

Р.Н. Аляутдин

ФАРМАКОЛОГИЯ

Ultra light

УЧЕБНОЕ ПОСОБИЕ

**2-е издание,
исправленное и дополненное**



Москва
ИЗДАТЕЛЬСКАЯ ГРУППА
«ГЭОТАР-Медиа»
2020

ОГЛАВЛЕНИЕ

Список сокращений и условных обозначений	13
От автора	15
Введение.....	17
Названия лекарственных средств	18
ЧАСТЬ 1. ОБЩАЯ ФАРМАКОЛОГИЯ	19
Глава 1. Фармакокинетика	21
1.1. Всасывание и пути введения лекарственных веществ	21
Всасывание	21
Пути введения лекарственных веществ	27
1.2. Распределение	30
1.3. Депонирование	32
1.4. Биотрансформация.....	33
1.5. Выведение	35
Глава 2. Фармакодинамика.....	38
2.1. Фармакологические эффекты, локализация и механизмы действия лекарственных веществ.....	38
Фармакологические эффекты лекарственного вещества	38
Механизмы действия лекарственных веществ	39
2.2. Виды действия лекарственных веществ	45
Глава 3. Влияние различных факторов на фармакодинамику и фармакокинетику лекарственных веществ	48
3.1. Свойства лекарственных веществ	48
3.2. Свойства организма.....	50
3.3. Режим назначения лекарственных средств	52
3.4. Эффекты повторного применения лекарственных веществ.....	52
Кумуляция	52
Сенсибилизация	53
Привыкание	53
Лекарственная зависимость.....	53
3.5. Комбинированное применение и взаимодействие лекарственных веществ.....	54
Взаимодействие лекарственных веществ	54
Комбинированное применение лекарственных средств	55

ЧАСТЬ 2. ЧАСТНАЯ ФАРМАКОЛОГИЯ	57
НЕЙРОТРОПНЫЕ СРЕДСТВА	59
СРЕДСТВА, ВЛИЯЮЩИЕ НА ПЕРИФЕРИЧЕСКУЮ НЕРВНУЮ СИСТЕМУ	59
СРЕДСТВА, ДЕЙСТВУЮЩИЕ НА АФФЕРЕНТНОЕ ЗВЕНО ПЕРИФЕРИЧЕСКОЙ НЕРВНОЙ СИСТЕМЫ	59
Глава 4. Средства, угнетающие афферентную нервную систему	61
4.1. Местные анестетики	61
Средства, применяемые только для поверхностной анестезии	65
Средства, применяемые преимущественно для инфильтрационной и проводниковой анестезии	67
Средства, применяемые для всех видов анестезии	68
4.2. Вяжущие, обволакивающие и адсорбирующие средства	69
Вяжущие средства	69
Обволакивающие средства	71
Адсорбирующие средства	71
Глава 5. Средства, стимулирующие окончания афферентных нервов	72
5.1. Раздражающие средства	72
СРЕДСТВА, ДЕЙСТВУЮЩИЕ НА ЭФФЕРЕНТНОЕ ЗВЕНО ПЕРИФЕРИЧЕСКОЙ НЕРВНОЙ СИСТЕМЫ	75
Глава 6. Средства, действующие на холинергические синапсы	79
6.1. Средства, стимулирующие холинергические синапсы	82
Холиномиметики	83
6.2. Средства, блокирующие холинергические синапсы	100
М-холиноблокаторы	100
Ганглиоблокаторы	108
Средства, блокирующие нервно-мышечные синапсы	109
Средства, уменьшающие выделение ацетилхолина	113
Глава 7. Средства, действующие на адренергические синапсы	115
7.1. Средства, стимулирующие адренергические синапсы	118
Адреномиметики	118
Симпатомиметические средства (симпатомиметики, адреномиметики непрямого действия)	124
7.2. Средства, блокирующие адренергические синапсы	126
Адреноблокаторы	126
Симпатолитики	137
СРЕДСТВА, ДЕЙСТВУЮЩИЕ НА ЦЕНТРАЛЬНУЮ НЕРВНУЮ СИСТЕМУ	140
Моноамины	140
Ацетилхолин	142

Аминокислоты.....	142
Пептиды	143
Глава 8. Средства для наркоза (общие анестетики)	146
8.1. Средства для ингаляционного наркоза.....	148
8.2. Средства для неингаляционного наркоза.....	152
Глава 9. Спирт этиловый	156
Глава 10. Снотворные средства	159
10.1. Снотворные средства с ненаркотическим типом действия	161
Агонисты бензодиазепиновых рецепторов	161
10.2. Снотворные средства с наркотическим типом действия	166
Производные барбитуровой кислоты (барбитураты)	166
Алифатические соединения	169
Глава 11. Противосудорожные средства.....	170
11.1. Средства, повышающие эффективность гамма-аминомасляной кислоты.....	171
Барбитураты.....	171
Бензодиазепины	174
Препараты других групп.....	175
11.2. Блокаторы натриевых каналов	176
11.3. Блокаторы кальциевых каналов Т-типа	178
Глава 12. Противопаркинсонические средства.....	181
12.1. Средства, стимулирующие дофаминергическую передачу	186
Предшественники дофамина	186
Ингибиторы катехол-О-метилтрансферазы.....	188
Ингибиторы моноаминоксидазы В	188
Средства, повышающие выделение дофамина.....	189
Агонисты дофаминовых рецепторов	190
12.2. Средства, угнетающие холинергическую передачу.....	191
Глава 13. Анальгезирующие средства (аналгетики).....	192
13.1. Средства преимущественно центрального действия	195
Опиоидные (наркотические) аналгетики	195
Неопиоидные препараты с анальгетической активностью	205
Аналгетики со смешанным механизмом действия (опиоидный и неопиоидный компоненты)	206
13.2. Анальгезирующие средства преимущественно периферического действия (нестероидные противовоспалительные средства)	207
Глава 14. Психотропные средства	209
14.1. Антипсихотические средства	210
Типичные антипсихотические средства.....	213
Атипичные антипсихотические средства	217

