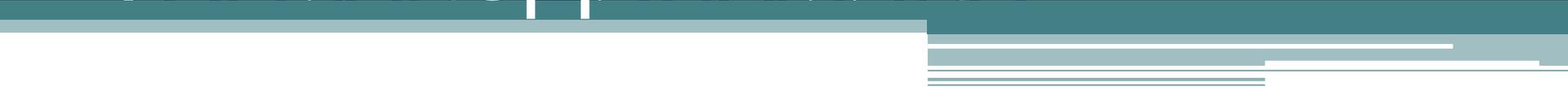


# ФАРМАКОКИНЕТИКА И ФАРМАКОДИНАМИКА



# Понятия фармакокинетики

- **Фармакокинетика** – это раздел фармакологии (греч. *pharmakon* – лекарство и *kinētikos* – относящийся к движению), изучающий закономерности **абсорбции, распределения, превращения** (биотрансформации) и **экскреции** лекарственных веществ в организме человека и животных.

# Пути введения лекарств

Энтеральный  
путь введения  
лекарств

Пероральный  
путь введения

Сублингвальный  
(подъязычный)  
путь

Ректальный путь

Парентеральные  
пути введения  
лекарств

Инъекционные  
пути

Неинъекционные  
пути

Внутривенный  
путь

Внутримышеч-  
ный путь

Подкожный  
путь

Ингаляцион-  
ный путь

Аппликацион-  
ный путь

# Понятия фармакокинетики

- **Абсорбция**– всасывание лекарственного препарата. Введенное лекарство переходит из места введения (например, желудочно-кишечный тракт, мышца) в кровь, которая разносит его по организму и доставляет в различные ткани органов и систем.
- Скорость и полнота всасывания характеризуют **биодоступность** лекарства (параметр фармакокинетики, показывающий, какая часть лекарства достигла системного кровотока).
- Естественно, что при внутривенном и внутриартериальном введении лекарственное вещество попадает в кровоток сразу и полностью, и его биодоступность составляет 100%.

# Понятия фармакокинетики

- **Механизмы, обеспечивающие абсорбцию лекарственных средств:**
- - **пассивная диффузия** – Перенос лекарственных веществ осуществляется через липидную мембрану по градиенту концентрации (из области большей концентрации в область меньшей концентрации)(диакарб, тиопентал, аминазин, резерпин);
- - **филтрация** - осуществляется через поры, имеющиеся между клетками эпидермиса слизистой оболочки ЖКТ, роговицы, эндотелия капилляров (крупные молекулы не проникают);

# Понятия фармакокинетики

- **Механизмы, обеспечивающие абсорбцию лекарственных средств:**
  - - **активный транспорт** – это транспорт ЛС против градиента концентрации. Для этого вида транспорта необходимы энергетические затраты и наличие специфической системы переноса (йод в фолликулы щитовидной железы, цитостатик 5-фторурацил);
  - - **пиноцитоз** – транспорт ЛС путём выпячивания и «охватывания» биомембраной ЛС и перемещение его внутрь клетки (крупные молекулы - витамин В<sub>12</sub>, комплексы железа).

# Понятия фармакокинетики

- **Распределение** – проникновение лекарственного средства в различные органы, ткани и жидкости организма.
- От распределения лекарства в организме зависит скорость наступления фармакологического эффекта, его интенсивность и продолжительность. Для того чтобы начать действовать, лекарственное вещество должно сконцентрироваться в нужном месте в достаточном количестве и оставаться там длительное время.
- Легче всего преодолеваются стенки капилляров, самые сложнодоступные барьеры между кровью и тканями мозга – **гематоэнцефалический барьер** и между кровью матери и плода – **плацентарный барьер**.

