

II. ОБЩАЯ ФАРМАКОЛОГИЯ

В этом разделе:

1. Пути введения лекарственных средств. Всасывание.
2. Распределение лекарственных средств в организме.
Биологические барьеры. Депонирование.
3. Химические превращения (биотрансформация, метаболизм) лекарственных средств в организме.
4. Пути выведения лекарственных средств из организма.
5. Местное и резорбтивное действие лекарственных средств. Прямое и рефлекторное действие. Локализация и механизм действия. «Мишени» для лекарственных средств. Обратимое и необратимое действие. Избирательное действие.
6. Зависимость фармакотерапевтического эффекта от свойств лекарственных средств и условий их применения.
 - А. Химическое строение, физико-химические и физические свойства лекарственных средств.
 - Б. Дозы и концентрации.
 - В. Повторное применение лекарственных средств.
 - Г. Взаимодействие лекарственных средств.
 - Фармакологическое взаимодействие.
 - Фармацевтическое взаимодействие.
7. Значение индивидуальных особенностей организма и его состояния для проявления действия лекарственных средств:
 - А. Возраст.
 - Б. Пол.
 - В. Генетические факторы.
 - Г. Состояние организма.
 - Д. Значение суточных ритмов.
8. Основные виды лекарственной терапии.
9. Основное и побочное действие. Аллергические реакции. Идиосинкразия. Токсические эффекты.

В общей фармакологии приводятся общие закономерности фармакокинетики и фармакодинамики лекарственных средств. Фармакокинетика¹ — это раздел фармакологии о всасывании, распределении в организме, депонировании, метаболизме и выведении веществ (рис. II.1). Основное содержание фармакодинамики² — 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 энтеральным путям относится введение через рот, под язык, трансбуккально³, в двенадцатиперстную кишку, в прямую кишку (ректально).

Самый распространенный путь введения — через рот (внутрь; *per os*). Это наиболее удобный и простой путь введения. Стерильности препаратов в этом случае не требуется. Всасывание (абсорбция⁴) ряда веществ (например, кислоты ацетилсалициловой, барбитуратов

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.

⁴ От лат. *absorbeo* — всасываю.

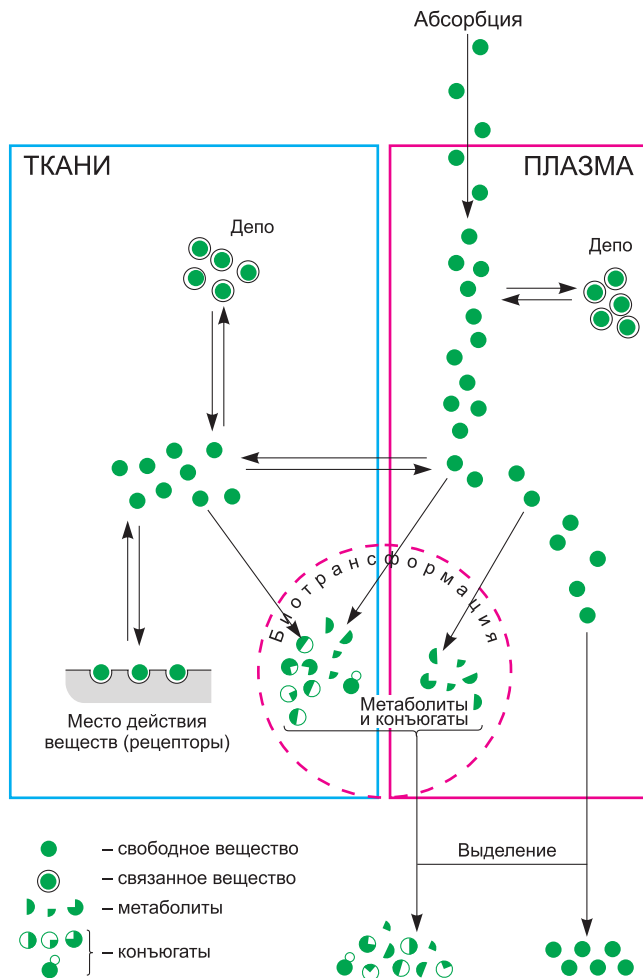


Рис. II.1. Фармакокинетика лекарственных средств (схема)

и других слабых электролитов, имеющих кислый характер) происходит частично из желудка¹ (рис. II.2). Однако преобладающее большинство лекарственных средств всасывается главным образом в тонкой кишке. Этому благоприятствуют значительная всасывающая

¹ В кислой среде желудка эти соединения находятся в основном в неионизированной (липофильной) форме и всасываются путем диффузии.