14.2. Антидепрессанты	219
Ингибиторы нейронального захвата моноаминов	220
Ингибиторы моноаминоксидазы	225
Антидепрессанты из других групп	226
14.3. Нормотимические средства (соли лития).....	226
14.4. Анксиолитические средства (транквилизаторы).....	228
Производные бензодиазепина.....	228
Производные азаспиродекандиона.....	231
Транквилизаторы других химических групп.....	231
14.5. Седативные средства	231
14.6. Психостимуляторы	232
14.7. Ноотропные средства	235
Глава 15. Аналептики	237
ЛЕКАРСТВЕННЫЕ СРЕДСТВА, ВЛИЯЮЩИЕ НА ФУНКЦИИ ИСПОЛНИТЕЛЬНЫХ ОРГАНОВ И СИСТЕМ.....	239
Глава 16. Средства, влияющие на систему органов дыхания	240
16.1. Стимуляторы дыхания.....	241
Стимуляторы дыхания центрального типа действия	241
Стимуляторы дыхания рефлекторного типа действия	242
Стимуляторы дыхания смешанного типа действия	242
16.2. Отхаркивающие средства	242
Секретомоторные средства.....	243
Муколитические средства.....	244
16.3. Противокашлевые средства	245
Противокашлевые средства центрального действия.....	246
Противокашлевые средства периферического действия	247
16.4. Средства, применяемые при бронхиальной астме	247
Бронхолитические средства.....	250
Средства с противовоспалительным и противоаллергическим действием	253
Средства с антилейкотриеновым действием.....	255
16.5. Препараты сурфактантов	257
СРЕДСТВА, ВЛИЯЮЩИЕ НА СЕРДЕЧНО-СОСУДИСТУЮ СИСТЕМУ	259
Глава 17. Антиаритмические средства	260
17.1. Класс I — блокаторы натриевых каналов	268
17.2. Класс II — β -адреноблокаторы	273
17.3. Класс III — блокаторы калиевых каналов	274
17.4. Класс IV — блокаторы кальциевых каналов.....	276

17.5. Другие средства, применяемые при тахикардиях и экстрасистолии	278
Сердечные гликозиды	278
Препараты калия и магния	279
Глава 18. Средства, применяемые при недостаточности коронарного кровообращения	280
18.1. Средства, применяемые при стенокардии (антиангинальные средства)	283
Средства, уменьшающие потребность миокарда в кислороде и повышающие доставку кислорода	285
Средства, понижающие потребность миокарда в кислороде	292
Средства, повышающие доставку кислорода к миокарду	294
Кардиопротекторные средства	296
18.2. Средства, применяемые при инфаркте миокарда	297
Глава 19. Средства, применяемые при артериальной гипертензии (антигипертензивные средства)	300
19.1. Антигипертензивные средства нейротропного действия	301
Средства, понижающие тонус вазомоторных центров	302
Ганглиоблокаторы	305
Симпатолитики	305
Средства, блокирующие адренорецепторы	306
19.2. Средства, снижающие активность ренин-ангиотензиновой системы	309
Ингибиторы ангиотензинпревращающего фермента	310
Блокаторы ангиотензиновых рецепторов 1 типа (AT ₁ -рецепторов)	311
19.3. Антигипертензивные средства миотропного действия	312
Блокаторы кальциевых каналов	313
Активаторы калиевых каналов	314
Донаторы оксида азота	315
Разные миотропные препараты	315
19.4. Мочегонные средства (диуретики)	317
Глава 20. Средства, применяемые при сердечной недостаточности. Кардиотонические средства	319
20.1. Средства для лечения хронической сердечной недостаточности	321
Средства, влияющие на активность ренин-ангиотензиновой системы	321
Диуретики	322
β-Адреноблокаторы	323
Кардиотонические средства	323
20.2. Средства для лечения острой сердечной недостаточности	328

Глава 21. Средства, применяемые при нарушении мозгового кровообращения	330
Глава 22. Средства, применяемые при атеросклерозе	332
22.1. Гиполипидемические средства	338
Ингибиторы 3-гидрокси-3-метилглутарил-коэнзим А-редуктазы (статины)	340
Средства, угнетающие всасывание холестерина в кишечнике	341
Секвестранты желчных кислот	342
Производные фибровой кислоты (фибраты)	343
Препараты никотиновой кислоты	344
22.2. Антиоксиданты	345
СРЕДСТВА, ВЛИЯЮЩИЕ НА СИСТЕМУ КРОВИ.....	347
Глава 23. Средства, регулирующие кроветворение	348
23.1. Стимуляторы эритропоэза	348
23.2. Средства, угнетающие эритропоэз	349
23.3. Стимуляторы лейкопоэза	349
23.4. Средства, угнетающие лейкопоэз	350
Глава 24. Средства, влияющие на гемостаз и тромбообразование	351
24.1. Средства, снижающие агрегацию тромбоцитов (антиагреганты).....	355
Средства, ингибирующие синтез тромбоксана A_2	358
Средства, стимулирующие простациклиновые рецепторы	360
Средства, препятствующие действию АДФ на тромбоциты	360
Средства, ингибирующие фосфодиэстеразу тромбоцитов	361
Средства, блокирующие гликопротеины IIb/IIIa мембран тромбоцитов.....	362
24.2. Средства, влияющие на свертывание крови	363
Средства, понижающие свертываемость крови (антикоагулянты).....	365
Средства, повышающие свертываемость крови	373
24.3. Средства, влияющие на фибринолиз.....	375
Фибринолитические (тромболитические) средства	376
Антифибринолитические средства	378
Глава 25. Мочегонные средства.....	380
25.1. Средства, нарушающие функцию эпителия почечных канальцев.....	383
Тиазидные и тиазидоподобные диуретики	383
Петлевые диуретики.....	385
25.2. Калийсберегающие диуретики	387
Антагонисты альдостерона	390
25.3. Ингибиторы карбоангидразы	390

