***Введение.***

Активным средством в руках врача, с помощью которого он может влиять на течение того или иного заболевания, является лекарственный препарат.

Лекарственное средство в руках знающего врача приносит огромную пользу людям. Незнание лекарственных средств, неумение пользоваться ими, низкие морально-этические требования к себе могут привести к непоправимым последствиям для больного человека.

Нередко перед врачом стоит сложная задача – выбрать из большого арсенала лекарственных средств не только самое эффективное, но и наименее токсичное, а также уменьшить риск появления побочного действия. Это в значительной мере обусловлено тем, что при различных условиях одно и то же вещество может оказаться лекарством или ядом. Так, стрихнин, морфин, фосфакол и другие ядовитые и сильнодействующие лекарственные вещества в сравнительно небольших, так называемых терапевтических дозах оказывают лечебный эффект. С увеличением доз этих ЛС выше допустимых они могут проявлять токсическое действие, нередко приводящее к тяжелым последствиям. Иногда обычные дозы ЛС вместо желаемого действия могут оказать отрицательное влияние на организм, что связывают с индивидуальной чувствительностью больных к этому ЛС. Отсюда вытекает необходимость знания особенностей фармакодинамики и фармакокинетики лекарственных средств в повседневной деятельности провизора.

***Фармакодинамика*** - раздел фармакологии, изучающий совокупность эффектов лекарственных средств и механизмы их действия.

***Механизмы действия лекарственных средств.***

Подавляющее большинство лекарственных средств оказывает лечебное действие путем изменения деятельности физиологических систем клеток, которые вырабатывались у организма в процессе эволюции. Под влиянием лекарственного вещества в организме, как правило, не возникает новый тип деятельности клеток, лишь изменяется скорость протекания различных естественных процессов. Торможение или возбуждение физиологических процессов приводит к снижению или усилению соответствующих функций тканей организма.

Лекарственные средства могут действовать на специфические рецепторы, ферменты, мембраны клеток или прямо взаимодействовать с веществами клеток. Подробно механизмы действия лекарственных веществ изучаются в курсе общей или экспериментальной фармакологии. Ниже мы приводим лишь некоторые примеры основных механизмов действия лекарственных средств.

*Действие на специфические рецепторы*. Рецепторы - макромолекулярные структуры, избирательно чувствительные к определенным химическим соединениям. Взаимодействие химических веществ с рецептором приводит к возникновению биохимических и физиологических изменений в организме, которые выражаются в том или ином клиническом эффекте.

Препараты, прямо возбуждающие или повышающие функциональную активность рецепторов, называют агонистами, а вещества, препятствующие действию специфических агонистов, - антагонистами. Антагонизм может быть конкурентным и неконкурентным. В первом случае лекарственное вещество конкурирует с естественным регулятором (медиатором) за места связывания в специфических рецепторах. Блокада рецептора, вызванная конкурентным антагонистом, может быть устранена большими дозами вещества-агониста или естественного медиатора.

Разнообразные рецепторы разделяют по чувствительности к естественным медиаторам и их антагонистам. Например, чувствительные к ацетилхолину рецепторы называют холинергическими, чувствительные к адреналину - адренергическими. По чувствительности к мускарину и никотину холинергические рецепторы подразделяются на мускариночувствительные (м-холинорецепторы) и никотиночувствительные (н-холинорецепторы). Н-холинорецепторы неоднородны. Установлено, что их отличие заключается в чувствительности к различным веществам. Выделяют н-холинорецепторы, находящиеся в ганглиях автономной нервной системы, и н-холинорецепторы поперечнополосатой мускулатуры. Известны различные подтипы адренергических рецепторов, обозначаемые греческими буквами α1,α 2, β1, β2.

Выделяют также H1- и Н2-гистаминовые, допаминовые, серотониновые, опиоидные и другие рецепторы.

