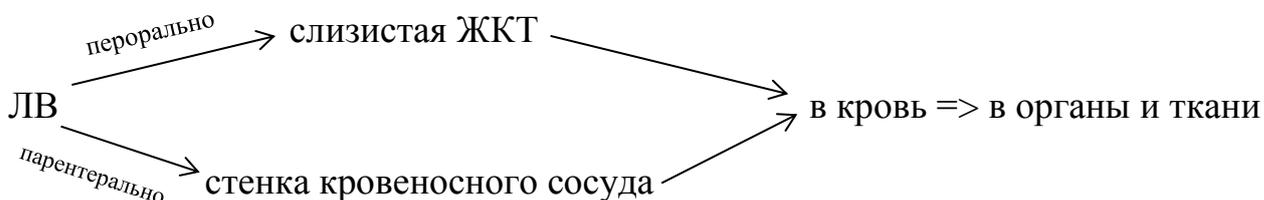


Общая фармакология

Фармакокинетика – процесс всасывания, распределения, депонирования, превращения и выделения лекарственных веществ (ЛВ).



ЛВ для организма – это инородное химическое соединение, которое нужно превратить (метаболизировать) в гидрофильный метаболит (вещество, хорошо растворённое в воде), а затем вывести (подвергнуть экскреции).

Всасывание и пути введения ЛВ

Всасывание

Существует 4 способа проникновения веществ через биологические мембраны:

- диффузия
- фильтрация
- активный транспорт
- пиноцитоз, эндоцитоз

Пассивная диффузия – самый частый путь проникновения веществ через мембраны по градиенту концентрации. Мембраны состоят в основном из липидов => таким путём легко проникают липофильные неполярные вещества – хорошо растворимые в липидах и не несущие электрических зарядов. В кислой среде через биологические мембраны легче проходят слабые кислоты, а в щелочной – слабые основания.

Облегчённая диффузия – это пассивный транспорт веществ по градиенту концентрации с помощью транспортных белков (ионных каналов или переносчиков).

Фильтрация происходит в эндотелии капилляров. Через его межклеточные промежутки проходят гидрофильные полярные вещества. Степень их фильтрации зависит от размера межклеточных промежутков. Так, в ЖКТ фильтрация ограничена, т.к. между клетками кишечного эпителия есть дополнительные плотные соединения. А в эндотелии сосудов периферических тканей межклеточные промежутки достаточно велики =>

большинство гидрофильных полярных ЛВ легко проходит через них путём фильтрации. ЛВ, не всасывающиеся в ЖКТ, вводят парентерально.

Исключение – капилляры головного мозга. В их эндотелии нет межклеточных промежутков; клетки дополнительно соединены между собой белковыми замками, поэтому фильтрация ЛВ невозможна. Т.о. эндотелий сосудов мозга образует барьер, препятствующий проникновению гидрофильных полярных веществ из крови в вещество мозга – **ГЭБ (гематоэнцефалический барьер)**. Липофильные неполярные ЛВ легко проходят через ГЭБ путём пассивной диффузии.

Активный транспорт ЛВ через мембраны с помощью специальных транспортных систем, обычно белковых. Их количество в мембране ограничено.

