

Общая фармакология занимается изучением общих закономерностей взаимодействия лекарственных веществ с живыми организмами, состоит из двух разделов: фармакокинетики и фармакодинамики.

ФАРМАКОКИНЕТИКА - это раздел фармакологии о всасывании, распределении в организме, метаболизме и выведении веществ.

ФАРМАКОДИНАМИКА - раздел фармакологии, включающий биологические эффекты веществ, а также локализацию и механизм их действия.

ОБЩИЕ ПОЛОЖЕНИЯ ФАРМАКОКИНЕТИКИ ЛЕКАРСТВЕННЫХ СРЕДСТВ

- Вопросы:
1. Пути введения лекарственных средств.
 2. Распределение лекарственных средств в организме.
 3. Биотрансформация лекарственных средств.
 4. Пути выведения.
 5. Понятие о биологической доступности и пресистемной элиминации.

1. Пути введения

Применение лекарств с лечебными или профилактическими целями начинается с их введения в организм или нанесения на поверхность тела.

Существующие пути введения обычно подразделяются на энтеральные (через пищеварительный тракт) и парентеральные (минуя желудочно-кишечный тракт).

К **энтеральным** путям относятся: оральный (сублингвальный, буккальный, наддесневой), ректальный, в двенадцатиперстную кишку (через зонд).

Достоинством этого пути является удобство применения (не требуется помощь медицинского персонала), а также сравнительная безопасность и отсутствие осложнений, характерных для парентерального введения. При этом пути не происходит нарушения естественных барьеров.

Парентеральные пути включают: различные виды инъекций (внутривенный, внутриартериальный, внутрикожный, подкожный, внутримышечный, субарахноидальный (интратекальный) способы введения), ингаляции, нанесение препаратов на кожу и слизистые оболочки, электро-, ионофорез, введение лекарств в уретру, влагалище.

ПРИЕМ ВНУТРИ ЧЕРЕЗ РОТ (PER OS)

Наиболее распространенный способ применения лекарств. При лечении заболеваний внутренних органов перорально следует назначать лекарственные средства, которые хорошо всасываются слизистой оболочкой желудка или кишечника. Если необходимо создать высокую концентрацию препарата в желудочно-кишечном тракте, наоборот, используют лекарственные средства, которые плохо всасываются, что позволяет получить хороший эффект при отсутствии системных побочных реакций.

Недостатками перорального применения лекарственных средств являются следующие:

- относительно медленное развитие терапевтического действия;
- возможность больших индивидуальных различий в скорости и полноте всасывания;
- влияние пищи на всасывание;
- невозможность применения лекарственных веществ, плохо адсорбирующихся слизистой оболочкой желудка и кишечника (например, стрептомицина) и разрушающихся в просвете желудка и кишечника (инсулин, окситоцин и др.) или при прохождении через печень (гормоны), а также веществ, оказывающих сильное раздражающее действие.
- введение лекарств через рот невозможно при рвоте и бессознательном состоянии больного.

Чтобы предотвратить раздражающее действие некоторых лекарственных веществ на слизистую оболочку желудка, используют таблетки, покрытые пленками (оболочками), устойчивыми к действию желудочного сока, но распадающимися в щелочной среде кишечника. Принимать таблетки надо по возможности стоя и запивать большим количеством воды.

ПРИМЕНЕНИЕ ПОД ЯЗЫК (СУБЛИНГВАЛЬНО)

Слизистая оболочка ротовой полости имеет обильное кровоснабжение, поэтому всасывающиеся через нее вещества быстро попадают в системный кровоток и начинают действовать через короткое время. При сублингвальном применении лекарственное средство не подвергается действию желудочного сока и попадает в системный кровоток по венам пищевода, минуя печень, что позволяет избежать его биотрансформации.

Препарат следует держать под языком до полного рассасывания. Поэтому применяются сублингвально только лекарства с приятным вкусом, в небольшой дозе. При частом сублингвальном применении лекарственных средств может возникнуть раздражение слизистой оболочки ротовой полости.

