

# Лекция №1

# Введение в фармакологию. Фармакокинетика.

Курочкина Ольга Николаевна

СГУ 2016 г.

---

# Учебные вопросы:

1. Определение фармакологии.
2. Задачи фармакологии.
3. Место фармакологии в медицине.
4. Понятия фармакологии.
5. Основы фармакокинетики.

**Фармакология** является наукой о закономерностях взаимодействия химических соединений с живыми организмами.

«фармакон» - лекарство и «логос» - наука.

**Задачи фармакологии:**

1. Изучение механизма взаимодействия лекарственных средств с организмом человека.

2. Изыскание новых лекарственных средств.

# Место фармакологии в медицине

## Теория медицины

1. Анатомия
2. Гистология → **Фармако** →
3. Физиология **ЛОГИЯ**
4. Биохимия и др.

## Практика медицины

1. Кардиология
2. Гастроэнтерология
3. Неврология
4. Пульмонология и др.

Фармакология является научной базой применения лекарственных средств для диагностики, профилактики и лечения заболеваний.

# Понятия фармакологии

1. Лекарственное средство.
2. Лекарственная форма.
3. Лекарственный препарат.

# Лекарственное средство

Это отдельное вещество или смесь веществ, применение которых разрешено для диагностики, профилактики и лечения заболеваний.

# Лекарственная форма

Это физико-химическое состояние, которое придают лекарственному средству для удобства, безопасности и эффективности применения.

# Лекарственный препарат

Это лекарственное средство, приготовленное в определенной лекарственной форме.

1

2

Аспирин в таблетках

3

# Фармако- КИНЕТИКА

Это раздел фармакологии о  
закономерностях «движения»  
лекарственного средства в организме.



# Фармакокинетика изучает:

1. Перенос ЛС в организме.
2. Пути введения ЛС.
3. Механизмы всасывания ЛС (биодоступность)
4. Распределение ЛС (объем распределения, математические модели)
5. Биотрансформация ЛС (метаболизм).
6. Выведение ЛС из организма (клиренс, элиминация,  $T_{1/2}$ ).
7. Кинетика ЛС при непрерывном и дискретном введении

# Перенос ЛС в организме

# Перенос ЛС в организме (составляющие)

- Всасывание с места доставки
- Распределение
- Выведение (метаболизм)

# Перенос ЛС в организме

Всасывание – это процесс проникновения ЛС из места введения через цитоплазматические мембраны клеток в системный кровоток.

Фармакокинетические процессы — всасывание, распределение, депонирование, биотрансформация и выведение – **связаны с проникновением ЛВ через биологические мембраны**

# Перенос ЛС (способы проникновения)

1. Водная диффузия или фильтрация
2. Диффузия в липидах, облегченная диффузия
3. Активный транспорт
4. Микровезикулярный транспорт (пиноцитоз)

# Перенос ЛС в организме (детерминанты переноса)

- Физико-химические свойства ЛС
- Структура барьеров
- Скорость кровотока

# Водная диффузия

- проникновение гидрофильных веществ через водные поры в мембране клеток и через межклеточные промежутки.
- Эпителиальные покровы (*слизистая ЖКТ, полость рта и др.*) – проницаемы только для очень малых молекул, таких как  $Li$ , метанол.
- Капилляры – фильтруются и диффундируют вещества с м.м. 20-30 тысяч.
- Капилляры мозга – водных пор не имеют, кроме гипофиза, эпифиза, *area postrema*, хориоидального сплетения, медиальной возвышенности.
- Плацента – водных пор не имеет.
- Большинство гидрофильных АС не проникают внутрь клеток.

# Диффузия в липидах

- Путем **диффузии** проникают **липофильные** ЛС, которые хорошо растворяются в липидах мембран.
- Основной механизм переноса через клеточную мембрану (эпителий, клетки органов - мишеней) осуществляется **пассивно**.
- **Движущая сила** – броуновское движение молекул
- **Основные условия** - растворимость в липидах  
- градиент концентрации
- **Ограничения** – очень низкая растворимость в воде (такие молекулы не образуют общей фазы с водой вне мембраны)
- **Скорость диффузии** – описывается уравнением (законом) Фика



Факторы, определяющие интенсивность диффузии, определяются уравнением Фика

$$S = \frac{K (C_1 - C_2) \Pi}{T}$$

S – число молекул, проходящих через мембрану

K – коэффициент проницаемости

$C_1 - C_2$  – разность концентраций через мембрану

$\Pi$  – площадь мембраны

T – толщина мембраны

*Кинетика первого порядка!*

# Физико-химические детерминанты переноса ЛС:

- ЛС (электролиты – слабые кислоты или основания), которые могут быть электрически заряженными или незаряженными в зависимости от рН окружающей среды !!!
- ЛС электрически незаряженные вне зависимости от рН среды
- ЛС с постоянным зарядом вне зависимости от рН среды

# Движение через мембраны веществ с переменной ионизацией в биосредах

**Уравнение Гендерсона - Гассельбальха:**

$$\log \frac{[\text{протонированной формы}]}{[\text{непротонированной формы}]} = \text{pKa} - \text{pH}$$

pKa – константа ионизации (pH, при котором 50% молекул находятся в ионизированном состоянии)



Большинство лекарственных веществ являются слабыми кислотами или основаниями. Степень ионизации таких молекул в биологических средах зависит от pH среды и от pK молекулы в соответствии с уравнением ионизации



$$pH = pK_a + \log \frac{[A^-]}{[HA]}, \text{ где}$$

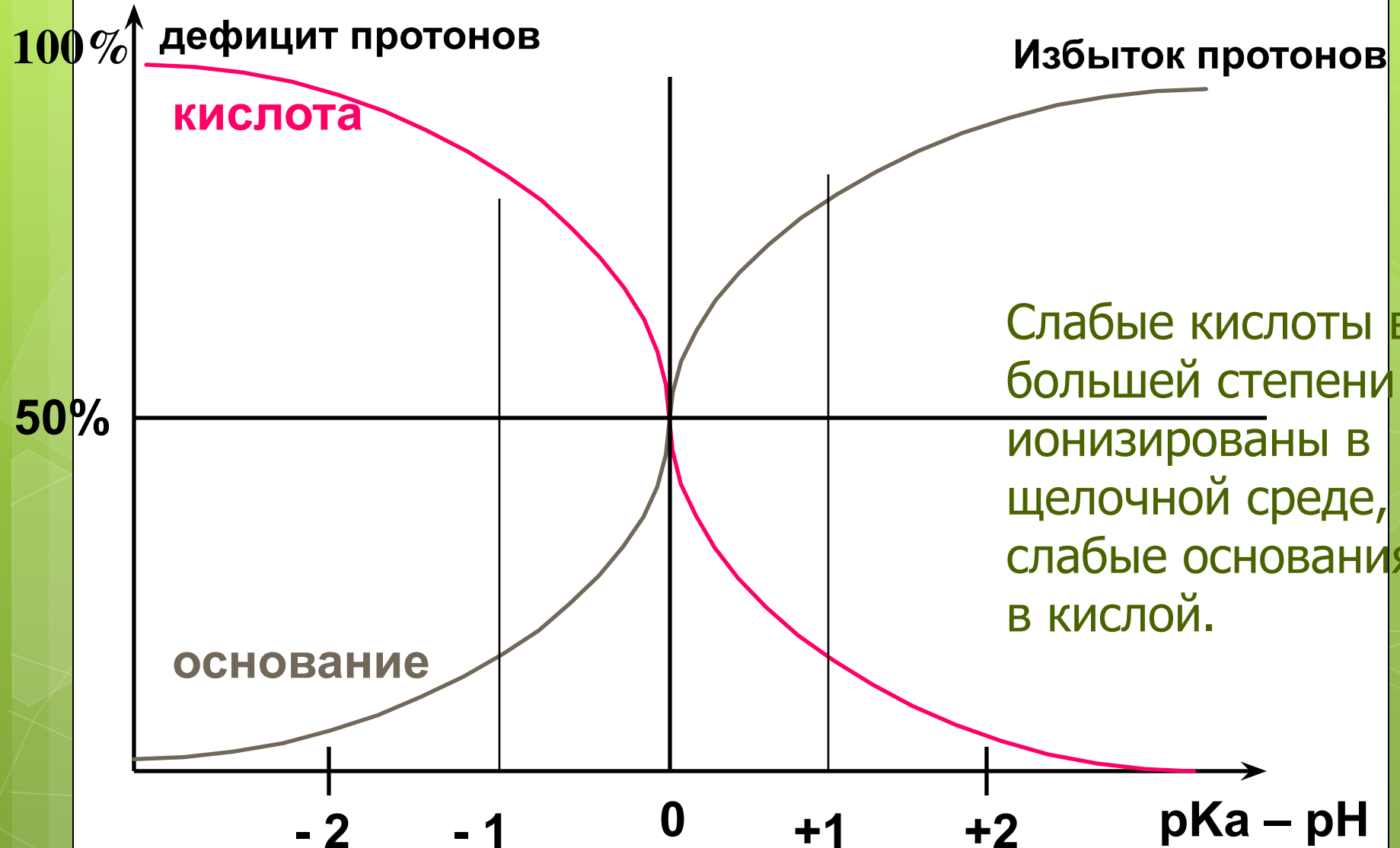
$pK_a$  – константа ионизации (она равна pH среды, при которой молекула ионизирована на 50%)

