**Основные понятия фармакодинамики и фармакокинетики**

**ФАРМАКОКИНЕТИКА ЛЕКАРСТВЕННЫХ СРЕДСТВ**

Общая **фармакология** изучает общие закономерности фармакокинетики и фармакодинамики лекарственных веществ.

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

Фармакодинамика - раздел, изучающий биологические эффекты веществ, их локализацию и механизм действия.

**Пути введения лекарственных веществ**

Существуют два основных пути введения лекарств в организм больного: а) энтеральный - через желудочно-кишечный тракт; б) парентеральный - минуя желудочно-кишечный тракт.

К энтеральным путям введения относятся: введение лекарственных веществ через рот, под язык и в прямую кишку. Пероральный способ введения лекарств является самым распространенным, простым, удобным для больного, не требующим стерилизации препарата и специальных инструментов. Однако при этом действие лекарства развивается только через определенный промежуток времени. Препарат может разрушаться в содержимом желудка и кишечника, оказывать раздражающее и повреждающее действие на слизистую желудочно-кишечного тракта. Многие лекарства частично инактивируются в печени, куда поступают по системе воротной вены сразу же после всасывания из пищеварительного тракта. Введенные через рот лекарственные препараты могут проявлять местное действие, но большинство из них попадает в кровеносную систему и оказывает системное действие на организм больного.

При введении под язык лекарственные вещества очень быстро всасываются, так как слизистая полости рта обильно кровоснабжается. Лекарства сразу попадают в общий кровоток через верхнюю полую вену, т. е. при первой циркуляции в системе кровообращения они минуют печень. Таким путем вводятся лекарственные препараты, которые разрушаются в желудочно-кишечном тракте либо значительно инактивируются в печени, а также при оказании экстренной помощи (например, нитроглицерин принимают под язык при стенокардии).

В прямую кишку лекарственные препараты вводятся в форме суппозиториев (свечей) или микроклизм объемом до 100 мл. В силу особенностей кровоснабжения слизистой прямой кишки около 50 % всасывающегося лекарства минует воротную систему печени, поэтому фармакологический эффект для ряда лекарств при введении в прямую кишку может быть более выраженным, чем при приеме через рот. Лекарственные вещества, имеющие структуру белков, жиров и полисахаридов, через слизистую прямой кишки не проникают.

Скорость и степень всасывания лекарственных веществ в желудочно-кишечном тракте зависят от механизма всасывания, присущего данному препарату, а также определяются функциональным состоянием слизистой. Для каждого лекарственного вещества существует специальный показатель - биодоступность. Он характеризует полноту и скорость поступления лекарства в кровоток из места введения. Определяется биодоступность по времени появления и нахождения лекарственного препарата, а также по уровню его концентрации в крови.

Основными механизмами всасывания или прохождения лекарственных веществ через биологические барьеры являются:

пассивная диффузия - проникновение веществ через мембрану в любом ее месте по градиенту концентрации (если с одной стороны мембраны концентрация вещества выше, чем с другой, вещество проникает через мембрану в сторону меньшей концентрации). Так как мембраны состоят в основном из липидов, путем пассивной диффузии через мембрану легко проникают липофильные неполярные вещества, т.е. вещества хорошо растворимые в липидах и не несущие электрических зарядов. Гидрофильные полярные вещества (хорошо растворимые в воде и имеющие электрические заряды) путем пассивной диффузии через мембрану практически не проникают;

облегченная диффузия. Липидорастворимые лекарственные вещества проникают через биологические мембраны по градиенту концентрации, но с большей скоростью, чем при простой диффузии. Это обеспечивается специальными веществами-переносчиками;

фильтрация лекарственных веществ происходит в основном через межклеточные промежутки, через которые проходит вода и растворенные в ней вещества. Путем фильтрации через межклеточные промежутки проходят гидрофильные полярные вещества. Степень их фильтрации зависит от величины межклеточных промежутков.

Процессы диффузии и фильтрации осуществляются без затраты энергии, и поэтому их называют пассивными механизмами всасывания;

активная диффузия. В этом случае перемещение лекарственных веществ через мембраны осуществляется с помощью специальных транспортных систем, содержащихся в самих мембранах. Отличием этого механизма транспорта от простой и облегченной диффузии является и то, что лекарственное вещество перемещается через мембрану против градиента концентрации (из области низкой в область высокой концентрации). Посредством активной диффузии всасываются гидрофильные полярные молекулы, некоторые неорганические ионы, сахара, аминокислоты. Активный транспорт осуществляется с затратой энергии;

пиноцитоз. Процесс транспорта осуществляется посредством образования из структур клеточных мембран специальных пузырьков, в которых заключены частицы лекарственного вещества. Пузырьки перемещаются к противоположной стороне мембраны и высвобождают свое содержимое (экзоцитоз).

