

МИНИСТЕРСТВО ЗДРАВООХРАНЕНИЯ РЕСПУБЛИКИ БЕЛАРУСЬ

**УЧРЕЖДЕНИЕ ОБРАЗОВАНИЯ
«ГОМЕЛЬСКИЙ ГОСУДАРСТВЕННЫЙ МЕДИЦИНСКИЙ УНИВЕРСИТЕТ»**

Кафедра общей и клинической фармакологии

ОБЩАЯ ФАРМАКОЛОГИЯ

**Рекомендовано учебно-методическим объединением
по высшему медицинскому, фармацевтическому образованию
в качестве пособия для студентов учреждений высшего
образования, обучающихся по специальностям
1 – 79 01 01 «Лечебное дело», 1 – 79 01 02 «Педиатрия»,
1 – 79 01 04 «Медико-диагностическое дело»**

**Гомель
Гом ГМУ
2021**

УДК 615 (072)

ББК 52.8я73

О-28

Авторы:

*Е. И. Михайлова, Т. В. Сатырова, Г. М. Бронская,
О. А. Палковский, А. И. Новогран*

Рецензенты:

**кафедра фармакологии Гродненского государственного
медицинского университета;**

кандидат медицинских наук, врач-клинический фармаколог
Республиканского научно-практического центра
радиационной медицины и экологии человека»

Д. И. Гавриленко

Общая фармакология: пособие / Е. И. Михайлова [и др.]. —
О-28 Гомель: ГомГМУ, 2021. — 64 с.
ISBN 978-985-588-230-6

Пособие содержит сведения по общей фармакологии, основы фармакокинетики и фармакодинамики и факторы, влияющие на них.

Предназначено для самостоятельной работы студентов, обучающихся по специальностям 1 – 79 01 01 «Лечебное дело», 1 – 79 01 02 «Педиатрия», 1 – 79 01 04 «Медико-диагностическое дело»

УДК 615 (075.8)

ББК 52.8я73

ISBN 978-985-588-230-6

© Учреждение образования
«Гомельский государственный
медицинский университет», 2021

СОДЕРЖАНИЕ

Список условных обозначений	4
1. ВВЕДЕНИЕ. ОБЩИЕ ВОПРОСЫ ФАРМАКОЛОГИИ	5
1.1. Основные направления и этапы создания новых лекарственных средств	6
1.2. Фармакопея. Терминология	8
1.3. Основные направления фармакотерапии. Основные принципы гомеопатии	10
1.4. Понятие о хронофармакологии и фармакогенетике	11
1.5. Разделы фармакологии	14
2. ФАРМАКОКИНЕТИКА ЛЕКАРСТВЕННЫХ СРЕДСТВ.....	15
2.1. Пути введения лекарственных средств. Главная количественная характеристика путей введения	15
2.2. Механизмы всасывания лекарственных веществ.....	23
2.3. Распределение лекарственных веществ в организме.....	27
2.4. Метаболизм лекарственных веществ в организме	30
2.5. Выведение (экскреция) лекарственных веществ из организма	33
3. ФАРМАКОДИНАМИКА ЛЕКАРСТВЕННЫХ СРЕДСТВ.....	37
3.1. Механизмы действия лекарственных средств	37
3.2. Конечные фармакологические эффекты (по Н. В. Вершинину)	45
3.3. Виды действия лекарственных средств	45
4. ФАКТОРЫ, ВЛИЯЮЩИЕ НА ФАРМАКОКИНЕТИКУ И ФАРМАКОДИНАМИКУ	47
4.1. Принципы дозирования лекарственных средств.....	49
4.2. Побочные (нежелательные) эффекты лекарственных средств	51
4.3. Профилактика побочного действия лекарственных средств	52
4.4. Отрицательное влияние лекарственных средств на эмбрион и плод.....	55
4.5. Явления, развивающиеся при повторном введении лекарственных средств	56
4.6. Взаимодействие лекарственных средств	58
Литература	62

СПИСОК УСЛОВНЫХ ОБОЗНАЧЕНИЙ

АД	— артериальное давление
АР	— адренорецепторы
АХ	— ацетилхолин
ГАМК	— гамма-аминомасляная кислота
ГМК	— гладкомышечные клетки
ГФ	— государственная фармакология
ГЭБ	— гематоэнцефалитический барьер
ЖКТ	— желудочно-кишечный тракт
ЛВ	— лекарственное вещество
ЛС	— лекарственное средство
МНН	— международное непатентованное название
Н	— норадреналин
НПВС	— нестероидные противовоспалительные средства
СПВС	— стероидные противовоспалительные средства
ТИ	— терапевтический индекс
ТТС	— трансдермальная терапевтическая система
ФД	— фармакодинамика
ФК	— фармакокинетика
ХР	— холинорецепторы
ЦНС	— центральная нервная система

1. ВВЕДЕНИЕ.

ОБЩИЕ ВОПРОСЫ ФАРМАКОЛОГИИ

Фармакология (гр. pharmakon — лекарство; logos — наука) — наука о взаимодействии химических веществ с живыми биосистемами.

Задачи фармакологии как науки

1. Изыскание новых высокоэффективных и безопасных ЛВ.
2. Изучение механизма действия и влияния ЛВ на органы и системы организма.
3. становление показаний и противопоказаний к назначению ЛВ.
4. Изучение побочных и токсических реакций ЛВ.
5. Разработка рационального дозирования ЛВ.

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 ЛС, 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 ЛС, учитывая принципы их дозирования, формы выпуска и способы введения.* Умение выбрать оптимальный вариант для конкретной патологии.

Фармакология является 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 ЛС. Включает основные подразделения:

1. *Фармакогнозия* — наука о лекарственном сырье главным образом растительного происхождения.
2. *Фармацевтическая химия* — наука о химической структуре ЛВ, способах их получения и методах анализа.
3. *Технология лекарств (фармтехнология)* — наука, которая занимается изучением технологии приготовления ЛС.

Источники получения лекарственных веществ

1. Получение ЛВ из растительного сырья (резерпин, морфин, пилокарпин).
2. Получение ЛВ из тканей животных (гормональные средства).
3. Получение ЛВ из продуктов жизнедеятельности микроорганизмов (антибиотики).
4. Получение ЛВ из минерального сырья.
5. Полный химический синтез.

1.1. Основные направления создания новых лекарственных средств

1. **Выделение и изучение биологически активных веществ** (алкалоидов, гормонов, гликозидов).
2. **Химическая модификация структуры известных синтетических и природных ЛВ** (модификация структуры природных пенициллинов или цефалоспоринов с целью получения более активных синтетических аналогов).
3. **Воспроизведение биогенных физиологически активных веществ** (ферменты, гормоны, витамины).
4. **Введение фармакофора** (фрагмент молекулы, обуславливающий фармакологическую активность) **известного ЛВ в молекулу нового органического соединения** (получение многочисленных противоопухолевых средств путем введения в молекулу дихлорэтиламинового фрагмента).
5. **Принцип молекулярного моделирования** (получены синтетические аналоги эстрогенных гормонов, не имеющие стероидной структуры).
6. **Создание ЛВ на основе естественных метаболитов** (антидепрессанты, антиаритмики, анальгетики и др.).
7. **Использование антиметаболитов** основано на создании синтетических ЛВ, сходных по химической структуре с

метаболитами (сульфаниламидные, противоопухолевые, противовирусные средства).

8. Использование комбинаторной химии, основано на параллельном синтезе и биологических испытаниях большого числа новых соединений (до нескольких тысяч в день) в очень малых количествах.

9. Генная фармакология.

Основные этапы создания оригинального лекарственного средства

Создание нового ЛС представляет собой ряд последовательных этапов, каждый из которых должен отвечать определенным положениям и стандартам.

Процесс разработки и продвижения препарата на рынок требует затрат 2000 человеко-часов и продолжается 12–15 лет.

1 ЭТАП — получение новой активной субстанции. Только у 1 из 5–10 тыс. химических соединений удастся обнаружить сопоставимые профили эффективности/безопасности.

2 ЭТАП — доклинические исследования. Исследования проводятся:

- in vitro;
- на культуре тканей;
- на животных.

Целью доклинических исследований ЛС является получение научными методами оценок и доказательств эффективности и безопасности ЛС.

3 ЭТАП — клинические исследования. Каждое ЛС проходит 4 фазы клинических исследований.

Исследования **I фазы** проводятся на здоровых добровольцах. *Цель* — определить переносимость однократной дозы ЛС, его фармакокинетические и фармакодинамические параметры.

Исследования **II фазы** проводятся на небольшой группе пациентов с заболеванием, для лечения которого предназначено данное ЛС. *Цель* — решить вопрос, есть ли вообще польза от испытуемого вещества при данном заболевании, определить терапевтическую дозу, схему дозирования и краткосрочную безопасность.

