

УЧЕБНИК

КЛИНИЧЕСКАЯ ФАРМАКОЛОГИЯ

Под редакцией академика РАН,
профессора В.Г. Кукеса,
члена-корреспондента РАН,
профессора Д.А. Сычева

6-е издание,
исправленное
и дополненное

Министерство образования и науки РФ

Рекомендовано ГБОУ ВПО «Первый Московский государственный медицинский университет имени И.М. Сеченова» в качестве учебника для студентов учреждений высшего профессионального образования, обучающихся по специальностям «Лечебное дело», «Педиатрия», «Фармация» по дисциплине «Клиническая фармакология»



Москва
ИЗДАТЕЛЬСКАЯ ГРУППА
«ГЭОТАР-Медиа»
2021

СОДЕРЖАНИЕ

Условные обозначения и сокращения	12
От авторов	15
Предисловие к шестому изданию	17

Часть I. ОБЩИЕ ВОПРОСЫ КЛИНИЧЕСКОЙ ФАРМАКОЛОГИИ 19

Глава 1. Клиническая фармакокинетика 20

1.1. Роль транспортеров лекарственных средств в фармакокинетических процессах (В.Г. Кукес, Д.А. Сычев)	20
1.2. Всасывание лекарственных средств (М.Л. Максимов, М.И. Савельева)	25
1.3. Распределение лекарственных средств в организме (В.Г. Кукес, А.С. Румянцев)	39
1.4. Метаболизм лекарственных средств (В.Г. Кукес, Д.А. Сычев, Г.В. Раменская)	47
1.5. Выведение лекарственных средств из организма (Н.Б. Лазарева)	79
1.6. Основные фармакокинетические параметры (Г.В. Раменская, С.Н. Кондратенко)	89

Глава 2. Фармакодинамика (В.Г. Кукес, А.К. Стародубцев) 96

Глава 3. Взаимосвязь фармакокинетики и фармакодинамики

(В.Г. Кукес, А.А. Свистунов, Г.И. Городецкая)	111
3.1. Клиническое применение фармакокинетических параметров.	111
3.2. Терапевтический лекарственный мониторинг	120

Глава 4. Нежелательные лекарственные реакции (В.Г. Кукес, Е.А. Смолярчук) 129

4.1. Терминология побочных эффектов лекарственных средств	129
4.2. Эпидемиология нежелательных лекарственных реакций	130
4.3. Классификация нежелательных лекарственных реакций	134
4.4. Токсические эффекты	139
4.5. Нежелательные лекарственные реакции, обусловленные фармакологическими свойствами лекарственных средств.	143
4.6. Аллергические реакции	146
4.7. Псевдоаллергические реакции	153

4.8. Идиосинкразия	153
4.9. Лекарственная зависимость	154
4.10. Диагностика нежелательных лекарственных реакций	155
4.11. Предупреждение и лечение нежелательных лекарственных реакций	156
4.12. Служба контроля безопасности лекарственных средств в России	157
4.13. Методы мониторинга побочных эффектов	158
Глава 5. Взаимодействие лекарственных средств (В.Г. Кукес, Ю.Н. Чернов, Д.А. Сычев, Г.А. Батищева)	163
5.1. Виды взаимодействия лекарственных средств	165
5.2. Фармакокинетическое взаимодействие лекарственных средств	165
5.3. Фармакодинамическое взаимодействие лекарственных средств	178
5.4. Взаимодействие лекарственных средств с пищей	183
5.5. Взаимодействие лекарственных средств с табаком	187
5.6. Взаимодействие лекарственных средств с фитопрепаратами	188
5.7. Взаимодействие лекарственных средств с этанолом	196
5.8. Факторы риска взаимодействия лекарственных средств	198
Глава 6. Особенности клинической фармакологии у беременных, кормящих матерей, новорожденных и у пожилых (Е.А. Сокова, М.Л. Максимов, Д.А. Сычев, Н.Н. Еременко)	202
6.1. Особенности клинической фармакологии у беременных	202
6.2. Особенности клинической фармакологии у кормящих матерей	221
6.3. Особенности клинической фармакологии у новорожденных	224
6.4. Особенности клинической фармакологии лекарственных средств у пожилых людей	230
Глава 7. Клинико-фармакологические технологии персонализированной медицины (Д.А. Сычев, В.Г. Кукес)	235
7.1. Фармакогенетическое тестирование	236
Глава 8. Фармакоэкономика и фармакоэпидемиология (А.К. Стародубцев, В.В. Архипов)	247
8.1. Фармакоэкономический анализ	247
8.2. Фармакоэпидемиология	253

Глава 9. Клинические исследования лекарственных средств.

Доказательная медицина (Е.А. Сокова, В.В. Архипов)	260
9.1. Доклинические исследования	260
9.2. Клинические исследования	262
9.3. Доказательная медицина	272

Глава 10. Основы рациональной фармакотерапии (В.Г. Кукес, В.К. Прозорова)

10.1. Виды фармакотерапии	276
10.2. Цели и задачи рациональной фармакотерапии	277
10.3. Этапы рациональной фармакотерапии	279
10.4. Фармакологический анамнез	281
10.5. Выбор лекарственного средства и режима дозирования	281
10.6. Понятие о фармакологическом тесте	284
10.7. Титрование дозы лекарственного средства	285
10.8. Контроль эффективности и безопасности при проведении фармакотерапии	286
10.9. Приверженность больного лечению	288
10.10. Особенности фармакотерапии urgentных состояний	289
10.11. Особенности длительной фармакотерапии	290
10.12. Ошибки при оценке действия лекарственного средства	292
10.13. Отмена лекарственных средств	292
10.14. Комбинированное применение лекарственных средств	294

Часть II. ЧАСТНАЯ КЛИНИЧЕСКАЯ ФАРМАКОЛОГИЯ 295

*Глава 11. Лекарственные средства, повышающие тонус сосудов (Т.В. Марин, Л.И. Павлова)	296
--	-----

Глава 12. Лекарственные средства, понижающие сосудистыйтонус (М.Л. Максимов, А.К. Стародубцев, О.В. Дралова,
О.Д. Остроумова, Д.А. Сычев, Л.И. Павлова, Т.В. Марин,

А.С. Румянцев, В.Г. Кукес)	297
--------------------------------------	-----

12.1. Агонисты центральных α_2 -адренорецепторов и I_1 -имидазолиновых рецепторов	298
12.2. Симпатолитики	309
12.3. Ганглиоблокаторы	313
12.4. α -Адреноблокаторы	317
12.5. β -Адреноблокаторы	327

* Материал размещен в электронной версии учебника, код доступа к которой указан на первом форзаце книги.

