

FARMACEUTSKA KEMIJA SA FARMAKOLOGIJOM 1

Krešimir Vitek mr ph

Počeci liječenja i što je lijek

- **Lijek** je tvar dobivena kemijskim putem (sintezom) ili izolirana iz prirodnog materijala koja primjenom na ljudski ili životinjski organizam ispoljava ljekovito, preventivno i terapijsko djelovanje ili služi za otkrivanje bolesti.
- Počeci liječenja javljaju se još u 3. tisućljeću p.n.e. u Babilonu gdje se samljevena glina koristila kao antacid. U drevnoj Kini javljaju se prvi liječnici, u Indiji se reserpin iz biljke *Rauwolfia serpentina* koristi kao antihipertenziv, a zapisi o liječenju se javljaju i u Egiptu.
- Hanibalovi zakoni iz 1700.g. p.n.e. govore o higijeni i brizi za zdravlje, dok 1200. godine u antičkoj Grčkoj nastaju zapisi o ljekovitom djelovanju alkaloida opijuma.
- Rane civilizacije Srednje i Južne Amerike koriste lišće koke i koru kininovca.
- Neki lijekovi koji porijeklo vuku iz narodne medicine i danas imaju važno mjesto u terapiji (digoksin, morfin, kinin, atropin, salicin).

Što je farmaceutska kemija i koji je put nastanka novog lijeka

- **Farmaceutska kemija** grana farmacije koja obuhvaća izolaciju, karakterizaciju, određivanje strukture, sinteze, farmakološko djelovanje i primjenu spojeva koji se mogu koristiti kao lijek.
- Još je Paracelsus rekao « *Chemistry gives us solutions of all of the problems of physiology, pathology and therapeutics* ».
- Istraživanje novih lijekova proces je koji traje godinama. Do njega dolazi zbog težnje kompanije za vlastitom sintezom, razvoja novih formulacija, novih farmakoloških učinaka....
- Od milijuna molekula lijeka koje se stvore u laboratoriju eventualno jedna se nađe na tržištu. Put razvoja novog lijeka:
 - pretklinička ispitivanja
 - klinička ispitivanja
 - prijava
 - istraživanje

Istraživanje

- Obuhvaća sintezu potpuno novog lijeka ili modifikaciju strukture već postojećeg lijeka zbog postizanja boljih fizičko-kemijskih i farmakoloških svojstava te postizanja boljeg učinka.
- Neka od područja koja su zanimljiva za istraživanje i na čijem se istraživanju radi su: virusne bolesti, tumori, bolesti autoimunog sustava, genetske bolesti, bolesti živčanog sustava itd.
- Biološki učinak nekog lijeka može biti željeni i neželjeni, a to ovisi o značajkama kao što su struktura te fizikalno- kemijska svojstva.
- QSAR (*quantitative structure activity relationship*) modeliraje – služi za predviđanje fizičko-kemijskih svojstava i teorijsko opisivanje molekula.

Predklinička ispitivanja

- ispitivanja na životinjama. Služe određivanju toksičnosti, mutagenosti, teratogenosti
- Tijekom **ranog (pretkliničkog) razvoja**, potencijalno korisni spojevi izučavaju se na životinjama radi procjene željenih učinaka i toksičnosti.
- Tvari koje se pokažu djelotvornima i dobro podnošljivima, postaju kandidati za ispitivanja na ljudima.
- Protokol kliničkog pokusa mora odobriti odgovarajuće etičko povjerenstvo (engl. institutional research/review board = IRB; u Europi je obično riječ o davanju mišljenja, a ne o dozvoli jer takva tijela nisu upravne, već savjetodavne naravi—op. prev.) i organ uprave (FDA u SAD), koji tada izdaje odobrenje za ispitivanje eksperimentalnog lijeka.
- Od tog trenutka teče patentna zaštita spoja, koja vlasniku obično osigurava ekskluzivna prava za idućih 20 godina, ali se lijek ne smije prodavati dok nije konačno odobren od FDA.
- Kliničko ispitivanje prolazi nekoliko faza.

