

МИНИСТЕРСТВО ЗДРАВООХРАНЕНИЯ РЕСПУБЛИКИ БЕЛАРУСЬ
УЧРЕЖДЕНИЕ ОБРАЗОВАНИЯ
«ГОМЕЛЬСКИЙ ГОСУДАРСТВЕННЫЙ МЕДИЦИНСКИЙ УНИВЕРСИТЕТ»

**Кафедра общей и клинической фармакологии
с курсами анестезиологии и реаниматологии**

ОБЩАЯ ФАРМАКОЛОГИЯ

**Учебно-методическое пособие
по фармакологии для самостоятельной работы студентов
факультета подготовки специалистов для зарубежных стран**

2-е издание, стереотипное

**Гомель
ГоГМУ
2008**

УДК 615
ББК 52.81
О 28

Авторы:

*И. М. Савченко, Т. О. Чернявская,
Л. И. Новогран, О. Л. Палковский*

Рецензент:

заведующий кафедрой нормальной физиологии
Гомельского государственного медицинского университета
доктор медицинских наук, профессор *Э. С. Питкевич*

Общая фармакология: учеб.-метод. пособие для студентов факультета
О 28 подготовки специалистов для зарубежных стран / *И. М. Савченко*
[и др.]. — 2-е изд., стер. — Гомель: Учреждение образования «Гомельский государственный медицинский университет», 2008. — 52 с.

ISBN 978-985-506-185-5

Кратко излагаются сведения, относящиеся к вопросам общей фармакологии. Пособие для студентов медицинских вузов преследует цель помочь студентам 3 курса факультета подготовки специалистов для зарубежных стран усвоить важные разделы общей фармакологии.

Предназначено для студентов медицинских вузов.

Утверждено и рекомендовано к изданию Центральным учебным научно-методическим советом Учреждения образования «Гомельский государственный медицинский университет» 27 октября 2006 г., протокол № 9.

**УДК 615
ББК 52.81**

ISBN 978-985-506-185-5

© Учреждение образования
«Гомельский государственный
медицинский университет», 2006
© Учреждение образования
«Гомельский государственный
медицинский университет», 2008

ВВЕДЕНИЕ

Фармакология (гр. pharmakon — лекарство; logos — наука) — наука о взаимодействии химических веществ с живыми биосистемами. Ее представители занимаются всесторонним изучением лекарств, тех сдвигов, которые они вызывают в организме, механизмов действия лекарственных средств (ЛС) на организменном, органном, клеточном и субклеточном (до молекулярного) уровнях, изысканием и исследованием новых средств и доведением их до практической медицины.

Первые лекарства появились в доисторические времена, когда человек начал использовать части растений, минералы, жидкости и ткани животных для нанесения на раны, приема внутрь с целью восстановления здоровья. Нередко это сопровождалось молитвами, ритуальными танцами.

На протяжении веков колдуны, жрецы испробовали в качестве лекарств почти все растения, минералы, ткани и жидкости животных, изготавливая из них порошки, экстракты, настои, отвары и т. д. Особое внимание уделялось цветам, корням, плодам, семенам растений, напоминающим части тела или органы человека. Считали, что приготовленные из них порошки и прочие лекарственные формы должны «помогать» при болезнях этих частей тела или органов. Некоторые из таких лекарств вызвали какие-нибудь эффекты, например, масло из семян клещевины (касторовое масло) вызывало диарею. Эти сведения записаны в папирусах египетских жрецов.

Задачи фармакологии как науки

1. Совершенствование ЛС в уже известных классах химических соединений с целью приближения к идеальному препарату в каждой из таких групп.
2. Изыскание лекарств с принципиально новыми точками приложения в организме, не известными или не использовавшимися в прошлом, с новыми механизмами действия.
3. Получение синтетических аналогов гормонов, химических посредников передачи нервных импульсов, местных тканевых регуляторов обмена и функций органов.
4. Анализ и освоение опыта народной медицины в области фитотерапии.

Задачи фармакологии как учебной дисциплины

1. Знание современной классификации ЛС. Без твердого знания классификации очень трудно ориентироваться в огромном количестве современных лекарств, определить место и потенциальные возможности препарата, правильно выбрать нужное средство.
2. Знание характера и механизма действия лекарств на примере типичных представителей каждой из групп в рамках классификации. Это позволяет определить необходимость и полезность применения данного лекарства (показания к применению), а также знать типичные противопоказания к назначению.
3. Освоение правил выписывания лекарств, учитывая принципы их дозирования, формы выпуска и способы введения. Умение выбрать оптимальный вариант для конкретной патологии.

Фармакология является лишь одной из частей **лекарствоведения** — науки о лекарствах.

Лекарствоведение подразделяется на два больших раздела:

1. Фармация.
2. Фармакология.

Фармация — наука об изыскании, изготовлении, исследовании, хранении и отпуске лекарств.

Фармация включает в себя несколько подразделений:

1. Фармакогнозия — наука о лекарственном сырье главным образом растительного происхождения.
2. Фармхимия — наука о химической структуре лекарственных веществ, способах их получения и методах анализа.
3. Технология лекарств — наука, которая занимается изучением технологии приготовления лекарственных препаратов.

Источники получения лекарственных средств

Поиск новых ЛС развивается по следующим направлениям:

1. Эмпирический путь:
 - случайные находки (тетурам, бутамид, пенициллин);
 - скрининг (от англ. to screen — просматривать) — трудоемкий малоэффективный путь эмпирического поиска ЛС.
2. Целенаправленный синтез:
 - синтез биогенных веществ (адреналин, норадреналин, простагландины);
 - синтез антиметаболитов, т.е. веществ, близких по структуре к естественным метаболитам, но их функций не выполняющих (сульфаниламиды, азатиоприн);
 - химическая модификация известных лекарственных веществ (барбитураты, глюкокортикоиды);
 - синтез метаболитов самого лекарственного вещества. Фенацетин в организме превращается в парацетамол. Данное вещество в настоящее время синтезируется и используется как самостоятельный препарат, обладает более высокой активностью и вызывает меньше побочных эффектов.
3. Получение лекарственных веществ из растительного сырья (резерпин, морфин, пилокарпин).
4. Получение лекарственных веществ из ткани животных (кортикотропин).
5. Получение лекарств из продуктов жизнедеятельности микроорганизмов (антибиотики).
6. Получение лекарств из минерального сырья.
7. Метод генной и клеточной инженерии (инсулин, соматостатин).

Этапы создания и внедрения новых лекарств (6–14 лет)

I этап (0,5–1 год)

1. Согласование потребности здравоохранения.
2. Пути поиска фармакологически активных веществ (ФАВ):
 - эмпирический поиск;
 - модификация химической структуры;
 - целенаправленный синтез;
 - комбинирование лекарств.

II этап (1–3 года)

1. Фармакологические исследования:
 - фармакологический скрининг;
 - определение летальной дозы (LD_{50}) (ориентировочно);
 - выявление зависимости «структура-действие».
2. Фармацевтические исследования:
 - изучение физико-химических свойств ФАВ;
 - наработка ФАВ для изучения;

III этап (2–5 лет)

1. Доклиническое изучение ФАВ.
2. Фармакологические исследования:
 - специфического действия (определение эффективной дозы (ED_{50}), сравнение со стандартным препаратом, изучение на адекватных моделях;
 - острой и хронической токсичности;
 - специфической токсичности;
 - фармакокинетики;
 - составление инструкции и программы клинических испытаний.
3. Фармацевтические исследования:
 - создание лекарственной формы;
 - разработка проекта внедрения ЛС;
 - создание научно-технической документации;
 - наработка препарата на клинические испытания.

IV этап (2–5 лет)

1. Клиническое изучение ЛС:
 - фармакологический комитет;
 - фармакопейный комитет;
 - клинические испытания;
 - утверждение названия препарата;
 - разрешение к медицинскому применению;
 - разрешение к промышленному выпуску.
2. Освоение промышленного выпуска новых лекарств.
3. Аптеки.

ФАРМАКОПЕЯ

Фармакопея (от греч. pharmakon — лекарство, poieo — делаю) — сборник нормативных документов, регламентирующий требования к качеству лекарств, способы аптечного изготовления лекарственных форм, высшие разовые и суточные дозы ядовитых и сильнодействующих препаратов и ряд других стандартов и положений. Фармакопея носит законодательный характер.

В России первая Общегражданская фармакопея появилась на латинском языке в 1778 г. Первая Государственная фармакопея на русском языке издана в 1866 г. Периодически фармакопея переиздавалась.

В настоящее время в Беларуси с 1987 г. действует XI издание Государственной фармакопеи (ГФ XI).

Фармакопея не является учебным пособием, а предназначена для работы контрольно-аналитических служб фармацевтических предприятий и аптечных учреждений.

Кроме Государственной фармакопеи существует Международная фармакопея, которая присваивает единые международные непатентованные наименования лекарственным веществам, осуществляет унификацию терминологии, методов анализа и требований к лекарственным препаратам.

Каждое лекарство имеет три названия: полное химическое, международное непатентованное и патентованные.

Полное химическое название слишком сложное и не употребляется во врачебной практике. Оно соответствует химической формуле и приводится в справочниках и аннотациях к лекарствам.

Международное непатентованное название (генерическое) — это единое официально принятое в фармакопеях различных стран название. Непатентованные названия должны иметь близость в названии к другим препаратам той же группы.

Патентованные названия — это коммерческие названия препаратов, выпускаемые различными фирмами. У каждого лекарства может быть несколько или даже много патентованных названий.

Например:

циклопропил-6-фтор-1,4-дигидро-4-оксо-(1-типеразинил)-3-хинолинкарбонная кислота — химическое название;

ципрофлоксацин — международное непатентованное название; препарат офлоксацин из этой же группы (имеет близость в названии);

ципробай, ципрокс, ципринол — патентованные названия.

На упаковках лекарственных препаратов обычно приводятся фирменные и международные непатентованные названия.

Юридический статус лекарства имеют только при наличии официального разрешения для использования в лечении. Если такого разрешения

нет, то это не лекарство. Сейчас появилось очень много биологически активных добавок (БАД), которые не имеют статуса лекарств, но как пищевые добавки могут применяться для оздоровления и с профилактической целью. Их лечебный эффект часто не доказан. В связи с недоказанностью пользы официальная медицина очень осторожно относится к их использованию.

1. Основные направления фармакотерапии

С точки зрения направленности действия ЛС в отношении патологического процесса различают следующие направления фармакотерапии:

1. Этиотропная фармакотерапия направлена на устранения причины болезни (противомикробные средства при инфекционных заболеваниях; антитоксины при отравлениях).

2. Патогенетическая фармакотерапия направлена на устранение или подавление отдельных звеньев механизма развития болезни (антиаритмические, противовоспалительные, лечение гипертонии).

3. Симптоматическая фармакотерапия направлена на устранение отдельных симптомов болезни (устранение боли анальгетиками).

4. Заместительная фармакотерапия используется при дефиците естественных биологически активных веществ таких, как ферменты, гормоны, витамины. Применяемые для проведения данного вида фармакотерапии ЛС не устраняют причины болезни, но могут обеспечить нормальную жизнедеятельность организма в течение длительного времени.

5. Профилактическая фармакотерапия — проводится для предупреждения болезни (вакцины, сыворотки, противовирусные средства, антисептики, дезинфицирующие препараты).

2. Гомеопатическое направление лекарственной терапии

Гомеопатия (гр. *homoios* — подобный, схожий и *pathos* — болезнь).

Принцип выбора лекарства по сходству (т. е. аналогии) с болезнью принадлежит Гермесу Трисмегисту (т. е. Трижды Величайшему).

Восточная медицина, прежде всего Даосская (китайская народная) фитотерапия и индийская терапия, используют очень много ингредиентов в своих лекарственных средствах. Но по всей сути их терапия — гомеопатичная, лекарства часто создают особый тренирующий режим для больных органов или функциональных систем, результатом которого является повышение их защитных сил.

Во времена Ганеманна довольно распространена была перемежающаяся лихорадка — то, что сейчас называем малярией. Для ее лечения использовали кору хинного дерева. Ганеманн переводил с английского языка на немецкий книгу эдинбургского профессора Куллена, посвященную лекарствоведению, и его внимание привлекло описание действия хины. Он с удивлением обнаружил, что прием порошка хины вызывает резкое повы-

шение температуры тела и все симптомы малярии. Надо заметить, что симптомы эти он знал не понаслышке и не по книге, так как Ганеманн сам перенес ранее малярию. Он повторил опыт на себе, своих знакомых-добровольцах и получил аналогичный результат. Ганеманн пришел к очень важному выводу: хина не только излечивает малярию, но способна также вызывать большинство ее симптомов у здорового человека. Обнаруженное сходство симптомов болезни с симптомами интоксикации лекарственным веществом явилось важнейшей предпосылкой обоснования гомеопатии. Вещества, способные вызывать в организме здорового человека определенные болезненные явления, могут и лечить такие явления у больного. Результат зависит только от дозы. Годом рождения гомеопатии считается 1790 г. В западном мире появился принцип «*Similia similibus curentur*»: подобное лечу подобным.

Основной принцип гомеопатии — лечение болезней веществами, которые вызывают симптомы, аналогичные самой болезни, но в настолько мельчайших дозах, что они создают (модулируют) условия «тренирующего режима». Согласно одному из постулатов Ганеманна, лечение проводится «высокими потенциями», т. е. при больших разведениях. Он пользовался так называемой центезимальной шкалой, при которой каждое последующее разведение в 100 раз больше предыдущего. Современные гомеопаты считают, что при «острых и органических» заболеваниях следует назначать низкие и средние «потенции». Средние и высокие «потенции» должны применяться в случае функциональных и хронических заболеваний.

Сторонники Ганеманна в целях объяснения механизма действия малых доз ссылаются на закон Арндта-Шульца, согласно которому слабые раздражения усиливают биологические явления, сильные — тормозят, сверхсильные — парализуют.

Ртуть. Ее препараты в токсических дозах поражают организм, затрагивают многие органы и системы, но доминирует клиника, схожая с тяжелым язвенным колитом. Та же ртуть, данная пациенту на уровне отдельных молекул, атомов, а то и информационных отпечатков от них (именно таковыми часто бывают дозы действующего лекарственного вещества в гомеопатических препаратах) очень благоприятно действует при дезинтериеподобных колитах.

Мышьяк вызывает холероподобный понос, а в гомеопатии его с успехом используют для лечения диареи независимо от ее этиологии.

В академической медицине *камфора* известна как кардиотропный препарат: при введении 2–3 мг под кожу учащаются и углубляются сердечные сокращения, характерно возбуждающее действие на нервную систему. А в гомеопатии камфора — успокаивающее, транквилизирующее средство.

Сера. При длительном контакте с нею, т. е. в больших дозах, возникают тяжелейшие дерматиты. В гомеопатии препаратами серы лечат дерматиты.

Йод. Известно, что он вызывает ожог слизистой трахеи, бронхов. В малых дозах йод с успехом применяют теперь не только в гомеопатии. Он стимулирует образование мокроты, улучшает дренажную функцию легких, а это необходимо для лечения многих легочных заболеваний независимо от возбудителя.

Препарат под названием «шпанские мушки» (*Secalecornutum*) в токсических дозах вызывает воспаление мочевого пузыря, в малых им лечат циститы, уретриты.

Спорынья. Отравление приводит к летальному исходу, но перед смертью у человека наблюдаются спазмы сосудов — вплоть до гангрены. Спорыньей лечат то, что в академической медицине лечат хирурги ампутацией, т. е. облитерирующий эндартериит и атеросклероз.

Укус пчелы вызывает местную воспалительную реакцию — отек, препарат из пчел в гомеопатии устраняет воспалительный отек.

Холестерин известен как фактор атеросклероза, а в гомеопатии его успешно применяют как противосклеротическое средство.

Гепарин препятствует свертыванию крови, но в малых дозах даже в академической физиотерапии им лечат парадонтоз, т. е. кровоточивость десен (методика электрофореза гепарина на десны).

Современные гомеопатические средства

1. Кардиология. «*Пупман*» используется для лечения хронической ИБС, артериальной гипертензии, сердечной недостаточности.

