

# Основы фармакологии

## ВВЕДЕНИЕ

Самарцев  
Виктор Николаевич  
Доктор биологических наук, профессор

### Литература.

Фармакология. Харкевич Д.А. Учебник для вузов. 10-е изд. М.: ГЭОТАР-Медиа, 2010. - 908 с.

Биохимия: Учебник / Под ред. Е.С.Северина. – 4-е изд., испр. – М.: ГЭОТАР-Медиа, 2007. – 784 с.

<https://fnkcr.ru/elib/resource20.pdf>

**Фармакология** – это наука о взаимодействии химических соединений с живыми организмами. Свое название фармакология получила от греческих слов: *pharmakon* – лекарство, *logos* – учение.

Фармакология изучает лекарственные средства, применяемые для лечения и профилактики различных заболеваний и патологических состояний.

Одна из важнейших задач фармакологии заключается в изыскании новых эффективных и безопасных лекарственных средств. Изучается влияние веществ на биологические системы разной сложности – от целостного организма до отдельных клеток, субклеточных образований, рецепторов и ферментов.

Фармакология тесно связана с разными областями экспериментальной и практической медицины. Так, фармакология оказывает большое влияние на развитие многих других медикобиологических дисциплин, особенно физиологии и биохимии.

Очень велико значение фармакологии для практической медицины. В результате создания значительного ассортимента высокоэффективных препаратов фармакотерапия стала универсальным методом лечения большинства заболеваний. Широкое распространение в медицине получили средства, угнетающие и возбуждающие центральную и периферическую нервную систему; повышающие и понижающие артериальное давление; стимулирующие сердечную деятельность, дыхание; регулирующие кроветворение, свертывание крови, обменные процессы и др. Важную роль играют противомикробные и противопаразитарные средства, применяемые для лечения и профилактики инфекционных заболеваний.

(Фармакология. Харкевич Д.А. Учебник для вузов. 10-е изд. М.: ГЭОТАР-Медиа, 2010. - 908 с.)

Прогресс фармакологии неизбежно сказывается на развитии клинических дисциплин. Так, появление средств для наркоза, местных анестетиков, курареподобных средств, ганглиоблокаторов и других препаратов способствовало успеху хирургии. Качественно новый этап в развитии психиатрии связан с открытием психотропных средств. Выделение и синтез гормональных веществ существенно изменили результаты лечения пациентов с эндокринными заболеваниями. Эффективное лечение бактериальных инфекций стало возможным только после получения антибиотиков и сульфаниламидных препаратов. Пересадку органов удалось осуществить главным образом благодаря созданию иммунодепрессивных средств.

Изыскание новых лекарственных средств – одна из важнейших задач фармакологии. Основные пути их создания – это химический синтез и использование природных соединений из растений, тканей животных, грибов, микроорганизмов, минералов. В настоящее время важнейшую роль играют клеточная и генная инженерия.

Научные направления, разрабатываемые в фармакологии:

- 1) фундаментальные проблемы, посвященные изучению механизма действия веществ,
- 2) прикладные и практические аспекты, связанные с получением новых препаратов и их внедрением в медицинскую практику.

(Фармакология. Харкевич Д.А. Учебник для вузов. 10-е изд. М.: ГЭОТАР-Медиа, 2010. - 908 с.)

Из фармакологии выделился и обособился ряд научных дисциплин и направлений. К ним относятся, помимо экспериментальной и клинической фармакологии, фармация, токсикология, иммунофармакология, фармакогенетика, химиотерапия инфекций, химиотерапия опухолевых заболеваний и др.

Фармация объединяет комплекс дисциплин: фармацевтическую химию, фармакогнозию (наука о лекарственном сырье растительного и животного происхождения), технологию лекарственных форм и галеновых препаратов, организацию фармацевтического дела.

Фармакологию подразделяют на общую и частную. Общая фармакология изучает общие закономерности взаимодействия лекарственных веществ с живыми организмами. В частной фармакологии рассматриваются конкретные фармакологические группы и отдельные препараты. В обоих разделах основное внимание уделяется фармакодинамике и фармакокинетики веществ. Для основных препаратов приводятся также сведения о показаниях к их применению и возможных побочных эффектах.