25.4. Осмотические диуретики	392
25.5. Метилксантины.....	393
Глава 26. Средства, влияющие на тонус и сократительную активность миометрия	394
26.1. Средства, усиливающие ритмические сокращения миометрия	395
26.2. Средства, преимущественно повышающие тонус миометрия	397
26.3. Средства, снижающие тонус и сократительную активность миометрия	398
26.4. Средства, понижающие тонус шейки матки.....	400
Глава 27. Средства, влияющие на функции органов пищеварения	401
27.1. Средства, влияющие на аппетит	401
Средства, стимулирующие аппетит	401
Средства, угнетающие аппетит (анорексигенные средства)	402
27.2. Рвотные и противорвотные средства	403
Рвотные средства.....	403
Противорвотные средства.	403
27.3. Антацидные и антисекреторные средства	405
Антацидные средства	406
Антисекреторные средства	408
Гастроцитопротекторы.....	411
27.4. Средства, используемые при нарушении экскреторной функции желудка, печени и поджелудочной железы.....	412
27.5. Ингибиторы протеолиза.....	414
27.6. Желчегонные средства	415
Препараты, стимулирующие желчеобразовательную функцию печени (холеретики)	415
Препараты, стимулирующие выведение желчи.....	418
Гепатопротекторы	419
27.7. Холелитолитические средства.....	419
27.8. Стимуляторы моторики желудочно-кишечного тракта и прокинетические средства.....	420
27.9. Слабительные средства	421
Средства, вызывающие механическое раздражение рецепторов кишечника (солевые слабительные).....	422
Средства, раздражающие хеморецепторы кишечника.....	423
Средства, увеличивающие объем кишечного содержимого	424
Средства, смазывающие слизистую оболочку кишечника.....	424
Ветрогонные средства.....	424
27.10. Антидиарейные средства	425

СРЕДСТВА, РЕГУЛИРУЮЩИЕ ПРОЦЕССЫ ОБМЕНА ВЕЩЕСТВ.... 427**Глава 28. Препараты гормонов, их синтетических заменителей****и антагонистов..... 428****28.1. Гормональные препараты белково-пептидной структуры..... 429**

Препараты гормонов гипоталамуса и гипофиза 429

Препараты гормонов эпифиза 437

Препараты гормонов, регулирующих обмен кальция..... 438

Тиреоидные гормоны и анти тиреоидные средства 439

Препараты гормонов поджелудочной железы 444

28.2. Гормональные средства стероидной структуры..... 457Препараты гормонов коры надпочечников, их синтетические
заменители и антагонисты 457Препараты половых гормонов, их синтетических заменителей
и антагонистов..... 464**Глава 29. Витамины 477****СРЕДСТВА, УГНЕТАЮЩИЕ ВОСПАЛЕНИЕ И РЕГУЛИРУЮЩИЕ
ИММУННЫЕ ПРОЦЕССЫ 479****Глава 30. Противовоспалительные средства 480****30.1. Стероидные противовоспалительные средства 481****30.2. Нестероидные противовоспалительные средства 482****30.3. Медленно действующие противоревматоидные средства 485****Глава 31. Средства, применяемые при подагре****(противоподагрические средства)..... 487****Глава 32. Средства, регулирующие иммунные процессы****(иммуотропные средства) 490****32.1. Иммуносупрессоры 490**

Цитостатики..... 491

Препараты глюкокортикоидов..... 491

Селективные ингибиторы синтеза и действия цитокинов..... 492

32.2. Иммуностимулирующие средства (иммуностимуляторы) 493Полипептидные иммуностимуляторы эндогенного происхождения
и их аналоги..... 493

Синтетические иммуностимуляторы. 494

Препараты микробного происхождения и их аналоги 494

Интерфероны..... 495

Индукторы интерферона (интерферогены) 497

Интерлейкины. 498

Колонiestимулирующие факторы 498

32.3. Противоаллергические средства..... 499

Антигистаминные средства 499

Стабилизаторы мембран тучных клеток 503

Глюкокортикоиды	503
Симптоматические противоаллергические средства.....	503
ПРОТИВОМИКРОБНЫЕ, ПРОТИВОВИРУСНЫЕ И ПРОТИВОПАРАЗИТЕРНЫЕ СРЕДСТВА	505
Глава 33. Антисептические и дезинфицирующие средства	506
ХИМИОТЕРАПЕВТИЧЕСКИЕ СРЕДСТВА, ПРИМЕНЯЕМЫЕ ПРИ ИНФЕКЦИЯХ.....	509
Глава 34. Антибактериальные химиотерапевтические средства	510
34.1. Антибиотики	510
β-Лактамные антибиотики	513
Макролиды	522
Линкозамиды	524
Аминогликозиды	525
Тетрациклины.....	528
34.2. Синтетические антибактериальные средства	530
Сульфаниламидные препараты	530
Производные хинолона	535
Производные нитрофурана	538
Производные 8-оксихинолина.....	539
Производные хиноксалина.....	539
Оксазолидиноны	540
34.3. Противосифилитические средства	541
34.4. Противотуберкулезные средства	542
I группа противотуберкулезных препаратов.....	544
II группа противотуберкулезных препаратов.....	546
III группа противотуберкулезных препаратов	548
Глава 35. Противогрибковые средства	549
Глава 36. Противовирусные средства	553
36.1. Средства, нарушающие проникновение вирусов в клетки.....	554
36.2. Средства, нарушающие депотеинизацию вирусов.....	555
36.3. Аномальные нуклеотиды (ингибиторы репликации вирусного генома).....	555
36.4. Средства, применяемые при ВИЧ-инфекции.....	556
36.5. Интерфероны	557
36.6. Индукторы интерферона.....	558
Глава 37. Средства для лечения протозойных инфекций.....	559
37.1. Противомаларийные средства	559
37.2. Противоамебные средства	561
37.3. Средства, применяемые при трихомониазе	561