*Влияние на активность ферментов.* Некоторые лекарственные средства повышают или угнетают активность специфических ферментов. Например, физостигмин и неостигмин снижают активность холинэстеразы, разрушающей ацетилхолин, и дают эффекты, характерные для возбуждения парасимпатической нервной системы. Ингибиторы моноаминоксидазы (ипразид, ниаламид), препятствующие разрушению адреналина, усиливают активность симпатической нервной системы. Фенобарбитал и зиксорин, повышая активность глюкуронилтрансферазы печени, снижают уровень билирубина в крови.

*Физико-химическое действие на мембраны клеток*. Деятельность клеток нервной и мышечной систем зависит от потоков ионов, определяющих трансмембранный электрический потенциал. Некоторые лекарственные средства изменяют транспорт ионов.

Так действуют антиаритмические, противосудорожные препараты, средства для общего наркоза.

*Прямое химическое взаимодействие.* Лекарственные средства могут непосредственно взаимодействовать с небольшими молекулами или ионами внутри клеток. Например, этилендиаминтетрауксусная кислота (ЭДТА) прочно связывает ионы свинца. Принцип прямого химического взаимодействия лежит в основе применения многих антидотов при отравлениях химическими веществами. Другим примером может служить нейтрализация соляной кислоты антацидными средствами.

# Связь "доза-эффект"

Является важным фармакодинамическим показателем. Обычно этот показатель представляет собой не простое арифметическое отношение и может графически выражаться по-разному: линейно, изогнутой вверх либо вниз кривой, сигмоидальной линией.

Каждое лекарство обладает рядом желательных и нежелательных свойств. Чаще всего при увеличении дозы лекарства до определенного предела желаемый эффект возрастает, но при этом могут возникать нежелательные эффекты. Лекарство может иметь не одну, а несколько кривых отношения "доза-эффект" для его различных сторон действия. Отношение доз лекарства, при которых вызывается нежелательный или желаемый эффект, используют для характеристики границы безопасности или терапевтического индекса препарата. Терапевтический индекс препарата можно рассчитывать по соотношению его концентраций в плазме крови, вызывающих нежелательные (побочные) эффекты, и концентраций, оказывающих терапевтическое действие, что более точно может характеризовать соотношение эффективности и риска применения данного лекарства.

Методы для изучения фармакодинамики

Методы для изучения фармакодинамики должны обладать рядом важных свойств:

а) *высокой чувствительностью* - способностью выявлять большую часть тех отклонений от исходного состояния, на которое пытаются воздействовать, а также оценивать положительные изменения в организме.

б) *высокой специфичностью* - способностью относительно редко давать "ложноположительные" результаты.

в) *высокой воспроизводимостью* - способностью данным методом стабильно отображать характеристики состояния больных при повторных исследованиях в одинаковых условиях у одних и тех же больных при отсутствии какой-либо динамики в состоянии этих больных по другим клиническим данным.

***Фармакокинетика*** - раздел клинической фармакологии, предметом которого является изучение процессов всасывания, распределения, связывания с белками, биотрансформации и выведения лекарственных веществ. Фармакокинетика является относительно новой наукой. Ее развитие стало возможным благодаря разработке и внедрению в практику высокочувствительных методов определения содержания лекарственных веществ в биологических средах - газожидкостной хроматографии, радиоиммунных, ферментно-химических и других методов, а также благодаря разработке методов математического моделирования фармакокинетических процессов.

Фармакокинетические исследования проводятся специалистами в области аналитической химии, провизорами, фармацевтами, биологами, но результаты могут быть очень полезны для врача. На основании данных о фармакокинетике того или иного препарата определяют дозы, оптимальный путь введения, режим применения препарата и продолжительность лечения. Регулярный контроль содержания лекарственных средств в биологических жидкостях позволяет своевременно корригировать лечение.

Знание основных принципов фармакокинетики, умение ими пользоваться на практике приобретают особое значение в случаях, когда неясны причины неэффективности лечения или плохой переносимости больным лекарственного препарата, при лечении больных, страдающих заболеваниями печени и почек, при одновременном применении нескольких лекарственных средств и др.

Фармакокинетические исследования необходимы при разработке новых препаратов, их лекарственных форм, а также при экспериментальных и клинических испытаниях лекарственных средств.