(Фармакология. Харкевич Д.А. Учебник для вузов. 10-е изд. М.: ГЭОТАР-Медиа, 2010. - 908 с.)

## Норма и здоровье

Для понимания сущности болезни важно определить, что такое нормальная, здоровая жизнь (норма, здоровье), за пределами которой возникает болезнь. Существуют разные взгляды в отношении понятий «норма» и «здоровье». Следует подчеркнуть, что понятия эти очень тесно связаны друг с другом.

**Норма** – более общее понятие, определяющее многие процессы и явления для живых организмов. Оно выражает качественно особое состояние живого организма как целого в каждый отдельный момент его существования. Норма (от греч. *norma* – мерило, способ познания) является термином, весьма близким к понятию «здоровье», но не исчерпывающим данный термин вполне. В практической медицине очень часто пользуются выражениями «нормальная температура», «нормальная электрокардиограмма», «нормальные вес и рост», «нормальный состав крови» и т.п. В данном случае имеется в виду норма как статистическая средняя величина из данных измерений у большого количества здоровых людей (**среднестатистическая норма**).

Среднестатистическая норма учитывает расовые, возрастные и половые особенности, но она не может учитывать все возможности генотипа.

Можно быть здоровым по основным показателям строения и функций организма, но иметь отклонения от нормы по некоторым отдельным признакам, например росту, умственным способностям, особенностям поведения в обществе и др.

(<https://fnkcurr.ru/elib/resource20.pdf>)

**Норма - это оптимальное состояние жизнедеятельности организма в данной конкретной для человека среде.**

Норма изменяется вместе с изменчивостью видов и их популяций, она различна для особей разных видов, разных популяций, разных возрастов, разных полов и для отдельных индивидуумов. Она определяется генетически и в то же время зависит от среды, окружающей живые организмы.

Всемирной организацией здравоохранения (ВОЗ) принято следующее определение: **«здоровье – это состояние полного физического, психического и социального благополучия человека, а не только отсутствие болезни или физических дефектов».**

Находясь в рамках фенотипа, здоровье изменяется вследствие старения и накопления последствий действующих в течение жизни индивида потенциальных болезнетворных факторов.

Проблема индивидуальной реактивности здорового и больного человека занимает в настоящее время центральное место в медицине. Установлено множество индивидуальных различий в строении, химическом составе, обмене веществ и энергии, функционировании органов и систем у здорового и больного человека. Поэтому заключение врача **«здоров»** (*sanus*) ставится в какой-то степени всегда условно.

(<https://fnkcurr.ru/elib/resource20.pdf>)

Некоторой уступкой в оценках индивидуальных особенностей здорового и больного человека является применение специального выражения **«практически здоров»**. Данное выражение подчеркивает, что на некотором ближайшем отрезке времени человек может быть здоров и трудоспособен, но он не гарантирован от возможностей заболевания при изменении условий, окружающих его в быту и на работе.

Можно согласиться с определением «здоровья» как некоего «оптимального» состояния организма, имея в виду прежде всего приспособительное значение здорового состояния человека и животного к непрерывно меняющимся условиям внешней среды. Следует указать также, что для человека, как существа социального, **норма или здоровье – это существование, допускающее наиболее полноценное участие в различных видах общественной и трудовой деятельности.**

**Болезнь – это сложная общая реакция организма на повреждающее действие факторов внешней среды, это качественно новый жизненный процесс, сопровождающийся структурными, метаболическими и функциональными изменениями разрушительного и приспособительного характера в органах и тканях, приводящими к снижению приспособляемости организма к непрерывно меняющимся условиям внешней среды и ограничению трудоспособности.**

**Патологическая реакция – кратковременная, необычная реакция организма на какое-либо воздействие.** Например, кратковременное повышение артериального давления под влиянием отрицательных эмоций, аллергические реакции, неадекватные психоэмоциональные и поведенческие реакции, патологические рефлексy (рефлексy Россолимо, Бабинского и др.).

