

Раздел: **Общая фармакология**
Тема: **ФАРМАКОКИНЕТИКА**

Лекция № 2

Для студентов специальности МБХ

Позднякова Светлана Васильевна

Все этапы движения ЛС по организму: **АБСОРБЦИЯ** (ВСАСЫВАНИЕ), **РАСПРЕДЕЛЕНИЕ**, **МЕТАБОЛИЗМ** И **ВЫВЕДЕНИЕ** - процессы, происходящие с ЛС в организме, являются предметом изучения особого раздела фармакологии - **ФАРМАКОКИНЕТИКИ**

ЛС вводится в организм, чтобы оказать какое-либо терапевтическое действие.

Организм также оказывает влияние на ЛС в результате этого оно (ЛС) может :

- **Попадать/не попадать** в определённые ткани, органы организма,
- **Проходить/не проходить** определённые барьеры,
- **Видоизменять/сохранять** свою химическую структуру,
- **Покидать** организм определёнными путями.

I. АБСОРБЦИЯ (ВСАСЫВАНИЕ) — процесс поступления ЛС в биологические жидкости и ткани организма из места введения.

АБСОРБЦИЯ ЛС может происходить с любых поверхностей организма — кожи, слизистых оболочек, с поверхности лёгких и др;

При приёме внутрь поступление ЛС из ЖКТ в кровь идёт с использованием механизмов всасывания питательных веществ).

Период полуабсорбции ($T_{1/2,аб}$) — время, необходимое для всасывания половины дозы ($1/2 D$) препарата из места введения в кровь, пропорционален константе скорости абсорбции

$$T_{1/2,аб} = 0,693 \times k_{аб}$$

АБСОРБЦИЯ

ФАКТОРЫ, ВЛИЯЮЩИЕ НА ВСАСЫВАНИЕ:

- лекарственная форма (немедленное высвобождение, замедленное, удлинненное или длительное высвобождение);
- растворимость вещества в воде / липидах;
- степень ионизации (полярность молекулы - липопротеиновая клеточная мембрана легче взаимодействует с неполярными ЛС, а для полярных оказывается молекулярным ситом (мембраны мало проницаемы для ионов));
- размер молекул
- pH среды:
 - Кислоты более ионизированы при ↑pH*
 - Основания более ионизированы при ↓pH*
- состояние тканей (воспаление - почти всегда увеличение абсорбции);
- моторика ЖКТ;
- введено натощак или после приема пищи

ПРЕПАРАТ:

ОРГАНИЗМ:

1. **Пассивной диффузия** в водной (М.М. 100-150 Д/ 20-30 кД) или липидной фазе.
2. **Облегченная диффузия** (при участии мембранных переносчиков).
3. **Фильтрация через поры мембран** (диаметр пор = 0,35-0,4 нм) и **межклеточные промежутки** (до 2 нм). Диффундируют вода, некоторые ионы, а также мелкие гидрофильные молекулы (мочевина, глюкоза).
4. **Активный перенос** с расходом энергии АТФ, против градиента концентрации (в этом процессе участвуют транспортные системы клеточных мембран).
Характеризуется :
 - избирательностью к определенным соединениям (йод, норэпинефрин) ,
 - возможностью конкуренции двух ЛС за один транспортный механизм,
 - насыщенностью (при высоких концентрациях вещества),
 - возможностью транспорта против градиента концентрации и затратой энергии (метаболические яды угнетают активный транспорт).
5. **Пиноцитоз** - инвагинация клеточной мембраны с последующим образованием пузырька (вакуоли), заполненного жидкостью с захваченными **крупными молекулами веществ**.

Приведенные механизмы прохождения веществ через мембрану носят универсальный характер и имеют значение не только для всасывания веществ, но и для их распределения в организме, удаления.

