

Тема лекции:
**«Общая фармакология.
Фармакокинетика.»**

Предмет фармакологии

Фармакология

```
graph TD; A[Фармакология] --> B[Общая фармакология]; A --> C[Частная фармакология]; B --> D[Фармакокинетика]; B --> E[Фармакодинамика];
```

Общая фармакология

изучает общие закономерности
действия лекарств

Частная фармакология

изучает закономерности
действия лекарственных групп
и отдельных лекарств

Общая фармакология

Фармакокинетика

Фармакодинамика

Разделы общей фармакологии

Фармакокинетика – раздел фармакологии, изучающий общие закономерности введения, всасывания, распределения, перераспределения, биотрансформации (превращения лекарств в организме) и выведения лекарственных веществ.

Фармакодинамика – раздел фармакологии, изучающий механизмы действия и эффекты лекарственных веществ.

Фармакокинетика. Пути введения лекарств

Пути введения лекарственных веществ в организм



Энтеральные

(через пищеварительный тракт):

- пероральный (внутрь);
- сублингвальный;
- трансбуккальный;
- ректальный.



Парентеральные

(минуя пищеварительный тракт):

- инъекционный;
- ингаляционный;
- через кожу и слизистые, вкл. электрофорез.

Энтеральные пути введения лекарств

Пероральный путь введения:

- применяется преимущественно для достижения системного действия препаратов, реже – местного (например, вяжущие, антациды, некоторые противомикробные средства);
- лекарственный эффект развивается в течение 20-60 мин;
- является наиболее физиологичным путем введения;

Недостатки:

- инактивация ряда лекарств соляной кислотой желудка (бензилпенициллин), ферментами желудочного сока (белковые препараты);
- невозможность введения лекарств в бессознательном состоянии;
- биотрансформация в печени.

Энтеральные пути введения лекарств

Сублингвальный и трансбуккальный пути введения:

- рассасывание препаратов в полости рта обеспечивает быстрое поступление лекарственных средств в систему верхней полой вены, при этом лекарство не подвергается действию пищеварительных соков и биотрансформации в печени;
- быстрое развитие эффекта (1-5 мин), сравнимое с внутривенным путем;
- является наиболее физиологичным путем введения;

Недостатки:

- невозможность приема препаратов с раздражающим действием.

Энтеральные пути введения лекарств

Ректальный путь введения:

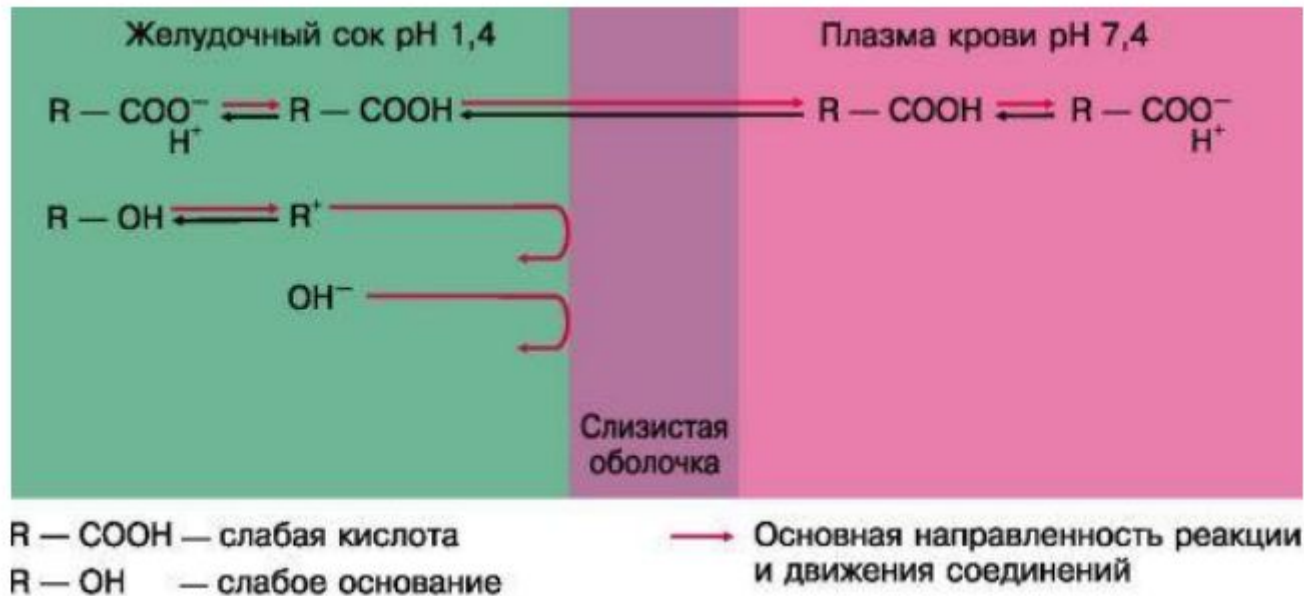
- применяется как для местного, так и для системного действия;
- лекарственный эффект развивается в течение 30-40 мин;
 - наиболее часто применяется в педиатрической практике;
 - путь введения при невозможности приема лекарств перорально;
 - примерно 50 % дозы препарата сразу поступает в кровоток, минуя печень, 50 % поступает в воротную вену и частично инактивируется в печени;