2. Неврология и психиатрия. «*Нотта*» используется при невротоподобных расстройствах.

3. Гастроэнтерология. «*Галстена*» используется при острых и хронических заболеваниях печени, заболеваниях желчного пузыря, хроническом панкреатите.

4. Гинекология. «*Мастодион*» используется при бесплодии, нарушении менструального цикла, фиброзно-кистозной мастопатии.

5. Дерматология. «*Лома псориаз*» используют при псориазе.

Академическая наука лишь в последнее время приблизилась к решению загадки эффективности гомеопатического лечения. Исследования в области физики и химии такого, казалось бы, простого вещества как вода, увенчались удивительнейшими открытиями. Оказалось, что молекулы воды могут образовывать друг с другом различные кристаллические решетки, сохраняя «воспоминания» о растворенном веществе, даже если этого вещества ничтожно мало. Таким образом, стало понятно, почему гомеопатические препараты оказывают эффект в таких разведениях, где концентрация его составляет считанные молекулы.

3. Немедикаментозные методы лечения больных

Раньше, когда отсутствовали современные виды терапии, и человек не мог применять антибиотики, химиопрепараты, сыворотки, гамма-глобулины, миорелаксанты, методы экстракорпорального лечения, в случае развития заболевания он использовал целительные свойства природы. Так постепенно

сформировались целые направления народной медицины. Народные целители использовали кровопускания, пиявки, пото- и ветрогонные средства, жаропонижающие вещества растительного и животного происхождения, «живую» и «мертвую» воду. В настоящее время данные методы сформировались в направление терапии, получившей название немедикаментозной. Существует большое количество немедикаментозных методов лечения.

Диетотерапия — лечение специально подобранными продуктами с соблюдением определенного режима питания.

Лечебная физкультура — использование физической культуры с лечебно-профилактической целью.

Массаж — комплекс научно обоснованных приемов механического дозированного воздействия на поверхность тела человека, производимого руками массажиста, аппаратом либо струей воды.

Мануальная терапия — лечение, основанное на ручном восстановлении с использованием различных положений тела подвижности в заблокированных суставах, чаще всего позвоночника.

Иглорефлексотерапия (акупунктура) — использование иглораздражения различных рецепторов строго определенных участков тела человека для получения местной, сегментарной или общей ответной реакции.

Бальнеотерапия — совокупность методов лечения, профилактики и реабилитации больных, основанных на использовании естественных (природных) или искусственно приготовленных минеральных вод.

Термотерапия — применение с лечебными целями нагретых сред, обладающих высокой теплоемкостью, низкой теплопроводностью и высокой теплоудерживающей способностью (грязи (пелоиды), парафин, озокерит и др.).

Фототерапия — применение с лечебными и профилактическими целями электромагнитных колебаний света.

Баротерапия — лечение изменяемым воздушным давлением.

Ультразвуковая терапия — это применение с лечебно-профилактической целью механических колебаний ультравысокой частоты.

Аэроионотерапия — метод лечебно-профилактического воздействия на организм ионизированным воздухом.

Магнитотерапия — это применение в лечебных целях постоянного, низкочастотного переменного или импульсного магнитных полей.

4. Разделы фармакологии

Условно фармакологию можно разделить на две части: **общую фармакологию** (изучает общие принципы действия и использования лекарственных веществ) и **частную фармакологию** (изучает свойства и применение конкретных лекарств).

Нахождение фармакологии на стыке многих медицинских наук требует выделения самостоятельных разделов:

- педиатрическая фармакология изучает действие лекарств на детский организм;
- гериатрическая фармакология изучает действие лекарств на старческий организм;
- патофармакология изучает действие лекарств на фоне различных болезней;
- фармакогенетика изучает влияние генетических факторов на действие лекарств;
- хронофармакология изучает действие лекарств в зависимости от суточных ритмов (времени суток);
- клиническая фармакология изучает закономерности воздействия ЛС на организм больного человека, главной целью которой является проведение эффективной и безопасной коррекции патологических процессов у конкретного больного с помощью ЛС.

5. Понятие о хронофармакологии

Хронофармакология изучает зависимость терапевтического эффекта лекарств от биоритма физиологических, патологических процессов в организме человека, а также влияния лекарственных средств на эти биоритмы.

Известно, что многие функции в организме человека осуществляются с определенным ритмом. Различают околосуточные (циркадные) колебания физиологических процессов, месячные и сезонные периодизмы. От них зависят изменения в чувствительности ко многим лекарствам и в их фармакокинетике. Изменения в кинетике связаны с ритмическими изменениями в секреции гормонов, освобождения нейромедиаторов, активности внутриклеточных посредников (цАМФ, фосфатидилинозитолов). Изменения в кинетике связаны с различной скоростью секреции желудочного сока (и его количества), поджелудочной железы, печени, колебаниями в интенсивности метаболических процессов в печени и других органах, выделительной функции почек и пр.

В развитии патологических процессов также существует околосуточные и другие колебания. Например, повышение АД у многих больных, страдающих гипертонической болезнью, происходит в 18–20 ч. У лиц, страдающих бронхиальной астмой, могут быть индивидуальные варианты подъема тонуса гладкой мускулатуры бронхов. Поэтому гипотензивные средства более рационально назначать перед подъемом АД (в 13–17 ч). Это и повышает результативность лечения, и уменьшает риск развития нежелательных эффектов.

Суточную дозу глюкокортикоидов распределяют следующим образом: 2/3 дозы принимают утром, остальную 1/3 — днем, чтобы имитировать физиологические колебания уровня гормона в крови.

Таким образом, исследования в области хронофармакологии имеют очень большое значение, так как позволяют более рационально применять ЛС, добиваясь большего успеха от меньших доз и с меньшим числом нежелательных эффектов.

ФАРМАКОКИНЕТИКА

Фармакокинетика — раздел общей фармакологии, изучающий процессы всасывания, распределения, метаболизма и выведения ЛС (т. е. это то, как организм действует на лекарство).

Пути введения лекарственных средств в организм

Лекарственные вещества вводят в организм человека различными путями. Практическому врачу дается полное право вводить в организм лекарство любым известным путем.

Выбор способа введения диктуется тремя следующими обстоятельствами:

1. Состоянием больного: острота болезни (в случаях, угрожающих жизни больного, вводятся быстродействующие вещества).
2. Свойствами лекарств (растворимость, скорость развития эффекта, продолжительность действия лекарств).
3. Интуицией, профессиональной подготовкой врача.

Традиционно выделяют энтеральный и парентеральный пути введения ЛС в организм.

Энтеральные пути введения (через ЖКТ):

- пероральный (через рот);
- сублингвальный (под язык);
- буккальный («приклеивание» к слизистой щеки, десны);
- дуоденальный (в двенадцатиперстную кишку);
- ректальный (в прямую кишку).

Парентеральные пути введения (т. е. минуя ЖКТ):

- подкожный;
- внутрикожный;
- внутримышечный;
- внутривенный;
- внутриартериальный;
- внутрикостный;
- субарахноидальный;
- трансдермальный;
- ингаляционный.

Энтеральные пути введения лекарственных средств

Пероральный (лат. per os) — самый распространенный способ введения. Около 60% всех ЛС назначается перорально. Для перорального введения используются различные лекарственные формы: таблетки, порошки, капсулы, растворы и др. При приеме через рот лекарственный препарат проходит следующие этапы:

Ротовая полость → пищевод → желудок → тонкая кишка → толстая кишка → прямая кишка.

Всасывание ряда веществ происходит частично из желудка (слабые электролиты, имеющие кислый характер — аспирин, барбитураты и др.). Но подавляющее большинство лекарств всасывается, главным образом, в тонкой кишке (этому способствует интенсивное кровоснабжение и большая всасывательная поверхность — $\approx 120 \text{ м}^2$). Всасывание ЛС при пероральном приеме начинается через 15–30 мин.

После всасывания в кишечнике препарат проходит следующие этапы:

Тонкая кишка → всасывание → воротная вена → печень (частично разрушается) → нижняя полая вена → большой круг кровообращения → органы и ткани (лечебное действие).

Преимущества способа:

- простота и удобство;
- естественность;
- относительная безопасность;
- не требуется стерильности, рук медперсонала.

Недостатки способа:

- медленное наступление эффекта;
- низкая биодоступность;
- индивидуальные различия в скорости и полноте всасывания;
- влияние пищи и других веществ на всасывание;
- невозможность применения лекарств, плохо проникающих через слизистую желудочно-кишечного тракта (стрептомицин), разрушающихся в ЖКТ (инсулин, прегнин);
- невозможность использования при рвоте и коме.

Сублингвальный (лат. sub lingua). Слизистая оболочка полости рта имеет обильное кровоснабжение, и всасывающиеся через нее вещества быстро попадают в кровь. Эффект при сублингвальном приеме наступает к концу первой минуты. Путь лекарственных веществ:

Ротовая полость → система верхней полой вены → правые отделы сердца → малый круг кровообращения → левое сердце → аорта → органы и ткани (лечебный эффект).

Данным способом вводят некоторые сосудорасширяющие средства быстрого действия (нитроглицерин, валидол), стероидные гормоны и их производные (метилтестостерон, прегнин), гонадотропин и другие средства, которые плохо всасываются или инактивируются в ЖКТ.

Преимущества сублингвального пути введения:

- лекарственные средства не подвергаются действию желудочного сока;
- не проходят через печень.

Недостаток — невозможность применения лекарств с неприятным вкусом и с раздражающим слизистую оболочку рта действием.

Буккально применяются полимерные пленки (тринитролонг), которые «приклеивают» к слизистой щеки или десны. Под влиянием слюны проис-

ходит расплавление пленок, высвобождение фармакологически активного вещества (нитроглицерина в тринитролонге) и создание в системном кровотоке терапевтической концентрации в течение определенного времени.

Дуоденальный путь введения. Зонд вводят через пищевод в двенадцатиперстную кишку и через него вводят жидкость (например, сульфат магния в качестве желчегонного). Это дает возможность быстро создать в кишечнике высокую концентрацию лекарственного вещества. Преимущество — лекарство не подвергается действию желудочного сока. Но данный путь введения технически сложен и применяется редко.

Ректально (лат. *per rectum*) лекарственные вещества назначают в виде свечей, растворов в клизмах (V — не более 50–100 мл + раствор должен быть подогрет до 37–38°C, так как в противном случае может возникнуть рефлекс на опорожнение). Лечебный эффект при данном пути введения развивается через 5–15 мин. Путь лекарственного вещества:

Прямая кишка → нижние и средние геморроидальные вены (около 50% лекарственного вещества) → нижняя полая вена → большой круг кровообращения → органы и ткани (лечебный эффект).

Часть лекарственного вещества всасывается через верхнюю геморроидальную вену и по воротной вене попадает в печень, где частично метаболизируется.

Преимущества ректального пути введения:

- лекарственное вещество не подвергается воздействию соков пищеварительного тракта;

- не раздражает слизистую желудка;

- лекарственное вещество минует печень (около 50%);

- можно использовать при рвоте, в бессознательном состоянии.

Недостатки способа:

- неудобство, негигиеничность;

- индивидуальные различия в скорости и полноте всасывания.

Парентеральные пути введения лекарственных средств

К ним относятся все способы, при осуществлении которых лекарства попадают в кровь, минуя ЖКТ.

Подкожный путь введения ЛС обеспечивает хорошую биологическую фильтрацию их через мембраны клеток и капиллярной стенки. Поэтому этим путем можно вводить водные, масляные растворы. Лекарственное вещество при подкожном введении проходит следующий путь:

Подкожно-жировая клетчатка (лекарственные вещества быстрее всасываются из подкожной клетчатки передней стенки живота и плеча) → кровь (лимфа) → полая вена → правые отделы сердца → малый круг кровообращения → левые отделы сердца → аорта → органы и ткани (лечебный эффект).

Преимущества подкожного пути введения:

- более высокая скорость поступления лекарств в системный кровоток по сравнению с пероральным (10–15 мин);

- можно использовать ЛС белковой и пептидной природы;
- возможно создание депо препарата, обеспечивающее длительное лечебное воздействие («Эспераль» для лечения алкоголизма).

Недостатки способа:

- болезненность инъекции;
- необходимость стерильности;
- возможность внесения инфекции;
- нельзя вводить вещества, обладающие раздражающим действием;
- невозможность использовать при шоковых состояниях, так как нарушено периферическое кровообращение.

Внутримышечное введение — один из самых частых способов парентерального введения лекарств. Используют депо-препараты, масляные растворы. Лечебный эффект наступает через 10–30 мин. Наиболее быстро резорбция идет из дельтовидной мышцы плеча, чаще же в практике инъекции делают в наружный верхний квадрант ягодичной мышцы (она более объемна, что важно при многократных инъекциях). Всасывание можно ускорить наложением грелки.

Преимущества внутримышечного пути введения:

- лекарство быстрее попадает в общий кровоток, так как мышцы кровоснабжаются лучше, чем подкожная клетчатка;
- инъекция менее болезненна;
- возможность применения ЛС с умеренным раздражающим действием.

Недостатки метода:

- большая опасность повреждения нервных стволов и крупных сосудов;
- необходимость стерильности.

Внутривенное введение препаратов производят струйным или капельным способом. В вену вводят только водные, иногда спиртовые растворы с концентрацией спирта не более 30%. Данный способ обеспечивает быстрое появление лечебного эффекта, позволяет сразу прекратить введение препарата при развитии нежелательных реакций и осуществить точное дозирование лекарственного препарата. Внутривенный путь введения незаменим в экстренных ситуациях, когда жизни пациента угрожает опасность. Из периферических вен для введения лекарств наиболее часто используют локтевую вену (солидный диаметр, расположена поверхностно).

Достоинства способа:

- непосредственное поступление лекарственного вещества в кровь;
- максимальная скорость наступления эффекта.

Недостатки способа:

- относительная сложность процедуры;
- необходимость стерильности;
- нельзя вводить масляные растворы, суспензии.

Внутриартериальное введение используется достаточно редко. Обычно этот способ используют для введения диагностических рентгеноконтрастных ЛС при ангиографии. Также этот способ введения применяют при необходимости достижения высоких концентраций препарата в каком-либо органе и избежания системного действия препарата. Для этой цели ЛС вводят непосредственно в артерию, кровоснабжающую данный орган (внутриартериальное введение цитостатика тиофосфамида в артерию, кровоснабжающую щитовидную железу, при раке).

Недостатки метода:

- сложная техника;
- возможность развития тромбоза;
- некроз снабжаемой ткани (стенки артерий содержат значительные количества катехоламинов, которые при введении веществ с раздражающими свойствами могут освобождаться и вызвать стойкий спазм сосуда с некрозом ткани).

Внутрикостный путь введения (в большеберцовую кость, в грудину, пяточную кость) используют при невозможности внутривенного или внутримышечного введения. По скорости распределения вещества в организме этот путь приближается к внутривенному. Используется этот путь довольно редко (при обширных ожогах, у детей), весьма болезненный.

Субарахноидальный путь используют для введения в спинномозговой канал (на уровне L_{III}–L_{IV}) местных анестетиков (спинномозговая анестезия), а также при химиотерапии менингита (вводят препараты, плохо проникающие через гемато-энцефалический барьер (ГЭБ)). Процедура относительно сложна технически.

Трансдермальный путь введения. Кожа в целом ведет себя как более или менее (в железах) мощная липидная мембрана. Гидрофильные вещества (сахара, ионы) не всасываются кожей и действуют поверхностно (это относится к большинству антисептических веществ, антибиотиков). Липофильные вещества (спирт, стероидные гормоны и др.) проникают пропорционально их растворимости в жирах, но медленно. Всасывание лекарств через поврежденную кожу (мацерация, пролежни, трещины, ожоги, механические повреждения) резко усиливается.

Следует принимать в расчет, что в разных участках тела кожный барьер неодинаково прочен и меняется с возрастом. У детей, особенно раннего возраста, кожа более тонкая и нежная, липидорастворимые вещества всасываются через нее гораздо легче и могут вызвать нежелательные общие реакции. Активное втирание способствует проникновению лекарства в глубокие слои кожи и его всасыванию.

