






**Farmakoloogia kursus
liikumis- ja sporditeaduste
magistrantidele**

Anti Kalda
TÜ Farmakoloogia Instituudi
2009

Õppevahendid

- Farmakoloogia konspekt (2009).
- B. Gladson. "Pharmacology for Physical Therapists" Saunders Elsevier, 2006
- H.P. Rang, M.M. Dale, J.M. Ritter " Pharmacology. Churchill Livingstone, New York, 2003.
- L.Allikmets, L.Nurmand. Farmakoloogia. Tartu, 1996.
- T.Zarkovskaja, P.Pokk, P. Veski "Ravimite väljakirjutamine retseptis" Tartu 2003.

"FARMAKON" (kreeka *pharmakon*) = mürk, ravim

Keemiline, taimne või loomne aine,
mis ei kuulu toitainete hulka, kuid
mis organismi sattudes muudab
selle talitlust.

Farmakoloogia definitsioonid

- Farmakoloogia on teadus, mis käsitleb ravimite toimet, toimemehhanisme, kasutamist ja kõrvaltoimeid.
- Farmakoloogia on teadus ravimite (mürkide) toimest organismi normaalsesse või patoloogiliselt muutunud elutalitlusesse.
- Farmakoloogia on teadus organismi talitluse juhtimisest keemiliste ainete abil.

Farmakoloogia ülesanded

- **Anda** tõhusaid ravimeid haiguste ennetamiseks ja raviks.
- **Ravimite** kliiniliste uuringutega tagada elanikkonna kaitse ravimite ohtlike kõrvaltoimete eest.
- **Haiguste** patogeneesi selgitamine ravimite toimemehhanismi kaudu.

Farmakoloogia sisu

Farmakokineetika – uurib aine saatust organismis.

Farmakodünaamika – selgitab kus ja kuidas ravim avaldab toimet.

Farmakoterapia – uurib rakenduslikku külge.

Kliiniline farmakoloogia – ravimi praktilisele kasutamisele eelnevad ravimuuringud tervetel inimestel ja haigetel.

Toksikoloogia - käsitleb ainete organismi kahjustavat toimet, mürkide kasutamist, mürgistuste ärahoidmist ja ravi.



Mis on ravim?

Ravimi definitsioon (WHO)

Iga valmistatud, turustatud või turustamiseks määratud aine, mis on ette nähtud haigete ravimiseks, haigusseisundi kergendamiseks, haiguste ärahoidmiseks või diagnoosimiseks inimesel või loomal, inimese või looma elutalitluse taastamiseks, korrigeerimiseks või muutmiseks.

Ravimi nimetused

- Rahvusvaheline vabanimi ehk põhinimetus (*International Nonproprietary Name*).
- Firmanimetus ehk tootva ettevõtte poolt ravimile antud nimetus.
- Sünonüümid - ravimi nimetused võivad olla erinevad erinevates riikides.

Ravimi nimetus

- Rahvusvaheline vabanimi:
 - Valproehape (*Acidum valproicum*)
- Kaubanduslik ehk firmanimetus (*Trade name*):
 - Apilepsin®
 - Depakine®
 - Orfiri®

Pharmaca Estica

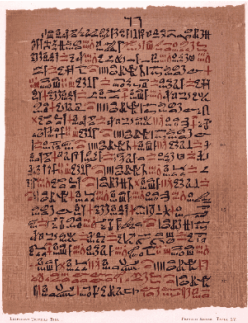
- Sisaldab informatsiooni EVs registreeritud ravimite kohta.
- Info on paigutatud ravimite kaubanduslike nimetuste alusel tähestikulisse järjekorda.
- Sisukord ATC (*Anatomical Therapeutic Chemical code*) klassifikatsiooni järgi.

Eesti ravimiregister

www.ravimiamet.ee

Farmakoloogia ajalugu

Ebers'i papüürus



Vana-Egiptusest (1550 e.m.a.) pärinev meditsiiniline dokument kus kirjeldatakse mitmeid haigusi ja ravimeid nt. pajulehtede valuvaigistavat toimet põletikulise haava korral.

Farmakoloogia ajalugu

Kuni 19 sajandi lõpuni kasutati ravimitena looduslike orgaanilisi või anorgaanilisi ühendeid, enamasti kuivatatud kui ka värsked taimed või taimeosad. Need ravimid võisid sisaldada nii tervendavaid kui ka mürgiseid ühendeid.

Selleks, et tagada ravimite olemasolu aastaringset (mitte ainult nt. suvel/sügisel) kuivatati ravimtaimed või pandi alkoholi või taimeõlisse. Sõna **droog** (*drogue*) tulenebki prantsuse keelst ja tähendab kuivatatud taime.

Puudsid ühtlustatud ravimi valmistamise eeskirjad, polnud tagatud ravimi kvaliteet.

Farmakoloogia ajalugu

Looduslike ühendite baasil valmistatud ravimite toimeainete sisaldus sõltus väga paljudest teguritest, nagu valmistamise viis, piirkond kust tooraine pärineb, millalal tooraine koguti, tooraine säilitamise viisist jne.

Sellest tulenevalt varieerub farmakoloogiliste toimeainete sisaldus. Alates morfiini ekstraheerimisega oopiumist F. Sertürneri poolt 1804 aastal hakkati järjest rohkem isoleerima puhtaid farmakoloogilistelt toimivaid aineid.

Tartu Ülikool ja farmakoloogia

- **M.E.Styx** (1759-1829), **G.Sahmen** (1789-1847) ja **J.F.Erdmann** (1778-1846) õpetasid *materia medica* kursust.
- **Friedrich Robert Faehlmann** – õpetas *materia medica* kursust (1843-1845).
- **Rudolf Buchheim** (1820-1879) asudes 1847.aastal Tartusse töle muutis *materia medica* teaduslikuks eksperimentaalseks farmakoloogiaks. Arendas välja uue raviainete klassifikatsiooni, mis baseerus ainete farmakoloogilisel toimel elunditesse ja keemilistel omadustel.
- **Oswald Schmiedeberg** (1832-1921) populariseeris oma teadusliku tegevusega farmakoloogiat kui iseseisvat distsipliini.
- **R.Kobert** (1854-1924) arendas eksperimentaalset farmakoterapiat ja toksikoloogiat, kirjutas oma eriajal olulised käsiraamatud
- **G.Kingisepp** (1898-1974) lõi eestikeelse farmakoloogiaalase terminoloogia.