ВВЕДЕНИЕ В ПРЯМУЮ КИШКУ (РЕКТАЛЬНО)

Прямая кишка имеет густую сеть кровеносных и лимфатических сосудов, поэтому многие лекарственные вещества хорошо всасываются с поверхности ее слизистой оболочки. Вещества, абсорбирующиеся в нижней части прямой кишки, через нижние геморроидальные вены попадают в системный кровоток, в основном минуя печень. Ректальное введение препаратов позволяет избежать раздражения желудка. Кроме того, таким образом можно применять лекарственные средства в тех случаях, когда затруднено или неосуществимо их введение per os (тошнота, рвота, спазм или непроходимость пищевода, бессознательное состояние больного). При этом не требуется помощь медицинского персонала.

К недостаткам этого пути относят

- выраженные индивидуальные колебания в скорости и полноте всасывания препаратов,
- психологические затруднения и неудобства применения.
- препараты, обладающие раздражающим действием, оказывают послабляющий эффект.

Ректально вводят суппозитории и жидкости с помощью клизм.

Этот путь введения используют как для получения местного (например, при язвенном колите), так и системного эффектов.

ВНУТРИВЕННОЕ ВВЕДЕНИЕ

Введение лекарственных веществ в вену обеспечивает быстрое наступление и точное дозирование эффекта: быстрое прекращение поступления препарата в кровяное русло при возникновении побочных реакций; возможность введения веществ, которые не всасываются из желудочно-кишечного тракта или раздражают его слизистую оболочку.

Внутривенно вводятся только стерильные растворы. Нельзя вводить взвеси, масляные растворы. При длительном лечении возможно возникновение венозного тромбоза. Так как быстро достигается действующая концентрация и существует опасность передозировки перед внутривенным введением необходимо лекарственное средство развести физиологическим раствором (если нет специальных указаний) и вводить медленно. Этот путь введения, подобно внутримышечному, подкожному, внутрикожному довольно сложен, требует участия медицинского персонала, специальной техники, болезненный.

ВНУТРИАРТЕРИАЛЬНОЕ ВВЕДЕНИЕ

Для лечения заболеваний некоторых органов лекарственные вещества, которые быстро метаболизируются или связываются тканями, вводят в артерию. При этом высокая концентрация препарата создается только в соответствующем органе, а

2
системного действия удастся избежать.

Но следует помнить, что возможный тромбоз артерии является значительно более серьезным осложнением, чем тромбоз вены.

ВНУТРИМЫШЕЧНОЕ ВВЕДЕНИЕ

При внутримышечном введении препарата обеспечивается относительно быстрое наступление эффекта (растворимые лекарственные вещества всасываются в течение 10-30 мин). Таким образом можно применять депо-препараты. Объем вводимого вещества не должен превышать 10 мл. После введения препаратов внутримышечно могут появиться местная болезненность и даже абсцессы.

ПОДКОЖНОЕ ВВЕДЕНИЕ

При подкожном введении всасывание лекарственных веществ, а следовательно, и проявление терапевтического действия происходит медленнее, чем при внутримышечном и внутривенном введении. Однако эффект сохраняется более длительно. Следует помнить, что подкожно введенные вещества плохо всасываются при недостаточности периферического кровообращения (например, при шоке). Нельзя вводить лекарства, обладающие раздражающим действием.

ИНГАЛЯЦИЯ

Путем ингаляций лекарственные вещества вводят в виде аэрозолей и газов. При ингаляционном введении лекарства быстро всасываются и оказывают местное и резорбтивное действие. При использовании газообразных веществ прекращение ингаляции ведет к быстрому прекращению их действия (эфир для наркоза, фторотан), поэтому при этом пути введения концентраций лекарственного средства легче всего управлять. При вдыхании аэрозоля достигается высокая концентрация лекарственного средства в бронхах (сальбутамол, астмопент) при минимальном системном эффекте.

