

1. Фармакологические параметры

■ Фармакокинетика	12
■ Фармакодинамика	14
■ Лекарственные формы, исследование лекарственных средств	15



Фармакокинетика

Фармакокинетика описывает резорбцию, распределение и элиминацию лекарственных препаратов.

Всасывание

Это поглощение препарата в кровоток. Важнейший барьер — липидный слой мембран. Существуют различные механизмы транспорта веществ.

- **Диффузия:** пассивный транспорт по градиенту концентрации или с помощью переносчика и канала. Скорость диффузии зависит от липофильности, степени ионизации и градиента концентрации лекарственного препарата:
 - чем липофильнее лекарственный препарат, тем быстрее диффузия;
 - плохо диффундируют ионизированные вещества. При низком значении рН основания заряжены и диффундируют плохо, кислоты не заряжены и диффундируют хорошо, и наоборот;
 - градиент концентрации зависит от кровотока: чем лучше кровоток, тем быстрее продвигается поглощенное вещество.
- **Активный транспорт** с затратой энергии.
- **Везикулярный транспорт:** рецептор-опосредованный эндоцитоз.

Распределение

После резорбции лекарственный препарат распределяется по различным частям тела (местам метаболизма организма). Распределение зависит от:

- **липофильности и размера молекул:**
 - липофильные вещества накапливаются в жировой ткани;
 - гидрофильные, маленькие молекулы распределяются в общей тканевой жидкости, большие молекулы — только экстрацеллюлярно;
- **кровотока:** препарат накапливается прежде всего в хорошо кровоснабжаемых органах. По достижению равномерного распределения оставшаяся часть препарата попадает в другие органы;
- **проницаемости барьера:** чем плотнее барьер, тем хуже его проницаемость для гидрофильных веществ, например гематоэнцефалический барьер;
- **связывания с белками плазмы:** чем липофильнее лекарственный препарат, тем лучше он связывается с белками плазмы.

Элиминация

Элиминация включает метаболизм и выведение лекарственного препарата.

Метаболизм. Его задача — преобразовать лекарственные вещества в менее токсичные метаболиты, чтобы улучшить их выведение. Метаболизм часто протекает в две фазы.

- Фаза 1: окисление, восстановление, гидролиз или гидрирование. Часто в этом этапе принимают участие ферменты цитохрома Р450.
- Фаза 2: конъюгация, в том числе с глюкуроновой кислотой, сульфатом, глицином или глутатионом.

Про лекарства. Посредством метаболизма неактивные исходные вещества превращаются в активные.

Токсические вещества. В процессе метаболизма образуются токсичные метаболиты: например, при метаболизме парацетамола образуются токсичные промежуточные продукты, в этом случае выведение осуществляется с участием конъюгации (→ гл. 13).

- Важнейшие **индукторы** цитохрома P450: барбитураты, карбамазепин, гризеофульвин, фенитоин, рифампицин, ингредиенты сигарет.
- Важнейшие **ингибиторы** цитохрома P450: хлорамфеникол, циметидин, грейпфрутовый сок, антибиотики из группы макролидов.

Выведение. Осуществляется почками, с желчью, редко кишечником или легкими.

Почечная элиминация может происходить путем:

- клубочковой фильтрации: хорошо фильтруются маленькие молекулы и несвязанные вещества;
- канальцевой секреции, например, пенициллина;
- обратного всасывания:
 - липофильные вещества подвергаются обратному всасыванию и поэтому почти не выводятся почками;
 - рН-зависимая степень ионизации играет свою роль: кислые вещества почти не подвергаются обратному всасыванию и поэтому больше выводятся почками.

Фармакокинетические параметры

- **Биодоступность:** доля от введенной дозы, которая попадает в системный кровоток. Зависит от лекарственной формы, резорбции и эффекта первого прохождения.
- **Эффект первого прохождения** — пре-системная элиминация лекарственного препарата посредством метаболизма, например, в слизистой оболочке кишечника и печени.

