

Общая Фармакология

Тема лекции №6

Пути введения лекарственных средств.



ПУТИ ВВЕДЕНИЯ ЛЕКАРСТВЕННЫХ СРЕДСТВ В ОРГАНИЗМ

Различают энтеральные пути введения через пищеварительный тракт и парентеральные пути, минуя пищеварительный тракт.

Энтеральные пути введения.

1. **Прием внутрь (оральный путь)** При характеристике всасывания лекарственных средств из пищеварительного тракта необходимо учитывать, что слизистая оболочка желудка имеет большую толщину, малую всасывающую поверхность, высокое электрическое сопротивление и покрыта слизью. Эпителий кишечника тонкий, с низким электрическим сопротивлением, формирует значительную всасывающую поверхность (120 м^2). Лекарственные средства даже в виде ионов быстрее всасываются из кишечника. **Прием лекарственных средств внутрь наиболее прост, удобен для больного, не требует стерилизации и участия медицинского персонала. Эффект наступает через 15 — 40 мин, дозы в 2 — 3 раза выше, чем при парентеральном введении. Вместе с тем, прием внутрь имеет ряд ограничений:**

- лекарственные средства могут инактивироваться соляной кислотой желудочного сока

(бензилпенициллин, эритромицин, адреналин), протеазами (белковые препараты — инсулин, кортикотропин), ферментами бактерий толстого кишечника (дигоксин); образовывать невсасывающиеся продукты при взаимодействии с муцином слизи (холиноблокаторы) и желчью;

- способность к всасыванию отсутствует у высокополярных соединений (миорелаксанты, стрептомицин);
- пища, как правило, замедляет всасывание лекарственных средств, так как после еды изменяется рН пищеварительных соков, ускоряется перистальтика кишечника, исключение составляют жирорастворимые соединения — витамины, противогрибковый антибиотик гризеофульвин, мочегонный препарат спиронолактон, которые более интенсивно всасываются под влиянием желчи и жиров пищи;
- лекарственные средства образуют с компонентами пищи не всасывающиеся комплексы: например, антибиотики групп тетрациклины и левомицетин, сульфаниламиды, кислота ацетилсалициловая связываются с ионами кальция и железа; алкалоиды осаждаются танином чая, кофе и фруктовых соков (большинство лекарственных средств рекомендуют принимать за 30 — 40 мин до еды или через 1,5 — 2 ч после еды, слабые основания запивают щелочной минеральной водой, раствором натрия гидрокарбоната);
- лекарственные средства могут оказывать раздражающее влияние на желудок и кишечник (нестероидные противовоспалительные средства, соли калия и брома, резерпин, нейростимулятор аминазин), такие препараты принимают после еды;

- лекарственные средства подвергаются пресистемному метаболизму — инактивации ферментами слизистой оболочки тонкого кишечника и печени при первом пассаже, до поступления в артериальный кровоток (α-адреноблокаторы, нитроглицерин, противоаритмическое средство этmozин, блокатор кальциевых каналов верапамил);
- при приеме лекарственных средств в положении лежа возможна их задержка в пищеводе с развитием изъязвлений;
- прием внутрь невозможен при резекции кишечника, синдроме мальабсорбции (ухудшение всасывания) у пациентов с тяжелыми заболеваниями органов пищеварения и сердечно-сосудистой системы, а также при рвоте, оказании неотложной помощи, бессознательном состоянии пациента, в раннем детском возрасте
- Внутрь назначают лекарственные средства, предназначенные для местного действия в просвете кишечника (антибиотики — полимиксин, неомицин; препараты ферментов).

Таблица 3. Примеры взаимодействия лекарственных средств с пищей

Лекарственные средства	Взаимодействие с пищей
Тетрациклины, левомецетин, ампициллин, сульфаниламиды, фторхинолоны, кислота ацетилсалициловая, индометацин	Образование невсасывающихся хелатных комплексов с ионами кальция (молоко) и железа (фрукты, овощи, соки)
Кодеин, кофеин, платифиллин, папаверин, хинидин и другие алкалоиды	Образование невсасывающихся комплексов с танином чая и кофе
Леводопа, препараты железа, пеницил-лины, эритромицин, тетрациклины	Снижение биодоступности под влиянием углеводов
Кетоконазол	Повышение биодоступности под влиянием кислых продуктов, соков, кока-колы, пепси-колы
Спиринолактон, ловастатин, гризеофульвин, итраконазол, саквинавир, албендазол, мебендазол, препараты жирорастворимых витаминов	Повышение биодоступности под влиянием жиров
Ниаламид	Развитие токсической реакции («сырный криз», тираминовый синдром) при приеме совместно с продуктами, богатыми тирамином (авокадо, бананы, бобы, вина, изюм, инжир, йогурт, кофе, лосось, копченая сельдь, копченое мясо, печень, пиво, сметана, соя, сыр, шоколад)
Антикоагулянты непрямого действия	Уменьшение терапевтического действия при приеме совместно с продуктами, богатыми витамином К (брокколи, брюссельская и цветная капуста, салат, кабачки, соя, шпинат, грецкие орехи, зеленый чай, печень, растительные масла)
Леводопа	Интенсивное превращение в дофамин в периферических тканях с ослаблением противопаркинсонического действия при совместном приеме с продуктами, богатыми витамином В ₆ (авокадо, бобы, печень,