Ингаляционным путем невозможно применение раздражающих лекарственных веществ. Кроме того, при ингаляциях лекарственные вещества поступают сразу в левые отделы сердца через легочные вены и могут оказать кардиотоксическое действие.

ТРАНСДЕРМАЛЬНОЕ ВВЕДЕНИЕ

В последнее время разработаны особые лекарственные формы, которые фиксируются клейким веществом на коже и обеспечивают медленное и длительное всасывание лекарственного средства, за счет чего увеличивается продолжительность его действия. Таким путем вводится, например, нитроглицерин.

От путей введения зависит:

- скорость наступления эффекта,
- выраженность эффекта,
- длительность действия лекарственного препарата,
- избирательность накопления препарата в том или ином органе,
- эффективная доза препарата,
- в отдельных случаях - качественная структура фармакологического эффекта (магния сульфат).

Прежде чем перейти к следующему вопросу рассмотрим такое понятие как всасывание.

Всасывание (резорбция) - активный физиологический процесс перехода различных веществ из места введения через биологические мембраны в кровь, лимфу, слюну, тканевые жидкости и т.д.

Известны следующие основные механизмы всасывания примененных одним из перечисленных способов лекарственных средств: пассивная диффузия, активный транспорт, фильтрация через поры мембраны, пиноцитоз, прохождение с помощью белков-переносчиков.

1. Пассивная диффузия через мембрану клеток.

Определяется градиентом концентрации веществ. Таким путем всасываются липофильные (главным образом неполярные) вещества. Чем выше липофильность веществ, тем легче они проникают через клеточную мембрану. Это самый распространенный способ.

2. **Фильтрация** через поры мембраны. Зависит она от гидростатического и осмотического давления. Диаметр пор в мембране эпителия кишечника невелик, поэтому через них проникают вода, некоторые ионы, а также мелкие гидрофильные молекулы (например, мочевины).

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

4. 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.

2. Распределение лекарственных веществ в организме

После попадания в системный кровоток лекарственное вещество распределяется по различным тканям организма. Характер распределения лекарственного средства определяется растворимостью его в липидах, степенью связывания с белками плазмы крови, интенсивностью регионарного кровотока и другими факторами. Большая часть лекарственного вещества в первые минуты после всасывания попадает в те органы и ткани, которые наиболее активно кровоснабжаются - сердце, печень, почки. Медленнее происходит насыщение лекарственным препаратом мышц, слизистых оболочек, кожи и жировой ткани. Для достижения терапевтических концентраций лекарственных веществ в этих тканях требуется от нескольких минут до нескольких часов.

3. Метаболизм (биотрансформация) лекарственных средств

После поступления препарата в кровь активируются механизмы выведения препарата из организма.

Большинство лекарственных средств подвергается в организме биотрансформации. В биотрансформации лекарственных средств принимают участие многие ферменты (печени, кишечника и других тканей, а также плазмы), но важнейшая роль принадлежит микросомальным ферментам печени. Они метаболизируют чужеродные для организма липофильные соединения, превращая их в более гидрофильные. В порядке убывания обезвреживающей активности органы располагаются так: печень, желудок, кишечник, почки, легкие, кожа, мозг.

Метаболизм представляет собой совокупность процессов, обеспечивающих физико-химические и биохимические изменения лекарственных веществ в организме и, как правило, способствующих их инактивации. В ряде случаев метаболиты лекарственных средств обладают биологической активностью и определяют фармакологический эффект лекарства.

Выделяют два основных вида превращения лекарственных препаратов: метаболическую трансформацию и конъюгацию.

МЕТАБОЛИЧЕСКАЯ ТРАНСФОРМАЦИЯ - это превращение веществ за счет окисления, восстановления и гидролиза (например, сложные эфиры подвергаются гидролизу).

КОНЪЮГАЦИЯ - это биосинтетический процесс, сопровождающийся присоединением к лекарственному веществу или его метаболитам ряда химических группировок или молекул эндогенных соединений (глюкуроновой и серной кислот, глутатиона).