I. Общая фармакология

А. ФАРМАКОКИНЕТИКА

Фармакокинетика — всасывание, распределение, депонирование, превращения и выведение лекарственных веществ.

Все эти процессы связаны с проникновением лекарственных веществ через биологические мембраны. Основные способы проникновения веществ через биологические мембраны: пассивная диффузия, фильтрация и активный транспорт.

Пассивная диффузия — проникновение веществ через мембрану в любом ее месте по градиенту концентрации (если с одной стороны мембраны концентрация вещества выше, чем с другой, вещество проникает через мембрану в сторону меньшей концентрации). Поскольку мембраны состоят в основном из липидов, путем пассивной диффузии через мембрану легко проникают липофильные неполярные вещества, т.е. вещества, хорошо растворимые в липидах и не несущие электрических зарядов. Наоборот, гидрофильные полярные вещества (вещества, хорошо растворимые в воде и имеющие электрические заряды) путем пассивной диффузии через мембрану практически не проникают.

Многие лекарственные вещества являются слабыми электролитами — слабокислыми соединениями или слабыми основаниями. В растворе часть таких веществ находится в неионизированной (неполярной) форме, а часть — в виде ионов,

несущих электрические заряды. В кислой среде увеличивается ионизация оснований, а в щелочной среде — ионизация кислых соединений. Путем пассивной диффузии через мембраны проникает неионизированная (неполярная) часть слабого электролита. Таким образом, пассивная диффузия слабых электролитов обратно пропорциональна степени их ионизации.

Фильтрация лекарственных веществ происходит в основном через межклеточные промежутки, через которые проходит вода и растворенные в ней вещества. Путем фильтрации через межклеточные промежутки проходят гидрофильные полярные вещества. Степень их фильтрации зависит от величины межклеточных промежутков.

В эндотелии сосудов периферических тканей (мышцы, подкожная клетчатка, внутренние органы) межклеточные промежутки достаточно велики, и большинство гидрофильных полярных лекарственных веществ легко проходит через них путем фильтрации. При этом вещества могут проникать из крови в ткани и из тканей в кровь по градиенту концентрации.

В эндотелии сосудов головного мозга межклеточные промежутки отсутствуют и фильтрация лекарственных веществ невозможна. Эндотелий сосудов мозга образует барьер, который препятствует проникновению гидрофильных полярных веществ из крови в мозг, — гематоэнцефалический барьер (ГЭБ). Липофильные неполярные вещества проходят через ГЭБ путем пассивной диффузии значительно легче. Однако часть липофильных соединений (например, лоперамид, паклитаксел и др.) не проникает в мозг, так как на уровне эндотелия сосудов головного мозга «выкачивается» обратно специальной транспортной системой.

В желудочно-кишечном тракте (ЖКТ) промежутки между клетками эпителия слизистой оболочки невелики и фильтрация веществ ограничена, поэтому в ЖКТ гидрофильные полярные вещества всасываются плохо; наоборот, липофильные неполярные вещества хорошо всасываются путем пассивной диффузии.

Активный транспорт — транспорт лекарственных веществ через мембраны с помощью специальных транспортных систем (обычно белковых веществ). Активный транспорт избирателен, насыщаем (т.е. имеет количественные ограничения), требует затрат энергии, может происходить против градиента концентрации. Путем активного транспорта переносятся, например, аминокислоты в ЖКТ и в головном мозге через ГЭБ.

1. ВСАСЫВАНИЕ (АБСОРБЦИЯ)

При большинстве путей введения лекарственные вещества, прежде чем они попадут в кровь, проходят процесс всасывания.

Различают энтеральные (через пищеварительный тракт) и парентеральные (помимо пищеварительного тракта) пути введения лекарственных веществ.

Энтеральные пути введения — введение веществ под язык, внутрь, ректально. При этих путях введения хорошо всасываются липофильные неполярные вещества и плохо — гидрофильные полярные соединения.

При введении веществ *под язык* (сублингвально) всасывание происходит быстро, и вещества попадают в кровь, минуя печень. Однако всасывающая поверхность невелика, поэтому таким путем можно вводить только высокоактивные вещества, назначаемые в малых дозах. Например, сублингвально применяют таблетки нитроглицерина, содержащие 0,0005 г препарата; действие наступает через 1–2 мин.

