

ВВЕДЕНИЕ

ПРЕДМЕТ И ЗАДАЧИ ФАРМАКОЛОГИИ

Фармакология (от греч. *фармако* — лекарство, яд и *логос* — учение) — наука о взаимодействии лекарственных веществ с организмом. Фармакология изучает действие лекарственных веществ, применяемых для профилактики и лечения различных заболеваний. Изыскание новых эффективных и безопасных лекарственных средств — одна из важнейших задач фармакологии.

Фармакология изучает взаимодействие веществ с биологическими системами на различных уровнях организации: молекулярном, субклеточном, клеточном, тканевом, органном, на уровне функциональных систем и целостного организма. Изучение проводится сначала на экспериментальных животных, а затем на человеке.

Изучая механизмы действия веществ, обладающих лекарственными свойствами, фармакология формулирует для химиков и технологов гипотезы и теории для целенаправленного изыскания новых лекарственных средств, дает врачам широкий теоретический фундамент для их рационального применения. Фармакология находится на стыке многих наук — химии, биофизики, фармации, медицины, биологии.

В фармакологии как в медико-биологической науке принято выделять три основные части: теоретическую, экспериментальную и клиническую. Теоретическая и экспериментальная части фармакологической науки составляют фундаментальную фармакологию. Экспериментальная фармакология является связующим звеном между теоретической и клинической фармакологией и фундаментом для клинической фармакологии и фармакотерапии.

Клиническая фармакология изучает особенности действия новых и традиционных лекарственных средств на больных людях с использованием всего арсенала врачебных методов исследования. Она уточняет схемы применения лекарственных средств, их дозирование и другие обстоятельства, обеспечивающие максимальную лечебную эффективность препарата при его минимальном отрицательном влиянии на человека. Эта весьма важная ветвь фармакологии разрабатывается лечащими врачами в клиниках медицинских институтов или специальных научно-исследовательских лечебных институтах.

Фармакотерапия — наука о лечении болезней с помощью лекарственных средств. Она совершенствуется лечащими врачами на основе данных экспериментальной и клинической фармакологии. Один из ее основных принципов — индивидуальный подбор лекарственных препаратов, их доз и схем применения.

ИСТОЧНИКИ ПОЛУЧЕНИЯ ЛЕКАРСТВЕННЫХ СРЕДСТВ

Современные технологические методы позволяют получать лекарственные вещества из различных источников. Это могут быть:

- минеральные соединения (магния сульфат, натрия сульфат);
- ткани и органы животных (тиреоидин, тималин, ферментные препараты, регулирующие пищеварение);
- растения (глауцин, сенозиды А и В, папаверин, морфин, паклитаксен);
- микроорганизмы (антибиотики, энтерол, линекс). Большое значение имеет технология получения лекарственных средств методом генной инженерии (инсулины);
- химический синтез (сульфаниламиды, диазепам, хлоропирамин, парацетамол, ацетилсалициловая кислота). Большинство современных лекарственных средств являются продуктами химического синтеза.

ЭТАПЫ СОЗДАНИЯ НОВЫХ ЛЕКАРСТВЕННЫХ СРЕДСТВ

Процесс создания новых лекарственных средств выполняется в соответствии с международными стандартами — GLP (Good Laboratory Practice, надлежащая лабораторная практика), GMP (Good Manufactured Practice, надлежащая практика производства лекарственных средств) и GCP (Good Clinical Practice, надлежащая практика проведения клинических испытаний лекарственных средств).

О том, что разрабатываемое новое лекарственное средство соответствует международным стандартам, свидетельствует официальное разрешение процесса их дальнейшего исследования — IND (Investigation New Drug).

Разработка новых лекарственных средств осуществляется совместными усилиями ученых многих отраслей науки, при этом основная роль принадлежит специалистам в области химии, фармакологии, фармации. Создание нового лекарственного средства представляет собой ряд последовательных этапов, каждый из которых должен отвечать определенным положениям и стандартам.

Первый этап направлен на поиск перспективных соединений, обладающих лечебным действием. Он включает:

1. *Эмпирическое изучение* (от греч. εμπειρία — опыт) того или иного вида фармакологической активности различных веществ, полученных в результате химического синтеза. В основе этого изучения лежит метод проб и ошибок, при котором фармаколог берет существующие вещества и определяет с помощью набора фармакологических методик исследования их принадлежность к той или иной фармакологической группе. Такой путь отбора фармакологических веществ получил название скрининга.

2. *Модификацию* структур существующих лекарственных препаратов. Этот путь поиска новых лекарственных препаратов весьма распространен в настоящее время. Химики-синтики заменяют в существующем соединении один радикал другим, например, метил — этилом, пропилом и другими алкилами с более высокой молекулярной массой, или, наоборот, вводят в состав исходной молекулы другие химические элементы, например галогены, или производят иные модификации имеющейся лекарственной структуры. Например, введение в структуру хинолона атома фтора позволило создать группу новых противомикробных средств — фторхинолоны.

3. *Целенаправленный синтез* лекарственных веществ, что означает поиск вещества с заранее заданными фармакологическими свойствами. Синтез новых структур с предполагаемой активностью чаще всего проводится в том классе химических соединений, где уже найдены вещества, обладающие определенной направленностью действия на данный орган или ткань. Так, модификация молекулы гистамина привела к созданию селективных антагонистов гистаминовых H_2 -рецепторов желудка.