$[A^-]$  – концентрация аниона

$[HA]$  – концентрация неионизированной кислоты

pH – pH среды, в которой находится слабая кислота (лекарственное вещество)

# Зависимость степени ионизации от разности $pK_a - pH$ для кислот и оснований



## Пример №1.

**Осуществить управление экскрецией фенобарбитала.**

Фенобарбитал – слабая кислота,  $pK_a = 7,4$ .

**Условие 1:** кислая моча,  $pH = 6,4$

$$\text{Log } \frac{HA}{A^-} = 7,4 - 6,4 = 1 \quad \text{анти log } 1 = 10$$

$$[HA] = 91\%; \quad [A^-] = 9\%$$

**Вывод:** преобладают неионизированные формы, которые реабсорбируются. Выводятся слабо.

**Условие 2:** Ввели бикарбонат,  $pH = 8,0$

$$\text{Log } \frac{HA}{A^-} = 7,4 - 8,0 = -0,6 \quad \text{анти log } = 0,25$$

$[HA] = 20\%$  - реабсорбируется

$[A^-] = 80\%$  - выводится.

**Вывод:** выведение препарата ускорено.

## Пример № 2.

Определить элиминацию слабого основания пираметамин, рН = 7,0.

*Условие 1:* рН мочи = 8,0

$BH^+$

$$\text{Log } \frac{\text{-----}}{B} = 7,0 - 8,0 = -1 \quad \text{анти log} = 0.1$$

$[BH^+]$

$$\frac{\text{-----}}{[B]} = 0.1$$

$[BH^+] = 9\%$  элиминирует;  
 $[B] = 91\%$  реабсорбируется.

**Вывод:** для ускоренной элиминации **слабых кислот** мочу **подщелачивают**, а при выведении **оснований** мочу **подкисляют**.

### Пример № 3.

Определить условия всасывания аспирина ( $pK_a = 3.5$ ) в желудке ( $pH = 1.5$ ) и в кишечнике ( $pH = 7.5$ ).

*В желудке:*  $pK_a - pH = 3,5 - 1,5 = 2,0$  анти  $\log 2 = 100$

$$\frac{[HA]}{[A^-]} = \frac{100}{1} - \text{преобладает всасывание}$$

*В кишечнике:*  $pK_a - pH = 3,5 - 7,5 = -4$  анти  $\log -4 = 1/10000$

$$\frac{[HA]}{[A^-]} = \frac{1}{10000} - \text{практически не всасывается}$$



# Степень ионизации слабых кислот от рН и рKa

А – ацетилсалициловая кислота, Б- аскорбиновая

кислота

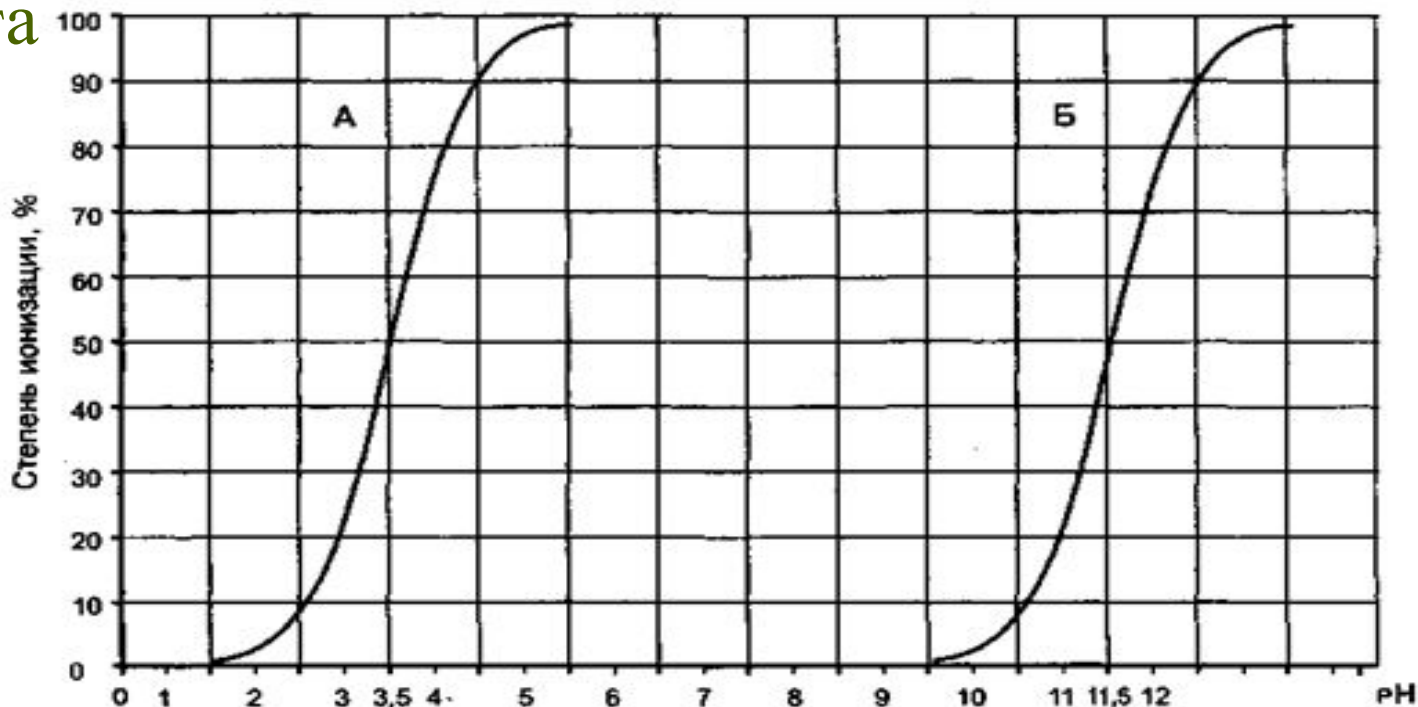


Рис. 1.2. Зависимость степени ионизации слабых кислот от рН среды и рKa соединений. А – ацетилсалициловая кислота (рKa = 3,5); Б – аскорбиновая кислота (рKa = 11,5).

$$\lg \frac{[A^-]}{[HA]} = pH - pK_a$$

для слабых кислот,

$$\lg \frac{[B]}{[BH^+]} = pH - pK_a$$

для слабых оснований.

# Перенос веществ с участием переносчиков

## Активный транспорт

- с помощью транспортных систем,
- происходит против градиента концентрации,
- Специфичность
- насыщаемость,
- требует затраты энергии
- (аминокислоты, сахара, пиримидиновые и пуриновые основания, железо, витамины).

## Облегченная диффузия

- с помощью транспортных систем,
- по градиенту концентрации
- не требует затраты энергии.
- Специфичность
- насыщаемый процесс
- облегчает поступление в клетку гидрофильных полярных веществ (глюкоза).

## Перенос веществ с участием переносчиков (2)

- Мембраны 2-го типа имеют механизм специфического переноса без затрат АТФ.

*Например:* холин.

2. Мембраны 3-го типа имеют механизм специфического переноса с затратой энергии АТФ.