12.6. Венозные вазодилататоры	344
12.7. Блокаторы медленных кальциевых каналов.	361
12.8. Вазодилататоры смешанного действия (нитропруссид натрия)	388
12.9. Артериальные вазодилататоры	390
12.10. Ингибиторы ангиотензинпревращающего фермента.	395
12.11. Блокаторы рецепторов ангиотензина II	411
12.12. Ингибиторы If-каналов синусового узла	420
12.13. Принципы выбора лекарственных средств, понижающих сосудистый тонус	423
Глава 13. Антиаритмические лекарственные средства <i>(А.К. Стародубцев, А.Б. Прокофьев, А.Б. Кузнецов)</i>	440
13.1. Электрические свойства клеток сердца.	440
13.2. Механизмы развития аритмий	443
13.3. Основные цели антиаритмического лечения.	446
13.4. Общая характеристика и классификация антиаритмических лекарственных средств	446
13.5. Механизмы действия антиаритмических препаратов.	447
13.6. Механизмы действия антиаритмических препаратов при различных типах аритмий.	453
13.7. Основные нежелательные лекарственные реакции при антиаритмическом лечении	456
13.8. Клиническая фармакология отдельных антиаритмических препаратов.	459
13.9. Принципы выбора антиаритмических препаратов и лечения некоторых наиболее распространенных аритмий	472
Глава 14. Инотропные лекарственные средства <i>(В.Г. Кулес, Д.А. Андреев)</i>	480
14.1. Сердечные гликозиды	481
14.2. Агонисты адренорецепторов.	492
14.3. Ингибиторы фосфодиэстеразы	497
14.4. Препараты, повышающие чувствительность сократительных белков к кальцию («кальциевые сенситизаторы»)	498
Глава 15. Мочегонные средства (диуретики) <i>(В.Г. Кулес, Д.А. Андреев)</i>	499
15.1. Ингибиторы карбоангидразы	501
15.2. Осмотические диуретики.	505

15.3. Ингибиторы транспорта натрия, калия и хлора (петлевые диуретики)	506
15.4. Ингибиторы транспорта натрия и калия (тиазидные и тиазидоподобные диуретики)	509
15.5. Антагонисты минералокортикоидных рецепторов (антагонисты альдостерона, калийсберегающие диуретики).	511
15.6. Ингибиторы почечных эпителиальных натриевых каналов (непрямые антагонисты альдостерона, калийсберегающие диуретики)	513
15.7. Выбор диуретического средства	514
15.8. Контроль эффективности и безопасности	516
15.9. Принципы заместительной терапии при гипокалиемии	519
Глава 16. Лекарственные средства, влияющие на бронхиальную проходимость (<i>В.В. Архипов, Н.Г. Бердникова, Д.Р. Ракита, В.Ф. Маринин</i>)	520
16.1. β -Адреностимуляторы	523
16.2. м-Холиноблокаторы	529
16.3. Ингибиторы фосфодиэстеразы	531
16.4. Антилейкотриеновые препараты	538
16.5. Стабилизаторы мембран тучных клеток	541
Глава 17. Препараты, влияющие на воспаление в дыхательных путях (<i>В.В. Архипов, Н.Г. Бердникова</i>)	543
17.1. Ингаляционные глюкокортикоиды	543
17.2. Моноклональные антитела к IgE	557
17.3. Ингибиторы фосфодиэстеразы IV	558
*Глава 18. Отхаркивающие и противокашлевые лекарственные средства (<i>Н.Г. Бердникова, Д.Р. Ракита</i>)	562
*Глава 19. Антигистаминные лекарственные средства (<i>В.П. Фисенко, Д.Р. Ракита, В.Ф. Маринин</i>)	562
Глава 20. Лекарственные средства, применяемые при заболеваниях органов пищеварения (<i>С.Ю. Сереброва, М.В. Журавлева</i>)	563
20.1. Средства, снижающие активность кислотно-пептического фактора	563
20.2. Гастропротекторы	591
20.3. Противорвотные лекарственные средства	598
20.4. Ферментные препараты	607

* Материал размещен в электронной версии учебника, код доступа к которой указан на первом форзаце книги.

20.5. Желчегонные, гепатопротекторные, холелитолитические лекарственные средства	609
20.6. Ингибиторы протеолиза	617
20.7. Лекарственные средства, применяемые при диарее	618
20.8. Слабительные лекарственные средства	620
20.9. Прокинетики	624
20.10. Лекарственные средства, применяемые при дисбактериозе кишечника	628
Глава 21. Лекарственные средства, влияющие на систему гемостаза (<i>Д.А. Андреев, Е.В. Ших, Д.А. Сычев, В.Г. Кукес</i>)	632
21.1. Антикоагулянты прямого действия	632
21.2. Антикоагулянты непрямого действия	639
21.3. Прокоагулянты прямого действия	649
21.4. Прокоагулянты непрямого действия	651
21.5. Фибринолитики — активаторы пламиногена	652
21.6. Ингибиторы фибринолиза	657
21.7. Антиагреганты	659
21.8. Активаторы образования тромбопластина	668
21.9. Препараты, применяемые при гемофилии и недостатке факторов свертывания	671
Глава 22. Гиполипидемические лекарственные средства (<i>А.С. Сивков, А.В. Семенов, В.Г. Кукес</i>)	673
22.1. Статины	678
22.2. Эзетимиб	683
22.3. Фибраты	684
22.4. Секвестранты желчных кислот	686
22.5. Никотиновая кислота	687
22.6. Препараты ω -3-жирных кислот	689
22.7. Выбор метода лечения гиперлипидемии и оценка его эффективности. Применение комбинаций гиполипидемических средств	690
*Глава 23. Витамины. Средства, активирующие и корректирующие метаболизм. Препараты железа (<i>Е.В. Ших</i>)	692
*Глава 24. Иммуномодуляторы (<i>Б.В. Пинегин, И.В. Кукес, Т.В. Александрова</i>)	692
Глава 25. Противовоспалительные лекарственные средства	693
25.1. Нестероидные противовоспалительные средства (<i>А.Л. Верткин, Г.И. Городецкая, В.К. Прозорова, Д.А. Сычев</i>)	693

* Материал размещен в электронной версии учебника, код доступа к которой указан на первом форзаце книги.

25.2. Парацетамол (А.Л. Верткин, Д.А. Сычев)	717
25.3. Базисные, медленно действующие, противовоспалительные лекарственные средства (А.Л. Верткин, В.К. Прозорова)	719
Глава 26. Антимикробные лекарственные средства (Н.Б. Лазарева, В.К. Прозорова, А.А. Игонин)	739
26.1. Классификация антибактериальных лекарственных средств	739
26.2. Противотуберкулезные средства	741
26.3. Антибиотики	742
26.4. Противогрибковые лекарственные средства	859
Глава 27. Лекарственные средства, влияющие на гормональную регуляцию	876
27.1. Сахароснижающие лекарственные средства (Г.И. Городецкая, О.Д. Остроумова)	876
27.2. Глюкокортикоиды (В.В. Архипов, Г.И. Городецкая)	957
*Глава 28. Психотропные лекарственные средства (В.В. Архипов, М.И. Савельева, П.А. Шестаков)	996
*Глава 29. Лекарственные растения и клиническая фармакология (Е.В. Ших)	996
*Приложения	996
Литература	997
Перечень лекарственных средств.	998
Предметный указатель	1012

* Материал размещен в электронной версии учебника, код доступа к которой указан на первом форзаце книги.

Часть I

**ОБЩИЕ ВОПРОСЫ
КЛИНИЧЕСКОЙ ФАРМАКОЛОГИИ**

Глава 1

КЛИНИЧЕСКАЯ ФАРМАКОКИНЕТИКА

Клиническая фармакокинетика — раздел клинической фармакологии, изучающий пути введения, биотрансформацию, связь с белками крови, распределение и выведение лекарственных средств (ЛС).

Главная задача клинической фармакокинетики — повышение эффективности и безопасности лекарственного лечения. К основным фармакокинетическим процессам относятся всасывание, метаболизм (биотрансформация), распределение и выведение. В них участвуют различные белки-транспортёры, белки плазмы крови, ферменты биотрансформации, определяющие концентрацию ЛС в плазме крови. Влияние на эти структуры различных факторов способно изменять фармакологический ответ. Современные знания в области клинической фармакокинетики позволяют врачу «управлять судьбой ЛС в организме больного» для достижения максимально возможного эффективного и безопасного лечения.