Второй этап — доклиническое изучение активности отобранных для дальнейшего исследования веществ. Оно проводится на животных и делится на фармакологическое и токсикологическое. Цель фармакологических исследований — изучение механизма действия, основных фармакологических эффектов, терапевтической активности вещества. Цель токсикологических исследований — определение острой и хронической токсичности; изучение влияния на репродуктивную функцию, исследование на эмбриотоксичность и тератогенность, канцерогенность, мутагенность. В ходе этих исследований определяют среднюю эффективную дозу (ED_{50} — доза, которая вызывает эффект у 50% животных) и среднюю летальную дозу (LD_{50} — доза, которая вызывает гибель 50% животных).

Третий этап — клинические испытания лекарственного вещества. Проводится оценка терапевтической или профилактической эффективности, переносимости, установление доз и схем применения препарата, а также сравнение его характеристик с характеристиками других лекарственных средств.

Полученные в ходе исследований данные оформляются в виде соответствующих документов, которые направляются в государственные организации, регистрирующие данный препарат и дающие разрешение на его медицинское применение.

НАИМЕНОВАНИЯ ЛЕКАРСТВЕННЫХ СРЕДСТВ

Лекарственное средство может иметь три основных наименования.

1. *Химическое наименование* отражает состав и структуру лекарственного вещества. Химические наименования редко употре-

бляются в практическом здравоохранении, но часто приводятся в аннотациях на лекарственные средства и содержатся в специальных справочных изданиях, например метиловый эфир 4-метил-3[2-(пропиламино)пропионамидо]-2-тиофекарбоновой кислоты (артикаин).

2. Международное непатентованное наименование (МНН, International Nonproprietary Name, INN). Это наименование лекарственного вещества рекомендовано Всемирной организацией здравоохранения (ВОЗ) и принято для использования во всем мире в учебной и научной литературе для удобства идентификации по принадлежности к определенной фармакологической группе. Например: прокаин, метронидазол, кетопрофен.

3. Торговое наименование присваивается лекарственному средству фармацевтической фирмой, производящей данный лекарственный препарат, и часто является ее коммерческой собственностью. Например, торговое название дротаверина гидрохлорида — Но-шпа, кетопрофена — ОКИ.

Когда у фирмы-разработчика заканчивается срок действия патента, то другие компании могут производить данное лекарственное средство и продавать его под международным названием. Такие препараты называют *воспроизведенными лекарственными средствами*, или *дженерическими препаратами*. Одно и то же лекарственное вещество может выпускаться разными фармацевтическими фирмами в одинаковых лекарственных формах и дозах, но иметь разные торговые наименования. Это *препараты-синонимы*.

КЛАССИФИКАЦИИ ЛЕКАРСТВЕННЫХ СРЕДСТВ

1. Химическая классификация. В ее основе лежит химическая структура лекарственных веществ. Например, производные фенантренизохинолина: морфин, кодеин; производные пурина: кофеин, эуфиллин; производные фенилалкиламина: адреналин, пропранолол. Близкие по химической структуре лекарственные вещества могут оказывать на организм разные эффекты. Например, производные имидазола: клонидин оказывает гипотензивный, а метронидазол — противомикробный и противопротозойный эффекты.

2. Фармакологическая классификация является сложной, смешанной, многоступенчатой.

Согласно этой классификации лекарственные средства делятся на разряды (блоки), соответствующие системам организма, на которые они воздействуют. Например, лекарственные средства, действующие на сердечно-сосудистую систему, центральную нервную систему, пищеварительную систему и т. д. Эти разряды (блоки) подразделяются на классы. Класс часто определяет характер фармакологического действия лекарственного средства. Например, разряд (блок) «Лекарственные средства, действующие на центральную нервную систему»

подразделяется на классы: «Наркозные средства», «Снотворные средства», «Психотропные средства» и др. Классы делятся на группы. Например, класс «Наркозные средства» делится на группы: средства для ингаляционного и неингаляционного наркоза. Группы делятся на подгруппы. Например, средства для неингаляционного наркоза подразделяются на подгруппы: короткого, среднего и продолжительного действия.

3. Фармакотерапевтическая классификация. В ее основу положены заболевания, при которых применяются конкретные лекарственные средства. Например, «Средства для лечения гипертонической болезни», «Средства для лечения стоматита». В фармакотерапевтические группы лекарственных средств могут входить препараты, относящиеся к разным разрядам, классам и группам.

4. Анатомо-терапевтико-химическая классификация (АТХ). Основной принцип построения АТХ заключается в систематизации лекарственных средств в группы по следующим признакам: анатомической области, в которой локализовано действие лекарственного средства; терапевтическому действию лекарственного средства; химической структуре лекарственного вещества. Каждый препарат в этой классификации имеет код АТХ. Например, код АТХ лидокаина — N01BB02.

5. Классификация CAS (Chemical Abstracts Service). Представляет собой идентификатор химических субстанций, где определенной химической структуре присвоен код. Например, код CAS эпинефрина — 51-43-4.

6. Классификация по алфавиту. В основу этой классификации положен принцип размещения наименований лекарственных средств в алфавитном порядке (на русском или латинском языках). Например, в справочнике «Видаль» лекарственные средства представлены в алфавитном порядке.

КРАТКИЙ ОЧЕРК ПО ИСТОРИИ ФАРМАКОЛОГИИ

История фармакологии тесно связана с историей развития человечества. Начиная с древних времен человек применял вещества растительного и минерального происхождения для лечения различных болезней. Первые сведения о лечебном действии природных веществ относятся к глубокой древности. Так, в древней Месопотамии и Древнем Египте уже знали о лечебном действии коры гранатника, дуба, хины, касторового масла, мака, белены. Около 300 лекарственных растений упоминаются в трудах Гиппократов. Гален предложил методы приготовления лекарственных средств из растений путем измельчения, растирания, настаивания, отваривания в вине, уксусе, воде. Галеновые и новогаленовые препараты до сих пор широко используются в медицине.