МЕХАНИЗМЫ ПРЕОДОЛЕНИЯ МЕМБРАН ЛЕКАРСТВЕННЫМИ СРЕДСТВАМИ

ПУТИ ВВЕДЕНИЯ ЛЕКАРСТВЕННЫХ СРЕДСТВ В ОРГАНИЗМ

Энтеральные пути :

- ⦿ внутрь через рот (per os) или перорально;
- ⦿ под язык (sub lingua) или сублингвально (за щеку (буккально) или на десну,
- ⦿ в прямую кишку (per rectum) или ректально

Парентеральные пути:

- ⦿ **С повреждением покровов** - внутривенно, подкожно, внутримышечно, субарахноидально и т. п.
- ⦿ **Без повреждения покровов** - ингаляционно, трансдермально

ЭНТЕРАЛЬНЫЕ ПУТИ

	Пероральный путь	Сублингвальный	Ректальный
	самый удобный и простой Местное/системное действие	Удобное и быстрое введение	Местное/системное действие
	Не требуется стерильности препаратов		
Всасывание	преимущественно путем простой диффузии неионизированных молекул	Высоколипофильные и высокоактивные ЛС	когда другие пути введения неприемлемы (рвота, морская болезнь, грудные дети)
Эффект развивается	Через 20–40 мин	через 1-3 мин. не подвергается пресистемной элиминации	Через 20–40 мин
Недостатки:	Не все ЛС всасываются в ЖКТ. кишечник и печень , «метаболизмом первого прохождения» Раздражение слизистой . Зависит от приема пищи, функционального состояния ЖКТ и др. факторов.	Раздражение слизистой рта, избыточное выделение слюны, способствует заглатыванию ЛС и уменьшению его эффективности	Неудобство проведения процедуры. Малая всасывающая поверхность 1/3 ЛС поступает в общий кровоток, минуя печень Раздражение слизистой - опасность проктита
	Не применим у пациентов в бессознательном состоянии и при нарушении глотания.	Неприятный вкус	

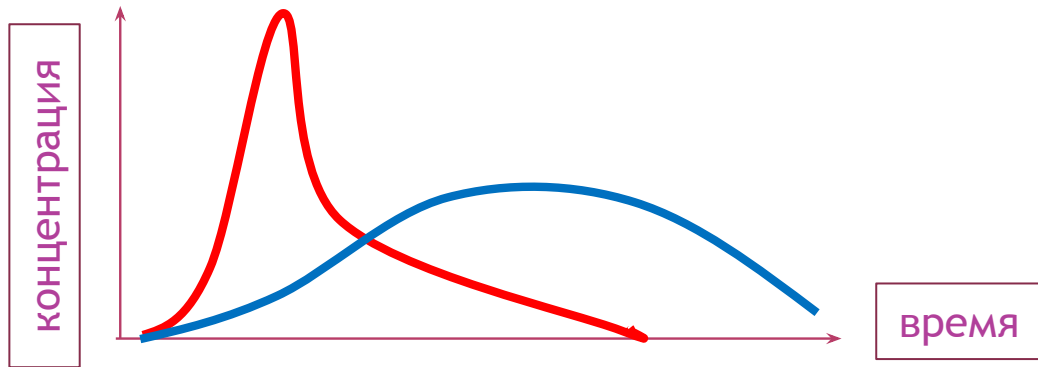
ПАРЕНТЕРАЛЬНЫЕ ПУТИ

	Внутривенное	Внутримышечное	Подкожное
в форме	водных растворов, жировых ультраэмульсий	водные, масляные растворы и суспензии до 10 мл	водные и масляные растворы 1-2 мл, тв. лекарственные формы
Эффект через	1-5 мин (неотложные состояния) точное дозирование	10-15 мин	15-30 мин Длительный эффект депо-препаратами
возможность применения веществ	Быстрое создание высокой системной концентрации и возможность ею управлять быстрое прекращение поступления препарата в кровь	Риск местных осложнений нельзя вводить растворы раздражающих веществ	нельзя вводить растворы раздражающих веществ
	Тромбозы вен в месте введения ЛС	болевые ощущения	Атрофия жировой ткани в месте введения и уменьшение скорости всасывания ЛС
	Технические сложности внутрисосудистого доступа		
	Некоторые ЛС адсорбируются на стенках капельниц (инсулин)		

ПАРЕНТЕРАЛЬНЫЕ ПУТИ

	Местное	Трансдермальное	Ингаляция
	на поверхности кожи или слизистых оболочек Высокая действующая концентрация ЛС в месте введения	С поверхности кожи или слизистых оболочек	Необходимость специального устройства (ингалятора) Сложность использования аэрозолей для некоторых больных
в форме		с помощью пластыря, мазей и др. лек. форм	газы (летучие анестетики), порошки (хромогликат натрия), аэрозоли
может поступать	При нарушении целостности кожных покровов— проявление нежелательных системных эффектов.	медленно и непрерывно в течение многих часов, дней и даже недель.	Быстрое начало действия и высокая концентрация в месте введения при лечении заболеваний дых.
	Раздражают кожу	Раздражают кожу	дозу лекарства, попадающего в кровоток через легкие, трудно контролировать

