

ЧАСТЬ 1

ОБЩАЯ ФАРМАКОЛОГИЯ

Фармакокинетика

Фармакокинетика — это процессы всасывания, распределения, депонирования, превращения и выведения лекарственных веществ. Чтобы лекарственное вещество (ЛВ) достигло нужного органа, клетки-мишени, оно должно проникнуть в кровь через слизистую оболочку желудочно-кишечного тракта (ЖКТ) при приеме внутрь или через стенку сосуда при парентеральном введении, а затем покинуть кровяное русло для оказания фармакологического эффекта. При этом лекарственное средство для организма — обычное инородное химическое соединение, которое следует превратить (метаболизировать) в гидрофильный метаболит (хорошо растворимое вещество), а затем подвергнуть экскреции.

1.1. ВСАСЫВАНИЕ И ПУТИ ВВЕДЕНИЯ ЛЕКАРСТВЕННЫХ ВЕЩЕСТВ

ВСАСЫВАНИЕ

Существует всего четыре способа проникновения веществ через биологические мембраны (перечислены в порядке частоты использования в фармакологии):

- диффузия (пассивная и облегченная);
- парацеллюлярный транспорт (называемый также фильтрацией);
- активный транспорт;
- пиноцитоз, эндоцитоз.

Пассивная диффузия

Пассивная диффузия — самый частый путь проникновения веществ через мембраны по градиенту концентрации. Если с одной стороны мембраны концентрация вещества выше, чем с другой, вещество проникает через мембрану в сторону меньшей концентрации. Однако мембраны состоят в основном из липидов, поэтому путем пассивной диффузии через мембрану легко проникают *липофильные неполярные вещества*, т.е. вещества, хорошо растворимые в липидах и не несущие электрических зарядов.



При отсутствии других факторов лекарственный препарат будет проникать в клетку до тех пор, пока его концентрации по обе стороны мембраны не станут равны.

Скорость диффузии зависит от градиента концентрации препарата вдоль мембраны, ее толщины, площади и проницаемости.

Закон диффузии Фика гласит, что поток лекарственного вещества, который проходит через мембрану, равен:

$$\text{Поток} = \frac{(C_2 - C_1) \times S \times \text{Проницаемость}}{\text{Толщина мембраны}},$$

где C_1 и C_2 — внутриклеточная и внеклеточная концентрация препарата соответственно; S — площадь мембраны.

Эта формула применима к идеальным растворам, в которых нет побочных (усложняющих) факторов, таких как ионный фактор, pH и изменение градиента концентрации в поперечнике мембраны.

Наоборот, гидрофильные, полярные вещества, т.е. вещества, хорошо растворимые в воде и имеющие электрические заряды, путем пассивной диффузии через мембрану практически не проникают (рис. 1.1).

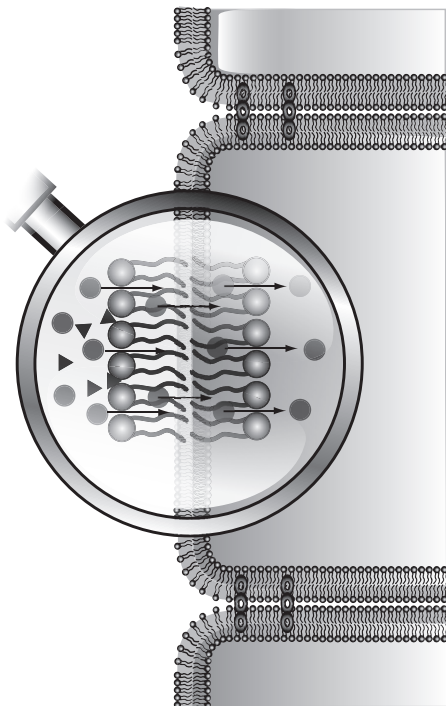


Рис. 1.1. Диффузия лекарственных веществ через мембрану. Липофильные соединения (кружки) легко проникают через бислой мембраны, растворяясь в образующих мембрану липидах. Гидрофильные вещества (треугольники) не могут диффундировать сквозь мембрану. Стрелками указано направление движения лекарственного препарата



Стрельный яд кураре индейцы Амазонки использовали для охоты на птиц. Они смазывали кончик маленькой стрелки кураре — млечным соком лианы — и через трубку этой стрелкой обездвиживали птицу (причину обездвиживания рассмотрим позже). Мясо убитых птиц ели.