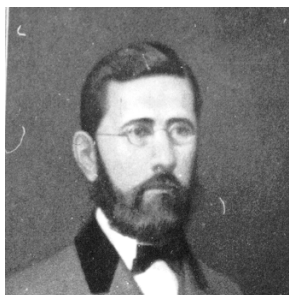
Vana-anatoomikum



R.Buchheim



O.Schmiedeberg



A. Žarkovski

L. Allikmets

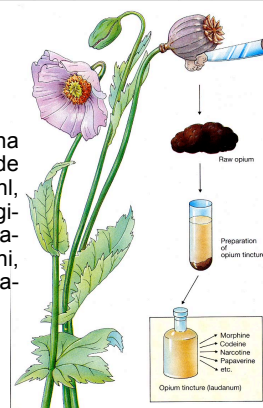


Ravimite saamisallikad

- Taimsed allikad (alkaloidid, glükosiidid, vitamiinid jne), nt. digitalis, morfiin
- Mikrobiaalne süntees (aminohapped, antibiootikumid jne), nt. penitsilliin
- Loomsed allikad (hormoonid, ferментid jne), nt. insuliin, kasvuhormoon
- Mineraalsed allikad (anorgaanilised, orgaanilised ühendid), nt. liitiumi soolad
- Keemiline süntees

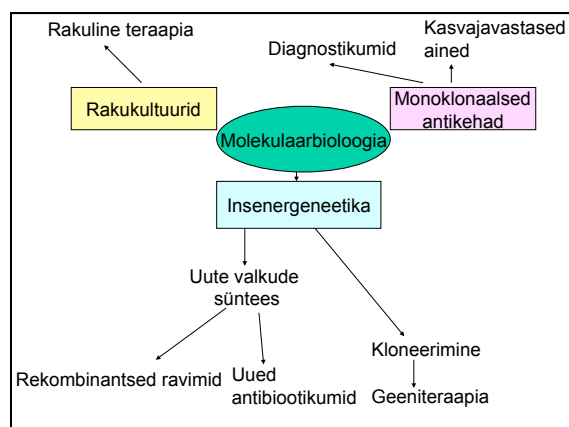
Oopiumi tinktuur *Laudanum*

Oopium – unimaguna värskete kuivatatud kupaarde piimmahl, mis sisaldab bioloogiliselt aktiivseid alkaloidide: 10% morfiini, 0,5% kodeiini, papaveriini jt.



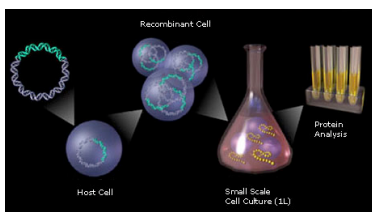
Tänapäeval uute ravimite saamine

- Farmakoloogiliselt toimivate ühendite isoleerimine.
- Bioloogiline analüüs - farmakodünaamika ja farmakokineetika
- Optimaalsete annuste leidmine
- Keemiline sünteesi väljatöötamine
- Keemilise struktuuri modifitseerimine, selleks et saada veelgi toimivamaid ravimeid Nt fentanüül, (morfiini sarnane ravim) on vaja patsiendile manustada 500 korda väiksemas annuses kui morfiini.



Rekombinant-DNA-tehnika

- Meetodite rühm, mille abil teatud DNA-molekulid liidetakse (bakteri) DNAGA, eesmärgiga panna (bakteri) rakkud tootma teatud valku.



Edukad rekombinantse DNA tehnikaga saadud ravimid

Toimeane	Väljatootaja	Aasta
• Erütropoetiin	Amgen	1989
• Interferoon- α	Biogen	1986
• B-hepatiidi vaktsiin	Chiron	1986
• Granulotsüüdi kolooniastimuleeriv faktor	Amgen	1991
• Koe plasminogeeni aktivaator	Genentech	1987

Uue ravimi väljatootamise etapid

- Prekliinilised uuringud
- Kliinilised uuringud
- Uuringud pärast müügiloa andmist

Prekliinilised uuringud

Aine biokeemiliste, füsioloogiliste ja toksiliste toimete uurimine rakuliinidel ja rakukultuuridel, isoleeritud organitel ja katseloomadel (hiir, rott, hamster, küülik, koer, ahv).

I faasi kliinilised uuringud

Ravimi esimene manustamine inimesele (terved vabatahtlikud).

Eesmärgid:

- Talutavus ja ohutus
- Farmakokineetika
- Farmakodünaamika
- Esimesed toime mõõtmised

II faasi kliinilised uuringud

- Ravimi kliinilise toime esimene hindamine.
- Kõikide patsientide hoolikas jälgimine. Kõikide toimete ja kõrvaltoimete detailne registreerimine.
- Patsiente, harilikult 100-200.

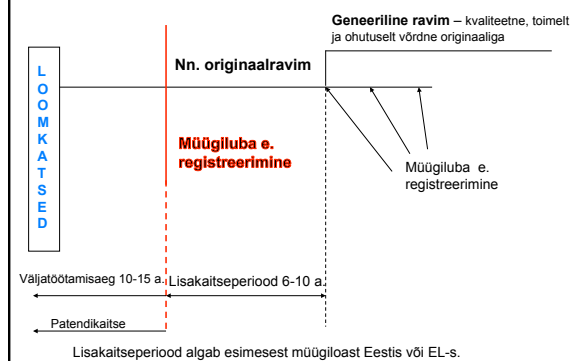
III faasi kliinilised uuringud

- Uue ravimi efektiivsuse täielik hindamine.
- Võrdlusgrupiks enamasti haiged, keda ravitakse aktsepteeritud standartsete ravimitega.
- Patsientide arv on suur, osalevad erinevad meditsiinikeskused.
- Viimane faas enne ravimile müügiloo andmist või uue näidustuse kinnitamist.