В Древней Руси знахари в процессе приготовления и применения различных снадобий обобщали народный опыт лечения болезней с помощью лекарственных растений и минеральных веществ. В XII в. дочь киевского князя Ярослава Мудрого Евпраксия написала трактат о мазах. В 1534 г. был широко известен травник «Благопрохладный вертоград» (от древнеслав. *вертоград* — сад). В этот период уже существовали зеленые лавки, в которых продавались лекарственные травы, а при заболеваниях ротовой полости широко применялись их настои и отвары.

Великий врач и философ Ибн Сина в своем труде «Канон врачебной науки» приводит названия более 700 лекарственных средств растительного, животного и минерального происхождения.

Парацельс стал изучать и использовать в качестве лекарственных средств вещества минерального происхождения: железо, ртуть, свинец, медь, мышьяк, серу, сурьму — и тем самым положил начало внедрению химических соединений в медицину.

В эпоху Возрождения развиваются экспериментальные методы исследования, становятся все более полными представления о химическом составе лекарств.

В 1581 г. в Москве появилась первая аптека и была создана Аптекарская палата (административный орган, управлявший медициной и фармацевцией), успешно развивались аптекарские огороды, где культивировали и выращивали лекарственные растения. В 1594 г. в Москве была организована школа лекарей. С этого времени началось становление национальной русской медицины и фармакологии.

В период реформ Петра I торговать лекарствами разрешалось только в аптеках. В 1707 г. была образована Медицинская канцелярия по управлению госпиталями, госпитальными школами и аптеками. В 1725 г. при Петербургской академии наук были открыты отделения анатомии, физиологии, химии и организованы экспедиции в Сибирь и на Дальний Восток для расширения знаний о лекарственных растениях.

Огромное влияние на развитие медицины и фармакологии оказали труды великого русского ученого М. В. Ломоносова (1711–1765) по атомно-кинетической концепции в химии, об изменяемости веществ и всеобщей связи явлений в природе.

Первым русским профессором-фармакологом, преподававшим в Московской госпитальной школе, был К. И. Щепин (1728–1770), который защитил диссертацию о лечебных свойствах хлебного кваса.

В 1764 г. при Московском университете был открыт медицинский факультет, на котором началось преподавание «врачебного веществословия» — комплексного предмета, включающего фармацию, рецептуру, фармакологию, токсикологию, фармакотерапию, учение о минеральных водах. В 1778 г. в России впервые издается Госу-

дарственная фармакопея на латинском языке, а в 1866 г. вышло ее первое издание на русском языке.

В конце XVIII в. началось изучение фармакологических свойств препаратов наперстянки, и в 1785 г. В. Уитеринг внедрил их в медицинскую практику.

В XIX в. были выделены алкалоиды: морфин, папаверин, стрихнин, хинин, атропин. Профессор Императорской медико-хирургической академии Е. В. Пеликан изучил механизмы действия кураре и стрихнина.

Основатель русской физиологии И. М. Сеченов (1829–1905) в 1860 г. защитил диссертацию на тему «Материалы для будущей физиологии алкогольного опьянения». В дальнейших своих работах он исследовал действие различных веществ на нервную и мышечную системы.

С середины XIX в. начинается изучение и внедрение в медицину наркотических средств: азота закиси, хлороформа. В. Г. Мортон в 1846 г. впервые продемонстрировал наркотическое действие эфира, а Н. И. Пирогов начал широко применять эфирный наркоз в военно-полевой хирургии.

В 1879 г. русский врач, фармаколог и физиолог В. К. Анреп (1852–1927) открыл анестезирующие свойства кокаина и предложил использовать его для местного обезболивания, а в начале XX в. для пролонгирования действия кокаина был применен адреналин.

Великий русский физиолог И. П. Павлов (1849–1936) начал свою научную деятельность с изучения действия на организм сердечных гликозидов и жаропонижающих средств. Он с 1890 по 1895 г. возглавлял кафедру фармакологии в Военно-медицинской академии Санкт-Петербурга. Под его руководством было изучено влияние бромидов и кофеина на ЦНС, а также горечей и других веществ на систему пищеварения.

И. И. Мечников (1845–1916) создал теорию иммунитета, главной частью которой было учение о фагоцитозе как защитном механизме организма, что впоследствии легло в основу изыскания лекарственных веществ и изучения их действия на иммунную систему.

Основателем отечественной фармакологии принято считать Н. П. Кравкова (1865–1924). Кравков окончил естественное отделение Санкт-Петербургского университета (1888) и Военно-медицинскую академию (1892), где начинал научную работу в лаборатории Сеченова. В 1899 г. он был избран заведующим кафедрой фармакологии и руководил ею в течение 25 лет.

Его работы были посвящены проблемам общей фармакологии (зависимости действия лекарства от дозы, комбинированному действию веществ, влиянию температурных факторов на их действие). Н. П. Кравков продолжил экспериментальные работы по изучению действия лекарственных веществ на изолированные органы в норме и при экспериментально вызванных патологических состояниях

(атеросклерозе, воспалении). Он первым начал проводить эксперименты на изолированных органах людей, умерших от различных заболеваний.

Большое внимание в научных трудах Кравков уделял вопросу зависимости фармакологического действия веществ от их химического строения. Под его руководством изучалось действие наркотических и снотворных средств различных химических групп. Итогом этих работ стало внедрение в медицинскую практику препарата для наркоза — гедонала (группа уретана) и его комбинации с хлороформом. В дальнейшем эти работы послужили основой для создания теории вводного и комбинированного наркоза.