БИОДОСТУПНОСТЬ



две кривые имеют разную форму, разные пики и неодинаковое время достижения максимальной концентрации; но площади под этими кривыми одинаковы, и, следовательно, обе лекарственные формы обеспечивают поступление в кровь одинакового количества ЛС

Биодоступность (F) (англ. *bioavailability*) - характеризует полноту и скорость всасывания ЛС - отражает количество активного вещества, которое достигло системного кровотока, относительно исходной дозы ЛС.

$$F = \text{AUC}_{\text{вн}} / \text{AUC}_{\text{в/в}} \times 100\%$$

AUC - площадь под кривой “концентрация – время”, отражает количество ЛС, поступившего в кровь после однократного введения препарата.

- **Пресистемная элиминация ЛС (эффект первого прохождения)** - процесс биотрансформации лекарства до попадания ЛС в системный кровоток. В пресистемной элиминации при пероральном введении лекарства участвуют ферментативные системы печени.
- При внутривенном введении пресистемная элиминация отсутствует.

БИОЭКВИВАЛЕНТНОСТЬ:

- Если 2 препарата обладают одинаковым (по силе эффекта) действием - они *биоэквивалентны*.
- Если 2 препарата обладают одинаковой биодоступностью - они *биоэквивалентны*.

При изучении **биоэквивалентных лекарственных** препаратов наиболее важными являются следующие параметры:

- 1) максимум или пик концентрации лекарственного вещества в крови;
 - 2) время достижения максимальной концентрации
 - 3) площадь под кривой изменения концентрации вещества в плазме или сыворотке крови во времени.
- **Терапевтический диапазон (коридор безопасности, терапевтическое окно)** - это интервал концентраций от **минимальной терапевтической** до вызывающей появление **первых признаков токсического действия**.
 - **Токсический диапазон** - интервал концентрации от высшей терапевтической до смертельной.

РАСПРЕДЕЛЕНИЕ - это процесс проникновения ЛС из крови в органы и ткани, где чаще всего и **находятся клеточные мишени** их действия, после того, как они поступят в системный кровоток.

Детерминанты распределения:

- **Природа ЛС** - чем меньше **размеры** молекулы и **липофильнее** ЛС, тем быстрее и равномернее его распределение.
- **Связывание лекарства с белками плазмы** - чем больше связанная фракция ЛС, тем хуже его распределение в ткани, т. к. покидать капилляр могут лишь свободные молекулы.
- **Размер органов** – чем больше **размер органа**, тем больше ЛС может поступить в него без существенного изменения градиента концентраций
- **Кровоток в органе** - в хорошо перфузируемых тканях (мозг, сердце, почки) **терапевтическая концентрация вещества** создается значительно раньше, чем в тканях плохо перфузируемых (жировая, костная)
- **Наличие гистогематических барьеров** – ЛС легко проникают в ткани с плохо выраженным ГГБ
- **Депонирование в тканях** - связывание ЛС с белками тканей способствует его накоплению в них, т. к. снижается концентрация свободного ЛС в периваскулярном пространстве.

РАСПРЕДЕЛЕНИЕ ЛС В ОРГАНИЗМЕ. БИОЛОГИЧЕСКИЕ БАРЬЕРЫ. ДЕПОНИРОВАНИЕ

РАСПРЕДЕЛЕНИЕ

Отсеки распределения:

