

Д.А. Харкевич

Фармакология

УЧЕБНИК

Одиннадцатое издание,
исправленное и дополненное

Рекомендовано Учебно-методическим
объединением по медицинскому
и фармацевтическому образованию вузов
России в качестве учебного пособия для
студентов медицинских вузов

Москва



ИЗДАТЕЛЬСКАЯ ГРУППА
«ГЭОТАР-Медиа»

2015

II. ОБЩАЯ ФАРМАКОЛОГИЯ

В общей фармакологии приводятся общие закономерности фармакокинетики и фармакодинамики лекарственных средств. *Ф а р м а к о к и н е т и к а*¹ — это раздел фармакологии о всасывании, распределении в организме, депонировании, метаболизме и выведении веществ (рис. II.1). Основное содержание *ф а р м а к о д и н а м и к и*² — это биологические эффекты веществ, а также локализация и механизм их действия.

Эффекты лекарственных средств являются результатом их взаимодействия с организмом. В связи с этим специально рассматриваются не только основные свойства веществ, определяющие их физиологическую активность (см. раздел II, 1–6), но также зависимость эффекта от условий применения данных веществ и состояния организма, на который направлено их действие (см. раздел II.7).

Кроме того, обсуждаются наиболее важные виды фармакотерапии, а также общие закономерности побочного и токсического влияния лекарственных средств.

1. ПУТИ ВВЕДЕНИЯ ЛЕКАРСТВЕННЫХ СРЕДСТВ. ВСАСЫВАНИЕ

Применение лекарственных средств с лечебными или профилактическими целями начинается с их введения в организм или нанесения на поверхность тела. От пути введения зависят скорость развития эффекта, его выраженность и продолжительность. В отдельных случаях путь введения определяет характер действия веществ.

Существующие пути введения обычно подразделяют на энтеральные (через пищеварительный тракт) и парентеральные (минуя пищеварительный тракт).

К *э н т е р а л ь н ы м* путям относится введение через рот, под язык, трансбуккально³, в двенадцатиперстную кишку, в прямую кишку (ректально).

¹ От греч. *pharmakon* — лекарство, *kineo* — двигать.

² От греч. *pharmakon* — лекарство, *dynamis* — сила.

³ От лат. *bucca* — щека. Трансбуккально применяется ряд препаратов в виде полимерных пастилок. Их действующие начала всасываются через слизистую оболочку полости рта.

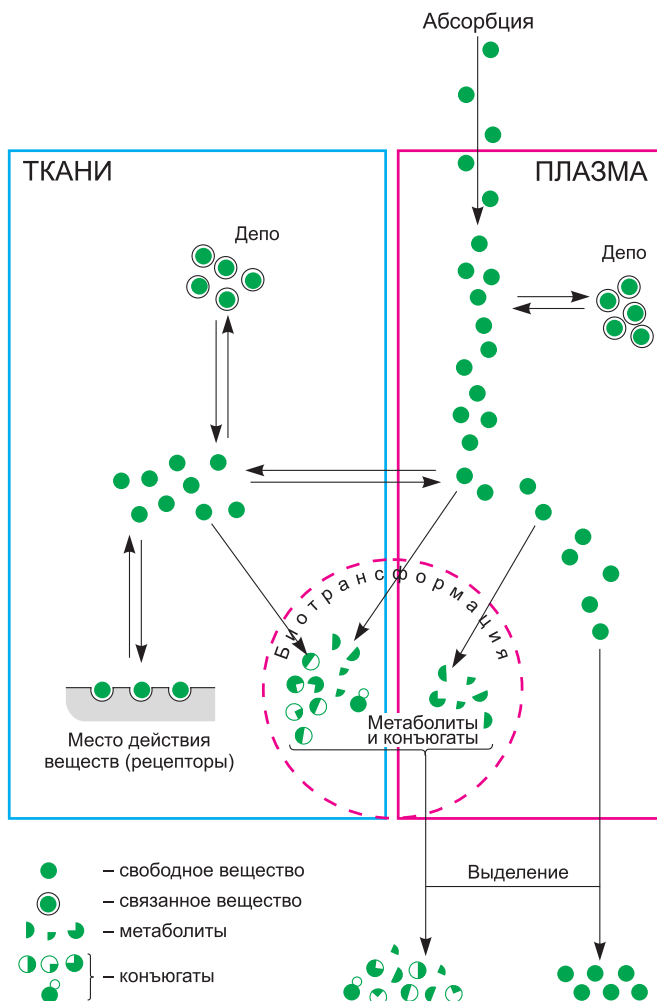


Рис. II.1. Фармакокинетика лекарственных средств (схема).