*Например:*

- $\text{Na}^+$ ,  $\text{K}^+$  в мембранах ЖКТ
- всасывание и выведение ионизированных веществ в почечных канальцах
- накопление йода щитовидной железой
- перенос анионов в кишечном эпителии
- противоопухолевые препараты (6-меркаптопурин, 5-фторурацил, циторабин)

***Эти способы не являются главными в фармакологии.***

# Основные факторы, влияющие на перенос веществ в организме.

- 1. Свойства вещества:**
  - растворимость в  $H_2O$
  - липофильность
  - ионизация
  - молекулярная масса
  - взаимодействие с биополимерами
- 2. Градиент концентрации**
- 3. Скорость кровотока**
- 4. Площадь поверхности переноса** (легкие, кишечник, желудок)
- 5. С повышением рН всасывание оснований увеличивается, а кислот снижается. При независимой от рН ионизации (тубокурарин) скорость всасывания при изменении рН не изменяется**
- 6. Влияние рН на экскрецию обратно**

# Пути введения ЛС в организм

# Пути введения ЛС в организм

(для системного действия)

## 1. Энтеральные пути введения

- Внутрь
- Под язык

□ Ректально

## □ 2. Парэнтеральные пути введения

- - Подкожно,
- - Внутримышечно, - субарахноидально,
- - Внутривенно, - Ингаляционно,
- - интраназально, - трансдермально, - местно.

# ПУТИ ВВЕДЕНИЯ ЛС В ОРГАНИЗМ

**Для местного действия** существуют способы введения:

- **накожный** (*эпикутанный*)
- **на слизистые оболочки** (*полость рта, пазух, носа, горла, бронхов, желудка, мочевого пузыря, влагалища, прямой кишки и т.п.*)
- **в полости** (*брюшная, плевральная*)
- **в ткани** (*инфильтрационная анестезия*)
- **внутрикожно** (*терминальная анестезия*)

# Введение внутрь

1. Естественный способ введения ЛС в организм.
2. Скорость поступления ЛС зависит от состояния ЖКТ, печени, приема пищи.
3. Многие ЛС могут частично или полностью разрушаться компонентами пищи, HCl желудочного сока, пищеварительными ферментами.
4. Введение через рот невозможно при некоторых заболеваниях ЖКТ и нарушениях сознания у пациента.
5. Большинство ЛС проходит через печень, где они могут инактивироваться или активироваться (эффект первого прохождения).



Лекарственные вещества, нерастворимые в жирах и воде, практически не всасываются из ЖКТ.

На скорость всасывания влияет состояние кровообращения.

При снижении АД (коллапс) практически прекращается всасывание из подкожной клетчатки.

При застое крови в системе воротной вены снижается всасывание в ЖКТ.

# Введение под язык

Вводят ЛС, которые могут проникать через слизистую оболочку полости рта (липофильные неполярные) и в необходимом количестве поступают в системный кровоток, минуя печень.

## Введение в прямую кишку

1. Вводят специальные лекарственные формы (суппозитории, клизмы)
2. ЛС могут проникать в кровь, минуя печень.

# Парентеральный способ введения

## **Преимущества:**

- быстрота введения ( в/в – 13 секунд необходимо для доставки до места действия, в/м – 5–10 минут)
- возможность применения средств, плохо переносимых ЖКТ
- доставка в обход пресистемной элиминации
- точность дозирования

## **Недостатки:**

- необходимость стерильных условий
- требуется квалифицированный персонал
- повреждение тканей, стенки сосудов
- опасность эмболии . В/в нельзя вводить суспензии и жировые р-ры.
- затруднителен для курсов хронических заболеваний
- возможный путь заражения инфекционными заболеваниями (СПИД, гепатит)

# Ингаляционный путь введения

ЛС вводят вместе с вдыхаемым воздухом или кислородом.

# ГЛАВНЫЕ СОСТАВЛЯЮЩИЕ ФАРМАКОКИНЕТИКИ

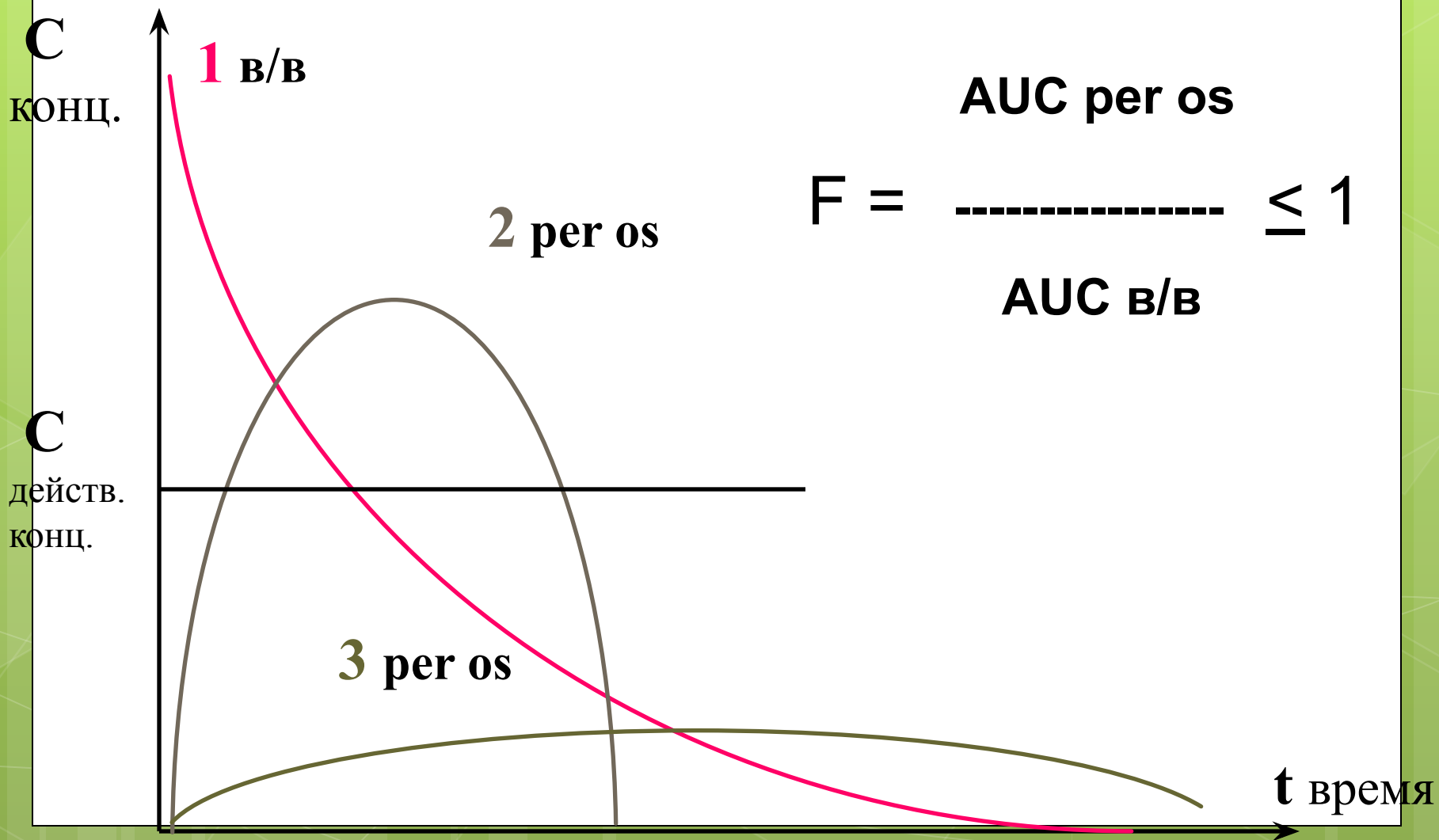
**биодоступность**

**распределение**

**клиренс  
(метаболизм)**

# Биодоступность

**Биодоступность (F)** - определяет полноту и скорость поступления вещества в организм (кровоток) при внесистемных способах введения.



## Детерминанты биодоступности:

- скорость всасывания
- полнота всасывания
- пресистемная элиминация

**Выражается чаще в %.**

**При парентеральных способах введения  $F = 100\%$**

**Препараты с  $F \geq 70\%$  относятся к средствам с высокой биодоступностью**

**с  $F \leq 30\%$  - к суррогатам ?*как их вводить***



# Распределение ЛС в организме

# Распределение ЛС в организме

Распределение – это процесс проникновения ЛС через гистогематические барьеры из системного кровотока в ткани и органы к месту локализации действия.

Степень проникновения ЛС в ткани зависит от структуры гистогематических барьеров и физико-химических свойств ЛС.

Через ГЭБ легко проникают липофильные ЛС путем диффузии.

Гидрофильные молекулы проникают в ЦНС по механизму активного транспорта, если они имеют сродство к переносчику.