Первое издание руководства
Н. П. Кравкова
«Основы фармакологии» (1904)



Н. П. КРАВКОВ —
основоположник отечественной
фармакологии

Н. П. Кравков был прекрасным педагогом. Его перу принадлежит руководство «Основы фармакологии» в двух томах, которое переиздавалось 14 раз. Он стал родоначальником целой школы фармакологов.

В XX в. началось бурное развитие фармакологии.

П. Эрлих разработал общие принципы химиотерапии и синтезировал (1907) препарат мышьяка сальварсан для лечения сифилиса.

В 1910–1922 гг. были выделены гепарин, инсулин. В 1929 г. А. Флеминг открыл пенициллин, а в 1940 г. его в очищенном виде получили Х. В. Флори и Э. Б. Чейн. В 1942 г. в СССР пенициллин был получен З. В. Ермольевой (1898–1974). В 1944 г. З. А. Ваксман разработал противотуберкулезный антибиотик стрептомицин.



З. В. ЕРМОЛЬЕВА

В 1950–1970-х гг. появились новые фармакологические группы: нейрорептиками, синтетические гипогликемические средства, симпатолитики, аденоблокаторы, блокаторы гистаминовых H_2 -рецепторов, гипотензивные средства — ингибиторы ангиотензинпревращающего фермента и др.

В 1980–1990-х гг. была разработана технология получения лекарственных средств методом генной инженерии.

В XXI в. ученые самых разных отраслей науки: физиологи, биологи, физики, математики, генетики — в тесном творческом сотрудничестве продолжают разрабатывать основы клеточной и молекулярной фармакологии. В Российской Федерации развиваются крупные фармацевтические производства, способные обеспечить население большинством лекарственных средств.

РАЗДЕЛ I

ОБЩАЯ ФАРМАКОЛОГИЯ

ФАРМАКОКИНЕТИКА И ФАРМАКОДИНАМИКА

Фармакокинетика (от греч. *фармако* — лекарство, *κίνησις* — двигаться) — раздел фармакологии, изучающий движение лекарственных веществ (ЛВ) в организме.

Основными фармакокинетическими процессами являются всасывание, распределение, депонирование, биотрансформация (метаболизм) и выведение ЛВ. Фармакокинетика рассматривает вопросы влияния организма на лекарственное вещество.

Прежде чем оказать определенное действие на организм, лекарственное вещество должно вступить с ним в контакт. Поэтому от того, каким путем ЛВ будет введено в организм, зависит скорость и степень его всасывания, скорость наступления, величина и продолжительность эффекта. В некоторых случаях путь введения определяет характер фармакологического эффекта.

1.1. Пути введения лекарственных средств

Пути введения разделяют на:

- *энтеральные* (через желудочно-кишечный тракт, рис. 1.1);
- *парентеральные* (минуя желудочно-кишечный тракт).

1.1.1. Энтеральные пути введения

К энтеральным (от греч. *έντερο* — относящийся к кишкам, кишечнику) путям введения относятся:

1. Под язык (сублингвальный, *sub linguam*), на язык, за щеку.
2. Через рот (пероральный, *per os*).
3. Через прямую кишку (ректальный).

Сублингвальный путь. Введение лекарственных средств под язык (сублингвально), а также на язык (лингвально) и за щеку (транsbуккально). Пациент просто рассасывает таблетку во рту. Вследствие богатого кровоснабжения слизистой оболочки полости рта всасывание ЛВ происходит довольно быстро. Естественно, что препараты, назначенные таким путем, не подвергаются воздействию пищеварительных ферментов и хлористоводородной кислоты. После всасывания в кровь они поступают в общий кровоток, минуя печень. При таком пути введения действие ЛВ развивается очень быстро (иногда через 1–2 мин), что позволяет использовать его при неотложных состояниях. Таким путем вводят препараты нитроглицерина, некоторых стероидных гормонов.