**Патологический процесс – сочетание (комплекс) патологических и защитно-приспособительных реакций в поврежденных тканях, органах или организме, проявляющихся в виде морфологических, метаболических и функциональных нарушений.**

Сформировавшиеся и закрепленные в процессе эволюции постоянные сочетания или комбинации различных патологических процессов и отдельных патологических реакций клеток и тканей называются **ТИПОВЫМИ патологическими процессами**. К ним относятся воспаление, лихорадка, гипоксия, отек, опухолевый рост и др.



Патологический процесс лежит в основе болезни, но не является ею.

### **Отличия патологического процесса от болезни:**

1. Болезнь всегда имеет одну главную причину (специфический производящий этиологический фактор), патологический процесс всегда полиэтиологичен. Например, воспаление (патологический процесс) может быть вызвано действием различных механических, химических, физических и биологических факторов, а малярия не может возникнуть без действия малярийного плазмодия.

2. Один и тот же патологический процесс может обуславливать различные картины болезни в зависимости от локализации, иными словами, место локализации патологического процесса определяет клинику заболевания (воспаление легких – пневмония, воспаление оболочек мозга – менингит, воспаление сердечной мышцы – миокардит и т.д.).

3. Болезнь, как правило, – это комбинация нескольких патологических процессов. Так, например, при крупозной пневмонии имеет место сочетание (во взаимосвязи) таких патологических процессов, как воспаление, лихорадка, гипоксия, ацидоз и др.

4. Патологический процесс может не сопровождаться снижением приспособляемости организма и ограничением трудоспособности (бородавки, липома, атерома и др.).

(<https://fnkcrr.ru/elib/resource20.pdf>)

**Патологическое состояние – медленно (вяло) текущий патологический процесс.** Может возникнуть в результате ранее перенесенного заболевания (например, рубцовое сужение пищевода после ожоговой травмы; ложные суставы; состояние после резекции почки, ампутации конечности и т.п.) или в результате нарушения внутриутробного развития (косолапость, плоскостопие, дефект верхней губы и твердого нёба и др.). Это своего рода итог закончившегося процесса, в результате которого стойко изменилась структура органа, возникли атипичные замещения в определенной ткани или части организма. В ряде случаев патологическое состояние может снова перейти в патологический процесс (болезнь). Например, пигментированный участок кожи (родимое пятно) при воздействии ряда механических, химических и физических (радиация) факторов может трансформироваться в злокачественную опухоль меланосаркому.

**Этиология - учение о причинах и условиях возникновения и развития болезней.** Следует выделять **главный этиологический фактор (производящий, специфический)** - это тот фактор, при отсутствии которого данное заболевание развиться не может ни при каких условиях. Например, крупозное воспаление легких возникает не только под влиянием заражения человека пневмококком. Заболеванию способствуют также простуда, утомление, отрицательные эмоции, недостаточное питание и др.

(<https://fnkcrr.ru/elib/resource20.pdf>)

**Патогенетические факторы болезни – это те изменения в организме, которые возникают в ответ на действие главного этиологического фактора и в дальнейшем (даже при исчезновении болезнетворного агента) детерминируют развитие болезни.**

Изменения, возникшие первыми, сразу после воздействия болезнетворного агента, являются **патогенетическими факторами первого порядка**. В дальнейшем продукты повреждения тканей становятся источниками новых нарушений в процессе развития болезни, таким образом возникают патогенетические факторы **второго, третьего, четвертого ... порядка** и между ними формируются причинно-следственные связи.

**Патогенетическая терапия** - это комплекс мер, направленных на прерывание цепи причинно-следственных отношений между различными структурными, метаболическими и функциональными нарушениями, возникающими в организме вследствие воздействия главного этиологического фактора, путем устранения основного звена патогенеза. Устранение главного нарушения приводит к выздоровлению организма.

**Симптоматическая терапия** - это комплекс мер, направленных на устранение различных симптомов болезни.

(<https://fnkcrr.ru/elib/resource20.pdf>)

## Моделирование.

«Смысл моделирования заключается в том, чтобы по результатам проводимых с помощью модели опытов выявить свойства и характерные особенности изучаемой болезни, возникающей и развивающейся в такой сложной системе, как животный организм» (С.М. Павленко). Основным и наиболее важным методом моделирования является **эксперимент на живых объектах**: на различных видах лабораторных животных, изолированных органах, культурах клеток и тканей.