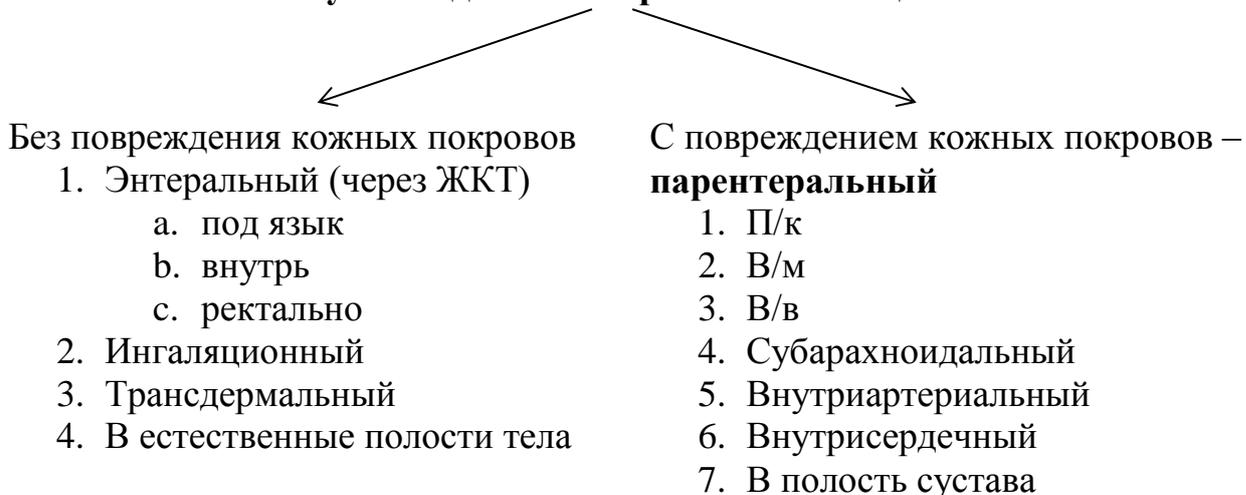
Активный транспорт:

- избирателен
- насыщаем (т.е. имеет количественные ограничения в единицу времени)
- требует затрат энергии
- может происходить против градиента концентрации.

Пиноцитоз – активное поглощение клеткой жидкости из окружающей среды с формированием в цитоплазме пузырьков. Значение для транспорта ЛВ незначительно (белки, липопротеиды).

Эндоцитоз – процесс поглощения вещества клеткой путем связывания со специфическим рецептором (например, липопротеины).

Пути введения лекарственных веществ



Энтеральные пути

Внутрь (per os) – пероральный – ЛВ проглатывают, их всасывание происходит в основном в тонком кишечнике.

Достоинства:

- простота, удобство;
- не требует стерильности;
- не требует специально обученного персонала;
- разнообразие лекарственных форм.

Недостатки:

- ЛВ разрушаются кислой средой желудка;
- разрушаются ферментами печени;
- эффект наступает через 20-30 минут;
- всасывание сильно варьируется у различных людей;
- скорость и полнота всасывания зависит от характера и времени приёма пищи;
- в некоторых случаях неприемлем (ранний детский возраст, упорная рвота, бессознательное состояние больного, нарушение акта глотания).

Несмотря на все недостатки, пероральный путь остаётся предпочтительным, если его использованию не препятствуют свойства препарата, состояние больного и цели применения.

Правила перорального приёма ЛВ: в положении сидя или лежа и запивая $\frac{1}{4}$ стакана воды. Если больному трудно принять сидячее положение, препарат нужно хорошо измельчить или растворить и запить водой малыми глотками, но в достаточном количестве (чтобы избежать задержки ЛВ в пищеводе, предупредить прилипания к слизистой пищевода и ее повреждения).

Под язык (sub lingua) - сублингвальный.

Ротовая полость хорошо кровоснабжается - всасывание ЛВ, помещенного под язык, за щеку, на десну, происходит быстро.

Достоинства:

- ЛВ не разрушаются пищеварительными ферментами и соляной кислотой;
- ЛВ всасываются в систему верхней полой вены - попадает в кровоток, минуя печень;
- ЛВ действует быстрее сильнее, чем при пероральном приеме.

Сублингвально вводят ЛВ, когда нужно получить очень быстрый эффект – сосудорасширяющие, гормональные и др.

Недостатки:

- Малое количество лекарственных форм - легко растворимые таблетки, растворы, рассасывающиеся плёнки (на десну);
- Неприятный вкус;
- Раздражающее действие лекарств.

В прямую кишку (per rectum) – ректальный.

Используется, когда пероральный путь недоступен, или когда нужно воздействовать местно на слизистую прямой кишки.