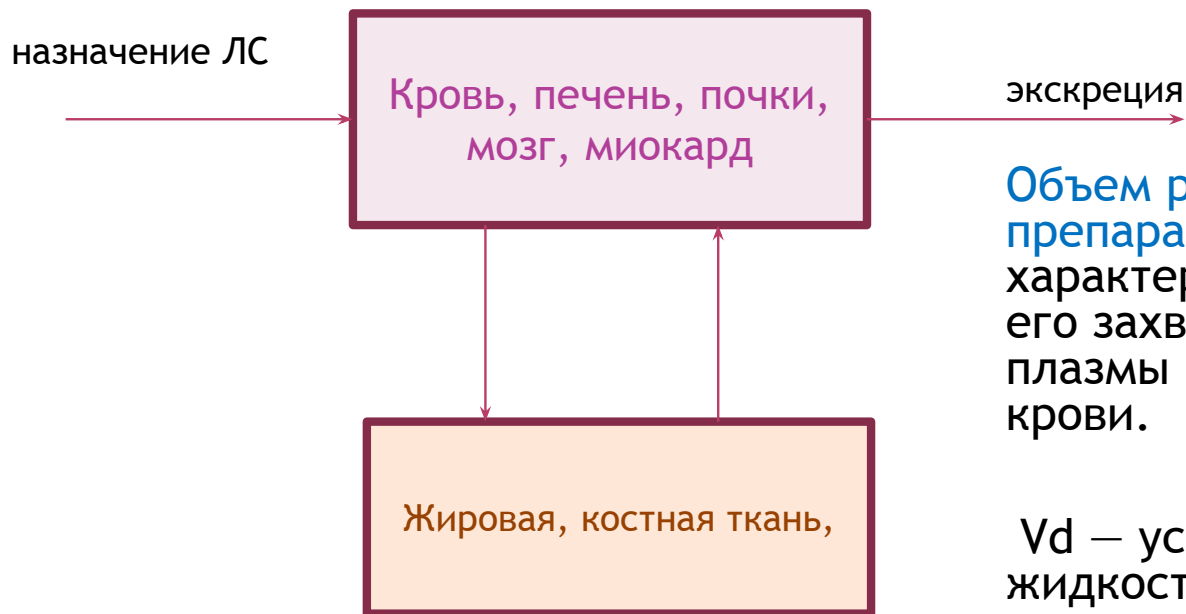
- Плазма крови
- Внеклеточное пространство (плазма, межклеточная жидкость)
- Клетки (цитоплазма,)
- Жировая и костная ткань (депонирование ЛС)

ПЛАЗМА 3 L

ИНТЕРСТИЦИ
АЛЬНАЯ
ЖИДКОСТЬ
12 L

ВНУТРИКЛЕТ
ОЧНАЯ
ЖИДКОСТЬ
27 L

ДВУХКАМЕРНАЯ МОДЕЛЬ



Объем распределения препарата (V_d) характеризует степень его захвата тканями из плазмы (сыворотки) крови.

V_d – условный объем жидкости, в котором нужно растворить всю попавшую в организм дозу препарата (D), чтобы получилась концентрация, равная кажущейся начальной концентрации в сыворотке крови (C_0).

$$V_d (l) = D(mg)/C(mg/l)$$

отношению введенной дозы (общего количества ЛС в организме) к его концентрации в плазме крови

$$\rightarrow D(mg) = C(mg/l) \times V_d (l)$$

$$\text{или } D(mg) = C(mg/l) \times V_d (l/kg) \times m_{\text{пациента}} (kg)$$

C - терапевтическая концентрация, мг/л

D – доза, мг

V_d - л или л/кг

ДЕПОНИРОВАНИЕ ЛС

ЛС, циркулирующие в организме, частично связываются, образуя **внеклеточные** и **клеточные** депо.

К **ЭКСТРАЦЕЛЛЮЛЯРНЫМ ДЕПО** могут быть отнесены белки плазмы:

- **альбумины** (ЛС, слабые кислоты)
- **гликопротеины** (ЛС, слабые основания)
- **фибриноген, липопротеины** (оба типа ЛС)

Некоторые препараты (акрихин) в особенно больших количествах обнаруживаются в **КЛЕТОЧНЫХ ДЕПО**. Связывание их в клетках возможно за счет **белков, нуклеопротеидов, фосфолипидов**.

Вещества могут накапливаться в **соединительной и костной ткани** (тетрациклины).

Особый интерес представляют **жировые депо**, так как в них могут задерживаться липофильные соединения.

Продолжительность нахождения веществ в тканевых депо варьируется в широких пределах. Очень длительно задерживаются в организме ионы тяжелых металлов.

Биотрансформация (микросомальная и немикросомальная) - совокупность физико-химических и биохимических превращений способствующих инактивации и/или превращению молекул ЛС в метаболиты, пригодные для дальнейшего удаления из организма.

Основной орган, где происходит метаболизм ЛС, — это печень.