IV faasi kliinilised uuringud

Uuringud pärast müügiloo saamist. Vajalikud selleks, et hinnata harva esinevaid kõrvaltoimeid, ravimi toimet haigestumisele ja surevusele. Pikemaajaline **kasu-riski** hindamine.

Millised ravimid on olemas



Ravimite toimed

- Ravimi toime all mõistetakse kõiki muudatusi organismi elutalitlustes, mis on põhjustatud ravimi poolt.
- Primaarne ja sekundaarne toime.
- Pöörduv ja pöördumatu toime.
- Üldine ja valikuline toime.
- Otsene ja kaudne toime.
- Paikne ja süsteemne toime.
- Aktiveeriv või pärssiv toime, kvaliteeti muutev toime.
- Pea-, kaasuv ja kõrvaltoime.

Farmakodünaamika Mida ravim teeb rotiga?



Farmakodünaamika

Farmakodünaamika selgitab kus ja kuidas antud ravim avaldab toimet, selgitab ravimi ründepunkti ja toimemehhanismi.

Farmakodünaamika uurib aine toime sõltuvust annusest, toimimise kestusest ja teistest teguritest.

Primaarne farmakodünaamiline reaktsioon

Reaktsioon ravimi ja elusaine vahel raku või subtsellulaarsel tasandil.

Levinumad reaktsioonid:

1. ravim muudab füüsikaliskeemilisi tingimusi rakuvälises keskkonnas,
2. ravim mõjustab rakumembraanide ioonkanaleid,
3. ravim mõjutab rakkude metabolismi,
4. ravim muudab geenide ekspressiooni taset.

Sekundaarne farmakodünaamiline reaktsioon

- Muutus vastava elundi, organsüsteemi või organismi kui terviku elutalitluses.
- Reaktsioonide kogum, mida me saame ravimi manustamise järgselt jälgida.

Ravimi retseptor

- Retseptor on valgulise struktuuriga (tavaliselt) rakumembraanis asuv makromolekul, mis seostudes endogeense ligandiga või ravimiga, kutsus esile teatud füsioloogilise reaktsiooni.

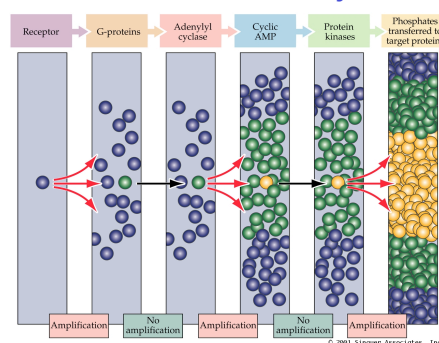
Retseptor-efektor süsteem

- Retseptorid koosnevad ligandi siduvast osast ja efektor piirkonnast.
- Retseptori poolt vallandatud sekundaarsetes biokeemilistes protsessides osalevad molekulid (teiseseid vahendajad) moodustavad retseptor-efektor süsteemi.

Teisesed vahendajad

- Efektorvalk, mida retseptor mõjutab võib vabastada või sünteesida teise signaalmolekuli, tavaliselt väikemolekulaarse metaboliidi või iooni, mida nimetatakse teiseseks vahendajaks.
- Teisesed vahendajad – cAMP, cGMP, Ca²⁺, inositolfosfaadid (IP₃), diatsüülglütserool (DAG) – jaotuvad raku laialdaselt ja kannavad infot edasi.
- Erinevate retseptorite aktivatsioonil võivad vabanevad samad teisesed vahendajad.

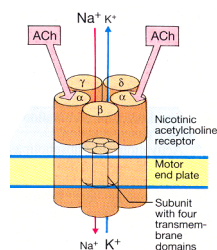
Teisesed vahendajad



Retseptorite üldine jaotus funktsiooni ja lokalisatsiooni järgi

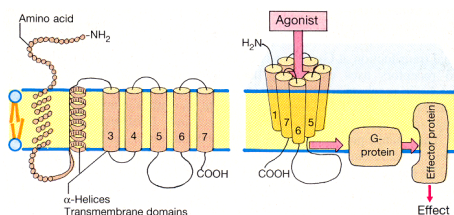
1. Ionotroopsed retseptorid - seotud transmembraanse ionikanaliga, nt. GABA_A-retseptor, N-kolinoretseptor, NMDA retseptor jt.
2. Metabotroopsed retseptorid - seotud G-valkudega, nt. α - ja β -adrenoretseptorid.
3. Ensüümidega seotud retseptorid - nt. türosiinkinaasiga seotud insuliinireseptor.
4. Valkude sünteesi reguleerivad retseptorid - asuvad tsütoplasmas või rakutuumas, toimivad kui transkriptsiooni faktorid nt. steroidretseptorid.

Ionotroopne retseptor



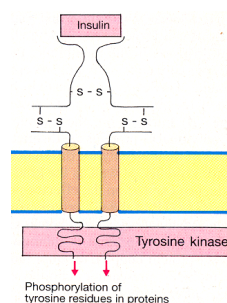
Näiteks koosneb N-koliinoretseptor viiest (transmembraanselt) alaühikust. Kahe neuromediaator atsetüülkoliini molekuli seostumisel α -alaühikuga avaneb ionikanal. Na⁺ liigub raku ja K⁺ liigub rakust välja, rakumembraan depolariseerub ja vallandab aktsioonipotentsiaali.

G-valguga seotud retseptorid



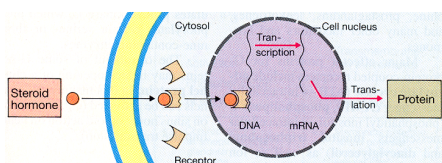
Kõigile G-valguga seotud retseptoritele on iseloomulik seitse transmembraanset piirkonda. Neuromediaatori seostumisel retseptoriga toimub retseptorvalgu konformatsiooni muutus, mis omakorda mõjutab rakumembraani siselehel asuvat G-valku (guanüül nukleotiidiga seostuv valk). G-valk aktiveerib omakorda teisi valke (ensüüme, ionkanaleid jne).