При назначении веществ *внутрь* (*per os*) лекарственные средства (таблетки, драже, микстуры и др.) проглатывают; всасывание веществ происходит в основном в тонкой кишке.

Из тонкой кишки вещества через систему воротной вены попадают в печень и только затем в общий кровоток. В печени многие вещества подвергаются превращениям (биотрансформации), в связи с чем в кровь может попасть лишь часть вводимого вещества. Количество неизмененного вещества, попавшего в общий кровоток, в процентном отношении к введенному количеству обозначают термином «биодоступность». Например, биодоступность пропранолола 30%. Это означает, что при введении внутрь в дозе 0,01 г (10 мг) только 0,003 г (3 мг) неизмененного препарата попадает в кровь.

Некоторые лекарственные средства вводят *ректально* (в прямую кишку) в виде ректальных суппозиториев (свечей) или лекарственных клизм. При этом 50% вещества после всасывания попадает в кровь, минуя печень.

Парентеральные пути введения — введение веществ, минуя пищеварительный тракт. Наиболее употребительные парентеральные пути введения: в вену, под кожу, в мышцы.

При *внутривенном* введении лекарственное вещество сразу попадает в кровь; действие вещества развивается очень быстро, обычно в течение 1–2 мин. Чтобы не создавать в крови слишком высокую концентрацию вещества, большинство лекарственных средств перед внутривенным введением разводят в 10–20 мл изотонического (0,9%) раствора натрия хлорида, изотонического (5%) раствора

декстрозы (Глюкозы♠) или в воде для инъекций и вводят медленно, в течение нескольких минут. Нередко лекарственные вещества в 250–500 мл изотонического раствора вводят в вену капельно, иногда в течение многих часов.

В вену нельзя вводить масляные растворы и взвеси (суспензии) в связи с опасностью закупорки сосудов (эмболии)! В то же время в вену иногда вводят небольшие количества гипертонических растворов (например, 10–20 мл 40% раствора декстрозы (Глюкозы♠), которые быстро разводятся кровью.

При *внутримышечном* введении (чаще всего в мышцы ягодицы) вещества могут всасываться путем пассивной диффузии и путем фильтрации (через межклеточные промежутки в эндотелии кровеносных сосудов). Таким образом, внутримышечно можно вводить и липофильные неполярные, и гидрофильные полярные соединения.

В мышцы нельзя вводить гипертонические растворы и раздражающие вещества. В то же время в мышцы вводят масляные растворы и взвеси (суспензии). При введении взвеси в мышце создается депо препарата, из которого лекарственное вещество может медленно и длительно всасываться в кровь.

При *подкожном* введении (в подкожную жировую клетчатку) вещества всасываются так же, как и при внутримышечном введении, но более медленно, так как кровоснабжение подкожной клетчатки меньше, чем кровоснабжение скелетных мышц. Под кожу иногда с осторожностью вводят масляные растворы и взвеси. Однако по сравнению с введением в мышцы масляные растворы и взвеси медленнее всасываются и могут образовывать инфильтраты.

Из других путей введения лекарственных средств в клинической практике используют *ингаляционное* введение (вдыхание газообразных веществ, паров летучих жидкостей, аэрозолей), введение веществ *под оболочки мозга*, *внутриартериальное* введение и некоторые другие.

2. РАСПРЕДЕЛЕНИЕ

При попадании в общий кровоток липофильные неполярные вещества распределяются в организме относительно равномерно, а гидрофильные полярные вещества — неравномерно. Препятствиями для распределения гидрофильных полярных веществ являются, в частности, гистогематические барьеры, т.е. барьеры, отделяющие некоторые ткани от крови. К таким барьерам относят ГЭБ, гематоофтальмический и плацентарный барьеры.

ГЭБ препятствует проникновению гидрофильных полярных веществ из крови в ткани мозга. При воспалении мозговых оболочек проницаемость ГЭБ повышается.

Гематоофтальмический барьер препятствует проникновению гидрофильных полярных веществ из крови в ткани глаз.

Плацентарный барьер во время беременности препятствует проникновению ряда веществ из организма матери в организм плода.