Процессы, происходящие с лекарственными препаратами в организме, могут быть описаны с помощью ряда параметров.

Константы скорости элиминации (Кеl), абсорбции (Ка) и экскреции (Кех) характеризуют соответственно скорость исчезновения препарата из организма путем биотрансформации и выведения, скорость поступления его из места введения в кровь и скорость выведения с мочой, калом, слюной и др.

Период полувыведения (T1/2) - время, необходимое для уменьшения вдвое концентрации препарата в крови, зависит от константы скорости элиминации (Т1/2= 0,693/Kel). Период полуабсорбции (Т1/2,α) время, необходимое для всасывания половины дозы препарата из места введения в кровь, пропорционален константе скорости абсорбции (Т1/2,α=0,693/Ка).

Распределение препарата в организме характеризуют период полураспределения, кажущаяся начальная и стационарная (равновесная) концентрации, объем распределения. Период полураспределения (Т1/2,α) - время, необходимое для достижения концентрации препарата в крови, равной 50% от равновесной, т.е. при наличии равновесия между кровью и тканями. Кажущаяся начальная концентрация (Со)- концентрация препарата, которая была бы достигнута в плазме крови при внутривенном его введении и мгновенном распределении по органам и тканям.

Равновесная концентрация (Css) – концентрация препарата, которая установится в плазме (сыворотке)крови при поступлении препарата в организм с постоянной скоростью. При прерывистом введении (приеме) препарата через одинаковые промежутки времени в одинаковых дозах выделяют максимальную (CsSmax) и минимальную (Cssmin)равновесные концентрации. Объем распределения препарата (Vd)характеризует степень его захвата тканями из плазмы (сыворотки) крови. Vd (Vd= D/Co) - условный объем жидкости, в котором нужно растворить всю попавшую в организм дозу препарата (D), чтобы получилась концентрация, равная кажущейся начальной концентрации в сыворотке крови (Со).

Общий клиренс препарата (Clt) характеризует скорость "очищения" организма от лекарственного препарата. Выделяют почечный (С1г) и внепочечный (С1ег) клиренсы, которые отражают выведение лекарственного вещества соответственно с мочой и другими путями (прежде всего с желчью). Общий клиренс является суммой почечного и внепочечного клиренса.

Площадь под кривой "концентрация - время" (AUC) - площадь фигуры, ограниченной фармакокинетической кривой и осями координат (AUC=CO/Kel). Величина (AUC) связана с другими фармакокинетическими параметрами - объемом распределения, общим клиренсом. При линейности кинетики препарата в организме величина AUC пропорциональна общему количеству (дозе)препарата, попавшего в системный кровоток. Часто определяют площадь под частью кривой (от нуля до некоторого времени t); этот параметр обозначают AUCt, например, площадь под кривой от 0 до 8 ч - AUC8.

Абсолютная биодоступность (f) - часть дозы препарата (в %), которая достигла системного кровотока после внесосудистого введения, равна отношению AUC после введения исследуемым методом (внутрь,в мышцу и др.) к AUC после внутривенного введения. Относительную биодоступность определяют для сравнения биодоступности двух лекарственных форм для внесосудистого введения. Она равна отношению (AUC'/AUC)(D/D') после введения двух сравниваемых форм. Общая биодоступность - часть принятой внутрь дозы препарата, которая достигла системного кровотока в неизмененном виде и в виде метаболитов, образовавшихся в процессе всасывания в результате так называемого пресистемного метаболизма, или "эффекта первичного прохождения".

***Фармакокинетические факторы:***

## Абсорбция- процесс поступления вещества из места введения в системное кровообращение. Далее лекарство должно пройти через несколько мембран, прежде чем оно достигнет своего рецептора. Клеточные мембраны содержат липопротеиды, и через них лекарство проникает путем диффузии, фильтрации или активным транспортом.