Мази, наложенные на очаг острого воспаления, препятствуют оттоку экссудата, потоотделению, повышают местную температуру, расширяют сосуды дермального слоя кожи и обостряют воспаление подобно своеобразному компрессу. Поэтому жирные мази не применяются при остром

воспалении и мокнущих процессах. Они показаны при хроническом воспалении, где оказывают рассасывающее действие.

Препараты, растворимые в воде, и суспензии (болтушки) практически не всасываются через неповрежденную кожу и оседают на ней после испарения жидкости, оказывая охлаждающий эффект. Именно такие формы предпочтительны при острых воспалительных процессах.

В настоящее время созданы специальные лекарственные формы — пластыри с нанесенными на них лекарственными средствами, так называемые трансдермальные транспортные системы (например, с нитроглицерином).

Преимущества способа:

- отсутствие пресистемной элиминации;
- пролонгированный эффект.

Недостаток способа — возможность развития дерматита.

Ингаляционным путем вводят следующие лекарственные формы:

- аэрозоли (β -адреномиметики);
- газообразные вещества (летучие анестезирующие средства);
- мелкодисперсные порошки (натрия кромогликат).

Данный способ введения обеспечивает как местное (адреномиметики), так и системное (средства для наркоза) действие. Ингаляции лекарств производят с помощью специальной аппаратуры (от простейших спрей-баллончиков для самостоятельного применения больным до стационарных аппаратов). Учитывая тесный контакт вдыхаемого воздуха с кровью, а также огромную альвеолярную поверхность, скорость резорбции лекарств очень высока. Ингаляторно не применяют лекарственные средства, обладающие раздражающими свойствами. Нужно помнить, что при ингаляциях вещества сразу поступают в левые отделы сердца через легочные вены, что создает условия для проявления кардиотоксического эффекта.

Преимущества способа:

- быстрое развитие эффекта;
- возможность точного дозирования;
- отсутствие пресистемной элиминации.

Недостатки способа:

- необходимость использования сложных технических устройств (наркозные аппараты);
- пожароопасность (кислород).

Понятие о биодоступности лекарственных веществ

Главной характеристикой каждого пути введения является **биодоступность** — доля введенной внутрь дозы вещества, которая поступает в системный кровоток в активной форме.

Некоторые ЛС, несмотря на легкую всасываемость из ЖКТ, появляются в системном кровотоке в небольшом количестве. Это связано с высокой степенью их метаболизма при первом прохождении через печень. Иногда системного кровотока достигает лишь 10–20% от принятой дозы. Этот

феномен получил название **эффекта первого прохождения через печень** или **пресистемной элиминации**. Если этот же препарат вводят внутривенно, то в системный кровоток попадает 100% (биодоступность препарата 100%) ЛС и его эффект выше.

Для суждения о биодоступности обычно сравнивают площадь под кривой (Area under curve или **AUC**) при данном пути введения к площади под кривой при внутривенном введении (рисунок 1).

Проще она определяется как отношение концентрации вещества в крови после назначения внутрь к концентрации вещества в крови после внутривенного назначения.

Факторы, влияющие на биодоступность:

1. Доза лекарственного вещества.
2. Путь введения лекарственного вещества (при внутривенном пути введения биодоступность 100%).
3. Химическая структура (некоторые препараты разрушаются кислым содержимым желудка, поэтому перорально не назначаются, например, пенициллин, инсулин).
4. Состояние ЖКТ (ускоренная перистальтика нарушает всасывание, следовательно, биодоступность снижается).

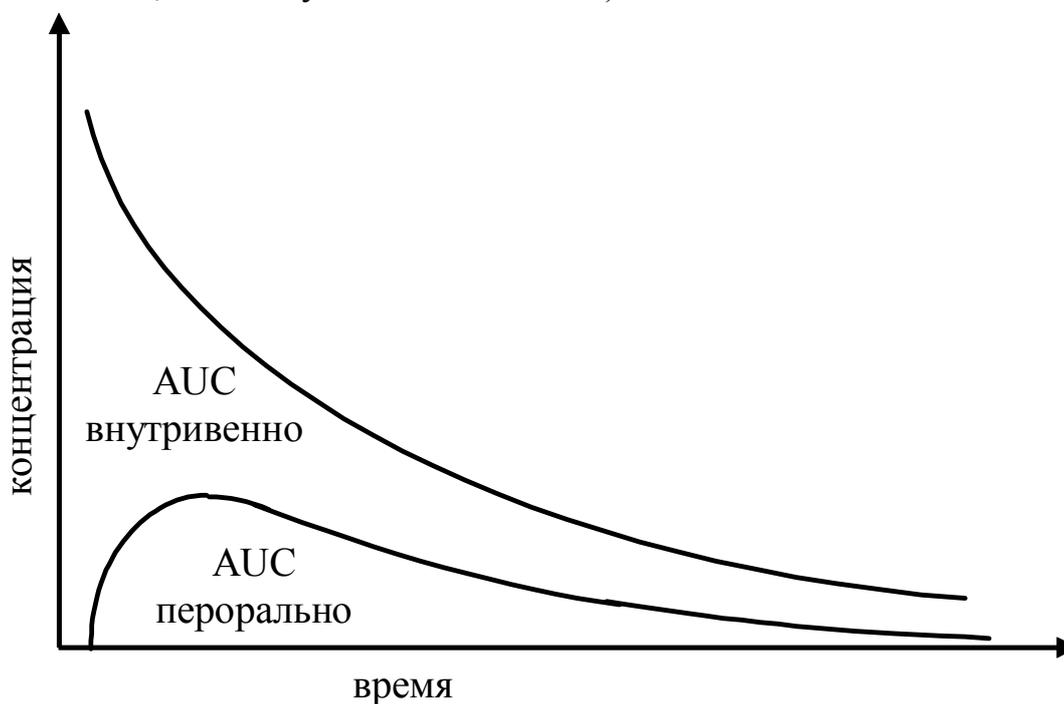


Рисунок 1 — Площадь под кривой

Механизмы всасывания лекарственных веществ

Всасывание (абсорбция) — это перенос лекарственного вещества из места введения в системный кровоток. Естественно, что при энтеральном способе введения ЛС, высвобождающееся из лекарственной формы, через эпителиальные клетки ЖКТ попадает в кровь, а затем уже распределяется по организму.

Однако и при парентеральных путях введения ЛС, чтобы попасть к месту реализации своего фармакологического эффекта, должно, как минимум, пройти через эндотелий сосудов, т. е. при любом способе введения для достижения органа-мишени препарату необходимо проникнуть через разнообразные биологические мембраны эпителиальных и (или) эндотелиальных клеток.

Мембрана представлена бислоем липидов (фосфолипидов), пронизанных белками. Каждый фосфолипид имеет 2 гидрофобных «хвостика», обращенных внутрь, и гидрофильную «головку».

Существует несколько вариантов прохождения лекарственного вещества через биологические мембраны:

1. Пассивная диффузия.
2. Фильтрация через поры.
3. Активный транспорт.
4. Пиноцитоз.

Пассивная диффузия — основной механизм всасывания лекарств. Перенос лекарственных веществ осуществляется через липидную мембрану по градиенту концентрации (из области большей концентрации в область меньшей концентрации). При этом размер молекул не столь существенен как при фильтрации (рисунок 2).

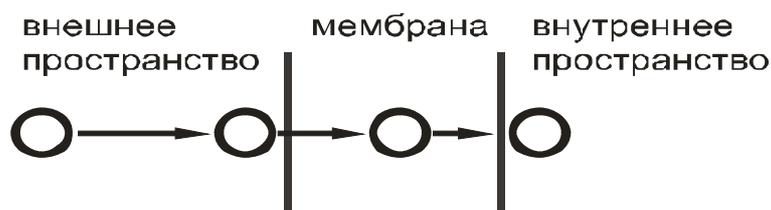


Рисунок 2 — Пассивная диффузия

Факторы, влияющие на скорость пассивной диффузии:

1. *Поверхность всасывания* (основным местом всасывания большей части ЛС является проксимальная часть тонкого кишечника).
2. *Кровоток* в месте всасывания (в тонком кишечнике он больше, чем в желудке, поэтому и всасывание больше).
3. *Время контакта* ЛС с всасывательной поверхностью (при усиленной перистальтике кишечника всасывание ЛС уменьшается, при ослабленной — увеличивается).
4. *Степень растворимости* ЛС в липидах (так как мембрана содержит липиды, то лучше всасываются липофильные (неполярные) вещества).
5. *Степень ионизации* ЛС. Если ЛС при значениях рН, свойственных средам организма, находится главным образом в неионизированном виде, оно лучше растворимо в липидах и хорошо проникает через биологические мембраны. Если вещество ионизировано, оно плохо проникает через мембраны, но обладает лучшей водорастворимостью.
6. *Градиент концентрации*.
7. *Толщина мембраны*.

Жидкости организма в физиологических условиях имеют рН 7,3–7,4. Иной рН имеют содержимое желудка и кишечника, моча, воспаленные ткани и ткани в состоянии гипоксии. рН среды определяет степень ионизации молекул слабых кислот и слабых оснований (слабых оснований среди ЛС больше, чем слабых кислот) согласно формуле Гендерсона-Хассельбаха.

Для слабых кислот:

$$\lg \frac{\text{неионизированная форма}}{\text{ионизированная форма}} = pKa - pH ;$$

для слабых оснований:

$$\lg \frac{\text{ионизированная форма}}{\text{неионизированная форма}} = pKa - pH .$$

Зная рН среды и рКа вещества (табличные данные) можно определить степень ионизации лекарства, а значит, и степень его всасывания из ЖКТ, реабсорбции или экскреции почками при разных значениях рН мочи.

Пример 1.

Рассчитать всасываемость атропина (рКа 9,7) в желудке (рН 2,0). Атропин — это слабое основание.

$$1) \lg \frac{\text{ионизированная форма}}{\text{неионизированная форма}} = 9,7 - 2,0 ;$$

$$2) \lg \frac{\text{ионизированная форма}}{\text{неионизированная форма}} = 7,7 ;$$

$$3) \frac{\text{ионизированная форма}}{\text{неионизированная форма}} = 10^{7,7} = \frac{10^{7,7}}{1} .$$

Отсюда следует, что неионизированных форм атропина в кислой среде желудка значительно меньше, чем ионизированных (на 1 неионизированную форму приходится $10^{7,7}$ ионизированных), а значит, в желудке он всасывается практически не будет.

Пример 2.

Определить, будет ли фенобарбитал (рКа 7,4) реабсорбироваться в «кислой» моче (рН 6,4). Фенобарбитал — слабое основание.

$$1) \lg \frac{\text{ионизированная форма}}{\text{неионизированная форма}} = 7,4 - 6,4 ;$$

$$2) \lg \frac{\text{ионизированная форма}}{\text{неионизированная форма}} = 1 ;$$

$$3) \frac{\text{ионизированная форма}}{\text{неионизированная форма}} = 10^1 = \frac{10}{1} .$$

Отсюда следует, что неионизированных молекул фенобарбитала в этих условиях в 10 раз меньше, чем ионизированных, следовательно, он будет плохо реабсорбироваться в «кислой» моче и хорошо выводиться.

При передозировке фенобарбитала подкисление мочи является одним из методов борьбы с интоксикацией.

Фильтрация осуществляется через поры, имеющиеся между клетками эпидермиса слизистой оболочки ЖКТ, роговицы, эндотелия капилляров и так далее (большинство капилляров мозга не имеет таких пор (рисунок 3). Эпителиальные клетки разделены очень узкими промежутками, через которые проходят только небольшие водорастворимые молекулы (мочевина, аспирин, некоторые ионы).

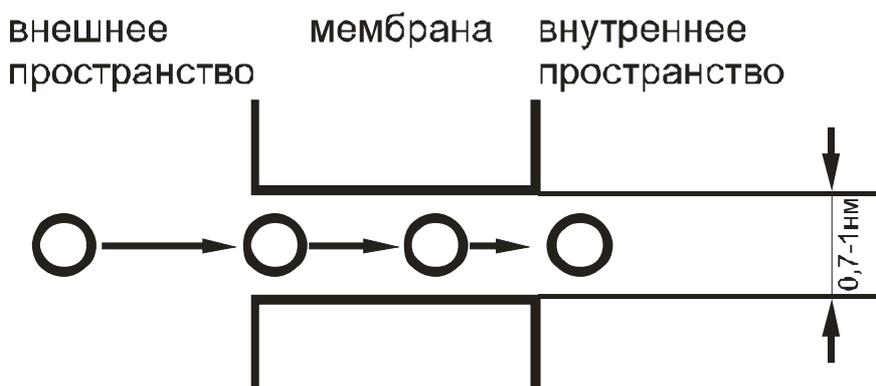


Рисунок 3 — Фильтрация

Активный транспорт — это транспорт ЛС против градиента концентрации. Для этого вида транспорта необходимы энергетические затраты и наличие специфической системы переноса (рисунок 4). Механизмы активного транспорта высокоспецифичны, они сформировались в процессе эволюции организма и необходимы для реализации его физиологических потребностей. В силу этого ЛС, проникающие через клеточные мембраны посредством активного транспорта, близки по своей химической структуре к естественным для организма веществам (например, некоторые цитостатики — аналоги пуринов и пиримидинов).

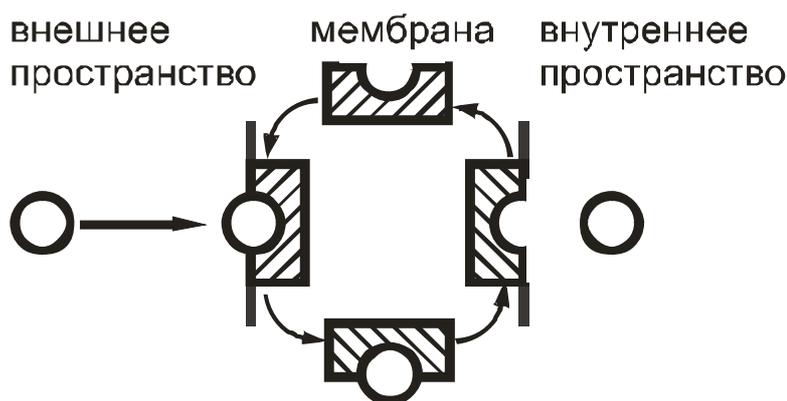


Рисунок 4 — Активный транспорт

Пиноцитоз. Суть его состоит в том, что переносимое вещество контактирует с определенным участком поверхности мембраны и этот участок прогибается внутрь, края углубления смыкаются, образуется пузырек с

транспортируемым веществом. Он отшнуровывается от внешней поверхности мембраны и переносится внутрь клетки (напоминает фагоцитоз микробов макрофагами). Лекарственные вещества, молекулярная масса которых превышает 1000, могут войти в клетку только с помощью пиноцитоза. Таким образом переносятся жирные кислоты, фрагменты белков, витамин В₁₂. Пиноцитоз играет незначительную роль во всасывании лекарств (рисунок 5).

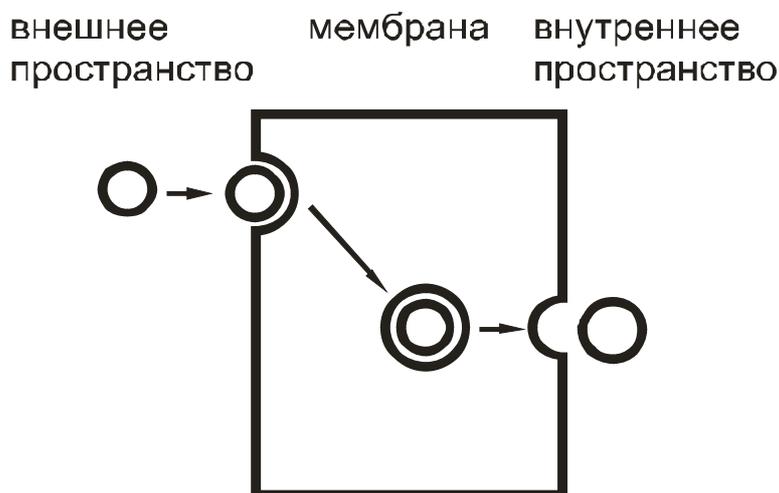


Рисунок 5 — Пиноцитоз

Перечисленные механизмы «работают», как правило, параллельно, но преобладающий вклад вносит обычно один из них. Какой именно — зависит от места введения и физико-химических свойств ЛС. Так, в ротовой полости и желудке, главным образом, реализуются пассивная диффузия, в меньшей степени — фильтрация. Другие механизмы практически не задействованы. В тонком кишечнике нет препятствий к реализации всех вышеуказанных механизмов всасывания. В толстом кишечнике и прямой кишке преобладают процессы пассивной диффузии и фильтрации. Они же являются основными механизмами всасывания ЛС через кожу.