# Распределение ЛС в организме

**Универсальная особенность - неравномерность  
распределения**

**Отсеки распределения:**

1. Внеклеточное пространство
2. Клетки
3. Жировая ткань
4. Костная ткань

**Лиганды:**

- рецепторы
- белки крови
- белки тканей
- полисахариды межклеточной ткани
- нуклеопротеиды

## Детерминанты распределения ЛС в организме:

- Свойства вещества
- Структура барьеров
- Кровоток
- Взаимодействие с лигандами

**Объем распределения ( $V_d$ )** – кажущееся водное пространство, которое должен занять препарат при концентрации, равной концентрации его в плазме.

**Единицы измерения:** л(мл) или л/кг

Метод определения  $V_d$ :

**Пример:** Определить объем распределения антипирина, если при его внутривенном введении в дозе 1г (D) в плазме крови создалась концентрация( $C_o$ ) 25 мкг/мл.

$$V_d = \frac{D}{C_o} = \frac{1\text{г}}{25\text{ мкг/мл}} = 40\text{л}$$

# Вода тела (60% массы)

*в организме распределяется следующим образом:*

	<b>V л/кг</b>	<b>% веса тела</b>
<b>Внеклеточная жидкость</b>	<b>13-16</b>	<b>18-22</b>
<b>Плазма</b>	<b>3</b>	<b>4</b>
<b>Интерстициальная жидкость</b>	<b>10-13</b>	<b>14-18</b>
<b>Трансклеточная H<sub>2</sub>O (секреты)</b>	<b>0.7-2</b>	<b>1-3</b>
<b>Общая H<sub>2</sub>O тела</b>	<b>40-46</b>	<b>55-65</b>

# Варианты объема распределения:

## **1-й вариант:**

$V_d = V_{H_2O}$  (пример с антипирином) означает, что препарат равномерно распределяется в водных отсеках.

## **Клиническое значение:**

- дозирование препарата должно осуществляться с учетом массы тела
- в случае передозировки препарата с таким объемом распределения объективным диагностическим критерием служит определение его количества в плазме крови
- на доклиническом этапе нет смысла проводить исследования по его накоплению в различных органах и тканях

# Варианты объема распределения:

## *2-й вариант:*

$V_d \leq V_{H_2O}$  – секвестрация в плазме и межклеточной жидкости

## *Клиническое значение:*

- дозирование препарата осуществляется относительно «идеальной массы тела» без учета излишков веса
- интоксикации препаратами с таким объемом распределения редки.



# Варианты объема распределения:

## **3-й вариант:**

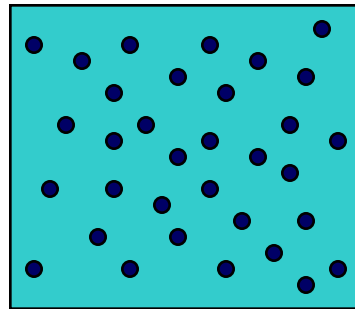
$V_d \geq V_{H_2O}$  – секвестрация в тканях ( депонирование, в частности)

### ***Клиническое значение:***

- дозирование препарата осуществляется с учетом массы тела
- в случае интоксикации определение его концентрации в плазме крови не является объективным критерием (частые ошибки), наоборот, при выраженных клинических признаках отравления, уровень препарата в плазме крови может быть нормальным или сниженным
- доклинические исследования должны включать эксперименты по «поиску» мест депонирования препарата

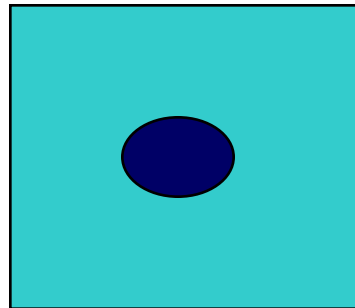
# Варианты объёма распределения

доза



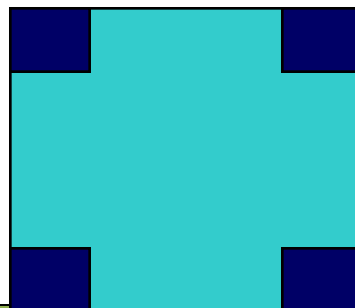
$$V_d = D/C_{ml} = V_{H_2O} (V_d I)$$

доза



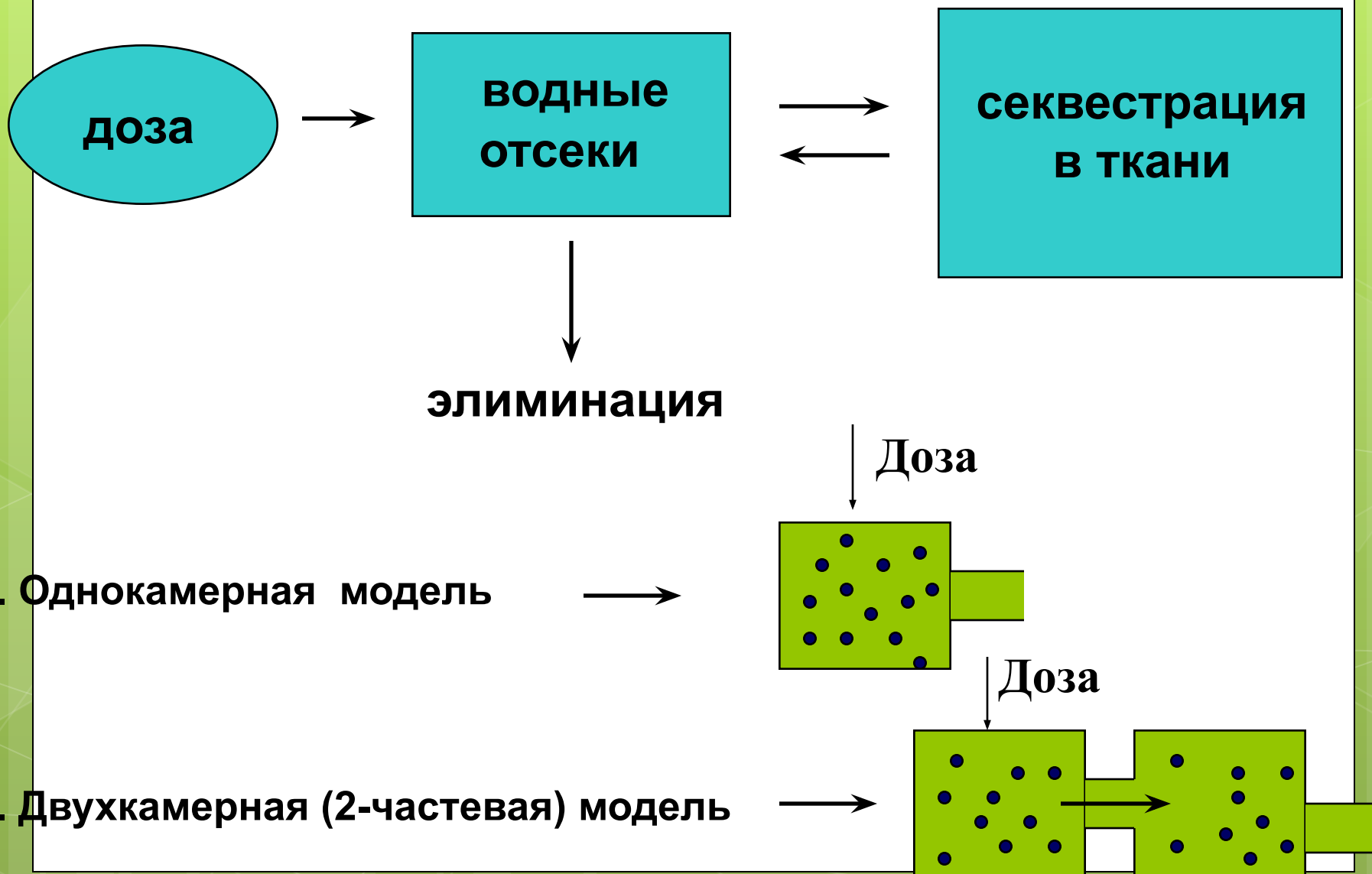
$$V_d = D/C_{ml} < V_{H_2O} (V_d II)$$

доза



$$V_d = D/C_{ml} > V_{H_2O} (V_d III)$$

# Фармакокинетические модели



# Связывание с белками плазмы крови

Проникнув в системный кровоток, ЛС, являющиеся слабыми кислотами, связываются с альбуминами плазмы крови.