Klinička ispitivanja

- ispitivanja na ljudima
- Cilj kliničkih ispitivanja je usporedba odgovora skupine pacijenata koja prima novi lijek s odgovorom skupine koja prima već standardizirani lijek ili placebo. (**Placebo** - je «lažni» lijek. Pripravak koji ne sadržava aktivnu supstancu).
- Kako bi klinički pokus bio valjan on mora biti randomiziran (pacijent se raspoređuje u grupu koja prima novi lijek ili kontrolnu grupu slučajnim odabirom) i dvostruko slijepi (niti ispitanik, niti onaj tko provodi ispitivanje za vrijeme ispitivanja ne znaju koji se tretman koristi).
- Klinička i predklinička ispitivanja od velike su važnosti kako bi se izbjegle ozbiljne posljedice do kojih može doći ukoliko se na tržište pusti lijek koji nije siguran.

Klinička ispitivanja – važnost i uloga

- Primjer: Talidomidska katastrofa – talidomid je hipnotik koji se 1950-tih i 1960 - tih godina davao trudnicama. Nakon njegove primjene zapaženo je rađanje tisuće novorođenčadi s tjelesnim oštećenjima.
- Razlozi zbog kojih dolazi do prestanka istraživanja lijeka mogu biti problemi proizvodnje (sinteze), problemi stabilnosti i kvalitete, rezultati toksikoloških ispitivanja, nedjelotvornost, neželjena djelovanja, cijena....
- Još jedna bitna stvar kod puštanja lijeka u promet je procjena omjera koristi i rizika. Tako je prihvatljivo da jedan antitumorski lijek izaziva mučninu i povraćanje jer je njegova korisnost puno značajnija, dok to nije prihvatljivo kod jednog antipiretika.

ŠTO JE FARMAKOLOGIJA

- **Farmakologija** – znanost koja proučava djelovanje kemijskih tvari na funkciju živih sustava(bića)
- Farmakologija se kao znanost počela razvijati kada su liječnici shvatili da su unatoč svome velikom znanju o dijagnostici neučinkoviti u terapiji.
- Farmakologiju i njezin razvoj tako je potaknula klinička praksa, ali se može temeljiti samo na čvrstim dokazima postavljenim u fiziologiji, patologiji i kemiji.
- U početku se proučavalo djelovanje prirodnih tvari, a pročišćavanjem aktivnih spojeva iz biljaka dokazalo se da su upravo te kemijske tvari odgovorne za učinke biljnih ekstrakata na žive organizme.
- Početkom 20.stoljeća pojavili su se sintetički lijekovi kao što su barbiturati, lokalni anestetici...

KAKO DJELUJU LIJEKOVI

- Paul Ehrlich prvi je nastojao objasniti djelovanje lijekova na temelju uobičajenih kemijskih interakcija između lijekova i tkiva, te je odbacivao ideju da je specifičnost djelovanja lijekova kao i njihova potentnost rezultat magičnih «životnih sila».
- Mnogi lijekovi djeluju već pri iznimno niskim dozama, ali i pri tim niskim koncentracijama lijeka u tkivu broj samih molekula lijeka je vrlo velik.
- Jedna od temeljnih postavki farmakologije je da molekule lijeka moraju imati kemijski učinak na jednu ili više sastavnica stanice kako bi dovele do farmakološkog odgovora iz čega proizlazi da se molekule lijeka moraju vezati na odgovarajuću sastavnicu stanice ili tkiva kako bi bilo učinka.
- Najčešći primarni ciljevi i mjesta vezivanja lijekova su: *enzimi, molekule prijenosnika, ionski kanali i receptori*.
- Kako bi lijek bio upotrebljiv on mora djelovati selektivno na odgovarajuće stanice ili tkiva.
- Kako ne postoji lijek koji je u potpunosti specifičan, u mnogim će slučajevima povećanje doze dovesti do učinka i na druge ciljne molekule što u konačnici dovodi do nuspojava.

Receptori

- **Receptor**, u biokemiji i farmakologiji, proteinska je molekula, koja je obično ugrađena u površinu plazma membrane na površini stanice koja prima vanjske kemijske signale.
- Kada su takvi signali vežu na receptor, izazivaju neki od oblika staničnogog/tkivnog odgovora, npr. promjene u električnoj aktivnosti stanice...
- Vezanje molekula lijeka na receptore može, ali i ne mora izazvati aktivaciju receptora (tkivni odgovor).
- Vezanje i aktivacija dva su odvojena koraka. Ako se lijek veže na receptor bez aktivacije i uz to sprječava vezanje aktivatora taj lijek nazivamo **antagonistom receptora**, a lijek koji aktivira receptor nakon vezanja nazivamo **agonistom receptora**.
- Treba razlikovati djelomične agoniste i pune agoniste. **Djelomični agonisti** čak i kada zauzmu sve receptore ne izazivaju potpuni učinak, a **puni agonisti** dovode do maksimalnog učinka.
- **Afinitet** definiramo kao nastojanje lijeka da se veže na receptor, a **djelotvornost** kao nastojanje lijeka da nakon vezanja dovede do aktivacije receptora.
- **Visoko potentni** lijekovi su oni koji imaju veliki afinitet za receptore, pa će zauzeti veliki broj receptora čak i pri niskim dozama

