

Лекция №2

Общая фармакология.
Фармакокинетика.

Фармакокинетика

- Фармакокинетика – влияние организма на лекарства; как раздел фармакологии изучает особенности поступления препарата в организм в зависимости от пути введения, всасывание, распределение, метаболизм и выделение лекарств и их метаболитов из организма. Фармакокинетика отвечает на вопрос: "Что организм делает с лекарством?".

Некоторые понятия фармакокинетики

- Основные фармакокинетические процессы (всасывание, распределение, депонирование и выведение) характеризуются следующими способами проникновения ЛВ через биологические мембраны:
 - Пассивная диффузия – проникновение ЛВ по градиенту концентрации (липофильные неполярные вещества).
 - Фильтрация – проникновение гидрофильных ЛВ через водные поры в

- ▶ **Облегченная диффузия** – перенос веществ через мембраны с помощью транспортных систем по градиенту концентрации без затраты энергии (гидрофильные полярные вещества).
- ▶ **Пиноцитоз.**
- ▶ **Активный транспорт** – переход через мембрану клетки с помощью специальных транспортных систем с затратой энергии (белковые молекулы).

- ▶ **Путь введения** – способ, с помощью к-го ЛВ попадает в организм.
- ▶ **Всасывание (абсорбция)** – процесс, в результате к-го ЛВ поступает с места введения в кровь и/или лимфатическую систему.
- ▶ **Биодоступность** – часть введенной дозы ЛВ, к-я в неизмененном виде достигла системного кровотока.

▶ Характеристика путей введения

▶ **ПВ определяет:**

- ▶ 1. скорость нарастания концентрации вещества и эффекта.
- ▶ 2. длительность действия препаратов.
- ▶ 3. скорость инактивации препаратов.
- ▶ 4. возможность создания действующей концентрации вещества в определенных органах и тканях.
- ▶ 5. возможность появления и выраженность побочных эффектов.
- ▶ 6. эффективную дозу ЛС.
- ▶ 7. качественную сторону эффекта.

- ▶ Все пути введения ЛС делятся на:
 - ▶ 1. Энтеральные (через ЖКТ).
 - ▶ 2. Парентеральные (минуя ЖКТ).



▶ Парентеральные пути введения

- ▶ 1. Внутривенный
- ▶ 2. Внутримышечный
- ▶ 3. Подкожный
- ▶ 4. Трансдермальный
- ▶ 5. Внутриартериальный
- ▶ 6. Интрастернальный
- ▶ 7. Внутривентриальный
- ▶ 8. Под оболочку мозга и др.

Внутривенный путь введения

Преимущества:

1. Быстрое наступление эффекта (ЛВ вводятся струйно или капельно).
2. Биодоступность – 100%.
3. Возможность вводить вещества, которые не всасываются с поверхности кожи и слизистых.

Недостатки:

1. Требуется стерильности.
2. Требуется участие медперсонала.

- ▶ 3. Невозможность введения масляных р-ров, суспензий, эмульсий.
- ▶ 4. Введение раздражающих ЛВ может привести к развитию тромбоза или тромбофлебита.
- ▶ 5. Плохая управляемость.

▶ Внутримышечный путь введения

▶ ЛС обычно вводят в верхне-наружный квадрант ягодичной мышцы.

▶ Преимущества:

▶ 1) Сравнительно быстрое, но все же несколько отсроченное наступление эффекта (5-10 мин).

▶ 2) Продолжительность действия больше, чем при в/в пути, т.к. в мышце создается депо ЛВ.

▶ 3) Биодоступность близка к 100%.

▶ 4) Возможность введения суспензии, масляных растворов, эмульсий.

▶ Недостатки:

- ▶ 1) Техническая сложность, требуется обученный персонал, неудобство для больного.
- ▶ 2) Объем вводимого ЛС небольшой (до 10 мл).
- ▶ 3) Нельзя вводить гипертонические растворы и раздражающие вещества.

Подкожный путь введения

▶ Характеристика:

- ▶ 1) ЛВ всасываются несколько медленнее, чем при внутримышечном пути введения.
- ▶ 2) Биодоступность приближается к 100%.
- ▶ 3) Вводят водные растворы, с осторожностью – масляные р-ры и суспензии. Возможна имплантация специальных лекарственных форм.
- ▶ 4) Нельзя вводить гипертонические р-ры и раздражающие ЛВ.

Трансдермальный путь

▶ Преимущества:

- ▶ 1) Удобство, простота в использовании.
- ▶ 2) Биодоступность приближается к 100% (ЛВ попадает в кровоток, минуя печень).
- ▶ 3) Возможность длительно поддерживать терапевтическую концентрацию ЛВ в крови.

