

Лекция № 7.

Распределение лекарственных средств в организме.

Биологические барьеры. Депонирование.

Абсорбируясь, вещества попадают в кровь, а затем проникают в органы и ткани. Большинство лекарственных веществ распределяются неравномерно.

Существенное влияние на характер распределения веществ оказывают биологические барьеры. Это стенка капилляров, клеточные мембраны, гематоэнцефалический и плацентарный барьеры.

Через стенку капилляров большинство лекарственных веществ проходит легко. Исключение составляют белки плазмы и их комплексы с препаратами.

Значительно затруднено прохождение многих веществ через гематоэнцефалический барьер. Это связано с особенностями строения капилляров мозга: их эндотелий не имеет пор, через которые в обычных капиллярах проходят многие вещества. В капиллярах мозга почти отсутствует пиноцитоз. Определенное значение имеют и глиальные элементы (астроглия), выстилающие наружную поверхность эндотелия и играющие роль дополнительной липидной мембраны. Через гематоэнцефалический барьер плохо проходят полярные соединения. Липофильные молекулы проходят в ткань мозга легко. В основном вещества проникают через гематоэнцефалический барьер путем диффузии, а некоторые - за счет активного транспорта.

Имеются отдельные небольшие участки головного мозга, в которых гематоэнцефалический барьер практически неэффективен (эпифиз, задняя доля гипофиза). При некоторых патологических состояниях (например, при воспалении мозговых оболочек) проницаемость гематоэнцефалического барьера повышается.

Сложным биологическим барьером является и плацентарный барьер. Через

него также проходят липофильные соединения (путем диффузии). Ионизированные полярные вещества через плаценту проходят плохо.

Лекарственные вещества, циркулирующие в организме, частично связываются, образуя внеклеточные и клеточные депо. К экстрацеллюлярным депо могут быть отнесены белки плазмы, особенно альбумины. Вещества могут накапливаться в соединительной и костной ткани (тетрациклины). Некоторые препараты (акрихин) в особенно больших количествах обнаруживаются в клеточных депо. Связывание их в клетках возможно за счет белков, нуклеопротеидов, фосфолипидов. Особый интерес представляют жировые депо, так как в них могут задерживаться липофильные соединения.

Продолжительность нахождения веществ в тканевых депо варьируется в широких пределах. Очень длительно задерживаются в организме ионы тяжелых металлов.

2. Химические превращения (биотрансформация и метаболизм) лекарственных веществ в организме

В неизменном виде выделяются только высокогидрофильные ионизированные соединения. Из липофильных веществ исключение составляют средства для ингаляционного наркоза, основная часть которых в химические реакции в организме не вступает. Они выводятся легкими в том же виде, в каком были введены.

В биотрансформации лекарственных веществ принимают участие многие ферменты, из которых важнейшая роль принадлежит микросомальным ферментам печени. Они метаболизируют чужеродные для организма липофильные соединения, превращая их в более гидрофильные. Субстратной специфичности у них нет. Существенное значение имеют и

немикросомальные ферменты различной локализации, особенно в случаях биотрансформации гидрофильных веществ.

Выделяют два основных пути превращения лекарственных веществ: метаболическую трансформацию и конъюгацию. Метаболическая трансформация - это превращение веществ за счет окисления, восстановления и гидролиза. Окислению подвергаются кодеин, фенацетин, аминазин, гистамин. Окисление происходит за счет микросомальных оксидаз смешанного действия при участии НАДФ, кислорода и цитохрома Р-450.

Восстановлению подвергаются левомецетин, хлоралгидрат и нитразепам. Происходит это под воздействием систем нитро- и азидоредуктаз. Сложные эфиры (атропин, ацетилсалициловая кислота, новокаин) и амиды (новокаинамид) гидролизуются при участии эстераз, амилаз, фосфатаз и т. д.

Конъюгация - это биосинтетический процесс, сопровождающийся присоединением к лекарственному веществу или его метаболитам ряда химических группировок или молекул эндогенных соединений. Так происходит метилирование веществ (гистамин, катехоламины), их ацетилирование (сульфаниламиды), взаимодействие с глюкуроновой кислотой (морфин), сульфатами (левомецетин, фенол), глутатионом (парацетамол).

В процессах конъюгации участвуют многие ферменты: глюкуранилтрансфераза, сульфо-, метил-, глутатионил-s-трансферазы и др.

Конъюгация может быть единственным путем превращения веществ или следовать за метаболической трансформацией.

При биотрансформации вещества переходят в более полярные и более

растворимые метаболиты и конъюгаты. Это благоприятствует их дальнейшим химическим превращениям, а также способствует их выведению из организма. Известно, что почками выводятся гидрофильные соединения, тогда как липофильные в значительной степени реабсорбируются в почечных канальцах. В результате биотрансформации лекарственные вещества теряют свою биологическую активность. Таким образом, эти процессы лимитируют во времени действие веществ. При патологии печени, сопровождающейся снижением активности микросомальных ферментов, продолжительность действия ряда веществ увеличивается.

В отдельных случаях химические превращения лекарственных веществ в организме могут приводить к повышению активности образующихся соединений (имизин < дезипрамин), повышению токсичности (фенацетин < фенетидин), изменению характера действия (одним из метаболитов антидепрессанта ипразида является изониазид, обладающий противотуберкулезной активностью), а также превращению одного активного соединения в другое (кодеин частично превращается в морфин).