

# Фармакокинетика и фармакодинамика.

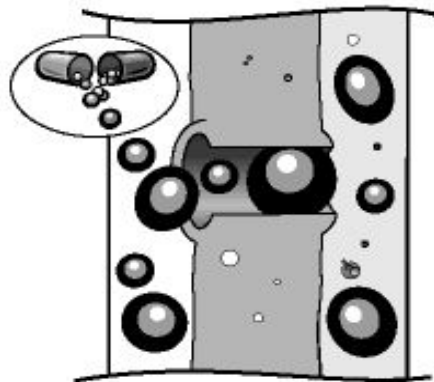
---

*Пути введения, всасывание, распределение в организме, депонирование, биотрансформация, выведение из организма. Действие лекарственных средств на организм.*

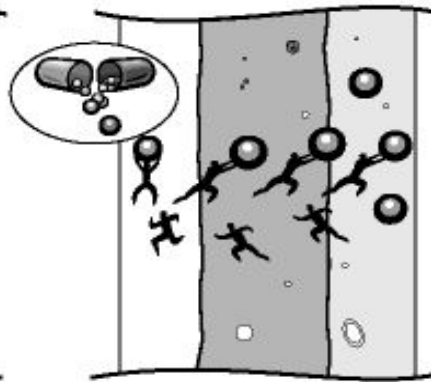
# Фармакокинетика-

- (От греч. *pharmakon* — лекарство, *kineo* — двигать.)— это раздел фармакологии о всасывании, распределении в организме, депонировании, метаболизме и выведении веществ .Таким образом, Фармакокинетика описывает действие организма на ЛС.

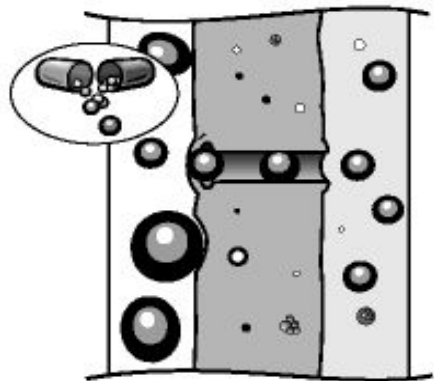
# Механизмы всасывания



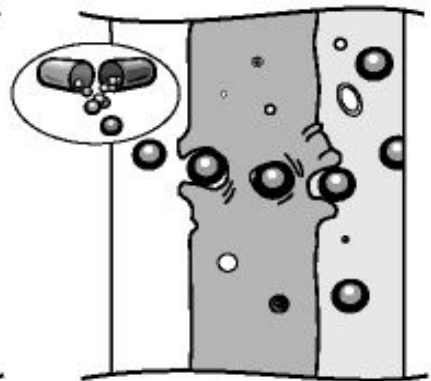
1. Диффузия








3. Активный транспорт



2. Фильтрация



4. Пиноцитоз

-  Молекула лекарственного вещества
-  Клеточная мембрана
-  Внешнее пространство клетки
-  Внутреннее пространство клетки
-  Белок-"переносчик"

Основным механизмом всасывания лекарственных средств в тонкой кишке является **пассивная диффузия** (диффузия - проникновение веществ через мембрану в любом ее месте по градиенту концентрации.) Если с одной стороны мембраны концентрация вещества выше, чем с другой стороны - вещество проникает через мембрану в сторону меньшей концентрации.

Так как мембраны состоят в основном из липидов, путем пассивной диффузии через клеточную мембрану легко проникают липофильные неполярные вещества, т.е. вещества, которые хорошо растворимы в липидах и не несут электрических зарядов.

Наоборот, гидрофильные полярные вещества (вещества, хорошо растворимые в воде и имеющие электрические заряды) путем пассивной диффузии через мембрану практически не проникают.

Выделяют ещё, так называемую, **облегченную диффузию**. В ней участвуют транспортные системы, функционирующие без затраты энергии.