Более разнообразны парентеральные пути введения лекарственных веществ: подкожный, внутримышечный, внутривенный, внутриартериальный, внутрикостный, внутрибрюшинный, в спинномозговой канал, ингаляционный и некоторые другие. Из них наиболее часто используются подкожный, внутримышечный и внутривенный.

Введение лекарств под кожу по сравнению с внутримышечным и внутривенным способами может сопровождаться более выраженной болевой реакцией из-за наличия в поверхностных тканях большого количества чувствительных нервных окончаний. Поэтому в детской практике этот путь введения используется реже.

В мышцы не рекомендуют вводить растворы лекарственных препаратов, обладающих раздражающими свойствами, так как могут развиться воспалительная реакция, образоваться инфильтраты и даже произойти некроз тканей в месте введения.

Наиболее быстро проявляется фармакологическое действие лекарственных препаратов при внутривенном введении, поэтому в вену растворы большинства лекарств рекомендуется вводить медленно, предварительно разбавив их изотоническими растворами глюкозы или натрия хлорида. Внутривенно нельзя назначать лекарственные вещества, плохо растворимые в воде, масляные растворы (возможна эмболия, закупорка сосудов), вещества с раздражающими свойствами (возможно образование тромбов), а также средства, побочным действием которых является влияние на свертывающую систему крови.

Внутриартериальное введение лекарств используют при лечении сосудистых и некоторых онкологических заболеваний. Иногда таким путем вводят рентгеноконтрастные вещества.

Внутрикостно лекарственные препараты назначают в случаях, когда затруднено их введение другими путями (например, при ожоговой болезни или с целью местной анестезии конечностей).

Газообразные и летучие вещества вводят путем ингаляции (вдыхания). Ткань легкого обильно кровоснабжается, суммарная общая поверхность альвеол очень велика, за счет этого лекарства легко и быстро попадают кровь. Так вводят некоторые средства для общей анестезии (наркоза). Ингаляционный путь введения характеризуется также мягкостью и точностью управления фармакологическим эффектом, вызываемым вводимым веществом.

Введение в спинномозговой канал используют в случае плохой проницаемости лекарственных веществ через гематоэнцефалический барьер (например, некоторые антибиотики) или для анестезии тканей, получающих иннервацию из нижележащих отделов (по отношению месту введения) сегментов спинного мозга.

К парентеральным путям относятся также введения лекарственных веществ методом ионофореза, с помощью специальных лечебных пластырей и др.

**Распределение лекарственных веществ в организме**

После абсорбции вещества попадают в кровь, а затем в разные органы и ткани. Существенное влияние на характер распределения веществ оказывают биологические барьеры, которые встречаются на пути их распространения: стенка капилляров, клеточные мембраны, гематоэнцефалический и плацентарный барьеры.

Стенка капилляра имеет характер пористой мембраны (величина пор около 2 нм). Большинство лекарственных средств походит через нее довольно легко. Гидрофильные соединения определенной молекулярной массы проникают внутрь капилляра через поры мембраны благодаря фильтрации, а липофильные - непосредственно через структуры мембраны путем простой диффузии. Попав в кровеносное русло, лекарственное вещество током крови разносится по всему организму.

Затруднено прохождение многих веществ через гематоэнцефалический барьер. Это связано с тем, что эндотелий капилляров мозга не имеет пор. Липофильные молекулы проникают в ткани мозга легко.

Таким же сложным барьером для проникновения веществ является плацентарный. Через него проходят липофильные соединения.

Распределение зависит от сродства препаратов к тем или иным тканям. Определенное значение имеет интенсивность кровоснабжения органа или ткани.

Большинство лекарственных средств подвергается в организме **биотрансформации (метаболизму)**. В биотрансформации лекарственных средств принимают участие многие ферменты, в первую очередь ферменты печени, а также кишечника и других тканей, в том числе плазмы. При биотрансформации вещества переходят в более водорастворимые метаболиты, что способствует их дальнейшему превращению и выведению из организма.

В результате биотрансформации ЛС обычно теряют свою биологическую активность, определяя время действия вещества. При патологии печени продолжительность действия ряда веществ увеличивается. Вместе с тем есть соединения, которые при метаболизме повышают свою активность, что ведет к повышению токсичности, изменению характера действия.

**Выведение**

Лекарственные вещества и их метаболиты в основном выводятся с мочой и желчью. Газообразные и многие летучие вещества (средства для наркоза) выводятся в основном легкими. Отдельные препараты выделяются слюнными железами (йодиды), потовыми железами (противолепрозное средство дитофал), железами желудка (хинин, никотин), слезными железами (рифампицин). В период лактации молочными железами выделяются многие вещества.