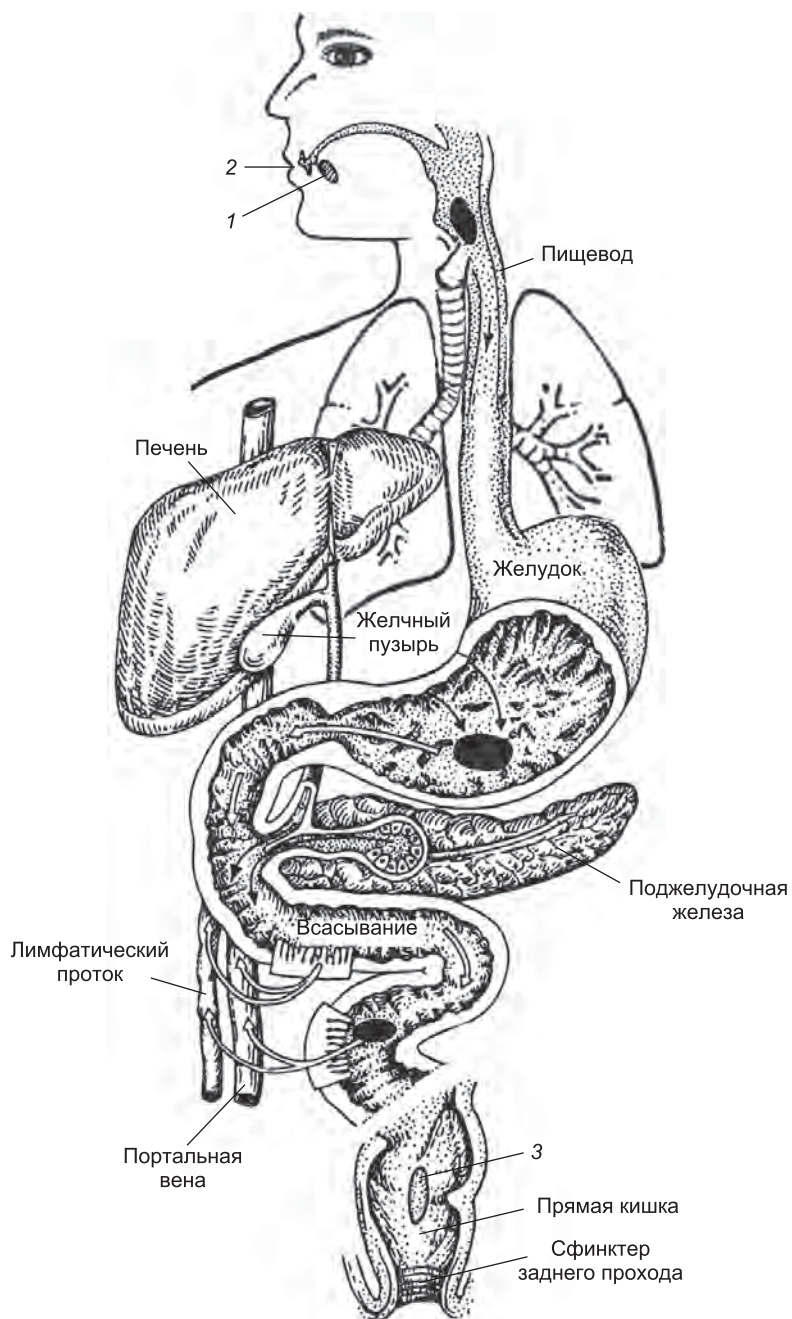


Рис. 1.1. Энтеральные пути введения:
 1 — под язык; 2 — через рот; 3 — через прямую кишку

Пероральный путь. Введение лекарственных средств через рот (перорально) просто и удобно для больного. Этот путь не требует стерильности лекарственной формы и специально обученного персонала. Всасывание некоторых ЛВ может начинаться уже в желудке (например, веществ, имеющих кислый характер, барбитуратов, ацетилсалициловой кислоты и др.), но большинство ЛВ всасывается в кровь в тонком кишечнике, где имеется большая всасывающая поверхность и интенсивное кровоснабжение.

Введение лекарственных средств через рот имеет ряд ограничений. Принятое внутрь ЛВ подвергается воздействию пищеварительных соков и ферментов, которые могут его разрушить. Примерами этого могут быть разложение бензилпенициллина и эритромицина хлористоводородной кислотой желудочного сока, расщепление инсулина и других препаратов полипептидной структуры протеолитическими ферментами. Поэтому препараты белковой структуры перорально не назначают. Чтобы избежать разрушающего действия хлористоводородной кислоты, лекарственные формы для перорального применения (таблетки, капсулы) покрывают специальными кислоторезистентными оболочками. Они проходят через желудок и растворяются только в тонком кишечнике (кишечнорастворимые формы).

Составные компоненты пищи могут нарушать всасывание ЛВ. Так, кальций, содержащийся в молочных продуктах, образует с антибиотиками группы тетрациклина трудно всасывающиеся комплексы. Танин, содержащийся в чае, образует с препаратами железа нерастворимые таннаты. Некоторые ЛВ, например антибиотики (стрептомицин, неомицин, полимиксины), гликозиды строфанта, ландыша и др., плохо всасываются в ЖКТ, поэтому нерационально назначать их внутрь с целью резорбтивного действия.

Важно иметь в виду, что после всасывания из тонкого кишечника ЛВ попадают сначала в печень, где частично инактивируются и выделяются с желчью, и только потом попадают в системный кровоток — «эффект первого прохождения». Соответственно, дозы ЛВ, вводимых перорально, для достижения определенного эффекта обычно больше, чем при парентеральном введении. По этой же причине пероральный путь введения не является рациональным в неотложной терапии.

Ректальный путь. Введение лекарственных средств в прямую кишку (ректально) используется в тех случаях, когда пероральный путь недоступен или ЛВ обладает неприятным вкусом и запахом и разрушается в желудке и верхних отделах кишечника. Очень часто ректальный путь введения используется в педиатрической практике.

Из прямой кишки ЛВ быстро всасываются и поступают в общий кровоток, частично минуя печень. Ректально ЛВ назначаются в форме суппозиторий или лекарственных клизм объемом 50 мл. При введении таким путем веществ, раздражающих слизистую оболочку прямой кишки, их предварительно смешивают со слизями и подо-

гревают до температуры тела. Ректальный путь не используется для введения высокомолекулярных белковых, жировых и полисахаридных ЛВ, поскольку из толстого кишечника эти вещества не всасываются.

1.1.2. Парентеральные пути введения

К парентеральным путям введения относятся следующие пути (рис. 1.2).

Внутривенный путь. В вену вводят водные (иногда спиртовые) растворы ЛВ. При таком пути введения ЛВ сразу попадают в системный кровоток, чем объясняется короткий латентный период их действия.

Во избежание токсического эффекта или аллергических реакций введение ЛВ в вену следует производить медленно (часто после предварительного разведения препарата раствором натрия хлорида или глюкозы). Однако если нужно быстро создать высокую концентрацию ЛВ в крови, его вводят быстро, струйно. Такое введение в большой (стартовой) дозе называется *болюсным*. Обычно введение осуществляют в два этапа: вначале вводится пробная доза (примерно 0,1 мл) и, лишь убедившись в переносимости препарата, через 2–3 мин вводят остальное количество общим объемом до 20 мл. Внутривенное (в/в) введение растворов больших объемов осуществляют капельным (инфузионным) способом.