В клеточной мембране имеются водные каналы (водные поры), через которые проходит вода и могут проходить растворенные в воде гидрофильные полярные вещества, если размеры их молекул не превышают диаметра каналов. Этот процесс называют **фильтрацией**.

Однако диаметр водных каналов цитоплазматической мембраны очень мал - 0,4 нм, поэтому большинство лекарственных веществ через эти каналы не проходят.

Фильтрацией называют также прохождение воды и растворенных в ней веществ *через межклеточные промежутки*. Путем фильтрации через межклеточные промежутки проходят гидрофильные полярные вещества. Степень их фильтрации зависит от величины межклеточных промежутков.

Следует обратить внимание, что в эндотелии сосудов мозга межклеточные промежутки отсутствуют и фильтрация большинства лекарственных веществ невозможна. Эндотелий сосудов мозга образует барьер, который препятствует проникновению гидрофильных полярных веществ из крови в мозг, — *гематоэнцефалический барьер*.

В некоторых областях головного мозга имеются «дефекты» гематоэнцефалического барьера, через которые возможно прохождение гидрофильных полярных веществ. Так, в *area postrema* продолговатого мозга гидрофильные полярные вещества могут проникать в триггер-зону рвотного центра.

В эндотелии сосудов периферических тканей (мышцы, подкожная клетчатка, внутренние органы) межклеточные промежутки достаточно велики и большинство гидрофильных полярных лекарственных веществ легко проходят через них путем фильтрации. При внутривенном введении эти вещества быстро проникают в ткани. При подкожном, внутримышечном введении вещества проникают из тканей в кровь и распространяются по организму.

**Активный транспорт** — транспорт лекарственных веществ через мембраны с помощью специальных транспортных систем. Такими транспортными системами обычно являются функционально активные белковые молекулы, встроенные в цитоплазматическую мембрану. Лекарственное вещество, имеющее *аффинитет* (Сродство) к транспортной системе, соединяется с местами связывания этой системы с одной стороны мембраны; затем происходит конформация белковой молекулы и вещество высвобождается с другой стороны мембраны. Активный транспорт избирателен, насыщаем, требует затрат энергии. Возможна конкуренция двух веществ за один транспортный механизм, может происходить против градиента концентрации. Чаще всего он обеспечивает всасывание гидрофильных полярных молекул, ряда неорганических ионов, **сахаров**, аминокислот,

**Пиноцитоз** – впячивания (инвагинации) клеточной мембраны, окружающие молекулы вещества и образующие вакуоли, которые проникают через клетку и высвобождают вещество с другой стороны клетки (Пузырек мигрирует по цитоплазме к противоположной стороне клетки, где путем *экзоцитоза* содержимое пузырька выводится наружу).

# Распределение лекарственного средства зависит :

- От скорости кровотока.
- От проницаемости капилляров.
- От взаимодействия с белками плазмы (альбумин).
- От строения молекулы.

***NB*** 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 – Это, так называемый **ЭФФЕКТ ПЕРВОГО ПРОХОЖДЕНИЯ**.



# Основные пути введения лекарств.

```
graph TD; A[Основные пути введения лекарств.] --> B[Энтеральный]; A --> C[Парентеральный];
```

## Энтеральный

- Через рот
- Через прямую кишку
- Сублингвально
- Трансбуккально

## Парентеральный

- Внутривенно
- Внутримышечно
- Подкожно
- Субарахноидально
- Эпидурально
- Местно
- Ингаляционно