Слабые основания связываются с кислыми  $\alpha_1$ -гликопротеидами.

Связывание ЛС с белками обусловлено химическим взаимодействием и подчиняется уравнению действующих масс:



- Из системного кровотока в ткани проникает только свободная фракция ЛС
- При снижении концентрации свободной фракции происходит диссоциация комплекса ЛС – Белок
- ЛС могут конкурировать за места связывания. При этом изменяется концентрация свободных фракций, конкурирующих веществ и характер их действия на организм.
- (НПВС, варфарин)

Клиренс

# КЛИРЕНС

- отношение скорости элиминации (всеми доступными путями) к концентрации вещества в биологических жидкостях (плазме)

□ Клиренс - константа, индивидуальная для каждого вещества скорость

$$Cl = \frac{\text{элимин.}}{\text{концентр.}} = \frac{\text{к-во/ время}}{\text{к-во/объем}} = \frac{\text{объем}}{\text{время}} = \text{мл/час (л/час)}$$

- Клиренс – объем распределения, освобождающийся от вещества за единицу времени.
- Клиренс – главный параметр для управления режимом дозирования
- Клиренс аддитивен:  $Cl_{\text{общ.}} = Cl_{\text{поч.}} + Cl_{\text{печ.}} + CL_{\text{др.}}$

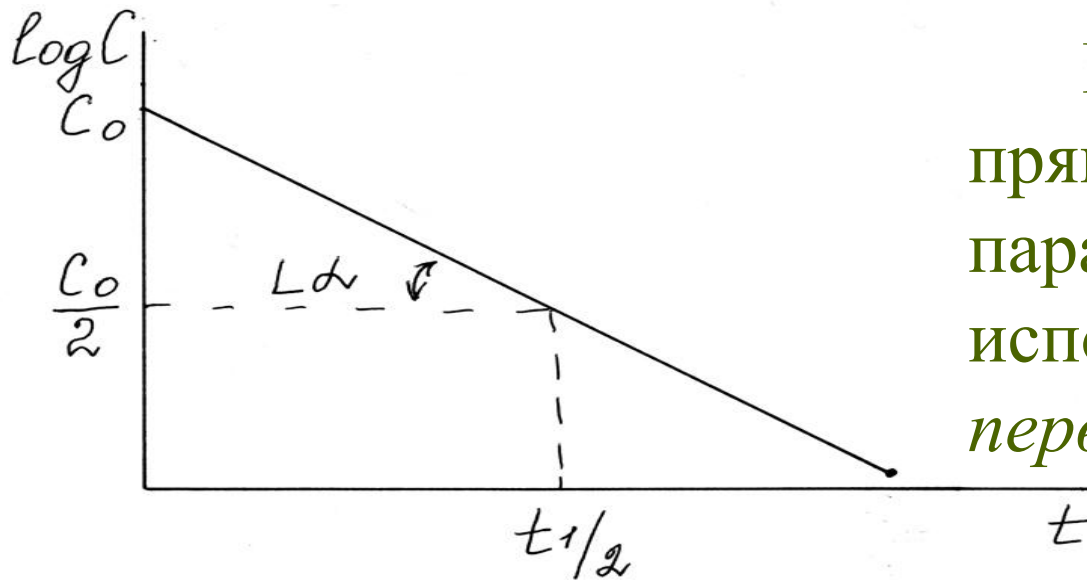
**Период полувыведения -  $t_{1/2}$  -**  
время, в течение которого концентрация  
вещества в плазме крови снижается на 50%  
(на экспоненциальном участке кривой концентрация-время)

$$t_{1/2} = 0,7 V_d / Cl = \text{мин (час)}$$

- Значение:**
- 1 ориентир в определении интервала введения ЛС**
  - 2. ориентир в определении скорости достижения стационарной концентрации ЛС**
  - 3. ориентир в скорости выведения ЛС**



# Фармакокинетический график



Если ФГ является прямой, для расчета параметров используют уравнение первого порядка.

Число периодов  $t_{1/2}$     Элиминация в %

1	50
2	75
3	83
4	94
5	97

# Элиминация

этанол, фенитоин элиминируются в соответствии с кинетикой нулевого порядка.

Скорость элиминации не зависит от концентрации вещества и является постоянной величиной (например, за 1 ч элиминируется 10 г чистого этанола).

# Почечный клиренс ЛС

## ***Механизмы:***

- фильтрация ( м.м.< 65000)
- активная секреция в проксимальных канальцах
- реабсорбция

## **Фильтрация**

- ✓ фильтруются не связанные с белками формы ЛС. Зависит от фильтрационной способности почек и кровотока

## **Секреция**

- ✓ осуществляется в проксимальных тубулах
- ✓ независимый механизма транспорта
- ✓ энергозависима ( активный процесс)
- ✓ низкая специфичность
- ✓ конкуренция за переносчики
- ✓ эффективна для многих ЛС

## **Реабсорбция**

- ✓ зависит от полярности веществ ( реабсорбируются неполярные липофильные вещества)

# Печеночный клиренс

Включает два процесса:

- А. метаболизм (биотрансформация) , химические превращения
- Б. выделение нетрансформированных веществ в желчь

## А.Метаболизм

**превращение неполярных ( чужеродных) веществ в полярные посредством следующих реакций:**

- окисления
- восстановления
- алкилирования и деалкилирования
- гидролиза
- конъюгации

Участник – цитохром P<sub>450</sub>

## Б.Секреция

**только полярных веществ с м.м.> 250000 – активный транспорт в**

**желчь (кислоты, основания, неионогенные вещества)**

# Печеночный клиренс

Биотрансформация – это совокупность процессов химического превращения ЛС в организме.

В итоге биотрансформации обычно:

- увеличивается растворимость ЛС в воде, что способствует их выведению из организма.
- снижается биологическая активность лекарственных веществ.
- Однако при биотрансформации пролекарств образуются более активные метаболиты.

# Два этапа биотрансформации

- Несинтетическое превращение - **метаболическая трансформация** (окисление, восстановление, гидролиз). Метаболиты могут в отдельных случаях обладать более высокой активностью (пролекарства).
- Синтетическое превращение (**конъюгация**) (с остатками глюкуроновой кислоты, глута-тиона, глицина, сульфаты; ацетильные и метильные группы).

Наиболее частым вариантом несинтетического превращения является

**гидроксилирование молекулы.** CYP2C9 участвует в метаболизме варфарина, фенитоина, ибупрофена, CYP2D6 метаболизирует имипрамин, галоперидол, пропранолол, а CYP3A4 — карбамазепин, циклоспорин, эритромицин, нифедипин, верапамил

На втором этапе к гидроксилированной молекуле присоединяется остаток глюкуроновой кислоты.

- ЛС могут усиливать или ингибировать процессы биотрансформации других ЛС. Это необходимо учитывать при их совместном применении.
- (индукторы микр. Ферментов - фенобарбитал, рифампицин, карбамазепин, гризеофульвин.
- Ингибиторы м.ф. -циметидин, хлорамфеникол, кетоконазол, этанол).
- Отдельные ЛС могут разрушаться в организме без участия ферментов.



## Выделение ЛВ из организма

Основными органами выделения ЛС являются печень и почки. ЛВ выделяются с молоком, потовой, слезной жидкостью, калом.

С мочой выделяются низкомолекулярные водорастворимые (гидрофильные) вещества, которые циркулируют в крови и не связаны с белками крови. Они легко проходят через почечный фильтр и практически не реабсорбируются в канальцах. Кроме того, ЛВ секретируются в мочу эпителием

проксимальных канальцев

Липофильные вещества проникают в мочу путем диффузии. Они могут реабсорбироваться в почечных канальцах и снова поступать в кровь.

Интенсивность реабсорбции слабых кислот и оснований зависит от рН мочи. При повышении рН мочи уменьшается реабсорбция кислот, при снижении – оснований.

ЛС, поступающие в кишечник с желчью, могут всасываться в кишечнике, проникая в кровь (энтерогепатическая циркуляция).

- (дигоксин, тетрациклины, пенициллины, рифампицин, морфины др.)

# Показатели ФК:

## 1. Константа скорости элиминации

$$K_{el} = \operatorname{tg} \alpha$$

Размерность : час<sup>-1</sup>

$K_{el}$  отражает скорость элиминации (удаления) лекарственного вещества из организма путем выведения и биотрансформации

## 4. Период полуэлиминации

Это время необходимое для снижения концентрации в крови в 2 раза.