Достоинства:

- ЛВ быстро всасывается в бассейны нижней полой вены – около 50% введённой дозы поступает в кровоток в обход печени;
- Сила действия ЛВ на $\frac{1}{4}$ - $\frac{1}{3}$ выше, чем при пероральном приеме;
- Можно использовать для питания тяжелобольных и в борьбе с обезвоживанием.

При введении раздражающих веществ раствор предварительно смешивают с равным количеством крахмальной слизи. Объёмы лечебной клизмы не должен превышать 50-100 мл для взрослого.

Прямая кишка не вырабатывает пищеварительных ферментов – в неё всасываются только вода, соли, глюкоза, аминокислоты и низкомолекулярные пептиды.

Для прямого воздействия на слизистую прямой кишки (трещины, геморрой) ЛВ вводят в ректальных свечах, при этом всасывание идёт гораздо медленнее, чем из растворов, и дает более длительный лечебный эффект.

Парентеральные пути введения

ЛВ вводятся непосредственно в сосуды большого круга кровообращения или в другие тканевые пространства, что позволяет миновать защитные барьеры организма.

Таблица. Характеристика п/к, в/м и в/в путей введения ЛВ

Показатель	П/к	В/м	В/в
Скорость наступления эффекта	Для большинства ЛВ, вводимых в водных растворах, через 10-15 минут		Максимальная, часто в момент введения
Длительность действия	Меньше, чем при пероральном приёме		Меньше, чем при п/к и в/м введении
Сила действия лекарства	В среднем в 2-3 раза выше, чем при пероральном приёме той же дозы		В среднем в 5-10 раз выше, чем при пероральном приёме
Стерильность препарата и асептичность процедуры	Строго обязательна		Строго обязательна
Растворитель	Вода, редко нейтральное масло	Вода, нейтральное масло	Только вода, в исключительных случаях ультраэмульсии заводского изготовления
Растворимость лекарственного вещества	Обязательна	Не обязательна, можно вводить взвеси	Строго обязательна
Отсутствие раздражающего действия	Обязательно	Всегда желательно, иначе инъекции	Желательно, иногда игнорируются, тогда вену «промывают» физиологическим

		болезненны, возможны асептические абсцессы	раствором
Изотоничность раствора	Обязательна. Резко гипо- и гипертонические растворы вызывают некрозы тканей		Не обязательна, если вводятся небольшие объёмы раствора (10-20 мл), которые быстро разводятся кровью

В/м путь. Менее болезненный, чем п/к. Самое быстрое всасывание идёт из дельтовидной мышцы плеча, но чаще всего в/м инъекции делают в ягодичную мышцу, она более объёмна, что важно при многократных введениях.

П/к путь. Обычно используются при оказании неотложной помощи на месте катастрофы – обезболивающие, сосудосуживающие, психоседативные средства, противостолбнячная сыворотка и др. Это обычный путь введения инсулина.

В/в путь. Обеспечивает наиболее быстрое и полное воздействие ЛВ на организм.

К некоторым ЛВ может наблюдаться *сенсбилизация* (т.е. они стали для больного аллергенами; необходим тщательный опрос больного и проведение в/к проб) или *идиосинкразия* (генетически обусловленная повышенная чувствительность, вызывает молниеносное развитие токсических реакций, предсказать которые невозможно).

Субарахноидальный путь – используется для введения ЛВ в спинномозговой канал с проколом оболочки мозга: местные анестетики, обезболивающие средства, антибиотики. Инъекции делают на уровне нижних грудных – верхних поясничных позвонков. Процедура сложная технически. Проводится опытным анестезиологом или хирургом. Если количество вводимого раствора больше 1 мл, то через иглу предварительно выпускают такой же объем спинномозговой жидкости. Для пункции используют тонкие иглы, т.к. отверстие в твердой мозговой оболочке плохо затягивается, и через него сочится в ткани ликвор. Это вызывает повышение внутричерепного давления и тяжёлые головные боли.