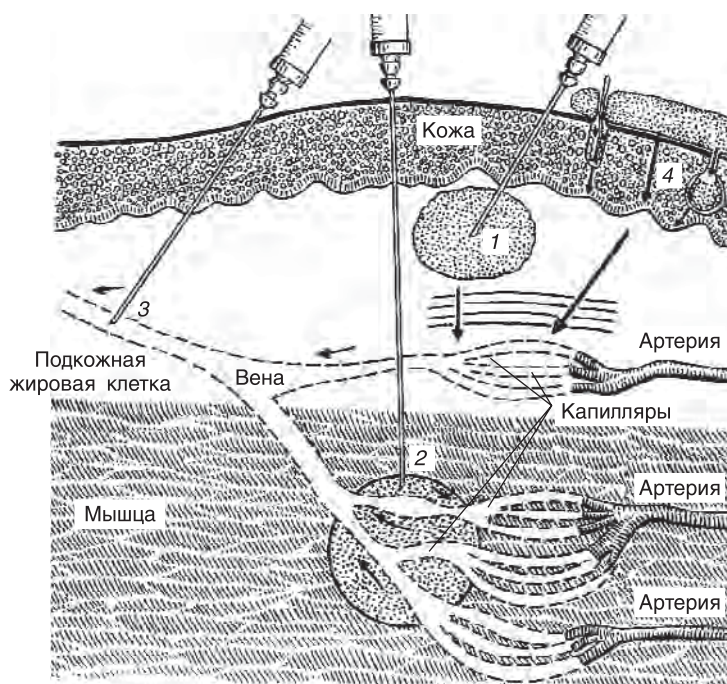


Рис. 1.2. Парентеральные пути введения:
1 — под кожу; 2 — в мышцу; 3 — в вену; 4 — трансдермально

В этих случаях используются специальные системы с капельницами, позволяющие регулировать скорость введения. Последняя обычно составляет 20–60 капель в минуту, что соответствует примерно 1–3 мл раствора.

Из-за риска закупорки сосудов (эмболии) недопустимо внутривенное введение масляных растворов, суспензий, водных растворов с пузырьками газа.

Внутривенный путь введения обычно используется при оказании неотложной медицинской помощи, но может применяться планомерно и для курсового лечения в условиях стационара и амбулаторно. Этот путь введения часто осложняется попаданием крови за стенку сосуда и образованием гематом.

Внутриартериальный путь. Введение ЛВ в артерию, питающую кровью определенный орган, дает возможность создать в нем высокую концентрацию действующего вещества. Внутриартериально (в/а) вводят рентгеноконтрастные и противоопухолевые препараты, а также антибиотики.

Внутримышечный путь. ЛВ вводят в верхне-наружную область ягодичной мышцы, а также в мышцы передне-наружной поверхности бедра, задней поверхности плеча, прямые мышцы живота и в подлопаточную область. Мышечная ткань имеет хорошее кровоснабжение, и поэтому всасывание ЛВ в кровь происходит довольно быстро, что позволяет через 5–10 мин создать достаточно высокую концентрацию ЛВ в крови. Внутримышечно (в/м) вводят водные растворы (до 10 мл), а для обеспечения длительного эффекта — эмульсии и суспензии.

Подкожный путь. Из подкожной клетчатки ЛВ в кровь всасываются несколько медленнее, чем из мышечной ткани, поскольку кровоснабжение в подкожной клетчатке развито слабее. Подкожно (п/к) вводят водные растворы, газы (кислород), эмульсии, суспензии. В подкожную клетчатку имплантируют силиконовые контейнеры; таблетированные стерильные твердые лекарственные формы имплантируются в межлопаточную область.

Подкожно нельзя вводить вещества с раздражающим действием и гипертонические растворы, поскольку в подкожной клетчатке находится большое количество чувствительных рецепторов.

Введение препаратов в/в, в/м, п/к и в/а требует стерильных лекарственных форм и осуществляется квалифицированным медицинским персоналом.

Ингаляционный путь (от лат. *inhalare* — вдыхать). Таким путем вводят газообразные вещества, пары легко испаряющихся жидкостей, аэрозоли, дымы и воздушные взвеси мелкодисперсных твердых веществ. Всасывание ЛВ в кровь с большой поверхности легких происходит очень быстро. Этот путь введения широко применяют в анестезиологии.

Трансдермальный путь. В этом случае ЛВ в форме мазей или пластырей наносят на кожу, с поверхности которой они всасываются.

ся в кровь и оказывают резорбтивное действие. В последнее время этот путь введения используется для нитроглицерина и наркотических анальгетиков. С помощью трансдермальных терапевтических систем можно длительно поддерживать постоянную концентрацию ЛВ в крови. Пластыри, содержащие наркотические анальгетики, оказывают анальгетическое действие в течение 72 ч.

Введение ЛВ под оболочки мозга используется для специальных видов обезболивания (спинномозговая анестезия) и введения антибиотиков при инфекционных поражениях тканей и оболочек мозга. Здесь особенно важно соблюдать стерильность и применять препараты, полностью лишенные раздражающих свойств.

Существуют внутрибрюшинный (антибиотики во время операций на брюшной полости), внутриплевральный (противотуберкулезные средства), интраназальный — на слизистую оболочку носа (препарат гормонов задней доли гипофиза адиурекрин) — способы введения препаратов. Применяется также введение лекарственных средств в тело и в просвет органа (введение стимуляторов мускулатуры матки в матку, кардиотонических средств в сердце), в полость суставной сумки (введение гидрокортизона при ревматоидном артрите) и т. д.