3. ДЕПОНИРОВАНИЕ

При распределении лекарственного вещества в организме часть вещества может накапливаться или задерживаться (депонироваться) в различных тканях. Из депо вещество высвобождается в кровь и оказывает фармакологическое действие. Липофильные вещества могут депонироваться в жировой ткани. Так, средство для внутривенного наркоза тиопентал-натрия вызывает наркоз, который продолжается в среднем 15 мин. Кратковременность действия, в частности, связана с тем, что 90% тиопентал натрия депонируется в жировой ткани. После прекращения наркоза наступает послеnаркозный сон, который продолжается 2–3 ч и связан с действием препарата, высвобождаемого из жирового депо.

Антибиотики из группы тетрациклинов на длительное время депонируются в костной ткани. Тетрациклины не рекомендуют назначать маленьким детям, так как, депонируясь в костной ткани, они могут нарушать развитие скелета.

Многие вещества депонируются в крови, связываясь с белками плазмы. В соединении с белками плазмы вещества не проявляют фармакологической активности. Однако часть вещества высвобождается из связи с белками и оказывает фармакологическое действие.

Вещества, которые более прочно связываются с белками, могут вытеснять вещества с меньшей прочностью связывания. Действие вытесненного вещества при этом усиливается, так как увеличивается концентрация в плазме крови его свободной (активной) формы. Например, сульфаниламиды или салицилаты могут таким образом усиливать действие назначаемых одновременно непрямых антикоагулянтов. При этом свертываемость крови может чрезмерно снижаться, что ведет к кровотечениям.

4. БИОТРАНСФОРМАЦИЯ

Большинство лекарственных веществ в организме подвергается превращениям (биотрансформации). Различают *метаболическую*

трансформацию (окисление, восстановление, гидролиз) и *конъюгацию* (ацетилирование, метилирование, образование соединений с глюкуроновой кислотой и др.). Соответственно продукты превращений называют метаболитами и конъюгатами. Как правило, они менее активны, чем исходные соединения, но иногда метаболиты оказываются активнее (токсичнее) исходных веществ.

Большинство лекарственных веществ подвергается биотрансформации в печени под влиянием ферментов, локализованных в эндоплазматическом ретикулуме клеток печени и называемых *микросомальными ферментами.*

Эти ферменты действуют на липофильные неполярные вещества, превращая их в гидрофильные полярные соединения, которые легче выводятся из организма. Активность микросомальных ферментов зависит от пола, возраста, заболеваний печени, действия некоторых лекарственных средств. Так, у мужчин активность микросомальных ферментов несколько выше, чем у женщин (синтез этих ферментов стимулируется мужскими половыми гормонами). Поэтому мужчины более устойчивы к действию многих химических веществ.

У новорожденных система микросомальных ферментов несовершенна, поэтому ряд лекарственных веществ (например, хлорамфеникол) в первые недели жизни назначать не рекомендуют в связи с их выраженным токсическим действием.

Активность микросомальных ферментов печени снижается в пожилом возрасте, поэтому многие лекарственные препараты лицам старше 60 лет назначают в меньших дозах по сравнению с лицами среднего возраста.

При заболеваниях печени активность микросомальных ферментов может снижаться, в связи с этим замедляется биотрансформация лекарственных средств, усиливается и удлиняется их действие.

Известны лекарственные вещества, повышающие активность микросомальных ферментов печени (например, фенобарбитал, гризеофульвин и рифампицин). При одновременном назначении с ними других препаратов (например, глюкокортикоидов, противозачаточных средств для приема внутрь) действие последних может ослабляться.

Некоторые лекарственные вещества (циметидин, хлорамфеникол и др.) снижают активность микросомальных ферментов печени и поэтому могут усиливать действие других препаратов.

5. ВЫВЕДЕНИЕ

Большинство лекарственных веществ выводится из организма через почки в неизмененном виде или в виде продуктов биотрансформации. В почечные канальца вещества поступают при фильтрации плазмы крови в почечных клубочках; многие вещества секретируются в просвет проксимальных канальцев. Липофильные неполярные вещества в канальцах подвергаются обратному всасыванию (реабсорбции) путем пассивной диффузии, а гидрофильные полярные соединения мало реабсорбируются и выводятся почками.