Исследования **III фазы** проводятся на большой группе пациентов разного пола, возраста, с различной сопутствующей патологией. *Цель* — оценить безопасность и эффективность ЛС

в условиях приближенных к тем, в которых оно будет использоваться, если будет разрешено к медицинскому применению.

Исследования **IV фазы** (пострегистрационные исследования) используются для определения новых режимов приема ЛС, выявления новых побочных эффектов и т. д., позволяют получить более подробную информацию о безопасности и эффективности лекарства.

1.2. Фармакопея. Терминология

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



На территории нашей страны действует ГФ Республики Беларусь, первое издание которой вышло в 2007 г. ГФ Республики Беларусь создана на основании Европейской фармакопеи. Фармакопея не является учебным пособием, а предназначена для работы контрольно-аналитических служб фармацевтических предприятий и аптечных учреждений.

Кроме ГФ существует Международная фармакопея, которая присваивает единые МНН ЛС, осуществляет унификацию терминологии, методов анализа и требований к ЛС. Международная фармакопея не имеет законодательного характера.

ЛВ (фармацевтическая субстанция) — вещество или комбинация нескольких веществ природного, синтетического или биотехнологического происхождения, обладающие фармакологической активностью, используемые для промышленного производства, аптечного изготовления лекарственных средств.

ЛС — вещество или комбинация нескольких веществ природного, синтетического или биотехнологического происхождения, обладающие фармакологической активностью и, в определенной форме, применяемые для профилактики и диагностики заболеваний, лечения и медицинской реабилитации пациентов.

Лекарственная форма — придаваемый ЛС вид, определяющий его состояние, дозировку, упаковку и способ применения.

Оригинальное ЛС — ЛС, отличающееся от всех ранее зарегистрированных ЛС фармакологически активным веществом или комбинацией таких веществ.

Генерическое ЛС (*генерик* или *дженерик*) — ЛС, содержащее ту же фармацевтическую субстанцию или комбинацию фармацевтических субстанций в той же лекарственной форме, что и оригинальное ЛС, эквивалентное оригинальному ЛС и терапевтически взаимозаменяемое с ним.

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.

МНН — это уникальное наименование, признаваемое во всем мире и являющееся общественной собственностью. МНН должны иметь отличное от прочих наименований написание и звучание, чтобы было невозможно спутать их с другими широко используемыми названиями. В названиях веществ, близких с точки зрения фармакологии, угадывается их взаимосвязь за счет использования общей основы слов. Благодаря этим общим основам, практикующий врач, фармацевт или любой другой человек, имеющий отношение к фармацевтической продукции, может понять, что данное вещество принадлежит к группе веществ, обладающих схожей фармакологической активностью.

Патентованные (торговые) названия — это названия лекарственных средств, выпускаемых различными фирмами. У каждого ЛС может быть несколько или даже много патентованных названий.

Например:

циклопропил-6-фтор-1,4-дигидро-4-оксо-(1-пиперазинил)-3-хи-нолин-карбоновая кислота — химическое название;
ципрофлоксацин — МНН; (левофлоксацин из этой же группы имеет сходство в названии);

ципробай, ципрокс, ципринол — патентованные названия.

1.3. Основные направления фармакотерапии. Основные принципы гомеопатии

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

1. **Этиотропная** фармакотерапия направлена на устранение причины болезни (противомикробные средства — при инфекционных заболеваниях; антитоды — при отравлениях).

2. **Патогенетическая** фармакотерапия направлена на устранение или подавление отдельных звеньев механизма развития болезни (антиаритмические, противовоспалительные, антиангинальные средства).

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 средства).

Аллопатия и гомеопатия

Аллопатия (греч. allos — другой, иной и pathos — страдание, болезнь) — термин, обычно используемый гомеопатами и сторонниками других направлений альтернативной медицины для обозначения фармакотерапии и других методов классической медицины. Аллопатия подразумевает, что болезнь нужно подавлять, избавляясь от ее симптомов. Простыми словами, лекарства должны вызывать противоположный эффект. Например, при температуре надо принять жаропонижающее, а при запоре — слабительное.

В современной медицине термин практически не употребляется, так как даже в случае современной симптоматической терапии лечение в наибольшей степени ориентировано на подавление патологических процессов, а не их внешних проявлений.

Гомеопатия (гр. homoios — подобный, схожий и pathos — болезнь) — система лечения, основанная на применении малых доз приготовленных особым образом ЛС, в больших дозах вызывающих у здорового человека симптомы, сходные с признаками заболевания.

Гомеопатия как терапевтическая система была создана на рубеже XVIII–XIX вв. немецким ученым профессором Лейпцигского университета Ганеманом. Годом рождения гомеопатии является 1796.

Основные принципы гомеопатии

Принцип подобия — подобное лечится подобным (*similia similibus curantur*). Холестерин известен как фактор атеросклероза, а в гомеопатии его применяют как противосклеротическое средство; гепарин препятствует свертыванию крови, но в малых дозах им лечат парадонтоз, т. е. кровоточивость десен; укус пчелы вызывает местную воспалительную реакцию, препарат из пчел в гомеопатии устраняет воспалительный отек. Принцип подобия является центральным принципом гомеопатии, а потому его несоблюдение полностью перечеркивает весь процесс терапии.

Принцип малых доз. Болезни можно лечить малыми дозами тех веществ, которые в больших дозах вызывают симптомы, похожие с симптомами болезни

Принцип потенцирования. Чтобы гомеопатические лекарства имели лечебный эффект, их необходимо готовить путем сочетания серийных разведений. Чем выше разведение, тем большую активность имеют лекарства.

С позиций современной науки гомеопатия подвергается обоснованной критике, а пока гомеопатические средства продолжают использоваться в медицине наряду с современными ЛС.

1.4. Понятие о хронофармакологии и фармакогенетике

Хронофармакология изучает периодические изменения активности ЛВ в зависимости от времени введения и влияние ЛВ на биологические ритмы.

Известно, что многие функции в организме человека осуществляются с определенным ритмом. Различают околосуточные (циркадные) колебания физиологических процессов, ме-

сячные и сезонные периодизмы. От них зависят изменения чувствительности ко многим лекарствам и их фармакокинетика. Изменения в кинетике связаны с различной скоростью секреции желудочного сока (и его количества), колебаниями в интенсивности метаболических процессов в печени и других органах, а также 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. 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: $\frac{2}{3}$ дозы принимают утром, остальную $\frac{1}{3}$ — 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.

Фармакогенетика — наука, изучающая значение генетических факторов в формировании фармакологического ответа организма человека на ЛС. *Предмет изучения фармакогенетики* — наследственные различия, выражающиеся в определенном фармакологическом ответе на ЛС.

Фармакокинетические и фармакодинамические процессы, протекающие с участием различных белков организма человека (ферментов, ионных каналов, молекул-переносчиков, рецепторов), находятся под генетическим контролем. Различные наследуемые изменения могут приводить к изменению ФК и (или) ФК ЛС, в результате чего изменяется фармакологический ответ.

Генетические факторы, влияющие на ФК ЛС

Все этапы фармакокинетики ЛС, такие как, всасывание, распределение, биотрансформация (метаболизм) и выведение, находятся под контролем соответствующих генов, кодирующих:

- ферменты биотрансформации ЛС;
- транспортеры ЛС.

Генетический полиморфизм может приводить к синтезу ферментов с измененной активностью, что может становиться причиной изменения скорости биотрансформации (замедление или ускорение) ЛС.

Различия в скорости биотрансформации ЛС позволяют выделить группы людей, различающихся по активности того или иного фермента биотрансформации.

«Экстенсивные» метаболизаторы — лица с «нормальной» скоростью биотрансформации определенных ЛС. К «экстенсивным» метаболизаторам относится большинство людей.

«Медленные» метаболизаторы — лица со сниженной скоростью биотрансформации определенных ЛС. При этом, у медленных метаболизаторов препарат накапливается в организме в высоких концентрациях, что приводит к появлению выраженных нежелательных реакций, вплоть до интоксикации.

«Быстрые» метаболизаторы — лица с повышенной скоростью биотрансформации определенных ЛС. Следствием этого становится недостаточная для достижения терапевтического эффекта концентрация ЛС в крови.

Генетические факторы, влияющие на ФД ЛС

Причиной изменения фармакодинамики ЛС могут быть мутации в генах белков, выполняющих функцию фармакологических мишеней для ЛС (рецепторы, ферменты, ионные каналы). Например, при мутации β_2 -адренорецептора отсутствует бронхолитический эффект при приеме короткодействующих β_2 -адреномиметиков (сальбутамол), что обусловлено снижением плотности β_2 -адренорецепторов в бронхах на фоне назначения этих ЛС.