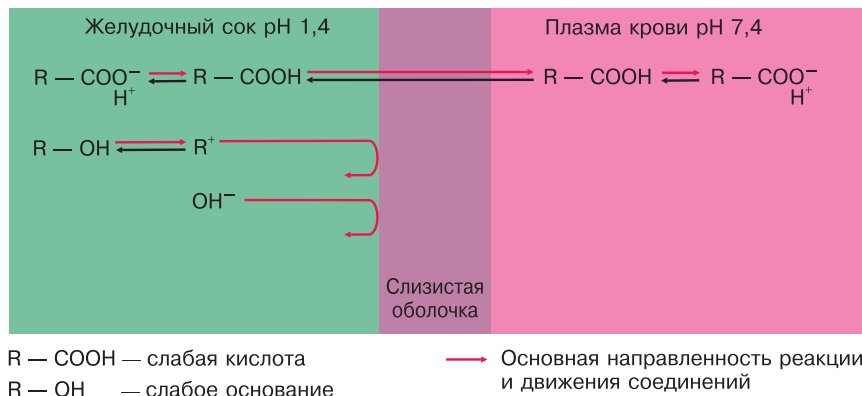


Рис. II.2. Значение pH среды для абсорбции некоторых веществ из желудка

поверхность слизистой оболочки кишечника (примерно 200 м^2) 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 образом 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, насыщаемостью (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.

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

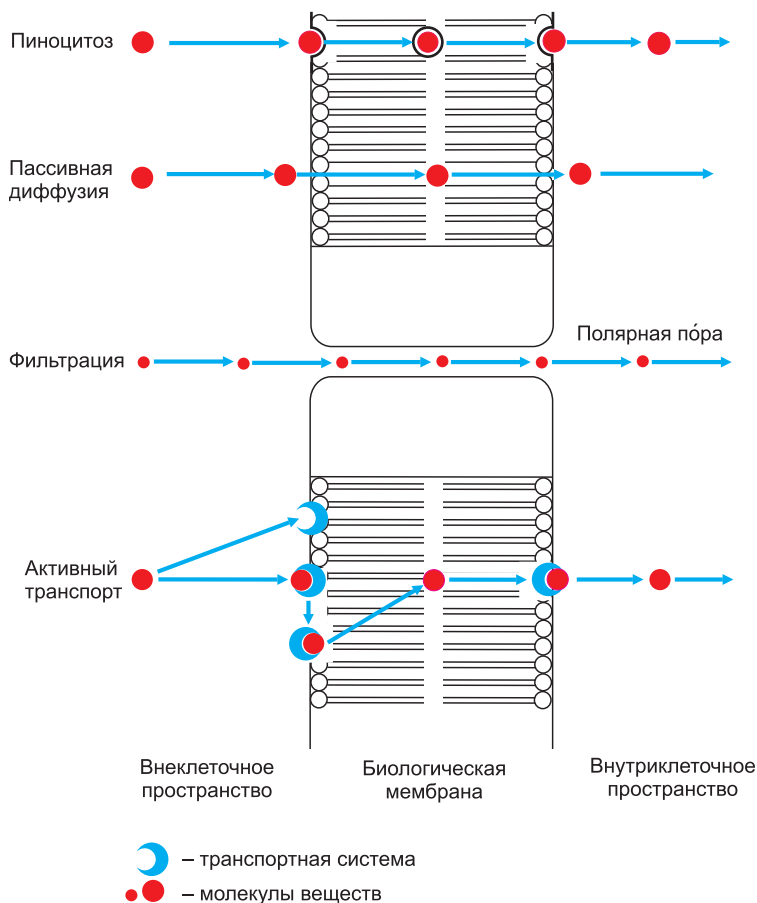


Рис. II.3. Основные пути всасывания веществ (схема)

5. При *пиноцитозе*¹ происходит инвагинация клеточной мембраны (эндоцитоз) 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 и выделения.

¹ От греч. *pinō* — пью.