1.1. Роль транспортёров лекарственных средств в фармакокинетических процессах

К настоящему времени известно, что в процессах всасывания, распределения и выведения ключевую роль играют транспортные белки (транспортёры), система которых сформировалась в процессе эволюции для осуществления транспорта нутриентов, эндогенных соединений и ксенобиотиков. Поскольку субстратами данных транспортёров также выступает большое количество ЛС, их еще называют **транспортёрами ЛС**. За последние два десятилетия достигнут большой прогресс в понимании роли мембранных транспортёров в фармакокинетике лекарственных препаратов.

В настоящее время известно более 400 мембранных транспортёров, которые разделяются на два больших семейства: SLC (*solute carrier*) и ABC (*ATP-binding cassette*). SLC-транспортёры функционируют, не полагаясь непосредственно на энергию АТФ, и в основном являются по-

Таблица 1.1. Классификация транспортеров лекарственных средств

Гликопротеин-Р	Транспортеры органических анионов (ОАТР, ОАТ)	Транспортеры органических катионов (ОКТ)
Энтероциты Гепатоциты Эндотелиоциты ГЭБ	Энтероциты Гепатоциты Проксимальные почечные каналцы	Эпителий почечных канальцев

глощающими транспортерами для малых молекул. АВС-транспортеры же, напротив, используют энергию АТФ и являются выделяющими транспортерами. В фармакокинетике ЛС транспортеры выполняют следующие функции.

- Локализуясь в энтероцитах, осуществляют:
 - **«выброс» ЛС в просвет кишечника:** гликопротеин-Р (P-gp) (продукт гена *MDR1*), белок резистентности рака груди (BCRP), протеин 2, ассоциированный с множественной лекарственной устойчивостью (MRP2);
 - **всасывание ЛС:** транспортер 1 олигопептидов (PEPT1), полипептид В, транспортирующий органические анионы (ОАТР-В, или ОАТР2В1).
- Локализуясь в гепатоцитах, осуществляют:
 - **захват ЛС из крови:** полипептиды А, В и С, транспортирующие органические анионы (ОАТР-А, или ОАТР1В3, ОАТР-В, или ОАТР2В1, ОАТР-С, или ОАТР1В1), протеины 1, 3 и 4, ассоциированные с множественной лекарственной устойчивостью (MRP1, MRP3, MRP4);
 - **активную секрецию ЛС в желчь:** гликопротеин-Р (ген *MDR1*), протеин 2, ассоциированный с множественной лекарственной устойчивостью (MRP2), белок резистентности рака груди (BCRP).
- Локализуясь в эпителиоцитах проксимальных почечных канальцев, осуществляют:
 - **захват ЛС из крови:** транспортеры органических анионов 1, 2 и 3 (ОАТ1, ОАТ2 и ОАТ3);
 - **активную секрецию в мочу:** гликопротеин-Р (ген *MDR1*), транспортер органических анионов 4 (ОАТ4), протеины 2 и 4, ассоциированные с множественной лекарственной устойчивостью (MRP2, MRP4);
 - **реабсорбцию ЛС:** транспортеры 1 и 2 олигопептидов (PEPT1, PEPT2), протеин 1, ассоциированный с множественной лекарственной устойчивостью (MRP1).

- Локализуясь в эндотелиоцитах гематоэнцефалического барьера (ГЭБ), осуществляют:
 - «выброс» ЛС в просвет сосуда, не допуская их проникновение в центральную нервную систему (ЦНС): гликопротеин-Р (ген *MDR1*).

Различные факторы, модифицируя активность транспортеров ЛС, способны изменять фармакокинетику, а следовательно, и фармакодинамику ЛС, что может иметь клинические последствия в виде нежелательных лекарственных реакций (НЛР) или случаев недостаточной эффективности ЛС. Рассмотрим наиболее важные транспортеры, участвующие в процессе фармакокинетики ЛС.

Гликопротеин-Р

Гликопротеин-Р, продукт гена *MDR1*, представляет собой АТФ-зависимый насос, локализованный на цитоплазматических мембранах различных клеток, который осуществляет выброс различных липофильных ксенобиотиков, в том числе и ЛС, во внеклеточное пространство (рис. 1.1).

Активность гликопротеина-Р изначально изучали в опухолевых клетках с целью выяснения механизма резистентности опухолей к цитостатикам, однако позже было

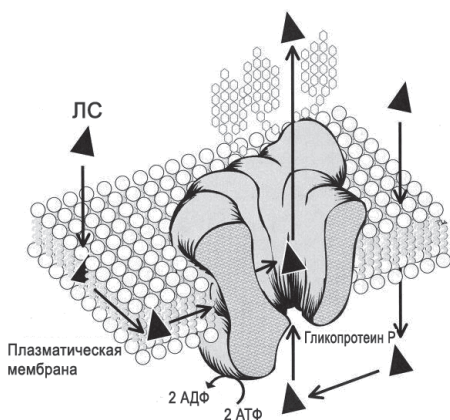


Рис. 1.1. Механизм функционирования гликопротеина-Р (продукт гена *MDR1*) (по Marzolini et al., 2004): АТФ — аденозинтрифосфат, АДФ — аденозиндифосфат

обнаружено, что гликопротеин-Р содержится и в нормальных тканях организма человека. Гликопротеин-Р находится в энтероцитах, гепатоцитах, клетках проксимальных почечных канальцев, в эндотелиоцитах гистогематических барьеров (ГЭБ, гематоовариального, гематотестикулярного и гематоплацентарного). В кишечнике гликопротеин-Р играет роль своеобразного насоса, «выкачивающего» ЛС из клетки в просвет кишечника, в гепатоцитах он способствует выведению ксенобиотиков в желчь, в эпителии почечных канальцев

участвует в активной секреции ксенобиотиков в мочу, в эндотелиоцитах гистогематических барьеров препятствует проникновению ксенобиотиков в ЦНС, яичники, яички, через плаценту. Таким образом, гликопротеин-Р входит в адаптационный механизм, возникший в процессе эволюции для защиты организма от ксенобиотиков: препятствует их всасыванию и способствует скорейшему выведению. Следует отметить, что содержание гликопротеина-Р у мужчин и женщин существенно различается: у мужчин количество гликопротеина-Р в 2,4 раза больше, чем у женщин. Именно этот феномен лежит в основе половых различий фармакокинетики ряда ЛС. Например, Css дигоксина при одинаковой принятой дозе у женщин выше, чем у мужчин, поэтому гликозидная интоксикация встречается в основном у женщин. Субстратами гликопротеина-Р являются многие широко применяемые ЛС: сердечные гликозиды, блокаторы медленных кальциевых каналов, ингибиторы ГМГ-КоА-редуктазы (статины), блокаторы H₁-гистаминовых рецепторов, макролиды, некоторые цитостатики, противоретровирусные препараты и др. (см. приложение 1.1). Следует отметить, что многие ЛС, относящиеся к субстратам гликопротеина-Р, одновременно служат субстратами изофермента цитохрома P450 (CYP3A4).

На активность гликопротеина-Р могут влиять следующие факторы:

- **применение ЛС, относящихся к индукторам или ингибиторам гликопротеина-Р** (см. гл. 5);
- **применение фитопрепаратов и продуктов питания, компоненты которых также выступают индукторами или ингибиторами гликопротеина-Р** (см. гл. 5);
- **генетический полиморфизм гликопротеина-Р**: носительство генотипов по определенным полиморфным маркерам гена *MDR1* может изменять фармакокинетику ЛС — субстратов гликопротеина-Р (см. гл. 7).

