

Лекция № 1

**ОСНОВЫ ОБЩЕЙ
ФАРМАКОЛОГИИ.
МЕТАБОЛИЗМ**

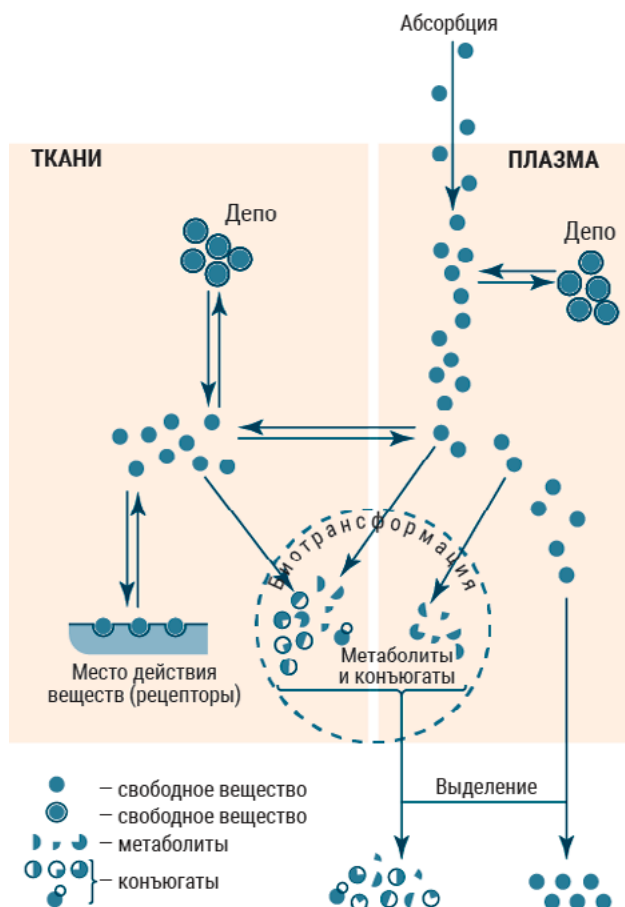
Основы общей фармакологии. Всасывание, распределение и выведение лекарственных веществ из организма. Значение процессов метаболизма лекарственных веществ в обеспечении лечебного эффекта

План

1. Пути введения лекарственных средств в организм.
2. Абсорбция (всасывание).
Основные механизмы преодоления мембран лекарственными средствами.
Биодоступность.
3. Распределение лекарственных средств (ЛС) в организме.
Биологические барьеры.
Депонирование.
4. Элиминация (удаление) лекарственного вещества из организма.
Экскреция и биотрансформация.
Порядок кинетических процессов.

ЛС вводится в организм, чтобы оказать какое-либо терапевтическое действия. Организм также оказывает влияние на ЛС в результате этого оно (ЛС) может:

- ▶ Попадать/не попадать в определённые ткани, органы организма.
- ▶ Проходить/не проходить определённые барьеры.
- ▶ Видоизменять/сохранять свою химическую структуру.
- ▶ Покидать организм определёнными путями.



Все этапы движения ЛС по организму: **абсорбция** (всасывание), **распределение, элиминация** (метаболизм и выведение) — процессы, происходящие с ЛС в организме, являются предметом изучения особого раздела фармакологии — **ФАРМАКОКИНЕТИКИ**.

Пути введения лекарственных средств в организм

ОСОБЕННОСТИ ВВЕДЕНИЯ ЛЕКАРСТВЕННЫХ СРЕДСТВ В ОРГАНИЗМ

В организм ЛС можно ввести различными путями: через ЖКТ (через рот, в прямую кишку), кожу, инъекционно (в мышцу, вену и др.), ингаляторно и др. Путь введения во многом определяет возможность достижения ЛС места действия; от него зависит эффективность и безопасность препарата.

Традиционно выделяют **энтеральный** и **парентеральный** пути введения ЛС в организм.

Энтеральные пути:

- ▶ Внутрь через рот или перорально (per os).
- ▶ Под язык или сублингвально (sub lingua), за щеку (буккально) или на десну.
- ▶ В прямую кишку или ректально (per rectum).

Парентеральные пути:

- ▶ С повреждением покровов — внутривенно, подкожно, внутримышечно, под оболочки мозга и т.п..
- ▶ Без повреждения покровов — ингаляционно, трансдермально.

ЭНТЕРАЛЬНЫЕ ПУТИ

В этом случае ЛС вводят через желудочно-кишечный тракт (ЖКТ). Этот путь очень удобен, так как пациент может осуществлять введение самостоятельно, без помощи медицинского персонала. Он сравнительно безопасен (отсутствует риск инфицирования и развития местных осложнений, например, образование инфильтратов, возникновение боли). При энтеральном способе введения ЛС могут оказывать не только резорбтивное, но и местное действие (например, в кишечнике). Энтеральное введение можно осуществлять разными способами.

Сублингвальный способ (приём под язык). Обильное кровоснабжение слизистой оболочки ротовой полости создаёт условия для быстрого проникновения всасывающихся через неё лекарственных веществ в системный кровоток. Лечебный эффект наступает быстро, так как ЛС не подвергаются действию желудочного сока и попадают в системный кровоток по венам пищевода (минуя печень), что позволяет избежать их биотрансформации.

Сублингвально назначают, например, нитроглицерин (для купирования приступов стенокардии), нифедипин (при гипертоническом кризе) или бупренорфин (обезболивающее средство). Препараты обычно держат под языком до полного

рассасывания. При частом использовании этого метода может возникнуть раздражение слизистой оболочки ротовой полости.

Разновидностью приёма ЛС через рот считают **буккальный способ**. Так употребляют ЛС, выпускаемые в виде полимерных плёнок (нитроглицерин или тринитролонг). Последние «приклеивают» к десне или щеке. Их расплавление под действием слюны создаёт условия для постепенного высвобождения фармакологически активного вещества (например, нитроглицерина в тринитролонге), его всасывания и создания в системном кровотоке терапевтических концентраций в течение определённого времени.

Приём внутрь (через рот — *per os*). С помощью этого способа введения назначают лекарственные препараты для оказания резорбтивного воздействия или создания в ЖКТ высоких концентраций фармакологически активных компонентов, входящих в их состав. В первом случае ЛС должно хорошо всасываться в желудке или кишечнике, а во втором — наоборот, плохо. Последнее характерно для некоторых сульфаниламидов, противоглистных средств (пиперазинт, пирантел) и др.

Среди недостатков приёма внутрь следует выделить относительно медленное развитие терапевтического эффекта, достаточно большое различие в скорости и полноте всасывания, невозможность применения при рвоте и бессознательном состоянии пациента препаратов, оказывающих раздражающее действие на ЖКТ.

Раздражающее действие некоторых ЛС устраняют с помощью покрытия таблеток плёнками, обеспечивающими всасывание препарата в определённой среде. Для пролонгирования эффекта применяют специальные ЛФ, обеспечивающие постепенное замедленное высвобождение действующего вещества с постоянной скоростью в течение длительного времени. Ретардные ЛФ при отсутствии разделительной полоски не подлежат дроблению, так как при этом утрачиваются свойства ЛС.

Следует помнить, что некоторые капсулы и таблетки при приёме в положении лёжа могут задерживаться в пищеводе и вызывать язвенное поражение его стенок. Особенно это касается пожилых людей, у которых перистальтика ЖКТ нарушена. В таком случае рекомендуют запивать ЛС большим количеством воды.

ПРЕИМУЩЕСТВА И НЕДОСТАТКИ ПРИЁМА ВНУТРЬ ЛЕКАРСТВЕННЫХ СРЕДСТВ

Преимущества	Недостатки
Удобство применения	Медленное развитие терапевтического эффекта
Возможность самостоятельного применения лекарственных препаратов	Индивидуальная вариабельность терапевтических эффектов

Преимущества	Недостатки
Возможность длительного лечения	Возможность раздражения слизистой оболочки ЖКТ
	Ограниченная возможность применения при рвоте, диарее, в бессознательном состоянии пациента

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

Ректальный способ (per rectum) — введение в прямую кишку. Многие ЛС хорошо всасываются с поверхности слизистой оболочки прямой кишки, имеющей густую сеть кровеносных и лимфатических сосудов. Минуя печень (около 50%), через геморроидальные вены в нижнем отделе прямой кишки они попадают в системный кровоток. Кроме того, при таком пути введения вещество не подвергается воздействию ферментов пищеварительного тракта. Всасывание из прямой кишки происходит путем простой диффузии.

Ректальный способ введения позволяет избегать раздражающего действия лекарств на желудок и тонкую кишку. Он также приемлем и при невозможности приёма препарата внутрь. ЛС назначают ректально в форме свечей или в виде жидкостей с помощью клизм. При этом они оказывают как местный, так и резорбтивный эффект. Лекарственные вещества, имеющие структуру белков, жиров и полисахаридов, в толстом кишечнике не всасываются. Ректально применяют вещества и для местного воздействия.