37.4. Средства, применяемые при лямблиозе	561
37.5. Средства, применяемые при токсоплазмозе	562
37.6. Средства, применяемые при лейшманиозе	562
Глава 38. Противогельминтные (противоглистные) средства	563
38.1. Средства, применяемые при кишечных нематодозах	563
38.2. Средства, применяемые при кишечных цестодозах	564
СРЕДСТВА, ПРИМЕНЯЕМЫЕ ПРИ ЗЛОКАЧЕСТВЕННЫХ НОВООБРАЗОВАНИЯХ	565
Глава 39. Противоопухолевые средства	566
39.1. Цитотоксические средства	568
Антиметаболиты	568
Алкилирующие средства	569
Цитотоксические антибиотики	570
Препараты растительного происхождения (ингибиторы микротрубочек)	570
39.2. Гормоны и их антагонисты	571
Гормональные средства и их синтетические аналоги	571
Антигормональные средства	572
39.3. Ферментные препараты	573
39.4. Препараты моноклональных антител	573
39.5. Препараты разных групп	574
Предметный указатель	575

ЧАСТЬ 1

ОБЩАЯ ФАРМАКОЛОГИЯ

Глава 1

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).

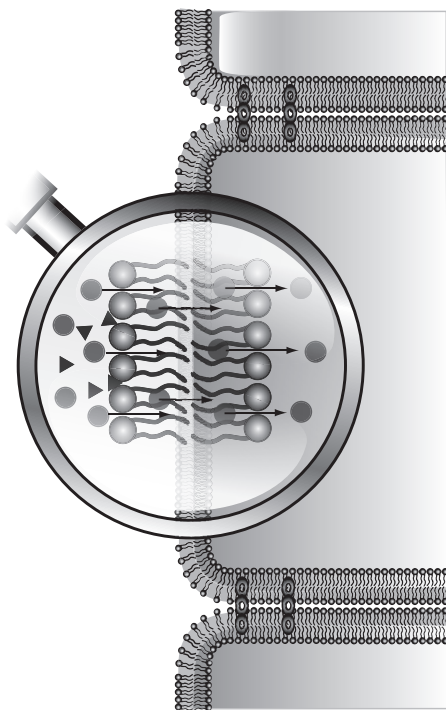


Рис. 1.1. Диффузия лекарственных веществ через мембрану. Липофильные соединения (кружки) легко проникают через бислой мембраны, растворяясь в образующих мембрану липидах. Гидрофильные вещества (треугольники) не могут диффундировать сквозь мембрану. Стрелками указано направление движения лекарственного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

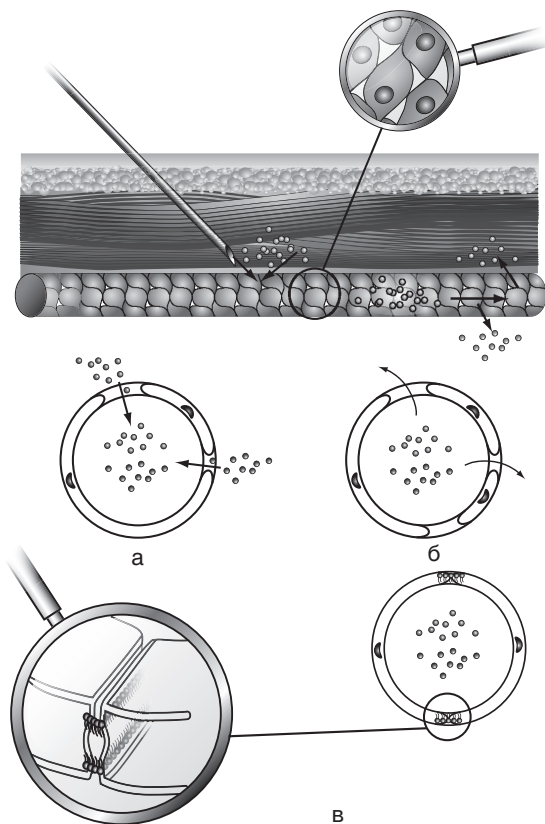


Рис. 1.2. За счет парацеллюлярного транспорта (а) лекарственные вещества попадают в кровоток и выходят (б) из кровеносных сосудов. В сосудах головного мозга парацеллюлярный транспорт отсутствует из-за наличия «плотных контактов» между клетками эндотелия сосудов (в)



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 фенестры 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).

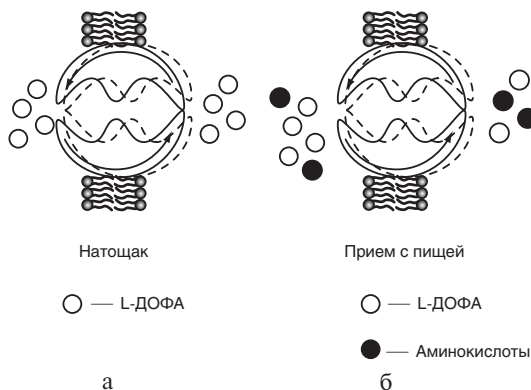


Рис. 1.3. Активный транспорт обеспечивается специфическими транспортерами, расположенными в апикальной (обращенной в просвет) мембране клеток. Лекарственные вещества, структурно сходные с эндогенными, могут использовать эти транспортные системы (L-ДОФА; а) однако прием пищи (аминокислоты, использующие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