Недостатки:

- высокая чувствительность прямой кишки к раздражающим воздействиям (опасность развития проктита);
- психологические затруднения при приеме.

Факторы, влияющие на всасывание лекарств из ЖКТ

1. Физико-химические свойства препарата. Всасывание липофильных препаратов близко к 100 %, на всасывание гидрофильных препаратов влияет рН среды. Молекулы всасываются в неионизированном состоянии. Диссоциация молекул на ионы зависит от рН среды: в кислой среде диссоциируют щелочи; в щелочной – кислоты:



Поэтому лекарства-основания принимают до еды, лекарства-слабые кислоты – после еды.

Факторы, влияющие на всасывание лекарств из ЖКТ

2. Лекарственная форма: быстрее лекарственные препараты всасываются из растворов и медленнее из таблеток.
3. Особенности диеты: например, грубая пища, содержащая большое количество клетчатки, будет способствовать усилению перистальтики и всасыванию лекарственного вещества; а пищевые продукты, содержащие дубящие вещества будут связывать алкалоиды.
4. Концентрация вещества в просвете кишечника: если его концентрация является гиперосмотической, то его всасывание прекращается, а перистальтика усиливается (солевые слабительные)
5. Прием внутрь невозможен при резекции кишечника, синдроме мальабсорбции (ухудшение всасывания) у пациентов с тяжелыми заболеваниями органов пищеварения, а также при рвоте, оказании неотложной помощи, бессознательном состоянии пациента, в раннем детском возрасте.

Парентеральные пути введения лекарств

Являются нефизиологичными путями введения, т.к. нарушается целостность кожных покровов. При парентеральных путях введения повышается вероятность развития побочных эффектов и инфицирования.

Внутривенное введение:

- лекарственные вещества сразу попадают в системный кровоток;
- обеспечивает быстрое наступление эффекта и быстрое дозирование;
- отсутствует пресистемная элиминация;
- возможно вводить раздражающие вещества;
- основной недостаток – наиболее частое осложнение – тромбофлебит.

Парентеральные пути введения лекарств

Внутриартериальное введение:

- применяется для создания высокой концентрации лекарства в пораженном органе при минимальных системных эффектах;
- основной недостаток – наиболее частое осложнение – артериальный тромбоз.

Внутримышечное введение:

- эффект наступает через 10-30 мин;
- объем вводимого вещества не должен превышать 10 мл;
- для обеспечения длительного эффекта вводятся суспензии и масляные растворы, из которых вещества медленно всасываются в кровь;
- нельзя вводить раздражающие вещества и гипертонические растворы;
- наиболее частый побочный эффект – развитие абсцессов.

Парентеральные пути введения лекарств

Подкожное введение:

- эффект наступает через 30-60 мин;
- более продолжительный эффект по сравнению с внутримышечным введением;
- нельзя вводить раздражающие вещества и гипертонические растворы.

Введение под оболочки мозга:

- наиболее часто применяется для спинномозговой анестезии, с также для введения противомикробных средств при инфекционном менингите.

Введение в полости организма (суставную, брюшную, пазухи носа):

- Чаще всего используют для введения противомикробных и противовоспалительных средств.