- **Объем распределения*** — объем, в котором распределяется лекарственное вещество. V_D (л/кг) = Количество введенного вещества (г) / Его концентрацию в плазме (г/л) на кг массы тела.
- **Клиренс:** объем плазмы, очищающийся от соответствующего вещества в единицу времени.
- **Насыщающая доза:** доза, необходимая для достижения начальной терапевтической концентрации. Зависит от V_D , не зависит от элиминации.
- **Поддерживающая доза:** доза, необходимая для поддержания терапевтически эффективной концентрации. Зависит от элиминации, не зависит от V_D .
- **Период полувыведения ($T_{1/2}$):** время, за которое концентрация вещества в плазме уменьшается вдвое. $T_{1/2} = 2 \times V_D / \text{Клиренс}$.
- **Кинетика элиминации первого порядка.** В единицу времени всегда выводится одинаковая часть от начальной концентрации. Это относится к большинству веществ. Период полувыведения постоянный и не зависит от дозы. Через 4–5 периодов полувыведения вещество практически полностью выводится из организма или, при непрерывном приеме, достигает равновесного состояния.
- **Кинетика элиминации нулевого порядка:** в единицу времени всегда выводится одинаковое количество. Это касается только некоторых веществ, например, фенитоин, ацетилсалициловая кислота при приеме высоких доз, этанол. Период полувыведения не постоянный показатель и зависит от дозы.
- **Площадь под кривой (AUC):** площадь под кривой «концентрация–время», которая отражает биодоступное количество лекарственного средства в течение длительного времени.

* Объем распределения — это условный объем жидкости, который содержит введенное количество лекарственного вещества в концентрации равной таковой в плазме крови. — *Примеч. ред.*

1. Фармакологические параметры

■ ПРОВЕРЬ СЕБЯ

- Какие параметры учитываются при расчете объема распределения и периода полувыведения?
- В чем разница в кинетике элиминации первого и нулевого порядка?



Фармакодинамика

Фармакодинамика описывает механизм действия, эффективность действия и силу действия лекарственного препарата.

- **Эффективная доза** ($ЭД_{50}$, $ЭК_{50}$) — доза препарата, которая оказывает специфическое воздействие на 50%.
 - **Терапевтический индекс** — это степень безопасности лекарственного препарата между терапевтическим и токсическими действиями. Чем больше терапевтический индекс, тем безопаснее лекарственный препарат.
 - **Сила** — сила действия для получения определенного эффекта. Чем меньше $ЭД_{50}$, тем сильнее лекарственный препарат.
 - **Специфическая активность** — способность лекарственного препарата после связывания с рецептором вызывать эффект.
- Чем выше присущая активность, тем выше эффективность лекарственного препарата.
 - **Аффинитет** лекарственного препарата к рецептору описывается константой диссоциации K_D . Чем меньше K_D , тем больше аффинитет.
 - **Агонист**: вызывает действия, стимулируя рецептор. Агонист обладает аффинитетом и специфической активностью.
 - Чистые агонисты обладают полной эффективностью.
 - Частичные агонисты обладают меньшей эффективностью. Являются как агонистами, так и антагонистами.
 - Синергисты: различные агонисты, повышающие общую эффективность.