▶ Недостатки:

- ▶ 1) Сложность дозирования.
- ▶ 2) Местнораздражающее действие некоторых ЛС.

► **Интраназально** (через слизистую носа) всасываются лишь липидорастворимые вещества. Так как подслизистое пространство носа имеет прямой контакт с субарахноидальным пространством обонятельной доли головного мозга, интраназальный путь введения чаще используют для препаратов, влияющих на ЦНС (например, так вводят наркотический анальгетик фентанил, средство общей анестезии кетамин, транквилизатор мидазолам).

➤ **В конъюнктивальный мешок.**

- Лекарства не должны содержать солей тяжелых металлов (опасность формирования бельма), нельзя применять раздражающие лекарственные средства.
- Объем конъюнктивального мешка не превышает 0,1 мл (2 капли).
- Быстрое всасывание в кровь лекарств, вводимых этим путем (неприменим для сильнодействующих веществ, т.к. возможно отравление).

▶ Ингаляционный путь.

▶ Преимущества:

- ▶ Это естественный путь введения;
- ▶ Начало эффекта быстрое за счет большой площади контакта;
- ▶ ЛС не проходит через печень;
- ▶ Не требует стерильности вводимых лекарств.

▶ Недостатки:

- ▶ Раздражающее влияние лекарств на легкие;
- ▶ Биодоступность меньше 100%.

Энтеральные пути введения

- 1) Сублингвальный (под язык)
- 2) Трансбуккальный (за щеку)
- 3) Пероральный (внутрь)
- 4) Ректальный (в прямую кишку)

Сублингвальный и трансбуккальный пути введения

▶ Преимущества:

- ▶ 1) Простота и удобство.
- ▶ 2) ЛВ не подвергаются воздействию ферментов ЖКТ и соляной к-ты.
- ▶ 3) ЛВ попадают в кровоток, минуя печень.
- ▶ 4) Сравнительно быстрое наступление эффекта.
- ▶ 5) ЛС не раздражает слизистую ЖКТ.

▶ Недостатки

- ▶ 1) Небольшая всасывающая поверхность слизистой оболочки рта, поэтому вводить можно только высокоактивные вещества в небольших дозах.
- ▶ 2) Местное раздражающее действие некоторых ЛВ, например, нитроглицерина.

Ректальное введение

Используется в тех случаях, когда невозможен пероральный путь введения или ЛС имеет неприятный вкус и запах и разрушается в верхних отделах ЖКТ. Часто используется в педиатрии.

Преимущества:

1. Быстрое всасывание и поступление в кровоток, минуя печень на 50%.
2. Биодоступность сравнительно высокая (50%).
3. Не требует стерильности и специнструментария.

▶ Недостатки:

▶ 1) Нельзя использовать для введения высокомолекулярных веществ белковой, полисахаридной и жировой структуры;

▶ 2) Опасность развития проктита;

▶ 3) Неудобство применения ЛС;

▶ 4) Непродолжительное время контакта лекарства со слизистой.

▶ **Наиболее часто данный путь введения применяется для лечения заболеваний прямой кишки, поэтому всасывание ЛВ в системный кровоток – скорее негативное свойство.**

Пероральное введение

- Самый распространенный, простой и удобный для больного путь введения.
- ЛВ проходит через большое количество различных барьеров, в результате чего биодоступность существенно снижается.
- Действие лекарственных средств отсрочено.
- Позволяет поддерживать длительное время терапевтическую концентрацию ЛВ в крови (существуют «ретард-формы» препаратов с замедленным высвобождением в ЖКТ).

- ▶ Некоторые ЛС оказывают неблагоприятное влияние на слизистую ЖКТ, пищеварительные процессы, а также микрофлору кишечника.
- ▶ Лекарства могут образовывать с компонентами пищи невсасывающиеся комплексы.
- ▶ Высокополярные лекарства не всасываются в ЖКТ.

Резорбция препарата в кровь может происходить различным способом и во многом зависит от пути и способа его введения.

При в/в и в/а введении лекарство сразу поступает в кровь и его концентрация в крови сразу после введения определяется величиной введенной дозы.

При в/м, п/к введении ЛС попадает в кровь через лимфу и через капиллярную систему.

При энтеральном введении концентрация лекарства в крови зависит от его резорбции из кишечника.

- После попадания в системный кровоток ЛВ может связываться с белками плазмы крови: альбуминами, с альфа-кислым гликопротеином и некоторыми другими.
- Связывание с белками – обратимый процесс.
- Связанное с белками ЛВ не проявляет фармакологической активности.
- ЛВ может вытесняться из связи с белками другими веществами, что приводит к повышению его концентрации в плазме крови.