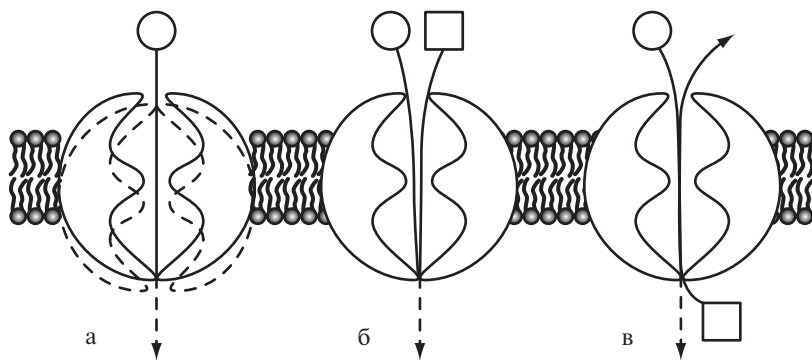


Рис. 1.4. Транспортные системы, обеспечивающие доставку веществ через мембрану: а — транспортер одного соединения (унипорт); б — транспортер двух соединений (симпорт); в — транспортер, обеспечивающий доставку веществ в противоположных направлениях (антипорт)

Пиноцитоз (*pinocytosis*, от греч. *pinō* — пить, поглощать + *cytus* — клетка + -оз) — активное поглощение клеткой жидкости из окружающей среды с формированием в цитоплазме содержащих жидкость пузырьков, размером 0,1 мкм. Значение пиноцитоза для транспорта ЛВ незначительно.

Эндоцитоз — процесс поглощения вещества клеткой после связывания со специфическим рецептором (например, липопротеины).

ПУТИ ВВЕДЕНИЯ ЛЕКАРСТВЕННЫХ ВЕЩЕСТВ

При использовании большинства путей введения ЛВ, прежде чем попасть в кровь, проходит процесс всасывания.

Различают **энтеральные** (через пищеварительный тракт) и **парентеральные** (минуя пищеварительный тракт) пути введения ЛВ.

Энтеральные пути введения лекарственных веществ

К энтеральным путям относят введение веществ:

- под язык;
- внутрь;
- ректально.

При этих путях введения *хорошо всасываются липофильные неполярные* и плохо — гидрофильные полярные соединения.

Сублингвальное введение

При введении веществ под язык (сублингвально) всасывание через слизистую оболочку ротовой полости происходит быстро, и вещества попадают в кровь, минуя печень, что позволяет избежать так называемого **эффекта первого прохождения через печень**, когда значительная часть ЛВ метаболизируется. Однако всасывающая поверхность ротовой полости невелика (вспомните закон Фика), поэтому таким путем можно вводить *только высокоактивные вещества*, назначаемые в малых дозах. Для некоторых веществ данный путь введения неприемлем из-за крайне неприятного вкуса.

Сублингвально применяют, например, таблетки нитроглицерина в дозе 0,0005 г, действие которых наступает уже через 1–2 мин.

Введение лекарственных веществ внутрь

При назначении веществ **внутрь** (*per os*) лекарственные средства (таблетки, драже, микстуры и др.) проглатывают, а всасывание веществ происходит главным образом в тонкой кишке. Это *самый простой и удобный для пациента путь введения лекарственного пре-*

парата: пероральные препараты легко и удобно применять самостоятельно, а вероятность попадания инфекции в кровь ниже, чем при других методах.

Соединения между клетками эпителия ЖКТ осложняют парацеллюлярный транспорт через неповрежденный эпителий. Принятые внутрь ЛВ, прежде чем попасть в кровь, должны преодолеть апикальную и базальную мембраны клетки. Эффективность этого процесса зависит от размера и гидрофобности лекарственного препарата, а иногда и от наличия транспортеров, с помощью которых лекарственные препараты могут входить в клетку и/или выходить из нее (вспомните леводопу). В целом гидрофобные и нейтральные препараты проходят через клеточные мембраны более эффективно, чем гидрофильные или заряженные, за исключением случаев, когда мембрана содержит молекулы переносчиков (транспортеров), которые облегчают прохождение гидрофильных веществ (таких, например, как аминокислоты и глюкоза).

Преодолев эпителиальный барьер ЖКТ, лекарственные препараты через систему воротной вены попадают в печень и только затем в общий кровоток. Система воротной вены служит для защиты организма от интоксикации поступивших с пищей нежелательных веществ.

Все перорально принимаемые препараты подвергаются *первичному (пресистемному) метаболизму (биотрансформации) в печени*. На этом этапе печеночные ферменты могут инактивировать принятую внутрь фракцию препарата, поэтому в кровь попадает лишь часть вводимого вещества. Именно поэтому препараты, подвергающиеся значительному первичному метаболизму в печени, должны вводиться в количестве, достаточном для обеспечения эффективной концентрации активного действующего вещества в органе-мишени.

Очевидно, что весь принятый внутрь препарат не может достигнуть кровотока в неизменном виде. **Количество неизменного лекарственного препарата, попавшего в общий кровоток, в процентном отношении к введенному количеству обозначают термином «биодоступность».**

Например, биодоступность β -адреноблокатора пропранолола составляет 30%. Это означает, что при введении внутрь в дозе 10 мг только 3 мг неизменного препарата попадает в кровь.

ЛВ, введенные парентерально, первичному метаболизму в печени не подвергаются.

Ректальное введение лекарственных веществ

Некоторые лекарственные средства вводят ректально (в прямую кишку) в виде суппозиторий (свечей) или микроклизм. При этом значительная часть вещества попадает в кровь, минуя систему воротной вены.

Парентеральные пути введения лекарственных веществ

Парентеральное введение лекарственных средств — введение веществ, минуя пищеварительный тракт.

Наиболее часто используемые парентеральные пути введения:

- в вену;
- под кожу;
- в мышцы.

При парентеральном пути введения лекарственных препаратов медикаменты вводятся *непосредственно в сосуды большого круга кровообращения или в другие тканевые пространства*, что позволяет миновать защитные барьеры организма (кислую среду желудка, печень и т.д.), способные снизить эффективность препаратов, применяемых внутрь. При введении препарата в кровь концентрация его зависит от степени кровоснабжения органа. Подкожное введение лекарственного препарата в плохо кровоснабжаемую жировую клетчатку ведет к замедлению начала действия активного вещества по сравнению с инъекцией в обильно кровоснабжаемое внутримышечное пространство.