Основным механизмом всасывания лекарственных средств в тонкой кишке является пассивная диффузия. Некоторую роль играет активный транспорт. Всасывание ряда белков и комплекса цианокобаламина (витамин В₁₂) 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 pH 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.

Абсорбция веществ регулируется также специальным мембранным транспортером — *P-гликопротеином*. Он способствует выведению веществ в просвет кишечника и препятствует их абсорбции¹.

Известны ингибиторы P-гликопротеина — циклоспорин А, хинидин, верапамил, итраконазол и многие другие. Имеются данные, что рифампин является индуктором этого транспортера.

В связи с тем что системное действие вещества развивается только после его попадания в кровоток, откуда оно поступает в ткани, предложен термин «*биодоступность*». Он отражает количество неизмененного вещества, которое достигло плазмы крови, относительно исходной дозы препарата. В данном случае при энтеральном введении величина биодоступности определяется потерями вещества при его всасывании из пищеварительного тракта и при первом прохождении через печеночный барьер². Для суждения о биодоступности обычно измеряют площадь под кривой, отражающей зависимость между концентрацией вещества в плазме крови и временем

¹ Основная функция P-гликопротеинового транспортера — выведение из клеток лекарственных средств и других ксенобиотиков (efflux transporter). Он образуется в тонкой кишке, печени, почках, в гематоэнцефалическом барьере, плаценте, тестикулах, в опухолевых клетках.

² Пресистемный метаболизм.

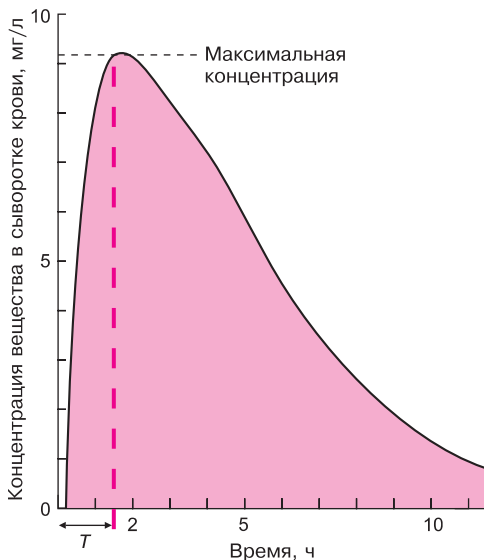


Рис. II.4. Определение биодоступности вещества при его энтеральном введении. T — время, необходимое для накопления максимальной концентрации вещества.

П р и м е ч а н и е. Измеряется площадь под концентрационной кривой за определенный интервал времени (AUC)¹.

(рис. II.4), поскольку этот показатель прямо пропорционален количеству вещества, попавшему в системный кровоток. Определяют также максимальную концентрацию свободного (активного) вещества в плазме крови и время, необходимое для ее достижения. Биодоступность вещества при внутривенном введении принимают за 100%. О биодоступности можно судить и по выделению препарата с мочой при условии, если он не подвергается биотрансформации.

При введении вещества под язык — сублингвально (в таблетках, гранулах, каплях) — всасывание начинается довольно быстро. В этом случае препараты оказывают общее действие,

минуя при первом пассаже печеночный барьер и не контактируя с ферментами и средой желудочно-кишечного тракта. Сублингвально назначают некоторые вещества с высокой активностью (отдельные гормональные средства, нитроглицерин), доза которых невелика.

Иногда препараты вводят через зонд в двенадцатиперстную кишку (например, магния сульфат в качестве желчегонного), что позволяет быстро создать в кишечнике высокую концентрацию соединения.

При введении в прямую кишку (*per rectum*) значительная часть вещества (около 50%) поступает в кровоток, минуя печень. Кроме того, при таком пути введения вещество не подвергается воздействию ферментов пищеварительного тракта. Всасывание из прямой кишки происходит путем простой диффузии. Ректально лекарственные

¹ Area under the curve.

средства назначают в суппозиториях или в лекарственных клизмах (объем 50 мл). Если вещества оказывают раздражающее влияние, их комбинируют со слизями.

Лекарственные вещества, имеющие структуру белков, жиров и полисахаридов, в толстой кишке не всасываются.

Ректально применяют вещества и для местного воздействия.

К парентеральным путям введения относят подкожный, внутримышечный, внутривенный, внутриартериальный, интратермальный, внутрибрюшинный, ингаляционный, субарахноидальный, субокципитальный и некоторые другие.