Ensüümiga seotud retseptor



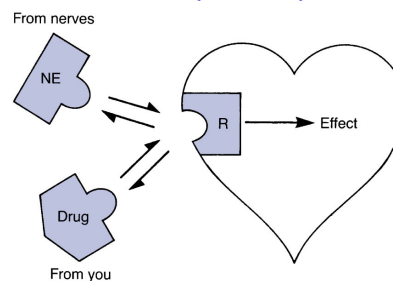
Näiteks hormoon insuliini molekuli seostumisel raku pinnal asuva retseptori sidumiskohaga aktiveerib rakumembraani siselehel asuvat türosiinkinaasi (ensüüm, mis fosforüleerib biomolekule ja muudab raku funktsiooni).

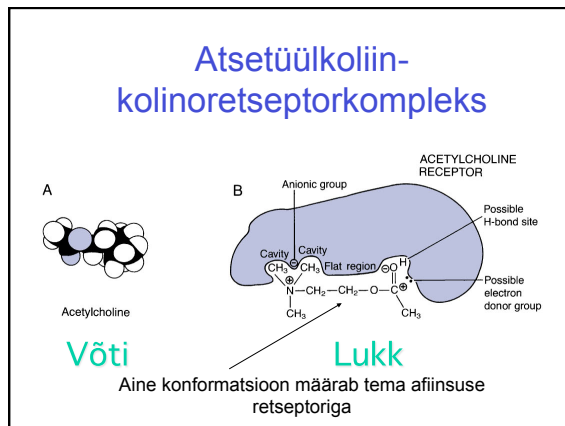
Valkude sünteesi reguleerivad retseptorid



Steroidhormoon seostub tsütoplasmas asuva retseptorvalguga. Hormoon-retseptor kompleks transportitakse rakutuuma, kus ta seostub teatud DNA järjestusega geenis ja mõjutab geeni(de) transkriptsiooni.

Noradrenaliin-adrenoretseptorkompleks

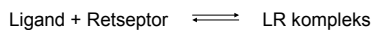




Ravimite (ligandide) tüübid

- Agonist
- Antagonist
- Konkureeriv antagonist
- Mittekonkureeriv antagonist
- Pöördagonist
- Osaline (partsiaalne) agonist ja osaline (partsiaalne) pöördagonist

Ligandi - retseptori side



Afiinsus – ligandi võime seostuda retseptoriga; retseptori ja ligandi omavahelise tõmbetugevuse mõõde.

Sisemine aktiivsus (Intrinsic activity) - näitab ligandi võimet aktiveerida retseptorit peale retseptoriga seostumist.

- Kovalentsed sidemed annavad stabiilse sideme ja see on praktiliselt pöördumatu ehk **irreversiibel**.
- Elektrostaatilised sidemed võivad olla küll olemuselt nii nõrgad kui ka tugevad, aga seostumine on tavaliselt pöörduv ehk **reversiibel**.

Ravimi-retseptori interaktsiooni ja tekkinud vastuse hindamine

$$E = \alpha [DR]$$

α - sisemine aktiivsus

E – efekt

DR – ravim-retseptori komplekside kontsentratsioon.

$\alpha = 1$ agonist

$\alpha = 0$ antagonist

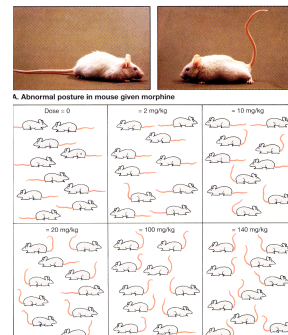
$\alpha = -1$ pöördagonist

Annus (doos)

Kõik ravimid on mürgid – määrav on annus!

- Alalävine annus, mis ei tekita toimivat kontsentratsiooni ega avalda seega toimet.
- Toimiv annus (*dosis effectiva*, DE, ingl. k. ED), mille tekitatud kontsentratsioon ületab minimaalse ja mille puhul ilmneb toime. Toimiv annus jaguneb omakorda:
 - minimaalne toimiv annus - *dosis effectiva minima*;
 - terapeutiline e. raviannus - *dosis therapeutica* s. *dosis curativa*;
 - toksiline annus - *dosis toxica*;
 - surmav annus - *dosis letalis* (DL, ingl. k. LD)

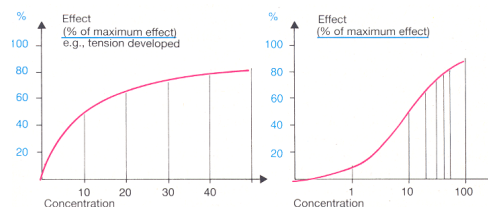
Toime sõltuvus annusest



Annused

- ED_{50} – annus, mis kutsub 50% uurimisalustest esile efekti.
- LD_{50} – annus, mis kutsub 50% katseloomadel esile surma.

Annus-toime kurv



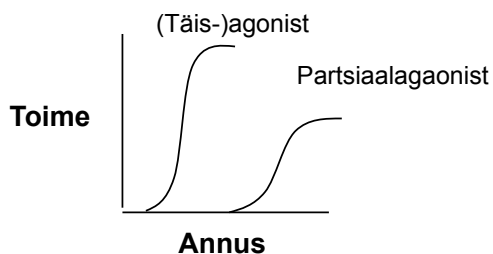
Agonist

- Agonist on aine, mis seostudes retseptoriga, avaldab endogeensele ligandile sarnast toimet.
- Eristatakse
 - 1) Täisagonist e. agonist – aine mis avaldab maksimaalset toimet.
 - 2) Osaline e. partsiaalagonist – agonist, mis ei avalda maksimaalset toimet.

Osaline (partsiaalne) agonist ja osaline pöördagonist

- Ained, millel on nõrgem sisemine aktiivsus – st. nõrgem võime põhjustada muutusi retseptoril.
- Nõrgem võime kutsuda esile retseptori konformatsiooni muutust ja järgnevat vastust.