Таблица 1.2. Субстраты, ингибиторы и индукторы гликопротеина-Р

Субстраты гликопротеина-Р	Ингибиторы гликопротеина-Р	Индукторы гликопротеина-Р
Дигоксин Пропафенон Дилтиазем Спинолактон Цитостатики Аторвастатин Фексофенадин	Карведилол Амиодарон Хинидин Верапамил Спинолактон Никардипин Пропафенон	Морфин Зверобой продырявленный Рифампин Ретиноиды Дексаметазон

Окончание табл. 1.2

Субстраты гликопротеина-Р	Ингибиторы гликопротеина-Р	Индукторы гликопротеина-Р
Ловастатин Эритромицин Кларитромицин Левифлоксацин Интраконазол	Аторвастатин Кларитромицин Эритромицин Кетоконазол Интраконазол Циклоспорин Флуоксетин Пароксетин	

Транспортеры органических анионов и катионов

Транспортеры органических анионов и катионов — это трансмембранные белки, ответственные за перенос через мембрану гидрофильных эндогенных веществ и ксенобиотиков различной химической структуры, в том числе ЛС и их метаболитов. Транспортеры органических анионов формируют суперсемейство натрийнезависимых транспортных систем, осуществляющих перенос через мембрану ряда ЛС и их метаболитов. Они подразделяются на два семейства: ОАТ (*organic anion transporters*) и ОАТР (SLCO1B1) (*organic anion-transporting polypeptides*). Суперсемейство транспортеров органических катионов представлено одним семейством — ОСТ (*organic cation transporters*). ОАТ, ОАТР, ОСТ обнаруживаются в печени, почках, головном мозге и кишечнике, где они играют важную роль во всасывании, распределении и, самое главное, в выведении ЛС.

Транспортеры органических анионов (ОАТ)

ОАТ экспрессируются в печени, тонкой кишке, проксимальных почечных канальцах, ГЭБ. ОАТ осуществляют захват органических анионов внутрь клеток из крови через базальную мембрану в обмен на анионы карбоновых кислот (главным образом, α -КГ). Высокая концентрация карбоновых кислот поддерживается за счет специфического $\text{Na}^+/\text{RCOO}^-$ -переносчика, который, в свою очередь, запускается при определенном градиенте ионов натрия, создаваемым Na/K -АТФазой. Субстратами ОАТ являются антибиотики тетрациклинового и цефалоспоринового рядов, а также β -лактамы.

Транспортеры отрицательно заряженных полипептидов (ОАТР)

ОАТР — это надсемейство мембранных транспортных белков, осуществляющих независимый от концентрации Na^+ транспорт широ-

кого спектра амфифильных органических соединений. ОАТР были обнаружены в клетках легких, тонкой кишки, печени, проксимальных канальцах почек, плаценте, а также в ГЭБ. Изоформы ОАТР транспортирует широкий спектр соединений, таких как желчные кислоты, конъюгаты с сульфатом и глюкуроновой кислотой, тиреоидные гормоны, пептиды, а также ЛС — метотрексат, иматиниб, паклитаксел, доксорубин, доцетаксел, статины, сердечные гликозиды, рифампицин. Большое значение имеет генетический полиморфизм ОАТР. Наиболее распространенными клинически значимыми гаплотипами являются с.388G—с.521T (*1B), с.388A—с.521C (*5), с.388G—с.521C (*15). Показано, что наличие этих полиморфизмов считаются причиной токсического действия статинов.

Транспортеры органических катионов (ОСТ)

ОСТ переносят относительно гидрофильные, низкомолекулярные органические катионы путем пассивной диффузии, также существуют субстраты, обладающие высокой липофильностью. Среди ЛС, субстратами этих транспортеров являются некоторые противоопухолевые препараты — иматиниб, метотрексат и др. Последние исследования показали, что полиморфизм изоформы ОСТ1, для которого обнаружено 6 значимых полиморфизмов, может быть ключевым фактором, определяющим эффект катионных лекарств, в частности метформина.

Как и в случае с гликопротеином-Р, на активность транспортеров органических анионов и катионов могут влиять следующие факторы:

- применение ЛС, относящихся к индукторам или ингибиторам транспортеров органических анионов и катионов (см. приложение 1.2 и гл. 5);
- применение фитопрепаратов и продуктов питания, компоненты которых могут выступать индукторами или ингибиторами транспортеров органических анионов и катионов (см. гл. 5);
- генетический полиморфизм транспортеров органических анионов и катионов: носительство генотипов по определенным полиморфным маркерам генов, кодирующих транспортеры органических анионов и катионов, может изменять фармакокинетику ЛС — субстратов данных транспортеров.

1.2. Всасывание лекарственных средств

Всасывание (абсорбция) — процесс поступления ЛС из места введения в кровеносную и (или) лимфатическую систему. Всасывание

зависит от пути введения, растворимости ЛС в тканях в месте его введения, кровотока в этих тканях, лекарственной формы и физико-химических свойств ЛС. Путь введения влияет на скорость развития эффекта, его выраженность и продолжительность, а в отдельных случаях — и на характер действия ЛС. Всасывание при приеме внутрь и при парентеральном пути введения ЛС различно. Естественно, что при внутривенном и внутриартериальном введении о всасывании говорить не приходится — ЛС сразу и полностью попадает в кровоток.

Всасывание лекарственных средств при приеме внутрь

Самый распространенный путь введения ЛС, считающийся наиболее доступным, удобным и простым, — через рот (*per os*).

Различают несколько механизмов абсорбции (рис. 1.2): пассивная диффузия, облегченная диффузия, активный транспорт, фильтрация через поры, пиноцитоз и фагоцитоз.

При всасывании ЛС обычно преобладает один из перечисленных механизмов, в зависимости от пути введения и физико-химических свойств ЛС. Так, в ротовой полости, желудке, ободочной и прямой кишке, а так-

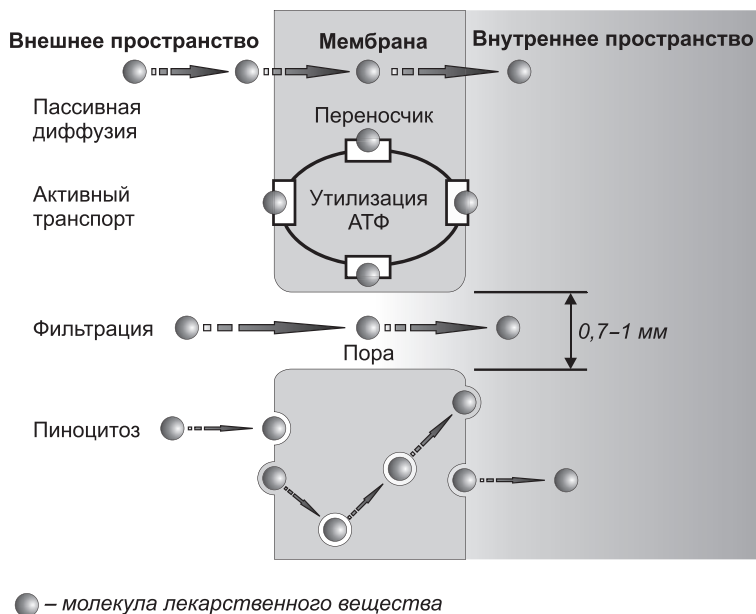


Рис. 1.2. Механизмы всасывания лекарственных средств при приеме внутрь

же с поверхности кожи всасывание ЛС происходит в основном путем пассивной диффузии и в меньшей степени — фильтрации.