Выведение (экскреция) слабых электролитов прямо пропорционально их ионизации (ионизированные соединения мало реабсорбируются). Поэтому для ускоренного выведения кислых соединений (например, производных барбитуровой кислоты, салицилатов) реакцию мочи следует изменять в щелочную сторону, а для выведения оснований — в кислую.

Кроме того, лекарственные вещества могут выделяться через ЖКТ (выделение с желчью), с секретами потовых, слюнных, бронхиальных и других желез. Летучие лекарственные вещества выделяются из организма через легкие с выдыхаемым воздухом.

У женщин в период кормления лекарственные вещества могут выделяться молочными железами и с молоком попадать в организм ребенка. Поэтому кормящим матерям не следует назначать лекарства, которые могут неблагоприятно воздействовать на ребенка.

Биотрансформацию и экскрецию лекарственных веществ объединяют термином «элиминация». Время, за которое концентрация вещества в плазме крови снижается наполовину, обозначают термином «период полуэлиминации» ($t_{1/2}$).

Б. ФАРМАКОДИНАМИКА

Фармакодинамика — фармакологические эффекты, механизмы действия, локализация действия, виды действия лекарственных веществ.

Фармакологические эффекты лекарственного вещества — изменения в деятельности органов, систем организма, которые вызывает данное вещество (например, усиление сокращений сердца, снижение артериального давления, стимуляция умственной деятельности, устранение страха и напряженности и т.п.). Как правило, каждое вещество вызывает ряд характерных для него фармакологических эффектов. В каждом конкретном случае используют лишь определенные эффекты лекарственного средства, которые определяют как основные эффекты. Остальные (неиспользуемые, нежелательные) фармакологические эффекты называют побочными эффектами.

Механизмы действия лекарственных веществ — способы, которыми вещества вызывают фармакологические эффекты. К основным вариантам механизмов действия относят действие на специфические рецепторы, ферменты, ионные каналы, транспортные системы.

Большинство лекарственных веществ действует на специфические рецепторы. Эти рецепторы представлены чаще всего функционально активными белковыми молекулами; взаимодействие с ними дает начало биохимическим реакциям, которые ведут к возникновению фармакологических эффектов. Примерами специфических рецепторов могут быть холинорецепторы, адренорецепторы, опиоидные рецепторы и др. Вещества, стимулирующие специфические рецепторы, называют агонистами, а вещества, которые блокируют эти рецепторы, — антагонистами.

Примером влияния веществ на ферменты может быть действие антихолинэстеразных средств, которые блокируют ацетилхолинэстеразу (фермент, расщепляющий ацетилхолин) и таким образом усиливают и удлиняют действие ацетилхолина.

Известны лекарственные вещества, которые стимулируют или блокируют ионные каналы клеточных мембран, т.е. каналы, которые избирательно проводят ионы Na^+, K^+, Ca^{2+} (натриевые, калиевые, кальциевые каналы) и др. Например, местно-анестезирующие и некоторые противоаритмические вещества (хинидин, лидокаин) блокируют натриевые каналы. В медицинской практике применяют блокаторы кальциевых каналов, активаторы калиевых каналов.

Примером влияния веществ на транспортные системы может быть действие трициклических антидепрессантов, которые блокируют обратный транспорт норадреналина и серотонина через пресинаптическую мембрану из синаптической щели в пресинаптическое окончание.

Возможны и другие механизмы действия. Например, диуретик маннитол увеличивает диурез за счет повышения осмотического давления в почечных канальцах.

Механизмы действия различных лекарственных веществ изучены в разной степени. В процессе их изучения представления о механизмах действия могут не только усложняться, но и существенно меняться.

Понятие «локализация действия» означает преимущественное место (места) действия тех или иных лекарственных веществ. Например, сердечные гликозиды действуют в основном на сердце.

К понятию «виды действия» относят местное и общее (резорбтивное) действие, рефлекторное действие, основное и побочное действие, прямое и косвенное действие.

Примером местного действия может быть действие местноанестезирующих средств. Большинство лекарств оказывает общее

(резорбтивное) действие, которое обычно развивается после всасывания (резорбции) вещества в кровь и его распространения в организме.

Как при местном, так и при резорбтивном действии вещества могут возбуждать различные чувствительные рецепторы и вызывать рефлекторные реакции.