	Пероральный путь	Сублингвальный	Ректальный
	Удобный, простой, безопасный. Местное/системное действие	Удобное и быстрое введение	Местное/системное действие
Не требуется стерильности препаратов			
Всасывание	Преимущественно путем простой диффузии неионизированных молекул	Высоколипофильные и высокоактивные ЛС. Биодоступность = в/в	Одновременно через кровеносную и лимфатическую системы

	Пероральный путь	Сублингвальный	Ректальный
Эффект развивается	Через 20–40 мин.	Через 1–3 мин. не подвергается пресистемной элиминации	Через 20–40 мин (богатая венозная сеть)
Недостатки:	• Раздражение слизистой. • Не все ЛС всасываются в ЖКТ. • Желудок. • Печень, «метаболизм первого прохождения». • Различие в скорости и полноте всасывания: зависит от приема пищи, функционального состояния ЖКТ и др. факторов.	Раздражение слизистой рта, избыточное выделение слюны, способствует заглатыванию ЛС → ↓ его эффективности	• Неудобство проведения процедуры. • Малая всасывающая поверхность. • 1/3 ЛС поступает в общий кровоток, минуя печень. • Раздражение слизистой — опасность проктита
Не применим	У пациентов в бессознательном состоянии и при нарушении глотания, неотложных состояниях, рвоте и т.п.	С неприятным вкусом	

ПАРЕНТЕРАЛЬНЫЕ ПУТИ

Из парентеральных путей наиболее распространенными являются 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, обладающие выраженным раздражающим действием, так как это может быть причиной воспалительных реакций, инфильтратов и даже некроза.

Внутримышечное введение — один из самых частых способов парентерального введения ЛС, обеспечивающий быстрое наступление эффекта (в течение 10–30 мин.). Внутримышечно вводят депо-препараты, масляные растворы. Нецелесообразно вводить однократно более 10 мл препарата и выполнять инъекции

вблизи нервных волокон. Внутримышечное введение сопровождается местной болезненностью; нередко в месте введения развиваются абсцессы. Опасно проникновение иглы в кровеносный сосуд.

Подкожное введение. По сравнению с внутримышечной инъекцией, при этом способе лечебный эффект развивается медленнее, но сохраняется более длительно. Его нецелесообразно применять при шоковом состоянии, когда вследствие недостаточности периферического кровообращения всасывание ЛС минимально.

В последнее время весьма распространён метод подкожной имплантации некоторых ЛС, обеспечивающий длительное лечебное воздействие (дисульфирам — для лечения алкоголизма, налтрексон — для лечения наркоманий, некоторые другие препараты).

Внутривенно лекарственные средства вводят обычно медленно. Возможно однократное, дробное, капельное введение и инфузия.

Способы внутривенного введения инъекционных растворов:

- ▶ **Болусное введение** (от греч. *bolos* — комок) — быстрое внутривенное введение препарата в течение 3–6 мин. Дозу введённого ЛС обозначают в миллиграммах препарата либо в миллилитрах раствора определённой концентрации.
- ▶ **Инфузионное введение** (обычно внутривенное, но иногда — внутриартериальное или внутрикoronарное) проводят с определённой скоростью, причём дозу рассчитывают количественно (например, мл/мин, мкг/мин, мкг/[кг×мин]) либо менее точно (в виде количества капель раствора, вводимых в 1 мин).

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.

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.

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

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

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

Иногда лекарственные средства назначают интраплеврально (в плевральную полость).

	Внутривенное	Внутримышечное	Подкожное
В форме	Водных растворов, . жировых ультраэмульсий	Водные, масляные растворы и суспензии до 10 мл	Водные и масляные растворы 1–2 мл, . тв. лекарственные формы
Эффект через	1–5 мин. (неотложные состояния) точное дозирование	10–15 мин.	15–30 мин. Длительный эффект депо- препаратами
Возможность применения веществ	Быстрое создание высокой системной концентрации и возможность ею управлять. быстрое прекращение поступления препарата в кровь	Риск местных осложнений нельзя вводить растворы раздражающих веществ	Нельзя вводить растворы раздражающих веществ
	Тромбозы вен в месте введения ЛС	Болевые ощущения	Атрофия жировой ткани в месте введения и уменьшение скорости всасывания ЛС
	Технические сложности внутрисосудистого доступа		
	Некоторые ЛС адсорбируются на стенках капельниц (инсулин)		

Для газообразных и летучих соединений основным является ингаляционный путь введения. Таким же путем вводят аэрозоли и порошки. Ингаляционное введение обеспечивает как местное (β_2 -адреномиметики, кромоглициевая кислота), так и системное (средства для наркоза) действие. Ингаляционно не вводят ЛС, обладающие раздражающими свойствами.

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. Необходимо помнить, что в результате ингаляции препарат сразу поступает через лёгочные вены в левые отделы сердца, что создаёт условия для развития кардиотоксического эффекта.

Для ингаляционного введения используют специальные системы доставки:

- ▶ дозируемый аэрозольный ингалятор, содержащий газ-пропеллент;
- ▶ ингалятор для введения сухого порошкообразного вещества, активируемый дыханием (турбухалер);
- ▶ небулайзер.

Местное применение — нанесение ЛС на поверхность кожи или слизистых оболочек для получения эффектов в месте аппликации.

Дермальные лекарственные формы (ЛФ) (син. кожные ЛФ) — ЛФ, предназначенные для нанесения на кожу с целью обеспечения местного — непосредственно в патологическом очаге или системного действия ЛС.

Системное (резорбтивное) действие обеспечивается чрескожным проникновением и поступлением действующего вещества в кровь. Современная номенклатура этих форм включает: аэрозоли аппликационные, бальзамы, мази, гели аппликационные, кремы, пасты, линименты, лосьоны, шампуни лечебно-профилактические, пластыри, трансдермальные терапевтические системы.

Трансдермальные ЛФ (перкутанные ЛФ, чрескожные ЛФ) — группа парентеральных ЛФ для наружного применения, характеризующихся тем, что лекарственное вещество, вводимое через интактную (неповрежденную) кожу, поступает в кровоток и благодаря этому может оказать общее действие. Современная номенклатура трансдермальных форм включает гель трансдермальный, мазь трансдермальную, пластырь трансдермальный, системы терапевтические трансдермальные.

Назальные ЛФ (интраназальные ЛФ) — ЛФ для введения в носовую полость посредством аппликаций на слизистую оболочку или назальных ингаляций. Обеспечивают, как правило, местное действие лекарственного вещества. В номенклатуру этой группы форм входят: аэрозоль назальный (в т.ч. детский), вата нюхательная, гель назальный, капли назальные, карандаш нюхательный, мазь назальная (в т.ч. крем), порошок нюхательный, раствор назальный, спрей назальный, эмульсия назальная.

Ушные ЛФ (аурикулярные ЛФ) — ЛФ для введения в слуховой проход. В номенклатуру этой группы форм входят капли ушные, мазь ушная, спрей ушной, суппозитории ушные.

Уретральные ЛФ — ЛФ для введения в мочеиспускательный канал (уретру). В номенклатуру этой группы форм входят гель уретральный, мазь уретральная, раствор для орошений уретральных, суппозитории уретральные.

	Местное	Трансдермальное	Ингаляция
	На поверхности кожи или слизистых оболочек. Высокая действующая концентрация ЛС в месте введения	С поверхности кожи или слизистых оболочек	Необходимость специального устройства (ингалятора). Сложность использования аэрозолей для некоторых больных
В форме		С помощью пластыря, мазей и др. лек. форм	Газы (летучие анестетики), порошки (хромогликат натрия), аэрозоли
Может поступать	При нарушении целостности кожных покровов → проявление нежелательных системных эффектов	медленно и непрерывно в течение многих часов, дней и даже недель	Быстрое начало действия и высокая концентрация в месте введения при лечении заболеваний дых.
	Раздражают кожу	Раздражают кожу	Дозу лекарства, попадающего в кровоток через легкие, трудно контролировать

Абсорбция. Основные механизмы преодоления мембран лекарственными средствами. Биодоступность

Абсорбция или всасывание ЛС — процесс поступления вещества из места введения в системный кровоток. Абсорбция ЛС может происходить с любых поверхностей организма — кожи, слизистых оболочек, с поверхности лёгких и др.

Период полуабсорбции ($T_{1/2,ab}$) — время, необходимое для всасывания половины дозы ($1/2 D$) препарата из места введения в кровь, пропорционален константе скорости абсорбции

$$T_{1/2,ab} = 0,693 \times k_{ab}.$$

Препарат должен пройти через несколько мембран, прежде чем достигнет специфического рецептора. Через клеточные мембраны, содержащие липопротеиды, ЛС проникает посредством диффузии, фильтрации или активного транспорта.