Распределение лекарственных веществ в организме

Распределение — это переход лекарства из системного кровотока в органы и ткани организма. Большинство ЛС распределяется неравномерно и лишь незначительная часть — относительно равномерно (некоторые ингаляционные средства для наркоза).

На характер распределения влияют многие факторы, но наиболее важными являются:

1. *Растворимость ЛС в воде и липидах.* Гидрофильные ЛС, имеющие малый молекулярный вес, легко проходят во внеклеточные области, но не могут проникнуть через мембраны клеток и (или) биологические барьеры. Липофильные ЛС легко проникают через биологические барьеры и обычно быстро распространяются по всему организму. Нерастворимые в жирах и

воде ЛС могут проникать через мембраны клеток при наличии особой трансмембранной энергозависимой транспортной системы.

2. *Степень связывания ЛС с белками.* Лекарственный препарат, попав в кровь, находится в ней в двух фракциях: свободной и связанной (ЛС, связанные с белком, не взаимодействуют с рецепторами, ферментами и не проникают через клеточные мембраны). Главным образом лекарства связываются с альбуминами. Уменьшение связанной фракции лекарства на 10–20% приведет к увеличению свободной фракции на 50–100%, что важно при использовании препаратов с малой шириной терапевтического диапазона.

3. *Особенности регионарного кровотока.* Естественно, что после попадания ЛС в систему циркуляторного русла оно, в первую очередь, достигает наиболее хорошо кровоснабжаемых органов (сердце, легкие, печень, почки).

4. *Наличие биологических барьеров,* которые встречаются на пути распространения ЛС: плазматические мембраны, стенка капилляров (гистогематический барьер), ГЭБ, плацентарный барьер.

Гистогематический барьер разделяет плазму крови и интерстициальное пространство. По сравнению с другими барьерами капиллярная стенка наиболее легко проницаема для лекарств. ЛС проникают через щели, имеющиеся в местах контактов эндотелиальных клеток, выстилающих капилляры изнутри.

Липидорастворимые вещества очень быстро диффундируют через мембрану, водорастворимые и ионы — через поры.

Гематоэнцефалический барьер относится к числу сложнейших в анатомическом и функциональном отношении. Его проницаемость для лекарств определяет степень их центрального действия и потому представляет особый интерес для фармакологии. Собственно ГЭБ — барьер между кровью и интерстициальной жидкостью мозга. ГЭБ представлен капиллярной стенкой, диффузным основным веществом и выстилающими ее снаружи клетками и отростками нейроглии — опорной ткани мозга.

В целом ГЭБ ведет себя как типичная липидная мембрана, непроницаемая для ионизированных молекул. При выраженном кислородном голодании, травматическом шоке, черепно-мозговой травме (ЧМТ), воспалении мозговых оболочек проницаемость ГЭБ для лекарств вообще и тех, что обычно трудно проникают в мозг, заметно возрастает.

Распределение лекарственного средства в организме с учетом всех факторов, влияющих на этот процесс, характеризуется фармакокинетическим показателем — **объемом распределения** — V_d (Volum of distribution). Это условный объем жидкости, необходимый для равномерного распределения в нем лекарственного средства, обнаруживаемого в терапевтической концентрации в плазме крови после однократного внутривенного введения, определяемый по формуле

$$V_d = \frac{D}{C_0},$$

где V_d — объем распределения;
 D — введенная доза лекарственного вещества,
 C_0 — начальная концентрация в крови.

Объем распределения дает представление о фракции вещества, находящейся в плазме крови. Для липофильных соединений, легко проникающих через тканевые барьеры и имеющих широкое распределение, характерно высокое значение V_d . Если вещество в основном циркулирует в крови, V_d имеет низкие величины. Данный параметр важен для рационального дозирования веществ.

Если для условного человека с массой тела 70 кг $V_d = 3$ л (объем плазмы крови), это означает, что вещество находится в плазме крови, не проникает в форменные элементы крови и не выходит за пределы кровеносного русла.

$V_d = 15$ л означает, что вещество находится в плазме крови (3 л), в межклеточной жидкости (12 л) и не проникает в клетки тканей.

$V_d = 40$ л (общее количество жидкости в организме) означает, что вещество распределено во внеклеточной и внутриклеточной жидкости.

$V_d = 400–600–1000$ л означает, что вещество депонировано в периферических тканях и его концентрация в крови низкая. Например, для имипрамина (трициклический антидепрессант) $V_d = 1600$ л. В связи с этим концентрация имипрамина в крови очень низкая и при отравлении имипрамином гемодиализ не эффективен.

Метаболизм лекарственных веществ в организме

ЛС, поступившие в организм, являются для него ксенобиотиками, т. е. чужеродными агентами, следовательно, они подлежат выведению. Комплекс физико-химических и (или) биохимических реакций, в результате которых ЛС превращается в более полярное (водорастворимое) соединение, т. е. продукт, который легче выводится из организма, называется *биотрансформацией*.

Как правило, химические соединения, образовавшиеся в результате биотрансформации ЛС, менее активны и менее токсичны, однако возможно образование как более токсичных, так и более фармакологически активных соединений (в результате биотрансформации кортизола образуется фармакологически более активный гормон — гидрокортизон, а в результате биотрансформации противокашлевого препарата кодеина образуется наркотический анальгетик морфин).

Биотрансформация лекарств почти исключительно (на 90–95%) протекает в печени. Остальные количества инактивируются в тканях ЖКТ, легких, коже и плазме крови. Некоторое количество ЛС выводится из организма в неизменном виде.

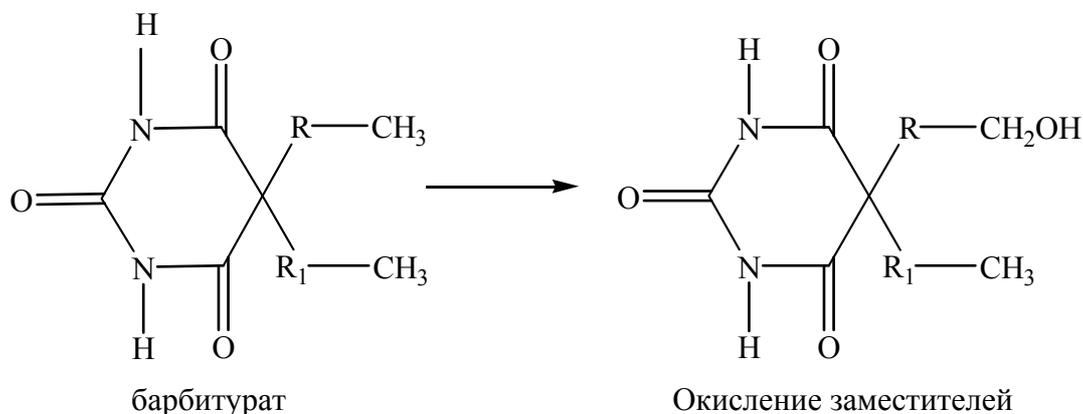
Выделяют 2 основных вида превращения лекарственных препаратов :

1. Метаболическая трансформация (реакции I фазы, несинтетические реакции метаболизма).

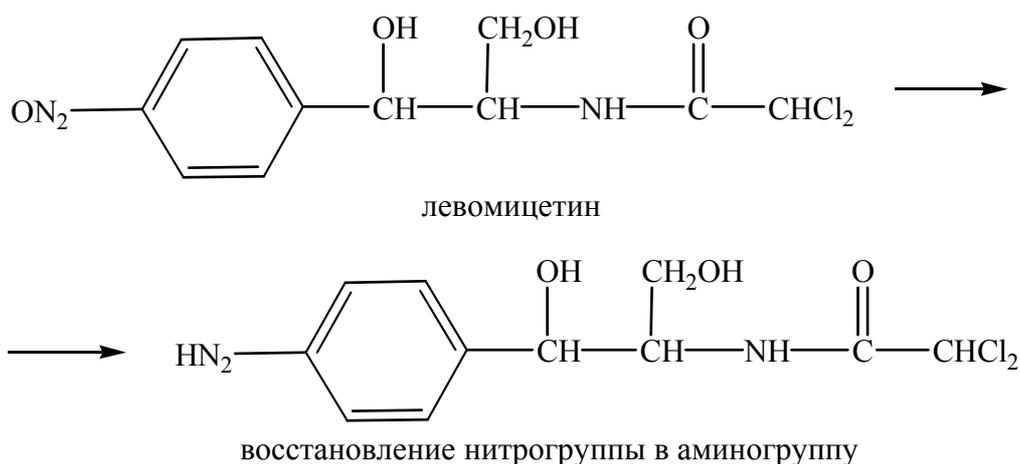
2. Конъюгация (реакции II фазы, синтетические реакции метаболизма).

Метаболическая трансформация — это превращение лекарственных веществ за счет окисления, восстановления, гидролиза и др.

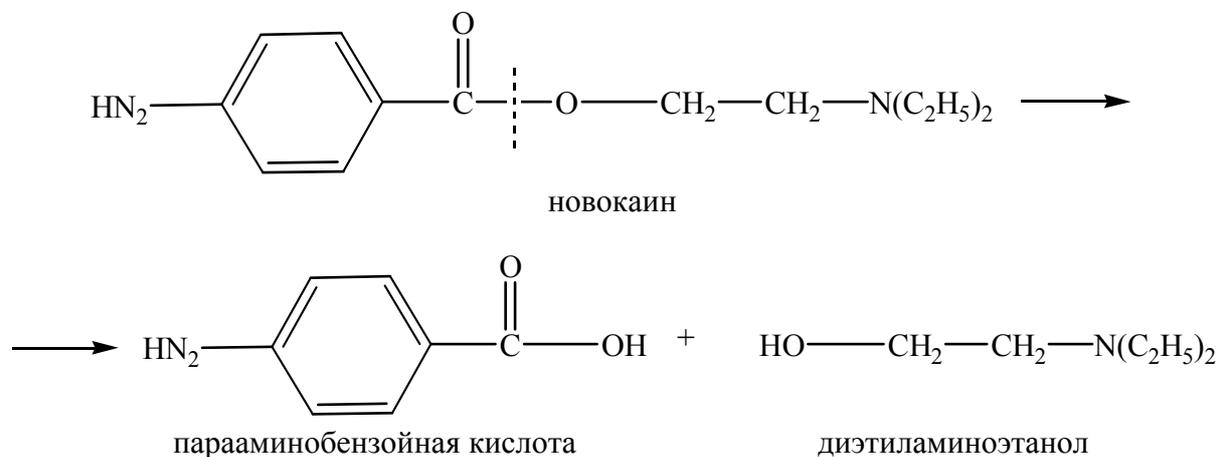
Окисление — один из наиболее характерных и частых путей инактивации препаратов. Осуществляется в гепатоцитах системой микросомальных ферментов оксидаз (основной представитель — цитохром P-450).



Восстановление — сравнительно редкий путь превращения. Он характерен, в частности, для гормонов стероидной структуры и их аналогов.



Гидролиз — очень важный путь инактивации сложных эфиров и амидов, к которым относятся многие ЛС. В процессе гидролиза происходит расщепление сложной эфирной или амидной связи с присоединением воды.



Конъюгация — это биосинтетический процесс, сопровождающийся присоединением к лекарственному веществу или его метаболитам ряда химических группировок или молекул эндогенных соединений (метилирование, ацетилирование, взаимодействие с глюкуроновой кислотой, сульфатами, глутатионом).

На биотрансформацию ЛС оказывает непосредственное влияние достаточно большое количество факторов:

1. Возраст (у новорожденных система микросомальных ферментов печени очень несовершенна).

2. Пол (в опытах на крысах показано, что самцы быстрее метаболизируют лекарственные вещества, что связывают со стимулирующим действием мужских половых гормонов на синтез микросомальных ферментов).

3. Генетические факторы (генетически обусловленный уровень активности псевдохолинэстеразы).

4. Особенности питания.

5. Вредные привычки (никотин и алкоголь повышает активность микросомальных ферментов и, следовательно, скорость метаболизма одновременно применяемых веществ).

6. Функциональное состояние печени (при патологии печени нарушается метаболизм лекарственных веществ).

Выведение (экскреция) лекарственных веществ из организма

Лекарственные вещества и их метаболиты выводятся из организма различными путями:

- через почки;
- через печень (с желчными кислотами);
- через кишечник с калом;
- через легкие;
- через кожу;
- с молоком матери;
- через слюнные, сальные, потовые железы.

Почки являются основным органом, выводящим из организма ЛС и их метаболиты. Основными механизмами экскреции ЛС в почках служат:

1. Клубочковая фильтрация.
2. Канальцевая реабсорбция.
3. Канальцевая секреция.

При *клубочковой фильтрации* в клубочках почек фильтруется вода и низкомолекулярные ЛС с молекулярной массой ниже 50000. Так как молекулярная масса большинства ЛС не превышает 10000, то из организма выводится подавляющая часть ЛС. Фракции лекарств, связанные в крови с белками, не фильтруются (молекулярная масса белков превышает 65000–70000). Физиологическая основа фильтрации заключается в разности гидростатического давления между сосудами клубочка и полостью капсулы почечного клубочка.

Канальцевая реабсорбция происходит в дистальных участках почечных канальцев по принципу пассивной диффузии, поэтому реабсорбируются только недиссоциированные липидотропные молекулы слабых кислот и оснований. Степень реабсорбции лекарств зависит от рН мочи (в норме колеблется от 4 до 8). Отсюда создается реальная возможность корректировать скорость экскреции лекарств путем изменения рН мочи, что особенно важно при появлении первых признаков передозировки и при отравлениях. Искусственно подщелачивая мочу приемом натрия бикарбоната и других щелочных соединений удается резко увеличить скорость выведения лекарств, являющихся слабыми кислотами. При отравлении лекарствами, являющимися слабыми основаниями, мочу «подкисляют» назначением хлорида аммония, аскорбиновой кислоты.

Канальцевая секреция представляет собой активный энергозависимый процесс переноса веществ против градиента концентрации, осуществляемый специальными трансмембранными транспортными системами в проксимальном отделе почечных канальцев. ЛС, экскретируемые таким путем, представляют собой слабые органические кислоты (антибиотики группы пенициллина, мочегонные средства, аминокислоты) и слабые органические основания (гистамин, дофамин и др.).

Выведение лекарственных веществ и их метаболитов резко страдает у больных с недостаточностью функции почек. В подобных условиях лекарства накапливаются в организме и при обычных дозах приводят к передозировке со всеми нежелательными эффектами.

ЛС, метаболизирующиеся **печенью**, могут выделяться с желчью в кишечник. При этом часть ЛС элиминируется с каловыми массами, а часть реабсорбируется. Этот феномен получил название *печеночно-кишечной* или *энтерогапатической циркуляции*. Способность печени экскретировать ЛС с желчью можно использовать и с терапевтической целью. Например, при воспалительных заболеваниях желчевыводящих путей назначают антибиотики, экскретируемые печенью в неизменном виде (тетрацилин, эритромицин), что приводит к резкому увеличению их концентрации в желчи и реализации местного антимикробного действия.

Выведение лекарств **кишечником** не имеет практического значения. Таким путем выводятся, в основном, препараты, плохо всасывающиеся в ЖКТ (некоторые антибиотики и др.). Они используются преимущественно для воздействия на микрофлору кишечника.

Через **легкие** из организма экскретируются в основном газообразные ЛС (средства для ингаляционного наркоза) и этиловый спирт.