Основное действие лекарственного вещества — его эффекты, которые используют в каждом конкретном случае. Все остальные эффекты при этом оценивают как проявления побочного действия.

Лекарственные вещества могут оказывать на те или иные органы прямое действие. Кроме того, действие лекарственных веществ может быть косвенным. Например, сердечные гликозиды оказывают на сердце прямое действие, но, улучшая работу сердца, эти вещества повышают кровоснабжение и функции других органов (косвенное действие).

В. ФАКТОРЫ, ВЛИЯЮЩИЕ НА ФАРМАКОДИНАМИКУ И ФАРМАКОКИНЕТИКУ

1. СВОЙСТВА ВЕЩЕСТВ

Фармакодинамика и фармакокинетика веществ зависят прежде всего от их химического строения. Вещества сходной химической структуры (например, барбитураты, бензодиазепины) оказывают, как правило, сходное фармакологическое действие. Несомненное значение имеют физико-химические свойства веществ (липофильность, полярность, степень ионизации).

Действие каждого лекарственного вещества зависит от его дозы или концентрации. При увеличении дозы действие вещества усиливается. При арифметической шкале доз зависимость доза—эффект имеет чаще всего гиперболический характер. При использовании логарифмической шкалы доз характерна S-образная зависимость доза—эффект.

Сравнивая дозы, в которых 2 вещества вызывают эффект одинаковой величины, судят об их активности. Обычно сравнивают дозы 50% эффекта. Так, если такая доза вещества А в 2 раза меньше, чем вещества Б, это означает, что вещество А в 2 раза активнее вещества Б.

Кроме того, выделяют понятие «эффективность» лекарственных веществ, о которой судят по величине максимального эффекта. Так, если максимальный эффект вещества А в 2 раза выше, чем

максимальный эффект вещества Б, это означает, что вещество А в 2 раза эффективнее вещества Б.

Выделяют пороговые, или минимальные действующие, дозы, средние и высшие терапевтические дозы. Диапазон терапевтических доз от минимальной до высшей определяют термином «широта терапевтического действия» (терапевтическая широта). В более высоких дозах вещества вызывают токсические эффекты; такие дозы называют токсическими.

2. СВОЙСТВА ОРГАНИЗМА

Фармакодинамика и фармакокинетика веществ зависят от пола, возраста, массы тела, индивидуальной чувствительности, функциональных и патологических состояний человека, которому эти вещества назначают.

Мужчины по сравнению с женщинами более устойчивы к действию большинства веществ, так как мужские половые гормоны стимулируют синтез микросомальных ферментов печени.

Детям лекарственные вещества назначают в меньших дозах по сравнению со взрослыми. Во-первых, это связано с тем, что у детей масса тела меньше, чем у взрослых. Во-вторых, ко многим веществам (например, к морфину, неостигмина метилсульфату) дети более чувствительны, чем взрослые. С возрастом чувствительность организма к разным лекарственным веществам изменяется по-разному. Поэтому нельзя пересчитывать дозу лекарственного вещества для ребенка, исходя из дозы для взрослого. Каждый лекарственный препарат следует использовать в дозах, рекомендуемых для определенного возраста.

У пожилых людей (старше 60 лет) снижается активность микросомальных ферментов печени, замедляется выведение многих веществ почками. Поэтому при назначении лекарств пожилым людям дозы препаратов, угнетающих центральную нервную систему — ЦНС (снотворные, нейролептики, препараты группы морфина и др.), а также дозы сердечных гликозидов, мочегонных средств рекомендуют уменьшать до 1/2 от доз для лиц среднего возраста. Дозы других ядовитых и сильнодействующих веществ уменьшают до 2/3 от доз для лиц среднего возраста. Антибиотики, сульфаниламиды, витаминные препараты назначают взрослым в дозах, не зависящих от возраста.

Фармакокинетика и фармакодинамика веществ в определенной степени зависят от массы тела. В целом, чем больше масса тела, тем больше должна быть доза вещества. В отдельных случаях для более точного дозирования дозы веществ рассчитывают на 1 кг массы тела больного.