Парентеральные пути введения лекарств

Способы инъекционного введения препаратов:

- болюсное введение – быстрое внутривенное введение препарата в течение 3-6 мин;
- инфузионное введение – введение (обычно внутривенно, реже внутриартериально или внутрикоронарно) препарата с определенной скоростью, дозу рассчитывают количественно (мл/мин; мг/мин; [мкг/кг]/мин; кол-ко капель/мин). Для более точного введения используют шприцы-дозаторы, системы для инфузии микроколичеств препарата, специальные соединительные трубки для предупреждения потери лекарства;
- комбинированное введение – например, болюсное внутривенное + регулярное внутримышечное введение.

Ингаляционный путь введения лекарств

- быстрое наступление эффекта (через 1-5 мин после введения) вследствие большой площади контакта с альвеолами и капиллярами;
- вводятся порошки, жидкости, газы;
- глубина проникновения лекарств зависит от размеров частиц: величиной 60 мкм оседают в глотке и попадают в желудок, 20 мкм поступают в терминальные (самые большие) бронхиолы, 2 мкм – в мелкие бронхи и бронхиолы, менее 1 мкм – в альвеолы;
- величина пресистемной элиминации незначительна;
- при ингаляции раздражающих веществ возможно развитие ларинго- и бронхоспазма;
- хорошая управляемость действием газообразных веществ: развитие эффекта быстрое, выраженность эффекта зависит от концентрации вещества, прекращение ингаляции ведет к прекращению действия препарата.

Путь введения через кожу и слизистые

- лекарственные вещества вводятся в виде мазей, гелей, пластырей; при электрофорезе применяются растворы; для введения лекарств через слизистые оболочки используют растворы, мази, порошки;
- пресистемная элиминация незначительна;
- через неповрежденную кожу всасываются преимущественно липофильные вещества; для всасывания гидрофильных соединений необходимо применение специальных мазевых основ-носителей.

Всасывание лекарственных средств

Всасывание (абсорбция) лекарств – процесс поступления лекарственного вещества из места введения в кровь. Скорость и объем всосавшегося вещества зависит от пути введения, регионарного кровотока, физико-химических свойств вещества. По сути процесс всасывания лекарств представляет собой преодоление веществами липопротеиновой плазматической мембраны клеток.

Виды транспорта через мембрану:

- пассивная диффузия;
- фильтрация;
- облегченная диффузия;
- активный транспорт;
- пиноцитоз.

Всасывание лекарственных средств

Пассивная диффузия – это транспорт веществ через мембрану клеток по градиенту концентрации (из области с большей концентрацией – в область с меньшей концентрацией), без затрат энергии, путем растворения в липидах мембран. Таким образом всасываются липофильные вещества.

Фильтрация – это транспорт веществ через поры мембран по градиенту концентрации, без затрат энергии. Диаметр пор в мембранах клеток эпителия кишечника 4 нм, поэтому таким образом всасывается небольшое количество веществ (вода, этанол, мочевины, ионы).



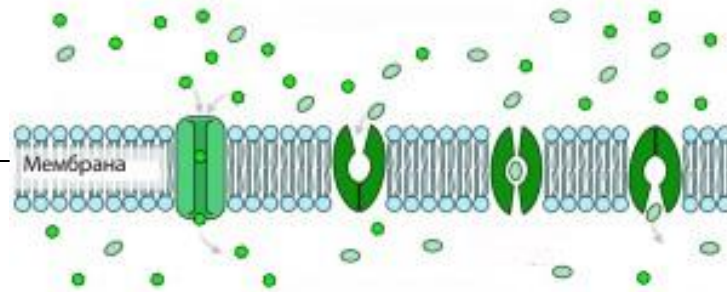
Схематичное изображение диффузии и фильтрации в капиллярах скелетных мышц

Всасывание лекарственных средств

Облегченная диффузия – это транспорт веществ через мембрану клеток по градиенту концентрации без затрат энергии при участии специальных транспортных белков. Скорость облегченной диффузии превышает скорость пассивной диффузии. Таким образом витамин В₁₂ поступает в кишечник.