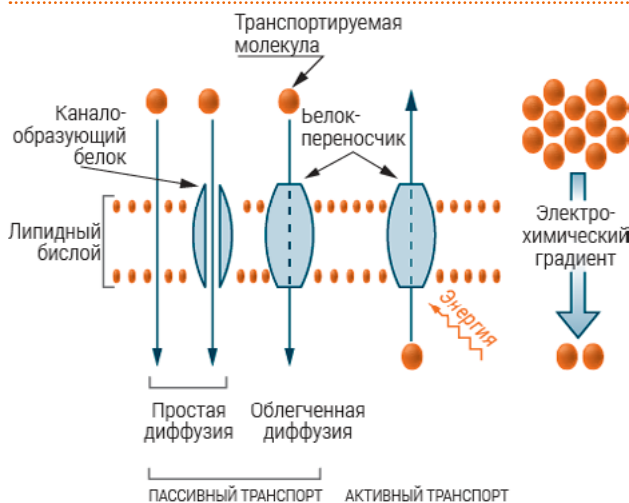
Механизмы преодоления мембран лекарственными средствами:

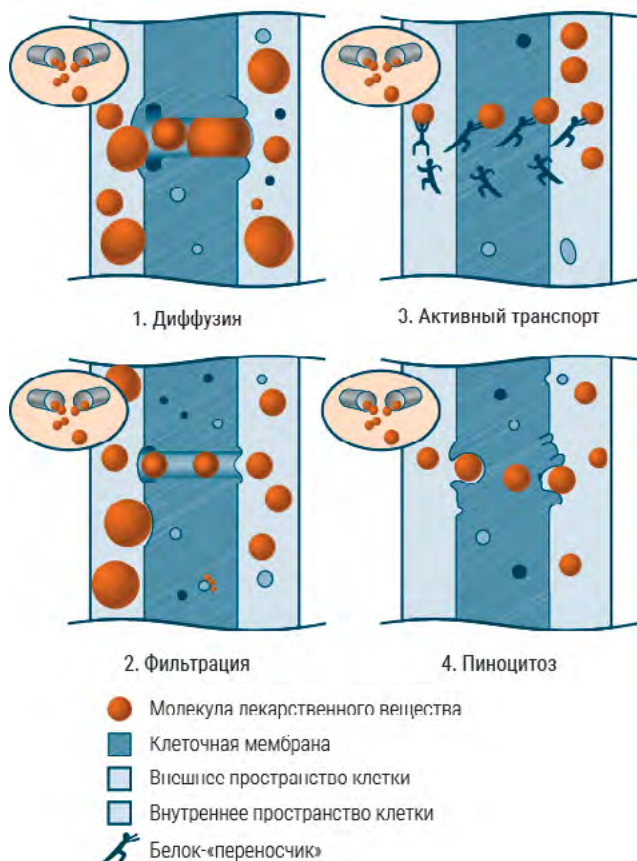
- ▶ **Пассивная диффузия** (в водной (М.М. 100–150 Д/ 20–30 кД) или липидной фазе в сторону наименьшей концентрации вещества).
- ▶ **Облегченная диффузия** (при участии мембранных переносчиков).
- ▶ **Фильтрация** через поры мембран (диаметр пор = 0,35–0,4 нм) и межклеточные промежутки (до 2 нм).
- ▶ **Активный транспорт** (с помощью спец. транспортных систем).
- ▶ **Пиноцитоз** (захват крупных молекул путем инвагинации клеточной мембраны).

ОСНОВНЫЕ МЕХАНИЗМЫ ВСАСЫВАНИЯ ЛЕКАРСТВЕННЫХ СРЕДСТВ

Пассивная диффузия через мембрану клеток (через водяные каналцы в мембране либо посредством растворения в ней). Определяется градиентом концентрации веществ. Таким путем всасываются липофильные (главным образом неполярные) вещества. Чем выше липофильность веществ, тем легче они проникают через клеточную мембрану. Большинство ЛС — слабые органические кислоты и основания, поэтому их ионизация в водных растворах зависит от pH среды.

Фильтрация — проникновение ЛС через поры в клеточной мембране в результате разности гидростатического или осмотического давления по обе её стороны. Такой механизм абсорбции свойственен многим растворимым в воде полярным и неполярным химическим соединениям. Вместе с тем из-за небольшого диаметра пор в клеточных мембранах (от 0,4 нм в мембранах эритроцитов и эпителии кишечника до 4 нм в эндотелии капилляров) такой механизм абсорбции ЛС имеет небольшое значение (важен только для прохождения препаратов через почечные клубочки).





Активный транспорт. В отличие от диффузии такой механизм абсорбции ЛС требует активного потребления энергии, так как препарат должен преодолеть химический или электрохимический градиент с помощью переносчика (компонента мембраны), образующего с ними специфический комплекс. Переносчик обеспечивает селективный транспорт, возможность конкуренции двух веществ за один транспортный механизм и насыщение клетки ЛС даже при невысокой концентрации последнего вне клетки. Активный транспорт обеспечивает всасывание гидрофильных полярных молекул, ряда неорганических ионов, сахаров, аминокислот, пиримидинов.

При **пиноцитозе** происходит инвагинация клеточной мембраны 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.

ФАКТОРЫ, ВЛИЯЮЩИЕ НА АБСОРБЦИЮ

Препарат	Организм
Способ введения	Поверхность абсорбции
Лекарственная форма (немедленное высвобождение, замедленное, удлиненное или длительное высвобождение)	Моторика различных отделов ЖКТ, моторика ЖКТ
Растворимость вещества в воде/липидах; быстрорастворимые ЛС (например, водные растворы) абсорбируются быстрее, а масляные растворы или твёрдые ЛФ — медленнее	Состояние тканей (воспаление — почти всегда увеличение абсорбции)
Степень ионизации (полярность молекулы — <i>липопротеиновая клеточная мембрана легче взаимодействует с неполярными ЛС, а для полярных оказывается молекулярным ситом (мембраны мало проницаемы для ионов)</i>)	рН среды: Кислоты более ионизированы при $\uparrow$ рН. Основания более ионизированы при $\downarrow$ рН
Размер молекул	Количество принимаемой жидкости
Характер кинетики *препарата. При кинетике первого порядка скорость пассивной диффузии пропорциональна количеству остающегося в ЖКТ ЛС (характерно для препаратов, вводимых внутримышечно, подкожно и ректально). При этом период полувыведения (время, в течение которого концентрация вещества уменьшается наполовину) не зависит от концентрации препарата в крови. При кинетике нулевого порядка скорость прохождения ЛС не зависит от концентрации лекарства в ЖКТ	Введено натощак или после приема пищи (интервал времени между приёмом пищи и препаратов). <i>Присутствие в ЖКТ ряда других препаратов или пищевых продуктов, влияющих на абсорбцию ЛС</i>

* Порядок кинетических процессов

ХАРАКТЕР КИНЕТИКИ ПРЕПАРАТА

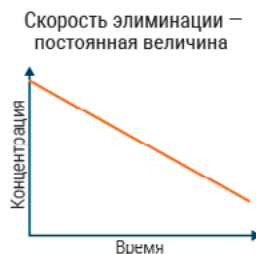
При **кинетики первого порядка** — скорость пассивной диффузии пропорциональна количеству остающегося в желудочно-кишечном тракте лекарства. Такая кинетика характерна для препаратов при внутримышечном, подкожном и ректальном введении. Период полувыведения (время, за которое концентрация вещества уменьшается наполовину) при такой кинетике зависит от концентрации лекарства в крови.

При **кинетики нулевого порядка** — скорость прохождения лекарства независима от концентрации лекарства в желудочно-кишечном тракте.

Кинетика НУЛЕВОГО порядка:

- ▶ постоянное количество препарата выводится за единицу времени → скорость прохождения ЛС не зависит от концентрации ЛС в ЖКТ;
- ▶ константа элиминации имеет размерность масса / время: например $K_e = 50 \text{ мг/час}$;
- ▶ Идут с постоянной скоростью.

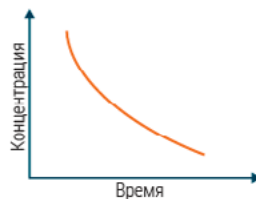
Типичный препарат: этанол.



Кинетика ПЕРВОГО порядка:

- ▶ постоянная доля препарата выводится за единицу времени → скорость процессов выведения пропорциональна концентрации препарата в организме;
- ▶ константа элиминации имеет размерность время^{-1} ;
- ▶ например $K_e = 0,25 \text{ час}^{-1}$.

Типично для большинства ЛС.