При моделировании на живых объектах всегда нужно помнить, что организм человека намного сложнее даже самых высокоорганизованных животных и находится под постоянным влиянием социальных факторов, в связи с чем получить «полную копию» болезни человека практически невозможно. Тем не менее отдельные симптомы, синдромы и наиболее важные звенья патогенеза человека могут быть изучены на животных. Например, нельзя смоделировать на животных гипертоническую болезнь человека в полном объеме, но можно воспроизвести наиболее важный ее симптом - стойкое повышение кровяного давления (гипертонию). Необходимо также знать, что ряд заболеваний человека (психические болезни, подагру, рак желудка и некоторые другие виды опухолей, бронхиальную астму, корь, скарлатину и др.) воспроизвести в эксперименте вообще невозможно.

(<https://fnkcrr.ru/elib/resource20.pdf>)

При моделировании патологических процессов на живых объектах большое значение имеет принцип подбора лабораторных животных, в каждом случае следует учитывать их видовые и родовые особенности. Так, например, при изучении особенностей влияния на организм различного рода токсических веществ предпочтительнее проводить опыты на животных, метаболизм которых наиболее близок метаболизму человека, - в первую очередь это свиньи, затем собаки и крысы. Для изучения иммуногенности анатоксинов рекомендуются только мыши. Аллергические реакции, анафилактический шок лучше всего моделировать на морских свинках, опухоли - на мышах, неврозы - на собаках. Авитаминоз С можно моделировать только на морских свинках и только в определенном возрасте - от 8 дней до наступления половой зрелости, позднее они уже способны синтезировать витамин С. Инфекционные процессы нужно изучать на кроликах и мышах, но не на крысах, которых отличает повышенная функциональная активность надпочечников, обуславливающая их высокую естественную (в том числе противoinфекционную) резистентность.

(<https://fnkcrr.ru/elib/resource20.pdf>)

Для изучения патологических процессов на живых объектах используют следующие методы эксперимента:

- а) метод исключения (удаления или повреждения) какого-либо органа с последующим анализом появившихся симптомов в сравнении с клинической картиной заболевания у человека, при котором обнаруживается поражение соответствующего органа. Например, модель сахарного диабета у животных можно вызвать либо удалением поджелудочной железы, либо ее повреждением путем введения им аллоксана или дитизона;
- б) метод включения - введение в организм животных различных веществ, избыток которых обуславливает развитие того или иного заболевания у человека (например, для изучения тиреотоксикоза можно смоделировать его у животных введением тиреоидных гормонов);
- в) метод раздражения - изменение функции того или иного органа путем различных воздействий (например, при раздражении блуждающего нерва возникает брадикардия);
- г) метод культуры тканей - выделение и фракционирование клеточных элементов различных органов и тканей, широко используется в последнее время в патофизиологии, гематологии, иммунологии, онкологии, фармакологии и т.п. для изучения роли отдельных клеточных элементов в регуляции кроветворения и иммунитета, механизмов малигнизации клеток, установления механизмов цитоповреждающего действия различных фармакологических препаратов и др.

## ОБЩАЯ ФАРМАКОЛОГИЯ

Фармакокинетика (От греч. *pharmakon* – лекарство, *kineo* – двигать) – это раздел фармакологии о всасывании, распределении в организме, депонировании, метаболизме и выведении веществ.

Основное содержание фармакодинамики (От греч. *pharmakon* – лекарство, *dynamis* – сила) – это биологические эффекты веществ, а также локализация и механизм их действия.

Эффекты лекарственных средств являются результатом их взаимодействия с организмом. В связи с этим специально рассматриваются не только основные свойства веществ, определяющие их физиологическую активность, но также зависимость эффекта от условий применения данных веществ и состояния организма, на который направлено их действие. Кроме того, обсуждаются наиболее важные виды фармакотерапии, а также общие закономерности побочного и токсического влияния лекарственных средств.