Схема:

*внеклеточное
пространство*



*внутриклеточное
пространство*

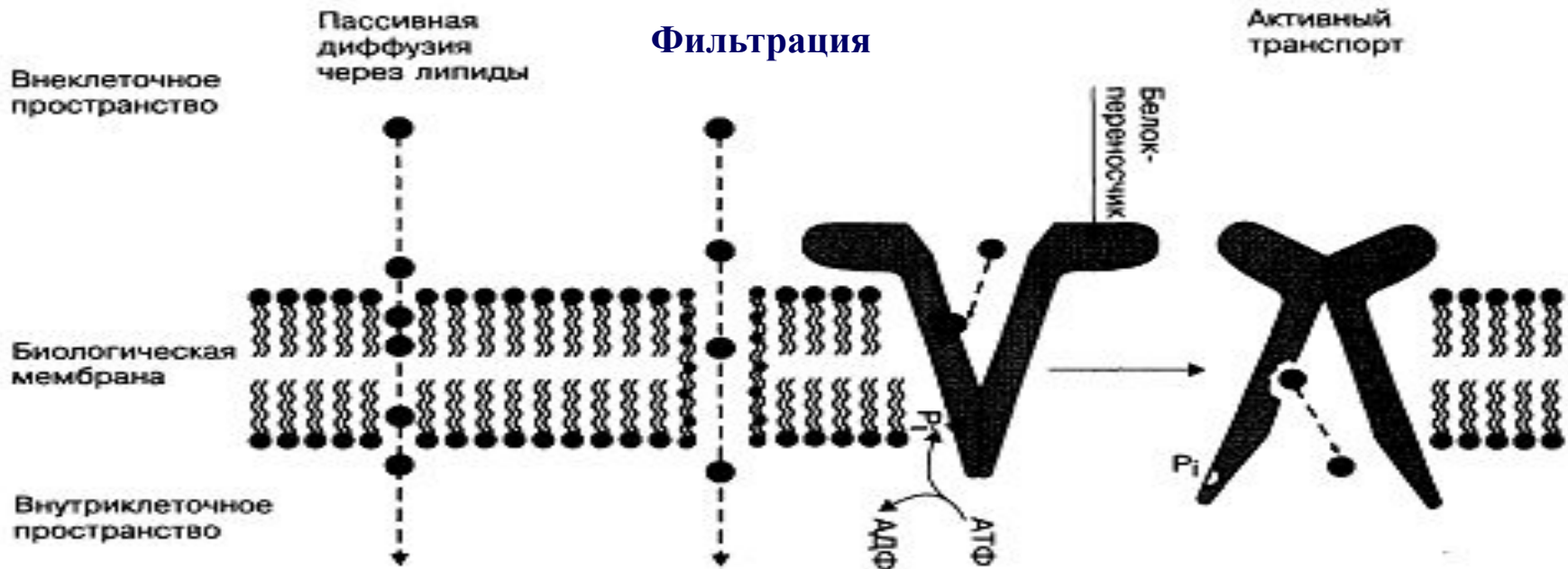
Всасывание лекарственных средств

Активный транспорт – транспорт веществ через мембрану против градиента концентрации с затратой энергии при участии специальных транспортных систем. Например, йод поступает в фолликулы щитовидной железы против 50-ти кратного градиента концентрации; норадреналин подвергается нейрональному захвату нервными окончаниями против 200-кратного градиента.

Пиноцитоз – процесс всасывания веществ за счет выпячивания клеточной мембраны, захвата вещества с последующим образованием вакуоли и транспорта ее в клетку. Таким образом всасываются некоторые полипептиды и другие высокомолекулярные соединения.

Всасывание лекарственных средств

Схема основных способов проникновения веществ через мембрану:



Пресистемная элиминация

Пресистемная элиминация – это комплекс биохимических процессов, приводящих к инаktivации лекарственного вещества до его попадания в системный кровоток.

Механизм пресистемной элиминации зависит от пути введения лекарственных веществ:

Пероральное введение – всасываясь из кишечника, вещества попадают в систему воротной вены, по ней – в печень, где подвергаются разрушению под действием микросомальных ферментов.

Инъекции (подкожные и внутримышечные) – в месте инъекции происходит деградация полипептидных соединений (гормоны, иммуноглобулины) тканевыми протеазами.

Ингаляционный – лекарственные вещества разрушаются под воздействием микросомальных ферментов альвеол и бронхов.

Введение через кожу и слизистые - вещества разрушаются под воздействием микросомальных ферментов эпителиальных тканей.

Биодоступность лекарств

Биодоступность лекарственных веществ – это отношение дозы лекарства, введенной внесосудистым путем, к дозе, которая попадет в системный кровоток в активной форме.