## Энтеральные способы введения ЛС

- **Введение внутрь (Через рот (перорально))** - Универсальный способ введения. Преимущества: удобство применения (возможно самостоятельное соблюдение больным режима и схемы лечения), всасывание из тонкой кишки (большая поверхность всасывания).
- **Трансбуккальный** ( введение между десной и щекой). Преимущества: ЛС поступает непосредственно в венозный кровоток.
- **Сублингвальный** (под язык). Преимущества: ЛС поступает в верхнюю полую вену, минуя пресистемный метаболизм в печени. — всасывание начинается довольно быстро. В этом случае препараты оказывают общее действие, минуя при первом пассаже 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.
- **Ректальный.** Часто используют когда пероральное введение невозможно вследствие рвоты или потери сознания. Преимущества: приблизительно 50% ЛС всасывается из прямой кишки, минуя печень. Всасывание из прямой кишки происходит путем простой диффузии. Ректально лекарственные средства назначают в суппозиториях или в лекарственных клизмах (объем 50 мл). Если вещества оказывают раздражающее влияние, их комбинируют со слизями. Лекарственные вещества, имеющие структуру белков, жиров и полисахаридов, в толстой кишке не всасываются.

## Парентеральные способы введения ЛС:

- **Внутривенное введение** (непосредственно в кровь). Преимущество: быстрый и эффективный способ. 100% препарата попадает в кровеносное русло.
- **Внутримышечное введение**. Преимущество: более быстрое и полное всасывание, чем при пероральном введении. Риск осложнений ниже, чем при в/в введении.
- **Подкожное** (аналогично в/м)
- **Субарахноидальный** Применяют при инфекционном поражении тканей и оболочек мозга и для спинномозговой анестезии. Эффективность препаратов при таком введении значительно повышается.
- **Внутрибрюшинный** препараты вводят редко (например, антибиотики во время брюшнополостных операций).
- **Интрастернальный** путь введения (в грудину) обычно используют при технической невозможности внутривенного введения (у детей, людей старческого возраста)

### **Ингаляционное введение.**

Для газообразных и летучих соединений основным является ингаляционный путь введения. Таким же путем вводят и некоторые аэрозоли. Легкие — это обширная абсорбционная зона (90 - 100м<sup>2</sup>) получающая обильное кровоснабжение, поэтому всасывание веществ при их ингаляции происходит быстро. Выраженностью эффекта легко управлять, изменяя концентрацию вещества во вдыхаемом воздухе. Скорость всасывания зависит также от объема дыхания, активной поверхности альвеол и их проницаемости, растворимости веществ в крови и скорости тока крови.

### **Местное введение.**

Используют для лечения кожных болезней, а также при заболеваниях глаз.

### **Трансдермальное введение**

Некоторые препараты (обычно высоколипофильные) всасываются и оказывают резорбтивное действие при нанесении их на кожу (например, нитроглицерин). Трансдермальные лекарственные формы получают все большее распространение. Иногда пользуются ионофоретическим введением ионизированных веществ (с кожи или со слизистых оболочек). Их всасывание обеспечивается слабым электрическим полем.

## Распределение лекарственных средств в организме. Биологические барьеры. Депонирование.

После всасывания или непосредственного введения в кровоток начинается распределение ЛС по организму. В зависимости от способности связываться с тканями ЛС может распределяться в организме равномерно или избирательно депонироваться (накапливаться) в тех или иных органах и тканях. (Йод депонируется в щитовидной железе.)