Близок к нему по технике **эпидуральный путь** введения ЛВ: игла вводится в спинномозговой канал, но твердая мозговая оболочка не прокалывается. Таким путём проводится местная анестезия ниже уровня инъекции – органов малого таза и нижних конечностей.

Ингаляционный путь. Используется для лечения бронхолегочных заболеваний, при проведении ингаляционного наркоза и кислородотерапии. Ингаляции проводят с помощью следующих устройств – от простых спрей-баллончиков до стационарной аппаратуры. ЛВ вводятся в виде газов, паров и аэрозолей. Глубина проникновения аэрозолей в дыхательные пути зависит от размеров частиц:

- От 0,5 до 5 мкм – проникают в бронхиолы и легочную ткань. Оптимален для купирования приступов бронхиальной астмы.
- От 5 до 20 мкм – оседают в бронхах. Используются для лечения бронхитов, бронхоэктазов.

- От 20 до 50 мкм – оседают на слизистой трахеи и верхних дыхательных путей. Применяются при ангинах, трахеитах и ларингитах.

Альвеолярная поверхность у взрослого до $200 \text{ м}^2 \Rightarrow$ скорость всасывания очень велика. Газы, пары и тонкие аэрозоли (менее 1 мкм) сразу же проникают в альвеолы.

Накожный путь (аппликационный). Внешний эпидермальный слой кожи содержит гиалуроновую кислоту; фермент гиалуронидаза ее разрушает \Rightarrow увеличивается проницаемость кожи для химических агентов. В эпидермальных клетках есть также белок кератин, он устойчив к действию ферментов и слабых кислот, но гидролизуется щелочами. Поэтому щелочные растворы легко вызывают размягчение кожи. Дермальный слой пронизан капиллярами, похож на пористую мембрану, легко пропускает лекарства.

Кожа – мощная липидная мембрана. Гидрофильные вещества (сахара, ионы) не всасываются кожей и действуют поверхностно. Таковыми являются большинство антисептиков и антибиотиков. Липофильные вещества (этиловый спирт, стероидные гормоны, бензокаин) проникают через кожу пропорционально их растворимости в жирах, но медленно. Лекарства для наружного применения готовятся на мазевых основах, из них ближе всего по составу кожному салу человека стоят свиной жир, ланолин, спермацет. Мази, гели, кремы, линименты на их основе обладают большой проникающей способностью.

Есть универсальный растворитель – диметилсульфоксид. Лекарства, приготовленные на нем, очень активно всасываются.

Всасывание лекарств через поврежденную кожу резко усиливается.

Интраназальный путь. Слизистая носа выстлана однослойным эпителием и хорошо кровоснабжается \Rightarrow высокая проницаемость для лекарств. Чаще всего они вводятся в виде капель, реже – мазей, эмульсий. Этот путь обычно используют для местного воздействия при насморке.

Конъюнктивальный путь. Введение ЛВ в конъюнктивальный мешок в форме капель, мазей, пленок используется только для местной терапии. Конъюнктивальный мешок вмещает не более 2 капель, остальное скатывается наружу или в слезный канал. Глазные пленки – пластинки (membranula) – закладываются за веко. Рассасывание их с освобождением препарата происходит медленно с довольно постоянной скоростью. По назначению врача применяют и так называемые глазные ванночки, с помощью которых промывают конъюнктивальный мешок при воспалении.

Распределение лекарственных веществ в организме

По мере всасывания лекарственные вещества подвергаются неодинаковому и часто сложному распределению в тканях, что влияет на силу и длительность их действия.

1. После всасывания ЛВ обратимо связываются с белками плазмы, в основном с альбуминами. Степень связывания сильно варьирует. Такие связанные с белками фракции лекарства не проникают в ткани, не действуют, фактически создают плазменное депо ЛВ. В ткани проникает только свободная фракция препарата. Связывающая способность крови сильно снижается при белковом голодании,

заболеваниях печени, обширных ожогах, с возрастом, при переливании безбелковой жидкости. При этом активность несвязанных ЛВ заметно возрастает вплоть до развития опасных эффектов. Между свободной и связанной фракциями поддерживается динамическое равновесие.