Почему же сами индейцы при этом не умирали? Потому что тубокурарин® — основной компонент кураре — высокополярное гидрофильное соединение и не всасывается через слизистую оболочку ЖКТ.

Известно, что многие ЛВ являются электролитами — слабыми кислотами или 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.



Алкалоид морфин в кислой среде желудка полярен и не всасывается в кровь, однако, попав в щелочную среду кишечника, становится нейтральным и хорошо проникает через слизистую оболочку кишечника, что следует учитывать при отравлении этим веществом.

Таким образом, пассивная диффузия слабых электролитов обратно пропорциональна степени их ионизации.

Следовательно, среда, содержащая лекарственный препарат, будет влиять на пассивную диффузию препарата через мембрану. В кислой среде через биологические мембраны легче проходят слабые кислоты, а в щелочной — слабые основания.

Облегченная диффузия

Облегченная диффузия — это процесс пассивного транспорта веществ по градиенту концентрации, облегченного транспортными белками, которые могут быть ионными каналами или переносчиками. Этот вид всасывания избирателен, насыщаем и не требует дополнительных затрат энергии.

Парацеллюлярный транспорт

Парацеллюлярный транспорт ЛВ происходит в основном в эндотелии капилляров, через межклеточные промежутки которого проникает плазма с растворенными в ней веществами. Путем фильтрации через межклеточные промежутки проходят *гидрофильные полярные вещества*. Степень их фильтрации зависит от размера межклеточных

промежутков. Так, в ЖКТ парацеллюлярный транспорт ограничен, поскольку между клетками кишечного эпителия существуют дополнительные плотные соединения.

В эндотелии сосудов периферических тканей (мышц, подкожной клетчатки, внутренних органов) межклеточные промежутки достаточно велики, и большинство гидрофильных полярных ЛВ легко проходит через них путем парацеллюлярного транспорта. При этом вещества проникают из тканей в кровь и из крови в ткани *по градиенту концентрации*. Лекарственные средства, не всасывающиеся в ЖКТ, вводят парентерально (рис. 1.2).

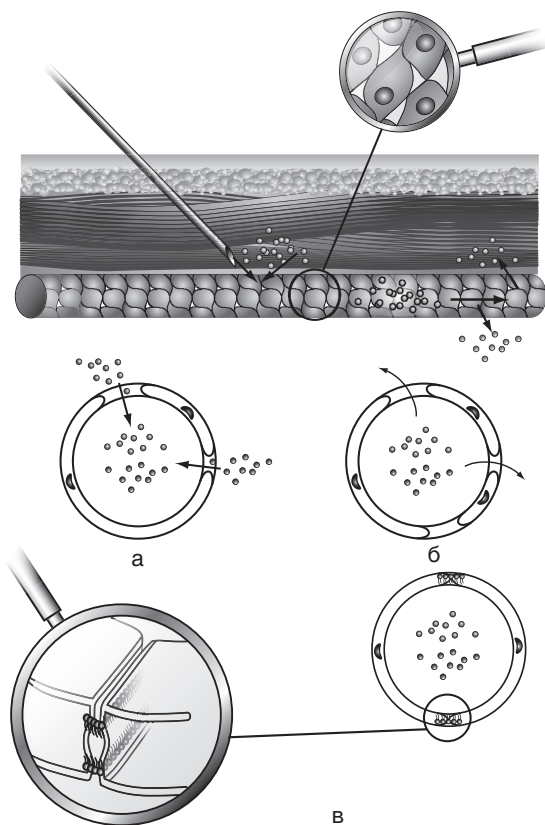


Рис. 1.2. За счет парацеллюлярного транспорта (а) лекарственные вещества попадают в кровяной ток и выходят (б) из кровеносных сосудов. В сосудах головного мозга парацеллюлярный транспорт отсутствует из-за наличия «плотных контактов» между клетками эндотелия сосудов (в)



Магния сульфат — гидрофильное ионизированное в растворе соединение — не может всасываться из просвета кишечника через слизистую оболочку ЖКТ. Особенности слизистой оболочки кишечника являются наличие очень мелких пор (аквапоринов) для молекул воды и близких по размеру веществ, а также плотное расположение клеток эпителия, что практически исключает парацеллюлярный транспорт как способ всасывания веществ из ЖКТ. Поэтому магния сульфат практически не всасывается и повышает осмотическое давление в просвете кишечника, за счет чего оказывает слабительное действие. Однако при парентеральном введении путем фильтрации сквозь fenестры капилляров магния сульфат поступает из места введения сначала в просвет сосуда, а затем из сосудов в ткани.