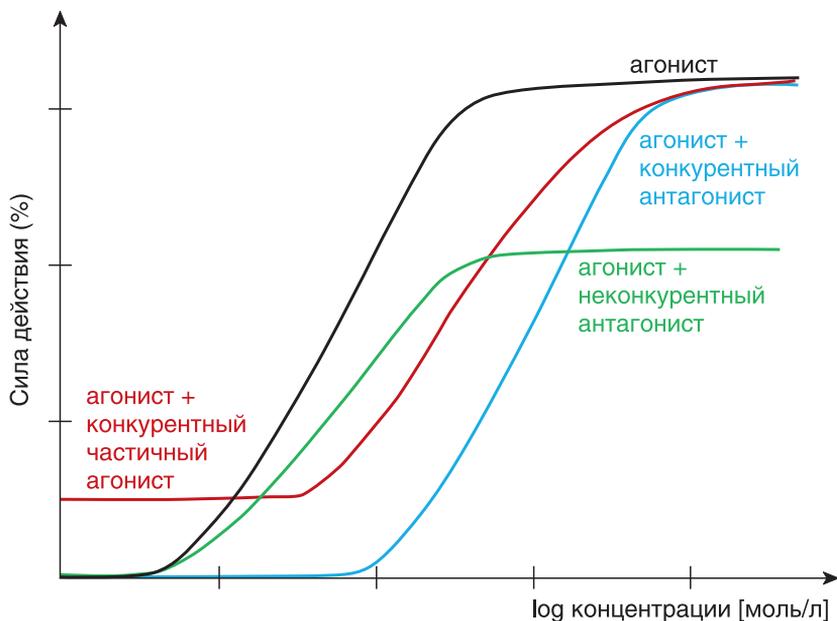


Рис. 1.1. Действие антагонистов на кривую «Доза–эффект» полных агонистов

• **Антагонисты** связываются с рецептором, но не вызывают эффекта. Антагонисты обладают аффинитетом, но не имеют присущую активность.

– **Конкурентные** антагонисты вытесняют агонист с рецептора и смещают кривую «Доза–эффект» вправо ($ЭК_{50} \uparrow$, максимальное действие \leftrightarrow , \rightarrow рис. 1.1).

– **Неконкурентные** антагонисты действуют на рецептор аллостерически, таким образом, агонист становится неэффективным. Кривая «Доза–эффект» агониста становится более плоской ($ЭК_{50} \leftrightarrow$, максимальное действие \downarrow , \rightarrow рис. 1.1).

– **Функциональные** антагонисты вызывают эффект, противоположный агонисту в той же ткани или органе. Гистамин, например, вызывает бронхоконстрикцию, действуя на H_1 -рецепторы, а сальбутамол — бронходилатацию, действуя на β_2 -рецепторы. Их антагонизм, следо-

вательно, относится не к их действию на рецептор, а к их эффектам.

• **Толерантность** — привыкание к препарату после многократного применения. Чтобы вызвать такой же эффект, требуется принять большую дозу. Может быть вызвана фармакокинетикой, например, ускорение распада лекарственного препарата или фармакодинамикой, например, подавление рецептора.

• **Тахифилаксия:** быстрое привыкание (в течение минут или часов).

• **Синдром отмены:** развитие симптомов абстиненции в случае быстрого прекращения применения препарата.

• **Биоэквивалентность двух лекарственных веществ** означает одинаковый профиль действия, а также одни и те же побочные эффекты. Площадь под кривой и концентрация в крови с течением времени практически идентичны.

■ ПРОВЕРЬ СЕБЯ

- Какое действие оказывают конкурентные и неконкурентные антагонисты на кривую «Доза–эффект» агониста?



Лекарственные формы, исследование лекарственных средств

Лекарственные формы

Подробно описаны только лекарственные формы для нанесения на кожу, поскольку эти понятия не так часто, но охотно спрашивают на экзамене в Институте медицины и фармакологии.

- **Мази:** однофазные смеси липофильных оснований, например, вазелин, в которые добавлены лекарственные препараты.
- **Кремы:** двух- или многофазные эмульсии, или масло в воде, или вода в масляной эмульсии.
- **Пасты:** мази, в которых распределены порошковые ингредиенты. Пасты — относительно стабильные, но уже мажущие, например, мягкая Цинковая паста[▲].
- **Порошок** состоит из мелко измельченных, сыпучих твердых веществ.
- **Взвешенная смесь:** суспензия твердых частиц в виде порошка в жидкости.

Исследование лекарственных препаратов

Для получения разрешения на выход в продажу лекарственного средства требуется предоставить в немецкий Федеральный институт лекарственных средств и медицинских устройств (BfArM) или в Европейское агентство по лекарственным препаратам ЕМЕА доклинические и клинические испытания (I–IV уровни), доказывающие его эффективность (табл. 1.1).

Успех нового лечения сообщается в исследовании NNT (количество, необходимое для лечения), которое соответствует абсолютному снижению риска. В идеале число равно 1. В этом случае каждый пациент получил бы пользу от лечения.