Идиосинкразия — генетически обусловленная атипичная реакция на лекарство, возникающая уже при первом введении ЛВ в организм (ферментопатия). При генетически обусловленном отсутствии псевдохолинэстеразы плазмы крови, миорелаксант суксаметоний (дитилин), в норме действующий в течение 3–5 мин, в случае идеосинкразии действует значительно дольше (3–5 ч). Недостаточность глюкозо-6-фосфатдегидрогеназы сопровождается снижением активности ряда восстанавливающих ферментов (глутатионредуктазы и др.). Попадание лекарств-окислителей (сульфаниламидов, нитрофуранов, противомаларийных 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 ЛС, используемых в основном в анестезиологической практике. Возникает злокачественная гипертермия, которая может привести к гибели пациента.

1.5. Разделы фармакологии

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

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

- педиатрическая фармакология изучает действие ЛС на детский организм;
- гериатрическая фармакология изучает действие ЛС на старческий организм;
- патофармакология изучает действие ЛС на фоне различных болезней;
- фармакогенетика изучает влияние генетических факторов на действие ЛС;
- хронофармакология изучает действие ЛС 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.

2. ФАРМАКОКИНЕТИКА ЛЕКАРСТВЕННЫХ СРЕДСТВ

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

2.1. Пути введения лекарственных средств. Главная количественная характеристика путей введения

ЛВ вводят в организм человека различными путями. Практическому врачу дается полное право вводить в организм ЛВ 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 ЛВ (растворимость, скорость развития эффекта, продолжительность действия).

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;
- внутримышечный;
- внутривенный;
- внутриартериальный;
- 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 ЛС проходит следующие этапы: ротовая полость → пищевод → желудок → тонкая кишка → толстая кишка → прямая кишка.

Всасывание ряда ЛС происходит частично из желудка (слабые электролиты, имеющие кислый характер — ацетилсалициловая кислота, барбитураты, ибупрофен 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 ЛС 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 ЛС, 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, их производные (метилтестостерон, прегнин) и другие ЛС, 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 происходит 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 ЛВ. Преимущество — ЛВ не подвергается действию желудочного сока. Но данный путь введения технически сложен и применяется редко.

Ректально (лат. per rectum) ЛВ назначают в виде свечей, растворов в клизмах (V — не более 50–100 мл + раствор должен быть подогрет до 37–38 °С, так как в противном случае может возникнуть рефлекс на опорожнение). Лечебный эффект при данном пути введения развивается через 5–15 мин. Путь ЛВ: прямая кишка → нижние и средние геморроидальные вены (около 50 % ЛВ) → нижняя полая вена → большой круг кровообращения → органы и ткани (лечебный эффект).

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

Преимущества ректального пути введения:

- ЛВ не подвергается воздействию соков пищеварительного тракта;
- не раздражает слизистую желудка;

- ЛВ 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 ЛС 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 ЛС в системный кровоток по сравнению с пероральным (10–15 мин);
- можно использовать ЛС белковой и пептидной природы;
- возможно создание депо ЛВ, обеспечивающее длительное лечебное воздействие (например, «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 ЛС. 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:

- ЛС 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 ЛС 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 ЛС при развитии нежелательных реакций и осуществить точное дозирование ЛС. Внутривенный путь введения незаменим в экстренных ситуациях, когда жизни пациента угрожает опасность. Из периферических вен для введения ЛС наиболее часто используют локтевую вену (солидный диаметр, расположена поверхностно).

Достоинства способа:

- непосредственное поступление ЛВ 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 ЛС в каком-либо органе и избежания системного действия ЛС. 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).

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 ЛС 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.

ЛВ, растворимые в воде, и суспензии 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 последнее время стали использовать ТТС. Они представляют собой форму введения липофильных лекарственных средств в большой круг кровообращения через неповрежденный кожный покров по заданной программе. Лекарственное средство находится в резервуаре в форме суспензии или геля, скорость всасывания регулируется проницаемостью мембраны из

микропористого полимера или диффузией из полимерной матрицы. Количество поступающего в организм активного вещества можно регулировать площадью и конструкцией наклеиваемой системы, эффективность действия повышается за счет равномерного поступления дозы в кровотоки, побочные эффекты снижаются. После удаления ТТС всасывание лекарственного средства прекращается через 20–30 с.

В состав ТТС вводят ЛС для профилактики или длительного лечения хронических заболеваний, средства заместительной терапии. Все лекарственные средства в ТТС должны оказывать действие в малых дозах, не вызывать раздражения и воспаления кожи. В настоящее время в медицинской практике применяют ТТС, содержащие скополамин (профилактика укачивания), нитроглицерин (лечение стенокардии), никотин (лечение никотиновой зависимости), фентанил (обезболивание у онкологических пациентов), 17-р-эстрадиол (в период менопаузы у женщин).

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 ЛС очень высока. Ингаляторно не применяют ЛС, обладающие раздражающими свойствами. Нужно помнить, что при ингаляциях ингаляционные ЛВ 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** — клинико-фармакологический термин, обозначающий часть АС, достигающую системного кровотока в активной форме. Выражается в процентах.

Некоторые АС, 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 это же АС вводят внутривенно, то в системный кровоток попадает 100 % (биодоступность 100 %) АС и его эффект выше.

Для суждения о биодоступности обычно сравнивают площадь под кривой (Area under curve или **AUC**) при данном пути введения и площадь 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).

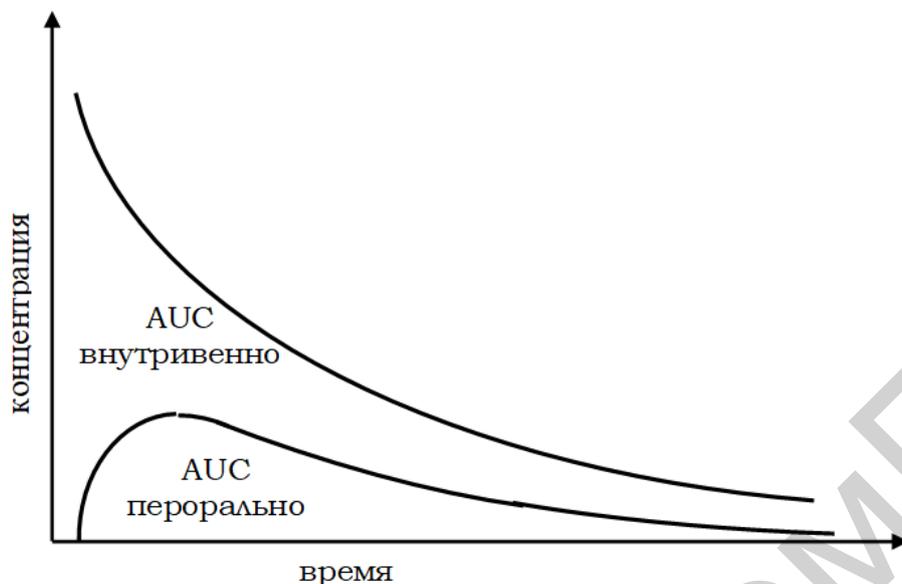


Рисунок 1 — Площадь под кривой

2.2. Механизмы всасывания лекарственных веществ

Всасывание (абсорбция) — это перенос ЛВ 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 ЛВ 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).

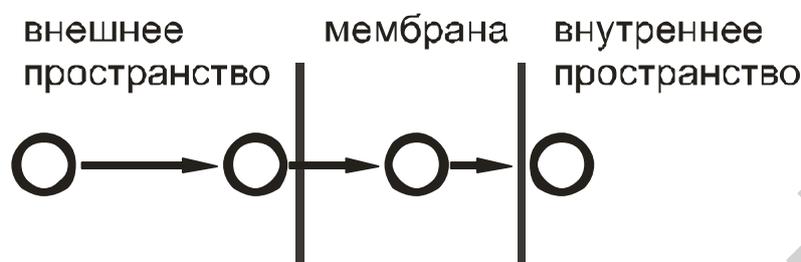


Рисунок 2 — Пассивная диффузия

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 уравнению Гендерсона — Хассельбаха.

Для слабых кислот:

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

для слабых оснований:

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

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

Пример 1

Рассчитать всасываемость атропина (pKa 9,7) в желудке (pH 2,7). Атропин — это слабое основание.

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

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

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

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

Пример 2

Определить, будет ли атропин (pKa 9,7) выводиться с «кислой» мочой (pH 6,7). Атропин — слабое основание.

1) $\lg \frac{\text{ионизированная форма}}{\text{неионизированная форма}} = 9,7 - 6,7 ;$

2) $\lg \frac{\text{ионизированная форма}}{\text{неионизированная форма}} = 3 ;$

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

Отсюда следует, что ионизированных молекул атропина в этих условиях больше, чем неионизированных, следовательно, он будет плохо реабсорбироваться и хорошо выводиться с «кислой» мочой.

При передозировке атропина 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, ацетилсалициловая кислота, некоторые ионы).