МЕТАБОЛИЗМ

ВИДЫ БИОТРАНСФОРМАЦИИ

Выделяют два вида биотрансформации лекарственных средств:

1. метаболическая трансформация
2. конъюгация

- Большая часть ЛС подвергается в организме определенным химическим превращениям, т.е. биотрансформации. В процессе биотрансформации образуются более полярные соединения, они лучше растворяются в воде и легче выводятся из организма.
- В неизмененном виде выделяются высокогидрофильные ионизированные вещества.
- Из липофильных средств только средства для ингаляционной наркоза выводятся из организма в неизмененном виде. Все остальные подвергаются превращениям.

МЕТАБОЛИЧЕСКАЯ ТРАНСФОРМАЦИЯ

При МЕТАБОЛИЧЕСКОЙ ТРАНСФОРМАЦИИ ЛС превращаются в неактивные полярные формы за счет

- **ОКИСЛЕНИЯ** на микросомальных оксидазах смешанного действия ЭПР при участии НАДФ, O_2 и цитохрома Р-450 (кодеин, фенацетин, фенотиазины, гистамин),
- **ВОССТАНОВЛЕНИЯ** (альдегиды, кетоны, карбоновые к-ты: хлоралгидрат и нитразепам). Происходит это под воздействием систем нитро- и азидоредуктаз.
- Сложные эфиры (атропин, ацетилсалициловая кислота, новокаин) и амиды (новокаинамид) **ГИДРОЛИЗУЮТСЯ** при участии эстераз, амилаз, фосфатаз и т. д.

КОНЪЮГАЦИЯ

это биосинтетический процесс, сопровождающийся присоединением к лекарственному препарату или его метаболиту различных химических группировок, молекул. В результате конъюгации молекула лекарственного средства теряет активность.

В качестве инактивирующего соединения может выступать

- ⊙ **глюкуроновая кислота** (морфин, хлорамфеникол, ацетаминофен, фенол). Происходит только в ЭПР кл. печени, почек, кишечника, кожи.
- ⊙ **Неорг. сульфаты** (цетаминофен, стероиды),
- ⊙ **метилование веществ** (гистамин, катехоламины),
- ⊙ **Уксусная к-та АцКо-А** - ацетилирование (сульфаниламиды, амины, гидразины),

При конъюгации образуются полярные соединения (кроме метилирования), которые легко выделяются из организма.

ОСНОВНЫЕ ПОСЛЕДСТВИЯ МЕТАБОЛИЗМА

- В печени в результате метаболизма ЛС в большинстве случаев превращается **из биологически активного в биологически неактивное соединение** (наиболее частый механизм инактивации);
- в некоторых случаях происходит противоположный процесс: ЛС из **неактивного «пролекарства» превращается в биологически активное ЛС**. (Например, противосудорожное средство леводопа оказывает эффект, превращаясь в организме в дофамин. образование белого стрептоцида из красного);
- **образование токсичного метаболита из первоначально менее токсичного** лекарства (из фенаcetина образуется ацетаминофенон, способный повреждать почки).
- образование активного метаболита из первоначально активного лекарства (морфина из героина)
- Некоторые лекарственные средства вообще **не подвергаются метаболизму** в организме и покидают его в неизменном виде. некоторые лекарственные средства повышают активность микросомального аппарата печени. Таким действием обладают снотворные барбитурового ряда.

Выведение лекарственных средств и продуктов их метаболизма осуществляется разными путями: почками, желудочно-кишечным трактом, легкими, печенью, железами внешней секреции (грудными, потовыми, слюнными и др.).

ВЫВЕДЕНИЕ ЛЕКАРСТВЕННЫХ СРЕДСТВ

ПОЧЕЧНАЯ ЭКСКРЕЦИЯ

Основное место в экскреции занимают почки. Выведение лекарственных средств через почки зависит от трех основных процессов: **гломерулярной фильтрации** (несвязанные с белками) в клубочках, активной и пассивной **секреции и реабсорбции**.

Фильтруются (пенициллины, сульфаниламиды):

- - ЛС с молекулярной массой < 500 ,
- - ЛС, не связанные с транспортными белками;
- при воспалительных заболеваниях, а также падении артериальной давления процессы фильтрации снижаются, что может быть причиной задержки выведения лекарственного вещества и его накопления в организме.
- Оценку скорости гломерулярной фильтрации можно получить, измерив скорость экскреции эндогенного креатинина и его уровень в плазме.