Фармацевтическая опека при приеме препарата и его взаимодействии с пищей:

- ▶ Пациент должен быть проинформирован об особенностях взаимодействия принимаемого ЛС с пищей. Разжёвывание таблеток и других твёрдых ЛВ изменяет действие препарата.
- ▶ Любое ЛС, покупаемое в аптеке, сопровождается специальной инструкцией по применению. Между тем соблюдение (несоблюдение) правил приёма может оказывать большое, а иногда и решающее влияние на действие препарата. Например, при приёме внутрь пища, желудочный сок, пищеварительные ферменты и жёлчь, которые выделяются в процессе переваривания, могут взаимодействовать с

ЛС и изменить его свойства. Именно поэтому имеет значение связь приёма лекарства с приёмом пищи: натощак, во время или после еды.

- ▶ Через 4 ч. после или за 30 мин. до следующего приёма пищи (натощак) желудок пуст, количество пищеварительного сока в нём минимально (несколько столовых ложек). Желудочный сок (продукт, выделяемый железами желудка в процессе пищеварения) в это время содержит мало соляной кислоты. С приближением завтрака, обеда или ужина количество желудочного сока и соляной кислоты в нём возрастает, а с первыми порциями пищи их выделение становится особенно обильным.
- ▶ По мере поступления пищи в желудок кислотность желудочного сока снижается в результате нейтрализации пищей (особенно при употреблении яиц или молока). В течение 1–2 ч. после еды она снова возрастает, поскольку желудок к этому времени освобождается от пищи, а выделение сока ещё продолжается. Особенно выраженную вторичную кислотность обнаруживают после употребления жирного жареного мяса или чёрного хлеба. Кроме того, при приёме жирной пищи её выход из желудка задерживается и иногда происходит заброс панкреатического сока, вырабатываемого поджелудочной железой, из кишечника в желудок (рефлюкс).
- ▶ Пища, перемешанная с желудочным соком, переходит в начальный отдел тонкой кишки — двенадцатиперстную кишку. Туда же начинает поступать жёлчь, вырабатываемая печенью, и панкреатический сок, выделяемый поджелудочной железой. Благодаря содержанию большого количества пищеварительных ферментов в панкреатическом соке и биологически активных веществ в жёлчи начинается активный процесс переваривания пищи. В отличие от панкреатического сока жёлчь выделяется постоянно (в том числе между приёмами пищи). Её избыточное количество поступает в жёлчный пузырь, где создаётся резерв для нужд организма.
- ▶ Если в инструкции или назначениях врача отсутствуют указания, ЛС лучше принимать натощак (за 30 мин. до приёма пищи), так как взаимодействие с пищей и пищеварительными соками может нарушить механизм всасывания или привести к изменению свойств препарата.
- ▶ Натощак принимают:
 - » все настойки, настои, отвары и им подобные препараты, изготовленные из растительного сырья, так как они содержат действующие вещества, некоторые из которых под действием соляной кислоты желудка могут перевариваться и переходить в неактивные формы; кроме того, в присутствии пищи может нарушаться всасывание отдельных компонентов таких препаратов и, как следствие, возникать недостаточный или искажённый эффект;
 - » все препараты кальция (например, кальция хлорид), оказывающие выраженное раздражающее действие; кальций, связываясь с жирными и другими кислотами, образует нерастворимые соединения; во избежание раздражающего действия лучше запивать такие ЛС молоком, киселем или рисовым отваром;

- ▶ ЛС, всасывающиеся с пищей, но по каким-то причинам оказывающие неблагоприятное воздействие на пищеварение или расслабляющие гладкую мускулатуру (например, дротаверин — средство, устраняющее или ослабляющее спазмы гладкой мускулатуры);
- ▶ тетрациклин (нельзя запивать его и другие тетрациклиновые антибиотики молоком, так как препараты связываются с кальцием).
- ▶ Во время приёма пищи или сразу после него принимают все поливитаминные препараты. После еды лучше принимать препараты, раздражающие слизистую оболочку желудка (индометацин, ацетилсалициловая кислота, гормональные средства, метронидазол, резерпин и др.).
- ▶ Особую группу составляют ЛС, которые должны действовать непосредственно на желудок или процесс пищеварения. Так, препараты, снижающие кислотность желудочного сока (антациды), а также средства, ослабляющие раздражающее воздействие пищи на больной желудок и предупреждающие обильное выделение желудочного сока, принимают обычно за 30 мин. до приёма пищи. За 10–15 мин. до еды рекомендовано принимать средства, стимулирующие секрецию пищеварительных желёз (горечи), и жёлчегонные препараты.
- ▶ Заменители желудочного сока принимают вместе с пищей, а заменители жёлчи (например, аллохол) — в конце или сразу после еды.
- ▶ Препараты, содержащие пищеварительные ферменты и способствующие перевариванию пищи (например, панкреатин), принимают обычно до, во время или сразу после еды. Средства, подавляющие выделение соляной кислоты (например, циметидин) следует принимать сразу или вскоре после приёма пищи, иначе они блокируют пищеварение на самой ранней стадии.
- ▶ Не только присутствие пищевых масс в желудке и кишечнике влияет на всасывание ЛС. Состав пищи тоже может изменять этот процесс. Например, при употреблении пищи, богатой жирами, увеличивается концентрация витамина А в крови (возрастает скорость и полнота его всасывания в кишечнике). Молоко способствует усилению всасывания витамина D, избыток которого опасен, в первую очередь, для ЦНС. При преимущественно белковом питании или употреблении маринованных, кислых и солёных продуктов ухудшается всасывание противотуберкулёзного средства изониазида, а при безбелковом, наоборот, — улучшается.

Биодоступность (F) (англ. *bioavailability*) — характеризует полноту и скорость всасывания ЛС — отражает количество активного вещества, которое достигло системного кровотока, относительно исходной дозы ЛС. Предполагают, что при внутривенном введении в кровоток проникает 100% препарата. Биодоступность выражают в процентах:

$$F = AUC_{\text{вн}} / AUC_{\text{в/в}} \times 100\%$$

AUC — площадь под кривой «концентрация — время», отражает количество ЛС, поступившего в кровь после однократного введения препарата.

Биодоступность зависит от химического строения вещества, технологии изготовления лекарственной формы, степени абсорбции ее в кровь из пищеварительного тракта при энтеральном введении, биотрансформации при первом пассаже через печень*, скорости транспорта при парентеральном введении.

**Пресистемная элиминация ЛС (эффект первого прохождения) — процесс биотрансформации лекарства до попадания ЛС в системный кровоток. В пресистемной элиминации при пероральном введении лекарства участвуют ферментативные системы печени. При внутривенном введении пресистемная элиминация отсутствует.*

Биоэквивалентность (сравнительная биодоступность) — это соотношение количества лекарственного вещества, поступающего в кровь при вводе ее в разных лекарственных формах (или лекарственных препаратов разных фирм). Изучение биоэквивалентности позволяет сравнивать эффективность различных лекарственных препаратов.

Если 2 препарата обладают:

- ▶ одинаковым (по силе эффекта) действием;
- ▶ одинаковой биодоступностью;
- они **биоэквивалентны**.

При изучении биоэквивалентных лекарственных препаратов наиболее важными являются следующие параметры:

1. $C_{\max}$ — пик концентрации ЛС в крови;
2. время достижения максимальной концентрации;
3. AUC — площадь под кривой изменения концентрации вещества в плазме или сыворотке крови во времени.

Распределение ЛС в организме. Биологические барьеры. Депонирование

РАСПРЕДЕЛЕНИЕ ЛЕКАРСТВЕННЫХ СРЕДСТВ

Распределение — это процесс проникновения ЛС из крови в органы и ткани, где чаще всего и находятся клеточные мишени их действия, после того, как они поступят в системный кровоток.

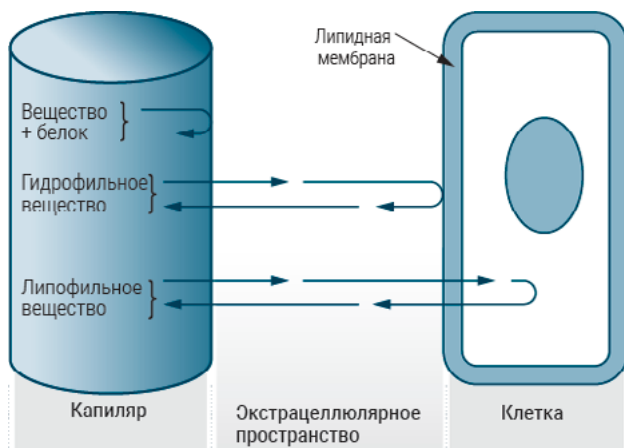
После абсорбции или парентерального введения происходит распределение ЛС в интерстициальной, клеточной и межклеточной жидкости.

Отсеки распределения:

- ▶ Плазма крови.
- ▶ Внеклеточное пространство (плазма, межклеточная жидкость).
- ▶ Клетки (цитоплазма).
- ▶ Жировая и костная ткань (депонирование ЛС).