**ФАРМАКОДИНАМИКА ЛЕКАРСТВЕННЫХ СРЕДСТВ**

**Фармакодинамика** - это основа наших знаний о действии лекарств. Она характеризует биологически эффекты вещества, локализацию и основные механизмы его действия. Лекарственные вещества, обладающие системным действием, попадая в кровоток, разносятся по всем органам и тканям больного. Однако взаимодействуют они только с теми клетками организма, которые располагают биологическим субстратом, способны реагировать с данным веществом. Возможность такого взаимодействия зависит от строения и физико-химических свойств лекарственного вещества. Чем выше сродство лекарственного препарата с данным биологическим субстратом, тем сильнее и направленнее его фармакологическое действие.

Чаще всего лекарственные вещества взаимодействуют с многочисленными рецепторами клеточных мембран, через которые осуществляется регуляция функций клеток нервной и эндокринной систем организма с помощью медиаторов, гормонов и других биологических веществ. По названию их обозначаются и соответствующие рецепторы, например холинорецепторы, адренорецепторы и т. п.

Лекарственные вещества, которые при взаимодействии с определенными фармакологическими рецепторами вызывают такой же комплекс изменений в них и биологический эффект, как и эндогенные вещества (медиаторы, гормоны и др.), действующие на эти рецепторы, получили название миметиков или веществ-агонистов. Обозначаются они по названию рецепторов: адреномиметики (вещества, взаимодействующие с адренорецепторами), холиномиметики (вещества, взаимодействующие с холинорецепторами) и т. д.

Лекарственные вещества, которые при взаимодействии с фармакологическими рецепторами не вызывают в них необходимых для возникновения биологического эффекта изменений, а наоборот, препятствуют развитию действия эндогенных веществ и лекарственных веществ - агонистов, получили название литиков (блокаторов) или веществ-антагонистов. Они также обозначаются по названию соответствующих рецепторов: адренолитики (вещества, блокирующие адренорецепторы), холинолитики (вещества, блокирующие холинорецепторы) и т. д.

Фармакодинамика лекарственных веществ может заключаться также:

в повышении активности метаболизирующих ферментативных систем. Например, индукция микросомальной системы печени производными барбитуровой кислоты (фенобарбитал и др.);

в угнетении функции ряда ферментов. Например, торможение эстеразы, расщепляющей медиатор ацетилхолин антихолинэстеразными средствами (прозерин и др.);

в угнетении механизмов транспорта ионов метаболитов в клеточных мембранах. Например, сердечные гликозиды, некоторые мочегонные средства и др.;

в стабилизации клеточных и субклеточных мембран. Например, противовоспалительные средства (бутадион и др.);

в снижении проницаемости натриевых и калиевых каналов клеточных мембран. Например, коронарорасширяющие и противоаритмические средства;

в накоплении в липидной основе клеточных мембран и изменении ее функций. Например, средства наркоза;

в нарушении функциональной структуры макромолекул (ДНК, РНК, белков). Например, противоопухолевые средства, противовирусные средства.

**ВИДЫ ДЕЙСТВИЯ ЛЕКАРСТВЕННЫХ СРЕДСТВ**

Различают несколько видов действия лекарств.

**Местное действие** - представляет собой действие лекарственных веществ в местах их нанесения или введения.

**Системное, или резорбтивное, действие** - большинство лекарственных веществ всасываются с места введения в общий кровоток (резорбция), разносятся по организму и оказывают системное действие посредством вышеприведенных механизмов.

**Прямое действие** - в этом случае действие лекарственных веществ реализуется в месте контакта вещества с тканями. Например, сердечные гликозиды (строфантин) усиливают работу сердца, влияя непосредственно на миокард.

**Рефлекторное действие** - при этом действие лекарственных веществ опосредуется влиянием на чувствительные рецепторы, возбуждение которых сопровождается изменениями функционального состояния соответствующих нервных центров или исполнительных органов. Например, лобелин стимулирует рецепторы синокаротидной зоны и рефлекторно увеличивает частоту и объем дыхания, а горчичники, наложенные на грудную клетку, раздражают кожные рецепторы и рефлекторно улучшают трофику ткани легких.

**Обратимое действие** - в этом случае действие большинства лекарственных препаратов при однократном введении заканчивается в течение нескольких часов или суто**к.**

**Необратимое действие** - при этом действие лекарственных веществ сопровождается стойкими изменениями функциональной структуры макромолекул. Например, так действуют противоопухолевые, противовирусные средства и некоторые другие.

**Лечебное действие** - представляет собой основное действие, присущее данному лекарственному препарату. Например: противоаритмическое действие верапамила.