Факторы, определяющие биодоступность:

1. Путь введения;
2. Пресистемная элиминация;
3. Биофармацевтические факторы (особенности технологии производства лекарств).

Распределение лекарственных веществ

После всасывания в кровь или непосредственного введения в кровотоки вещества распределяются в водной фазе организма, включающей кровь, внеклеточную и внутриклеточную воду (70 % массы тела).

У детей в связи с большим, чем у взрослых, содержанием воды в организме, возрастает объем распределения ряда препаратов (антибиотиков-аминогликозидов, дигоксина и др.), поэтому эти препараты назначают в дозе, увеличенной на 1 кг массы тела по сравнению со взрослыми.

В пожилом возрасте наоборот количество воды снижается на 10-15 %.

При патологическом обезвоживании объем распределения веществ уменьшается с ростом концентрации и усилением их фармакологических эффектов.

Распределение и перераспределение лекарств

Факторы, влияющие на распределение и перераспределение:

1. Интенсивность регионарного кровотока: основная часть лекарств в первые минуты после всасывания поступает в те органы, которые наиболее активно кровоснабжаются: сердце, печень, почки;
2. Связь с белками крови: лекарственные вещества связываются с белками крови (в основном – с альбуминами). За счет этого снижается концентрация вещества в тканях, т.к. только несвязанный с белками препарат проходит через мембраны, и, соответственно, к потере активности вещества. Связанные с белками препараты образуют депоформы, которые при распаде возмещают удаленные из циркуляции молекулы препарата.

Распределение и перераспределение лекарств

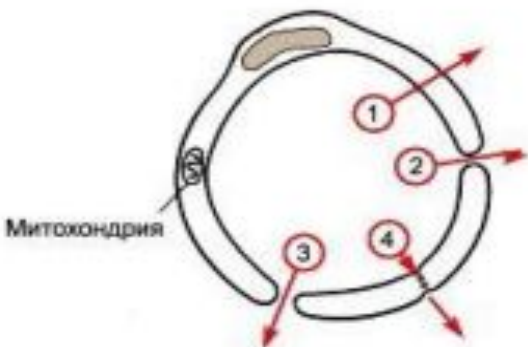
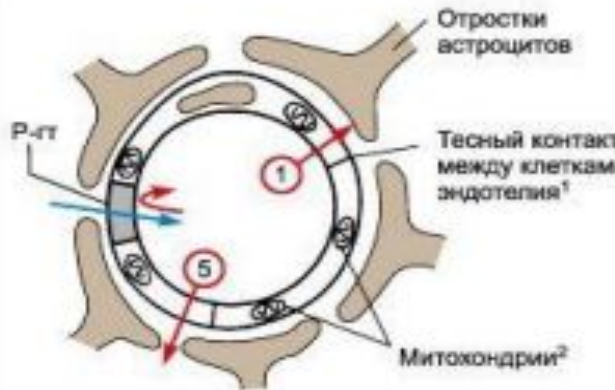
Факторы, влияющие на распределение и перераспределение:

3. Гистогематические барьеры (барьеры между тканями организма и кровью): капиллярная стенка, гематоэнцефалический (ГЭБ), гематоофтальмологический и плацентарный барьеры.
ГЭБ: эндотелий большинства капилляров мозга не имеет пор, через которые во обычных капиллярах проникают вещества; в капиллярах мозга практически отсутствует пиноцитоз. При некоторых патологических состояниях (менингиты) его проницаемость увеличивается.
Плацентарный барьер защищает плод от действия вредных веществ: через плаценту наиболее легко проникают соединения с молекулярной массой до 500 Д.

Распределение и перераспределение лекарств

Факторы, влияющие на распределение и перераспределение:

3. ГЭБ: схема проникновения веществ

Обычные капилляры (толщина стенки 0,1–0,3 мкм)	Капилляры мозга (толщина стенки 0,1–0,3 мкм)
 <p>Митохондрия</p>	 <p>Отростки астроцитов Тесный контакт между клетками эндотелия¹ Митохондрии² P-гт</p>
Вещества проходят через стенку капилляров:	
<ul style="list-style-type: none"> ① Путем диффузии (липофильные соединения) ② Через межклеточные щели (ширина 100 Å) ③ Через «окна» в стенке капилляров (для прохождения больших количества воды, например, в почечных клубочках) ④ Путем пиноцитоза 	<ul style="list-style-type: none"> ① Путем диффузии ⊖ (Межклеточных щелей нет) ⊖ («Окна» нет) ⊕ (Пиноцитоз отсутствует или незначителен) ⑤ Путем активного транспорта

Распределение и перераспределение лекарств

Факторы, влияющие на распределение и перераспределение:

4. Физико-химические свойства вещества определяют способность к депонированию: наиболее активно депонируются липофильные вещества в подкожной жировой клетчатке. Между ними и их свободной формой в крови устанавливается динамическое равновесие.