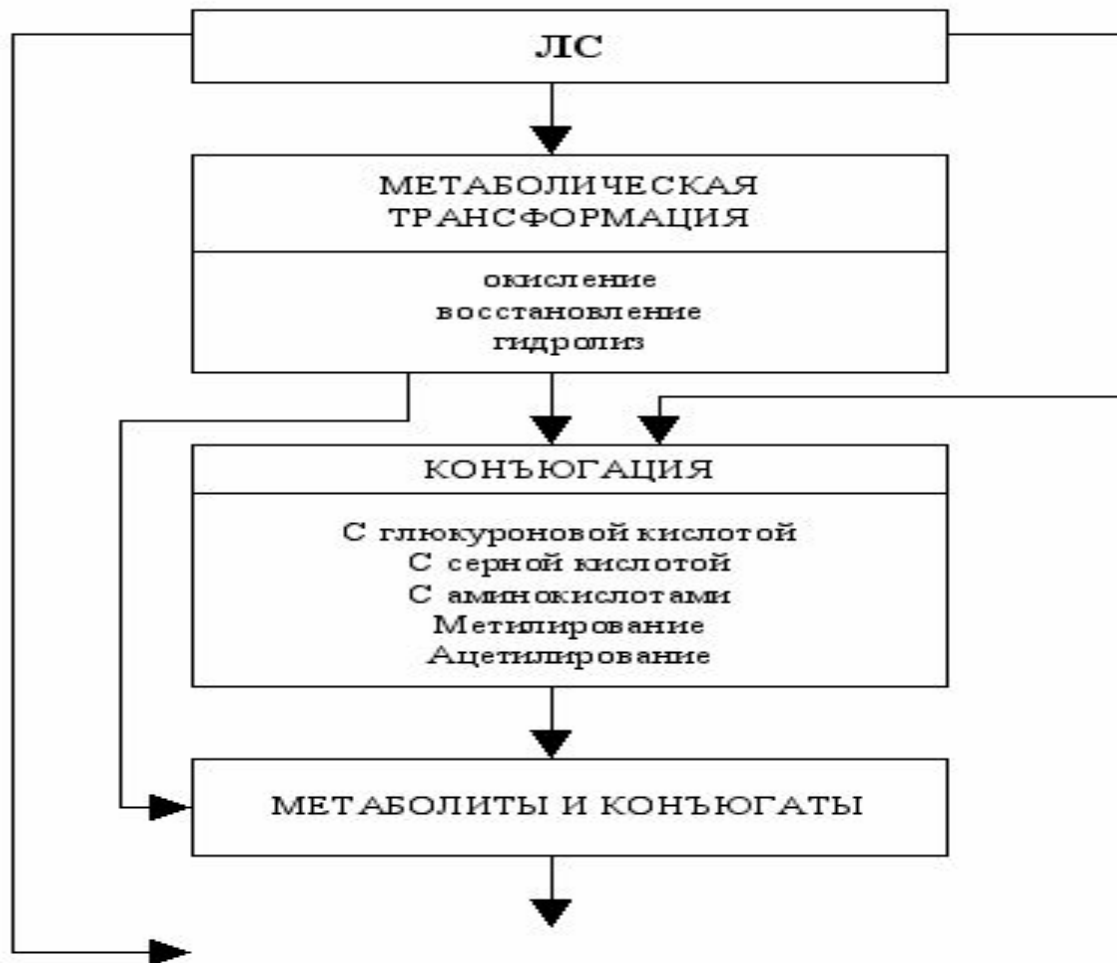
Существенное влияние на характер распределения веществ оказывают биологические барьеры, которые встречаются на пути их распространения: стенка капилляров, клеточные (плазматические) мембраны, гематоэнцефалический и плацентарный барьеры.

Через стенку капилляров, имеющую характер пористой мембраны (величина пор у человека в среднем составляет 2 нм), большинство лекарственных средств проходит довольно легко. Исключения составляют белки плазмы и их комплексы с препаратами.

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. 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.

Сложным биологическим барьером является *плацентарный барьер*. Через него проходят липофильные соединения (путем диффузии). Ионизированные полярные вещества (например, четвертичные аммониевые соли) через плаценту проникают плохо

# Биотрансформация



*На биотрансформацию ЛС  
влияют:*

- **Генетические различия .**
- **Заболевания печени .**
- **Возраст и пол.**

# *Основные пути экскреции*

- Почечный.
- С фекалиями.
- Через дыхательные пути .
- С грудным молоком.
- Через кожу.



# Фармакодинамика

- От греч. *pharmakon* — лекарство, *dynamis* — сила ) это биологические эффекты веществ, а также локализация и механизм их действия. ФД описывает действие ЛС на организм, изучает фармакологические эффекты ЛС и механизм их возникновения.

1. Действие вещества, возникающее в месте его приложения, называют **местным**.

2. Действие вещества, развивающееся после его всасывания, поступления в общий кровоток и затем в ткани, называют **резорбтивным**.

Резорбтивное действие зависит от пути введения ЛС и их способности проникать через биологические барьеры.