1.2. Всасывание лекарственных средств

Всасывание (абсорбция, от лат. *absorbeo* — всасываю) — процесс поступления ЛВ из места введения в кровеносную и/или лимфатическую систему через биологические мембраны (рис. 1.3).

Всасывание осуществляется по нескольким механизмам.

Пассивная диффузия. По этому механизму ЛВ проникают через мембрану в направлении градиента концентрации (из зоны с большей концентрации в зону с меньшей концентрацией) до тех пор, пока по обе стороны мембраны не произойдет выравнивание концентрации. Этот процесс не нуждается в энергии. Пассивная диффузия является основным механизмом всасывания ЛВ из желудочно-кишечного тракта. Таким путем легко всасываются липофильные молекулы. Чем выше липофильность веществ, тем легче они проникают через клеточную мембрану. Через биологические мембраны легко проникают неионизированные молекулы. На степень ионизации влияют физико-химические свойства ЛВ, pK_a и pH среды. При снижении pH увеличивается процент неионизированных молекул органических кислот и возрастает их транспорт через мембраны. При повышении pH возрастает процент неионизированных молекул основного характера, и транспорт их через мембраны также увеличивается. Если всасывание ЛВ происходит в желудочно-кишечном тракте, то нужно учитывать следующие обстоятельства. Соединения слабокислого характера (сульфаниламиды, ацетилсалициловая кислота, фуросемид и др.) в определенной степени начинают всасывать

ся уже в желудке, так как в кислой среде увеличивается количество их неионизированных молекул. Напротив, ЛВ со свойствами слабых оснований (хлорпромазин, пропранолол, кодеин и др.) лучше всасываются в тонком кишечнике — в щелочной среде увеличивается содержание их неионизированных молекул.

Облегченная диффузия обеспечивает перенос веществ через мембраны по градиенту концентрации с помощью белка-переносчика без затраты метаболической энергии.

Фильтрация — проникновение ЛВ через поры в стенке кровеносных сосудов и в мембранах клеток. Этот механизм всасывания ограничен размерами ЛВ, поскольку диаметр пор составляет примерно 0,4 нм. Через такие поры могут проникать молекулы, размер которых не превышает размера пор в мембране (вода, мочевины, некоторые ионы).

Активный транспорт. В этом процессе участвуют транспортные системы клеточных мембран, которые связываются с молекулами веществ и переносят их через мембрану. Они могут иметь избирательность к определенным молекулам, а два или несколько веществ могут при всасывании конкурировать за один транспорт-

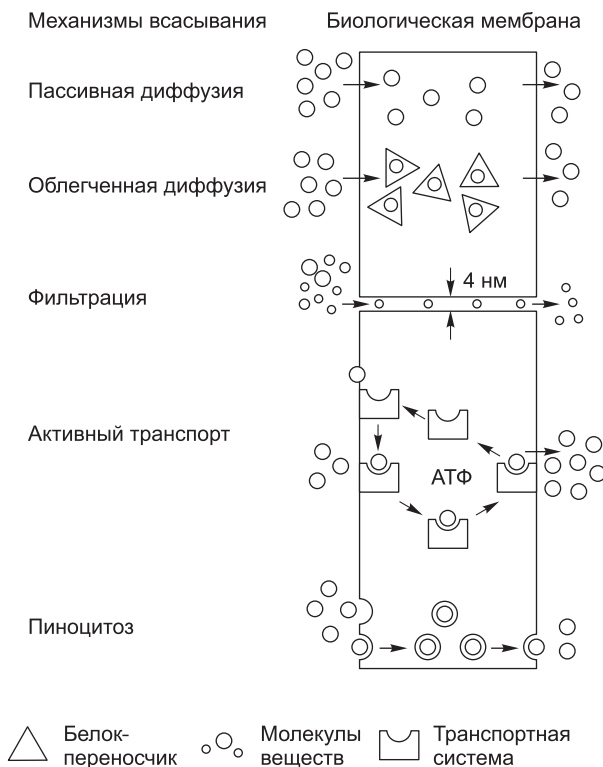


Рис. 1.3. Механизмы всасывания ЛВ

ный механизм. Активный транспорт требует затрат метаболической энергии АТФ. Движение молекул веществ через мембраны осуществляется против градиента концентрации. По механизму активного транспорта всасываются гидрофильные полярные молекулы, некоторые неорганические ионы, сахара, аминокислоты, железо, витамины.

Пиноцитоз (от греч. *πινοει* — пью). Частицы веществ, состоящие из крупных молекул или агрегатов молекул, соприкасаются с наружной поверхностью мембраны, затем окружаются ею с образованием пузырька, который погружается внутрь клетки. Путем пиноцитоза осуществляется транспорт в клетку макромолекул.

Механизмы перехода веществ через мембраны являются универсальными. По этим механизмам осуществляется не только всасывание ЛВ, но и их распределение в тканях и выведение из организма.

1.3. Распределение, депонирование лекарственных веществ в организме

После всасывания в кровеносную систему ЛВ распределяются по всему объему крови, составляющему около 7% массы тела (в среднем 5 л), разносятся по всему организму и попадают в клетки органов и тканей.

ЛВ циркулируют в крови либо в свободной форме, либо в форме, связанной с белками плазмы (в основном с альбуминами). Степень связывания ЛВ с белками разная.

Некоторые вещества почти полностью связываются с белками плазмы. Например, диазепам, хлорпромазин, амитриптилин, дигитоксин связываются с белками плазмы более чем на 90%.