# Понятия фармакокинетики

- На характер распределения влияют многие факторы, но наиболее важными являются :
- **Растворимость ЛС в воде и липидах.** Гидрофильные ЛС, имеющие малый молекулярный вес, легко проходят во внеклеточные области, но не могут проникнуть через мембраны клеток и (или) биологические барьеры. Липофильные ЛС легко проникают через биологические барьеры и обычно быстро распространяются по всему организму.
- **Степень связывания ЛС с белками.** Лекарственный препарат, попав в кровь, находится в ней в двух фракциях: свободной и связанной (ЛС, связанные с белком, не взаимодействуют с рецепторами, ферментами и не проникают через клеточные мембраны). Главным образом лекарства связываются с альбуминами. Уменьшение связанной фракции лекарства на 10–20% приведет к увеличению свободной фракции на 50–100%, что важно при использовании препаратов с малой шириной терапевтического диапазона.

# Понятия фармакокинетики

- ***Особенности регионарного кровотока.***  
Естественно, что после попадания ЛС в систему циркуляторного русла оно, в первую очередь, достигает наиболее хорошо кровоснабжаемых органов (сердце, легкие, печень, почки).
- ***Наличие биологических барьеров,***  
которые встречаются на пути распространения ЛС : плазматические мембраны, стенка капилляров (гистогематический барьер), ГЭБ, плацентарный барьер.

# Понятия фармакокинетики

Распределение лекарственного средства в организме с учетом всех факторов, влияющих на этот процесс, характеризуется фармакокинетическим показателем — **объемом распределения** —  $V_d$ . Это условный объем жидкости, необходимый для равномерного распределения в нем лекарственного средства, обнаруживаемого в терапевтической концентрации в плазме крови после однократного внутривенного введения, определяемый по формуле

$$; \quad V_d = D/C_0$$

где  $V_d$  — объем распределения;

$D$  — введенная доза лекарственного вещества,

$C_0$  — начальная концентрация в крови.

Если для условного человека с массой тела 70 кг  $V_d = 3 \text{ л}$  (объем плазмы крови), это означает, что вещество находится в плазме крови, не проникает в форменные элементы крови и не выходит за пределы кровеносного русла.

$V_d = 15 \text{ л}$  означает, что вещество находится в плазме крови (3 л), в межклеточной жидкости (12 л) и не проникает в клетки тканей.

$V_d = 40 \text{ л}$  (общее количество жидкости в организме) означает, что вещество распределено во внеклеточной и внутриклеточной жидкости.

$V_d = 400-600-1000$  л означает, что вещество депонировано в периферических тканях и его концентрация в крови низкая. Например, для имипрамина  $V_d = 1600$  л. В связи с этим концентрация имипрамина в крови очень низкая и при отравлении имипрамином гемодиализ не эффективен.

# Понятия фармакокинетики

- Для некоторых препаратов характерно также **перераспределение**.
- Эти лекарственные препараты, вначале накапливаясь в одной ткани, в последующем перемещаются в другой орган, являющийся мишенью для них.
- Например, средство для неингаляционного наркоза тиопентал натрия вследствие своей высокой липофильности накапливается в жировой ткани и лишь потом начинает проникать в ЦНС и оказывать свое наркотическое действие.

# Понятия фармакокинетики

- **Биотрансформация**- изменение химической структуры лекарственных веществ и их физико-химических свойств под действием ферментов организма.
- **Цель биотрансформации** – перевести вещество в более водорастворимое соединение (гидрофильное), которое легко вывести из организма (с мочой, потом или желчью).
- В большинстве случаев при этом образуются менее активные и менее токсичные соединения, чем исходные лекарства. Основные превращения лекарственных веществ (более 90%) происходят в клетках печени при участии специальных ферментных систем.



# Понятия фармакокинетики

- Существуют два основных пути метаболизма лекарственных веществ в печени:
- **Реакции метаболизма 1-й фазы** - окисление, восстановление, гидролиз.
- **Конъюгация** (реакции метаболизма 2-й фазы), при которой происходит присоединение к молекуле вещества остатков других молекул (серной кислот, алкильных радикалов), с образованием неактивного комплекса, легко выводимого из организма с мочой или калом.