РЕАБСОРБЦИЯ

- ⦿ активный транспорт (небольшое число ЛС);
- ⦿ диффузия в соответствии с градиентом концентрации, зависит
*от растворимости ЛС в липидах,
объема мочи и ее рН.*

Реабсорбции в почечных канальцах подвергаются, главным образом, жирорастворимые лекарства. За счет реабсорбции лекарство задерживается в организме.

Для того чтобы замедлить процессы реабсорбции нужно, чтобы выводимые лекарства были полярными или диссоциировали. Поэтому при выведении щелочей нужно мочу подкислять, например аскорбиновой кислотой и, напротив, при выведении кислот - подщелачивать назначением гидрокарбоната.

ВЫВЕДЕНИЕ ЛЕКАРСТВЕННЫХ СРЕДСТВ ЖЕЛУДОЧНО-КИШЕЧНЫМ ТРАКТОМ

- Некоторые лекарственные средства могут выделяться слюнными железами, преимущественно путем диффузии, например, иодиды, а пенициллин выводится путем активной секреции.
- Некоторые алкалоиды, например морфин, частично секретируются слизистой желудка, но в кишечнике подвергаются обратному всасыванию.
- Через стенку тонкого кишечника также возможна пассивная секреция лекарственных средств.
- Этим путем как правило выделяются многие алкалоиды и тяжелые металлы.

ВЫВЕДЕНИЕ ПЕЧЕНЬЮ

- Печень участвует не только в инактивации лекарств, но и в их выведении. Экскреция лекарств с желчью может происходить как путем активной, так и пассивной фильтрации.

При пассивной фильтрации концентрация лекарств в печени примерно соответствует концентрации в крови. При активной экскреции концентрация выводимых лекарств в желчи может быть в 10-100 раз выше. Так выводятся некоторые антибиотики (бензилпенициллин, тетрациклин), сульфаниламиды.

- Выведение лекарственных средств с желчью имеет большое практическое значение. Например, антибиотики и сульфаниламиды, активно выводимые с желчью, **можно назначать при воспалительных заболеваниях желчевыводящих путей, желчного пузыря.**
- Некоторые лекарственные средства, выделяемые с желчью (фенофталеин, дигитоксин), способны частично обратно всасываться из кишечника и таким образом возникает **энтерогепатическая циркуляция**, которая поддерживает концентрацию вещества в организме и может быть причиной накопления препарата.

ВЫВЕДЕНИЕ

слезными и
потовыми
железами

выделять бром,
йод, бромиды,
мышьяк и
некоторые другие
вещества.

Легкими выделяются летучие
и газообразные вещества
(ингаляционные
наркотизирующие средства).
Выведение через легкие идет
довольно интенсивно и
определяется уровнем
легочной вентиляции.

Кожа

легкие

ВЫВЕДЕНИЕ ЛЕКАРСТВЕННЫХ СРЕДСТВ

МОЛОЧНЫМИ ЖЕЛЕЗАМИ

- С молоком экскреция лекарств идет главным образом путем пассивной диффузии. Этот путь выведения имеет существенное практическое значение:
 - Лекарственное средство попадает в организм ребенка и может вызвать у него аллергический или токсический эффект, но может быть и лечебный эффект.
 - Лекарственные средства при выведении с молоком могут оказать лечебный эффект при маститах.
- необходимо учитывать 2 точки зрения.
- Можно воспользоваться для введения лекарств в организм ребенка,
 - Но представляет опасность возможного отравления вскармливаемого грудью ребенка.

ВЫВЕДЕНИЕ ЛЕКАРСТВЕННЫХ СРЕДСТВ

понятие КЛИРЕНС описывает эффективность необратимого удаления ЛС из организма.

общий клиренс = сумме почечного, печеночного, легочного и т.д.