- ▶ После всасывания в кровь или непосредственного введения в кровотоки лекарство распределяется в водной фазе организма (кровь, внеклеточная и внутриклеточная вода).
- ▶ Кажущийся объем распределения – предположительный объем жидкости, в к-м распределяется ЛВ.
- ▶ От особенностей распределения препарата может зависеть эффективная его доза, длительность действия, спектр действия, его накопление в организме, токсические эффекты, в общем, вся фармакология ЛС.

■

► Гистогематические барьеры (стенка капилляров, клеточные мембраны, гематоэнцефальный, гематоофтальмический и плацентарный барьеры. гематоэнцефалический, гематоофтальмический, плацентарный) - препятствие для гидрофильных ЛВ. Плацентарный наиболее проходим для гидрофильных соединений.

- **Концентрация лекарственного средства в органе зависит от скорости поступления препарата в орган и его выведения из него (элиминации).**
- **Процесс поступления препарата в орган будет определяться его резорбцией в кровь и распределением по органам и тканям.**

➤ Перераспределение ЛВ в организме.

- ЛВ после попадания в системный кровоток в наибольшей степени концентрируется в хорошо кровоснабжаемых органах (почки, легкие, головной мозг, сердце).
- После снижения концентрации в крови ЛВ обратно переходит в кровоток и доставляется к месту действия.
- Липофильные ЛС перераспределяются в жировую ткань.
- Гидрофильные равномерно распределяются по всей водной фазе организма.

▶ Превращение ЛВ в организме

- ▶ Биотрансформация (метаболизм) – изменение химической структуры ЛВ и их физико-химических свойств под действием ферментов организма.
- ▶ Основная направленность данного процесса – превращение липофильных неполярных ЛВ в гидрофильные полярные, к-е выводятся почками.

▶ Виды биотрансформации:

- ▶ **1. Метаболическая трансформация**
(несинтетические реакции – гидролиз, окисление, восстановление).
- ▶ **2) Биосинтетические реакции**
(конъюгация с остатком серной к-ты, конъюгация с остатком глюкуроновой к-ты, конъюгация с остатками альфа-аминокислот, метилирование, ацетилирование).

- **Экскреция** – выведение ЛВ из организма.
- Основные процессы **почечной экскреции**:
 - 1) **Клубочковая фильтрация** (под гидростатическим давлением через межклеточные промежутки в просвет канальцев). Фильтруются ЛВ, растворенные в плазме крови, не связанные с белками плазмы.
 - 2) **Активная секреция** (с помощью специальных транспортных систем против градиента концентрации). Секретируется большая часть ЛВ, выделяемых почками

- ▶ **3) Реабсорбция** (обратное всасывание).
Реабсорбируются липофильные неполярные соединения, практически не подвергаются реабсорбции гидрофильные полярные соединения.

► Выведение ЛВ через ЖКТ:

- ЛВ выделяются с желчью в просвет кишечника и выводятся с экскрементами. При повторном всасывании ЛВ из кишечника и последующем выведении их с желчью возникает энтерогапатическая циркуляция.

- ▶ Газообразные и летучие ЛВ выделяются легкими (средства для ингаляционного наркоза).
- ▶ Некоторые вещества могут выделяться потовыми, слюнными железами (йодиды, пенициллины), слезными железами (рифампицин), железами желудка (хинин, морфин) и кишечника (слабые органические кислоты), а также молочными железами в период лактации (снотворные, этанол, никотин, психотропные, антибиотики).

- ▶ Биотрансформацию и экскрецию объединяет **элиминация**.
- ▶ **Скорость элиминации** – показатель, определяющий, какая часть вещества элиминируется из организма за единицу времени.
- ▶ **Период полуэлиминации** – время, за к-е концентрация вещества в плазме крови снижается на 50%.
- ▶ **Клиренс** – фармакокинетический параметр, к-й характеризует скорость освобождения организма от ЛВ.

- **Зависимость элиминации от возраста.**
У детей и пожилых людей процессы элиминации проходят медленнее, т.к. ферментные системы недостаточно активны.
- **Зависимость от беременности.** У беременных женщин лекарства выводятся медленнее.
- **Элиминация зависит от биоритмов организма.**
- **Элиминация зависит от генетических факторов.**
- **Элиминация зависит от патологических процессов.**

-
- ▶ **Депонирование** – задержка и накопление ЛВ в различных тканях.
- ▶ **Депо** – место накопления ЛВ в организме с наибольшей концентрацией.