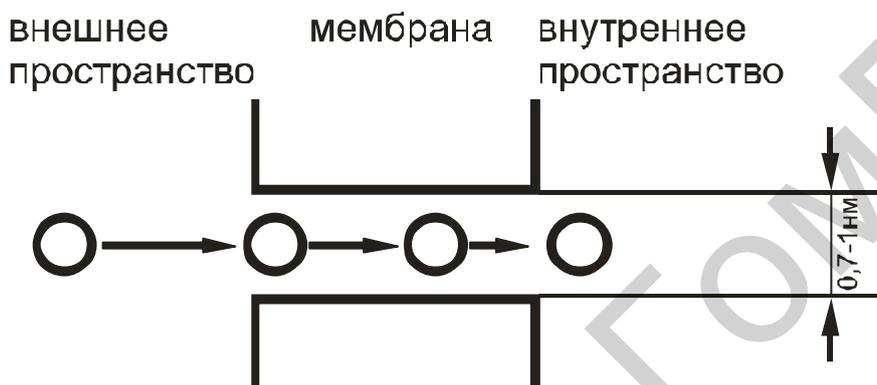


Рисунок 3 — Фильтрация

Активный транспорт — это транспорт АС 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 АС, проникающие через клеточные мембраны посредством активного транспорта, близки по своей химической структуре к естественным для организма веществам (например, некоторые цитостатики — аналоги пуринов и пиримидинов).

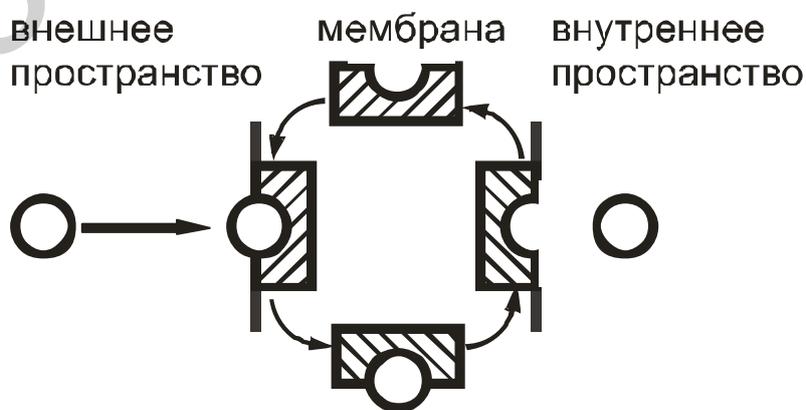


Рисунок 4 — Активный транспорт

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). АВ, 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).

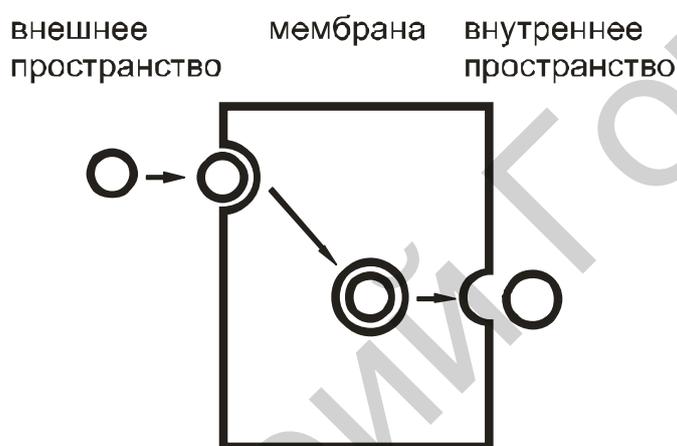


Рисунок 5 — Пиноцитоз

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.

2.3. Распределение лекарственных веществ в организме

Распределение — это переход лекарства из системного кровотока в органы и ткани организма. Большинство ЛС рас-

пределяется 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.* ЛС, 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 ЛС 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.

ГЭБ относится к числу сложнейших в анатомическом и функциональном отношениях. 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 ЛС, 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 ЛВ, находящейся в плазме крови. Для липофильных соединений, легко проникающих через тканевые барьеры и имеющих широкое распределение, характерно высокое значение V_d . Если ЛВ в основном циркулирует в крови, V_d имеет низкие величины. Данный параметр важен для рационального дозирования ЛВ.

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

$V_d = 15$ л означает, что ЛВ 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 ЛВ распределено во внеклеточной и внутриклеточной жидкости.

$V_d = 400-600-1000$ л означает, что ЛВ 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.

2.4. 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 ЛС 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 неизмененном виде.

Выделяют 2 основных вида превращения ЛС (таблица 1):

1. Метаболическая трансформация (реакции I фазы, не-синтетические 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 ЛС. 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).



б) Ацетилирование (присоединение остатка уксусной кислоты)

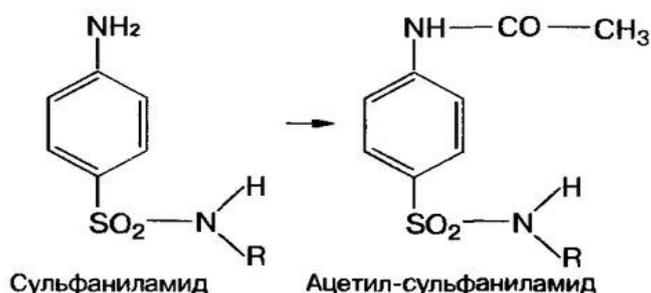


Таблица 1 — Примеры биотрансформации ЛВ в организме

Метаболическая трансформация	Конъюгация
<p>— окисление</p> <p>Пропроналол Варфарин Морфин Фенобарбитал</p> <p>— восстановление</p> <p>Преднизолон Налоксон Левомецетин</p> <p>— гидролиз</p> <p>Новокаин Ацетилсалициловая кислота Лидокаин Атропин</p>	<p>— метилирование</p> <p>Катехоламины</p> <p>— ацетилирование</p> <p>Сульфаниламиды</p> <p>— сульфатирование</p> <p>Левомецетин</p> <p>— с глюкуроновой кислотой (глюкуроконъюгация — наиболее частая из реакций конъюгации)</p> <p>Оксазепам Налорфин Салициловая кислота</p>

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).

Большое значение в реакциях биотрансформации имеют микросомальные ферменты (в основном изоферменты цито-

хрома Р-450). Известны ЛВ, **индуцирующие микросомальные ферменты** печени, например, фенобарбитал, рифампицин, этанол, никотин. Индукция синтеза микросомальных ферментов при применении указанных лекарственных веществ развивается постепенно (примерно в течение 2 нед.). При одновременном назначении с ними других ЛВ (например, глюкокортикоидов, противозачаточных средств для приема внутрь) действие последних может ослабляться.

Некоторые ЛВ (циметидин, хлорамфеникол и др.) **ингибируют активность микросомальных ферментов** печени и поэтому могут усиливать действие других ЛВ. Например, противогрибковые средства группы азолов (флуконазол, итраконазол, кетоконазол), фторхинолоны (ципрофлоксацин, норфлоксацин, офлоксацин) и др.

2.5. Выведение (экскреция) лекарственных веществ из организма

ЛВ 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 ЛС, 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 ЛС зависит от рН мочи (в норме колеблется от 4 до 8). Отсюда создается реальная возможность корректировать скорость экскреции ЛС 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 ЛС, являющихся слабыми кислотами. При отравлении ЛВ, являющимися слабыми основаниями, мочу «подкисляют» назначением хлорида аммония, аскорбиновой кислоты.

Канальцевая секреция представляет собой активный энергозависимый процесс переноса ЛВ 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 ЛС и их метаболитов резко страдает у больных с недостаточностью функции почек. В подобных условиях ЛС 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 элиминирует 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 неизмененном виде (тетрациклин, эритромицин), что приводит к резкому увеличению их концентрации в желчи и реализации местного антимикробного действия.

Выведение ЛС **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 ЛС.

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

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

$$Cl = V_d \times K_{el} \quad (\text{мл/мин; л/ч}),$$

где V_d — объем распределения;

K_{el} — константа элиминации.

Для большинства ЛС 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 — концентрация, которая устанавливается в крови при поступлении ЛС в организм с определенной скоростью (ЛС вводится с той же скоростью, что и элиминируется). Клиническое значение — определение необходимой дозы лекарственного вещества.

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

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

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

Константа элиминации (K_{el}) отражает скорость исчезновения ЛВ из организма вследствие метаболизма и выведения (уменьшение концентрации ЛВ в крови за единицу времени, час⁻¹, мин⁻¹). Клиническое значение — определение поддерживающей дозы ЛВ и кратности введения.

3. ФАРМАКОДИНАМИКА ЛЕКАРСТВЕННЫХ СРЕДСТВ

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

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

3.1. Механизмы действия лекарственных средств

Механизмы действия ЛС — 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 ЛВ 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, 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 хими-

ческое 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 средства, 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 средства, 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: N_1 -холинорецепторы нервного типа, N_2 -холинорецепторы мышечного типа, ГАМК-рецепторы;
 - рецепторы, связанные с G-белком: α - и β -адренорецепторы, M_3 -холинорецепторы;
 - рецепторы интегративного типа: NO-рецептор.
2. Внутриклеточные рецепторы:
- цитозольные.
 - митохондриальные.
 - ядерные.