2. Свободная фракция препарата всасывается из сосудистого русла и далее распределяется в водной фазе организма. Объем этой фазы составляет 60-70% массы тела (уменьшается при ожирении и с возрастом) и включает в себя три сектора: внутрисосудистый – 55 массы тела, межклеточный – 15% и внутриклеточный – 50%. Если ЛВ вводится в/в, то его распределение в водной фазе происходит в два этапа:
 - a. Концентрация препарата в крови быстро достигает пиковых концентраций, и он в первую очередь поступает в хорошо кровоснабжаемые ткани – сердце, мозг, легкие, почки; эти органы принимают на себя первый фармакологический (и токсический) «удар» препарата.
 - b. В течение последующих 5-10 минут после инъекции происходит перераспределение лекарства по всей водной фазе, включая органы с замедленным кровотоком – скелетные мышцы, подкожная клетчатка и пр. Концентрация в тканях препарата выравнивается.
3. Дальнейшее распределение ЛВ зависит от его липофильности. ЛВ с высокой липофильностью в большей мере поглощаются жировой тканью, создавая в ней депо. По мере снижения концентрации препарата в крови из депо высвобождаются новые фракции препарата.

Биотрансформация лекарственных веществ в организме

Стратегическое значение биотрансформации состоит в том, чтобы перевести чужеродное и потенциально опасное вещество в достаточно водорастворимое, чтобы вывести его с мочой (основной путь), желчью, потом. Процесс осуществляется с помощью ферментов. Биотрансформация ЛВ протекает в эпителиальных клетках печени – в них есть микросомальный аппарат, содержащий набор ферментов. Около 5-10% ЛВ подвергаются превращениям в тканях ЖКТ, легких. Коже и плазме крови. Часть ЛВ выводится из организма в неизменном виде.

Основные процессы биотрансформации:

— несинтетические реакции:

- Окисление – частый путь превращения ЛВ, идет с участием ферментов оксидаз. В результате отнимается водород от молекул ЛВ (суть окисления).
- Восстановление – редкий путь. Характерен для гормонов стероидной структуры и их аналогов, некоторых нитратов.
- Гидролиз – важный путь превращения сложных эфиров и амидов, к которым относятся многие ЛВ. В ходе гидролиза происходит расщепление сложной эфирной связи с присоединением воды. Процесс идет с участием ферментов эстераз.

— синтетические реакции соединения или конъюгации. В ходе таких реакций ЛВ связывается с гидрофильным веществом, имеющимся в организме. Примеры:

ацетилирование, глюкуронирование, метилирование. В результате образуются гидрофильные соединения, часто неактивные, они легко выводятся с мочой.

Иногда в ходе биотрансформации могут образовываться более активные и/или более токсичные продукты. В ряде случаев исходно неактивное вещество трансформируется в метаболиты, обладающие полезным фармакологическим действием – тогда такое исходное вещество называется пролекарством. Многие современные ЛВ являются пролекарствами, они лучше всасываются и имеют более высокую биодоступность.

Индивидуальная скорость биотрансформации одних и тех же лекарств может различаться в 6 и более раз у людей со здоровой печенью. Это важно знать при назначении терапии, требующей достаточно строгого уровня данного препарата в крови (например, противотуберкулезных средств). Одна и та же доза лекарства у одного больного может оказаться недостаточной и не дать лечебного эффекта, у другого – быть избыточной и вызывать осложнения. Соответственно больных делят на быстрых и медленных инактиваторов.

При патологии печени (гепатит, цирроз) процессы обезвреживания сильно замедляются. При обычных схемах приема и дозах у них возникает кумуляция (накопление) препарата с развитием избыточных фармакологических и токсических реакций.

При приеме *per os* ЛВ начинает подвергаться биотрансформации уже в кишечнике и при первом прохождении через печень. Этот этап биотрансформации носит название пресистемный метаболизм. Или метаболизм первого прохождения. Он может существенно ослабить фармакологический эффект вещества, снижая его биодоступность.