Receptori – nastavak

- ***Kompetitivnim antagonizmom*** – nazivamo slučaj kada se lijek veže na receptor i na taj način spriječava vezanje agonista, što znači da se agonist i antagonist natječu za vezno mjesto. Pri dovoljno visokoj koncentraciji agonista ovaj učinak će međutim biti savladan (agonist istiskuje antagonist i veže se na sve veći broj receptora) i može se postići maksimalni terapijski odgovor.

- ***Nekompetitivni antagonizam*** smanjuje maksimalni terapijski odgovor jer antagonist blokira lanac događanja tako da agonist ne može savladati djelovanje antagonist

Ionski kanali

- Druga skupina molekula na koje djeluju lijekovi su ionski kanali.
- **Ionski kanali** su hidrofilne proteinske pore što se protežu kroz cijelu staničnu membranu i tako povezuju citoplazmu s izvanstaničnom tekućinom
- **Ionski kanali** mogu biti receptor ovisni tj. sadržavati receptorsko mjesto te se otvarati samo kada je agonist vezan na receptor ili mogu biti ovisni o naponu. Općenito govoreći lijekovi mogu mijenjati funkciju ionskih kanala vezanjem na receptorsko ili neko drugo mjesto na molekuli kanala.
- **Enzimi** su također ciljane molekule za mnoge lijekove. Enzim je biološki katalizator, tj ima moć da utiče na brzinu kemijske reakcije. Lijekovi se mogu vezati na sam enzim blokirajući njegovo djelovanje ili mogu služiti kao «lažni» supstrat koji daje produkte koji koče normalan metabolički put.
- **Molekule prijenosnika** – služe za prijenos malih organskih molekula i iona preko stanične membrane budući da su te molekule previše polarne da bi mogle proći izravno kroz membranu.
- Prijenosnici sadržavaju mjesto prepoznavanja koje ih čini specifičnima za određene molekule, a ta mjesta prepoznavanja mogu biti meta lijekova.

APSORPCIJA I RASPODJELA LIJEKOVA

- Da bi djelovali lijekovi trebaju postići odgovarajuću koncentraciju u ciljnom tkivu. Dva osnovna procesa koja određuju koncentraciju lijeka u bilo kojem trenutku i u bilo kojem dijelu tijela su **prijenos lijeka** i **kemijska promjena lijeka**.
- **Apsorpcija** – je dolazak lijeka s mjesta primjene u krvotok, jer za većinu lijekova je bitno da prvo dođu u cirkulaciju kako bi stigli na mjesto djelovanja (iznimke su i.v. primjena i inhalacijski bronhodilatatori).
- Stanične membrane čine barijere između vodenih odjeljaka u tijelu, pa tako i između staničnog i izvanstaničnog prostora, a kako bi prošli stanične barijere poput bubrežnih tubula, gastrointestinalna mukoza ili krvno-moždana barijera lijekovi prvo moraju proći kroz lipidne membrane.
- Male molekule kroz staničnu membranu prolaze na četiri glavna načina: *difuzijom kroz lipide, difuzijom kroz akvaporine, pomoću prijenosnika i pinocitozom*.
- Pri terapijskim koncentracijama većina lijekova je uglavnom u vezanom obliku, ali farmakološki je aktivan samo nevezani (slobodni) lijek.