# Понятия фармакокинетики

- **Экскреция** – выведение лекарств из организма после того, как они частично или полностью превращаются в водорастворимые метаболиты (некоторые препараты экскретируются в неизмененном виде);
- **Экскреция лекарств кишечная** – выведение лекарств сначала с желчью, а затем с калом.
- **Экскреция лекарств легочная** – выведение лекарств через легкие, преимущественно средств для ингаляционного наркоза.
- **Экскреция лекарств почечная** – основной путь экскреции лекарств;
- **Экскреция лекарств с грудным молоком** – выделение лекарств во время лактации с молоком (снотворные, анальгетики, фенилин, амиодорон, ацетилсалициловая кислота, соталол, этиловый спирт).

# Понятия фармакокинетики

- Способ выведения необходимо знать, чтобы правильно дозировать препарат или при, например, заболеваниях почек или печени, для правильного лечения отравлений. Кроме того, знание способа выведения может повысить эффективность терапии.
- Например, антимикробное средство **уросульфан** выводится в неизменном виде почками, поэтому его назначают при инфекциях мочевыводящих путей, антибиотик **тетрациклин** выводится желчью, поэтому именно его назначают при инфекциях желчевыводящих путей; при бронхитах назначают **камфару**, которая, выделяясь легкими, разжижает мокроту и облегчает ее отхаркивание.

# Понятия фармакокинетики

- **Элиминация** - это сумма всех процессов, связанных с метаболизмом и выведением лекарственного препарата, то есть прекращением его действия.
- Интенсивность выведения лекарств из организма может быть описана количественными параметрами, служащими немаловажным элементом в оценке эффективности препаратов.
- **а) период полужизни ( $T_{1/2}$ )** – время, необходимое для снижения концентрации лекарственного средства в плазме крови в 2 раза.
- Период полужизни может варьировать в очень большом интервале времени, например, у пенициллина он 28 минут, а у витамина Д - 30 дней.

- б) **общий клиренс лекарственного средства (Cl<sub>t</sub>)** – объем плазмы крови, очищаемый от лекарственного вещества за единицу времени (мл/мин.) за счет выведения почками, печенью и т.д. Общий клиренс равняется сумме почечного и печеночного клиренса;
- в) **почечный клиренс (Cl<sub>r</sub>)** – выведение лекарства с мочой;
- г) **внепочечный клиренс (Cl<sub>er</sub>)** – выведение лекарства иными путями (прежде всего с желчью).

# Фармакодинамика

- **Фармакодинамика** (греч. pharmakon – лекарство и dynamikos – сильный) – раздел фармакологии, изучающий локализацию, механизм действия и фармакологические эффекты лекарственных веществ.
- **Механизм действия** – это способ взаимодействия лекарственных веществ с рецепторами клеток и тканей организма, при котором происходят биохимические и физиологические изменения течения патологического процесса.
- Изменения, вызываемые лекарственным веществом, обозначают как **фармакологические эффекты данного вещества.**

# Фармакодинамика

- **Фармакодинамика** (греч. pharmakon – лекарство и dynamikos – сильный) раздел фармакологии, изучающий локализацию, механизм действия и фармакологические эффекты лекарственных веществ.
- Изменения, вызываемые лекарственным веществом, обозначают как **фармакологические эффекты данного вещества.**
- **Механизм действия** – способы, которыми вещества вызывают фармакологические эффекты.

# Фармакодинамика

- Также фармакодинамика изучает:
- зависимость действия ЛС от различных условий;
- эффекты ЛС при повторном введении;
- комбинированное действие ЛС;
- несовместимость ЛС;
- побочные эффекты лекарственных веществ.

- К основным механизмам действия лекарственных веществ относят :
- **Физический.**
- Действие лекарственного вещества связано с его физическими свойствами. Например, уголь активированный специально обработан, в связи с чем обладает большой поверхностной активностью. Это позволяет ему абсорбировать газы, алкалоиды, токсины и др.
- **Механизм прямого химического взаимодействия.** Это достаточно редкий механизм действия ЛС, суть которого заключается в том, что ЛС непосредственно взаимодействует с молекулами или ионами в организме. Таким механизмом действия обладает, например, препарат унитиол, относящийся к группе антидотов. В случае отравления тиоловыми ядами, в том числе солями тяжелых металлов, унитиол вступает с ними в прямую химическую реакцию, в результате чего образуются нетоксичные комплексы, которые выводятся из организма с мочой.