Внутривенное введение лекарственных препаратов

Введение препарата непосредственно в вену позволяет достигнуть 100% биодоступности. В отличие от подкожного и внутримышечного методов введения лекарства, при внутривенной инъекции объем вводимого вещества обычно не ограничен. Преимуществом непрерывного внутривенного вливания является также *возможность контролировать подачу* и в любой момент времени *корректировать дозу ЛВ*.

В вену **нельзя вводить масляные растворы и взвеси (суспензии)** в связи с опасностью эмболизации сосудов.

В то же время в вену иногда вводят небольшие количества гипертонических растворов (например, 10–20 мл 40% раствора глюкозы), которые быстро разводятся кровью.

Внутримышечное введение лекарственных препаратов

При внутримышечном введении липофильные вещества могут всасываться путем пассивной диффузии, а гидрофильные — 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 ЛВ может медленно и длительно всасываться в кровь.

Подкожное введение лекарственных препаратов

При подкожном введении (в подкожную жировую клетчатку) вещества всасываются посредством тех же механизмов, что и при внутримышечном введении, но более медленно, так как кровоснабжение подкожной клетчатки хуже, чем кровоснабжение скелетных мышц. Под кожу иногда с осторожностью вводят масляные растворы и взвеси. Однако в данном случае масляные растворы и взвеси медленнее всасываются и могут образовывать инфильтраты.

В клинической практике применяют также такие пути введения лекарственных средств, как:

- ингаляционное введение (вдыхание газообразных веществ, паров летучих жидкостей, аэрозолей);
- введение веществ под оболочки мозга;
- внутриартериальное введение;
- некоторые другие.

Ограниченная группа лекарственных препаратов обладает достаточно высокой липофильностью, что позволяет эффективно применять **чрескожный способ введения**, при котором препараты абсорбируются с поверхности кожи и из подкожной клетчатки непосредственно в кровь. Чрескожный путь легок, удобен и не связан с риском инфицирования. Способ наиболее подходит для препаратов, которые должны вводиться медленно в течение длительного периода.

1.2. РАСПРЕДЕЛЕНИЕ

Несмотря на то что абсорбция лекарственного препарата является необходимым условием для достижения его соответствующего уровня в плазме крови, он еще должен попасть в орган-мишень (или в несколько органов) в терапевтической концентрации, чтобы оказать необходимое воздействие на патологический процесс. Распространение препарата происходит преимущественно с кровью, в меньшей степени — за счет лимфатической системы. Попадая в кровеносную систему, препарат может достичь любого органа-мишени за исключением, возможно, лишь отделов, окруженных гистогематическими барьерами (головного мозга, глазных яблок; в меньшей степени — плода и яичек). При этом происходит непрерывный обмен лекарственного препарата между кровью и межклеточной жидкостью, а липофильных веществ — еще и между внутриклеточным пространством.

Поскольку трудно измерить количество препарата, фактически достигающего органа-мишени, для косвенного определения и мони-

торинга терапевтического уровня препарата применяют определение **концентрации ЛВ в плазме крови**. Однако в ряде случаев количество лекарственного препарата в плазме крови недостаточно адекватно отражает его фактическую концентрацию в ткани.

В организме лекарственные средства распределяются неравномерно.

Органы и ткани в значительной степени различаются по своей способности поглощать лекарственные препараты пропорционально степени их кровоснабжения.

Распределение препарата в органах и тканях зависит от нескольких факторов:

- кровоснабжения органов (прямо пропорционально);
- структуры сосудов (размера fenestr между эндотелиальными клетками);
- структуры препарата (чем выше липофильность, тем лучше препарат депонируется в жировой ткани, в клетках).

Однако при оценке распределения в жидких средах можно выделить (в значительной степени условно) три основных среды (так называемого компартмента), в которых (в зависимости от размера, физико-химических свойств, способности связываться с белками плазмы) может распределяться лекарственный препарат (рис. 1.5):

- плазма крови;
- межклеточная жидкость;
- цитоплазма.

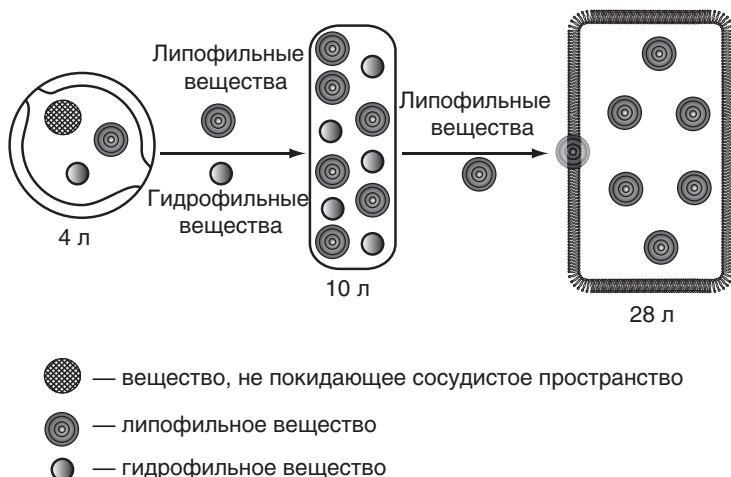


Рис. 1.5. Объем распределения позволяет определить, в каких средах организма (компартаментах) распределилось лекарственное соединение



Объем распределения (кажущийся объем распределения) — это условный объем жидкости, в котором равномерно распределено все количество препарата в концентрации, равной его концентрации в плазме крови.

Объем распределения

$$V_d = D/C_p,$$

где D — доза введенного препарата; C_p — концентрация препарата в плазме крови.

О чем говорит этот показатель? С его помощью можно оценить те среды, в которых будет находиться препарат.