Agonistide annus-toime kurvid



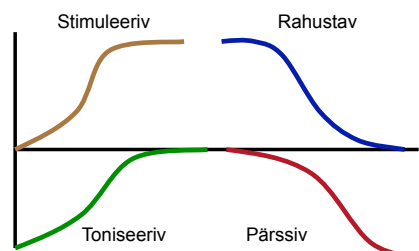
Antagonist

- Antagonist on aine, mis retseptoriga seostudes, inhibeerib agonisti toimet, kuid ei avalda ise toimet retseptoril.
- NB! Kui retseptor on seotud antagonistiga poolt, ei saa endogeenne ligand toimet avaldada ja sekundaarse farmakodünaamilise reaktsiooni tasemel näeme tihti muutust elundi või organismi funktsioonis, mis on vastupidine agonisti toimele
- Eristatakse:
 - konkureeriv
 - mittekonkureeriv

Pöördagonist

- Aine, mis avaldab retseptoril agonistile vastupidist toimet.
- Sellist tüüpi ligandid esinevad väga vähestel retseptoritel – nt. benso-diasepaami retseptoritel.

Farmakoni toime laad



Kõrvaltoimed

Kõrvaltoimed on ravimi peatoimega (soovitav toime) kaasnevad toimed, mis ilmnevad tavaliste raviannuste kasutamisel.

Toksiline toime avaldub terapeutiliste annuste ületamisel.

Idiosünkraasia

Idiosünkraasia

- Idiosünkraasia – kaasasündinud organismi eripärane reageerimisviis ainetele (**allergiataoline ülitundlikkus**), mis avaldub ilma eelneva tundlikuks muutumiseta ja ilma antigeen-antikeha reaktsioonita.
- Ilmneb geneetilise predispositsiooniga inimestel.
- Immunoloogilised tegurid võivad olla olulised.
- Reeglina ei ole ette ennustatav ja võib avalduda juba väikese kontsentratsiooni juures.
- Nt. klooramfenikooli poolt põhjustatud luuüdi depressioon.

Idiosünkraasia



Ravimiallergia

- Ainult mõned ravimid nt. (heteroloogilistel) valkudel on molekulmass (> 10 000 Da) piisavalt suur, et avaldada antigeenset toimet.
- Enamus ravimeid ja nende metaboliidid (nn. hapteneid) peavad selleks, et avaldada antigeenset toimet seostuma eelnevalt organismi valkudega. Nt. penitsilliin G laguprodukt (penitsilloüül jääk) seostub kovalentselt valkudega.
- **Esmase kontakti** ajal ravimiga **immuunsüsteem sensitiseerub** – lümfikoes prolifereeruvad antigeenspetsiifilised T- ja B-tüüpi lümfotsüüdid, osad neist muutuvad nn. "mälu-rakkudeks". Kliiniliselt ei avaldu midagi.
- **Teise kontakti** ajal on antikehad juba olemas ja mälu-rakkud prolifereeruvad kiiresti. Kliiniliselt avaldub allergiline reaktsioonin. Kliinilise pildi alusel eristatakse nelja reaktsiooni tüüpi.

Ravimallergia tekkemehhanismid

Immune reaction with repeated drug exposure

Receptor for IgE

Mast cell (tissue) basophil granulocyte (blood)

Histamine and other mediators

Urticaria, asthma, shock

Type 1 Reaction: acute anaphylactic reaction

Ravim-spetsiifilised antikehade (IgE) ja ravimi kompleksid seostuvad nuumrakkudel olevate retseptoritega ja vabastavad viimasest histamiini jt bioaktiivsed ühendid. Kliiniliselt akuutne anafülaksia.

e.g., Neutrophil granulocyte

IgG

Complement activation

Membrane injury

Cell destruction

Type 2 Reaction: cytotoxic reaction

Ravim-antikeha (IgG) kompleks seostub verevormelemendi pinnale ja aktiveerib komplemendi süsteemi. Vererakkud hävivad ja see avaldub kliiniliselt (hemolüütiline aneemia, agranulotsütoos ja trombotsütopeenia).

Ravimallergia tekkemehhanismid

Formation of immune complexes

Deposition on vessel wall

Activation of complement and neutrophils

Inflammatory reaction

Type 3 Reaction: immune complex reaction

Contact dermatitis

Antigen-specific T-lymphocyte

Inflammatory reaction

Lymphokines

Type 4 Reaction: lymphocytic delayed reaction

Ravim-antikeha kompleksid pretsipiteeruvad veresoone seina, aktiveerivad komplemendi süsteemi ja põhjustavad veresoone seina põletikku. Kliiniliselt palavik, lümfisõlmede turse, artriit, nefriit jne.

Lokaalselt manustatud ravim seostub spetsiifilise T-lümfotsüüdiga ja vallandab lokaalse põletikureaktsiooni (kontaktdermatiit).

Platseebo ja platseeboefekt

- **Platseebo** – farmakoloogiliselt mõjuvat ainet mittesisaldav ravimvorm ja mida kasutatakse toimeaine võrdlusainena kliinilistes uuringutes.
- **Platseeboefekt** – patsiendi ootustel ja muudel psühholoogilistel teguritel põhinev toime ja kõrvaltoimed.

Platseeboefekt

Platseeboefekt sõltub

- arsti ja haige suhetest (sh. kehakeel)
- haige suhtumisest ravimisse
- arsti poolt loodud meeleolust

Ravimi tarvitamise toime on ravimi farmakoloogiliste toimete ja platseeboefekti summa.

Ravimite kliinilised uuringud Ühe- ja kahekordne pimekatse

Selleks, et ravimi toime uurimisel eristada farmakoloogilist toimet muudest terapeutilistest mõjustustest (platseeboefekt), kasutatakse nn. pimekatset.

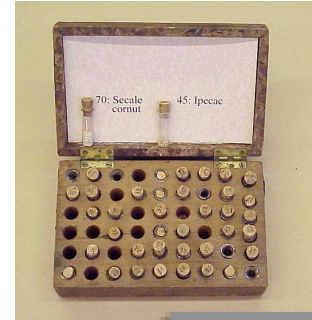
- **Ühekordne pimekatse** – patsient ei tea millist ravimit (või platseebot) talle manustatakse.
- **Kahekordne pimekatse** – haigega tegelev arst ei tea, millist ravimit (või platseebot) haigele manustatakse.