Рецепторы плазматических мембран

Рецепторы канального типа

N_1 -холинорецептор нервного типа (ЦНС, вегетативные ганглии, синокаротидная зона, хромоаффинная ткань надпочечников). После связывания ацетилхолина (АХ) с N_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 электроразвисимые Na^+ -каналы. Возникает нервный импульс в постганглионарном волокне (рисунок 6).

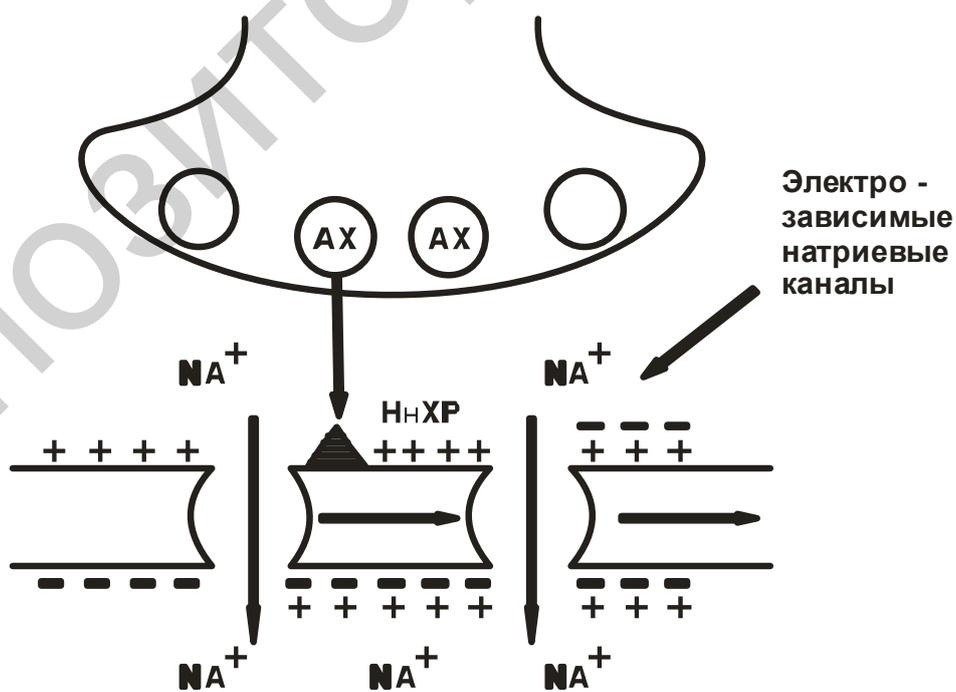


Рисунок 6 — N_1 -холинорецептор

H_m-холинорецептор мышечного типа (мембраны клеток скелетной мускулатуры). Начальные процессы схожи, но открываются электроразвешиваемые Ca²⁺-каналы. Внутрь мышечного волокна поступают ионы Ca²⁺, происходит высвобождение Ca²⁺ из саркоплазматического ретикулума. Уровень Ca²⁺ повышается, что индуцирует сокращение мышц (рисунок 7).

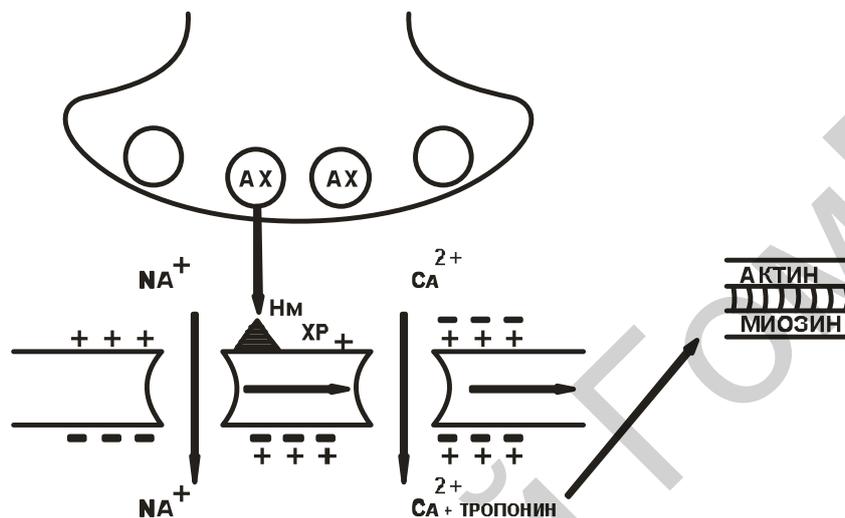


Рисунок 7 — H_m-холинорецептор

ГАМК-рецепторы. Это рецепторы к гамма-аминомасляной 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

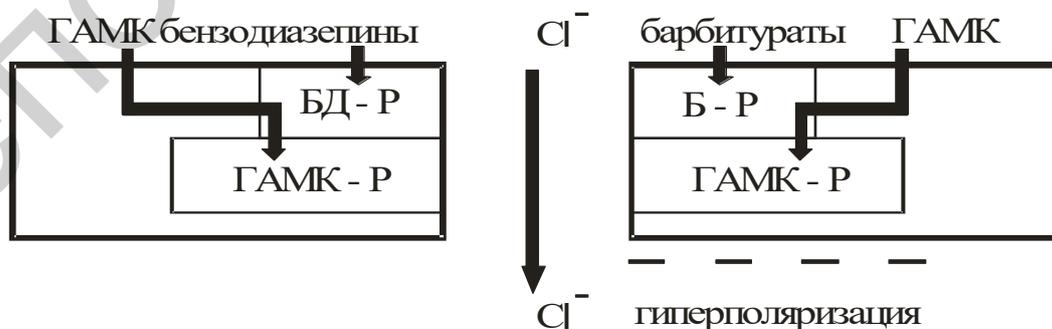


Рисунок 8 — ГАМК-рецептор:
ГАМК-Р — ГАМК-рецептор; БД-Р — бензодиазепиновый рецептор;
Б-Р — барбитуратовый рецептор

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. G-белки регулируют активность специфических эффекторов (мессенджеров, вторичных посредников). Этими мессенджерами могут быть ферменты (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 (фосфатидинозитолдифосфата) на ИТФ (инозитолтрифосфат) и ДАГ (диацилглицерол). ИТФ, поступая в цитоплазму ГМК, высвобождает Ca^{2+} из кавелл. ИТФ, поступая в цитоплазму ГМК, высвобождает Ca^{2+} из кавелл.

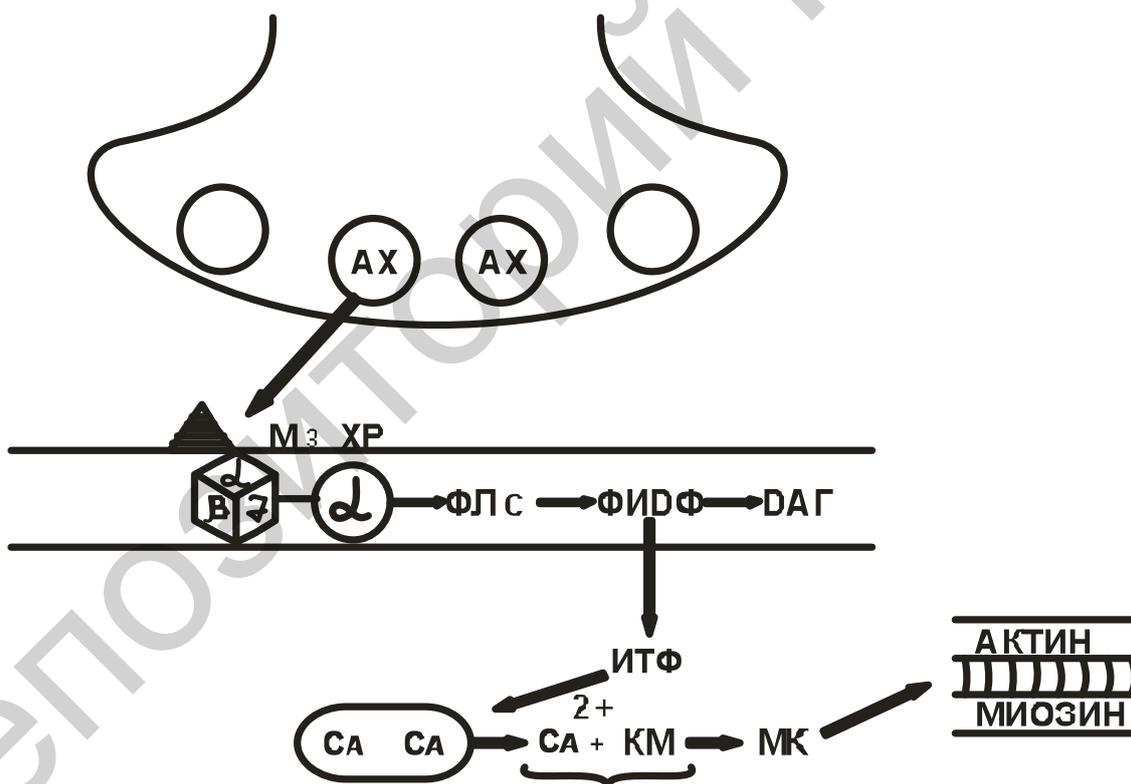


Рисунок 9 — *M₃-холинорецептор*

Ca^{2+} 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).