*Диффузия* - пассивное прохождение лекарства путем пенетрации через водяные канальцы в мембране либо путем растворения в мембране. Такой механизм свойственен для неионнзированных неполярных, растворяющихся в липидах, и полярных (т. е. в виде электрического диполя) химических соединений. Большинство лекарств представляют собой слабые органические кислоты и основания. Поэтому они ионизируются в водных растворах в зависимости от рН среды, которая имеет значения:

* в желудке около 1,0;
* в верхнем отделе кишечника около 6,8;
* в нижнем отделе тонкой кишки около 7,6;
* в слизистой полости рта 6,2-7,2;
* в крови 7,4+0,04;
* в моче 4,6-8,2.

Механизм диффузии наиболее важен для абсорбции лекарств.

*Фильтрация* - проникновение лекарства через поры в клеточной мембране в результате гидростатического или осмотического градиента по обе стороны мембраны. Такой механизм абсорбции свойственен многим растворимым в воде полярными неполярным химическим соединениям. Вместе с тем, из-за небольшого диаметра пор в клеточных мембранах (от 0,4 им в мембранах эритроцитов и в эпителии кишечника, 4 нм в эндотелии капилляров) такой механизм абсорбции лекарств имеет небольшое значение. Только для прохождения лекарства через почечные клубочки такой механизм играет важную роль.

*Активный транспорт*. В отличие от диффузии, прохождение лекарства по такому механизму абсорбции требует активного потребления энергии, так как лекарству приходится преодолевать химический или электрохимический градиент с помощью переносчиков (компонентов мембраны), которые образуют с ним комплексы. Переносчики обеспечивают селективный транспорт благодаря образованию специфического комплекса и насыщения клетки лекарством даже при невысокой концентрации его вне клетки. Абсорбция лекарств, в основном, происходит в тонком кишечнике благодаря огромной поверхности его слизистой (около 4500 м2) и особенностям его эпителия, через который жидкость быстро проходит вследствие разницы в осмотическом давлении из-за наличия в просвете кишечника пищи. Толстый отдел кишечника так-же способен абсорбировать лекарства при приёме лекарственных форм с медленным высвобождением. В то же время абсорбция из желудка не играет большой роли из-за малой его поверхности по сравнению с тонким кишечником и быстрого его опорожнения (период полувыведеипя составляет около 30 мин).

Факторы, влияющие на абсорбцию лекарств из желудочно-кишечного тракта

1. *Характер кинетики препарата.* При кинетике 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 полувыведеиия (время, за которое концентрация вещества уменьшается наполовину) при такой кинетике не зависит от концентрации лекарства в крови. При кинетике нулевого порядка - скорость прохождения лекарства независима от концентрации лекарства в желудочно-кишечном тракте.

2. *Особенности лекарственной формы для приёма внутрь*. Быстрорастворимые

лекарства, например в виде водных растворов, абсорбируются быстрее, а растворимые в масляных растворах или твердые абсорбируются медленнее.

3. *Поверхность абсорбции и способ введения.*

4. *Присутствие в желудочно-кишечном тракте ряда других препаратов или пищевых продуктов, влияющих на абсорбцию лекарства.*

*5. Моторика различных отделов желудочно-кишечного тракта.*

### Абсорбция и способы введения лекарства

Внутривенный (в/в) способ, а также редко внутриартериальный применяют при введении препаратов, не всасывающихся в кишечнике или обладающих сильным раздражающим свойством на его слизистую; препараты, быстро разрушающиеся (с периодом полувыведения в несколько минут), которые можно вводить длительно путем инфузии, обеспечивая тем самым их стабильную концентрацию в крови. Таким способом достигается немедленный эффект; причем 100% введенного лекарства, попадая в системное кровообращение, достигает тканей и рецепторов. Этот способ позволяет дозировать поступление лекарства, облегчает введение больших объёмов и раздражающих слизистую веществ, если они растворимы в воде и не оказывают повреждающего действия на эндотелий сосудов. Однако при таком способе введения лекарств увеличен риск побочных эффектов. Лекарства вводят либо болюсом, либо с помощью медленной инфузии. Такой способ введения непригоден для масляных или нерастворимых в воде лекарств.