- **Albumin** je najvažniji protein u plazmi, a zbog svojih bazičnih svojstava veže uglavnom kisele lijekove, dok drugi proteini kao što su β - globulini i kiseli glikoproteini uglavnom vežu bazične lijekove.
- Količina vezanog lijeka ovisi o *koncentraciji lijeka, koncentraciji proteina i afinitetu za vezna mjesta*, a vezani i nevezani lijek su u ravnoteži.
- Za proteine može biti vezano i do 99% ukupne količine apsorbiranog lijeka.
- Vezna mjesta na albuminima vežu mnogo različitih lijekova, pa tako među njima postoji svojevrsno natjecanje za vezna mjesta.
- Npr. pri istovremenoj primjeni lijekova A i B, lijek B može smanjiti vezanje lijeka A (ili obrnuto) i povećati njegovu slobodnu frakciju, a time i farmakološki učinak.
- Ovo je osobito bitno kod lijekova s uskim terapijskim indeksom (terapijskom širinom)

- ***Terapijski indeks*** – definiran je kao omjer između minimalne efektivne doze i najviše podnošljive ili kao LD50/ED50.
- Masno tkivo u tijelu čini veliki nepolarni odjeljak, ali je u praksi to važno za manji broj lijekova.
- Ravnoteža raspodjele u masnom tkivu se sporo postiže i zbog činjenice da je masno tkivo slabo prokrvljeno.
- Raspodjela u masno tkivo bitna je kod npr. općih anestetika, a neki onečišćivači okoliša nakupljaju se u masnom tkivu i sporo metaboliziraju.

METABOLIZAM I ELIMINACIJA LIJEKOVA

- Odstranjivanje lijekova je nepovratan gubitak lijeka iz organizma, a odvija se preko metabolizma i izlučivanja (eliminacije) lijekova.
- Metabolizam** označava pretvorbu jednog kemijskog spoja u drugi, dok **eliminacijom** nazivamo izbacivanje lijekova iz organizma u kemijski nepromijenjenom obliku ili u obliku njegovih metabolita.
- Glavni putovi kojima se lijekovi i njihovi metaboliti eliminiraju iz organizma su:
 - bubrezi,*
 - probavni sustav i*
 - pluća.*
- Većina lijekova tijelo napušta putem bubrega. Lipofilni lijekovi moraju se prvo prevesti u polarne metabolite kako bi se mogli izlučiti urinom

Metabolizam i eliminacija lijekova

- Metabolizam lijekova odvija se uglavnom u jetri i to u dvije faze.
- Spojevi koji nastaju reakcijama prve faze često su kemijski reaktivni pa su zbog toga često više štetni kod se reakcijama druge faze ovi spojevi inaktiviraju.
- Bitno je spomenuti i ***metabolizam prvog prolaska kroz jetru***. Jetra ponekad izdvaja i metabolizira neke lijekova tako efikasno da je količina lijeka koja dođe u cirkulaciju znatno manja od apsorbirane količine.
- Ova pojava ima značajnu ulogu u primjeni mnogih klinički značajnih lijekova utoliko što su zbog toga potrebne mnogo veće doze lijekova kod oralne primjene, ali i zbog toga što se opaža znatna individualna varijacija u njegovoj izraženosti što uzrokuje nepredvidljivost pri oralnoj primjeni lijekova.

- Kako bi dalje mogli proučavati djelovanje lijekova potrebno je definirati još nekoliko pojmova..
- Farmakokinetika*** prati promjene koncentracije lijeka u ovisnosti o vremenu. Daje nam podatke o tome «što organizam radi s lijekom», dok ***farmakodinamika*** prati učinke lijeka na organizam tj. govori nam o tome «što lijek radi s tijelom».
- Vrijeme polueliminacije ($t_{1/2}$)*** – je vrijeme koje je potrebno da se koncentracija tijela u organizmu smanji na pola, a može iznositi od 15 minuta do nekoliko dana.
- Prolijekovi*** –neaktivni oblici lijekova koji se tek metaboliziranjem u tijelu prevode u svoj aktivni oblik

Bioraspoloživost

- označava količinu lijeka koja je dospjela u opću cirkulaciju nakon oralne primjene a uzima u obzir apsorpciju i metaboličku razgradnju lijeka.
- Na bioraspoloživost lijeka utječu varijacije u aktivnosti enzima koji sudjeluju u metabolizmu kao i motilitet crijeva.
- Kako bi izbjegli velike promjene koncentracije lijeka u krvi potrebno je pravilno odrediti ***interval doziranja*** lijeka.

Ravnotežna koncentracija

- označava koncentraciju lijeka u krvi kod koje nema velikih oscilacija u koncentraciji slobodnog lijeka u krvi čak i ako se preskoči jedno uzimanje lijeka.
- Postiže se najčešće nakon 3 do 5 $t_{1/2}$ i to zahvaljujući svojstvu lijeka da se veže za albumine.