Вычисляют по графику исходя из точки равной  $\underline{C}_0$  на графике

Или по формуле

$$t_{1/2} = \frac{0,693}{K_{el}}$$

$0,693 = \ln 2$

## 5. Клиренс

$$Cl = V_d \cdot Ke1$$

Размерность: л/час

Cl характеризует скорость очищения организма от лекарственного вещества. Условно равен части объема распределения ( $V_d$ ), которая очищается от вещества за единицу времени.

## 6. Площадь под графиком

Это площадь, ограниченная фармакокинетическим графиком и осями координат

$$\text{AUC (S)} = \frac{C_0}{K_{el}}$$

Размерность:  $\text{мкг} \cdot \text{л}^{-1} \cdot \text{час}$

# Ситуации, изменяющие клиренс ЛС в организме:

- ***Взаимодействие ЛС***

- ✓ конкуренция за секреторные механизмы
- ✓ конкуренция за метаболические процессы
- ✓ неспецифическая индукция метаболических процессов
- ✓ ингибирование систем метаболизма ЛС
- ✓ конкуренция за связь с белками

- ***Болезни***

- ✓ печени
- ✓ почек
- ✓ ЖКТ
- ✓ эндокринных органов ( приводят к снижению  $V_d$ ,  $Cl$ )

3. Индивидуальные особенности (генетические, природные).

# Принципы дозирования



# Принципы дозирования

## Основные методы введения ЛС:

- постоянный внутривенный с контролем скорости введения
- прерывистый ( оральным, подкожный, внутримышечный, внутривенный)

## Цели введения:

достижение стационарной концентрации вещества в организме и поддержание ее необходимый период.

# Непрерывное в/в введение

*Стационарная концентрация ( $C_{ss}$ ) достигается тогда, когда скорость введения препарата равна скорости выведения.*

$$C_{ss} = \frac{D/\Delta T}{Cl}$$

*Точка стационарности достигается между 4-5 периодами полувыведения!*

**Время достижения  $C_{ss}$  и время элиминации равны.**

# Как управлять дозой и скоростью непрерывного введения препарата?

## Цель:

- Купировать приступ бронхиальной астмы внутривенным введением теофиллина и поддержать эффект в течение суток.

Терапевтическая концентрация  $T_c$  в плазме = 10 мг/л =  $C_{ss}$ ;

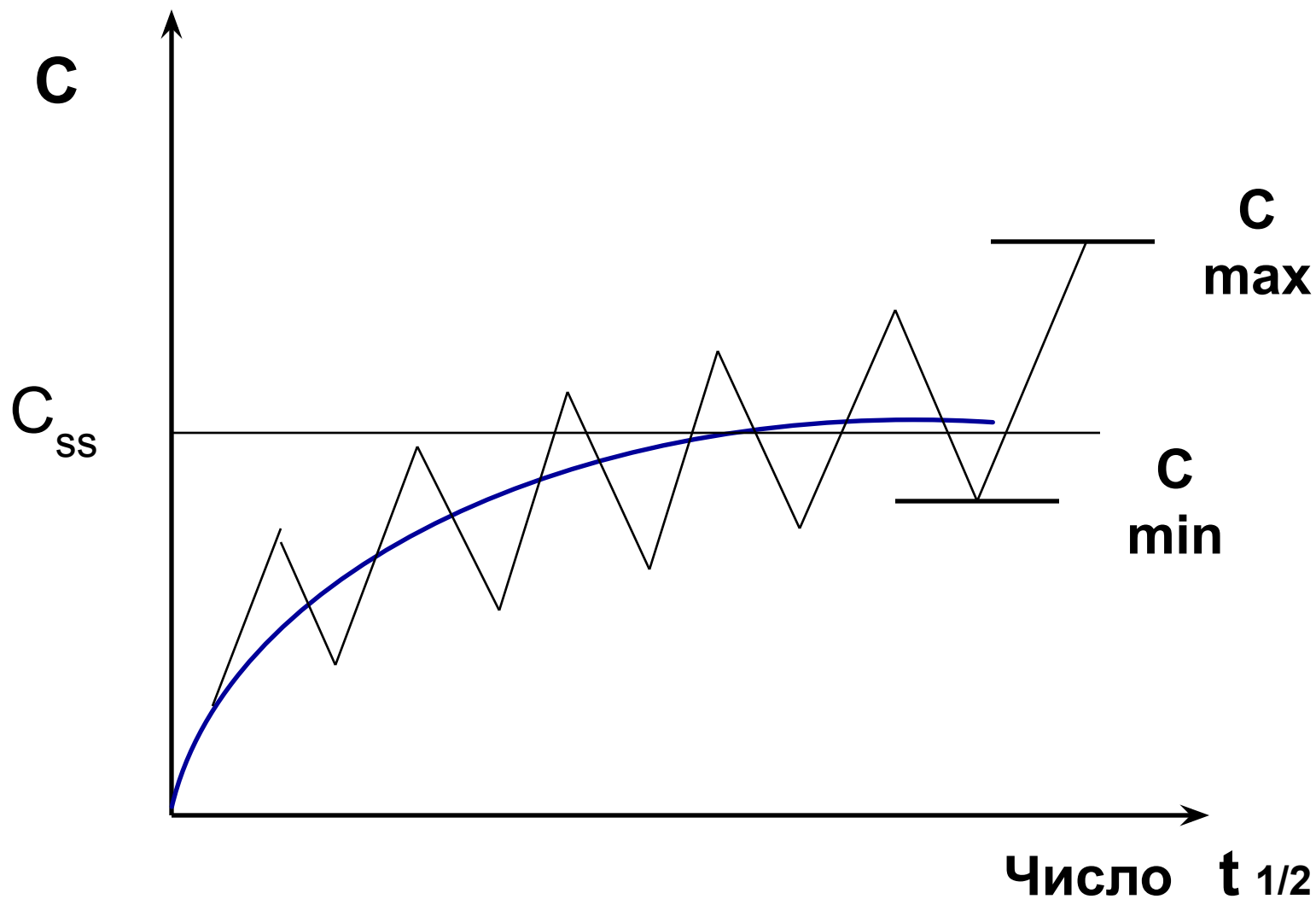
$$Cl_{\text{теофиллина}} = 2.8 \text{ л/час} \cdot \text{кг}$$

$$C_{ss} = \frac{D/\Delta T}{Cl}$$

$$D/\Delta T = \text{доза/ час} = C_{ss} \cdot Cl = 10 \text{ мг/л} \cdot 2.8 \text{ л/час} = 28 \text{ мг/час}$$

Влить в капельницу из расчета 28 мг/60мл и вводить со скоростью 1 мл в минуту.

# Прерывистое введение



## Пример

$t_{1/2}$  ампициллина равен 6 часам

- Когда можно достичь стационарной концентрации препарата при введении его 4 раза в день?
- Когда препарат практически полностью выведется из организма при прекращении его приема?

# Прерывистое введение

## Подходы для управления $C_{ss}$ :

$C_{ss}$  прямо пропорциональна дозе и обратно пропорциональна интервалу  $T$  между введениями.

$$C_{ss} = \frac{F \cdot D}{Cl \cdot T}$$

$F$  – биодоступность

$T$  – интервал между дозами ( время)

$D$  – доза, вводимая за интервал времени

$Cl$  - клиренс

$C_{ss}$  – средняя стационарная концентрация.