Из парентеральных путей наиболее распространенным является введение веществ под кожу, в мышцу и в вену. Особенно быстро наступает эффект при внутривенном введении, несколько медленнее — при внутримышечном и подкожном введении. Для пролонгирования фармакотерапевтического эффекта лекарственные вещества вводят в мышцу в малорастворимом виде (взвесь) в масле или других основах, задерживающих всасывание веществ из места введения.

Внутримышечно и подкожно не следует вводить вещества, оказывающие выраженное раздражающее действие, так как это может быть причиной воспалительных реакций, инфильтратов и даже некроза.

Внутривенно лекарственные средства вводят обычно медленно. Возможны однократное, дробное, капельное введение и инфузия. Внутривенно нельзя вводить нерастворимые соединения, масляные растворы (возможность эмболии), средства с выраженным раздражающим действием (могут привести к развитию тромбоза, тромбофлебита), препараты, вызывающие свертывание крови или гемолиз.

Отрицательными чертами указанных 3 путей введения являются их относительная сложность, а также болезненность, необходимость стерильности препаратов, участия медицинского персонала.

Внутриартериальное введение позволяет создать в области, которая кровоснабжается данной артерией, высокие концентрации вещества. Таким путем иногда вводят противоопухолевые средства. Для уменьшения их общего токсического действия отток крови может быть искусственно затруднен (путем пережатия вен). Внутриартериально вводят также рентгеноконтрастные препараты, что позволяет точно определить локализацию опухоли, тромба, сужения сосудов, аневризмы.

Интрастернальный путь введения (в грудину) обычно используют при технической невозможности внутривенного введения (у детей, людей старческого возраста).

Внутрибрюшинно препараты вводят редко (например, антибиотики во время брюшнополостных операций).

Иногда лекарственные средства назначают интраплеврально (в плевральную полость).

Для газообразных и летучих соединений основным является ингаляционный путь введения. Таким же путем вводят и некоторые аэрозоли. Легкие — это обширная абсорбционная зона (90–100 м²), получающая обильное кровоснабжение, поэтому всасывание веществ при их ингаляции происходит быстро. Выраженностью эффекта легко управлять, изменяя концентрацию вещества во вдыхаемом воздухе. Скорость всасывания зависит также от объема дыхания, активной поверхности альвеол и их проницаемости, растворимости веществ в крови и скорости тока крови.

Лекарственные средства, плохо проникающие через гематоэнцефалический барьер, могут быть введены под оболочки мозга (субарахноидально, субдурально или субокципитально). Например, так применяют некоторые антибиотики при инфекционном поражении тканей и оболочек мозга. Субарахноидально вводят местные анестетики с целью спинно-мозговой анестезии.

Некоторые препараты (обычно высоколипофильные) всасываются и оказывают резорбтивное действие при нанесении их на кожу (например, нитроглицерин). Трансдермальные лекарственные формы получают все большее распространение, так как с их помощью удастся длительно поддерживать стабильную концентрацию веществ в плазме крови.

Иногда пользуются ионофоретическим введением ионизированных веществ (с кожи или со слизистых оболочек). Их всасывание обеспечивается слабым электрическим полем.

Отдельные препараты назначают интраназально (в частности, адиурекрин). Всасывание в данном случае происходит со слизистой оболочки полости носа.

**Книги Издательской группы «ГЭОТАР-Медиа»
вы можете приобрести у следующих региональных представителей:**

Нижний Новгород. «Дом книги»:

ул. Советская, 14;
тел.: (831) 246-22-92, 246-22-73, 277-52-07;
e-mail: kniga@kis.ru

Новокузнецк. Книжный магазин «Планета»:

ул. Кирова, 94;
тел.: (3843) 70-38-83, (3843) 70-35-83

Новосибирск. «Книги Сибири»:

ул. Часовая, 6/2;
тел.: (383) 335-61-63

Оренбург. Фирма «Фолиант»:

ул. Советская, 24;
тел.: (3532) 77-40-33, 77-46-92, 77-20-24

Пермь. Книжный магазин «Пермкнига»:

ул. Лодыгина, 6;
тел.: (342) 278-33-23, 242-84-90, 242-72-74

Пермь. «Лира-2»: ул. Леонова, 10А;