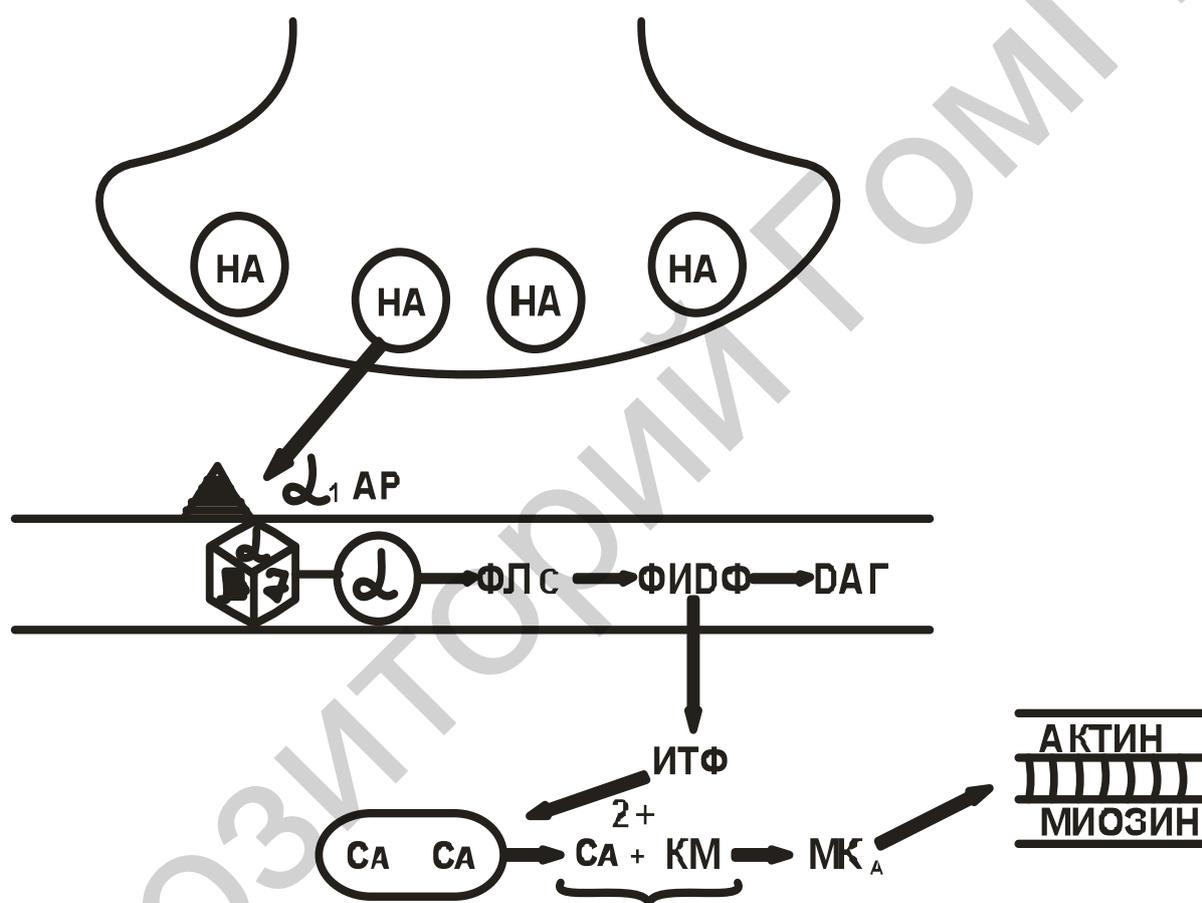


Рисунок 10 — α_1 -адренорецептор

β_1 -рецептор (рисунок 11). Норадреналин → активирует β_1 -AP → 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 Ca^{2+} через каналы и повышение концентрации Ca^{2+} в клетке → увеличение силы сокращений сердца.

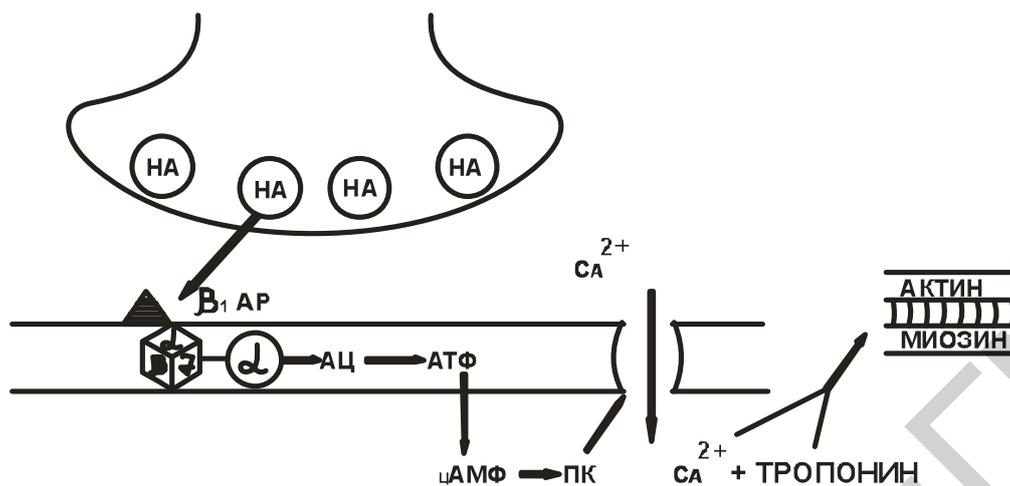


Рисунок 11 — β_1 -рецептор

β_2 -рецептор (рисунок 12). $HA \rightarrow \beta_2\text{-AP} \rightarrow$ 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 пре-синаптической мембраны. Выброс НА при этом уменьшается.

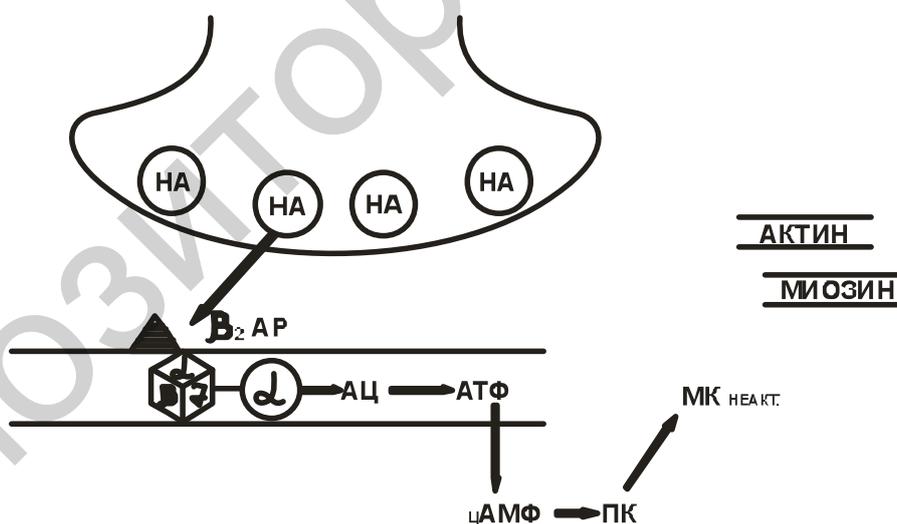


Рисунок 12 — β_2 -рецептор

Рецепторы интегративного типа

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

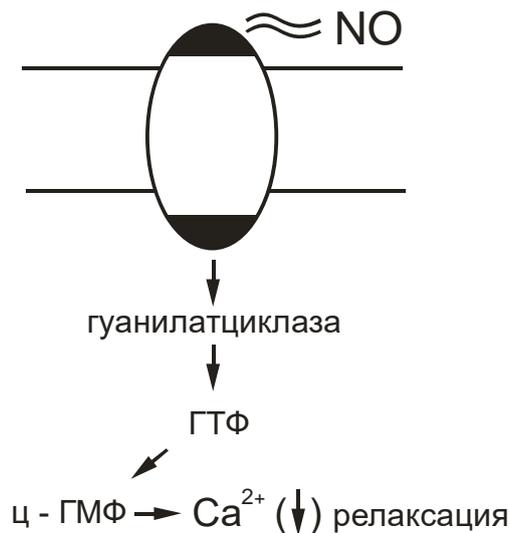


Рисунок 13 — Рецептор интегративного типа

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).