# Основы дозирования. Нагрузочная доза.

Это доза, которая вводится для быстрого достижения ТС в крови

$$ДН_{в/в} = V_d \cdot TC$$

$$\underline{V_d \cdot TC}$$

$$ДН_{внутри} = F$$

Размерность в мг

# Поддерживающая доза

Это доза, которая вводится после ДН для сохранения ТС в крови

$$\text{ДП в/в} = \text{ТС} \cdot \text{С1}$$

$$\underline{\text{ТС} \cdot \text{С1}}$$

$$\text{ДП внутрь} = \quad \text{F в мг}$$

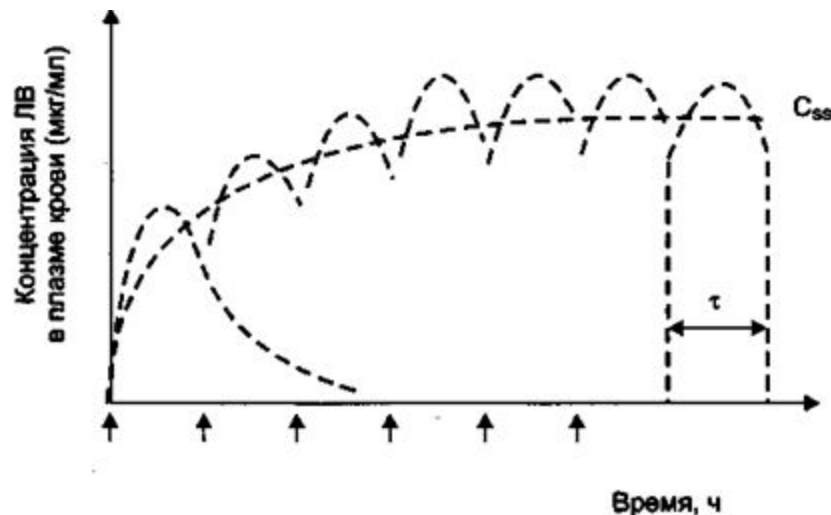


Рис. 1.14. Изменение концентрации лекарственного вещества в плазме крови при многократном введении (через равные промежутки времени вводятся поддерживающие дозы вещества).

$\tau$  — интервал времени между введением поддерживающих доз.



# Коррекция лекарственной терапии при болезнях печени и почек.

## Общие подходы:

1. Отменить препарат, который не является необходимым
2. При заболеваниях почек использовать препараты, выводимые печенью и наоборот
3. Снизить дозу или увеличить интервал между введением
4. Проводить тщательное наблюдение (мониторинг) за проявлением побочных и токсических эффектов.
5. При отсутствии фармакологического эффекта медленно повышать дозу ( малыми шагами) под контролем фармакологических и токсических эффектов.
6. При возможности определить концентрацию вещества в плазме и корректировать терапию по индивидуальному клиренсу препарата.
7. Использовать косвенные способы оценки клиренса

# Отклонения от фармакокинетики ЛС

## **А. Всасывание :**

- снижение абсорбции (ЖКТ, ткани)
- метаболизм в процессе всасывания (пресистемная элиминация)
- изменение биодоступности

## **Б. $V_d$ - нарушения баланса ткань – кровь**

- возраст (снижается)
- ожирение ( снижается у дигоксина, у теофиллина – не изменяется)
- секвестрация в жидкость (отеки, асцит, экссудат) -  $V_d$  увеличивается

При ожирении: если препарат не растворим в жировой ткани и имеет малый  $V_d$  необходимо вычислить идеальный вес и  $V_d$  пересчитать на этот идеальный вес. Жировую ткань исключить.

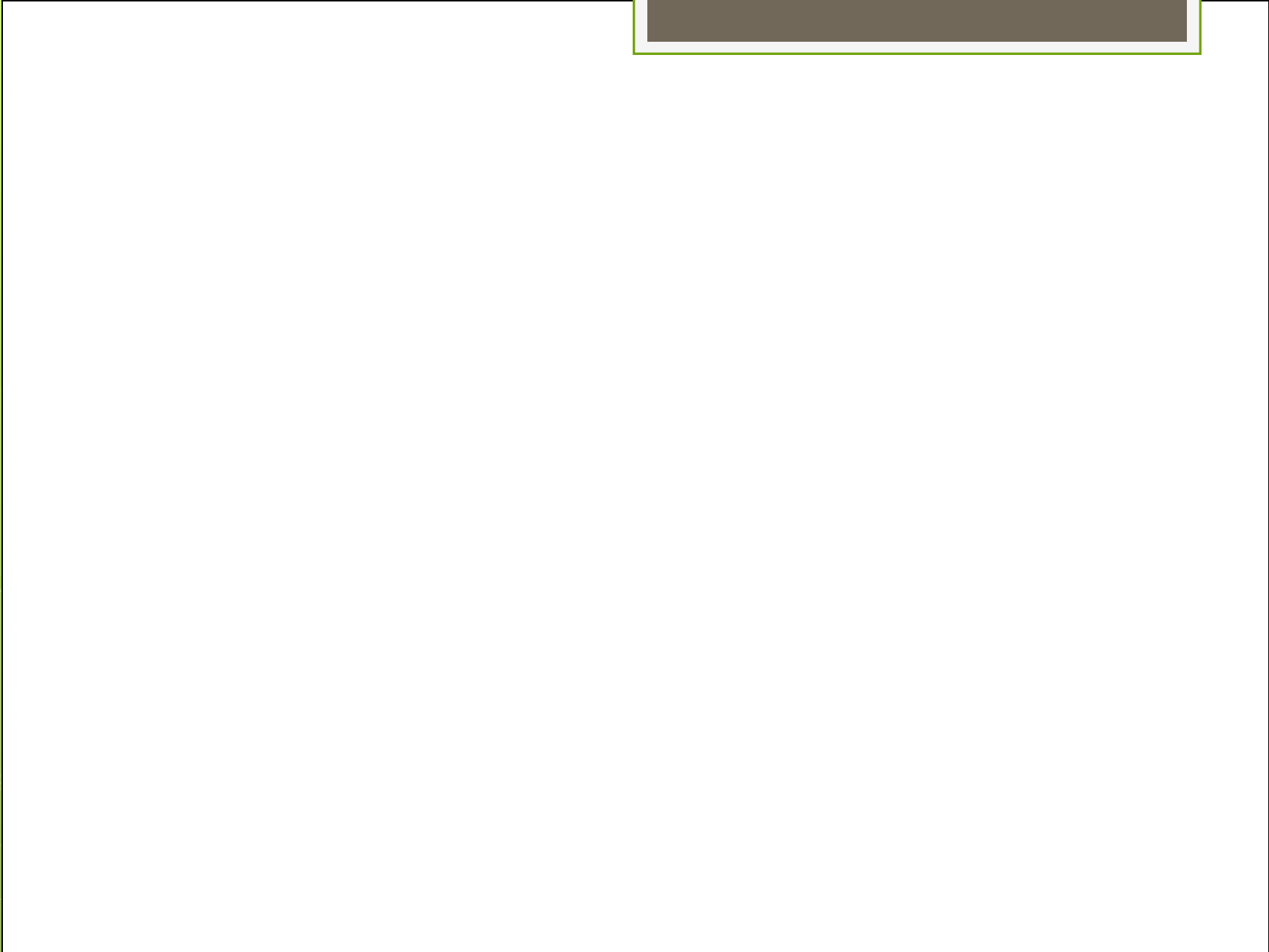
Идеальный вес тела: Мужчины –  $52 + 0,76/$  см свыше 150 см роста

Женщины –  $49 + 0,67/$  см свыше 150 см роста

При отеках: для ЛС, хорошо растворимых в водных отсеках вычесть избыток объема воды (разность веса с идеальным весом) и затем  $V_d$  нормальный увеличить на 1л/кг избыточного веса.

**В.  $T_{1/2}$**  - изменение периода полувыведения является обычно результатом увеличения  $V_d$  или снижения клиренса.

**Г. Клиренс** - изменения клиренса является следствием нарушения функции печени, почек и изменения скорости кровотока.



# Выписка рецептов

- **Рецепт** – официальная письменная форма обращения врача в аптеку об изготовлении и/или отпуске лекарственного средства в определенной лекарственной форме и дозировке с указанием способа его применения.
- На рецептурном бланке указывается: дата; фамилия, имя, отчество и возраст больного; фамилия, имя, отчество врача; ниже слева пишут слово **Rp.:** (от *Recipe* - «Возьми»).
- Затем **на латинском языке** перечисляются лекарственные средства в родительном падеже с указанием их количества. Название каждого средства пишется с заглавной буквы с новой строки. один ингредиент пишется под другим.

# Рецептурные бланки формы N 107/1-у

- Все остальные ЛС
- При выписывании хроническим больным рецептов врачам разрешается устанавливать срок действия рецепта в пределах до одного года, за исключением:
  - - ЛС, подлежащих предметно-количественному учету;
  - - ЛС, обладающих анаболической активностью;
  - - ЛС, отпускаемых по рецептам для амбулаторного лечения граждан в рамках оказания государственной социальной помощи и граждан, имеющих право на получение лекарственных средств бесплатно и со скидкой;
  - - спиртосодержащих лекарственных препаратов индивидуального изготовления.
- При выписывании таких рецептов врач должен сделать пометку "Хроническому больному", указать срок действия рецепта и периодичность отпуска лекарственных препаратов из аптечной организации (еженедельно, ежемесячно и т.п.), заверить это указание своей подписью и личной печатью, а также печатью медицинской организации "Для рецептов«.