Особое место занимает экскреция ЛС с **молоком** кормящей матери. Это обусловлено тем, что находящиеся в молоке ЛС, попав в организм новорожденного, могут оказать на него самое разнообразное, в том числе, и повреждающее действие.

Через **слюнные** железы экскретируются йодиды. С секретом **потовых желез** выводятся противолепрозные препараты.

Биотрансформация и экскреция лекарственных веществ объединяются термином «элиминация». Наиболее значащей величиной, характеризующей элиминацию лекарства, является системный, или общий, **клиренс** лекарственного вещества (Cl). **Клиренс** — это объем плазмы, полностью освобождающийся от вещества в единицу времени. Является главным параметром для управления режимом дозирования, определяется по формулам:

$$Cl_{\text{системный}} = Cl_{\text{почечн.}} + Cl_{\text{печен.}} + Cl_{\text{др}}$$

$$Cl = V_d \times K_{el},$$

где V_d — объем распределения;

K_{el} — константа элиминации, мл/мин; л/ч.

Для большинства лекарств клиренс — величина постоянная и его можно найти в справочниках. Он имеет большое значение для правильного дозирования, т. е. поддержания терапевтической **равновесной концентрации** вещества (C_{ss}) в крови. Равновесная концентрация представляет собой рассчитываемый параметр, исходя из кратности введения. Рассчитанную равновесную концентрацию сравнивают с известными min и max терапевтическими концентрациями.

Например, при введении суточной дозы препарата в 1 прием C_{ssmax} превышает max терапевтическую концентрацию, что неприемлемо, так как возникает опасность передозировки. Если же суточную дозу препарата разделить на 6 введений, то рассчитанная C_{ssmin} будет находиться в диапазоне между min и max терапевтическими, поэтому такой вариант введения препарата будет оптимальным.

Таким образом, данный параметр необходим для определения кратности введения препарата в сутки.

Важным параметром также является **период полуэлиминации** ($t_{1/2}$) — это время, за которое концентрация лекарственного вещества в плазме крови уменьшается на 50%.

ФАРМАКОДИНАМИКА

Фармакодинамика — это раздел общей фармакологии, изучающий особенности действия ЛС на организм. Фармакодинамика изучает:

- механизмы действия лекарственных веществ;
- конечные фармакологические эффекты;
- зависимость действия ЛС от различных условий;
- эффекты ЛС при повторном введении;
- комбинированное действие ЛС;
- несовместимость ЛС;
- побочные эффекты лекарственных веществ.

Механизмы действия лекарственных средств

Механизмы действия лекарственных веществ — это способы, которыми вещества вызывают фармакологические эффекты. К основным механизмам действия лекарственных веществ относят:

1. Физический.
2. Механизм прямого химического взаимодействия.
3. Мембранный (физико-химический).
4. Ферментативный (биохимический).
5. Рецепторный.

Физический механизм действия. Действие лекарственного вещества связано с его физическими свойствами. Например, уголь активированный специально обработан, в связи с чем обладает большой поверхностной активностью. Это позволяет ему абсорбировать газы, алкалоиды, токсины и др.

Прямое химическое взаимодействие. Это достаточно редкий механизм действия ЛС, суть которого заключается в том, что ЛС непосредственно взаимодействует с молекулами или ионами в организме. Таким механизмом действия обладает, например, препарат унитиол, относящийся к группе антидотов. В случае отравления тиоловыми ядами, в том числе солями тяжелых металлов, унитиол вступает с ними в прямую химическую реакцию, в результате чего образуются нетоксичные комплексы, которые выводятся из организма с мочой. Таким образом действуют и антациды, вступающие в прямое химическое взаимодействие с соляной кислотой, понижая кислотность желудочного сока.

Мембранный (физико-химический) механизм. Связан с влиянием ЛС на токи ионов (Na^+ , K^+ , Cl^- и др.), определяющих трансмембранный электрический потенциал. По такому механизму действуют средства для наркоза, антиаритмические препараты, местные анестетики и др.

Ферментативный (биохимический) механизм. Этот механизм определяется способностью некоторых ЛС оказывать активирующее или угнетающее влияние на ферменты. Арсенал ЛС с таким механизмом действия весьма широк. Например, антихолинэстеразные препараты, ингибиторы моноаминоксидазы, блокаторы протонной помпы и др.

Рецепторный механизм. В организме человека существуют высокоспецифичные биологически активные вещества (медиаторы), которые взаимодействуют с рецепторами и изменяют функции тех или иных органов или тканей организма.

Рецепторы — это макромолекулярные структуры, обладающие избирательной чувствительностью к определенным химическим соединениям. При взаимодействии ЛС с рецепторами происходят биохимические и физиологические изменения в организме, сопровождающиеся тем или иным клиническим эффектом.

Медиаторы и лекарственные вещества, активирующие рецепторы и вызывающие биологический эффект, называются *агонистами*. Лекарственные вещества, связывающиеся с рецепторами, но не вызывающие их активации и биологического эффекта, уменьшающие или устраняющие эффекты агонистов, называются *антагонистами*. Выделяют также *агонисты-антагонисты* — вещества, которые по-разному действуют на подтипы одних и тех же рецепторов: одни подтипы рецепторов они стимулируют, а другие — блокируют. Например, наркотический анальгетик налбуфин стимулирует опиоидные каппа-рецепторы (поэтому снижает болевую чувствительность) и блокирует опиоидные мю-рецепторы (поэтому менее опасен в плане лекарственной зависимости).

Способность веществ связываться с рецепторами обозначают термином «аффинитет». По отношению к одним и тем же рецепторам аффинитет разных веществ может быть различным.

Выделяют следующие виды рецепторов:

1. Рецепторы плазматических мембран:

- канального типа: H_1 -холинорецепторы нервного типа, H_2 -холинорецепторы мышечного типа, ГАМК-рецепторы;

- рецепторы, связанные с G-белком: α - и β -адренорецепторы, M_3 -холинорецепторы;

- рецепторы интегративного типа: NO-рецептор.

2. Цитозольные.

3. Митохондриальные.

4. Ядерные.

Рецепторы плазматических мембран

Рецепторы канального типа

H_1 -холинорецептор нервного типа (ЦНС, вегетативные ганглии, синокаротидная зона, хромоаффинная ткань надпочечников). После связывания ацетилхолина (АХ) с H_1 -холинорецепторами, открываются Na^+ -каналы и Na устремляется внутрь клетки, неся положительный заряд. Постсинаптическая мембрана деполяризуется. Возникает потенциал действия, который смещается по мембране нейрона, открывая электрозависимые Na^+ -каналы. Возникает нервный импульс в постганглионарном волокне (рисунок 6).

H_m -холинорецептор мышечного типа (мембраны клеток скелетной мускулатуры). Начальные процессы схожи, но открываются электрозависимые Ca^{++} -каналы. Внутри мышечного волокна поступают ионы Ca^{++} , происходит высвобождение Ca^{++} из саркоплазматического ретикулума. Уровень Ca^{++} повышается, что индуцирует сокращение мышц (рисунок 7).

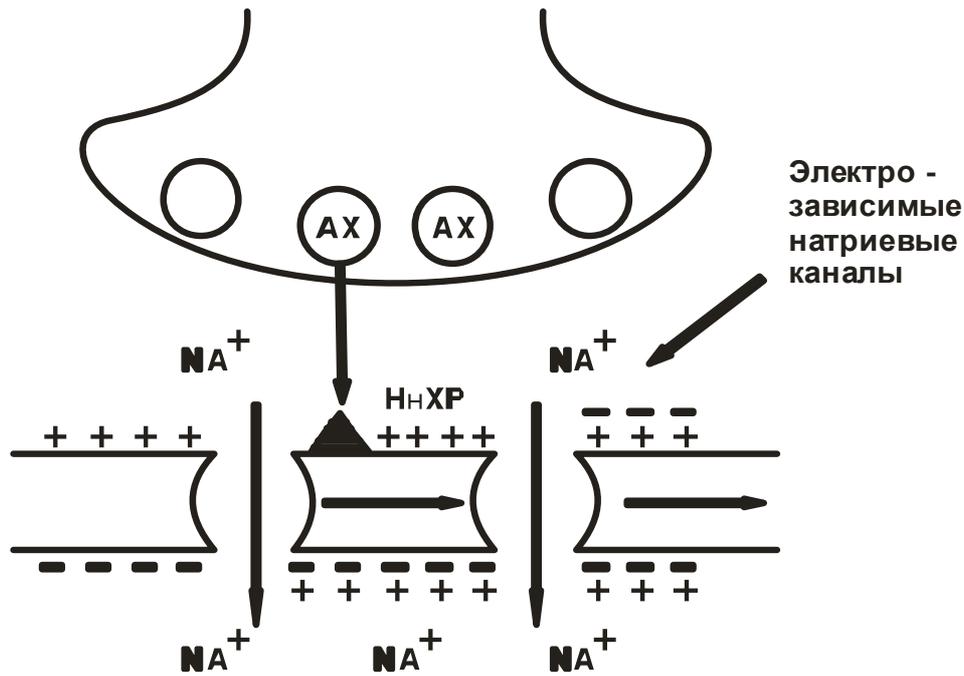


Рисунок 6 — N_1 -холинорецептор

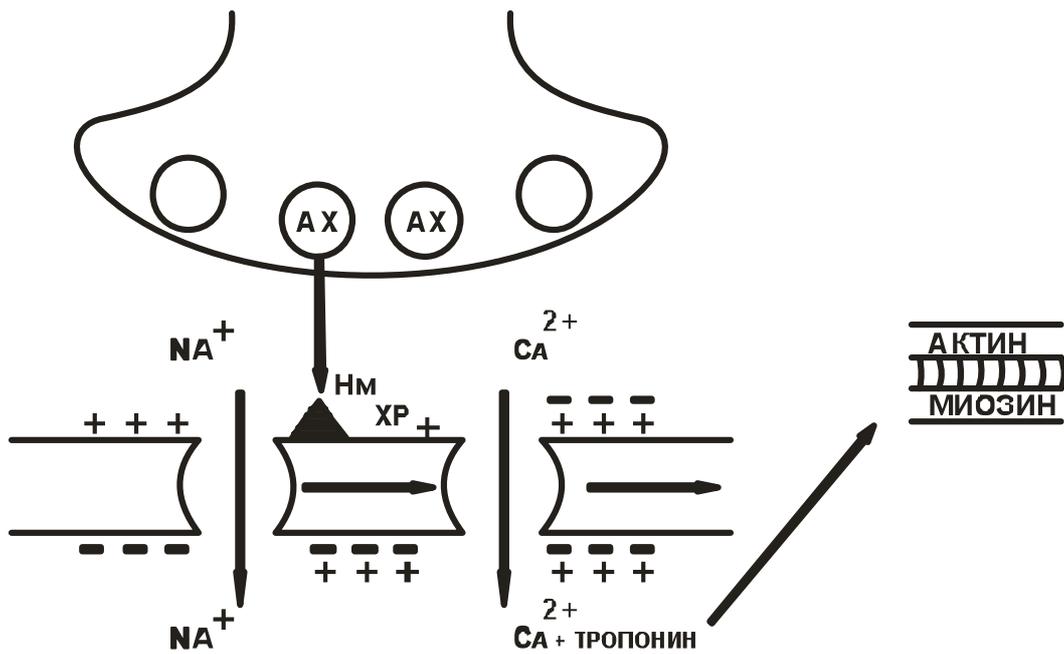


Рисунок 7 — N_2 -холинорецептор

ГАМК-рецепторы. Это рецепторы к γ -аминомаслянной кислоте (ГАМК). ГАМК взаимодействует с ГАМК-рецепторами, в структуре которых имеются хлорные каналы. В результате стимуляции рецепторов открываются каналы, и ионы хлора (Cl^-) свободно поступают внутрь клетки. Повышение концентрации ионов хлора внутри клетки приводит к гиперполяризации мембраны и падению активности нейронов. Такую клетку труднее возбудить (рисунок 8).

Клеточная мембрана

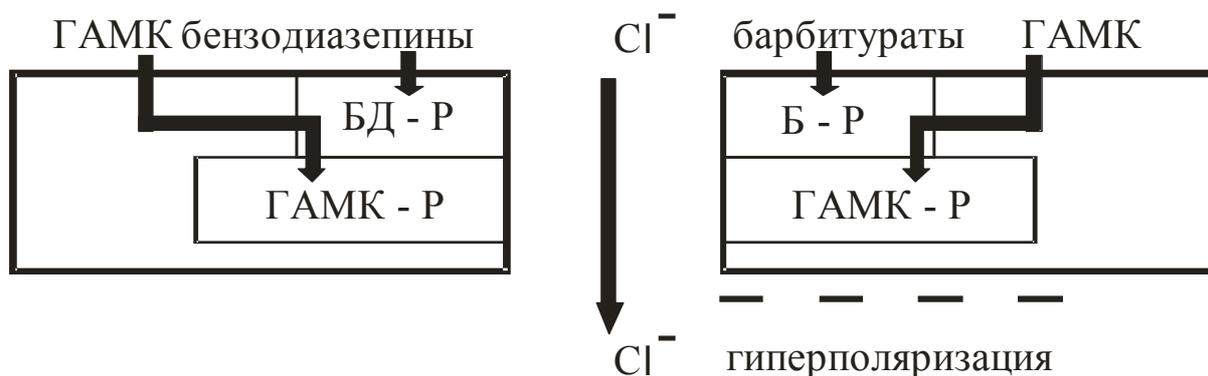


Рисунок 8 — ГАМК-рецептор:

ГАМК-Р — ГАМК-рецептор, БД-Р — бензодиазепиновый рецептор,
Б-Р — барбитуратовый рецептор

Рецепторы, связанные с G-белком

G-белки, т. е. ГТФ-связывающие (гуанозинтрифосфат-связывающие) белки, локализованы в клеточной мембране и состоят из α -, β - и γ -субъединиц. Они (G-белки) регулируют активность специфических эффекторов (мессенджеров, вторичных посредников). Этими мессенджерами могут быть энзимы (аденилатциклаза, фосфолипазы); каналы для калия, кальция, натрия; некоторые транспортные протеины. В каждой клетке может быть много G-белков, каждый из них регулирует активность различных мессенджеров, изменяя при этом функцию клетки.

M₃-холинорецептор (мембраны гладкомышечных (ГМК) и клетки экзокринных желез). Ацетилхолин стимулирует *M₃-ХР*, связанные с G-белком. Активируется фосфолипаза-С (ФЛС), что катализирует расщепление ФИДФ (фосфатидилинозитолдифосфата) на ИТФ (инозитолтрифосфат) и ДАГ (диацилглицерол). ИТФ, поступая в цитоплазму ГМК, высвобождает Ca^{++} из кавелл.

Ca^{++} связывается с кальмодулином, активирует миозинкиназу (МК), катализирующую фосфорилирование легких цепей миозина, что приводит к сокращению клетки (рисунок 9). Аналогичным образом передается импульс в синапсах секреторных желез.

Норадреналин стимулирует *α_1 -адренорецептор*, запуская следующую цепь событий :

Норадреналин (НА) → *α_1 -адренорецептор* → активирование α -субъединицы G_s-белка → активирование ФЛС → расщепление ФИДФ → увеличение концентрации ИТФ → увеличение концентрации Ca^{2+} в клетке → Ca^{2+} связывается с кальмодулином → активируется миозинкиназа → фосфорилируются легкие цепи миозина → миозин взаимодействует с актином → развивается сокращение ГМК (рисунок 10).