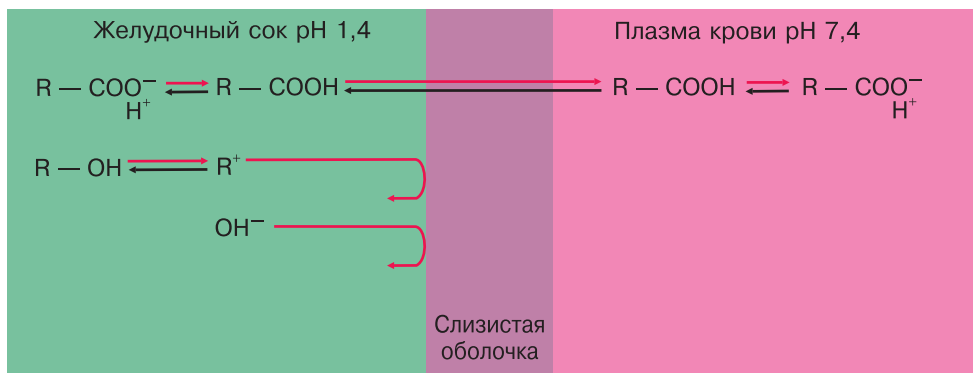
Самый распространенный путь введения — через рот (внутрь; *per os*). Это наиболее удобный и простой путь введения. Стерильности препаратов в этом случае не требуется. Всасывание (абсорбция¹) ряда веществ (например, кислоты ацетилсалициловой, барбитуратов и других слабых электролитов, имеющих кислый характер) происходит частично из желудка² (рис. II.2). Однако преобладающее большинство лекарственных средств всасывается главным образом в тонкой кишке. Этому благоприятствуют значительная всасывающая поверхность слизистой оболочки кишечника (примерно 200 м²) и ее интенсивное кровоснабжение.

Известны следующие основные механизмы всасывания (рис. II.3).

1. **Пассивная диффузия** через мембрану клеток. Определяется градиентом концентрации веществ. Таким путем легко всасываются липофильные (главным об-

¹ От лат. *absorbeo* — всасываю.

² В кислой среде желудка эти соединения находятся в основном в неионизированной (липофильной) форме и всасываются путем диффузии.



$R - COOH$ — слабая кислота

$R - OH$ — слабое основание

→ Основная направленность реакции и движения соединений

Рис. II.2. Значение pH среды для абсорбции некоторых веществ из желудка.