## ПУТИ ВВЕДЕНИЯ ЛЕКАРСТВЕННЫХ СРЕДСТВ

Применение лекарственных средств с лечебными или профилактическими целями начинается с их введения в организм или нанесения на поверхность тела. От пути введения зависят скорость развития эффекта, его выраженность и продолжительность. В отдельных случаях путь введения определяет характер действия веществ.

**Пути введения энтеральные (через пищеварительный тракт) и парентеральные (минуя пищеварительный тракт).**

Энтеральные пути введения: через рот, под язык, трансбуккально, в двенадцатиперстную кишку, в прямую кишку (ректально).

Самый распространенный путь введения – через рот (внутри; *per os*). Это наиболее удобный и простой путь введения. Стерильности препаратов в этом случае не требуется. Всасывание (абсорбция) ряда веществ (например, кислоты ацетилсалициловой, барбитуратов и других слабых электролитов, имеющих кислый характер) происходит частично из желудка. Однако преобладающее большинство лекарственных средств всасывается главным образом в тонкой кишке. Этому благоприятствуют значительная всасывающая поверхность слизистой оболочки кишечника (примерно 200 м<sup>2</sup>) и ее интенсивное кровоснабжение.

(Фармакология. Харкевич Д.А. Учебник для вузов. 10-е изд. М.: ГЭОТАР-Медиа, 2010. - 908 с.)



## Механизмы всасывания

1. **Пассивная диффузия** через мембрану клеток. Определяется градиентом концентрации веществ. Таким путем легко всасываются липофильные (главным образом неполярные) вещества. Чем выше липофильность веществ, тем легче они проникают через клеточную мембрану.

2. **Облегченная диффузия**. В ней участвуют транспортные системы, функционирующие без затраты энергии.

3. **Фильтрация** через поры мембран. Диаметр пор в мембране эпителия кишечника невелик (примерно 0,4 нм, или 4 Å). Поэтому через них диффундируют вода, некоторые ионы, а также мелкие гидрофильные молекулы (например, мочевины).

4. **Активный транспорт** с участием транспортных систем клеточных мембран характеризуется избирательностью к определенным соединениям, возможностью конкуренции двух веществ за один транспортный механизм, насыщенностью (при высоких концентрациях вещества), возможностью транспорта против градиента концентрации и затратой энергии (метаболические яды угнетают активный транспорт). Активный транспорт обеспечивает всасывание гидрофильных полярных молекул, ряда неорганических ионов, сахаров, аминокислот, пиримидинов.

(Фармакология. Харкевич Д.А. Учебник для вузов. 10-е изд. М.: ГЭОТАР-Медиа, 2010. - 908 с.)

5. **Пиноцитоз** – происходит инвагинация клеточной мембраны (энгоцитоз) 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.

Основным механизмом всасывания лекарственных средств в тонкой кишке является пассивная диффузия. Некоторую роль играет активный транспорт. Всасывание ряда белков и комплекса цианокобаламина (витамин В12) с внутренним фактором Касла осуществляется, по-видимому, путем активного транспорта. Фильтрация через поры клеточных мембран практически не имеет значения.

Всасывание из тонкой кишки происходит относительно медленно. Оно зависит от функционального состояния слизистой оболочки кишечника, его моторики и pH среды, количества и качественной характеристики содержимого кишечника. Важно иметь в виду, что из тонкой кишки вещества попадают в печень (где часть их инактивируется или экскретируется с желчью) и лишь затем - в общий кровоток. Следует учитывать, что некоторые вещества неэффективны при назначении внутрь, так как разрушаются под влиянием ферментов желудочно-кишечного тракта (например, инсулин), а также при определенной реакции среды, особенно в кислой среде желудка (например, бензилпенициллин).

(Фармакология. Харкевич Д.А. Учебник для вузов. 10-е изд. М.: ГЭОТАР-Медиа, 2010. - 908 с.)

Если препарат разрушается желудочным соком или оказывает раздражающее действие на слизистую оболочку желудка, его назначают в специальных лекарственных формах (капсулах, драже), которые растворяются только в тонкой кишке.