Например:

V_d гепарина — 5 л. Это означает, что препарат находится в кровяном русле и не может выйти в межклеточное пространство вследствие своих физико-химических особенностей.

V_d этилового спирта — 50 л. Это означает, что препарат распределяется в крови, выходит из сосудистого русла в межклеточную жидкость, проникает через клеточную мембрану и попадает в цитоплазму.

На объем распределения оказывает влияние депонирование препаратов, например в жировой или костной ткани. Для препаратов, которые широко распределяются в организме, объем распределения часто значительно выше, чем общий объем всей жидкости организма, что отражает низкую концентрацию препарата в сосудистом русле.

Ряд ЛВ характеризуется очень высоким объемом распределения. Примерами могут служить имипрамин — 1610 л для человека весом 70 кг, амитриптилин — 1050 л.

1.3. ДЕПОНИРОВАНИЕ

Большинство лекарственных препаратов взаимодействует с тканями организма. Молекулы препарата *могут связываться с белками плазмы*, обычно с альбумином. Альбумин — самый распространенный белок плазмы крови (его концентрация составляет приблизительно 4 г/дл) и несет основную нагрузку по связыванию препаратов со слабокислыми свойствами. Степень связывания препаратов с альбуминами может быть достаточно высокой и достигать 80–95%. ЛВ связываются с альбумином за счет гидрофобных и электростатических сил.

Вместе с тем другие препараты, например пропранолол, связываются с гликопротеинами плазмы.

В целом, **только в свободной или несвязанной форме препараты могут проникать через мембраны и оказывать фармакологическое действие**. Связывание с белками плазмы приводит к снижению способности ЛВ распределяться или транспортироваться в органы-мишени, задерживает выведение препарата. *Вещества, образующие более прочную связь с альбуминами, вытесняют менее прочно связанные препараты*. Действие вытесненного вещества при этом усиливается, так как увеличивается

его концентрация в плазме крови в свободной (активной) форме. Например, сульфаниламиды или салицилаты могут таким образом усиливать действие назначаемых одновременно непрямых антикоагулянтов, что приводит к значительному снижению свертываемости крови и как следствие, к кровотечениям.

Таким образом, конкуренция двух или нескольких препаратов за места неспецифического связывания с альбуминами приводит к *увеличению концентрации свободного препарата в плазме*.

Поскольку связанные с белками крови лекарственные препараты остаются в сосудистом русле, для них характерен относительно низкий объем распределения (как правило, 7–8 л для человека весом 70 кг).

При распределении ЛВ в организме часть вещества может накапливаться или задерживаться (**депонироваться**) в различных тканях. Из депо вещество высвобождается в кровь и оказывает фармакологическое действие.

Липофильные вещества депонируются в жировой ткани. Наркоз, вызываемый тиопенталом натрия (препарат применяется для внутривенного наркоза), продолжается в среднем 15 мин. Кратковременность действия обусловлена в том числе тем, что 90% препарата депонируется в жировой ткани. Высвобождение тиопентала натрия из жирового депо вызывает посленаркозный сон, продолжающийся 2–3 ч.

Антибиотики из группы тетрациклинов длительное время задерживаются в костной ткани и могут нарушать развитие скелета, прокрашивать в серый цвет зародыши постоянных зубов. Именно поэтому их не рекомендуют назначать маленьким детям.

1.4. БИОТРАНСФОРМАЦИЯ

Большинство ЛВ в организме подвергается превращениям (**биотрансформации**) в ферментативных реакциях. В метаболизме препаратов принимают участие почки, ЖКТ, легкие, кожа и другие органы.

Однако наибольшее количество различных ферментов находится в печени, поэтому именно печень играет ключевую роль в биотрансформации ЛВ. Большинство ЛВ метаболизируется под влиянием **микросомальных ферментов**, локализованных в эндоплазматической сети гепатоцитов. Таким образом, способность печени трансформировать лекарственные препараты зависит от способности препарата проникать в гепатоциты. Именно поэтому печени активно метаболизируются липофильные (гидрофобные) ЛВ. *В результате метаболических превращений лекарственные препараты становятся более гидрофильными, что облегчает и ускоряет их выведение с мочой.*

Активность ферментных систем зависит от пола, возраста, состояния печени, действия некоторых лекарственных средств. Например, мужчины более устойчивы к действию многих химических веществ, поскольку активность микросомальных ферментов у них несколько выше, чем у женщин (синтез ферментов стимулируется мужскими половыми гормонами).

У новорожденных система микросомальных ферментов несовершенна, поэтому ряд ЛВ в первые недели жизни назначать не следует в связи с их выраженным токсическим действием. Например, прием хлорамфеникола приводит к развитию так называемого серого синдрома, при котором в результате прямого токсического действия препарата на миокард появляются сердечно-сосудистая недостаточность, голубовато-серый цвет кожи и т.д.

При *снижении активности* микросомальных ферментов (в пожилом возрасте, при заболеваниях печени) замедляется биотрансформация лекарственных средств, усиливается и удлиняется их действие. Именно поэтому многие лекарственные препараты лицам старше 60 лет назначают в меньших дозах по сравнению с лицами среднего возраста.

К снижению активности микросомальных ферментов печени и усилению действия других препаратов приводят и некоторые ЛВ (циметидин, хлорамфеникол и др.).

Известны ЛВ, *повышающие активность* микросомальных ферментов печени (например, фенobarбитал, гризеофульвин и рифампицин). При одновременном назначении с ними, например, глюкокортикоидов (ГК) или противозачаточных средств действие последних может ослабляться.

Различают два типа метаболических реакций биотрансформации:

- фаза I (окисление/восстановление/гидролиз);
- фаза II — конъюгация (реакции ацетилирования, метилирования, образование соединений с глюкуроновой кислотой и др.).