Министерство здравоохранения		Код учреждения по ОКУД Код учреждения по ОКПО Мед. документация. Форма № 107/У Утверждена Минздравом России 1997 г.	
РЕЦЕПТ (взрослый, детский – ненужное зачеркнуть) «.....» .....200 г.			
Ф.И.О. больного			
Возраст			
Ф.И.О. врача			
руб	коп	Rp.:	
руб	коп	Rp.:	
Подпись и личная печать врача			М.П
Рецепт действителен в течение 10 дней, 2 месяцев, 1 года (ненужное зачеркнуть)			

# Рецептурные бланки формы N 148-1/у-04 (л) и 148-1/у-06 (л)

Министерство здравоохранения и социального развития Российской Федерации

Лечебно-профилактическое учреждение:

УТВЕРЖДЕНО приказом Министерства здравоохранения и социального развития Российской Федерации от 11 февраля 2007 г. №110

Код формы по ОКУД 110805 Форма № 148-1/у-04(л)

штамп 1 7 4

код ОГРН 1023101681745

Код категории граждан	Код нозологической формы (по МКБ - 10)	Источник финансирования: 1) федеральный бюджет 2) бюджет субъекта РФ 3) муниципальный бюджет (нужно подчеркнуть)	% оплаты из источника финансирования: 1) 100% 2) 50% (нужно подчеркнуть)	Период действия в течение 1 месяца
0 8 1	A 0 2			

**РЕЦЕПТ** Серия 14 № 5646646 от 29.08.2007

Ф.И.О. пациента ЗВЯГИНЦЕВА ЛЮДМИЛА ПЕТРОВНА

Дата рождения: 21.08.1949 СНИЛС 069-5000-96584

№ страхового медицинского полиса 01АДМ345854

№ медицинской карты амбулаторного больного (история развития ребенка)

Адрес: 308001, г. БЕЛГОРОД, УЛИЦА ОКТЯБРЬСКАЯ, 48.

Ф.И.О. врача Шахов Александр Николаевич

Код врача 83001

Выписано:

Рр. таблетки Аллопуринол

D.t.d. Дошировка 100 мг

Количество единиц 25

Signa 2 т утром и 2 т вечером

Подпись врача (фальшера) и личная печать врача

(линия отрыва)

Корешок РЕЦЕПТА Серия 14 № 5646646 от 29.08.2007

Способ применения:

Министерство здравоохранения и социального развития Российской Федерации

Лечебно-профилактическое учреждение:

УТВЕРЖДЕНО приказом Министерства здравоохранения и социального развития Российской Федерации от 11 февраля 2007 г. №110

Код формы по ОКУД 110805 Форма № 148-1/у-06(л)

штамп 1 7 4

код ОГРН 1023101681745

**КОПИЯ**

Код категории граждан	Код нозологической формы (по МКБ - 10)	Источник финансирования: 1) федеральный бюджет 2) бюджет субъекта РФ 3) муниципальный бюджет (нужно подчеркнуть)	% оплаты из источника финансирования: 1) 100% 2) 50% (нужно подчеркнуть)	Период действия в течение 1 месяца
0 8 1	A 0 2			

**РЕЦЕПТ** Серия 14 № 5646646 от 29.08.2007

Ф.И.О. пациента ЗВЯГИНЦЕВА ЛЮДМИЛА ПЕТРОВНА

Дата рождения: 21.08.1949 СНИЛС 069-5000-96584

№ страхового медицинского полиса 01АДМ345854

№ медицинской карты амбулаторного больного (история развития ребенка)

Адрес: 308001, г. БЕЛГОРОД, УЛИЦА ОКТЯБРЬСКАЯ, 48.

Ф.И.О. врача Шахов Александр Николаевич

Код врача 83001

Выписано:

Рр. таблетки Аллопуринол

D.t.d. Дошировка 100 мг

Количество единиц 25

Signa 2 т утром и 2 т вечером

Подпись врача (фальшера) и личная печать врача

(линия отрыва)

Корешок РЕЦЕПТА Серия 14 № 5646646 от 29.08.2007

Способ применения:

Для выписывания и отпуска ЛС для амбулаторного лечения граждан в рамках оказания государственной социальной помощи и граждан, имеющих право на получение ЛС бесплатно и со скидкой

Срок годности – 1 мес, для пенсионеров и инв. 1 гр. – 3 мес.

# Рецептурные бланки формы N 148-1/у-88

Министерство здравоохранения  
и социального развития  
Российской Федерации

Код формы по ОКЕУ 2  
Код документа по ОКЕУ 2  
Министерство здравоохранения  
и социального развития  
Формы № 148-1/у-88  
Утверждена приказом  
Министерства здравоохранения  
и социального развития РФ  
12 ноября 2008 г. №1257

**ЖУРНАЛ**  
учета рецептурных бланков  
формы № 148-1/у-88(л) в лечебно-  
профилактических учреждениях

Министерство здравоохранения  
и социального развития  
Российской Федерации

Код формы по ОКЕУ 2  
Код документа по ОКЕУ 2  
Министерство здравоохранения  
и социального развития  
Формы № 148-1/у-88  
Утверждена приказом  
Министерства здравоохранения  
и социального развития РФ  
12 ноября 2008 г. №1257

Видно: Московская областная районная больница  
Истринский филиал  
Истра, ул. Советская, д. 15

Серия 1148-1/у-88  
№ 1148-1/у-88

**РЕЦЕПТ**

За полную стоимость 1

Бесплатно 2

Оплата 50 % 3

Ф., И., О., больного (полностью)

Возраст \_\_\_\_\_ ИОВ \_\_\_\_\_ Дети \_\_\_\_\_ Прочие \_\_\_\_\_  
Адрес или № медицинской карты амбулаторного больного \_\_\_\_\_

Ф., И., О. Врача (полностью)

Руб.	Коп.	Рр.

подпись и печать врача

Рецепт действителен в течении 10 дней, 2 месяцев  
(ненужное зачеркнуть)

- Предназначены для выписывания и отпуска:
- - психотропных веществ, внесенных в
- **Список III** Перечня наркотических средств, психотропных веществ и их прекурсоров, подлежащих контролю в РФ (**Постановление Правительства РФ от 30 июня 1998 г. N 681**)
- - иных лекарственных средств, подлежащих предметно-количественному учету;
- - анаболических стероидов.
- Рецепт действителен 10 дней.

утверждении формы бланков рецептов, содержащих назначение наркотических средств или психотропных веществ...»

Приложение № 1

Специальный рецептурный бланк на наркотическое средство или психотропное вещество

Министерство здравоохранения  
Российской Федерации

штамп медицинской организации

Код формы по ОКУД  
Медицинская документация  
Форма № 107/у-НП,  
утвержденная приказом  
Министерства здравоохранения  
Российской Федерации  
от \_\_\_\_\_ № \_\_\_\_\_

РЕЦЕПТ

Серия     №

«\_\_» \_\_\_\_\_ 20\_\_ г.  
(дата выписки рецепта)

(взрослый, детский — нужное подчеркнуть)

Ф.И.О. пациента \_\_\_\_\_

Возраст \_\_\_\_\_

Серия и номер полиса обязательного медицинского страхования \_\_\_\_\_

Номер медицинской карты амбулаторного больного (истории развития ребенка) \_\_\_\_\_

Ф.И.О. врача \_\_\_\_\_

(фельдшера, акушерки) \_\_\_\_\_

Рр: .....

Подпись и личная печать врача  
(подпись фельдшера, акушерки) \_\_\_\_\_

М.П.

Ф.И.О. и подпись руководителя  
(заместителя руководителя или руководителя  
структурного подразделения) медицинской организации \_\_\_\_\_

М.П.

Отметка аптечной организации об отпуске \_\_\_\_\_

Ф.И.О. и подпись работника аптечной организации \_\_\_\_\_

М.П.

Срок действия рецепта 5 дней

- **Форма № 107/у-НП**
- Наркотические средства и психотропные вещества Списка II
- При выписывании рецепта на лекарственную пропись индивидуального изготовления, содержащую НС ПВ Списка II,.. - использовать рецептурный бланк формы N 148-1/у-88.
- Срок годности – 5 дней.