Абсорбция веществ регулируется также специальным мембранным транспортером – *P-гликопротеином*. Он способствует выведению веществ в просвет кишечника и препятствует их абсорбции. Основная функция *P-гликопротеинового* транспортера – выведение из клеток лекарственных средств и других ксенобиотиков. Он образуется в тонкой кишке, печени, почках, в гематоэнцефалическом барьере, плаценте, тестикулах, в опухолевых клетках.

Термин «**биодоступность**» отражает количество неизмененного вещества, которое достигло плазмы крови, относительно исходной дозы препарата. В данном случае при энтеральном введении величина биодоступности определяется потерями вещества при его всасывании из пищеварительного тракта и при первом прохождении через печеночный барьер. Для суждения о биодоступности обычно измеряют площадь под кривой, отражающей зависимость между концентрацией вещества в плазме крови и временем, поскольку этот показатель прямо пропорционален количеству вещества, попавшему в системный кровоток. Определяют также максимальную концентрацию свободного (активного) вещества в плазме крови и время, необходимое для ее достижения.

Биодоступность вещества при внутривенном введении принимают за 100%. О биодоступности можно судить и по выделению препарата с мочой при условии, если он не подвергается биотрансформации. В отдельных случаях критерием биодоступности может служить величина фармакологического эффекта, если возможно его точное количественное измерение.

**Введение вещества под язык – сублингвально** (в таблетках, гранулах, каплях). В этом случае всасывание начинается довольно быстро. Препараты оказывают общее действие, минуя печеночный барьер и не контактируя с ферментами и средой желудочно-кишечного тракта. Сублингвально назначают некоторые вещества с высокой активностью (отдельные гормональные средства, нитроглицерин), доза которых невелика.

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

**Введение в прямую кишку (*per rectum*)**. В этом случае значительная часть вещества (около 50%) поступает в кровоток, минуя печень. Кроме того, при таком пути введения вещество не подвергается воздействию ферментов пищеварительного тракта. Всасывание из прямой кишки происходит путем простой диффузии. Ректально лекарственные средства назначают в суппозиториях или в лекарственных клизмах (объем 50 мл). Лекарственные вещества, имеющие структуру белков, жиров и полисахаридов, в толстой кишке не всасываются.

(Фармакология. Харкевич Д.А. Учебник для вузов. 10-е изд. М.: ГЭОТАР-Медиа, 2010. - 908 с.)

**Парентеральные пути введения:** 1) подкожный, 2) внутримышечный, 3) внутривенный, 4) внутриартериальный, 5) интрастернальный, 6) внутрибрюшинный, 7) ингаляционный, 8) субарахноидальный, 9) субокципитальный.

Из парентеральных путей наиболее распространенным является 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, оказывающие выраженное раздражающее действие, так как это может быть причиной воспалительных реакций, инфильтратов и даже некроза.

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

(Фармакология. Харкевич Д.А. Учебник для вузов. 10-е изд. М.: ГЭОТАР-Медиа, 2010. - 908 с.)

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.

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

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

Иногда лекарственные средства назначают интраплеврально (в плевральную полость).

Для газообразных и летучих соединений основным является ингаляционный путь введения. Таким же путем вводят и некоторые аэрозоли.

(Фармакология. Харкевич Д.А. Учебник для вузов. 10-е изд. М.: ГЭОТАР-Медиа, 2010. - 908 с.)

Лекарственные средства, плохо проникающие через гематоэнцефалический барьер, могут быть введены под оболочки мозга (субарахноидально, субдурально или субокципитально). Например, так применяют некоторые антибиотики при инфекционном поражении тканей и оболочек мозга. Субарахноидально вводят местные анестетики с целью спинномозговой анестезии.

Некоторые препараты (обычно высоколипофильные) всасываются и оказывают резорбтивное действие при нанесении их на кожу (например, нитроглицерин). Трансдермальные лекарственные формы получают все большее распространение, так как с их помощью удается длительно поддерживать стабильную концентрацию веществ в плазме крови.

Иногда пользуются ионофоретическим введением ионизированных веществ (с кожи или со слизистых оболочек). Их всасывание обеспечивается слабым электрическим полем.

Отдельные препараты назначают интраназально (в частности, адиурекрин). Всасывание в данном случае происходит со слизистой оболочки полости носа.