Homeopaatia

“*Similia similibus curentur*”

- Alternatiivne teraapia meetod, mis töötati välja 1800. aastal Samuel Hahnemanni poolt.
- Ravi baseerub ideel: ravimi manustamisel normaalses annuses põhjustab see teatud sümptomite avaldumise. Kui patsiendi haiguse sümptomite hulgas on ravimi poolt põhjustatud sarnane sümptom, siis saab seda ravimit kasutada haiguse raviks palju kordi lahjendatud kontsentratsioonis (kuni 1/1000 000 000).
- Homeopaatia ei tegele haiguse diagnoosimisega vaid üritab leida ainet, mille “sümptomite profiil” vastab kõige paremini patsiendi haiguse pildile.
- **Kliinilised uuringud näitavad, et homeopaatilise ravimi toime ei erine platseeboefektist.**

Homeopaadi “ravimite” karp



Farmakokineetika

Mida rott teeb ravimiga



Farmakokineetika

- Farmakokineetika – teadus ravimi saatusest organismis.
- Farmakokineetika uurib ravimite **imendumise, jaotumise, biotransformatsiooni** ja **eritumisega** seotud protsesse.

Imendumine e. absorptsioon

- Imendumiseks nimetatakse protsessi, mille käigus ravim jõuab manustamiskohast (nahk, lihased, seedetrakt) verre.
- Kui ravim kohtab retseptoreid enne verre jõudmist ja avaldab toimet, on tegemist **lokaalse toimega**.
- Kui ravim jõuab retseptoriteni alles vereringe vahendusel, siis **imendumisjärgne toime**.

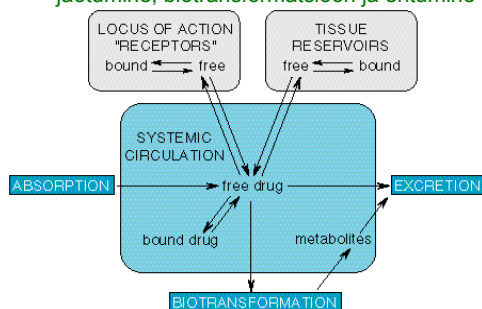
Imendumine

- Et avaldada toimet peab ravim olema ründepunktis (retseptoritel) piisavas kontsentratsioonis.

Ravimi kontsentratsioon retseptoril sõltub

- annusest
- imendumise kiirusest ja ulatusest
- jaotumisest organismis
- seostumisest rakkudega
- biotransformatsioonist
- eritumisest

Asjaolud, mis mõjutavad ravimi kontsentratsiooni retseptoril – imendumine, jaotumine, biotransformatsioon ja eritumine



Ravimite manustamisviisid

- Enteraalne - suu ja pära kaudu.
- Parenteraalne - nahasse e. intrakutaanselt (i.c.), naha alla e. subkutaanselt (s.c.), lihasesse e. intramuskulaarselt (i.m.), veeni e. intravenoosselt (i.v.), arterisse e. intraarteriaalselt (i.a.), kehaõntesse imendumine ja kopsudesse e. inhaleerimine.
- Lokaalne ehk toopiline (naha ja limaskestade kaudu).

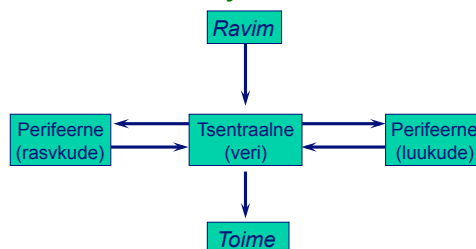
Ravimite jaotumine

Pärast imendumist jaotub ravim rakusise- ja rakuvälises vedelikus.

Ravimite jaotumist organismis mõjustavad

- Südame väljutusmaht.
- Regionaalne verevarustus.
- Kudede maht.
- Bioloogilised barjäärid.
- Ravimite lipiidlahustuvus.
- Ravimite seostumine verevalkudega ja kudedega (depood).

Ravimite jaotus organismis e. kambriline jaotusmudel



Depood

Depood - rakkud, lihased, rasvkude ja maks.

- Maks - kvinakriini kontsentratsioon maksas on mitu tuhat korda kõrgem kui veres.
- Rasvkude – tiopentaalnaatrium.
- Luukude – tetratsükliinid, raskemetallid, plii ja raadium.

Luukude ja rasvkude on tagasihoidliku verevarustuse tõttu suhteliselt stabiilsed depood.

Kuidas mõjutab ravimdepoo ravimi kontsentratsiooni veres

Kui liikumine depoo ja vereplasma vahel on vaba siis:

- ravimi vabanemisel depoodest toime pikeneb.
- Vajaduse tõttu küllastada depood võib esineda toime saabumise aeglustumine või vajadus esimese suure doosi järele (nt. raua preparaadid).

Kapillaaride läbilaskvus

- Hematoentsefaalbarjäär. Ainult lipofiilsed ravimid läbivad aju veresoonte seina (või transporditakse aktiivselt), sest kapillaarides on vähe "lekkivaid" kohti.
- Maksa ja põrna kapillaarid "lekivad", enamik ravimeid läbib kapillaaride seina sõltumata nende füsikokeemilistest omadustest.
- Teistes kudedes on olukord vahepealne.

Hematoentsefaalbarjäär (HEB)

HEBi moodustavad kapillaaride endoteeli rakud ja gliia rakud. Kapillaaride endoteeli rakkude vahel ei ole vahesid, oluline on transtsellulaarne transport. Lisaks toimub ainete aktiivne transport.

Hematoentsefaalbarjäär

- Hästi läbivad HEBi lipiidlahustuvad ravimid.
- Meningiidi ja entsefaliidi (KNS põletiku või trauma) puhul HEBi läbilaskvus suureneb.
- Püsivalt on läbilaskvus suurem okse-keskuse piirkonnas – nn. *trigger*-tsoonis.