Биодоступность – доля ЛВ от введенной дозы, которая поступает в системный кровоток в активном виде. Обозначается в процентах.

Биодоступность зависит не только от метаболизма первого прохождения, но и от свойств лекарственной формы, скорости и условий всасывания из ЖКТ. При пероральном приеме биодоступность может быть самой различной, от 0 до 100%. При внутривенном введении она составляет 100%, при в/м и п\к – приближается к полной.

В ходе длительного лечения может развиваться химическая адаптация организма в ответ на долгое присутствие ЛВ как чужеродного химического фактора. Она состоит в усиленной выработке новых порций ферментов для разрушения данного вещества – индукции ферментов. В результате скорость инактивации этого лекарства может возрасти в несколько раз. При этом снижается и укорачивается лечебный эффект. Сильными индукторами ферментов являются вещества с высокой липофильностью (например, фенобарбитал).

Пути выведения (экскреции) лекарственных веществ

Решающая роль в процессе экскреции принадлежит почкам. Имеют значение все три механизма образования мочи: клубочковая фильтрация, канальцевая секреция и канальцевая реабсорбция.

- Фильтрация – процесс пассивный, происходит в клубочках нефрона с образованием первичной мочи. В нее поступают из крови вещества с молекулярной

массой не более 5000, только свободные фракции. Скорость фильтрации зависит от кровообращения в почках, она снижается при резком падении АД, спазме сосудов почек.

- Секреция – активный процесс, осуществляется в проксимальных отделах канальцев. В процессе секреции задействован специальный транспортный механизм, требующий затраты энергии. Секреция выводит не только свободные фракции ЛВ в крови, но и связанные с белками плазмы.
- Реабсорбция – идет пассивно в дистальных отделах почечных канальцев. Имеет обратную направленность: часть профильтрованного ЛВ и его метаболитов всасывается обратно в кровь. Движение веществ происходит путем пассивной диффузии → реабсорбируются только липофильные молекулы слабых кислот и оснований. Степень реабсорбции зависит от рН мочи; в норме этот показатель колеблется в пределах от 4 до 8 и зависит от характера пищи и состояния обмена веществ в данный момент; чаще моча имеет кислый характер. Скорость экскреции ЛВ можно корректировать путем изменения рН мочи: если искусственно подщелачивать мочу приемом натрия бикарбоната, можно резко (иногда в 5-10 раз) увеличить скорость выведения ЛВ-слабых кислот. При отравлении алкалоидами мочу, наоборот, можно подкислять назначением хлорида аммония. Процесс реабсорбции резко тормозится при приеме мочегонных средств, это используется при лечении отравлений, в том числе лекарственными веществами.

При нарушении функции почек выведение ЛВ и их метаболитов резко нарушается → ЛВ могут накапливаться в организме и при назначении их в обычных дозах вызывать передозировку.

Выведение ЛВ кишечником не имеет практического значения. Так выводятся в основном вещества, плохо всасывающиеся из ЖКТ. Хотя объемы секретов в ЖКТ велики (за сутки 1,5 л слюны, до 3 л желудочного сока, около 0,5 л желчи, 2 л кишечного сока), с калом выделяется довольно немного воды. Имеет значение способность печени выводить с желчью большинство лекарств, но значительная часть из них снова всасывается и возвращается в кровь (кишечно-печеночная рециркуляция). Если задержать вторичное всасывание ЛВ приемом сорбентов или солевых слабительных, то энтеральное выведение его возрастает.

Процесс освобождения организма от ЛВ путем его выведения называется термином элиминация. Ее количественная мера – период полувыведения $T_{1/2}$ – это время, за которое концентрация ЛВ в крови снижается на 50%. Этот показатель позволяет рассчитать безопасный ритм приема. Установлено, что накопление ЛВ не происходит, если интервал между приемами в 1,5 раза больше $T_{1/2}$. При увеличении дозировки скорость элиминации падает.