1. Фармакологические параметры

Таблица 1.1. Уровни исследования лекарственных препаратов

Уровень	Цель проведения	Количество субъектов
Доклинический	Тестирование на токсичность, включая мутагенность и тератогенность, фармакодинамику и фармакокинетику на клеточных культурах и животных	
I	Исследование фармакокинетики, биодоступности, кривой «Доза–реакция», совместимости	Несколько здоровых добровольцев. Исключение: не тестируются опасные вещества, такие, как цитостатические препараты, на здоровых добровольцах
II	Оценка эффективности и подбор дозы	Маленькая группа пациентов
III	Доказательство эффективности, безопасности и преимущества над существующими препаратами, выявление побочных реакций	Большая группа пациентов, преимущественно многоцентровое исследование
Разрешение на 5 лет, рецептурный отпуск		
IV	Наблюдение за пациентами, принимающими лекарство, выявление редких побочных явлений	Все пациенты, принимающие препарат

Если препарат снижает абсолютный риск от 8 до 5%, это соответствует снижению абсолютного риска смерти на 3%. Значение

NNT составляет 33 (100/3). Таким образом, этим препаратом нужно лечить 33 пациента, чтобы спасти жизнь одного.

■ ПРОВЕРЬ СЕБЯ

- Опишите клинические уровни исследования лекарственных препаратов.

2. Вегетативная нервная система

■ Холиномиметические средства.....	17
■ Холиноблокирующие средства.....	21
■ Адреномиметические средства.....	23
■ Адреноблокирующие средства.....	26
■ Средства, снижающие симпатическую активность.....	28



Холиномиметические средства

Действующие вещества

- **Прямые** холиномиметические средства: агонисты мускариновых рецепторов (карбахол, Пилокарпин[▲]).
- **Непрямые** парасимпатомиметические средства (ингибиторы ацетилхолинэстеразы):
 - Эдрофоний[®], донепезил;
 - эстеразы карбаминовой кислоты (ди-, нео-, пиридо- физо-, ривастигмин);
 - эстеразы фосфорной кислоты (не медикаменты, а инсектициды).

Механизм действия

Ацетилхолин в парасимпатической нервной системе служит медиатором между первым и вторым нейронами и активирует никотиновые рецепторы. Во внутренних органах ацетилхолин также является медиатором и связывается с мускариновыми рецепторами (рис. 2.1).

- Никотиновые рецепторы имеют собственные катионные каналы, не связанные с G-белками, и обуславливают деполяризацию мембран.
- Мускариновые рецепторы связаны с G-белками, влияющими на проводимость катионных каналов.

Гидролиз ацетилхолина. В синаптической щели он быстро расщепляется с помощью ацетилхолинэстеразы на ацетат и холин (рис. 2.2): связывание ацетилхолина с эстеразным центром фермента → ацетилирование эстеразного центра в плазме → отщепление холина → высвобождение оставшегося

ацетата гидролизом эстеразного центра (= регенерация ферментов).

Кроме того, ацетилхолин распадается в крови и печени с помощью неспецифической холинэстеразы, поэтому не обладает системным эффектом. Поскольку ацетилхолин быстро инактивируется, он не имеет терапевтического применения.

Усиление действия.

- Стимуляция мускариновых рецепторов может приводить к действию ацетилхолина на внутренние органы: механизм действия — прямое парасимпатомиметическое действие.
- Торможение распада ацетилхолина ингибиторами ацетилхолинэстеразы может усилить холинергическое действие: механизм действия — не прямое парасимпатомиметическое действие. Различные не прямые парасимпатомиметические средства отличаются способом ингибирования фермента (→ табл. 2.1).

Эффекты

Действия парасимпатомиметических препаратов соответствуют действию парасимпатической нервной системы, которая имеет **холинергические эффекты**.

- Глаза: сокращение *M. sphincter pupillae* (→ миоз) и *M. ciliaris* (→ близорукость).
- Сердце: действие на синусовый и атриовентрикулярный узел (АВ-узел): отрицательное хронотропное и дромотропное действия.