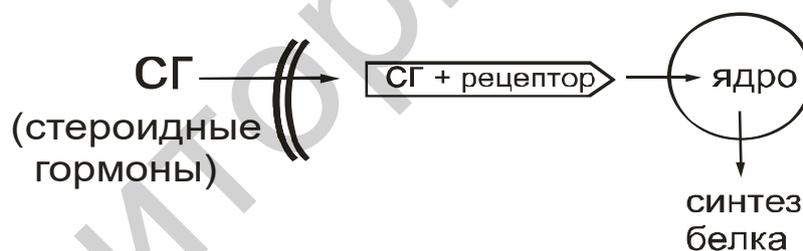


Рисунок 14 — Цитозольный рецептор

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.

3.2. Конечные фармакологические эффекты (по Н. В. 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. *Тонизирование* — усиление сниженной функции до нормы (использование β_1 -адреномиметиков при сердечной недостаточности).

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

3. *Успокоение* — снижение до нормы повышенной функции органа (использование седативных, жаропонижающих, гипотензивных, противокашлевых ЛС).

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

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

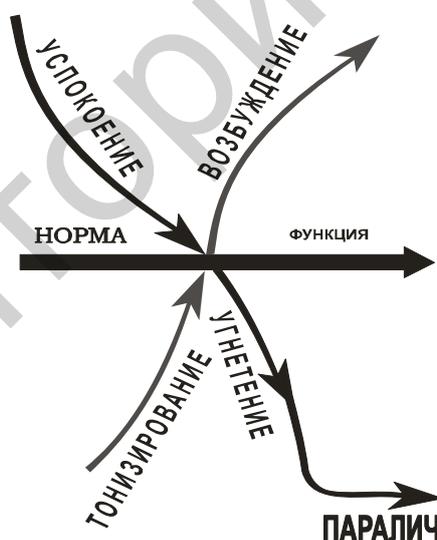


Рисунок 15 — Конечные фармакологические эффекты

3.3. Виды действия лекарственных веществ

1. Главное, побочное.

Главное действие — это то, которое лежит в основе лечебного или профилактического назначения ЛС. *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 ЛС) 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.

1. Прямое, опосредованное (косвенное).

Прямое действие подразумевает, что лечебный эффект обусловлен непосредственным взаимодействием ЛС с биосубстратом больного органа и прямо ведет к определенным сдвигам. Если же функция органа (системы) изменяется вторично в результате прямого влияния ЛС 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.

2. Избирательное, неизбирательное.

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

3. Местное, резорбтивное.

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

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

4. ФАКТОРЫ, ВЛИЯЮЩИЕ НА ФАРМАКОКИНЕТИКУ И ФАРМАКОДИНАМИКУ

1. 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 ЛС, угнетающих ЦНС);
- парциальное давление O_2 (вызываемая эпинефрином (адреналином) тахикардия лучше переносится при высоком парциальном давлении O_2).

2. Свойства лекарственных средств:

- растворимость (растворимый $CaCO_3$ ядовит, а нерастворимый $CaSO_4$ не ядовит);
- радикалы (замещение CH_3 -группы при атоме азота в молекуле морфина на $-CH_2-CH=CH_2$ -группу (налуксон) приводит к появлению у ЛВ антагонистических к морфину свойств);
- изомерия (левоповорачивающий изомер пропранолола (анаприлина) в 40–60 раз более сильнодействующий, чем правоповорачивающий);
- полярность (полярные молекулы обычно плохо растворимы в липидах мембран, поэтому плохо всасываются и плохо проникают через мембраны клеток).

3. Поступление ЛС в организм:

- лекарственная форма (ЛС в жидкой форме обладает большей биодоступностью, эффект начинается быстрее и 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 ЛС (возможно ослабление, суммирование, усиление действия комбинируемых ЛС, а иногда усиление одних и ослабление других эффектов ЛС);
- длительность введения (при длительном применении барбитуратов их эффект снижается, так как ускоряется их метаболизм в печени).

II. Внутренние факторы

1. Биологические особенности организма:

- 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 пожилого возраста метаболизм ЛС снижен, с возрастом снижается также функция почек);
- пол (элиминация многих ЛВ у мужчин происходит быстрее, чем у женщин, так как считается, что мужские половые гормоны активируют ферменты печени);
- генотип (у людей с дефектной (малоактивной) псевдохоллинэстеразой 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 ЛВ (фенобарбитал и др.) кумулируются в большей степени, чем у худощавых).

2. Физиологические особенности организма:

- питание (продукты питания могут оказывать значительное влияние на фармакокинетику препарата, чаще всего замедляют и уменьшают всасывание ЛС);
- беременность (многие ЛС, 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 ЛВ возбуждающего действия);
- циркадные ритмы (сульфаниламиды медленнее выводятся почками ночью, когда снижается рН мочи).

3. Патологические состояния организма:

- заболевания (у больных с циррозом печени такие ЛС, как барбитураты и аминазин, могут вызывать необычно длительный эффект);
- алкоголизм (спирт этиловый усиливает действие на ЦНС анксиолитиков, противосудорожных средств и антидепрессантов);

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

4.1. Принципы дозирования лекарственных средств

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 ЛС 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 ЛС в процессе элиминации (например, дигитализация).
5. Ударная доза — доза, позволяющая создать оптимальные концентрации ЛС, 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, ЛС 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).

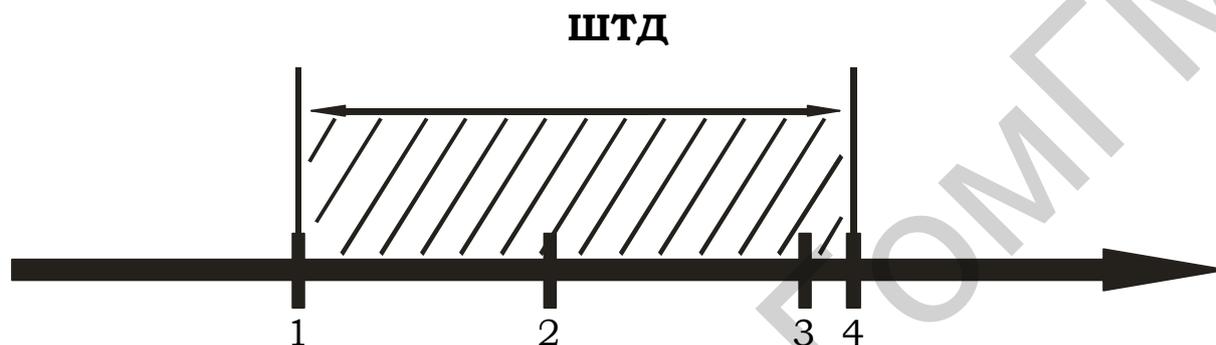


Рисунок 16 — Широта терапевтического действия
1 — минимальная терапевтическая доза;
2 — средняя терапевтическая доза; 3 — максимальная
терапевтическая доза; 4 — минимальная токсическая доза

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 пожилого 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 васкуляризованы (поэтому ЛС всасываются лучше, чем у взрослых);
- ГЭБ более проницаем (это создает сравнительно большие концентрации ЛС 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 ФД и ФК ЛС у детей и взрослых простое пропорциональное возрасту уменьшение дозы взрослых при расчете дозы ЛС для ребенка недопустимо, т. к. может привести к непредсказуемым последствиям.

Физиологические особенности людей пожилого 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 ЛС.

4.2. Побочные (нежелательные) эффекты лекарственных средств

Под **нежелательными эффектами** понимают любые реакции на ЛС, вредные для организма, возникающие при их использовании для лечения, диагностики или профилактике заболеваний в терапевтических дозах. Нежелательные реакции встречаются от 1 до 30 % случаев применения ЛС в клинической практике. Есть ЛС, при применении которых весьма часто возникают нежелательные реакции. К ним относят антибиотики, глюкокортикоиды, НПВС, противосудорожные, противоопухолевые и другие ЛС. Нежелательные эффекты ЛС можно разделить на несколько групп.

Программа ВОЗ по международному мониторингу лекарств выделяет 4 типа нежелательных реакций (НЛР): А, В, С, D (таблица 2).