Platsentaalbarjäär

- Eraldab loote vereringet ema vereringest.
- Hästi läbivad lipiidlahustuvad ravimid.
- Ei läbi ravimid molekulmassiga üle 1000 D. Küllaltki vabalt läbivad ravimid molekulmassiga alla 600 D.

Platsentaalbarjäär

- Loode on vähemalt mingil määral eksponeeritud kõigile ema poolt tarvitavatele ravimitele.

Ravimite biotransformatsioon

Ravimi füüsikalise-keemiliste omaduste muutumine organismis.

Ravimite biotransformatsioon

- Ravimite lipofiilsed (hea rasvlahustuvus) omadused, mis soodustavad imendumist, takistavad ravimi ja tema metaboliitide eritumist.
- Biotransformatsiooni käigus suureneb ravimite vesilahustuvus ja polaarsus, mis suurendab nende eritumist.

Ravimite biotransformatsioon

- Biotransformatsioonis osalevad ensüümsüsteemid paiknevad põhiliselt maksarakkudes.
- Muudest biotransformatsiooni organitest on olulisemad seedetrakt, neerud ja kopsud.

Biotransformatsiooni I ja II faasi reaktsioonid

- **I faas** – funktsionaliseerimisreaktsioonid
- **II faas** – biosünteesilised (konjugatsiooni) reaktsioonid

I faasi reaktsioonid

- I faasis toimub farmakonide oksüdatsioon, reduktsioon või hüdrolyüs – st. funktsionaalse grupi muutus.
- I faasi metaboliit on tavaliselt vähem aktiivne kui toimeaine. Harva metaboliidi bioloogiline aktiivsus suureneb.

Eelravim

Ravim, mille farmakoloogiline toime avaldub biotransformatsiooni käigus.

Näiteks:

- L-DOPA — dopamiin,
- heroiin — morfiin

Toksiliste metaboliitide teke

Oksüdatsiooni protsessides võivad tekkida oluliselt toksilisemad ja/või allergiat tekitavad metaboliidid.

Näiteks:

- metanool — metanaal
- paratsetamool — tsütotoksilised (hepatotoksilised) metaboliidid

II faasi reaktsioonid

Ravim või selle I faasis tekkinud metaboliit liitub endogeensete ainetega – glükuroniidid, sulfaadid ja atsetaadid.

II faasi metaboliidid on väheste eranditega (nt morfiin-6-glükuroniid) inaktiivsed.

I faasis osalevad spetsiifilised ensüümid

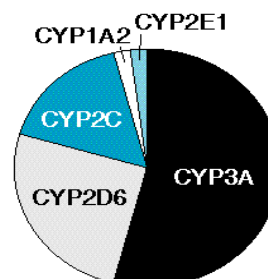
- Dehüdrogenaasid - metaboliseerivad alkohole ja aldehüüde.
- Oksüdaasid - metaboliseerivad monoamiine ja ksantiine.
- Esteraasid - metaboliseerivad koliine jt. estreid.
- Reduktaasid - metaboliseerivad orgaanilisi nitraate.

I faasis osalevad mittespetsiifilised ensüümid

Mikrosomaalsed tsütokroom P₄₅₀ mono-oksügenaasi perekonna ensüümid:

- Kannavad elektrone NADPH'lt hapnikule ja sellega oksüdeerivad ravimeid.
- Afiinsed lipofiilsete molekulide suhtes.
- Vajavad NADPH ja O₂
- Metaboliseerivad väga erinevaid ravimeid.
- Inimesel 50 aktiivset, looduses on kokku kirjeldatud umbes 1000 tsütokroom P₄₅₀ süsteemi ensüümi.

Tsütokroom P₄₅₀ süsteemi poolt metaboliseeritavate ravimite proportsioon



Tsütokroom P450 süsteem

SUBSTRAAT – ravim, mis metaboliseerub vastava isoensüümi kaudu.

INHIBIITOR – ravim, mis inhibeerib vastavat isoensüümi.

INDUTSEERIJA – ravim, mis indutseerib vastava isoensüümi geeni ekspressiooni.

Biotransformatsiooni kiirust mõjustavad

- Geneetilised eripärad (polümorfism).
- Maksakahjustus
- Nälgimine
- Vanus
- Ensüümi hulk ja konkurents ensüümi pärast.
- Ensüümi induksioon ja inhibitsioon.

Tsütokroom P₄₅₀ polümorfism

- Osadel inimestel on teatud tsütokroom P₄₅₀ ensüümide geneetiline defitsiit.
- Nt: umbes 10% valge nahavärviga inimestest on CYP2D6 aktiivsuse vähenemine ja seetõttu metaboliseerivad aeglaselt paljusid antipsühhootilisi ravimeid.

Maksaensüümide inhibeerimine

- Areneb kiiresti.
- Oluline kitsa terapeutilise laiausega ravimite korral, mis metaboliseeritakse peamiselt tsütokroom P₄₅₀ süsteemi kaudu.
- Maksaensüümide inhibiitorite hulka kuuluvad mitmed (tsimetidiin, ketokonasool, etinüülöstradiol jne) ravimid.

Maksaensüümide indutseerimine

- Areneb aeglasemalt kui inhibeerimine.
- Võimalik autoindutseerimine.
- Maksaensüümide indutseerijate hulka kuuluvad barbituraadid, rifampitsiin jt. ravimid.

Esmase maksapassaaži efekt

Ravimi metabolism (ainevahetus) esmasel maksa läbimisel. Esineb imendumisel maost ja peensoolest.

Esmast maksapassaaži on võimalik vältida

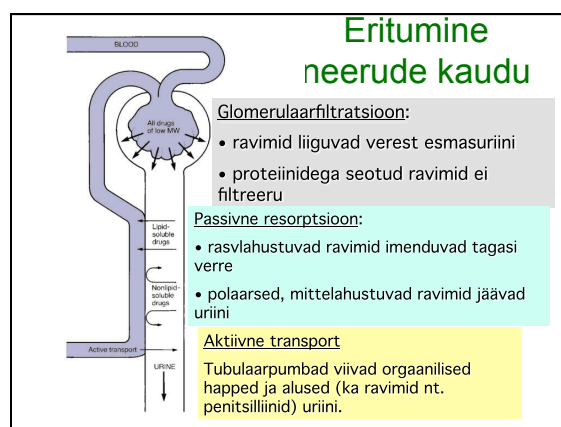
- parenteraalse manustamisega
- sublingvaalse manustamisega
- osaliselt ka rektaalse manustamisega

Ravimite eritumine ehk ekskretsioon

Ravimid erituvad organismist, kas muutumatul kujul või metaboliitidena. Ekskretsiooni organid eemaldavad organismist paremini polaarseid, lipiidides halvasti lahustuvaid ravimeid/metaboliite.