Пассивная диффузия

Среди процессов всасывания роль пассивной диффузии наиболее существенна. Для нее не требуется затрат энергии, и объем всосавшегося вещества прямо пропорционален градиенту концентрации и коэффициенту распределения ЛС в средах «липиды—вода». Жирорастворимые ЛС всасываются быстрее, чем водорастворимые, и между двумя ЛС сходного химического состава конкуренции за всасывание не будет. Вначале ЛС должно поступить в водный раствор на поверхности клеточной мембраны, затем раствориться в липидном слое мембраны и, наконец, перейти в водную фазу по другую сторону мембраны. Всасывание ЛС зависит от физико-химических свойств вещества, в особенности от степени его ионизации в просвете желудочно-кишечного тракта (ЖКТ). Диффузии подвергаются электролиты, находящиеся в недиссоциированном состоянии. Растворимость и степень ионизации ЛС определяются рН желудка и двенадцатиперстной кишки. Показано, что при снижении рН лучше всасываются слабые кислоты, так как в кислой среде они находятся в менее ионизированной форме. Напротив, повышение рН (как, например, при ахлоргидрии) облегчает всасывание слабых оснований и задерживает всасывание слабых кислот.

Ионизированные формы ЛС обладают несущественной растворимостью в липидах, поэтому теоретически кислоты должны лучше всасываться в желудке, при низком значении рН (тогда они находятся в менее ионизированном состоянии), чем в кишечнике, при более высоком значении рН. Однако короткий срок пребывания ЛС в желудке и ограниченная, по сравнению с кишечником, площадь поверхности сводят на нет значение фактора кислотности.

Стоит заметить, что ЛС, абсорбирующиеся путем пассивной диффузии, хорошо всасываются не только в тонкой, но также и в толстой и прямой кишке. Этот факт служит основой для разработки многих ЛС с замедленным выделением действующего вещества и ЛС для ректального применения.

Облегченная диффузия

Облегченная диффузия осуществляется за счет специфического переносчика, способного соединяться с молекулой лекарственного вещества на одной поверхности мембраны с образованием нестойкого комплекса.

Далее происходит простая диффузия этого комплекса через мембрану, после чего он распадается, и лекарственное вещество оказывается перенесенным в клетку. Один из видов облегченной диффузии — **обменная диффузия**, при которой переносчик после распада комплекса с лекарственным средством присоединяет другое вещество, находящееся в клетке, и транспортирует его наружу. С помощью облегченной диффузии могут абсорбироваться вещества, плохо проникающие через мембраны с помощью пассивной диффузии вследствие высокой степени ионизации или высокой гидрофильности. Для облегченной диффузии характерно:

- **уравновешение концентраций вещества внутри и снаружи клетки**, но перенос совершается быстрее, чем при пассивной диффузии;
- **способность переносчика к насыщению**, даже когда градиент концентрации благоприятствует диффузии;
- **высокая химическая специфичность переносчика** даже в случае наличия стереоизомерии;
- **возможность ингибирования переносчика веществами, структурно напоминающими субстрат**;
- **отсутствие потребления энергии** макроэргических соединений при транспорте.

Активный транспорт

Термин «активный транспорт» подразумевает энергетические затраты для перемещения ЛС через клеточную мембрану, часто против градиента концентрации. Этот механизм высокоспецифичен, он обуславливает перенос таких природных веществ, как аминокислоты, сахара и некоторые витамины. Активный транспорт включается в процесс всасывания ЛС, структурно сходных с природными веществами. Он обеспечивает всасывание гидрофильных полярных молекул, ряда неорганических ионов, пиримидинов. Так, например, метилдопа, леводопа всасываются путем активного транспорта с участием переносчиков аминокислот. В настоящее время хорошо изучено всасывание в кишечнике по механизму активного транспорта ЛС, в химической структуре которых имеются аминокислотные остатки. Всасывание данных ЛС [ингибиторы ангиотензинпревращающего фермента (АПФ), валацикловир] происходит за счет работы транспортеров олигопептидов РЕРТ1 и РЕРТ2 (табл. 1.3), что обеспечивает высокую биодоступность ЛС. Некоторые препараты были специально разработаны так, чтобы они служили субстратами РЕРТ1, в частности валацикловир, который получен путем присоединения к молекуле ацикловира молекулы валина, что увеличило биодоступность с 20 до 54%. Степень вса-

сывания активно транспортированных ЛС зависит от введенной дозы, потому что в процесс вовлекаются механизмы, связанные с феноменом насыщения переносчиков.

Таблица 1.3. Локализация, функция и субстраты транспортеров олигопептидов

Транспортер олигопептидов	Локализация	Функция	ЛС-субстраты
РЕРТ1 (транспортер 1 олигопептидов)	Апикальная мембрана энтероцитов	Всасывание ди- и трипептидов, глицилсаркозина	β -Лактамные антибиотики, ингибиторы АПФ (каптоприл), валацикловир, валганцикловир
РЕРТ2 (транспортер 2 олигопептидов)	Апикальная мембрана эпителиоцитов проксимальных почечных канальцев	Активная секреция ди- и трипептидов, глицилсаркозина	Цефалексин, ингибиторы АПФ (эналаприл, хинаприл), валацикловир

Фильтрация через поры

В течение долгого времени считалось, что поры между клетками так малы, что путем фильтрации через поры могут быть абсорбированы только ЛС с молекулярной массой менее 100 Да, однако результаты последних исследований позволяют предположить, что данный путь всасывания достаточно распространен. Пользующиеся этим путем ЛС часто характеризуются так называемым «окном всасывания» в тонкой кишке. В этот период скорость всасывания ЛС резко падает, что ведет к его неполному всасыванию. Примерами таких ЛС являются фуросемид и атенолол; их нельзя выпускать в виде форм с замедленным высвобождением.

Пиноцитоз и фагоцитоз

Пиноцитоз и фагоцитоз — это протекающие с потреблением энергии процессы, обеспечивающие попадание в клетку более крупных частиц, чем способные проходить через поры мембран благодаря фильтрации. При пиноцитозе мембрана сначала подвергается инвагинации (образуется изгиб, впячивание), которое затем преобразуется в пузырьки. Таким образом через мембрану проникают молекулы, размер которых слишком велик, чтобы они могли диффундировать обычным путем (белки, гормоны, ферменты, витамин B_{12} и др.). За счет фагоцитоза, обладающего известным сходством с пиноцитозом, происходит перемещение еще более крупных нерастворимых в воде частиц.

Факторы, влияющие на всасывание лекарственных средств из желудочно-кишечного тракта

- Форма и характеристики ЛС:
 - время расщепления таблетки/капсулы;
 - время растворения;
 - присутствие эксципиентов (высушивающих веществ) в таблетке или капсуле;
 - стабильность в ЖКТ;
 - физико-химические свойства ЛС (липофильность, гидрофильность, рКа).
- Характеристики пациента:
 - pH просвета ЖКТ;
 - скорость опорожнения желудка;
 - время прохождения по тонкой кишке;
 - площадь абсорбирующей поверхности ЖКТ;
 - наличие заболеваний ЖКТ;
 - кровоток брыжеечных сосудов;
 - активность ферментов.
- Присутствие в ЖКТ других веществ:
 - взаимодействие с другими ЛС, ионами;
 - взаимодействие с пищей.
- Фармакокинетические характеристики ЛС:
 - метаболизм в стенке кишечника;
 - метаболизм под действием кишечной микрофлоры.