*Подкожный* (п/к) способ обеспечивает быструю абсорбцию из водных растворов немедленную из некоторых, в основном, масляных растворов. Иногда п/к вводят нерастворимые суспензии или имплантируют твердые таблетки. Нельзя вводить п/к большие объёмы лекарств, а также раздражающие вещества. Абсорбция снижается при недостаточности периферического кровообращения. Повторные инъекции в одно и то же место могут привести к липоатрофии и неравномерной абсорбции (например, при п/к инъекции инсулина).

*Внутримышечный* (в/м) способ обеспечивает абсорбцию почти так же, как и при п/к введении. Способ пригоден для введения умеренных объёмов масляных растворов и некоторых раздражающих веществ.

Приём внутрь приводит к колебаниям величины абсорбции в зависимости от многих факторов: приём пищи; одновременный приём других препаратов, усиливающих перистальтику; разрушение препарата в кишечнике; задержка препарата в пищеводе при приёме его в положении лежа с небольшим количеством воды, тогда как надо принимать лекарства внутрь только в положении сидя и запивать 3-4 глотками воды. В результате этого даже в портальную систему , а затем и в системное кровообращение поступает лишь какая-то часть лекарства, принятого внутрь.

Важное значение имеет при этом механизм "кишечно-печеночной циркуляции" лекарства (повторная реабсорбция того же лекарства из кишечника). Лекарственное вещество, попадая в печень, образует конъюгаты, например с глюкуроновой кислотой, и в таком виде экскретируется с желчью в просвет кишечника. Будучи ионизированным соединением, этот конъюгат в просвете кишечника подвергается действию ферментов и бактерий, которые разрушают конъюгат и тем самым высвобождают из него свободное лекарство. После этого лекарственное вещество вновь всасывается через слизистую кишечника, после чего повторно абсорбируется (рсабсорбцпя) через слизистую кишечника и опять попадает в печень, где цикл повторяется с образования конъюгатов с глюкуроновой кислотой и т. д. При таких повторных циркуляциях лекарственное вещество каждый раз частично мстаболизируется и постепенно в виде метаболитов выводится с фекалиями. И все же такой механизм "кишечно-печеночной циркуляции" способен более длительно поддерживать эффект ряда препаратов (индометацин и др.).

Способ приёма лекарства внутрь наиболее удобный, относительно безопасный и экономичный. Однако при таком способе требуется активное участие больного в соблюдении режима частоты приёма назначенной дозы лекарства, притом часто нескольких лекарств одновременно. Абсорбция лекарства бывает неполной и нестабильной, если лекарство плохо растворимо и медленно абсорбируется. Она также зависит от времени прохождения через желудочно-кишечный тракт.

Приём пищи может повлиять:

1. на растворимость и абсорбцию препаратов, что приводит к повышению биоусвояемости ряда препаратов (пропранолол, метопролол, гидралазин, фенитоин, спиронолактон и др.) или к задержке абсорбции других препаратов (дигоксин, фуросемид, ацетилсалициловая кислота и др.);
2. на "эффект первого прохождения лекарства через печень";
3. на скорость элиминации (выведения из организма) лекарства. Например, богатая белком пища повышает, а богатая углеводами понижает скорость элиминации эуфиллина.

*Сублингвальный* (с/л) метод приёма может привести к более высокой абсорбции лекарства через слизистую рта и к более высокой концентрации препарата в крови, по сравнению с этими параметрами при приёме внутрь по следующим причинам:

большая часть лекарства при с/л приёме не проходит через печень и не метаболизируется в ней; не разрушается секретами желудочно-кишечного тракта; не связывается в нем составом пищи. Однако таким способом нельзя принимать лекарства неприятного вкуса или запаха, а также раздражающие слизистую оболочку или быстро разрушающиеся в полости рта. С/л приём в принципе возможен для нитроглицерина, нифедипина (предварительно разжевывая обычную таблетку; при этом абсорбция, по-видимому, осуществляется дистальнее, а не в полости рта), морфина, атропина, стрихнина, строфантина, а также, возможно, стероидных препаратов, гепарина и некоторых ферментов. Однако некоторые из указанных лекарств, к сожалению, либо обладают нежелательными органолептическими свойствами, либо быстро разрушаются в полости рта.