**Сопутствующее лечебное действие** - действие лекарственного вещества, помимо основного, также оказывающее терапевтический эффект. Например, гипотензивное и антиангинальное действие верапамила (противоаритмическое средство); улучшение функции почек при применении сердечных гликозидов.

**Побочное действие** - различают:

токсическое действие, связанное с передозировкой лекарственного препарата и проявляющееся в нарушении функций ряда физиологических систем, а возможно, и структуры тканей;

побочное специфическое действие, обусловленноефизико-химическими и фармакологическими свойствами лекарственного препарата;

побочное неспецифическое действие, связанное сособенностями организма больного.

**ВИДЫ ФАРМАКОТЕРАПИИ**

В зависимости от особенностей воздействия на патологический процесс различают несколько видов фармакотерапии:

**Этиотропная терапия** - действие лекарств направлено на причину (этиологию) заболевания. Например, применение антибиотиков при инфекционных заболеваниях вызывает гибель возбудителей заболевания.

**Патогенетическая терапия** - действие лекарств направлено на механизмы развития болезни. Например, применение инсулина при лечении сахарного диабета нормализует уровень глюкозы в крови.

**Симптоматическая терапия** - действие лекарств направлено на устранение отдельных симптомов заболевания. Например, применение ацетилсалициловой кислоты (аспирина) при простудных заболеваниях устраняет головную боль, понижает температуру тела.

**ФАКТОРЫ, ВЛИЯЮЩИЕ** **НА ФАРМАКОЛОГИЧЕСКИЙ ЭФФЕКТ**

**Дозы**

Дозой называется минимальное количество лекарственного вещества, вызывающее при введении в организм больных четкий (измеримый) фармакологический эффект. Доза лекарственного вещества выражается в граммах или долях грамма. Жидкие лекарственные вещества дозируются в миллилитрах. Для некоторых лекарственных веществ доза выражается в единицах действия (ЕД) или в международных единицах действия (МЕД).

Количество лекарственного вещества, назначаемое больному на один прием, обозначается как разовая доза, на сутки - суточная доза. Различают дозы минимальные терапевтические, вызывающие начальный биологический эффект; средние терапевтические, оказывающие у большинства больных необходимое фармакотерапевтическое действие, и высшие терапевтические, для превышения которых требуется специальное указание врача. Высшие терапевтические дозы для ядовитых и сильнодействующих веществ приводятся в Государственной фармакопее - специальном общегосударственном сборнике стандартов, регламентирующих качество лекарственных веществ.

Для некоторых лекарственных веществ указывают курсовые дозы - количество лекарственного вещества необходимого для проведения курса лечения (чаще для антибиотиков и других антибактериальных средств). Иногда лекарства применяются в ударных дозах: на первый прием назначается повышенное количество лекарственного вещества с целью более быстрого создания необходимой концентрации препарата в организм больного.

**Повторное введение лекарственных средств**

При повторном применении лекарственных препаратов фармакологический эффект, вызываемый ими, может увеличиваться или уменьшаться.

Увеличение фармакологического эффекта может быть следствием кумуляции (накопления) лекарственных веществ в организме больного. Накопление самого вещества в организме называют материальной кумуляцией. Она обусловлена либо медленным введением, либо выраженным связыванием лекарственного вещества в организме больного. Материальная кумуляция наблюдается, например, при применении сердечных гликозидов наперстянки. Они прочно связываются с белками плазмы крови и длительно циркулируют в организме больного. Введение очередных порций лекарства повышает концентрацию сердечного гликозида выше терапевтической, что способствует развитию токсического действия.

Проявление эффектов, присущих данному лекарственному веществу, после выведения его из организма называют функциональной кумуляцией. Функциональная кумуляция может наблюдаться при многократном повторном приеме алкогольных напитков (хронический алкоголизм). Она не связана с временем приема алкоголя и его концентрацией в крови, а проявляется в виде психомоторных нарушений, называющихся алкогольным делирием (белой горячкой).

Снижение фармакологического эффекта лекарственного вещества при повторном приеме обозначают термином толерантность (привыкание).

**Литература**

1. Аничков С.В., Беленький М.Л. Учебник фармакологии. - МЕДГИЗ ленинградское объединение, 1955.

. Крылов Ю.Ф., Бобырев В.М. Фармакология. - М.: ВХНМЦ МЗ РФ, 1999. - 352 с.

. Кудрин А.Н., Скакун Н.П. Фармакогенетика и лекарства: серия "Медицина". - М.: Знание, 1975

. Прозоровский В.Б. Рассказы о лекарствах. - М.: Медицина, 1986. - 144 с. - (Науч.-попул. мед. лит.).