Eritumine neerude kaudu

Põhiline ravimite ja nende metaboliitide ekskretsiooni tee.



Poolväärtusaeg ($t_{1/2}$)

$t_{1/2}$ - aeg, mille jooksul ravimi kontsentratsioon (vereplasmas) väheneb 50% võrra lähteväärtustest.

Poolväärtusaeg

- 4 $t_{1/2}$ jooksul vabaneb organism praktiliselt täielikult ravimist.
- 50 % + 25 % + 12,5 % + 6,25 %

Eritumine sapi ja väljaheidetega

Väljaheidetega erituvad peamiselt seedetraktist imendumata jäänud ravimid või sapiga eritatud metaboliidid. Sageli imenduvad metaboliidid seedetraktist tagasi (enterohepaatilise ringe) ja erituvad neerude kaudu.

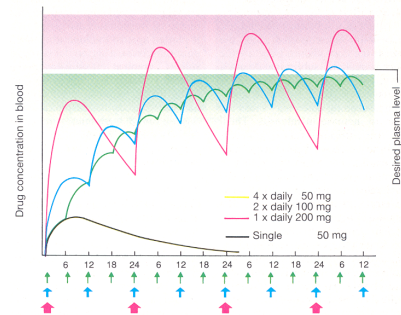
Ravimite/metaboliitide eritumine teiste organite kaudu

- Eritumine higi, sülje ja pisaratega on väike.
- Kogunemine nahka ja juustesse on oluline diagnostikas (nt kohtumeditiin).
- Eritumine kopsude kaudu on oluline põhiliselt inhalatsioonianesteetikumide puhul, mõned teised ravimid erituvad väikestes kogustes.

Ravimite korduv manustamine

- Kui ravimit manustatakse regulaarsete intervallidega pikema perioodi vältel, siis ravimi kontsentratsiooni muutused veres on määratud $t_{1/2}$ ja annustamise intervalliga.
- Kui ravimi uue doosi manustamine toimub enne kui eelmine ravimi annus on täielikult elimineeritud, siis hakkab ravim organismis **kuhjuma** ehk **kumuleeruma**.
- Ravimi kumuleerumine (kindla ravimi annustamise sageduse juures) ei kesta igavesti, vaid teatud aja möödudes saabub ravimi kumuleerimise ja eritumise vahel tasakaal – **tasakaalukontsentratsioon** (*steady state concentration*).
- Intervall manustamise vahel valitakse, et ei tekiks mürgistusnähte või ei kaoks toime.

Ravimi kuhjumine erinevate annuste ja manustamise sageduste korral



Ravimite toime sõltuvus east

Ravimite toime sõltuvus east

- Vahemikus 18 kuni 60 aastat on organismi farmakokineetilised võimed suhteliselt stabiilsed.
- Ravimi toime võib erineda erinevatel patsientidel ja samal patsiendil eri aegadel.
- Sama annus annab erineva kontsentratsiooni retseptoril – farmakokineetiline variatsioon.
- Sama kontsentratsioon retseptoril annab erineva toime – farmakodünaamiline variatsioon.

Ealised iseärasused

- Enamus ravimeid on välja töötatud noortel ja keskealistel täiskasvanutel.
- Lapsed ja eakamad patsiendid võivad oluliselt erineda farmakokineetika ja farmakodünaamika poolest.

Ravimi annustamine lastele

- Laps on tavaliselt tundlikum ravimite ja mürkide suhtes kui täiskasvanu, sest tal on väiksem kehamass, iseärasused imendumisprotsessis, barjääride läbitavus on suurem, biotransformatsiooniprotsesside intensiivsus on väiksem jne.
- Üksikutel juhtudel on laps vähemtundlik ravimite toimele kui täiskasvanu (nt. kofeiin, atropiin, hiniin, südameglükosiidid).

Farmakodünaamika iseärasused lastel

- H₁-histaminoblokaatorid (nt. dimedrool) avaldavad täiskasvanutel sedatiivset toimet, kuid lastel võivad põhjustada hüperaktiivsust.
- Tetratsükliinid kuhjuvad arenevatesse luudesse ja hammastesse.
- Paratsetamooli hepatotoksilise toime suhtes on lapsed vähem tundlikud.

Eakad patsiendid

- Arenenud riikides suureneb eakate inimeste osa elanikkonnast.
- Eakad patsiendid tarvitavad suure osa retseptiravimitest ja retseptivabadest ravimitest.
- Eakamatel patsientidel suureneb individuaalne varieeruvus.

Vananemisel toimuvad farmakokineetilised muutused

- Vähenevad albumiinide sisaldus seerumis ja vee sisaldus organismis.
- Suureneb organismi rasvasisaldus.
- Elliminatsioonorganite – maksa ja neeru – funktsioon langeb.

Muutused neerufunktsioonis

- Neerufunktsiooni vähenemises on olulised individuaalsed erinevused.
- Neerufunktsioon väheneb 50 eluaastaks võrreldes noorte täiskasvanutega umbes 75 %-ni ja 75 eluaastaks 50 %-ni.

Muutused maksafunktsioonis

- Tugevamini on väljendunud tsütokroom P₄₅₀ süsteemi aktiivsuse vähenemine.
- Konjugatsiooni reaktsioonide aktiivsus säilib paremini.
- Olulised on samuti muutused maksa verevarustuses.

Farmakodünaamika eakatel

- Suureneb tundlikkus KNSi pärssivate toimete suhtes.
- Homöostaasi tagamise võime nõrgenemise tõttu võivad tugevneda ravimite kõrvaltoimed.