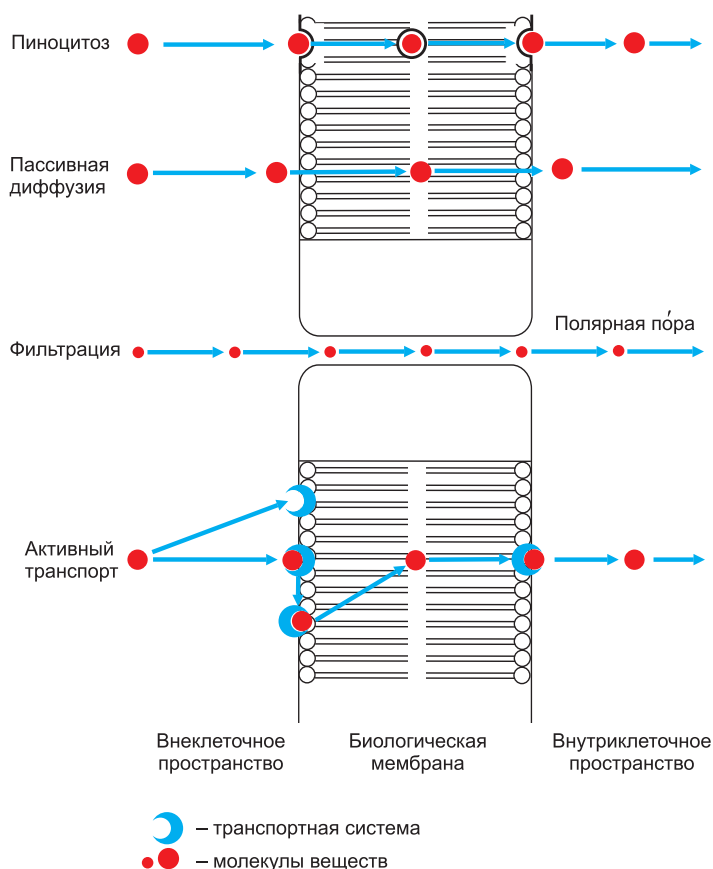


Рис. II.3. Основные пути всасывания веществ (схема).

разом неполярные) вещества. Чем выше липофильность веществ, тем легче они проникают через клеточную мембрану.

2. Выделяют так называемую *облегченную диффузию*. В ней участвуют транспортные системы, функционирующие без затраты энергии.

3. *Фильтрация* через поры мембран. Диаметр пор в мембране эпителия кишечника невелик (примерно $0,4 \text{ нм}^1$, или $4 \text{ \AA}$). Поэтому через них диффундируют вода, некоторые ионы, а также мелкие гидрофильные молекулы (например, мочевины).

4. *Активный транспорт* (в этом процессе участвуют транспортные системы клеточных мембран) характеризуется избирательностью к определенным соединениям, возможностью конкуренции двух веществ за один транспортный механизм, насыщенностью (при высоких концентрациях вещества), возможностью транспорта против градиента концентрации и затратой энергии (метаболические яды угнетают активный транспорт). Активный транспорт обеспечивает всасывание гидрофильных полярных молекул, ряда неорганических ионов, сахаров, аминокислот, пиримидинов.

5. При *пиноцитозе*² происходит инвагинация клеточной мембраны (энгоцитоз) с последующим образованием пузырька (вакуоли). Последний заполнен жидкостью с захваченными крупными молекулами веществ. Пузырек мигрирует по цитоплазме к противоположной стороне клетки, где путем экзоцитоза содержимое пузырька выводится наружу.

Приведенные механизмы прохождения веществ через мембрану носят универсальный характер и имеют значение не только для всасывания веществ, но и для их распределения в организме и выделения.

Основным механизмом всасывания лекарственных средств в тонкой кишке является пассивная диффузия. Некоторую роль играет активный транспорт. Всасывание ряда белков и комплекса цианокобаламина (витамин B_{12}) с внутренним фактором Касла осуществляется, по-видимому, путем активного транспорта.

Всасывание из тонкой кишки происходит относительно медленно. Оно зависит от функционального состояния слизистой оболочки кишечника, его моторики и рН среды, количества и качественной характеристики содержимого кишечника. Важно иметь в виду, что из тонкой кишки вещества попадают в печень (где часть их инактивируется или экскретируется с желчью) и лишь затем — в общий кровоток. Следует учитывать, что некоторые вещества неэффективны при назначении внутрь, так как разрушаются под влиянием ферментов желудочно-кишечного тракта (например, инсулин), а также при определенной реакции среды, особенно в кислой среде желудка (например, бензилпенициллин).

Если препарат разрушается желудочным соком или оказывает раздражающее действие на слизистую оболочку желудка, его назначают в специальных лекарственных формах (капсулах, драже), которые растворяются только в тонкой кишке.