тел.: (3422) 26-66-91, 26-44-10;
факс: (3422) 26-20-91

Пятигорск. Магазин «Твоя книга»

Ростов-на-Дону. «РОСТОВКНИГА»:

ул. Таганрогская, 106;
тел.: (863) 295-89-36;
tovaroved@rostovkniga.com

Ростов-на-Дону. «Азбука+»:

ул. Социалистическая, 58;
тел.: (863) 263-63-88, 299-90-66

Рязань. Супермаркет «Книги»:

Московское ш., 5А,
ТД «БАРС-1»;
тел.: (4912) 93-29-54

Санкт-Петербург. «Санкт-Петербургский дом

книги»: Невский пр-т, 28;
тел.: (812) 318-49-15, 312-01-84

Санкт-Петербург. МАПО (книжный киоск):

ул. Кирочная, 41

Санкт-Петербург. ИП Кузьменок И.В.

(медицинская и ветеринарная литература):
ДК им. Крупской, 2-й этаж, место № 54, 80;
тел.: (962) 708-77-64 (место № 54),
(911) 24-22-54 (место № 80);
<http://krupaspb.ru/uchastniki/>;
e-mail: personal@medkniga.htm

Санкт-Петербург. «Медицинская литература
на Боткинской, 3»:

ул. Боткинская, 3 (ТК «У метро», помещение 203);
тел.: (921) 927-27-37, (905) 259-85-84

Саратов. «Стержень»: ул. Валовая, 92;

тел.: (8452) 23-46-44;
факс: (8452) 23-56-99

Смоленск. СГМА, Магазин «Пульс»:

ул. Крупской, 28;
тел.: (4812) 31-09-25

Ставрополь. «Мир Знаний»:

355000, ул. Лермонтова, 191, корп. 43;
тел.: (8652) 24-28-77;
e-mail: mz@kavkazinterpress.ru

Ставрополь. «Книжный остров»:

ул. 50 лет ВЛКСМ, 18Б;
тел.: (8652) 24-28-77

Томск. «Книжный бизнес»:

пр-т Ленина, 24;
тел./факс: (3822) 56-46-15

Тюмень. «Знание»:

ул. Володарского, 34;
тел.: (3452) 46-28-70, 46-83-84, 97-32-44;
e-mail: znanietm@mail.ru

Ульяновск. ИП Крикова Р.А.:

ул. 3-го Интернационала, 7;
тел.: (8422) 46-36-59, (927) 800-77-33

Уфа. Магазин «Медицинская книга»

(ИП Сахаутдинов Р.Г.):
ул. Пушкина, 96/98, корп. 7
(здание БГМУ, 1-й эт.);
тел.: (905) 002-34-91

Уфа. Магазин «Планета»:

проспект Октября, д. 21;
тел.: (347) 223-50-50

Хабаровск. «Деловая книга»:

ул. Промышленная, 20Д, Д1;
тел.: (4212) 45-06-65, 46-95-31, 45-06-64

Чебоксары. Библиотечный коллектор

Республики Чувашия: ул. Петрова, 7;
тел.: (8352) 62-15-67, 62-03-70

Челябинск. ЧП Луговых А.Ю.,

Южно-Уральский ГМУ (главный корпус, 1-й
этаж): ул. Воровского, 64;
тел.: (351) 775-77-47, (912) 895-26-36

Якутск. «Книжный маркет»: ул. Ярославского,
16/1;

тел.: (4112) 36-62-47, 49-12-69;
ул. П. Алексеева, 77;
тел.: (4112) 32-40-74

Учебное издание

Харкевич Дмитрий Александрович

Основы фармакологии

2-е издание, испр. и доп.

Подписано в печать 16.06.2015. Формат 60×90 ¹/₁₆. Бумага офсетная.
Печать офсетная. Объем 45 усл. печ. л. Тираж 1500 экз. Заказ

ООО Издательская группа «ГЭОТАР-Медиа».
115035, Москва, ул. Садовническая, д. 9, стр. 4.
Тел.: 8 (495) 921-39-07.
E-mail: info@geotar.ru, <http://www.geotar.ru>.

Отпечатано в ППП «Типография “Наука”».
121099, Москва, Шубинский пер., д. 6.

ISBN 978-5-9704-3492-5



9 785970 434925 >