- **Мембранный (физико-химический).**
- Связан с влиянием ЛС на токи ионов ( $\text{Na}^+$ ,  $\text{K}^+$ ,  $\text{Cl}^-$  и др.), определяющих трансмембранный электрический потенциал. По такому механизму действуют средства для наркоза, антиаритмические препараты, местные анестетики и др.
- **Ферментативный (биохимический).**
- Этот механизм определяется способностью некоторых ЛС оказывать активирующее или угнетающее влияние на ферменты. Арсенал ЛС с таким механизмом действия весьма широк. Например, антихолинэстеразные препараты, ингибиторы моноаминооксидазы, блокаторы протонной помпы и др.

- **Рецепторный механизм.** В организме человека существуют высокоспецифичные биологически активные вещества (медиаторы), которые взаимодействуют с рецепторами и изменяют функции тех или иных органов или тканей организма.
- **Рецепторы** — это макромолекулярные структуры, обладающие избирательной чувствительностью к определенным химическим соединениям. При взаимодействии ЛС с рецепторами происходят биохимические и физиологические изменения в организме, сопровождающиеся тем или иным клиническим эффектом.

- Препараты, прямо возбуждающие или повышающие функциональную активность рецепторов, называют **агонистами**, а вещества, препятствующие действию специфических агонистов, – **антагонистами**.

## *Виды действия лекарственных веществ*

- **Главное и побочное действия.**
- Под **главным** понимают основное, желательное действие лекарства, на которое рассчитывает врач.
- **Побочное** действие является, как правило, нежелательным, вызывающим осложнения.
- Например, главным для морфина является обезболивающее действие, а его способность вызывать эйфорию и наркоманию расценивается как существенный недостаток.
- Побочное действие может носить положительный характер. Например, кофеин оказывает стимулирующее действие на центральную нервную систему, а также усиливает работу сердца. Побочное действие может носить и нежелательный (отрицательный) характер. Некоторые слабительные средства при своем действии вызывают боли в кишечнике.
-

## *Виды действия лекарственных веществ*

- **Обратимое, необратимое.**
- Связывание лекарственного вещества с соответствующим субстратом является **обратимым**, если они (субстрат и лекарство) связываются друг с другом на какое-то время.
- В немногих случаях терапевтическая цель требует **необратимого** выключения структуры из ее функции. Это относится, например, к большинству противомикробных, противоопухолевых средств, которые способны образовывать прочные (ковалентные) связи с элементами спиралей ДНК клеток («сшивки спиралей») или ферментами бактерий, в результате чего клетки утрачивают способность к размножению.

## *Виды действия лекарственных веществ*

- **Прямое, опосредованное (косвенное).**
- *Прямое* действие подразумевает, что лечебный эффект обусловлен непосредственным взаимодействием препарата с биосубстратом больного органа и прямо ведет к определенным сдвигам.
- Если же функция органа (системы) изменяется вторично в результате прямого влияния препарата на иной орган, иную систему, такое действие называется опосредованным (косвенным).
- Сердечные гликозиды улучшают сократимость миокарда (прямое действие) и, как следствие, улучшают кровообращение в организме, что сопровождается улучшением диуреза (косвенное действие).

## *Виды действия лекарственных веществ*

- **Местное, резорбтивное.**
- *Местное* действие препарата осуществляется до его всасывания в кровь (например, мази).
- *Резорбтивное* (системное) действие развивается после всасывания препарата в кровь. Таким действием обладает подавляющее большинство лекарств.

## *Виды действия лекарственных веществ*

- **Избирательное, общее**
- *Избирательное (селективное) действие* — это действие терапевтических доз лекарств на специфические рецепторы. Например, действие сальбутамола на  $\beta_2$ -адренорецепторы.
- *Общее* действие когда лекарственные вещества не имеют выраженного избирательного действия (антибиотики).