Формы выпуска ЛС могут решающим образом влиять на его растворимость и на дальнейшее всасывание. Присутствие эксципиентов, считавшихся инертными, также может изменить всасывание ЛС. Бентонит, компонент некоторых гранулированных форм аminosалициловой кислоты (ПАСК[•]), способствует значительному снижению всасывания рифампицина при одновременном приеме. Причиной этого считают адсорбцию рифампицина на бентоните.

Скорость попадания ЛС в тонкую кишку, где происходит всасывание большинства ЛС, определяется скоростью опорожнения желудка и перистальтикой. Обычно факторы, замедляющие опорожнение желудка, способствуют снижению скорости всасывания большинства ЛС, и наоборот. Однако для некоторых ЛС, например плохо растворимых, неравномерно всасывающихся или усваиваемых в ЖКТ, степень всасывания может увеличиться при замедлении опорожнения желудка или перистальтики тонкой кишки.

Нарушение всасывания некоторых ЛС может быть результатом **синдрома недостаточности всасывания**, обусловленного расстройством транспортных механизмов, включая обменные процессы. При этом в слизистой оболочке тонкой кишки ухудшается всасывание одного или нескольких питательных веществ. Выделяют *первичный* (наследственно обусловленный) и *вторичный* (приобретенный) синдром нарушенного всасывания.

Влияние патологии ЖКТ на всасывание ЛС приведено в табл. 1.4.

Таблица 1.4. Влияние патологии желудочно-кишечного тракта на всасывание лекарственных средств

Усиление всасывания	Патология	Ослабление всасывания
Ацетилсалициловая кислота	Ахлоргидрия	Феноксиметилпенициллин, тетрациклин, цианокобаламин (Витамин В ₁₂ *)
Цефалексин, этанол, леводопа, феноксиметилпенициллин	Постгастроэктоми-ческий синдром	Этамбутол, этионамид, фолиевая кислота, препараты железа, хинидин®
Ацетилсалициловая кислота, цефалексин, эритромицин, этинилэстрадиол, метилдопа, пропранолол, изопреналин	Целиакия	Парацетамол (Ацетамино-фен*), рифампицин
Эритромицин, пропранолол	Болезнь Крона, стеноз привратника	Кишечно-растворимые лекарственные формы ацетилсалициловой кислоты
	Панкреатит, стеаторея и синдром мальабсорбции	Цианокобаламин (Витамин В ₁₂ *), феноксиметилпенициллин, дигоксин, жирорастворимые витамины

На всасывание ЛС могут влиять другие ЛС, а также пищевые продукты (см. гл. 5).

Влияние лекарственных средств на всасывание нутриентов

Многие ЛС могут изменять всасывание нутриентов (белков, жиров, углеводов, витаминов, микроэлементов и др.). Длительное применение подобных ЛС способно приводить к дефициту тех или иных нутриентов (табл. 1.5).

Существуют ЛС, уменьшающие всасывание углеводов, к ним относятся бигуаниды и акарбоза. Бигуаниды также усиливают утилизацию глюкозы в периферических тканях, уменьшают глюконеогенез, снижают

Таблица 1.5. Влияние лекарственных средств на нутритивный статус

Лекарственное средство	Характер нарушения нутритивного статуса	Механизм нарушения нутритивного статуса
Антациды	Дефицит железа	Защелачивание содержимого желудка приводит к угнетению перехода двухвалентного железа в трехвалентное, которое способно всасываться в более полном объеме
	Дефицит витамина В ₁	Защелачивание содержимого желудка приводит к разрушению витамина В ₁
Цитостатики	Дефицит белков, макро- и микроэлементов	Могут вызывать рвоту. Приводят к повреждению слизистой оболочки кишечника и синдрому мальабсорбции
Фенитоин, фенобарбитал	Дефицит витамина D	Нет данных
	Дефицит витамина К	
	Дефицит фолиевой кислоты	
Антибиотики	Дефицит витамина К	Антибактериальное действие на нормальную микрофлору, синтезирующую витамин К
Ионообменные смолы (колестирамин и др.)	Дефицит витамина А	Ионообменные смолы сорбируют витамины и нарушают их всасывание
	Дефицит витамина D	
	Дефицит витамина Е	
	Дефицит витамина К	
	Дефицит витамина В ₁₂	
Дефицит фолиевой кислоты		
Блокаторы Н ₂ -гистаминовых рецепторов	Дефицит железа	Защелачивание содержимого желудка приводит к угнетению перехода двухвалентного железа в трехвалентное, которое способно всасываться в более полном объеме

повышенное содержание инсулина у больных сахарным диабетом 2-го типа и страдающих ожирением. Акарбоза — это группа ингибиторов α -глюкозидаз, она снижает абсорбцию большинства углеводов, таких, как крахмал (60% всех углеводов, поступающих с пищей), декстрины, мальтоза и сахароза. Структурно акарбоза представляет собой

аналог олигосахаридов (псевдотетросахарид), обладающий высокой афинностью (более чем в 1000 раз) к моно- и дисахаридам кишечника. Конкурентное угнетение α -глюкозидаз снижает постпрандиальное повышение глюкозы в крови, замедляются процессы ферментирования и всасывания углеводов по всему кишечнику, в то время как само ЛС не всасывается. Абсорбцию глюкозы снижают также сердечные гликозиды, поскольку они транспортируются тем же путем, что и активно резорбируемые сахара.

Существует ЛС, уменьшающее всасывание жиров путем ингибирования желудочно-кишечных липаз, — орлистат. Механизм его действия заключается в образовании ковалентной связи с активным сериновым участком желудочной и панкреатической липаз в просвете желудка и тонкой кишки. Фермент теряет способность расщеплять жиры, поступающие с пищей в виде триглицеридов, вследствие чего уменьшается всасывание свободных жирных кислот и моноглицеридов. Данное ЛС практически не попадает в системный кровоток.

Пероральные системы доставки лекарственных средств с контролируемой скоростью высвобождения

Хотя назначение *per os* относится к наиболее распространенному способу приема ЛС, в ряде случаев стандартные формы выпуска могут вызывать определенные проблемы. ЛС могут иметь очень короткий $T_{1/2}$, и тогда для поддержания устойчивой концентрации его необходимо принимать очень часто (например, прокаинамид). В другом случае высокая C_{\max} ЛС в плазме крови, вызванная быстрым высвобождением активного вещества из препарата, принятого внутрь, может вызвать побочные эффекты (например, индометацин, карбамазепин). Основной подход к решению этих проблем заключается в разработке разнообразных лекарственных форм с замедленным высвобождением для снижения скорости всасывания.

Действие некоторых из имеющихся систем контролируемого высвобождения ЛС зависит от осмоса (рис. 1.3).

Основа действия этой системы — полупроницаемая мембрана, окружающая осмотически активную сердцевину ЛС. В каждой капсуле с помощью лазерных технологий очень точно просверлено по одному отверстию. После проглатывания капсулы/устройства вода из тонкой кишки поступает в ядро капсулы через полупроницаемую мембрану, растворяя ЛС на поверхности ядра. Таким образом, внутри устройства поддерживается стабильное осмотическое давление,

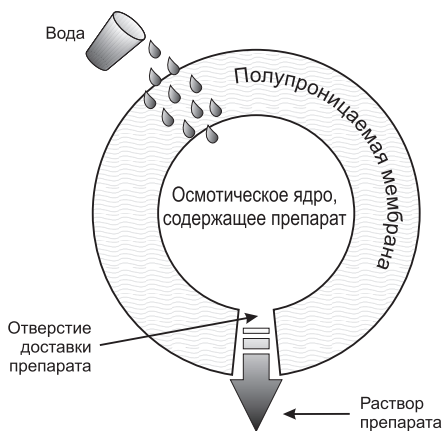


Рис. 1.3. Схематическое изображение типичной осмотической системы доставки лекарственного средства (в разрезе)

выталкивающее через отверстие раствор ЛС наружу. Скорость доставки ЛС регулируется главным образом размером отверстия в устройстве. Скорость высвобождения будет оставаться постоянной до тех пор, пока содержимое капсулы/устройства полностью не растворится, а затем все увеличивающееся разбавление вызовет постепенное снижение скорости доставки ЛС. Такая система впервые получила широкое распространение для индометацина, а впоследствии с ее помощью стали применять β -адреноблокаторы.