## **РАСПРЕДЕЛЕНИЕ ЛЕКАРСТВЕННЫХ СРЕДСТВ В ОРГАНИЗМЕ. БИОЛОГИЧЕСКИЕ БАРЬЕРЫ. ДЕПОНИРОВАНИЕ**

После абсорбции вещества попадают в кровь, а затем в разные органы и ткани. Большинство лекарственных средств распределяется неравномерно и лишь незначительная часть – относительно равномерно (например, некоторые ингаляционные средства для наркоза). Существенное влияние на характер распределения веществ оказывают биологические барьеры, которые встречаются на пути их распространения: стенка капилляров, клеточные (плазматические) мембраны, гематоэнцефалический и плацентарный барьеры.

Через стенку капилляров, имеющую характер пористой мембраны (величина пор у человека в среднем составляет 2 нм), большинство лекарственных средств проходит довольно легко. Исключение составляют белки плазмы и их комплексы с препаратами. Гидрофильные соединения, хорошо растворимые в воде, проходят через поры стенки капилляров и попадают в интерстициальное пространство. Через белково-фосфолипидные мембраны клеток они практически не диффундируют (внутри клеток могут попадать лишь при участии транспортных систем). Липофильные соединения хорошо проникают через эндотелий капилляров и клеточные мембраны.

(Фармакология. Харкевич Д.А. Учебник для вузов. 10-е изд. М.: ГЭОТАР-Медиа, 2010. - 908 с.)



Затруднено прохождение многих веществ через **гематоэнцефалический барьер**. Это связано с особенностями строения капилляров мозга. Прежде всего, их эндотелий не имеет пор, через которые в обычных капиллярах проходят многие вещества. В капиллярах мозга практически отсутствует пиноцитоз. Определенное значение имеют и глиальные элементы (астроглия), выстилающие наружную поверхность эндотелия и, очевидно, играющие роль дополнительной липидной мембраны. Через гематоэнцефалический барьер плохо проходят полярные соединения. Липофильные молекулы проникают в ткани мозга легко. В основном вещества проходят через гематоэнцефалический барьер путем диффузии, а некоторые соединения – за счет активного транспорта. Имеются отдельные небольшие участки головного мозга (область эпифиза, задней доли гипофиза, продолговатого мозга и др.), в которых гематоэнцефалический барьер практически отсутствует. Следует также иметь в виду, что при некоторых патологических состояниях (например, при воспалении мозговых оболочек) проницаемость гематоэнцефалического барьера повышается.

Прохождение веществ через гематоэнцефалический барьер регулируется также Р-гликопротеиновым транспортером. Он способствует выведению веществ из мозговой ткани в кровь, а также препятствует проникновению ряда соединений из крови в ЦНС.

(Фармакология. Харкевич Д.А. Учебник для вузов. 10-е изд. М.: ГЭОТАР-Медиа, 2010. - 908 с.)

Сложным биологическим барьером является **плацентарный барьер**. Через него проходят липофильные соединения (путем диффузии). Ионизированные полярные вещества (например, четвертичные аммониевые соли) через плаценту проникают плохо. В плаценте также имеется Р-гликопротеиновый транспортер.

В некоторой степени распределение зависит от сродства препаратов к тем или иным тканям. Определенное значение имеет также интенсивность кровоснабжения органа или ткани. Следует учитывать, что значительные количества веществ могут накапливаться на путях их выведения. Лекарственные средства, циркулирующие в организме, частично связываются, образуя внеклеточные и клеточные депо. К экстрацеллюлярным депо могут быть отнесены белки плазмы (особенно альбумины). Многие вещества связываются с ними весьма интенсивно (более чем на 90%).

Вещества могут накапливаться в соединительной ткани (некоторые полярные соединения, в том числе четвертичные аммониевые соли), в костной ткани (тетрациклины).

Жировые депо представляют особый интерес, так как в них могут задерживаться липофильные соединения (в частности, некоторые средства для наркоза).

(Фармакология. Харкевич Д.А. Учебник для вузов. 10-е изд. М.: ГЭОТАР-Медиа, 2010. - 908 с.)