Рецепторы

Ионные каналы

Мишени для  
лекарственных  
средств.

Ферменты

Транспортеры  
и системы  
и гены

- Основной лечебной характеристикой лекарства, действующего резорбтивно, является доза.

**Доза** - это количество лекарственного вещества, вводимого в организм для проявления резорбтивного действия.

- Доза может быть

- РАЗОВАЯ
- СУТОЧНАЯ
- КУРСОВАЯ
- УДАРНАЯ
- МИНИМАЛЬНАЯ (пороговая)
- СРЕДНЯЯ ТЕРАПЕВТИЧЕСКАЯ
- ТОКСИЧЕСКАЯ
- ЛЕТАЛЬНАЯ



**В зависимости от  
средства  
определенным  
тканям и по  
степени  
избирательности  
выделяют  
следующие виды  
действия:**

- **избирательное действие** - лекарственное вещество действует избирательно только на один орган или систему, совсем не затрагивая другие ткани.
- **преимущественное действие** - действует на несколько органов или систем, но имеется определенное предпочтение одному из органов или тканей.
- **обшечклеточное действие** - лекарственное вещество действует в равной степени на все органы и системы, на любую живую клетку.

**По характеру  
изменения функции  
можно выделить  
следующие виды  
действия:**

- **тонизирующее** - действие лекарственного вещества начинается на фоне сниженной функции, а под действием препарата она повышается, приходя к нормальному уровню.
- **возбуждающее** - действие лекарственного вещества начинается на фоне нормальной функции и приводит к усилению функции этого органа или системы.
- **седативное (успокаивающее)** действие - лекарственный препарат снижает чрезмерно повышенную функцию и приводит к ее нормализации.
- **угнетающее действие** - лекарство начинает действовать на фоне нормальной функции и приводит к снижению ее активности.
- **паралитическое действие** - лекарство приводит к глубокому угнетению функции органа вплоть до полного прекращения

**В зависимости от  
способа возникновения  
фармакологического  
эффекта  
лекарственного  
препарата**

- **прямое действие** - результаты непосредственного влияния лекарств на тот орган, функцию которого он изменяет.
- **косвенное действие** - лекарство оказывает влияние на определенный орган, в результате чего опосредованно, косвенно изменяется и функция другого органа.
- **рефлекторное действие** - лекарственный препарат, действуя на определенные рецепторы, запускает рефлекс, изменяющий функцию органа или системы.

**В зависимости от звена патологического процесса, на который действует лекарство:**

- **этиотропная терапия** - лекарство действует непосредственно на причину, вызвавшую заболевание.
- **патогенетическая терапия** - лекарство влияет на патогенез заболевания.
- **симптоматическая терапия** - лекарство влияет на определенные симптомы заболевания, часто не оказывая решающего влияния на течение заболевания.
- **заместительная терапия** - лекарство замещает недостаток или отсутствие каких-либо эндогенных веществ.
- **профилактическая терапия** - профилактика патологических состояний, лекарственное вещество используется для



## С клинической точки зрения:

## По глубине воздействия лекарства на органы и ткани:

- **орбитальное** - действие - функция органа под действием лекарства меняется временно, восстанавливается при отмене препарата.
- **необратимое** действие - более пророчное взаимодруствие главных лекарственных средств, на которые оказывает влияние сустрда, назначая определенное лекарственное средство.
- **побочное** действие - это действие, которое проявляется периодически с желательным действием при



## **Глоссарий (внеаудиторная работа)**

- Антагонизм
- Аффинитет
- Зависимость (лекарственная)
- Канцерогенность
- Кумуляция
- Монотерапия
- Мутагенность
- Несовместимость лекарственных средств
- Полипрагмазия
- Потенцирование эффектов лекарственных средств
- Сенсбилизация
- Синергизм
- Суммирование эффектов лекарственных средств
- Тахифилаксия
- Тератогенность
- Толерантность (привыкание)

Продолжение следует