2. Сублингвальный (рассасывание под языком) и трансбуккальный (рассасывание за щекой) пути Рассасывание в полости рта обеспечивает быстрое поступление лекарственных средств в систему верхней поллой вены, при этом отсутствует действие пищеварительных соков и ферментов печени.

Сублингвально принимают только лекарственные средства с высокой растворимостью в липидах — нитроглицерин для купирования приступа стенокардии, антигипертензивные препараты (клофелин, нифедипин) при гипертоническом кризе, стероидные гормоны (метилтестостерон, прегнин, анаболические препараты).

3. Ректальный путь Ректальный путь используют при невозможности приема лекарственных средств внутрь (рвота, бессознательное состояние). Из прямой кишки 50 % дозы всасывается в систему нижней поллой вены, минуя печень, 50 % — поступает в воротную вену и частично инактивируется в печени. Ограничения ректального введения — высокая чувствительность слизистой оболочки прямой кишки к раздражающим воздействиям (опасность проктита), малая всасывающая поверхность, короткий контакт лекарственных средств со слизистой оболочкой, небольшой объем растворов для лечебных клизм (50 — 100 мл), неудобство проведения процедур на работе, в путешествии.

Парентеральные пути введения

1. Введение под кожу

Вводят стерильные, изотонические водные и масляные растворы лекарственных средств в объеме 1 — 2 мл. Растворы имеют физиологические значения pH. Препараты не должны оказывать раздражающего действия (подкожная жировая клетчатка богата болевыми окончаниями) и вызывать спазм сосудов.

Фармакологический эффект возникает через 15 — 20 мин после инъекции. При введении под кожу растворов раздражающего вещества кальция хлорида и сильного сосудосуживающего средства норадреналина возникает некроз.

2. Введение в мышцы Вводят стерильные изотонические водные и масляные растворы и взвеси. Максимальный объем внутримышечной инъекции — 10 мл. **Эффект большинства лекарственных средств развивается быстрее, чем при инъекции под кожу, — через 10 — 15 мин**, так как мышцы имеют обильное кровоснабжение. Медленно всасываются дифенин, бутадиион, сибазон, образующие прочную связь с белками мышечной ткани. При введении в мышцы масляных растворов и взвесей получают депо лекарственных средств, обеспечивающее их длительное поступление в кровь и пролонгированное действие (ретаболил, препараты инсулина, бензилпенициллина)

3. Введение в вену Применяют стерильные водные растворы или жировые ультраэмульсии заводского приготовления. Допустимо введение гипертонических растворов и средств со слабыми раздражающими свойствами (во избежание флебита вены промывают физиологическими растворами глюкозы или натрия хлорида). **Эффект после вливания в вену в 5 — 10 раз сильнее по сравнению с активностью при приеме препаратов внутрь, наступает быстро.** Например, наркотические средства гексенал и тиопентал-натрий вызывают потерю сознания через несколько секунд после введения («на конце иглы»). Внутривенные инъекции проводят медленно, чтобы в органах с богатым кровоснабжением (головной мозг, сердце, легкие, почки, печень) не создавались токсические концентрации. Только 60% детей в возрасте 3 — 12 лет имеют удовлетворительные для инъекций вены (лекарственные средства приходится вводить в вену пальмарного сплетения руки, что увеличивает болевую реакцию).

4. Введение в артерии Для введения в артерии, а также внутрисердечно, в губчатое вещество костей, субарахноидальное и эпидуральное пространства, используют только стерильные изотонические водные растворы лекарственных средств. В артерии пораженных органов вводят антибиотики и противоопухолевые средства в высоких концентрациях. При эндартериите и отморожении в артерии конечностей вливают сосудорасширяющее средство ацетилхолин. Доступ к артериям хирургический, создают артериовенозный шунт, чтобы исключить попадание токсических лекарственных средств в системный кровоток.

5. Внутрисердечный путь Единственным показанием для этого пути служит остановка здорового сердца при травмах. В полость левого желудочка вводят адреналин.

