетическая терапия – воздействие на механизмы развития заболевания.
- Разрыв цепи этих процессов способен предотвратить нарастание симптомов болезни. Иногда говорят, что этиотропное действие, т.е. воздействие на причину заболевания, наиболее эффективно, но это не всегда так – часто фактор, вызвавший болезнь, уже перестал действовать, а заболевание продолжается. В этом случае средства патогенетической терапии играют свою роль. Фармакология стала относиться к числу точных фундаментальных наук, и она постепенно вносит свои качества в клинику.
- Появление новой отрасли медицины – *клинической фармакологии*, и есть наглядный пример происходящих в медицине изменений.