*Буккальный* метод приёма, или аппликация лекарства на слизистую оболочку полости рта, отличается от с/л приёма тем, что специальную лекарственную форму, например полимерную пленку (пластинку) с нитроглицерином (тринитролонг) или с изосорбида динитратом (динитросорбилонг) наносят на определенные участки слизистой рта (см. подробно в гл. II), где благодаря адгезивным свойствам она фиксируется на участке слизистой. При последующем медленном "рассасывании" лекарственной пленки быстро начинается абсорбция лекарства через слизистую полости рта непосредственно в системное кровообращение, минуя печень и неизбежный в этом органе метаболизм при первом прохождении. Положительные стороны способа, а также его ограничения подобны таковым для способа с/л приёма лекарств. Однако в отличие от с/л приёма этот способ может быть использован для пролонгирования действия лекарств, например нитроглицерина и изосорбида динитрата, а также, возможно для замены парентерального введения некоторых лекарств, в частности нитратов.

*Ингаляционный способ* позволяет некоторым сердечно-сосудистым средствам, например нитроглицерину, значительно быстрее абсорбироваться через слизистую полости рта, чем при с/л приёме. Этот способ больше всего пригоден для введения аэрозолей и порошков в бронхи при бронхолегочных заболеваниях для достижения в них высоких концентраций препарата. Однако сердечно-сосудистые препараты в виде аэрозолей, напротив, не должны попадать в бронхи из-за угрозы нежелательной резкой гипотонии при таком введении, например нитратов. Поэтому при их применении следует задержать дыхание, а струю лекарства направлять в сторону щеки или под язык. С экологической точки зрения неприемлемы аэрозоли с фреоном. Ингаляционный способ введения лекарств намного дороже с/л способа приёма, например нитроглицерина или изосорбида динитрата. При этом способе не исключена опасность передозировки препарата при быстрых повторных нажатиях клапана, а также попадания аэрозоля или порошка в помещение, где могут находиться люди, которым противопоказаны препараты подобного рода.

*Трансдермальный* (накожный) способ введения через неповрежденную кожу приемлем для небольшого числа лекарств. Абсорбция при таком способе пропорциональна растворимости лекарства в липидах, так как эпидермис представляет собой липоидный барьер. Она также зависит от площади аппликации трансдермальной формы в виде пластыря, диска или менее современной формы в виде мази. Этот способ применения нитроглицерина в настоящее время не столь популярен, как в 80-х годах, из-за нестабильности абсорбции, а также местного раздражающего действия и повышенной частоты развития толерантности (и даже тахифилаксии) к нитратам.

Ректальный способ применяют у больных с рвотой, в бессознательном состоянии, при застойных явлениях в области желудочно-кишечного тракта. После абсорбции в прямой кишке лекарство поступает в системное кровообращение, минуя печень.

Однако при таком приёме абсорбция лекарств нерегулярная и неполная, а многие препараты вызывают раздражение слизистой прямой кишки.

***Связывание лекарственных веществ с белками крови и тканей.***

Многие лекарственные вещества обладают выраженным физико-химическим сродством к различным белкам плазмы крови, прежде всего к альбумину. Связывание лекарственных веществ с белками плазмы приводит к снижению их концентрации в тканях и месте действия, так как только свободный (несвязанный) препарат проходит через мембраны.

Вещество, находящееся в комплексе с белком, лишено специфической активности. Свободная и связанная части лекарственного средства находятся в состоянии динамического равновесия. Иногда лекарственные вещества накапливаются в тканях в больших концентрациях, чем можно было бы ожидать, исходя из диффузионного равновесия. Этот эффект зависит от градиента рН, связывания лекарственного средства с внутриклеточными элементами и его распределения в жировой ткани. Клиническое значение имеют случаи, когда с белками крови связывается более 90% лекарственного вещества.