В реакции окисления вовлекаются мембраносвязанные ферменты, экспрессированные в эндоплазматической сети гепатоцитов и, в меньшей степени, клеток других тканей. Ферменты, которые катализируют реакции фазы I — типичные оксидазы. Большинство этих ферментов — гемопротеинмонооксидазы цитохрома P450. Ферменты P450 (иногда сокращают СYP) также известны как микросомальные оксидазы смешанной функции, они участвуют в метаболизме приблизительно 75% всех используемых сегодня лекарственных препаратов (термин «P450» относится к пику поглощения 450 нм этих гемопротеинов, когда они связываются с монооксидом углерода).

Названия ферментов цитохрома P450 иногда обозначаются как «P450», за которым следует:

- номер семейства фермента P450;
- заглавная буква подсемейства;
- дополнительное число для идентификации специфического фермента.

Например: P450 3A4.

У многих ферментов P450 есть частичное совпадение направлений, которые вместе позволяют печени распознавать и метаболизировать огромное множество ксенобиотиков.

Реакции конъюгации составляют второй комплект механизмов модификации структур перед их выведением из организма. Хотя гидролиз эфир- и амидсодержащих лекарственных препаратов иногда включен в реакции фазы I, биохимия гидролиза более тесно связана с конъюгацией, чем с окислительно-восстановительными реакциями. Субстратами для этих реакций служат как метаболиты реакций окисления (например, эпоксиды), так и структуры, содержащие химические группы, предназначенные для конъюгации, такие как гидроксильная ($-\text{OH}$), amino- ($-\text{NH}_2$) или карбоксильная ($-\text{COOH}$) группы. Эти субстраты при участии транспортных ферментов присоединяются к эндогенным метаболитам (например, глюкуроновая кислота и ее производные, серная кислота, уксусная кислота, аминокислоты и трипептидглутатион); в эти реакции часто вовлекаются высокоэнергетические посредники. Ферменты конъюгации и гидролиза располагаются как в цитоплазме, так и в эндоплазматической сети клеток печени и других тканей. В большинстве случаев процесс конъюгации делает препарат более полярным.

Соответственно, продукты превращений называют **метаболитами и конъюгатами**.

Как правило, метаболиты и конъюгаты *менее активны, чем исходные соединения*. Однако иногда метаболиты оказываются активнее исходных веществ или приобретают специфическую активность по сравнению с исходным соединением. В таком случае исходный препарат именуется *пролекарством* (например, эналаприл, клопидогрел).

При назначении пролекарств, в частности клопидогрела, необходимо удостовериться, что фермент, превращающий пролекарство в активное соединение, активен. Дело в том, что полиморфизм гена, кодирующего фермент, может привести к потере активности последнего.

1.5. ВЫВЕДЕНИЕ

Под **экскрецией** (от лат. *excretum* — выделение) понимают различные пути выделения ЛВ и их метаболитов из организма (с мочой, выдыхаемым воздухом, калом, потом, слюной, слезной жидкостью).

Основным путем выведения ЛВ и их метаболитов является **мочевыделительная система**. Для оценки скорости выведения ЛВ с мочой

используют показатель **почечного клиренса**, который отражает скорость очищения плазмы крови от ЛВ в единицу времени (мл/мин).

ЛВ фильтруется в клубочках из крови в почечные каналы, при прохождении через которые липофильные ЛВ реабсорбируются (обратно всасываются), а полярные гидрофильные метаболиты выводятся с мочой.

Общий клиренс ($C_{\text{общий}}$) лекарственного препарата представляет собой сумму показателей клиренса в почках, печени, легких и других органах.

$$C_{\text{общий}} = C_{\text{почечный}} + C_{\text{печеночный}} + C_{\text{легочный}} + C_{\text{других органов}}$$

В клинической практике для определения режима дозирования используют **показатель периода полуэлиминации** ($T_{1/2}$), который показывает время (в часах или минутах) снижения концентрации ЛВ в крови в 2 раза (на 50%).

Например: $T_{1/2}$ дигоксина — 165 ч, сульфалена — 65 ч, ампициллина — 1 ч, ацетилхолина, адреналина — 2–3 мин.

На выделение ЛВ оказывают влияние многие факторы:

- молекулярная масса;
- концентрация вещества в крови и моче;
- pK_a ;
- растворимость в воде и липидах;
- pH мочи;
- почечный и печеночный кровоток и др.

В почечных клубочках фильтруются только те вещества, интегральная молекулярная масса которых **ниже 10 000**. Если ЛВ связано с белком, его интегральная молекулярная масса превышает 70 000 и оно **не подвергается фильтрации**.

При повышении pH мочи (моча приобретает большую щелочность) вещества кислого характера ионизируются и лучше выводятся из организма, а препараты со свойствами оснований подвергаются меньшей ионизации, легче становятся липофильными и активно реабсорбируются.

Растворимые в воде (гидрофильные) вещества и их метаболиты выделяются (элиминируются) (от лат. *eliminare* — изгонять) в основном почками. При отравлениях, для ускорения удаления токсического вещества из организма, необходимо усилить диурез введением мочегонных препаратов.

Через легкие выделяются газообразные и летучие вещества (эфир, хлороформ, этанол).

Молочные железы выделяют с молоком различные водорастворимые и жирорастворимые вещества (снотворные препараты, этанол, мор-

фин, сульфаниламиды, многие антибиотики), что следует учитывать при назначении лекарственных средств женщинам в период лактации.

Многие ЛВ (антибиотики группы пенициллинов, тетрациклинов, сердечные гликозиды) выделяются **с желчью**. Это необходимо учитывать при назначении лекарственных средств, обладающих токсическим действием на печень, пациентам с заболеваниями этого органа.

ЛВ, плохо всасывающиеся из ЖКТ [фталилсульфатиазол (Фталазол[▲]), Сульфагин[▲], натрия сульфат], выделяются **с каловыми массами**.

Через **потовые и сальные железы** выделяются в небольших количествах йод, препараты брома, салицилаты.