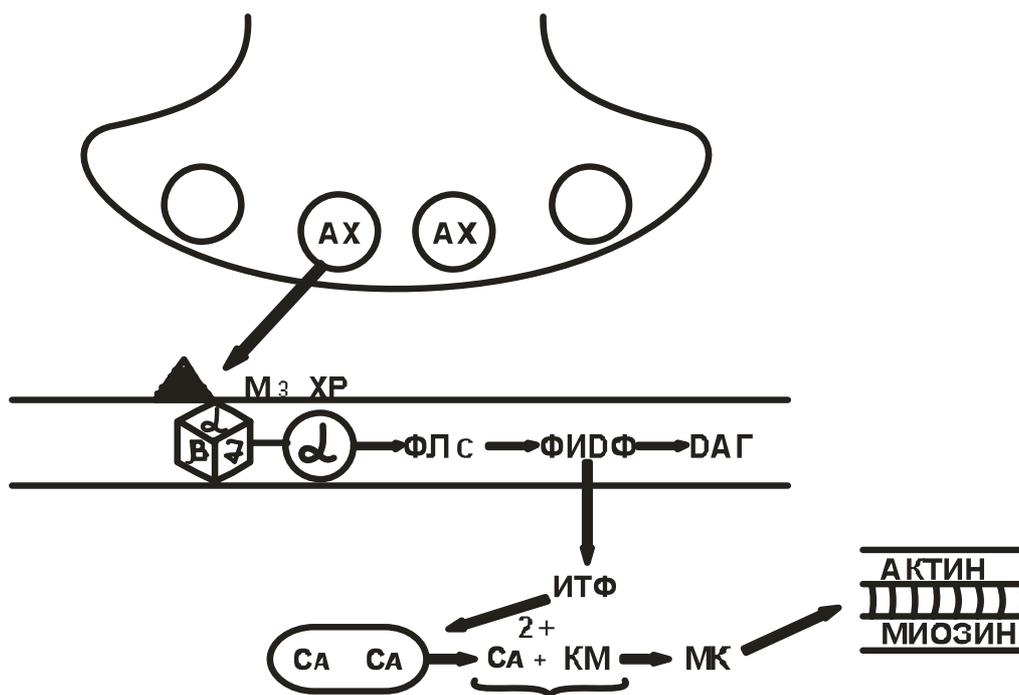


Рисунок 9 — М₃-холинорецептор

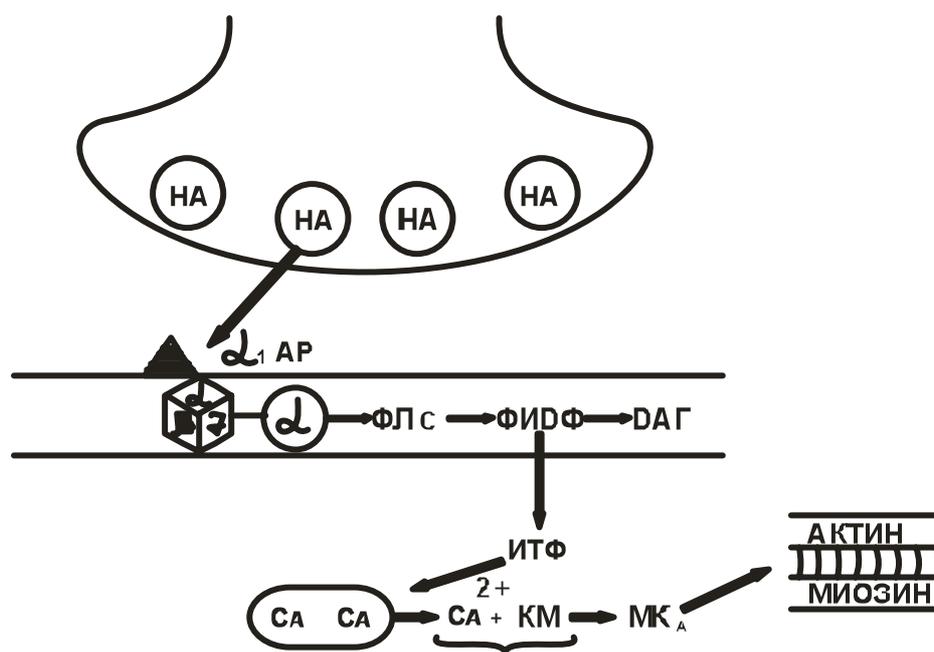


Рисунок 10 — α₁-адренорецептор

*β*₁-рецептор (рисунок 11). Норадреналин → активирует β₁-АР → активирование α-субъединицы G-белка → активирование АЦ → увеличение образования цАМФ из АТФ → увеличение концентрации цАМФ в кардиомиоците → активирование протеинкиназ → фосфорилирование белков кальциевых каналов → увеличение вхождения Ca²⁺ через каналы и повышение концентрации Ca²⁺ в клетке → увеличение силы сокращений сердца.

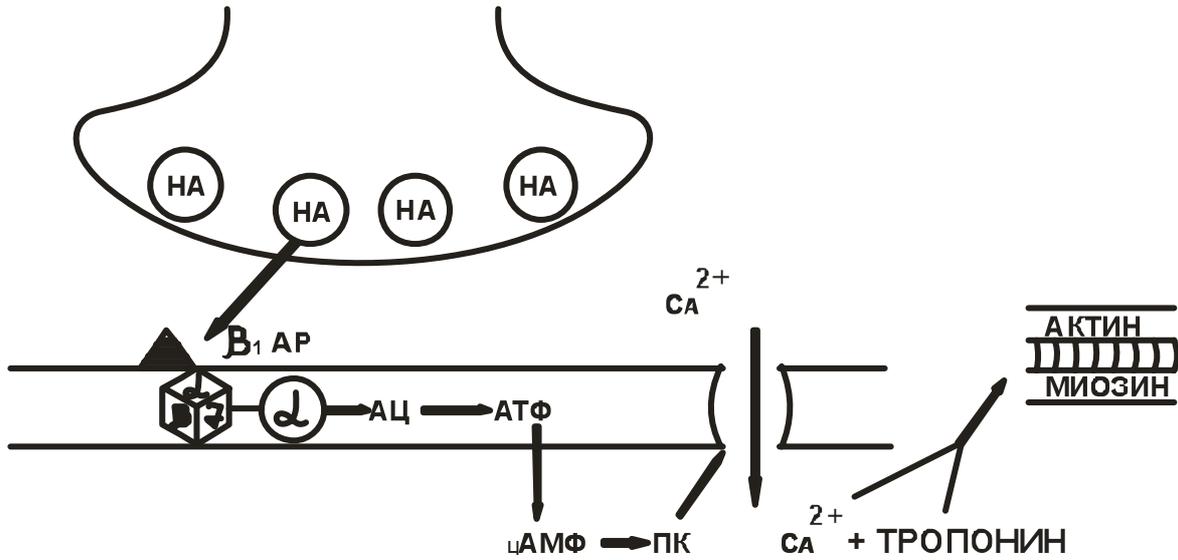


Рисунок 11 — β_1 -рецептор

β_2 -рецептор (рисунок 12). $НА \rightarrow \beta_2\text{-AP} \rightarrow$ активирование α -субъединицы G-белка \rightarrow активирование АЦ \rightarrow увеличивается образование цАМФ \rightarrow стимулируется протеинкиназа \rightarrow отщепляется киназа, катализирующая фосфорилирование миозинкиназы, при этом теряется активность последней \rightarrow не происходит фосфорилирование миозина \rightarrow расслабление ГМК.

Регулирование высвобождения НА из нервных окончаний осуществляется самим медиатором при возбуждении α_2 -АР пресинаптической мембраны. Выброс НА при этом уменьшается.

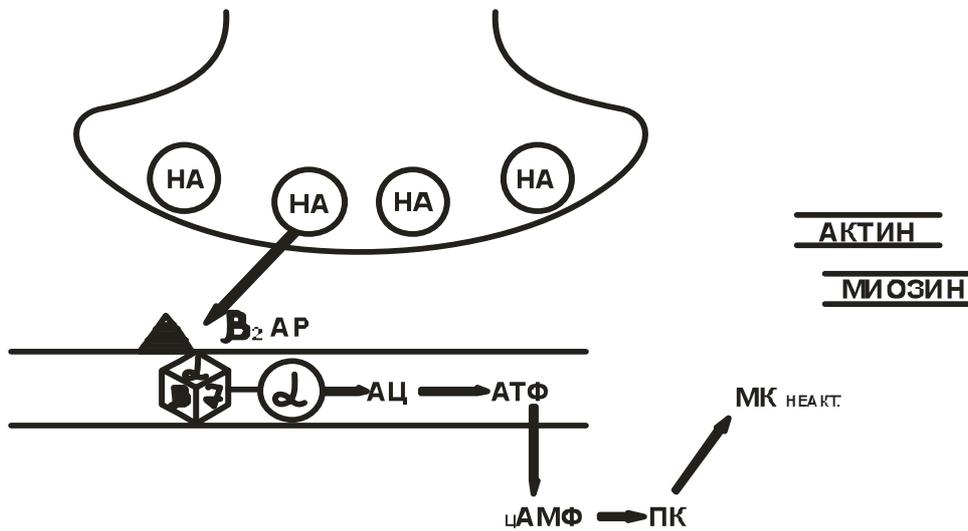


Рисунок 12 — β_2 -рецептор

Рецепторы интегративного типа

Это рецепторы, представляющие собой белки, пронизывающие мембрану. При этом наружная часть белка выполняет рецепторную роль, а внутренняя — каталитическую (рисунок 13).

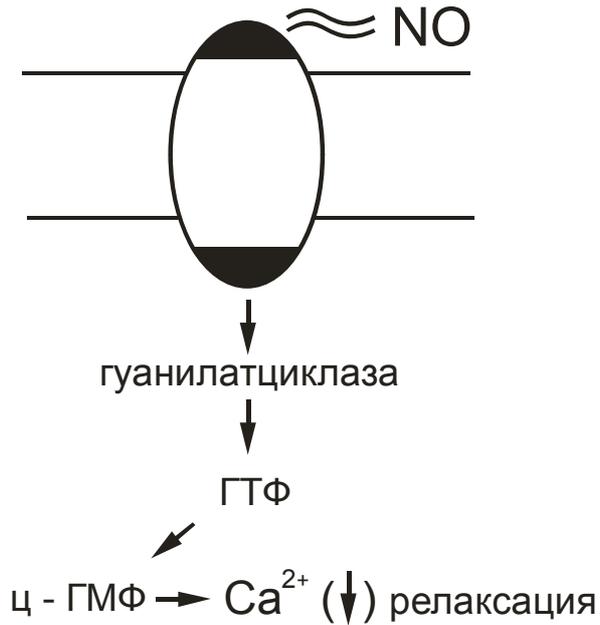


Рисунок 13 — Рецептор интегративного типа

Цитозольные рецепторы

В физиологических условиях такие рецепторы служат для связывания стероидных гормонов (половых гормонов, глюкокортикоидов). Эти вещества проникают в клетку и там связываются с цитозольными рецепторами. Этот комплекс проникает в ядро и там меняет работу генома. В результате меняется синтез белков в клетке (рисунок 14).

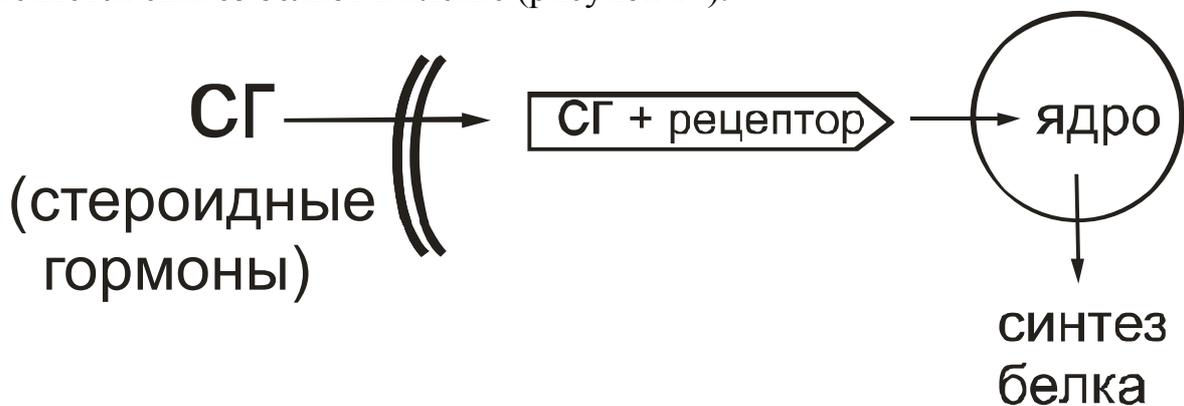


Рисунок 14 — Цитозольный рецептор

Митохондриальные рецепторы

В митохондриях также есть рецепторы, с которыми взаимодействуют лекарственные вещества такие, как трийодтиронина гидрохлорид, представляющие собой аналоги естественного гормона T_3 . В результате такого взаимодействия увеличивается синтез АТФ.

Ядерные рецепторы

T_3 проникает в ядро и там взаимодействует с рецепторами этого типа. В результате меняется работа генома и синтезируются новые белки.

Конечные фармакологические эффекты (по Вершинину)

Несмотря на обилие ЛС изменения вызываемые ими в организме, имеют однотипность (рисунок 15). Действие любого ЛС на органы можно свести к пяти основным фармакологическим эффектам (по Н.В. Вершинину):

1. *Успокоение* — снижение до нормы повышенной функции органа (использование седативных препаратов).

2. *Угнетение* — снижение ниже нормы функции органа (использование средств для наркоза).

3. *Паралич* — прекращение сниженной функции органа (угнетение дыхания при передозировке наркотических анальгетиков).

4. *Тонизирование* — усиление сниженной функции до нормы (использование β_1 -адреномиметиков).

5. *Возбуждение* — повышение функции органа сверх нормы (использование диуретиков при отравлениях, отхаркивающие средства).

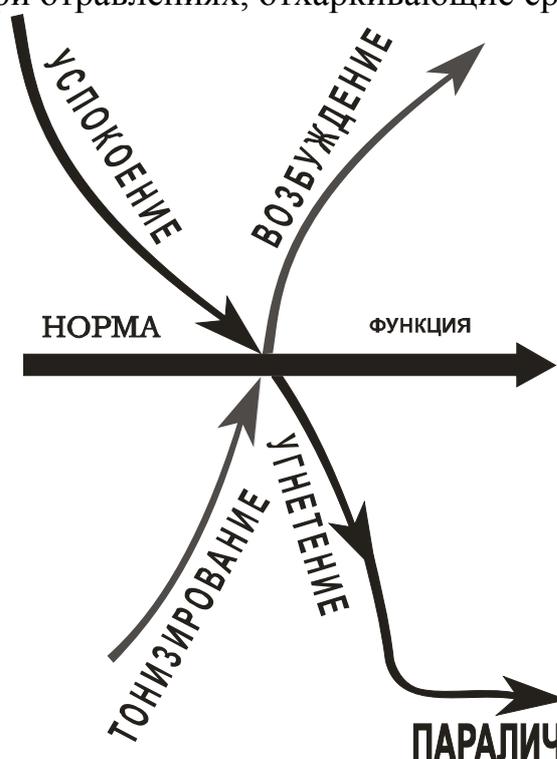


Рисунок 15 — Конечные фармакологические эффекты

Виды действия лекарственных веществ

1. Главное, побочное.

Главное действие — это то, которое лежит в основе лечебного или профилактического назначения препарата. *Побочное* — нежелательное, опасное для больного действие ЛС.

2. Обратимое, необратимое.

Попав в организм, лекарственные вещества взаимодействуют с теми клетками, которые располагают биологическим субстратом, способным

реагировать с данным веществом. Такое взаимодействие зависит от химического строения препарата. Связывание лекарственного вещества с соответствующим субстратом является *обратимым*, если они (субстрат и лекарство) связываются друг с другом на какое-то время.

В немногих случаях терапевтическая цель требует *необратимого* выключения структуры из ее функции. Это относится, например, к большинству противомикробных, противоопухолевых средств, которые способны образовывать прочные (ковалентные) связи с элементами спиралей ДНК клеток («сшивки спиралей») или ферментами бактерий, в результате чего клетки утрачивают способность к размножению.

3. Прямое, опосредованное (косвенное).

Прямое действие подразумевает, что лечебный эффект обусловлен непосредственным взаимодействием препарата с биосубстратом больного органа и прямо ведет к определенным сдвигам. Если же функция органа (системы) изменяется вторично в результате прямого влияния препарата на иной орган, иную систему, такое действие называется опосредованным (косвенным). Сердечные гликозиды улучшают сократимость миокарда (прямое действие) и, как следствие, улучшают кровообращение в организме, что сопровождается улучшением диуреза (косвенное действие).