Нарушение связывания лекарственных веществ наблюдается при снижении концентрации альбуминов в крови (гипоальбуминемия) и связывающей способности белков крови при некоторых заболеваниях печени и почек. Даже снижение уровня альбуминов в крови до 30 г/л (в норме 33-55 г/л) может привести к значительному повышению содержания свободной фракции фенитоина. Клинически значимое увеличение уровня свободной фракции фуросемида происходит при снижении количества альбумина до 20 г/л.

#### Биотрансформация лекарственных средств.

Под биотрансформацией, или метаболизмом, понимают комплекс физико-химических и биохимических превращений лекарственных средств, в процессе которых образуются пол.ярные водорастворимые вещества (метаболиты), которые легче выводятся из организма. В большинстве случаев метаболиты лекарственных средств менее биологически активны и менее токсичны, чем исходные соединения. Однако биотрансформация некоторых веществ приводит к образованию метаболитов, более активных по сравнению с введенными в организм веществами.

Различают два типа реакций метаболизма лекарственных препаратов в организме: несинтетические и синтетические. Несинтетические реакции метаболизма лекарственных препаратов можно разделить на две группы: катализируемые ферментами эндоплазматического ретикулума (микросомальные) и катализируемые ферментами другой локализации (немикросомальные). К несинтетическим реакциям относятся окисление, восстановление и гидролиз. В основе синтетических реакций лежит конъюгация лекарственных средств с эндогенными субстратами (глюкуроновая кислота, сульфаты, глицин, глутатион, метильные группы и вода). Соединение этих веществ с лекарственными препаратами происходит через ряд функциональных групп: гидроксильную, карбоксильную, аминную, эпоксидную. После завершения реакции молекула препарата становится более полярной и, следовательно, легче выводится из организма.

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.

На биотрансформацию лекарственных средств в организме влияют возраст, пол, окружающая среда, характер питания, заболевания и т.д.

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. Существует большая группа веществ, включающихся в печеночный метаболизм, активирующих, подавляющих и даже разрушающих цигохром Р450. К числу последних относятся ксикаин, совкаин, бенкаин, индерал, вискен, эралдин и т.д. Более значительной является группа веществ, индуцирующих синтез ферментативных белков печени, по-видимому, с участием НАДФ.Н2-цитохром Р450редуктазы, цитохрома Р420, N- и 0-деметилаз микросом, ионов Mg2+,Са2+, Мп2+. Это гексобарбитал, фенобарбитал, пентобарбитал, фенилбутазон, кофеин, этанол, никотин, бутадион, нейролептики, амидопирин, хлорциклизин, димедрол, мепробамат, трициклические антидепрессанты, бензонал, хинин, кордиамин, многие хлорсодержащие пестициды. Показано, что в активации этими веществами ферментов печени участвует глюкуронилтрансфераза. При этом возрастает синтез РНК и микросомальных белков. Индукторы усиливают не только метаболизм лекарственных веществ в печени, но и их выведение с желчью. Причем ускоряется метаболизм не только вводимых вместе с ними лекарственных препаратов, но и самих индукторов.

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.

При пероральном применении лекарственные вещества, всасывающиеся слизистой оболочкой кишечника, поступают сначала в портальную систему, а лишь затем в системный кровоток. Интенсивные и многочисленные реакции метаболизма протекают уже в стенке кишечника (почти все известные синтетические и несинтетические реакции). Например, изадрин подвергается конъюгации с сульфатами, гидралазин - ацетилированию. Некоторые лекарственные вещества метаболизируются неспецифическими ферментами (пенициллины, аминазы) или бактериями кишечника (метотрексат, леводопа), что может иметь большое практическое значение. Так, у некоторых больных абсорбция аминазина снижена до минимума вследствие значительного его метаболизма в кишечнике. Необходимо все же подчеркнуть, что основные процессы биотрансформации происходят в печени.

Метаболизм лекарственных веществ до попадания в системный кровоток при прохождении через стенку желудочно-кишечного тракта и печень называют "эффектом первого прохождения". Степень метаболизма лекарственных средств при первом прохождении определяется метаболической емкостью ферментов для данного препарата, скоростью метаболических реакций и абсорбции. Если лекарственное вещество применяют перорально в небольшой дозе, а емкость ферментов и скорость метаболизма его значительны, то большая часть препарата биотрансформируется, за счет чего снижается его биодоступность. С увеличением дозы лекарственного средств ферментативные системы, участвующие в метаболизме первого прохождения, могут насыщаться, и биодоступность препарата увеличивается.