Скорость, величина и характер начального распределения зависят от:

1. **Физико-химических свойств препарата** — чем меньше размеры молекулы и липофильнее ЛС, тем быстрее и равномернее его распределение.
2. **Размера органов** — чем больше размер органа, тем больше ЛС может поступить в него без существенного изменения градиента концентраций.
3. **Функционального состояния сердца и регионарного кровотока** — в хорошо перфузируемых тканях (мозг, сердце, почки) терапевтическая концентрация вещества создается значительно раньше, чем в тканях плохо перфузируемых (жировая, костная).
4. **Наличия гистогематических барьеров** — ЛС легко проникают в ткани с плохо выраженным ГГБ:
 - » стенка капилляра;
 - » клеточные мембраны;
 - » гематоэнцефалический барьер;
 - » плацентарный барьер.
5. **Связывание лекарства с белками плазмы** — чем больше связанная фракция ЛС, тем хуже его распределение в ткани, т.к. покидать капилляр могут лишь свободные молекулы.



- б. **Депонирование в тканях** — связывание ЛС с белками тканей способствует его накоплению в них, т.к. снижается концентрация свободного ЛС в периваскулярном пространстве.

ФАКТОРЫ, ВЛИЯЮЩИЕ НА РАСПРЕДЕЛЕНИЕ ВЕЩЕСТВА

Физико-химические свойства препарата. Важным фактором, определяющим распределение ЛС, служит скорость его диффузии в различных тканях. Легче и быстрее она протекает в интерстициальной ткани. Капилляры хорошо проницаемы и для гидрофильных, и для липофильных веществ, поэтому водорастворимые препараты (например, стрептомицин), которые плохо всасываются из кишечника, вводят парентерально.

Гидрофильные ЛС имеют малый объём распределения* (менее 0,2 л/кг), липофильные — большой (более 0,2 л/кг).

**Объём распределения препарата (V_d) характеризует степень его захвата тканями из плазмы (сыворотки) крови.*

V_d — условный объём жидкости, в котором нужно растворить всю попавшую в организм дозу препарата (D), чтобы получилась концентрация, равная кажущейся начальной концентрации в сыворотке крови (C_0). V_d (л или л/кг) равен отношению введенной дозы (общего количества ЛС в организме) к его концентрации в плазме крови.

$$V_d (l) = D(mg)/C(mg/l)$$

Функциональное состояние сердца и регионарного кровотока. Организм можно условно рассматривать как группу компартментов* (камер, отделений), различных по доступности для ЛС: плазма — центральный компартмент, различные ткани — периферические.

**Камера — условное понятие в фармакокинетике, под которым понимают пространство, имеющее определенный объём и концентрацию лекарственного вещества в этом пространстве. Это не является анатомическим пространством. Это единица формализованной фармакокинетические системы для математического моделирования процессов взаимодействия лекарственного вещества с организмом.*

Различают центральную камеру-кровь и органы, имеющие интенсивное кровоснабжение (сердце, почки, легкие, эндокринные железы, печень, кишки), и периферическая — органы с менее интенсивным кровоснабжением (кожи, подкожной клетчатки, мышцы, жировая ткань и др.

Большая часть ЛС в первые минуты после всасывания попадает в органы и ткани с самым богатым кровоснабжением (скорость перфузии в почках, лёгких, мозге, надпочечниках, щитовидной железе — более 1 мл/мин.; печени, сердце, селезёнке — 0,1–1 мл/мин.), а затем — в менее интенсивно кровоснабжаемые ор-

ганы (скорость перфузии в мышцах, слизистых оболочках, коже и жировой ткани, костях — менее 0,1 мл/мин.).

Для достижения терапевтических концентраций ЛС в тканях с низкой (менее 0,1 мл/мин) скоростью перфузии требуется от нескольких минут до нескольких часов.

ДЕПОНИРОВАНИЕ ЛС

ЛС, циркулирующие в организме, частично связываются, образуя внеклеточные и клеточные депо.

К экстрацеллюлярным депо могут быть отнесены белки плазмы:

- ▶ альбумины (ЛС, слабые кислоты);
- ▶ гликопротеины (ЛС, слабые основания);
- ▶ фибриноген, липопротеины (оба типа ЛС).

Связывание ЛС с белками плазмы:

- ▶ Во-первых, способствует созданию более высокой концентрации лекарственного препарата в крови по сравнению с таковой во внеклеточной жидкости.
- ▶ Во-вторых, образуется депо ЛС, так как его часть, связанная с белком, находится в динамическом равновесии со свободной фракцией: вследствие метаболизма и экскреции не связанного с белком препарата, из связанной фракции освобождается его дополнительное количество, так как связь с белком слабая.
- ▶ В-третьих, увеличивается период полувыведения ЛС, так как препарат, связанный с белком, не может фильтроваться через почечные клубочки и не подвергается биологической трансформации (метаболизму). Связанное с белком ЛС неактивно до тех пор, пока оно не перейдёт в свободную фракцию. Препараты связываются главным образом с альбуминами, хотя некоторые гормональные и другие средства могут соединяться с одной из фракций глобулинов.

Способность белков к связыванию с ЛС может быть ограничена, и при насыщении связей или гипопроteinемии дальнейшее поступление препарата может привести к интоксикации, вызванной увеличением фракции лекарственного вещества, не связанной с белком (т.е. фармакологически активной). Выраженное уменьшение способности белков плазмы к связыванию ЛС может наступить при уремии, гипоальбуминемии (менее 30 г/л), гипербилирубинемии и печёночной недостаточности. Связывание препаратов с белками может усиливаться (например, для β -адреноблокаторов пропранолола и окспренолола) при остром воспалении, в начальной стадии инфекционного заболевания, а также при увеличении СОЭ (более 20 мм/ч).

Связывание ЛС с белком могут угнетать свободные жирные кислоты, например, пальмитиновая кислота — в большей степени, чем олеиновая (две основные свободные жирные кислоты в плазме). Некоторые препараты при совместном применении способны влиять на связывание с белками.

Доказано, что концентрация ЛС в слюне приближается к содержанию в крови его фракции, не связанной с белком. При точном определении концентрации ЛС в плазме и слюне можно установить, что содержание препарата, связанного с белком, равно разности его концентраций в плазме и слюне. Чаще всего определение содержания препарата в слюне неточно, так как эта биологическая жидкость представляет сложную и непостоянную смесь секретов различных желёз ротовой полости, обладающих неодинаковой способностью к выделению ЛС.

СВЯЗЫВАНИЕ ЛС С ТКАНЯМИ

Некоторые препараты (акрихин) в особенно больших количествах обнаруживаются в **клеточных депо**. Связывание их в клетках возможно за счет белков, нуклеопротеидов, фосфолипидов. Вещества могут накапливаться в соединительной и костной ткани (тетрациклины). Особый интерес представляют жировые депо, так как в них могут задерживаться липофильные соединения.

Препарат может связываться с белками тканей, кислыми мукополисахаридами и нуклеиновыми кислотами. Отдельные лекарственные вещества могут селективно соединяться с некоторыми тканями (например, дигоксин и дигитоксин — с тканями сердца, печени и почек), что приводит к увеличению их концентрации в органах.

При приёме липофильных препаратов отмечают их накопление в жировой ткани, но она относительно плохо снабжается кровью, и ЛС перераспределяются в мышечную ткань.

ГЭБ даже при внутривенном введении большинства ЛС препятствует их проникновению в ЦНС вместе со спинномозговой жидкостью.

Из других факторов, влияющих на распределение ЛС, следует отметить форменные элементы крови, в частности эритроциты. С увеличением концентрации в крови некоторых препаратов может усиливаться их сродство к эритроцитам. По-видимому, на этот процесс также влияет возраст больного. ЛС либо связывается с мембраной эритроцита, либо проникает внутрь него. Это необходимо учитывать, так как лишь свободная часть препарата, находящаяся в плазме, фармакологически активна.

Продолжительность нахождения веществ в тканевых депо варьируется в широких пределах. Очень длительно задерживаются в организме ионы тяжелых металлов.

Элиминация (удаление) лекарственного вещества из организма. Экскреция и биотрансформация. Порядок кинетических процессов

Понятие клиренс описывает эффективность необратимого удаления ЛС из организма.

общий клиренс = сумме почечного, печеночного, легочного и т.д..

Общий клиренс препарата (Cl_t) — скорость очищения организма от лекарственного препарата, соответствует той части объема распределения, которая очищается в единицу времени. (л/ч, мл/мин).

$$Cl_t = V_d \cdot K_{el}$$

Клиренс креатинина универсальный показатель скорости клубочковой фильтрации.

$$Cl = k \times Cl_{creat}$$

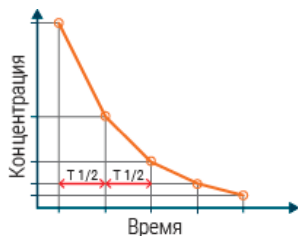
ПЕРИОД ПОЛУВЫВЕДЕНИЯ ПОЛУЭЛИМИНАЦИИ

Период полуэлиминации препарата ($t_{1/2}$) — время выведения из организма половины введенной (всосавшейся) дозы препарата; соответствует времени уменьшения концентрации препарата в плазме крови в 2 раза. (час, мин.).