Таблица 2 — Типы нежелательных реакций

Тип реакции	Характеристика	Примеры
Тип А	Частые Связаны с фармакологическим действием ЛВ Предсказуемые Низкая смертность	Токсичность дигоксина Резорбтивные эффекты местных анестетиков Гепатотоксичность (высоких доз парацетамола) Гематотоксичность Кардиотоксичность Суперинфекции Нефротоксичность аминогликозидов Ототоксичность
Тип В	Нечастые Не связаны с фармакологическим действием ЛВ Непредсказуемые Высокая смертность	Аллергические реакции Псевдоаллергические реакции Идиосинкразия
Тип С	Нечастые Развиваются при длительном приеме ЛВ	Толерантность (привыкание) Кумуляция Зависимость Синдром отмены
Тип D	Нечастые Отсроченные эффекты	Мутагенное действие Канцерогенез

4.3. Профилактика побочного действия лекарственных средств

Необходимо учитывать:

- фармакологическую группу — можно предсказать побочное действие
- специфичность ЛС — например, СПВС преднизолон более ценный стероид, чем кортизон, так как при одинаковом противовоспалительном эффекте он меньше задерживает ионы Na⁺;
 - возраст;
 - метаболизирующую функцию печени — например, токсическое действие изониазида более выражено у «медленных ацетиляторов»;

- выделительную функцию почек — например, при хронической почечной недостаточности лекарственные средства плохо удаляются и плохо связываются с белками из-за гипоальбуминемии. Увеличивается количество несвязанного, фармакологически активного ЛС;

- сопутствующие заболевания — например, НПВС могут обострить язву желудка;

- образ жизни — например, при физической нагрузке усиливается элиминация лекарственных средств

- лекарственную аллергию — нежелательную реакцию на ЛС (антиген), обусловленную выработкой антител.

Аллергические реакции на ЛС 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.

Профилактика лекарственной аллергии:

- избегать длительного назначения ЛС или близких по строению и действию аналогов;

- тщательно контролировать прием ЛС больными, предрасположенными к лекарственной аллергии (бронхиальная астма, экзема, экссудативный диатез, нейродермит).

Лечение лекарственной аллергии:

- отмена ЛС;
- назначение стабилизаторов мембран тучных клеток (*кромолин*);

- использование блокаторов H₁-рецепторов (*дифенгидрамин*);

- проведение симптоматической (противошоковой) терапии (*эпинефрин*);

- применение лекарственных средств, уменьшающих повреждение тканей (например, *преднизолон*).

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, нетотягощенного аллергического анамнеза. Псевдоаллергические реакции могут быть вызваны ампициллином, йодсодер-

жащими 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.

Психическая и физическая зависимость (наркомания). Развитие наркомании вызывают такие ЛС, как алкалоиды опия (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 уменьшая их активность. В результате отмены анальгетиков возникает недостаточность и вводимого ранее анальгетика, и эндогенного пептида. Развивается синдром отмены.

Суперинфекции, вызываемые ЛС, представляют собой возникновение дополнительной инфекции при лечении инфекции.

Разновидности суперинфекций: дисбактериоз (вызывают бактерии); кандидамикоз (вызывают грибы).

Причина суперинфекций — подавление антибиотиками широкого спектра (например, цефалоспоридами) нормальной флоры (например, в ЖКТ), которая сдерживала размножение патогенной, выделяя антибиотики.

Лечение суперинфекций:

- идентификация микроорганизма, вызвавшего суперинфекцию;

- установление его чувствительности к химиотерапевтическим лекарственным средствам;
- назначение высокоэффективных антибиотиков (при дисбактериозе) или противогрибковых лекарственных средств (при кандидамикозе).

Профилактика суперинфекций заключается в избегании необоснованного назначения антибиотиков широкого спектра действия (особенно цефалоспоринов III поколения).

4.4. Отрицательное влияние лекарственных средств 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 ЛС 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 ЛС, 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 антигипертензивных средств сопровождается развитием зоба. Перечисленные токсичные реакции могут быть причиной тяжелой патологии плода и новорожденного и повышения перинатальной смертности детей.

4.5. 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*) при повторных введениях ЛС. Вероятность *материальной* кумуляции тем выше, чем медленнее ЛС инактивируется в организме и чем прочнее оно 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 ЛС при длительном приеме. Толерантность может иметь разные причины и обычно развивается параллельно ко всем представителям дан-

ной фармакологической группы. Она может быть следствием следующих реакций:

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

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

Попытки преодолеть привыкание простым увеличением дозировки того же самого ЛС малорезультативны и чреватые 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 ЛС.

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

- после прекращения обычной патогенетической фармако-терапии (например, обострение ишемической болезни сердца — 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 растормаживании 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 ЛС.

Лекарственная зависимость (см. тему «Побочные эффекты ЛВ»).

4.6. Взаимодействие лекарственных средств

Одновременное назначение больному нескольких ЛС 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 обоснованно используется большое число ЛС, называют **полипрагмазией**.

Если в организм поступает одно ЛС, то о его судьбе (ФК) и о его эффектах (ФД) можно сделать вывод примерно в 90–95 % случаев; если два ЛС — лишь в 50 % случаев, а если в организм поступает более трех ЛС — до 10 %. К этому следует добавить, что и риск возникновения нежелательных реакций при совместном применении ЛС 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* ЛС.

Например, пенициллины оказывают бактерицидное действие на делящиеся микроорганизмы, а тетрациклины нарушают синтез белков и подавляют деление 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 дипрозина или аскорбиновой кислоты, так как в кислой среде действующее начало эуфиллина — теофиллин — 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 ЛС, 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 ЛС-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 ацетилсалициловой кислоты).

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 ЛС — 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.

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 ЛВ 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 ЛС при их совместном применении. Выделяют следующие виды синергизма:

- суммированный — простое сложение эффектов двух или более ЛС, например, совместное назначение двух средств для наркоза (галотана и закиси азота) приводит к суммации их 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 ЛС (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 ЛС получать фармакологический эффект без побочных реакций, сопутствующих применению более высоких доз ЛС.

Антагонизм — это противоположное действие одновременно применяемых ЛС, когда их общий фармакологический

эффект в организме меньше суммы эффектов отдельных ЛС. Существуют следующие виды антагонизма:

- физический, основанный на физическом взаимодействии ЛВ (например, активированный уголь адсорбирует одновременно принятые ЛС);

- химический, основанный на химическом взаимодействии ЛС (например, при повышенной кислотности нейтрализация HCl в желудке антацидными ЛС);

- конкурентный антагонизм наблюдается, когда ЛВ схожи по строению и конкурируют за один и тот же рецептор (например М-холино-блокатор атропин и М-холиномиметик пилокарпин конкурируют за связь с М-холинорецепторами и оказывают противоположные эффекты);

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

ЛИТЕРАТУРА

1. *Вдовиченко, В. П.* Фармакология и фармакотерапия: справочник / В. П. Вдовиченко. — Минск: БОФО, 2018. — 920 с.
2. Венгеровский, А. И. Фармакология. Курс лекций: учеб. пособие / А. И. Венгеровский. — 4-е изд., перераб. и доп. — М.: ГЭОТАР-Медиа, 2015. — 736 с.
3. *Воронов, Г. Г.* Клиническая фармакология: учеб. пособие / Г. Г. Воронов, А. Г. Захаренко. — Минск: Выш. шк., 2001. — 238 с.
4. *Годован, В. В.* Фармакология в рисунках и схемах / В. В. Годован. — Винница: Нова Книга, 2017. — 461 с.
5. *Катцунг, Б. Г.* Базисная и клиническая фармакология: практ. рук-во; пер. с англ.: в 2 т. / Б. Г. Катцунг. — 2-е изд. — СПб.: Бином, 2007. — Т. 1. — 648 с. — Т. 2. — 662 с.
6. *Косарев, В. В.* Осложнения фармакотерапии: практ. рук-во / В. В. Косарев, С. А. Бабанов. — М.: ИНФРА-М, 2016. — 187 с.
7. *Кукес, В. Г.* Клиническая фармакология: учебник / под ред. В. Г. Кукеса, Д. А. Сычева. — 5-е изд., испр. и доп. — М.: ГЭОТАР-Медиа, 2015. — 1021 с.
8. *Общая фармакология: учеб.-метод. пособие / Е. И. Михайлова [и др.].* — Гомель: ГомГМУ, 2008. — 52 с.
9. *Харкевич, Д. А.* Фармакология: учебник / Д. А. Харкевич. — 12-е изд., перераб., доп. и испр. — М.: ГЭОТАР-Медиа, 2017. — 760 с.

Учебное издание

Михайлова Елена Ивановна
Сатырова Татьяна Викторовна
Бронская Галина Михайловна и др.

ОБЩАЯ ФАРМАКОЛОГИЯ

Пособие

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

Подписано в печать 12.07.2021.

Формат 60×84¹/₁₆. Бумага офсетная 80 г/м². Гарнитура «Bookman Old Style».
Усл. печ. л. 3,72. Уч.-изд. л. 4,07. Тираж 150 экз. Заказ № 287.

Издатель и полиграфическое исполнение:
учреждение образования «Гомельский государственный медицинский университет».
Свидетельство о государственной регистрации издателя,
изготовителя, распространителя печатных изданий № 1/46 от 03.10.2013.
Ул. Ланге, 5, 246000, Гомель.