Элиминация и перераспределение лекарств

Элиминация лекарств – это удаление лекарственных средств из организма в результате биотрансформации и экскреции (выведения).

Элиминацию характеризует ряд параметров:

- **Константа скорости элиминации** – часть от концентрации вещества в крови, удаляемая за единицу времени (вычисляется в %);
- **Период полуэлиминации** – время, за которое концентрация препарата в крови снижается наполовину ($T_{1/2}$);
- **Клиренс** – объем жидких сред организма, освобождающихся от лекарственных средств в результате биотрансформации, выведения с желчью и мочой (вычисляется с мл/мин/кг)

Элиминация и перераспределение лекарств

Биотрансформация – это комплекс превращений лекарственных веществ, в процессе которых образуются полярные (водорастворимые) вещества (метаболиты), которые легче выводятся из организма.

Обычно метаболиты менее токсичны, чем исходные соединения. Но иногда биотрансформация приводит к образованию более активных (амброксол и бромгексин) и более токсичных (парацетамол и фенацетин) соединений.

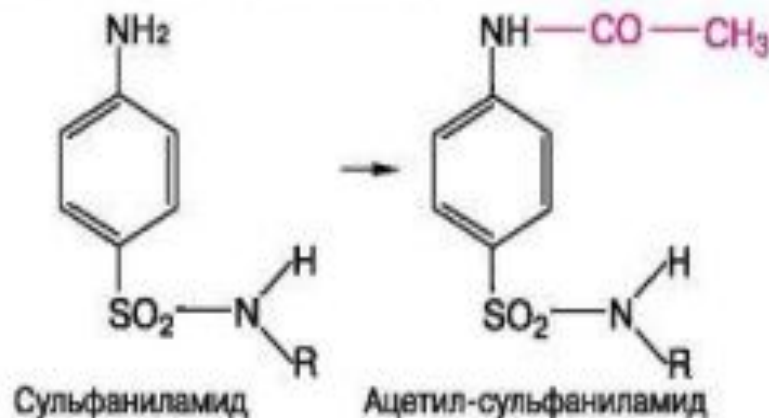
Этапы биотрансформации

I этап – метаболическая биотрансформация: происходит в основном в микросомах клеток печени, поэтому биотрансформацию в печени называют микросомальной. Основные реакции – окисление (в печени – системой цитохромов P446-P455), восстановление, гидролиз. Основная задача этапа – образование у вещества активных групп, способных вступать в реакцию конъюгации.

II этап – конъюгация: на этом этапе происходят биосинтетические реакции веществ с глюкуроновой, уксусной кислотами, глицином, сульфатами эндогенных соединений.

Например:

Ацетилирование (присоединение остатка уксусной кислоты)



Биотрансформация

Вещества, усиливающие биотрансформацию, называются **индукторами биотрансформации**: барбитураты, этанол, рифампицин, тетрациклины, карбамазепин, кетоконазол.

Вещества, угнетающие биотрансформацию, называются **ингибиторами биотрансформации**: левомицетин, вальпроаты, изониазид, циметидин.

Экскреция

Экскреция – это выведение лекарств и их метаболитов из организма.

Органы выведения:

1. Почки – основной путь выведения веществ. Выводятся все гидрофильные вещества и образовавшиеся после биотрансформации метаболиты липофильных веществ. На экскрецию веществ почками влияет рН мочи: слабые кислоты быстрее выводятся при щелочной реакции мочи, а основания – при кислой.
2. Печень – ряд препаратов (тетрациклины, дифенин) в виде метаболитов или в неизменном виде связываются с желчными кислотами и вместе с желчью попадают в кишечник, из которого выводятся с калом.
3. Легкие – выводятся летучие вещества (средства для наркоза).
4. Молочные железы у кормящих матерей, слюнные, слезные, потовые железы.

Элиминация