- ▶ не зависит от времени наблюдения и от интервала;
- ▶ дозирования;
- ▶ определяется только при кинетике 1-го порядка.

$$T_{1/2} = 0,693 \times V_d / Cl$$

Константа скорости элиминации (K_{el}) — параметр, характеризующий скорость исчезновения препарата из крови путем экскреции и биотрансформации. (час⁻¹, мин⁻¹).



Период полувыведения ($T_{1/2}$) — интервал времени по прошествии которого концентрация ЛС уменьшается в 2 раза.

Различают **почечный клиренс** — скорость выведения лекарственного вещества с мочой, **печеночный** — скорость ее инактивацию в печени и желчный — скорость выведения лекарственного вещества с желчью.

Почечный клиренс (C_{1g}) отражает элиминацию лекарственного вещества из организма и является соотношением количества лекарственного вещества, экскретируемого с мочой, и концентрации ее в плазме крови.

Все лекарственные средства, вводимые внутрь, до поступления в системный кровоток проходят через печень, поэтому их разделяют на две группы — **с высоким и с низким печеночным клиренсом**. Для лекарственных веществ первой группы характерна высокая степень экстракции гепатоцитами из крови. Способность печени метаболизировать эти препараты зависит от скорости кровотока.

Печеночный клиренс лекарственных веществ второй группы зависит не от скорости кровотока, а от емкости ферментативных систем печени, метаболизирующих данные препараты. Последние могут обладать высокой (дифенин, хинидин, толбутамид) или низкой степенью связывания с белками (теофиллин, парацетамол). Метаболизм веществ с низким печеночным клиренсом и высокой способностью к связыванию с белками зависит прежде всего от скорости их связывания с белками, а не от скорости кровотока в печени.

ПО СТЕПЕНИ ПЕЧЕНОЧНОЙ ЭКСТРАКЦИИ РАЗЛИЧАЮТ 2 ГРУППЫ ЛЕКАРСТВ

С ВЫСОКИМ печёночным клиренсом:

- ▶ Определяется **величиной и скоростью кровотока** и значительно меньше от метаболических превращений.
- ▶ ЛС подвергаются активному метаболизму (50–80% дозы) до поступления в системное кровообращение — пресистемная элиминация, или эффект первого прохождения → биодоступность этих препаратов ↓ даже при полном всасывании в ЖКТ.

Хлорпромазина, ацетилсалициловой кислоты, верапамила, гидралазина, изопrenalина, имипрамина, кортизона, лидокаина, морфина, метопролола, метилтестостерона, метоклопрамида, нортриптилина, органических нитратов, пропранолола, резерпина.

С НИЗКИМ печёночным клиренсом:

- ▶ Зависит от АКТИВНОСТИ ФЕРМЕНТОВ и степени связывания препаратов с белками крови → метаболическая недостаточность печени, насыщение ферментов → кумуляции ЛС и ↑ его биодоступности.
- ▶ ЛС во время первого пассажа через печень почти не удаляются из портальной крови, поэтому практически одинаковый фармакологический эффект дает и парентерально, и перорально вводимая доза лекарства.

- ▶ Портосистемное шунтирование и ↓ печеночного кровотока существенно не влияют на фармакологический эффект.
- ▶ Выделяют препараты .
- ▶ С малой способностью к связыванию с белками (кофеин, антипирин, теофиллин, парацетамол).
- ▶ С высокой способностью к связыванию с белками (элениум, диазепам, индометацин, бутадиион, рифампицин, варфарин).
- ▶ При одинаковой ёмкости ферментных систем печёночный клиренс ЛС, в большей степени связанных с белками ниже, чем у связанных с белками в незначительной степени.

Печень является основным органом метаболизма лекарственных веществ, поэтому любое ее патологическое состояние отражается на фармакокинетике препаратов. При циррозах печени нарушается не только функция гепатоцитов, но и ее кровообращение. При этом особенно изменяется фармакокинетика и биодоступность препаратов **с высоким печеночным клиренсом**. Увеличение биодоступности лекарственных средств с высоким печеночным клиренсом при пероральном применении больными циррозом печени объясняется, с одной стороны, снижением метаболизма, с другой — наличием портокавальных анастомозов, по которым препарат поступает в системное кровообращение, минуя печень. Метаболизм препаратов с высоким печеночным клиренсом, введенных внутривенно, снижен у больных циррозом печени, однако степень такого снижения очень различна. Колебание этого параметра зависит скорее всего от способности гепатоцитов метаболизировать лекарственные средства в зависимости от характера кровотока в печени.

Метаболизм веществ с низким печеночным клиренсом, таких как теофиллин и диазепам, также изменяется при циррозе. В тяжелых случаях, когда снижается концентрация альбумина в крови, перестраивается метаболизм кислых препаратов, активно связывающихся с белками (например, фенитоина и толбутамида), поскольку возрастает концентрация свободной фракции препаратов. В целом при заболеваниях печени клиренс лекарственных средств обычно уменьшается, а период их полувыведения возрастает в результате снижения кровотока в печени и экстракции их гепатоцитами, а также увеличения объема распределения препарата. В свою очередь, уменьшение экстракции лекарств гепатоцитами обусловлено снижать активность микросомальных ферментов.

Для определения клиренса применяют лекарственное вещество, которое не метаболизируется и полностью выводится из организма в неизмененном виде. В таких случаях значение клиренса отражает функциональную активность органов выделения. При нормальной функции органов выделения, в частности в исследованиях на экспериментальных животных, уровень клиренса неизмененном

лекарственного вещества свидетельствует о степени его метаболических превращений в организме.

Период полувыведения — ($T_{1/2}$) — это фармакокинетический показатель времени, в течение которого количество лекарственного вещества в камере или его концентрация в крови уменьшается на 50%.

При определенных условиях (снижение кровотока в органах, особенно в почках, недостаточного проникновения сквозь мембраны) возможно уменьшение распределения клиренса лекарственного вещества, вследствие чего $T_{1/2}$ существенно не меняется, и это может привести к накоплению в крови токсичных концентраций предназначенной лекарственного вещества.

БИОТРАНСФОРМАЦИЯ (МЕТАБОЛИЗМ) ЛЕКАРСТВЕННЫХ СРЕДСТВ

Биотрансформация — комплекс физико-химических и биохимических превращений ЛС, в процессе которых образуются полярные водорастворимые вещества (метаболиты), способные элиминироваться из организма — т.е. осуществляемый в двух направлениях:

1. Уменьшение растворимости ЛС в липидах.
2. Уменьшение биологической активности лекарственного препарата.

В неизменном виде выделяются высоко **гидрофильные ионизированные** вещества.

Из липофильных средств только средства для ингаляционной наркоза выводятся из организма в неизменном виде. Все остальные подвергаются превращениям.

Метаболизм ЛС может происходить во всех тканях и жидких средах организма. Наиболее выраженные процессы разрушения веществ происходят в полостях и слизистых оболочках желудка и кишечника, печени.

Химические изменения ЛС могут быть несинтетическими и синтетическими:

1. Метаболическая трансформация — это несинтетические превращения веществ в результате окисления (преимущественно в микросомах печени), восстановления, гидролиза.
2. Конъюгацию — это бисинтетический процесс, сопровождающий присоединением к ЛВ, или его метаболитам ряда химических групп или молекул эндогенных соединений.

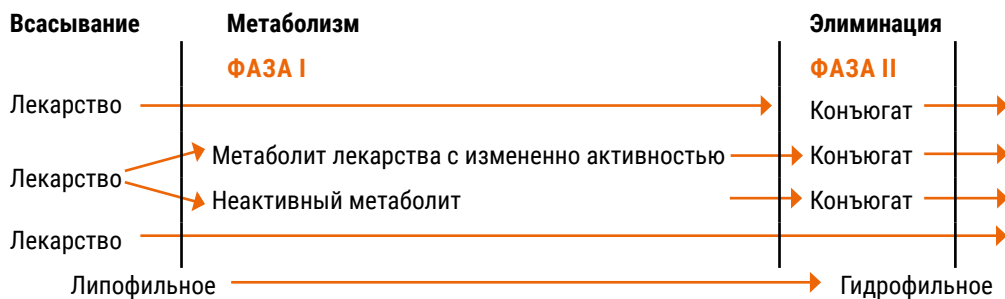
МЕТАБОЛИЧЕСКАЯ ТРАНСФОРМАЦИЯ

При метаболической трансформации ЛС превращаются в неактивные полярные формы за счет.