NAČINI PRIMJENE LIJEKOVA

- Osnovna podjela načina primjene lijekova je na ***enteralnu i parenteralnu primjenu***.

Enteralna primjena

- U širem smislu podrazumijeva sve načine primjene lijekova kojima se ne narušava integritet tijela kao što su (per)oralna, primjena preko kože, preko sluznice (rektalna, inhalacijska, nazalna, sublingvalna, vaginalna, bukalna...).
- U užem smislu enteralna primjena je ona u kojoj se lijek apsorbira iz probavnog sustava.

Parenteralna primjena

podrazumijeva primjenu kojom se narušava integritet tijela kao što su injekcije (i.v., i.m., s.c...) i infuzije.

NAČINI PRIMJENE LIJEKOVA

Neki od češćih putova primjene su:

- **Peroralna primjena** – kod ove vrste primjene oko 75% lijeka se apsorbira nakon 1-3 sata, ali brojni čimbenici mogu utjecati na apsorpciju.

Neki od čimbenika su: *motilitet crijeva, formulacija lijeka i fizikalno-kemijski čimbenici.*

Na apsorpciju lijekova može utjecati i hrana, pa se tako mnogi lijekovi apsorbiraju sporije ako su uzeti nakon jela ili čak mogu ulaziti u interakcije s određenom hranom (tetraciklini i kalcij).

Postoje i oni lijekovi za koje želimo da djeluju lokalno u probavnom traktu (vankomicin, liječenje Chronove bolesti i ulceroznog kolitisa).

•Sublingvalna primjena

- omogućava apsorpciju direktno iz usne šupljine, osobito je korisna kada je potreban brzi učinak lijeka (gliceril trinitrat), ako se lijek jako brzo metabolizira u jetri.
- Ovim putem primjene lijek se apsorbira direktno u sistemsku cirkulaciju i izbjegava se metabolizam prvog prolaska kroz jetru.

•Rektalna primjena

- ovaj put primjene može biti koristan kod bolesnika koji povraćaju ili iz drugih razloga ne mogu lijek uzeti peroralno.
- Problem ovog načina primjene je nepouzdana apsorpcija.
- Ovako primijenjeni lijekovi mogu izazvati ili lokalne učinke.

•Primjena na kožu

- primjena na kožu također se može koristiti kako za ostvarivanje lokalnog učinka na mjestu primjene, tako i za ostvarivanje sistemskog učinka (transdermalni pripravci).

•Inhalacijska primjena

- rabi se za hlapljive i plinovite tvari kao što su anestetici.

-Inhalacijski primijenjeni lijekovi vrlo se brzo apsorbiraju u sistemsku cirkulaciju zbog velike površine i odlične prokrvljenosti pluća.

- Ovim putem primjenjuju se i lijekovi koji djeluju u plućima kao što su bronhodilatatori.

•**Intravenska primjena (i.v.)**- primjena lijeka ovim putem je najbrža i najsigurnija. Ovim putem mogu se primjenjivati injekcije (bolusi) ili infuzije. Još neki od putova primjene koje treba spomenuti su ***nazalni, okularni, i.m...***

INTERAKCIJE I NUSPOJAVE

Interakcija

- Definira se kao promjena učinka jednog lijeka zbog istovremene primjene drugog lijeka.
- Interakcije mogu biti željene (kada jedan lijek pojačava željeno djelovanje drugog lijeka) i neželjene.
- Značajne interakcije su one kod kojih dolazi do neočekivanih promjena u terapiji ili komplikacija stanja bolesnika.

Nuspojave

- Važan uzrok poboljšavanja i smrtnosti , a definiraju se kao bilo koji odgovor na lijek koji je štetan i nenamjeran te koji se javi prilikom uzimanja lijeka u terapijskoj dozi.

ANTISEPTICI I DEZIFICIJENSI

- ***Antiseptici*** su sredstva koja sprječavaju rast i razvoj mikroorganizama i pri tome djeluju statički na njihov razvoj
- ***Dezinficijensi*** sredstva koja ubijaju mikroorganizme i djeluju „cidno“. Koriste se u profilaksi i terapiji infektivnih bolesti.
- Da li će neko sredstvo djelovati kao antiseptik ili dezinficijens ovisi o *koncentraciji, temperaturi, topljivosti i vremenu djelovanja*, a nedostatak im je niska selektivnost.
- Primjenjuju se eksterno na kožu, sluznicu ili rane s kojih se neznatno apsorbiraju.