2. Вегетативная нервная система

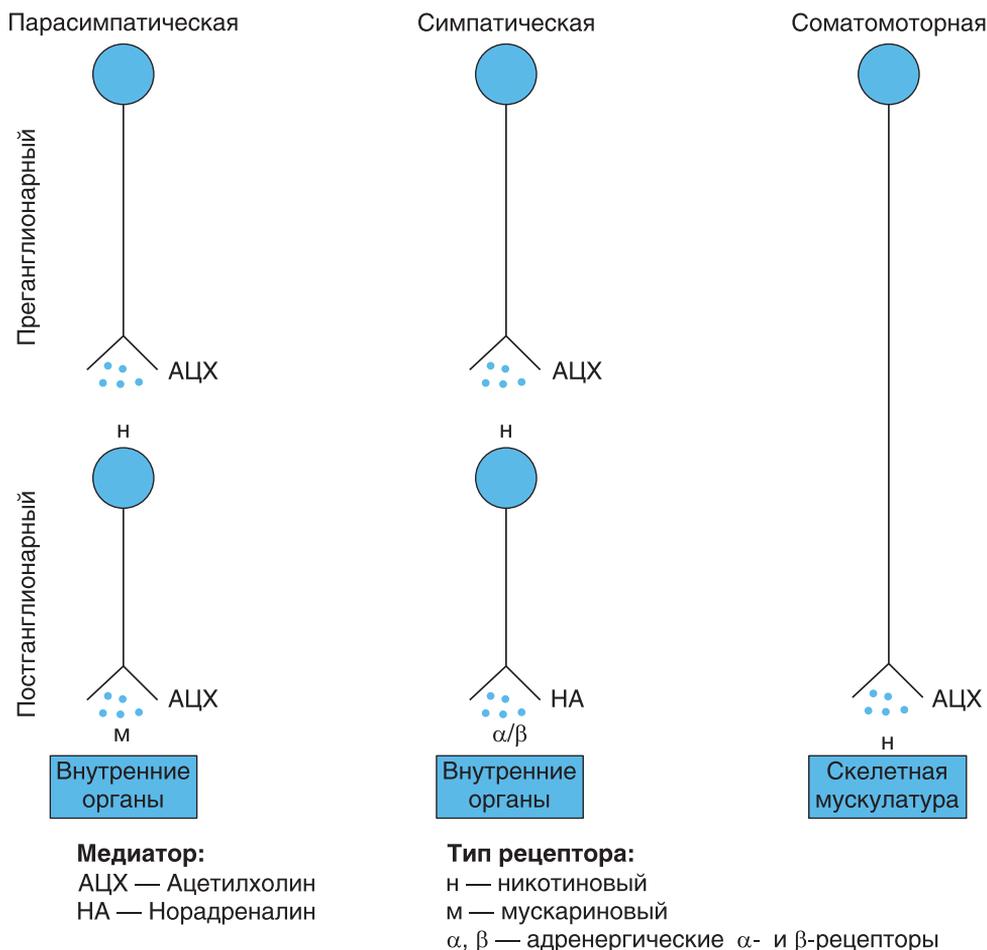


Рис. 2.1. Периферическая нервная система: медиаторы и типы рецепторов

Таблица 2.1. Ингибирование ацетилхолинэстеразы различными непрямыми парасимпатомиметическими средствами

Действующее вещество	Механизм ингибирования фермента
Эдрофоний[®], донепезил Обратимые ингибиторы (неэстеразные)	Не являются субстратами фермента, но образуют с ним комплекс. Вследствие этого блокируют распад ацетилхолина → уровень ацетилхолина ↑
Эстеразы карбаминовой кислоты: ди-, нео-, пиридо-, физо-, ривастигмин Обратимые ингибиторы (карбамилирование)	Являются субстратами фермента и карбамилируют его эстеразный центр. Регенерация фермента (гидролиз) происходит медленнее (1–4 ч), таким образом, фермент блокируется на больший срок → уровень ацетилхолина ↑
Эстеразы фосфорной кислоты (алкилфосфаты): паратион = Е605 = нитростигмин, дихлорвоз, параоксон Необратимые ингибиторы (фосфорилирование)	Являются субстратами фермента и фосфорилируют его эстеразный центр. Связь очень прочная. Регенерация ферментов происходит дольше, чем новое образование