Исключением являются капилляры головного мозга, в эндотелии которых межклеточные промежутки отсутствуют, а эндотелиальные клетки дополнительно соединены между собой белковыми замками — «плотными контактами» (*tight junctions*), поэтому парацеллюлярная фильтрация ЛВ невозможна (см. рис. 1.2).

Эндотелий сосудов мозга образует барьер, препятствующий проникновению гидрофильных полярных веществ из крови в вещество мозга — **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, поскольку на уровне эндотелия сосудов головного мозга «выкачивается» обратно специальной транспортной системой (например, Р-гликопротеином).

Активный транспорт

Активный транспорт — транспорт ЛВ через мембраны с помощью специальных транспортных систем (обычно белковых молекул). Количество таких транспортных систем в мембране ограничено, и каждый транспортер специфичен для переносимого вещества. Именно поэтому активный транспорт:

- избирателен;
- насыщаем (т.е. имеет количественные ограничения в единицу времени);
- требует затрат энергии;
- может происходить против градиента концентрации.

Путем активного транспорта переносятся, например, аминокислоты в ЖКТ и головном мозге.



Примером активного транспорта ЛВ является всасывание из ЖКТ противопаркинсонического средства леводопы (левовращающий диоксифенилаланин). Переносчиком препарата через мембрану служит транспортная система ароматических аминокислот, поэтому при приеме леводопы совместно с богатыми белками пищей начинается конкуренция препарата с аминокислотами за транспортную систему, и всасывание препарата уменьшается (рис. 1.3, 1.4).

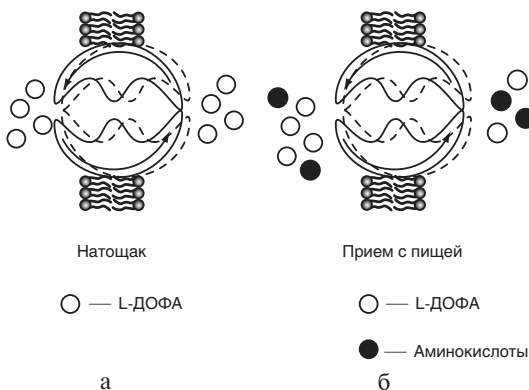


Рис. 1.3. Активный транспорт обеспечивается специфическими транспортерами, расположенными в апикальной (обращенной в просвет) мембране клеток. Лекарственные вещества, структурно сходные с эндогенными, могут использовать эти транспортные системы (L-ДОФА; а) однако прием пищи (аминокислоты, использующие ту же транспортную систему; б) снижает эффективность всасывания L-ДОФА

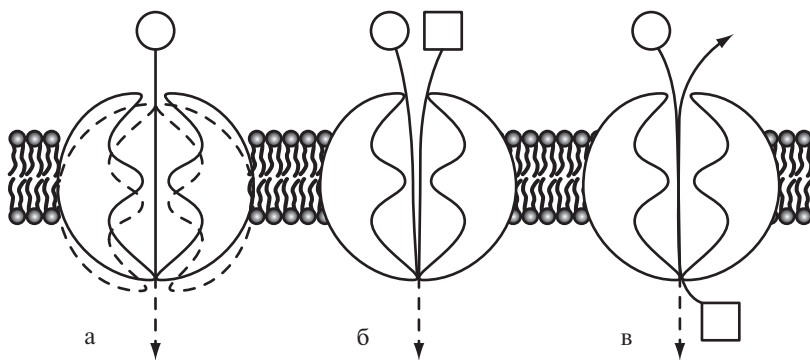


Рис. 1.4. Транспортные системы, обеспечивающие доставку веществ через мембрану: а — транспортер одного соединения (унипорт); б — транспортер двух соединений (симпорт); в — транспортер, обеспечивающий доставку веществ в противоположных направлениях (антипорт)