- **Окисления** на микросомальных оксидазах смешанного действия ЭПР при участии НАДФ, O_2 и цитохрома Р-450 (кодеин, фенацетин, фенотиазин, гистамин).

- **Восстановления** (альдегиды, кетоны, карбоновые к-ты). Происходит это под воздействием систем нитро- и азидоредуктаз.
- Сложные эфиры (атропин, ацетилсалициловая кислота, новокаин) и амиды (новокаинамид) **гидролизуются** при участии эстераз, амилаз, фосфатаз и т. д.

ФАЗЫ МЕТАБОЛИЗМА ЛЕКАРСТВЕННЫХ ПРЕПАРАТОВ



МИКРОСОМАЛЬНОЕ ОКИСЛЕНИЯ

Микросомальные ферменты, участвующие в метаболизме ЛС, представлены оксидазами и монооксидазами со смешанными функциями, т.е. они могут принимать участие в различных реакциях. Первым компонентом в цепи окислительного гидроксилирования является НАДФН-зависимый флавопротеид с молекулярной массой 70 000 D. Второй, промежуточный, компонент микросомной дыхательной цепи, передает электроны с флавопротеида на цитохрома Р-450.

Индукцию ферментов, метаболизирующих препараты, может вызывать приём жирной пищи, кофе, чая (некоторые сосудорасширяющие средства), некоторых других препаратов, принимаемых одновременно (фенобарбитал, резерпин и др.), алкоголь и курение (теофиллин и др.). Низкобелковая пища, напротив, задерживает метаболизм ряда ЛС. Длительный приём одного и того же препарата иногда приводит к индукции ферментов, влияющих на него, при этом метаболизм ЛС может усиливаться в 2–4 раза.

Немало лекарственных средств и среди них биологически активные соединения, а также токсичные вещества, канцерогены, пестициды и другие способствуют повышению активности микросомного окисления путем стимуляции индуктивного синтеза цитохрома Р-450 и других компонентов микросомной дыхательной цепи. Вследствие субстратной неспецифичности ферментов

окислительного гидроксилирования их индукция сопровождается активизацией метаболизма значительного количества лекарственных и токсических соединений, что способствует развитию толерантности в этих химических веществах. Сейчас известно более 250 разных по химическому строению и биологическим свойствам веществ, которые увеличивают скорость биотрансформации лекарственных препаратов и других ксенобиотиков путем индуктивного синтеза компонентов цепи окислительного гидроксилирования. Индукторы цитохрома Р-450: фенобарбитал, дифенин, никотинамид, карбамазепин, димедрол, супрастин, кордиамин, пероральные противодиабетические средства, стероидные гормональные препараты и др. При применении этих лекарственных средств уменьшается эффективность тех препаратов, биотрансформации которых происходит с участием цитохрома Р-450.

Введение лекарственных препаратов и ядов, которые снижают активность микросомного окисления угнетением электронного транспорта или повреждением мембран эндоплазматической сети, сопровождается продлением действия на организм многих лекарственных средств и повышением их токсичности. К ингибиторам цитохрома Р-450 относятся соли тяжелых металлов (ртути, кадмия, свинца), аллопуринол, левомецетин, метронидазол, олеандомицин, эритромицина и др.

Функциональное состояние системы микросомного окисления зависит от возраста, пола, гормонального статуса, а также сопутствующих заболеваний, при которых нарушается метаболизм ксенобиотиков.

У новорожденных активность системы микросомных оксидаз низкая и увеличивается лишь на 6-8-й неделе после рождения. Снижается активность ферментов микросомного окисления и метаболизма в процессе старения.

Ингибирование ферментов приводит к ещё более серьёзным последствиям, чем их индукция. Это избирательный процесс, происходящий при взаимодействии препаратов: ингибирование циметидином метаболизма пропранолола приводит к большей выраженности брадикардии при приёме последнего.

НЕМИКРОСОМАЛЬНАЯ БИОТРАНСФОРМАЦИЯ

Хотя немикросомальные ферменты участвуют в биотрансформации небольшого числа лекарственных веществ, они все же играют важную роль в метаболизме. Все виды конъюгации, исключая глюкуронидную, **восстановления** и **гидролиза** лекарственных препаратов, катализируются немикросомальными ферментами. Такие реакции вносят вклад в биотрансформацию ряда распространенных лекарственных средств, в том числе ацетилсалициловой кислоты и сульфаниламидов. Немикросомальная биотрансформация препаратов происходит главным образом в печени, однако она осуществляется также в плазме крови и других тканях.

ОСНОВНЫЕ ПОСЛЕДСТВИЯ МЕТАБОЛИЗМА

В печени в результате метаболизма ЛС в большинстве случаев превращается:

- ▶ Из биологически АКТИВНОГО → в биологически НЕАКТИВНОЕ соединение (наиболее частый механизм инактивации).

В некоторых случаях происходит:

- ▶ Из неактивного «пролекарства» → в биологически АКТИВНОЕ ЛС. (Например, леводопа → в дофамин; красный стрептоцид → белый стрептоцид).
- ▶ Из первоначально НЕТОКСИЧНОГО → ТОКСИЧНЫЙ метаболит (парацетамол, метанол).
- ▶ Из первоначально активного метаболита → активное ЛВ (героин (диацетилморфин), кодеин → морфина).
- ▶ Не подвергаются метаболизму в организме и покидают его в неизменном виде.
- ▶ Некоторые ЛС ↑ активность микросомального аппарата печени (снотворные барбитурового ряда) или ↓ его активность (кларитромицин).

Конъюгация это биосинтетический процесс, сопровождающийся присоединением к ЛС или его метаболиту различных химических группировок, молекул → образуются полярные соединения (кроме метилирования), которые легко выделяются из организма.

В результате конъюгации молекула лекарственного средства теряет активность.

В качестве инактивирующего соединения может выступать:

- ▶ Глюкуроновая кислота (морфин, хлорамфеникол, парацетамол, фенол).
Происходит только в ЭПР кл. печени, почек, кишечника, кожи.
- ▶ Неорг. сульфаты (цетаминофен, стероиды).
- ▶ Метилирование веществ (гистамин, катехоламины).
- ▶ Уксусная к-та АцКо-А – ацетилирование (сульфаниламиды, амины, гидразины).

ПОЧЕЧНАЯ ЭКСКРЕЦИЯ

Основное место в экскреции занимают ПОЧКИ.

Выведение лекарственных средств через почки зависит от:

- ▶ Гломерулярной фильтрации (несвязанные с белками) в клубочках.
- ▶ Активной и пассивной секреции.
- ▶ И реабсорбции.

Фильтруются:

- ▶ ЛС с молекулярной массой < 500.

- ▶ ЛС, не связанные с транспортными белками.
- ▶ при воспалительных заболеваниях, а также ↓ АД процессы фильтрации ↓ → может быть причиной задержки выведения ЛС и его накопления в организме.
- ▶ Оценку скорости гломерулярной фильтрации можно получить, измерив скорость экскреции эндогенного креатинина и его уровень в плазме.

Реабсорбция:

- ▶ Активный транспорт (небольшое число ЛС).
- ▶ Диффузия в соответствии с градиентом концентрации, зависит:
 - ▶ от растворимости ЛС в липидах;
 - ▶ объема мочи и ее pH.

Реабсорбции в почечных канальцах подвергаются, главным образом, жирорастворимые лекарства → ЛС задерживается в организме.

Чтобы ↓ процессы реабсорбции нужно, чтобы выводимые ЛС были полярными или диссоциировали:

- ▶ при выведении щелочей нужно мочу подкислять, например аскорбиновой кислотой;
- ▶ при выведении кислот — подщелачивать назначением гидрокарбоната.

ВЛИЯНИЕ pH МОЧИ НА CL ЛС

↑Cl при pH<7	↑Cl при pH>7
Амитриптилин. Амфетамины. Антигистаминные ЛС. Ипирамин	Аспирин. Налидиксовая кислота. Нитрофураны. Фенобарбитал. Стрептомицин
При кислой реакции мочи <i>улучшается выделение щелочных соединений</i> (например алкалоидов) и затрудняется выделение лекарств кислого характера (например, барбитуратов, сульфаниламидов и т.д.). Назначением хлорида аммония можно «подкислить» мочу и тем самым ускорить выделение с мочой основания	Гидрокарбонат натрия или другие соединения, которые изменяют реакцию мочи на щелочную, будут способствовать выделению из организма <i>веществ кислого характера</i>

Выведение лекарственных средств и продуктов их метаболизма осуществляется разными путями: почками, желудочно-кишечным трактом, легкими, печенью, железами внешней секреции (грудными, потовыми, слюнными и др.).

ЭКСКРЕЦИЯ ЛЕКАРСТВЕННЫХ СРЕДСТВ

Экскреция — выведение ЛС из организма.