Возможны различия в индивидуальной чувствительности к лекарственным средствам. Так, миорелаксант суксаметония йодид (Дитилин♠) действует обычно 5–10 мин, а у некоторых больных — 5–6 ч; противомалярийное средство примахин у ряда больных может вызывать разрушение эритроцитов (гемолиз) и т.д. Такого рода необычные реакции, как правило, связаны с генетической недостаточностью тех или иных ферментов и обозначаются термином «идиосинкразия».

Действие лекарственных веществ может зависеть от функционального состояния организма или какой-либо его системы. Как правило, вещества стимулирующего типа действия сильнее действуют на фоне угнетения соответствующей функции, угнетающие вещества сильнее действуют на фоне возбуждения.

Некоторые лекарственные вещества действуют только при патологических состояниях. Например, ацетилсалициловая кислота (Аспирин♠) снижает только повышенную температуру тела, сердечные гликозиды стимулируют работу сердца в основном при сердечной недостаточности. Патологические состояния могут изменять действие веществ. Так, при заболеваниях печени удлиняется действие веществ, которые инактивируются в печени, в очаге воспаления резко ослабляется действие местно-анестезирующих средств.

3. ПОРЯДОК НАЗНАЧЕНИЯ ЛЕКАРСТВ

Выраженность действия ряда лекарственных веществ может зависеть от времени суток, что связано с циклическими изменениями продукции ферментов или других эндогенных веществ. Выявлены циркадианные (околосуточные — 22–26 ч) ритмы действия многих веществ. Так, глюкокортикоиды наиболее активны в 8 ч утра, наркотические анальгетики — в 16 ч и т.п.

При повторных введениях действие лекарственных веществ может ослабляться, поэтому, для того чтобы получить прежний эффект, приходится увеличивать дозу. Такое явление обозначают термином «привыкание» (толерантность).

Если вещество медленно выводится из организма, то при повторных его введениях действие может усиливаться за счет накопления вещества в организме (материальная кумуляция).

При повторном введении некоторых веществ, вызывающих необычно приятные ощущения (морфин, кокаин и др.), у предрасположенных лиц возникает сильное стремление к повторным приемам препарата — лекарственная зависимость, которая усугубляется тем, что при отмене препарата возникают тягостные ощущения, обозначаемые термином «абстиненция». При лекар-

ственной зависимости к морфину (морфинизм) абстиненция проявляется сильными мышечными болями, нарушениями функций ЦНС, сердечно-сосудистой системы, органов пищеварения и др.

При комбинированном применении 2 лекарственных веществ или более их действие может усиливаться или ослабляться. Простое суммирование эффектов 2 одинаково действующих веществ обозначают как аддитивное действие. Если одно вещество значительно усиливает действие другого вещества, это называют потенцированием. Ослабление действия веществ при их совместном применении обозначают как антагонизм.

4. ПОБОЧНОЕ И ТОКСИЧЕСКОЕ ДЕЙСТВИЕ

Практически все лекарственные средства в терапевтических дозах одновременно с желаемым, полезным действием оказывают нежелательное, а иногда и опасное действие. Нежелательное действие лекарственных веществ при их применении в терапевтических дозах называют *побочным*. Различают побочные эффекты неаллергической и аллергической природы.

Неаллергические побочные эффекты специфичны для каждого лекарственного вещества, усиливаются при увеличении дозы и устраняются специфическими антагонистами.

Аллергические реакции сходны у всех лекарственных средств, мало зависят от дозы (могут возникать при малых дозах), ослабляются противоаллергическими средствами.

По тяжести течения аллергические реакции делят на легкие (кожный зуд, крапивница), средней тяжести (отек Квинке, сывороточная болезнь) и тяжелые (анафилактический шок).

Особыми видами побочного действия являются нарушения развития эмбриона или плода при назначении лекарственных средств беременным. Некоторые лекарственные средства при назначении в первые 12 нед беременности способны вызывать нарушения развития эмбриона, которые проявляются затем в форме врожденных уродств, — тератогенное действие. Нежелательное действие на эмбрион, не приводящее к развитию уродств, обозначают как эмбриотоксическое действие. В более поздние сроки беременности возможно неблагоприятное влияние на плод — фетотоксическое действие.

При дозах, превышающих терапевтические (токсические дозы), неблагоприятное действие лекарственных веществ обозначают как *токсическое действие*. Это могут быть тяжелые нарушения функции почек, печени, системы крови, ЦНС, пищеварения и др.