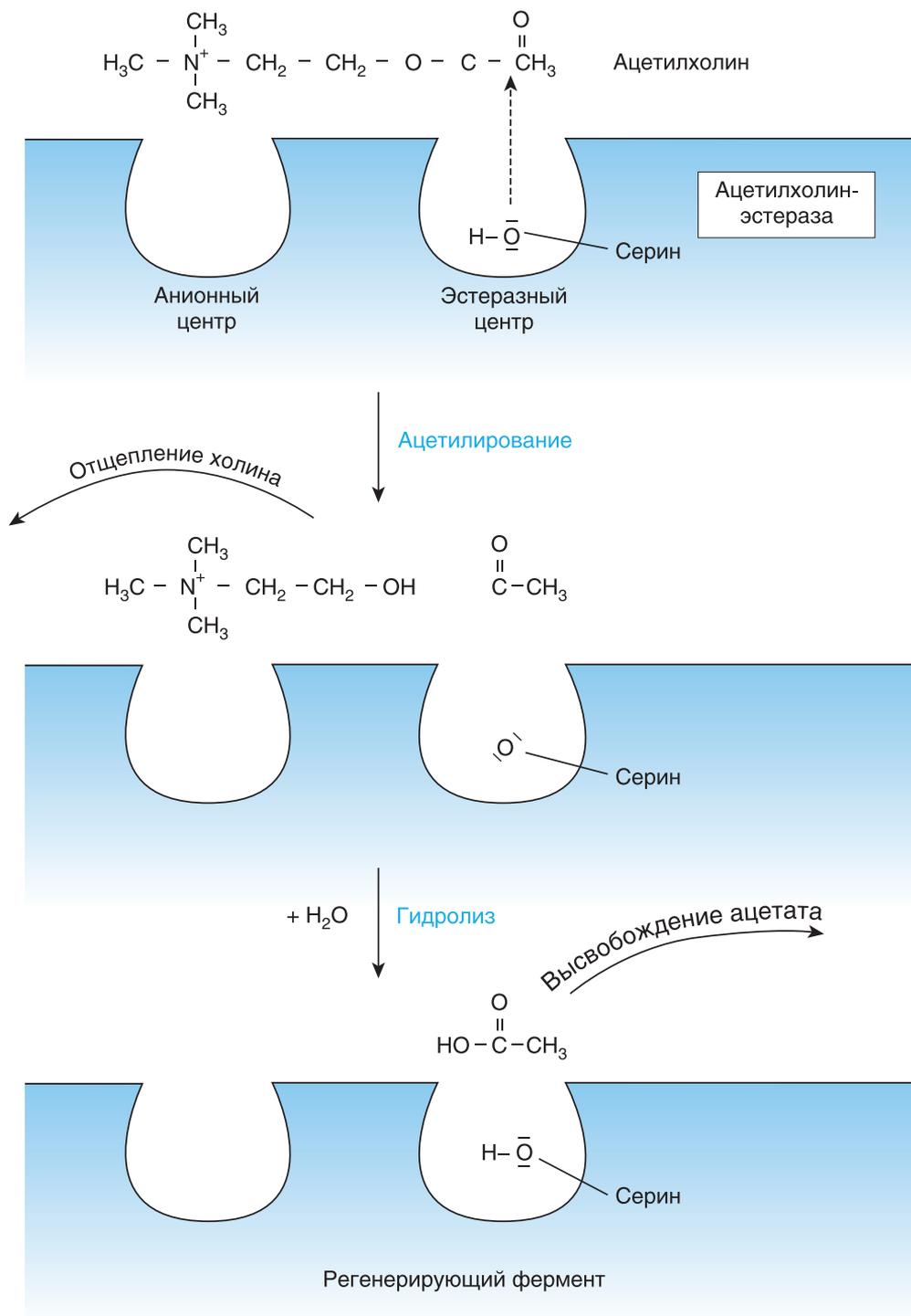


Рис. 2.2. Распад ацетилхолина с помощью ацетилхолинэстеразы