Частным случаем опосредованного действия является *рефлекторное* действие. Например, расширение сосудов и улучшение трофики тканей в результате раздражения окончаний чувствительных нервов кожи.

4. Избирательное, неизбирательное.

Избирательное (селективное) действие — это действие терапевтических доз лекарств на специфические рецепторы. Например, действие салбутамола на β_2 -адренорецепторы. Следует иметь в виду, что селективность лекарств относительна, при повышении дозы она исчезает.

5. Местное, резорбтивное.

Местное действие препарата осуществляется до его всасывания в кровь (например, мази).

Резорбтивное (системное) действие развивается после всасывания препарата в кровь. Таким действием обладает подавляющее большинство лекарств.

Факторы, влияющие на фармакокинетику и фармакодинамику

I. Внешние факторы

1. Окружающая среда:

- сезон (летом после приема тетрациклина возможны солнечные ожоги (препарат повышает чувствительность кожи к ультрафиолету));
- температура окружающей среды (в жаркую погоду проявляется более сильное действие лекарств, угнетающих ЦНС);
- парциальное давление O_2 (вызываемая эпинефрином (адреналином) тахикардия лучше переносится при высоком парциальном давлении O_2).

2. Свойства лекарств:

- растворимость (растворимый Ba_2CO_3 ядовит, а нерастворимый Ba_2SO_4 не ядовит);
- радикалы (замещение CH_3 - группы при атоме азота в молекуле морфина на $-\text{CH}_2-\text{CH}=\text{CH}_2$ - группу (налоксон) приводит к появлению у вещества антагонистических к морфину свойств);
- изомерия (левовращающий изомер пропранолола (анаприлина) в 40–60 раз более сильнодействующий, чем правовращающий);
- полярность (полярные молекулы обычно плохо растворимы в липидах мембран, поэтому плохо всасываются и плохо проникают через мембраны клеток).

3. Поступление лекарств в организм:

- лекарственная форма (лекарство в жидкой форме обладает большей биодоступностью, эффект начинается быстрее, и он более выражен);
- путь введения (при внутривенном введении ЛС действует быстрее и сильнее, чем при приеме через рот, длительность его действия короче);
- доза (с увеличением дозы (до определенного предела) возрастает сила действия лекарств);
- комбинация лекарств (возможно ослабление, суммирование, усиление действия комбинируемых лекарств, а иногда усиление одних и ослабление других эффектов лекарств);
- длительность введения (при длительном применении барбитуратов их эффект снижается, так как ускоряется их метаболизм в печени).

II. Внутренние факторы

1. Биологический объект:

- видовые особенности (кролики легко переносят смертельные для человека дозы атропина);
- этнические особенности (у лиц монголоидной расы чаще встречается недостаточность алкогольдегидрогеназы и, как следствие, их чувствительность к этанолу выше, чем у европейцев);
- возраст (у новорожденных и детей раннего возраста низка способность печени метаболизировать ЛС, не полностью функционируют почки и содержание жидкости в организме больше, чем у взрослых; у лиц старческого возраста метаболизм ЛС снижен, с возрастом снижается также функция почек);
- пол (элиминация многих лекарств у мужчин происходит быстрее, чем у женщин, так как считается, что мужские половые гормоны активируют ферменты печени);
- генотип (у людей с дефектной (малоактивной) псевдохолинэстеразой остановка дыхания после введения им миорелаксанта суксаметония (дитилина) длится не 2–3 мин, как у большинства больных, а 2–3 ч и более из-за резкого снижения скорости разрушения суксаметония (идиосинкразия));

- фенотип (у тучных людей липофильные лекарства (фенобарбитал и др.) кумулируются в большей степени, чем у худощавых).

2. Физиология организма:

- питание (продукты питания могут оказывать значительное влияние на фармакокинетику препарата, чаще всего замедляют и уменьшают всасывание ЛС);

- беременность (многие препараты, проникающие через плацентарный барьер, могут влиять на развитие плода);

- лактация (антибиотики, применяемые матерью, с молоком получает и ребенок, что может, например, вызвать у него дисбактериоз);

- стресс (возбужденные люди наиболее чувствительны к веществам возбуждающего действия);

- циркадные ритмы (сульфаниламиды медленнее выводятся почками ночью, когда снижается рН мочи).

3. Патологические состояния:

- заболевания (у больных с циррозом печени такие препараты, как барбитураты и аминазин, могут вызывать необычно длительный эффект);

- алкоголизм (спирт этиловый усиливает действие на ЦНС анксиолитиков, противосудорожных средств и антидепрессантов);

- курение (биотрансформация многих лекарств в организме курильщиков осуществляется быстрее (снижение эффективности комбинированных оральных контрацептивов у курящих женщин)).

Принципы дозирования лекарств

Доза — это количество ЛС, вводимого в организм и вызывающего какой-либо фармакологический эффект.

Обычно дозы выражают в единицах массы, объема (граммы, миллилитры). В единицах действия (ЕД) дозируются некоторые лекарства биологического происхождения с непостоянной активностью (гормоны, антибиотики, гепарин и др.).

Классификация доз

1. По времени введения:

- разовая;
- суточная;
- курсовая.

2. По силе действия:

- лечебная или терапевтическая (минимальная, средняя, высшая);
- токсическая (минимальная, средняя, летальная).

3. Насыщающая доза — доза, с помощью которой удается создать в тканях необходимые концентрации ЛС (например, при лечении сердечными гликозидами).

4. Поддерживающая доза — доза, с помощью которой можно поддерживать плазменную и тканевую концентрацию ЛС, восполняя убыль препарата в процессе элиминации (например, дигитализация).

5. Ударная доза — доза, позволяющая создать оптимальные концентрации препарата, необходимые для его конкуренции с определенным эндогенным субстратом (например, ударная доза сульфаниламидов, необходимая для конкуренции с парааминобензойной кислотой (ПАБК) за место в структуре молекулы фолиевой кислоты на этапе ее синтеза).

Как правило, лекарства назначают в средних терапевтических дозах, которые у большинства больных оказывают оптимальный лечебный эффект без токсических проявлений. Обычно такая доза составляет 1/2 или 1/3 от максимальной терапевтической.

О безопасности лекарственного вещества судят по широте терапевтического действия или по терапевтическому индексу.

Диапазон доз между минимальной терапевтической и минимальной токсической называют **широтой терапевтического действия (ШТД)**. Чем больше широта терапевтического действия, тем безопаснее ЛС (рисунок 16).

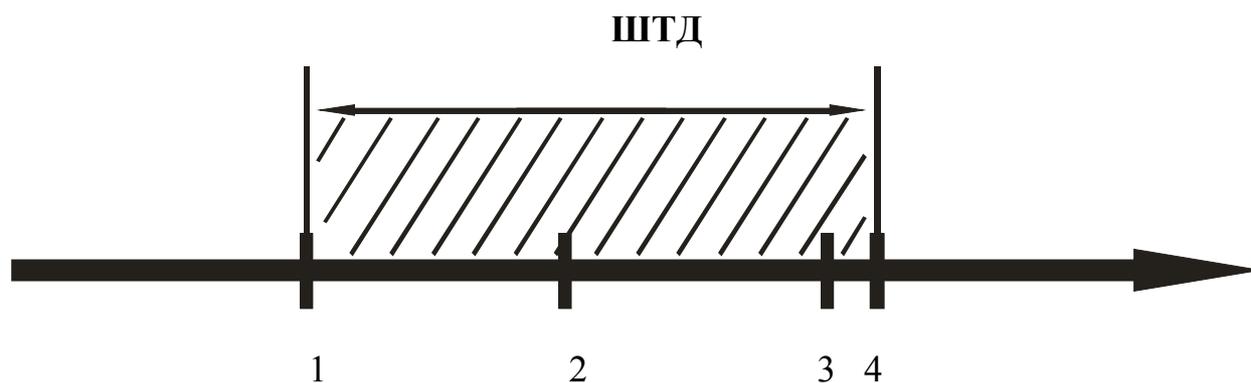


Рисунок 16 — Широта терапевтического действия

1 — минимальная терапевтическая доза, 2 — средняя терапевтическая доза,
3 — максимальная терапевтическая доза, 4 — минимальная токсическая доза

Терапевтический индекс (ТИ) — это отношение токсической дозы к средней терапевтической, определяемое по формуле

$$ТИ = \frac{TD_{50}}{ED_{50}},$$

где TD_{50} — доза, вызывающая отравление у 50% пациентов;

ED_{50} — средняя терапевтическая доза, т. е. доза, которая вызывает лечебный эффект у 50% пациентов.

Чем больше ТИ, тем безопаснее ЛС. Для того, чтобы препарат был безопасен, его ТИ должен быть более 3.

У детей и людей старческого возраста дозирование ЛС имеет свои особенности, что связано с физиологическими отличиями этих групп.

Особенности детского организма:

- несостоятельность метаболизирующей функции печени (поэтому лекарства более токсичны);
- кожа и слизистые оболочки обильно васкуляризированы (поэтому ЛС всасываются лучше, чем у взрослых);
- ГЭБ более проницаем (это создает сравнительно большие концентрации лекарств в мозге);
- высокое содержание воды в тканях;
- меньшее количество жировой ткани;
- ЛС в меньшей степени связываются с белками плазмы (это может привести к токсическим реакциям, так как увеличивается свободная (активная) фракция);
- снижена выделительная функция почек (это приводит к более длительному действию ЛС).

Таким образом, незавершенность развития организма новорожденных приводит к тому, что у них риск появления побочных эффектов на прием ЛС в существенной мере выше, чем у взрослых.

Ввиду наличия достаточно существенных различий в фармакодинамике и фармакокинетике ЛС у детей и взрослых простое пропорциональное возрасту уменьшение дозы взрослых при расчете дозы ЛС для ребенка недопустимо, так как может привести к непредсказуемым последствиям.

Дозу у детей рассчитывают на 1 килограмм массы тела, на год жизни, на площадь поверхности тела. Например:

$$\text{Доза ребенка} = \text{Взрослая доза} \times \text{масса ребенка}$$

Физиологические особенности людей старческого возраста:

- нарушение метаболизма ЛС в печени в результате атрофических и дистрофических изменений;
- низкое содержание воды в организме и большее содержание жировой ткани;
- снижение белков в плазме (это ведет к увеличению свободной фракции ЛС);
- прогрессивное снижение выделительной функции почек;
- ЦНС и сердечно-сосудистая система более чувствительны к действию лекарственных веществ.

Учитывая неполноценный метаболизм лекарственных средств в печени и замедление экскреторной функции почек у пожилых людей, следует уменьшать начальные дозы препаратов до 1/2–2/3 от дозы, обычно рекомендуемой больным более молодого возраста.

Побочные (нежелательные) эффекты лекарственных веществ

Под нежелательными эффектами понимают любые реакции на ЛС, вредные для организма, возникающие при их использовании для лечения,

диагностики или профилактике заболеваний. Нежелательные реакции встречаются от 1 до 30% случаев применения ЛС в клинической практике. Есть лекарственные препараты, при применении которых весьма часто возникают нежелательные реакции. К ним относят антибиотики, глюкокортикоиды, нестероидные противовоспалительные средства, противоэпилептические, противоопухолевые и другие препараты. Нежелательные эффекты лекарственных веществ можно разделить на несколько групп.

1. Нежелательные эффекты, связанные с терапевтической концентрацией ЛС в крови:

- аллергические реакции;
- псевдоаллергические реакции;
- генетически детерминированные реакции (идиосинкразия);
- синдром психической и физической зависимости.

Аллергические реакции на препарат всегда возникают только после повторного приема, т. е. в тех случаях, когда организм пациента был предварительно к нему сенсибилизирован. Так как большинство ЛС имеют относительно небольшую молекулярную массу, они не могут рассматриваться как полные антигены (пептиды, полисахариды и т. д.), а являются неполными антигенами — гаптенами. ЛС становятся полным антигеном лишь после того, как попав в организм больного, образуют комплекс с белками.

Псевдоаллергические реакции (анафилактоидные) характеризуются непосредственным влиянием лекарственного средства на тучную клетку, без синтеза IgE. В отличие от аллергических реакций, они дозозависимы. У больного, как правило, нет отягощенного аллергического анамнеза. Псевдоаллергические реакции могут быть вызваны ампициллином, йодсодержащими рентгеноконтрастными веществами, местными анестетиками и др.

Идиосинкразия — генетически детерминированная непереносимость лекарственных веществ. Генетические реакции предугадать невозможно. Они связаны с наследственными дефектами ферментных систем либо с наследственными болезнями обмена веществ.

Например, недостаточность псевдохолинэстеразы сопровождается подавлением разрушения дитилина (что ведет к длительной миорелаксации). Недостаточность глюкозо-6-фосфатдегидрогеназы сопровождается снижением активности ряда восстанавливающих ферментов (глутатионредуктазы и др.). Попадание лекарств-окислителей (сульфаниламидов, нитрофуранов, противомалярийных средств — хинина, хингамина, примахина и т.п.) в организм приводит к возникновению гемолиза эритроцитов и образованию метгемоглобина. Наследственная аномалия саркоплазматического ретикулула сопровождается нарушением фиксации кальция на актомиозине и общего кислотно-основного состояния при применении галотана, барбитуратов и других препаратов, используемых в основном в анестезиологической практике. Возникает злокачественная гипертермия, которая может привести к гибели пациента.

Психическая и физическая зависимость (наркомания). Развитие наркомании вызывают такие препараты, как опий и его алкалоиды (морфин, кодеин, героин), промедол, кокаин, амфетамин, этанол, некоторые барбитураты и др.

Эйфория является первопричиной неконтролируемого потребления наркотика или развития *психической зависимости*. Эйфория характеризуется исчезновением или притуплением неприятных эмоций, чувства страха, тревоги. Желание испытать эйфорию еще раз и является причиной возникновения психической зависимости.

Физическая зависимость связана с появлением абстинентного синдрома (синдрома отмены, или лишения): озноба, гипертермии, резких колебаний АД, мышечных и суставных болей, рвоты, тревоги, враждебности, бессонницы. При этом количество и интенсивность проявления симптомов связаны со степенью физической зависимости.

Возможно, механизм развития физической зависимости связан с тем, что наркотические анальгетики, активируя опиатные рецепторы по принципу обратной связи, тормозят освобождение эндогенных опиатных пептидов, постепенно заменяя их активность. В результате отмены анальгетиков возникает недостаточность и вводимого ранее анальгетика, и эндогенного пептида. Развивается синдром отмены.

2. Нежелательные эффекты, связанные с токсической концентрацией ЛС в крови (в основном характерны для ЛС с узкой шириной терапевтического действия):

- нефротоксичность (аминогликозиды);
- ототоксичность (длительный прием аминогликозидов может привести к снижению слуха, вплоть до развития необратимой глухоты);
- гематотоксичность (антибиотик левомецетин оказывает угнетающее действие на кроветворную систему);
- нейротоксичность (противомикробный препарат из группы фторхинолонов ломефлоксацин вызывает бессонницу, головную боль);
- гастротоксичность (салицилаты при длительном приеме могут приводить к язвенной болезни);
- гепатотоксичность (антибиотики-линкозамиды вызывают желтуху с повышением уровня в плазме крови печеночных трансаминаз, свидетельствующим о поражении ткани печени);
- кардиотоксичность (противоопухолевые антибиотики).

3. Нежелательные эффекты, не зависящие от концентрации ЛС в крови:

- дисбактериоз;
- суперинфекция;
- гиповитаминоз;
- иммунодефицит.

Дисбактериоз — это качественное или количественное изменение микрофлоры ЖКТ под действием антимикробного препарата. Формируется обычно при пероральном применении многих антибиотиков, особенно при их длительном введении.

Суперинфекция развивается при применении высокоактивных антибиотиков и других противомикробных средств. Ее возникновение связано с тем, что антибиотики подавляют чувствительную к ним микрофлору, а устойчивая к антибиотикам микрофлора (апатогенная или условнопатогенная) начинает усиленно размножаться и в определенных условиях может стать причиной нового заболевания — суперинфекции.