ЛС экскретируются из организма после частичного или полного превращения в водорастворимые метаболиты; некоторые препараты выводятся в неизменном виде. Наиболее частый путь экскреции препаратов — с мочой.

Основные процессы, влияющие на выведение почками фармакологических веществ.

Другие пути элиминации лекарств — с жёлчью, выдыхаемым воздухом, слюной, потом, молоком, слезой и фекалиями.

Выведение веществ в значительной степени зависит от процесса их реабсорбции (обратное всасывание) в почечных канальцах.

Лекарственные средства реабсорбируются главным образом путем простой диффузии.

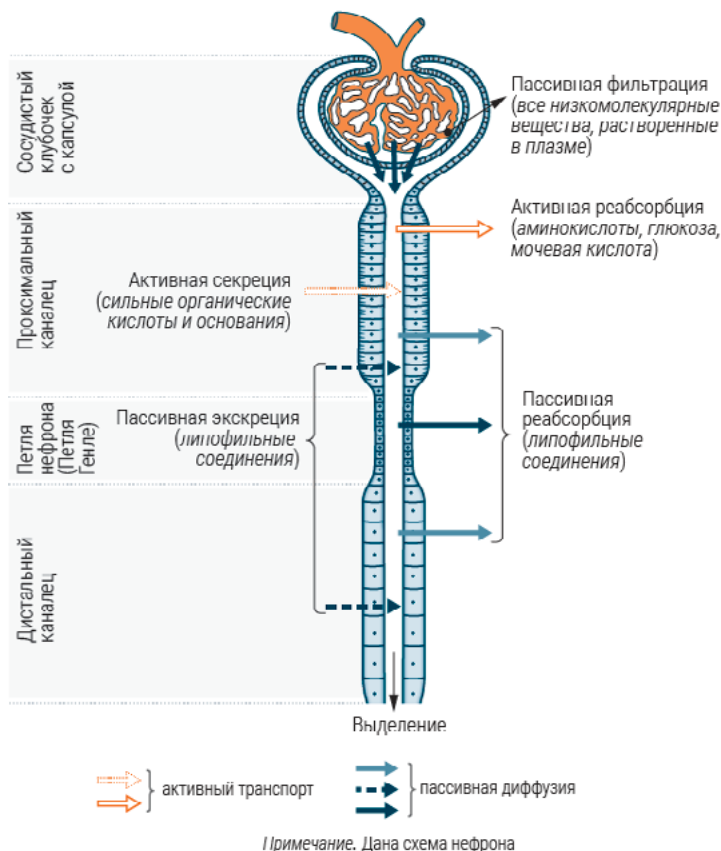
ПОЧЕЧНАЯ ЭКСКРЕЦИЯ зависит от величины почечного клиренса, концентрации препарата в крови, а также от степени его связывания с белком.

Почечный клиренс ЛС — объём плазмы, который полностью очищается почками от препарата за единицу времени. Клиренс не может превышать величину скорости клубочковой фильтрации (у взрослых мужчин — около 127 мл/мин). Если клиренс превышает её, то это означает, что часть ЛС дополнительно секретируется почечными канальцами (например, для бензилпенициллина почечный клиренс составляет 480 мл/мин). Если почечный клиренс постоянен, то скорость элиминации препарата прямо пропорциональна его концентрации в плазме крови.

Зависимость почечного клиренса от pH мочи подчиняется следующему правилу: у ЛС со свойствами оснований он тем выше, чем более кислая моча; у препаратов со свойствами кислот связь обратная. При заболеваниях почек, сопровождающихся нарушением их функций, некоторые ЛС и их метаболиты накапливаются (кумулируются) в крови, вызывая токсические симптомы.

Выведение лекарственных средств желудочно-кишечным трактом:

- ▶ Слюнными железами (путем диффузии — иодиды, активной секрецией пенициллин).
- ▶ Некоторые алкалоиды (морфин) частично секретируется слизистой желудка, но в кишечнике подвергаются обратному всасыванию.
- ▶ Через стенку тонкого кишечника также возможна пассивная секреция — этим путем выделяются многие алкалоиды и тяжелые металлы.
- ▶ Печень участвует не только в инаktivации лекарств, но и в их выведении. Экскреция лекарств с желчью может происходить как путем активной, так и пассивной фильтрации.



ВЫВЕДЕНИЕ ПЕЧЕНЬЮ:

- ▶ При пассивной фильтрации концентрация ЛС в печени примерно соответствует концентрации в крови.
- ▶ При активной экскреции концентрация выводимых ЛС в желчи может быть в 10–100 раз выше (бензилпенициллин, тетрациклин, сульфаниламиды → можно назначать при инфекционно-воспалительных заболеваниях желчевыводящих путей, желчного пузыря).
- ▶ Некоторые лекарственные средства, выделяемые с желчью (фенофталейн, дигитоксин), способны частично обратно всасываться из кишечника и таким образом, возникает энтерогепатическая циркуляция, которая поддерживает концентрацию вещества в организме и может быть причиной накопления препарата.

ЭКСКРЕЦИЯ ЛС ЧЕРЕЗ КИШЕЧНИК

Через кишечник экскретируются два вида ЛС:

- ▶ Нерастворимые в липидах или ионизированные при pH кишечника молекулы, которые не абсорбируются через его слизистую оболочку и выделяются в неизменном виде либо перед выделением образуют комплексы с жёлчью, присутствующей в просвете кишечника (например, анионообменные смолы колестерамин, колестипол).
- ▶ Неионизированные молекулы (например, дигоксин), полярные вещества с молекулярной массой более 300 (например, гормоны, антидепрессанты, эритромицин), растворимые в воде. Многие ЛС и их метаболиты, попадая с жёлчью в ЖКТ, затем реабсорбируются и позже выделяются с мочой, что приводит к более длительному поддержанию их концентрации в крови. Препарат может попасть с жёлчью в жёлчный пузырь и задержаться в нём.

ЭКСКРЕЦИЯ СО СЛЮНОЙ. ЛС, экскретируемые со слюной, попадают в ротовую полость и обычно проглатываются, как и препараты, принятые внутрь. Слюна представляет смесь секретов околоушных, подчелюстных, подъязычных и других желёз, несколько различающихся по составу белков.

В отдельных случаях существует корреляция между концентрациями препарата, не связанного с белком, в крови и слюне. При быстром внутривенном введении прокаинамида его содержание в слюне сначала выше, чем в плазме, а затем постепенно изменяется. Концентрация препарата в слюне обычно не отражает таковую в плазме крови.

ЭКСКРЕЦИЯ ЧЕРЕЗ ЛЁГКИЕ касается не только летучих анестетиков, но в других случаях (например, в отношении сердечно-сосудистых препаратов) её значение невелико.

Легкими выделяются летучие и газообразные вещества (ингаляционные наркотизирующие средства). Выведение через легкие идет довольно интенсивно и определяется уровнем легочной вентиляции.

ЭКСКРЕЦИЯ С ГРУДНЫМ МОЛОКОМ. Лекарственные вещества, содержащиеся в плазме крови кормящей матери, могут в небольших количествах экскретироваться с молоком и оказывать нежелательное влияние на грудного ребёнка. Грудное молоко отличается большей кислотностью, чем плазма крови. ЛС со свойствами оснований в большей степени ионизируются и накапливаются в нём, так же как и препараты с хорошей растворимостью в липидах. Количество средства, связанного с белками грудного молока, обычно в два раза меньше такового, связанного с белками плазмы. Необходимо учитывать, что новорождённого иногда докармливают коровьим молоком, в котором могут

присутствовать антибиотики (бензилпенициллин и др.), способные вызвать аллергические реакции у ребёнка.

Кормящей матери противопоказан приём следующих сердечно-сосудистых препаратов: антикоагулянта непрямого действия фениндиона, антиаритмического средства амиодарона, ацетилсалициловой кислоты (при длительном приёме), β -адреноблокатора соталола (большинство других β -адреноблокаторов безопасны), мочегонных средств (некоторые подавляют лактацию) и глюкокортикоидов (например, при приёме преднизолона в дозе 10 мг/сут и более возможно развитие надпочечниковой недостаточности, но заместительная терапия безопасна).

С молоком экскреция ЛС идет главным образом путем пассивной диффузии.

Этот путь выведения имеет существенное практическое значение:

- ▶ ЛС попадает в организм и может вызвать у ребенка аллергический или токсический эффект, но может быть и лечебный эффект.
- ▶ Лекарственные средства при выведении с молоком могут оказать лечебный эффект при маститах.

Необходимо учитывать 2 точки зрения:

- ▶ Можно воспользоваться для введения лекарств в организм ребенка.
- ▶ Но представляет опасность возможного отравления вскармливаемого грудью ребенка.

КОЖА

Слезными и потовыми железами может выделяться бром, йод, бромиды, мышьяк и некоторые другие вещества.