Другие ЛВ, например этосуксимид, лития карбонат, гексамидин, имеют незначительную степень связывания с белками.

Связывание ЛВ с белками крови является обратимым процессом:



Когда часть свободных молекул выводится из крови в результате метаболизма или экскреции, то происходит диссоциация комплекса «ЛВ + белок» с высвобождением свободных молекул и таким образом поддерживается постоянное соотношение между свободными и связанными молекулами ЛВ.

Процесс связывания ЛВ с белками играет важную роль в терапевтическом действии лекарственных средств, поскольку связанные с белком молекулы ЛВ теряют свою фармакологическую активность. Связывание с белками снижает диффузию ЛВ в клетки и ткани, и поэтому комплекс «ЛВ + белок» образует в крови своеобразное депо препарата. Связанные с белком молекулы ЛВ не способны фильтроваться в почечных клубочках, в результате чего замедляется их экскреция.

Степень связывания ЛВ зависит от концентрации в плазме белков, способных к комплексообразованию с ним. Так, при гипопроотеинемии вследствие низкого уровня плазменных белков количество свободных молекул ЛВ увеличивается. В такой ситуации их фармакологическое действие значительно усиливается и могут развиваться отрицательные эффекты. Поэтому при гипопроотеинемии терапевтические дозы лекарственных средств (имеющих высокий уровень связывания с белком) должны быть снижены.

После попадания в системный кровоток ЛВ распределяются в различных тканях организма. Характер распределения ЛВ определяется их растворимостью в воде и липидах, степенью связывания с белками плазмы крови, интенсивностью регионарного кровотока и другими факторами.

Через белково-фосфолипидные мембраны в клетки тканей гидрофильные молекулы попадают только с помощью транспортных систем. Липофильные и неионизированные молекулы хорошо проникают через липидные клеточные мембраны.

Быстро ЛВ попадают в те органы и ткани, которые интенсивно снабжаются кровью (сердце, печень, почки). Поступление ЛВ в мышцы, слизистые оболочки, кожу, жировую ткань происходит медленнее, так как скорость кровотока в них ниже.

Существенную роль в распределении ЛВ играют биологические барьеры.

Проникновение ЛВ в ЦНС осуществляется через *гематоэнцефалический барьер* (ГЭБ), состоящий из мембран эндотелия сосудов головного мозга и глиальных нервных клеток и отделяющий ткань мозга и спинномозговую жидкость от крови. Через эти мембраны ЛВ переходят по механизму простой диффузии со скоростью, пропорциональной их растворимости в липидах. Через гематоэнцефалический барьер хорошо проходят неионизированные соединения. Гидрофильные и полярные соединения переходят через этот барьер путем активного транспорта. При некоторых патологических состояниях (воспалении мозговых оболочек) проницаемость гематоэнцефалического барьера для ЛВ повышается.

Из крови матери в организм плода ЛВ проникают через *плацентарный барьер*. Через плаценту путем простой диффузии переходят липидорастворимые и неионизированные соединения. Известно, что многие лекарственные средства (снотворные, анальгетики, сердечные гликозиды, кортикостероиды, гипотензивные средства, антибиотики, сульфаниламиды и др.) хорошо проникают через плацентарный барьер. Четвертичные аммониевые соединения, а также малорастворимые в жирах вещества (инсулин и декстран) через плацентарный барьер не проникают.

Лекарственные средства могут оказывать отрицательное действие на плод на разных стадиях его развития, и поэтому беременные жен-

щины должны принимать препараты под строгим врачебным контролем (см. гл. 3 о побочном и токсическом действии ЛВ).

Из крови в ткани глаз ЛВ проникают через *гематофтальмический барьер*.

Большинство ЛВ распределяется в организме неравномерно. В одних органах концентрация ЛВ может быть высокой, а в других — ничтожно малой. Накопление ЛВ в органах и тканях зависит от состава этих тканей. Основная роль в депонировании ЛВ принадлежит липидам, белкам, мукополисахаридам. Липидорастворимые вещества накапливаются в мозге, жировой ткани и меньше в мышечной ткани. Так, при наркозе содержание наркотических средств в головном мозге значительно больше, чем в скелетных мышцах. Водорастворимые вещества накапливаются в межклеточной жидкости, в органах выделения (почках). Многие ЛВ имеют свойство избирательно накапливаться в местах специфического действия. Йод накапливается в щитовидной железе, сердечные гликозиды — в сердечной мышце, женские половые гормоны — в матке и во влагалище.

Однако процесс распределения ЛВ во многих случаях не имеет решающего значения для их действия.

Фармакологическое действие ЛВ в большей степени зависит от чувствительности к ним тех биологических субстратов, которые определяют специфичность их действия.

1.4. Биотрансформация (метаболизм) лекарственных веществ. Фармакогенетика

Биотрансформация (метаболизм) — изменение химической структуры ЛВ в организме, в результате которого образуются полярные водорастворимые вещества (метаболиты).

В результате метаболизма ЛВ, как правило, теряют свою фармакологическую активность.

Важнейший орган метаболизма — печень, в микросомах которой находятся ферменты, разрушающие преимущественно липофильные соединения, превращая их в гидрофильные.

В плазме крови, печени, кишечнике, легких, коже, слизистых оболочках также присутствуют ферменты, которые способны разрушать ЛВ (часто гидрофильные).

Выделяют *две фазы биотрансформации* (метаболизма) ЛВ:

I фаза — несинтетические реакции (метаболическая трансформация);

II фаза — синтетические реакции.

В I фазе молекулы ЛВ подвергаются окислению, восстановлению и гидролизу с образованием оксигрупп, первичных или вторичных аминогрупп, карбоксигрупп и др.