Выведение лекарственных веществ из организма.

Различают несколько путей выведения (экскреции) лекарственных веществ и их метаболитов из организма. К основным относят выведение с калом и мочой, меньшее значение имеет выведение с воздухом, потом, слюной и слезной жидкостью.

Выведение с мочой

Для оценки скорости выведения лекарственного вещества с мочой определяют его почечный клиренс:

Clr = 

где Сu - концентрация вещества в моче и Ср – в плазме (мкг/мл или нг/мл), а V - скорость мочеотделения (мл/мин).

Лекарственные препараты выводятся с мочой путем клубочковой фильтрации и канальцевой секреции. Большое значение имеет также их реабсорбция в канальцах почек. Кровь, попадающая в почки, фильтруется в клубочках. При этом лекарственные вещества проникают через стенку капилляров в просвет канальцев. Фильтруется только та часть препарата, которая находится в свободном состоянии. При прохождении через канальцы часть лекарственного вещества реабсорбируется и возвращается в плазму крови. Многие лекарственные вещества активно секретируются из капилляров и перитубулярной жидкости в просвет канальцев. При почечной недостаточности клубочковая фильтрация снижается, и выведение различных препаратов нарушается, что приводит к увеличению их концентрации в крови. Дозу препаратов, которые выводятся с мочой, при прогрессировании уремии следует снизить. Канальцевая секреция органических кислот может быть блокирована пробенецидом, что приводит к увеличению периода их полувыведения. рН мочи влияет на выведение почками некоторых слабых кислот и оснований.Первые быстрее выводятся при щелочной реакции мочи, а вторые - при кислой.

*Выведение с желчью.* Из печени лекарственные вещества в виде метаболитов или в неизмененном виде пассивно или с помощью активных транспортных систем поступают в желчь. В дальнейшем лекарственные препараты или их метаболиты выводятся из организма с калом. Под влиянием ферментов желудочно-кишечного тракта или бактериальной микрофлоры они могут превращаться в другие соединения, которые реабсорбируются и вновь доставляются в печень, где претерпевают новый цикл метаболических превращений. Подобный цикл носит название энтерогепатической циркуляции. На выведение лекарственных средств с желчью влияют молекулярная масса соединений, их химическая природа, состояние гепатоцитов и желчевыводящих путей, интенсивность связывания препаратов с клетками печени.

Печеночный клиренс препаратов можно определить при исследовании дуоденального содержимого, полученного с помощью зонда. Степень выведения лекарственных веществ с желчью особенно важно учитывать при лечении больных с печеночной недостаточностью, а также воспалительными заболеваниями желчных путей.

## Выведение с молоком. Многие лекарственные вещества могут выводиться с грудным молоком. Как правило, концентрация лекарственных средств в молоке матери слишком мала для того, чтобы оказать действие на новорожденного. Однако в некоторых случаях количество поглощаемого с молоком лекарственного средства может представлять опасность для ребенка..

Реакция грудного молока несколько более кислая (рН7), чем плазмы крови, поэтому вещества со свойствами слабых оснований, которые становятся более ионизированными при уменьшении рН, могут быть обнаружены в молоке в концентрациях, равных или более высоких, чем в плазме крови. Препараты, не являющиеся электролитами, легко проникают в молоко независимо от рН среды.

Сведений о безопасности для новорожденных многих лекарственных средств не имеется, поэтому фармакотерапию у кормящих женщин следует проводить крайне осторожно.

**Список литературы:**

1. Белоусов Ю.Б., Моисеев В.С., Лепахин В.К. Клиническая фармакология и фармакотерапия. – М.: «Универсум Паблишинг» - 1997г;
2. Сергеев П.В., Галенко – Ярошевский П.А., Шимановский Н.Л. Очерки биохимической фармакологии. – М.: РЦ «Фармединфо», 1996г.