Отрицательное влияние ЛС на эмбрион и плод

Особую актуальность в современных условиях приобретает проблема влияния ЛС как в терапевтических, так и в токсических концентрациях на плод человека. Назначение лекарств беременным женщинам требует большой осторожности, так как ЛС могут проникать через плацентарный барьер, появляться в крови плода и оказывать на него отрицательные влияния.

К таким влияниям относятся:

1. Эмбриотоксическое действие.
2. Тератогенное действие.
3. Фетотоксическое действие.

Эмбриотоксическое действие — повреждение неимплантированной бластоцисты, приводящее в большинстве случаев к ее гибели. Этот эффект могут вызвать барбитураты, салицилаты, атиметаболиты, сульфаниламиды, никотин и некоторые другие вещества.

Тератогенный эффект возникает преимущественно в результате приема ЛС с 3-й по 10-ю неделю беременности (I триместр). В этот период происходит гисто- и органогенез. Тератогенный эффект заключается в нарушении дифференцировки тканей плода, из-за чего может родиться ребенок с пороками развития конечностей, головы, внутренних органов. В зависимости от особенностей порока ребенок может оказаться нежизнеспособным и погибнуть вскоре после рождения, а может остаться инвалидом на всю жизнь.

Примером тератогенного действия может служить недоразвитие конечностей (фокомелия) вследствие применения талидомида. Применение андрогенов при беременности ведет к маскулинизации плода женского пола. Использование больших доз тетрациклинов сопровождается накоплением препарата в костях плода и нарушением их развития.

Фетотоксический эффект — это результат реакции созревающего или уже зрелого плода на лекарственные средства, что может вызывать изменение жизненно важных функций. Например, индометацин и некоторые другие НПВС вызывают закрытие или сужение артериального протока. Аминогликозидные антибиотики вызывают ототоксичность. Антикоагулянты могут провоцировать кровотечения у новорожденного. Применение антитиреоидных средств сопровождается развитием зоба. Перечисленные токсичные реакции могут быть причиной тяжелой патологии плода и новорожденного и повышения перинатальной смертности детей.

Явления, развивающиеся при повторном введении ЛС

В клинических условиях существует не много случаев, когда ЛС применяются однократно. Это встречается при оказании неотложной помощи. Чаще всего ЛС назначают повторно. При этом могут наблюдаться нижеприведенные типы реакций.

Кумуляция — это накопление вещества в организме (*материальная кумуляция*) или его эффектов (*функциональная кумуляция*). Вероятность *материальной* кумуляции тем выше, чем медленнее препарат инактивируется в организме и чем прочнее он связывается с биосубстратом в тканях. Кумуляция всегда опасна из-за стремительного нарастания числа и выраженности разного рода осложнений, токсических реакций. Наибольшей склонностью к кумуляции обладают барбитураты, сердечные гликозиды и др. При функциональной кумуляции нарастание лечебного эффекта, переходящей в интоксикацию, обгоняет по времени физическое накопление препарата (его может и не быть). Так, при алкоголизме нарастающие изменения функции ЦНС могут приводить к развитию белой горячки. В данном случае вещество (спирт этиловый) быстро окисляется и в тканях не задерживается. Суммируются лишь его нейротропные эффекты.

Толерантность (привыкание) — это постепенное ослабление (до полной утраты) лечебного действия препарата при длительном приеме. Толерантность может иметь разные причины и обычно развивается параллельно ко всем представителям данной фармакологической группы. Она может быть следствием следующих реакций:

- увеличение или уменьшение количества рецепторов;
- усиления функционирования гомеостатических механизмов регуляции, компенсирующих вызванный лекарством сдвиг (например, повышение сниженного сосудорасширяющим препаратом АД у гипертоника в результате задержки жидкости, усиления сердечных сокращений, включения других механизмов повышения сосудистого тонуса);
- ускоренной инактивации препарата в результате индукции им или другим химическим фактором микросомальных ферментов.

Развитие привыкания по первым двум путям может быть преодолено за счет комбинирования лекарственных средств с разными механизмами действия, но с одинаковым конечным результатом. Третий вариант привыкания требует перехода на препараты другой химической группы с иными способами биотрансформации.

Попытки преодолеть привыкание простым увеличением дозировки того же самого препарата малорезультативны и чреваты развитием осложнений лекарственной терапии.

Тахифилаксия — вариант быстрой толерантности, когда привыкание происходит быстро, в течение нескольких часов или дней. Например, к эфедрину толерантность развивается уже на второе введение препарата.

Синдром отмены возникает при внезапном прекращении приема ЛС в следующих случаях:

- после прекращения обычной патогенетической фармакотерапии (например, обострение ИБС — нитраты, β -адреноблокаторы);
- при отмене ЛС, способных вызвать синдром абстиненции (наркотические анальгетики, транквилизаторы, психостимуляторы);
- при завершении терапии ЛС, аналоги которых вырабатываются в организме (глюкокортикоиды, тиреоидные гормоны); прием данных препаратов может приводить к подавлению выработки эндогенных гормонов, что и сопровождается лекарственной зависимостью.

Предупредить синдром отмены можно лишь постепенным прекращением приема препарата.

Синдром «рикошета» (феномен отдачи) — представляет собой некоторую разновидность синдрома отмены. Суть феномена состоит в растворении регуляторного процесса или отдельной реакции, подавленных ранее лекарственным веществом. В результате происходит как бы суперкомпенсация процесса с резким обострением болезни по сравнению даже с долечebным уровнем.

Лучшим способом профилактики также является постепенная отмена препарата.

Лекарственная зависимость (см. тему «Побочные эффекты лекарственных веществ»).

Взаимодействие лекарственных веществ

Одновременное назначение больному нескольких лекарственных препаратов используется, когда существует несколько проблем одновременно. Однако и при лечении одного заболевания часто назначают несколько лекарственных средств для увеличения терапевтического эффекта и (или) для уменьшения побочного действия.

Например, для увеличения анальгетического эффекта фентанила его комбинируют с дроперидолом.

Для уменьшения гипокалиемии, вызываемой гидрохлортиазидом, назначают панангин (содержит калия аспарагинат).

Для увеличения терапевтического эффекта и уменьшения побочного действия леводопы комбинируют с карбидопой.

Вид терапии, когда для лечения заболевания научно необоснованно используется большое число медикаментов, называют **полипрагмазией**.

Если в организм поступает одно ЛС, то о его судьбе (фармакокинетике) и о его эффектах (фармакодинамике) можно сделать вывод примерно в 90–95% случаев; если два ЛС — лишь в 50% случаев, а если в организм поступает более трех лекарственных препаратов — до 10%. К этому следует добавить, что и риск возникновения нежелательных реакций при совместном применении лекарств также возрастает: на 5%, если используется до 5 ЛС, на 20% — до 8 ЛС и на 40% — до 15 ЛС.

Взаимодействие ЛС может быть нежелательным, неблагоприятным. Возможны ослабление терапевтических свойств ЛС, усиление их побочного действия или возникновение токсических эффектов. В таких случаях говорят о *несовместимости лекарственных веществ*.

Например, пенициллины оказывают бактерицидное действие на растущие микроорганизмы, а тетрациклины нарушают синтез белков и препятствуют росту бактерий. В связи с этим тетрациклины ослабляют действие пенициллинов.

Взаимодействие ЛС может быть:

1. Фармацевтическое.
2. Фармакологическое.

Фармацевтическое взаимодействие при изготовлении и хранении лекарственных веществ изучают фармацевты. Фармацевтическое взаимодействие возможно при совместном введении ЛС в одном шприце, одной системе для капельного введения.

Например, нельзя совмещать в одном шприце растворы эуфиллина с растворами пипольфена или аскорбиновой кислоты, так как в кислой среде действующее начало эуфиллина — теуфиллин — выпадает в осадок.

Фармакологическое взаимодействие разделяют на:

- фармакокинетическое;
- фармакодинамическое.

Фармакокинетическое взаимодействие связано с изменениями ФК лекарственных веществ. В результате фармакокинетического взаимодействия изменяется концентрация активной формы препарата, что и обуславливает искажение его ФД.

Фармакокинетическое взаимодействие ЛС может проявляться на разных уровнях:

1. Всасывание.

- влияние ЛС на величину рН в ЖКТ — применение антацидов приводит к повышению рН в желудке, в результате чего уменьшается всасываемость лекарств-слабых кислот и, следовательно, эффекты этих веществ.

- влияние ЛС на моторику ЖКТ — М-холиноблокаторы и наркотические анальгетики замедляют моторику ЖКТ, что является причиной более длительного контакта ЛС со слизистой и может привести к ее раздражению (например, при использовании аспирина).

2. Распределение.

Взаимодействие ЛС на этом этапе ФК обусловлено способностью ЛС связываться с белками крови. При этом возможна конкуренция за связь с белком, что приводит к увеличению фармакологически активной (свободной) формы препарата — участника комбинации. В этой форме ЛС или скорее подвергается метаболизму и экскреции из организма, или оказывает более выраженное фармакологическое действие. Например, амиодарон может активно конкурировать за места связывания на альбуминах с дигитоксином.

3. Метаболизм.

Проблема взаимодействия лекарственных веществ на этапе метаболических превращений связана с их способностью оказывать индуцирующее или ингибирующее влияние на активность микросомальных ферментов печени. Например, индукторы микросомальных ферментов (барбитураты, рифампицин и др.) могут ускорять метаболизм гормонов, витаминов и приводить к гиповитаминозам.

4. Экскреция.

Взаимодействие между ЛС при выведении их из организма связано с изменением степени реабсорбции слабокислых и слабощелочных ЛС в почечных канальцах. Она зависит от степени их ионизации: чем выше степень ионизации, тем в меньшей степени протекает процесс реабсорбции. А ионизация ЛС зависит от рН среды. Так, снижение рН приводит к ускорению выведения слабощелочных, а повышение — слабокислых ЛС.

Фармакодинамическое взаимодействие — это взаимодействие лекарственных веществ, когда одно из них изменяет процесс генерации и реализации фармакологического эффекта другого. Фармакодинамическое взаимодействие может проявляться в двух вариантах:

1. Синергизм.
2. Антагонизм.

Синергизм — это однонаправленные эффекты лекарств при их совместном применении. Выделяют следующие виды синергизма:

- суммированный — простое сложение эффектов двух или более лекарств (например, совместное назначение двух мочегонных средств этакриновой кислоты и фуросемида приводит к суммации их мочегонного действия), такой вид взаимодействия выражается формулой $1+1=2$;

- потенцированный — вид взаимодействия, при котором фармакологический эффект комбинации ЛС больше математической суммы фармакологических эффектов каждого отдельного из совместно назначенных препаратов (например, при нейролептаналгезии нейролептик дроперидол значительно усиливает обезболивающий эффект, вызванный опиоидным анальгетиком фентанилом); такой вид взаимодействия ЛС выражается формулой $1+1=3$.

Использование синергизма позволяет при назначении сравнительно малых доз лекарств получать фармакологический эффект без побочных реакций, сопутствующих применению более высоких доз лекарств.

Антагонизм — это противоположное действие одновременно применяемых лекарств, когда их общий фармакологический эффект в организме меньше суммы эффектов отдельных лекарств. Существуют следующие виды антагонизма:

- физический, основанный на физическом взаимодействии веществ (например, активированный уголь адсорбирует токсины);

- химический, основанный на химическом взаимодействии лекарств (например, при повышенной кислотности нейтрализация соляной кислоты в желудке антацидными препаратами);

- конкурентный антагонизм наблюдается, когда вещества схожи по строению и конкурируют за один и тот же рецептор (например М-холиноблокатор атропин и М-холиномиметик пилокарпин конкурируют за связь с М-холинорецепторами);

- неконкурентный антагонизм наблюдается при противоположных эффектах веществ при действии на разные рецепторы; неконкурентный антагонизм может быть *функциональным*, когда вещества действуют на разные рецепторы одного и того же органа (например, возбуждающее действие адреналина и тормозящее действие ацетилхолина на функции сердца) и *физиологическим*, когда вещества действуют на разные рецепторы разных органов (например, альдостерон повышает АД, действуя на почки, а клофелин снижает АД, действуя на ЦНС).

ЛИТЕРАТУРА

1. *Балткайс, Я. Я.* Взаимодействие лекарственных веществ / Я. Я. Балткайс, В. А. Фатеев. — М., 1991. — 304 с.
2. *Белоусов, Ю. Б.* Клиническая фармакология и фармакотерапия / Ю. Б. Белоусов, В. С. Моисеев, В. К. Лепяхин. — М., 2000. — С. 20–80.
3. *Вдовиченко, В. П.* Краткий курс фармакологии / В. П. Вдовиченко. — Гродно, 2006. — С. 5–32.
4. *Виноградов, В. М.* Фармакология с рецептурой / В. М. Виноградов, Е. Б. Каткова, Е. А. Мухин. — СПб., 2004. — С. 76–130.
5. *Воронов, Г. Г.* Клиническая фармакология / Г. Г. Воронов, А. Г. Захаренко. — Мн., 2001. — С. 3–10.
6. *Гусель, В. А.* Справочник педиатра по клинической фармакологии / В. А. Гусель, И. В. Маркова. — Л., 1989. — С. 9–41.
7. *Змушко, Е. И.* Медикаментозные осложнения / Е. И. Змушко, Е. С. Белозеров. — СПб, 2001. — 448 с.
8. *Катцунг, Б. Г.* Базисная и клиническая фармакология : в 2 т. Т. 1 / Б. Г. Катцунг. — М., 2000. — С. 12–100.
9. *Крыжановский, С. А.* Клиническая фармакология. / С.А. Крыжановский. — М., 2003. — С. 5–110.
10. *Майский, В. В.* Фармакология / В. В. Майский. — М., 2003. — С. 3–36.
11. *Маркова, И. В.* Фармакология / И. В. Маркова, М. В. Неженцев. — СПб., 2001. — С. 4–31.
12. *Машковский, М. Д.* Лекарственные средства / М. Д. Машковский. — М., 2006. — С. 3–14.
13. *Михайлов, И. Б.* Настольная книга врача по клинической фармакологии / И. Б. Михайлов. — СПб., 2001. — С. 4–30.
14. *Михайлов, И. Б.* Медикаментозные осложнения и пути их устранения / И. Б. Михайлов, И. В. Маркова. — М., 2004. — 336 с.
15. *Сатоскар, Р. С.* Фармакология и фармакотерапия / Р. С. Сатоскар, С. Д. Бандаркар. — М., 1986. — С. 13–71.
16. *Улащик, В. С.* Основы общей физиотерапии / В. С. Улащик, И. В. Лукомский. — Мн., 1997. — 255 с.
17. *Харкевич, Д. А.* Фармакология / Д. А. Харкевич. — М., 2003. — С. 14–75.
18. *Холодов, Л. Е.* Клиническая фармакокинетика / Л. Е. Холодов, В. П. Яковлев. — М., 1985. — 464 с.

Содержание

Введение.....	3
Фармакопея.....	6
Основные направления фармакотерапии.....	7
Гомеопатическое направление лекарственной терапии.....	7
Немедикаментозные методы лечения больных.....	9
Разделы фармакологии.....	10
Понятие о хронофармакологии.....	11
Фармакокинетика.....	12
Фармакодинамика.....	28
Литература.....	50

Учебное издание

Савченко Игорь Михайлович
Черняковская Татьяна Олеговна
Новогран Людмила Ивановна
Павловский Олег Леонидович

ОБЩАЯ ФАРМАКОЛОГИЯ

Учебно-методическое пособие
по фармакологии для самостоятельной работы студентов
факультета подготовки специалистов для зарубежных стран

2-е издание, стереотипное

Редактор *Т. Ф. Рулинская*
Компьютерная верстка *Ж. И. Цырыкова*

Подписано в печать 28. 08. 2008
Формат 60×84¹/₁₆. Бумага офсетная 65 г/м². Гарнитура «Таймс»
Усл. печ. л. 3,02. Уч. изд. л. 3,6. Тираж 100 экз. Заказ № 272

Издатель и полиграфическое исполнение
Учреждение образования
«Гомельский государственный медицинский университет»
246000, г. Гомель, ул. Ланге, 5
ЛИ № 02330/0133072 от 30. 04. 2004