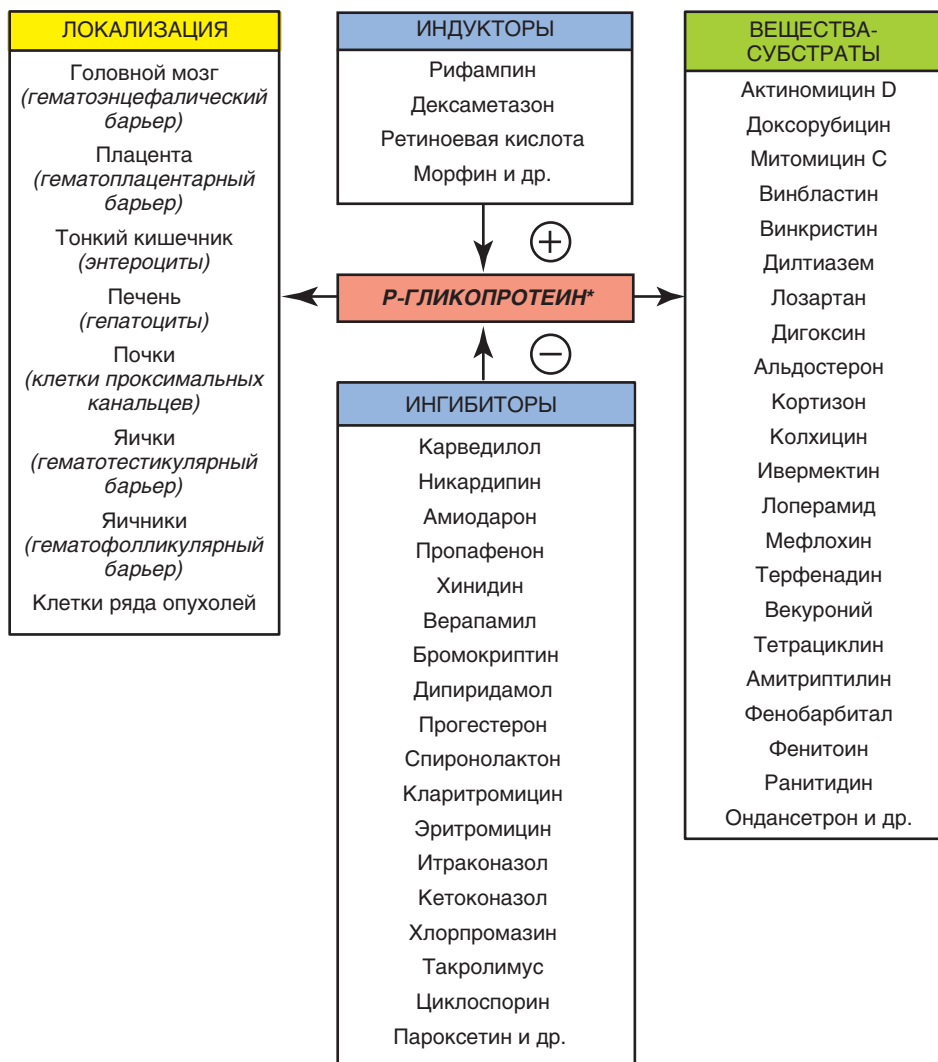
Важную роль в активном транспорте веществ через клеточные мембраны, в том числе в их абсорбции, играет мембранный транспортер *Р-гликопротеин*³, продукция которого регулируется специальным геном.

Р-гликопротеин локализуется в тонкой кишке, печени, почках, гистогематических барьерах, поджелудочной железе, коре надпочечников, в некоторых гемопоэтических и иммунокомпетентных клетках, а также в ряде опухолевых клеток (схема II.1).

¹ 1 нм (нанометр) = $1 \cdot 10^{-9}$ м.

² От греч. *pino* — пью.

³ Р — от permeability (англ.) — проницаемость.



* Синоним: Multi-Drug Resistance Transporter 1 (MDR-1).

Схема II.1. Некоторые характеристики Р-гликопротеина

Основная функция этого транспортера (efflux¹ transporter) заключается в выведении из клеток лекарственных веществ и других ксенобиотиков.

Р-гликопротеин участвует в регуляции абсорбции, распределении и экскреции многих веществ и в итоге влияет на их эффективность и токсичность. По существу, Р-гликопротеин является функциональным барьером, защищающим клетки организма от накопления в них токсических веществ, способствуя выведению ксе-

¹ Efflux (англ.) — истечение.