Разработан целый ряд различных систем контролируемого высвобождения ЛС. У этих систем две основные цели:

- **доставить пациенту необходимое количество ЛС**, не подвергая его действию концентраций ниже или выше терапевтических;
- **обеспечить хороший контроль лекарственного воздействия** без вытекающих из этого дополнительных расходов.

Разработаны системы контролируемого высвобождения гормональных контрацептивов, которые, будучи имплантированы под кожу с помощью обычной иглы, способны доставлять ЛС на необходимой скорости в течение нескольких лет.

Местное всасывание лекарственных средств из полости рта и носа

В настоящее время увеличивается частота использования доставки ЛС с терапевтическими целями в область полости рта или носа. Хотя этот способ назначения имеет большое количество потенциальных преимуществ, есть и некоторые неудобства. Буккальное и сублингвальное введение способствуют быстрому всасыванию ЛС и позволяют избежать эффекта первого прохождения, который наступает при всасывании из тонкой кишки. Недостатки такого способа введения включают неприятный вкус ЛС и необходимость держать его во рту, не разжевывая и не проглатывая. Этим способом традиционно применяют

нитраты, однако в последнее время его все чаще используют для приема и других ЛС (каптоприл, пентазоцин и др.). Сублингвальный прием бупренорфина и морфина способствует более быстрому облегчению боли, чем применение в соответствующих дозах внутрь.

Интраназальный путь доставки ЛС условно используют для введения некоторых пептидов, таких, как десмопрессин, гонадотропин-рилизинг-фактор и его аналоги. Хотя всасывается менее 1% дозы, такой метод доставки до сих пор считается эффективным. Кроме того, он позволяет избежать проблем с приверженностью к лечению, встречающихся при инъекционном способе введения. Интраназально применяют и другие пептиды, например кальцитонин и соматотропин (соматотропин-рилизинг-фактор), а в настоящее время проводятся испытания интраназальных форм пропранолола и контрацептивных гормонов. Многие пептиды всасываются лучше из полости носа, если в состав ЛС включены «промоторы». Эти вещества могут изменять свойства мукозного слоя слизистой оболочки полости носа или ослаблять тесные межклеточные связи эпителия.

Всасывание лекарственных средств при введении в прямую кишку

Ректальный способ введения ЛС может быть выбран для того, чтобы избежать раздражения слизистой оболочки желудка. Всасывание из прямой кишки происходит теми же способами, что и в других отделах ЖКТ. Площадь поверхности слизистой оболочки меньше, и поэтому обычно всасывание не столь быстрое и полное, как при приеме внутрь. Назначение *per rectum* представляет собой хорошую альтернативу парентеральному введению ЛС при наличии тошноты или рвоты.

Применяя ЛС *per rectum*, можно частично избежать эффекта первого прохождения через печень, обеспечив более высокую биодоступность (по сравнению с приемом внутрь) таких ЛС, как метопролол, метоклопрамид и морфин. Нижние и средние ректальные вены непосредственно впадают в нижнюю полую вену, поэтому кровь попадает в системный кровоток, минуя печень. На ректальное всасывание ЛС влияют те же факторы, что и при приеме их внутрь. Липофильные ЛС (барбитураты, бензодиазепины) идеальны для ректального применения, так как находятся в основном в неионизированной форме и легко проникают через клеточную мембрану. Ректальное введение тиопентала натрия или диазепама может применяться для быстрой анестезии при невозможности внутривенных инфузий или при наличии судорожного приступа.

Всасывание лекарственных средств при ингаляционном введении

Многие ЛС хорошо всасываются из легких путем пассивной диффузии. В особенности это относится к вдыханию газообразных средств для общего наркоза, но также и к ЛС в виде аэрозолей или ингаляций.

Большинство ЛС, выпускаемые в виде аэрозолей для прямого проникновения в легкие (β_2 -адреномиметики, ингаляционные глюкокортикостероиды и др.), всасываются именно путем пассивной диффузии. Чем меньше размер частицы, тем вероятнее, что ЛС хорошо абсорбируется. Частицы размером более 20 мкм могут откладываться в эпителии бронхиол, и впоследствии дыхательные реснички могут проталкивать частицы вещества обратно в гортань, после чего они проглатываются. Частицы размером 2 мкм способны достичь самых мелких бронхиол.

Всасывание лекарственных средств при внутримышечном введении

ЛС можно вводить парентеральным путем по следующим причинам:

- в связи с тем, что они **разрушаются в кислой среде желудка** (бензилпенициллин);
- в связи с тем, что они **подвергаются активному метаболизму при первом прохождении через печень** (лидокаин);
- **для обеспечения быстрого начала действия ЛС.**

К парентеральным путям введения относятся **подкожный, внутримышечный, внутривенный** и некоторые другие. При внутримышечном введении препарата обеспечивается относительно быстрое наступление эффекта (10–30 мин).

Хотя растворимость в липидах способствует всасыванию ЛС при их внутримышечном введении, главным фактором, определяющим скорость и полноту всасывания ЛС, служит растворимость в воде. ЛС должны быть достаточно водорастворимыми при физиологическом значении рН организма, чтобы находиться в растворенном виде в интерстициальной жидкости мышечной ткани до того как произойдет его всасывание. Липофильность ЛС способствует его диффузии в капилляры. Водорастворимость ЛС может снижаться при физиологических значениях рН за счет преципитации в месте инъекции. Плохо растворимые в воде ЛС (диазепам) или растворимые в воде только при нефизиологических значениях рН (фенитоин, хлордиазепоксид) скорее всего после внутримышечного введения будут обладать низкой биодоступностью. Такие ЛС оседают в месте введения, в то время как безводный растворитель либо постепенно уходит из места введения, либо

происходит его промежуточное преобразование (буферизация). Всасывание фенитоина и дигоксина может быть очень медленным и непостоянным, поэтому внутримышечные инъекции не представляются надежным средством введения этих ЛС, и такой путь следует избегать. Хлордиазепоксид и диазепам после внутримышечного введения всасываются медленно, а диазепам может абсорбироваться не полностью. Более быстрый и надежный эффект от этих ЛС может быть достигнут при их назначении внутрь или внутривенном введении. В то же время фенобарбитал и бензилпенициллин хорошо всасываются при внутримышечном введении. Оба ЛС представляют собой слабые кислоты, и они не образуют преципитатов в месте инъекции.

Внутримышечно можно вводить ЛС, оказывающие умеренное раздражающее действие, а также депо-препараты. Объем вводимого вещества не должен превышать 10 мл. Внутримышечный путь введения ЛС в малорастворимой форме (в масле или других основах) применяют для пролонгирования фармакотерапевтического эффекта.

