

В.В. Майский, Р.Н. Аляутдин

ФАРМАКОЛОГИЯ С ОБЩЕЙ РЕЦЕПТУРОЙ

УЧЕБНОЕ ПОСОБИЕ

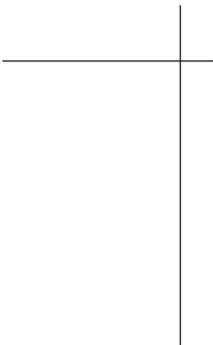
3-е издание,
дополненное и переработанное

Министерство образования и науки РФ

Рекомендовано ГОУ ВПО «Московская медицинская академия имени И.М. Сеченова» в качестве учебного пособия для студентов учреждений среднего профессионального образования, обучающихся по специальностям 060101.52 «Лечебное дело» и 060102.51 «Акушерское дело» по дисциплине «Фармакология»



Москва
ИЗДАТЕЛЬСКАЯ ГРУППА
«ГЭОТАР-Медиа»
2015



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 кислотных 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 *внутри (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 суппозиториях (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, гематофтальмический и плацентарный барьеры.