6. Внутрикостный путь Этот путь введения лекарственных средств обеспечивает такую же скорость наступления эффекта, как и внутривенные инъекции. В губчатое вещество пяточной кости вливают местные анестетики (лидокаин) при операциях на конечностях.

7. Субарахноидальный и эпидуральный пути В субарахноидальное или эпидуральное пространства спинного мозга вводят местные анестетики для спинномозговой анестезии, наркотические анальгетики с целью лечебной анальгезии, антибиотики при менингите. Инъекцию проводят на уровне нижних грудных — верхних поясничных позвонков аспираторной иглой диаметром менее 0,4 мм с конусовидным концом

Это необходимо потому, что отверстие в твердой мозговой оболочке плохо затягивается. Через него сочится ликвор, вызывая перепады внутричерепного давления и тяжелую головную боль. При объеме инъекции более 1 мл удаляют соответствующее количество ликвора.

8. Ингаляционный путь Ингаляции позволяют получить быстрый резорбтивный эффект лекарственных средств в связи с большой площадью контакта альвеол и капилляров (150 — 200 м²).

Ингаляционно вводят наркотические средства — летучие жидкости и газы, а также с целью местного действия применяют аэрозоли бронхолитических средств, глюкокортикоидов, местных анестетиков, антибиотиков, порошок противогистаминного препарата кромолина-натрия (интал). Глубина проникновения аэрозолей в дыхательные пути зависит от размеров частиц. Частицы величиной 60 мкм оседают в глотке и попадают в желудок, частицы величиной 20 мкм проникают в терминальные бронхиолы, размером 2 мкм — в предальвеолярный жом, 1 мкм — в альвеолы. Следует учитывать сложность дозирования лекарственных средств для ингаляционного применения, их раздражающее влияние на легкие, опасность воздействия пропеллентов на медицинский персонал, возможность поступления аллергенов. Многие пациенты не способны правильно использовать дозированные ингаляторы, не умея координировать вдох и нажатие баллончика.

Даже при правильном применении ингалятора в легкие поступает только 10 — 20 % дозы. Добавление к ингалятору спейсера позволяет уменьшить проблемы координации, хотя количество лекарственного средства, направляемого в легкие, значительно варьирует. Аэрозоли с особо мелкодисперсными частицами распыляют с помощью ингалятора-небулайзера (лат. nebula — туман). Он позволяет быстро доставлять терапевтическую дозу препарата в аэрозольной форме, пригоден для применения с первых месяцев жизни ребенка.

9. Накожный путь Применяют лекарственные средства в форме мазей, паст, растворов, эмульсий, суспензий, лосьонов для местного воздействия при заболеваниях кожи, ранах, ожогах или с целью получения рефлекторных ответов со стороны внутренних органов. Следует учитывать возможность всасывания липидорастворимых лекарственных средств в кровь, особенно при повреждении кожи, воспалении и у детей. У детей тонкий роговой слой кожи, повышено содержание воды в подкожной жировой клетчатке, увеличено по сравнению с показателем взрослых отношение площади поверхности к массе тела. У недоношенных детей, кроме того, отсутствуют врожденные барьерные свойства кожи. Описаны отравления гидрокортизоном, борной кислотой, нанесенными на кожу детей, даже со смертельным исходом.

Пожилой возраст также вносит коррективы в биодоступность лекарственных средств при наружном применении. Старение кожи начинается с 40 лет. К 60 годам все слои кожи истончаются, в ней уменьшается количество капилляров, возникают нарушения микроциркуляции в виде стаза и микротромбозов

В последнее время стали использовать трансдермальные терапевтические системы (ТТС). Они представляют собой форму введения липофильных лекарственных средств в большой круг кровообращения через неповрежденный кожный покров по заданной программе. Лекарственное средство находится в резервуаре в форме суспензии или геля, скорость всасывания регулируется проницаемостью мембраны из микропористого полимера или диффузией из полимерной матрицы. Количество поступающего в организм активного вещества можно регулировать площадью и конструкцией наклеиваемой системы, эффективность действия повышается за счет равномерного поступления дозы в кровоток, побочные эффекты снижаются. После удаления ТТС всасывание лекарственного средства прекращается через 20 — 30 с. В состав ТТС вводят препараты для профилактики или длительного лечения хронических заболеваний, средства заместительной терапии. Все лекарственные средства в ТТС должны оказывать действие в малых дозах, не вызывать раздражения и воспаления кожи. В настоящее время в медицинской практике применяют ТТС, содержащие скополамин (профилактика укачивания), нитроглицерин (курсовое лечение стенокардии), клофелин (при артериальной гипертензии), теофиллин (курсовая терапия бронхиальной астмы), 17-β-эстрадиол (в период менопаузы у женщин).

Лекарственные средства назначают также в виде капель в глаз, нос, ухо, наносят на