На всасывание ЛС после внутримышечной инъекции также сказывается влияние локального кровотока. Например, кровоснабжение скелетных мышц может быть снижено из-за уменьшения сердечного выброса при сердечной недостаточности или вследствие респираторного дистресс-синдрома. Например, морфин может всасываться медленнее при внутримышечном введении во время острого инфаркта миокарда. Различная скорость всасывания также может быть объяснена разницей в кровоснабжении отдельных мышечных групп. Так, всасывание лидокаина при его введении в дельтовидную мышцу происходит быстрее, чем при его введении в латеральную широкую мышцу спины или большую ягодичную мышцу.

Внутримышечный путь введения ЛС может стать причиной таких осложнений, как местная болезненность и постинъекционные абсцессы. Следует избегать инъекций вблизи нервных стволов, так как раздражающие вещества могут повреждать нервные волокна, в результате чего появляются сильные боли, а иногда парез мышц. Фармакокинетика ЛС может измениться при случайном попадании иглы в сосуд, а в некоторых случаях (масляные растворы) такая оплошность может быть крайне опасной.

Всасывание лекарственных средств при трансдермальном введении

Большинство ЛС всасываются через кожу лишь до некоторой степени, и этот процесс увеличивается, если поверхность кожи закрыть

полиэтиленом. У человека на всасывание ЛС через кожу влияет множество факторов. Например, очень сказываются толщина кожи и ее регулярный контакт с атмосферным воздухом. Чрескожное всасывание обратно пропорционально толщине зернистого слоя и прямо пропорционально гидрофильности кожи. Вообще всасывание ЛС происходит лучше либо через тонкую кожу (например, за ушной раковиной), либо через ее участки, которые находятся в контакте с окружающей средой не постоянно. Существуют также немаловажные расовые отличия состава кожи и реакции разных типов кожи на различные химические стимулы. ЛС несколько лучше всасываются через кожу европеоидов, чем негроидов, хотя этот факт имеет сомнительное клиническое значение. Считается, что ЛС лучше всасываются через поврежденный кожный покров, однако это не всегда так.

ЛС могут использоваться в виде трансдермальных форм как для однократного применения, так и для длительного лечения.

Преимущества трансдермальной доставки ЛС по сравнению с их привычным приемом внутрь:

- избежание эффекта первого прохождения через печень или ЖКТ;
- избежание резких пиков и падений концентрации ЛС в плазме крови во времени;
- возможность быстрого прерывания поступления ЛС;
- уменьшение индивидуальной вариабельности всасывания, наблюдаемой обычно при приеме внутрь;
- длительная продолжительность действия.

Примером трансдермальной лекарственной формы для однократного применения служит скополамин, который был первым среди подобных лекарственных форм и успешно применялся в лечении как морской болезни, так и послеоперационной тошноты. Другими примерами ЛС для однократного применения являются азатидин[®] и фентанил.

В настоящее время существует большое количество ЛС, использующихся для длительного трансдермального воздействия, среди них клонидин, эстрадиол, нитроглицерин, тимолол, никотин и тестостерон. Развитие системы контроля скорости высвобождения способствовало прогрессу этого способа применения. Типичный пример строения трансдермальной системы показан на рис. 1.4.

Используемые в настоящее время системы в большинстве своем достаточно эффективны, однако не решают всех проблем, связанных с лечением. Так, при применении трансдермальной формы нитроглицерина существует вероятность развития толерантности, с которой

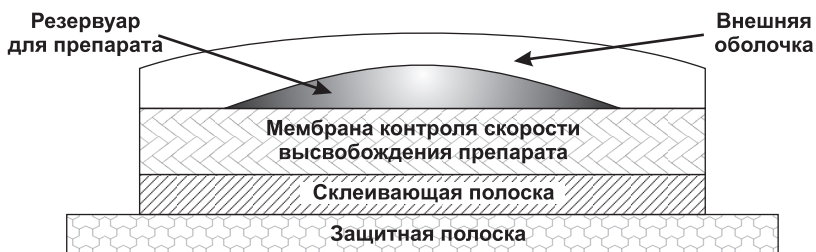


Рис. 1.4. Схематическое изображение типичной трансдермальной системы доставки лекарственного вещества (в разрезе)

можно справиться лишь путем ежедневного снятия системы с кожи на определенный период времени.

Всасывание лекарственных средств через конъюнктиву

Конъюнктивa функционирует в качестве специализированной покровной ткани, поэтому через нее, как и через кожу, могут проникать ЛС, предназначенные для локального и системного действия. Уже достигнуты определенные успехи при использовании применяемой местно формы пилокарпина с замедленным высвобождением с коммерческим названием «*Ocusert*».

Всасывание лекарственных средств при альтернативных способах введения

В настоящее время активно изучаются другие способы доставки ЛС к месту их действия. В течение последних 10 лет исследуется применение моноклональных антител и липосом, однако прогресс в данном случае идет не так быстро, как можно было бы того желать.

Липосомы способны переносить широкий спектр ЛС к месту их действия, и в ходе такой доставки риск возникновения НЛР снижен. В настоящее время проходят исследования липосомные формы таких ЛС, как амфотерицин В, доксорубицин и гентамицин. В последнем десятилетии технологии обеспечения захвата ЛС и поддержания стабильности липосом были значительно усовершенствованы, и скорее уже в ближайшем будущем. мы приобретут большое клиническое значение уже в ближайшем будущем.

1.3. Распределение лекарственных средств в организме

Преобладающее большинство ЛС распределяется в организме неравномерно. Одни проходят через эндотелий капилляров и не способны

проникать через другие мембраны, поэтому распределяются только в межклеточной жидкости. Другие свободно проходят через мембраны и распределяются по всему организму. С точки зрения клинической фармакологии основной результат процессов распределения — попадание ЛС в место своего действия (в биофазу), где оно связывается со специфическими активными центрами, определяя эффект ЛС. Чтобы достичь биофазы, небольшим молекулам ЛС достаточно обладать способностью взаимодействовать с водой окружающей среды. Для более крупных молекул основное условие абсорбции и распределения в тканях — растворимость в липидах.

Нерастворимые в воде и липидах молекулы могут быть усвоены лишь тогда, когда они способны проходить внутрь клетки через поры клеточных мембран либо посредством транспортных систем. Содержание ЛС в той или иной ткани в произвольный момент времени определяется алгебраической суммой потоков вещества из крови в ткань и из ткани в кровь. Поток ЛС из крови в ткань может составлять любую часть от общего его количества в приносящей артериальной крови, в зависимости от соотношения скоростей поступления вещества с кровью и его диффузии в тканевые клетки. Если ЛС не проникают в ткань, то соответствующая доля общего потока вещества, поступающего в клетки, равна нулю. Если же потенциально возможная скорость поступления ЛС в клетку выше скорости потока крови через данную ткань, то реальный поток ЛС в ткань равен скорости потока крови через нее. Таким образом, распределение зависит от того, что служит лимитирующим фактором — клеточный транспорт или приток ЛС с кровью, — и определяется величиной фракции несвязанного ЛС с белками крови.

В месте действия молекулы ЛС могут включаться в различные кинетические процессы:

- связываться со специфическими рецепторами, что и определяет клинический эффект данного ЛС;
- связываться с неспецифическими, неактивными участками, обычно с белками тканей;
- оставаться в свободной растворенной форме;
- возвращаться в плазму крови в неизмененном виде;
- подвергаться биотрансформации;
- выделяться в неизмененном виде.

Что касается движения ЛС из клеток во внешнюю среду, то и в данном случае любые факторы, увеличивающие градиент концентрации между внутри- и внеклеточной средой, ускоряют снижение внутри-