Общий клиренс препарата (Cl_t) - скорость очищения организма от лекарственного препарата, соответствует той части объема распределения, которая очищается в единицу времени. (л/ч, мл/мин)

$$Cl_t = V_d \cdot K_{el}$$

Клиренс креатинина универсальный показатель скорости клубочковой фильтрации

$$Cl = k \times Cl_{creat}$$

Клиренс

Период полуэлиминации препарата ($t_{1/2}$) - время выведения из организма половины введенной (всосавшейся) дозы препарата; соответствует времени уменьшения концентрации препарата в плазме крови в 2 раза. (час, мин)

- не зависит от времени наблюдения и от интервала дозирования.
- определяется только при кинетике 1-ого порядка.

$$T_{1/2} = 0,693 \times Vd/Cl$$

Константа скорости элиминации (K_{el}) - параметр, характеризующий скорость исчезновения препарата из крови путем экскреции и биотрансформации. (час-1, мин-1)

Период полувыведения
полуэлиминации

ВЛИЯНИЕ PH МОЧИ НА СЛ ЛС

↑Cl при pH<7

амитриптилин
амфетамины
антигистаминные ЛС
Ипирамин

при кислой реакции мочи улучшается выделение щелочных соединений (например алкалоидов) и затрудняется выделение лекарств кислого характера (например, барбитуратов, сульфаниламидов и т. д.). Назначением хлорида аммония можно «подкислить» мочу и тем самым ускорить выделение с мочой основания

↑Cl при pH>7

аспирин
налиндиксовая кислота
нитрофураны
фенобарбитал
стрептомицин

гидрокарбонат натрия или другие соединения, которые изменяют реакцию мочи на щелочную, будут способствовать выделению из организма веществ кислого характера.

ПОРЯДОК КИНЕТИЧЕСКИХ ПРОЦЕССОВ

- постоянное количество препарата выводится за единицу времени
- константа элиминации имеет размерность масса /время: например $K_e = 50$ мг/час
- Идут с постоянной скоростью
- • *типичный препарат: этанол*
- постоянная доля препарата выводится за единицу времени
- константа элиминации имеет размерность время⁻¹:
 - например $K_e = 0,25$ час⁻¹
 - • *типично для большинства ЛС*

Кинетика нулевого порядка

Кинетика первого порядка

с высоким печеночным клиренсом

увеличивается биодоступность;

- Изменение биотрансформации, снижение пресистемного метаболизма
- Изменение печеночного кровотока, наличие шунтирующего кровотока и портокавальных анастомозов, по которым препарат поступает в системное кровообращение;
- Обструкция желчевыводящих путей
- Уменьшение уровня альбуминов

Почек (клиренс креатинина 10-90 мл/мин)

увеличение $T_{1/2}$ (цефепим, ампициллин, аминогликозидные АБ)

Для препаратов характерно

- Почечный путь экскреции ЛС
- Экскреция в неизменном виде

* Высокая токсичность

Коррекция режима назначения

* Уменьшение поддерживающей дозы

* Нагрузочную можно не уменьшать

* Заболевания

(скрытая или явная патология)

ОСНОВНЫЕ КЛИНИЧЕСКИ ЗНАЧИМЫЕ ФАРМАКОКИНЕТИЧЕСКИЕ ПАРАМЕТРЫ

Основные фармакокинетические параметры и их формулы расчета (K_{el} , $t_{1/2}$, C_0 , V_d , Cl_t , Δd , C_{min}^{ss} , C_{max}^{ss}).

Константа скорости элиминации (K_{el}) - параметр, характеризующий скорость исчезновения препарата из крови путем экскреции и биотрансформации. (час⁻¹, мин⁻¹)

Период полуэлиминации препарата ($t_{1/2}$) - время выведения из организма половины введенной (всосавшейся) дозы препарата; соответствует времени уменьшения концентрации препарата в плазме крови в 2 раза. (час, мин)

Кажущаяся начальная концентрация (C_0) - условный параметр, равный той концентрации, которая получалась бы в плазме крови при мгновенном введении и распределении препарата по всем органам и тканям (по всему объему распределения). (мкг/мл, мг/л)

Объем распределения (V_d) - условный параметр, равный объему, в котором надо растворить всю попавшую в организм дозу препарата D , чтобы получилась кажущаяся начальная концентрация. (л, мл)

Общий клиренс препарата (Cl_t) - скорость очищения организма от лекарственного препарата, соответствует той части объема распределения, которая очищается в единицу времени. (л/ч, мл/мин)

$$Cl_t = V_d \cdot K_{el}$$

ОСНОВНЫЕ КЛИНИЧЕСКИ ЗНАЧИМЫЕ ФАРМАКОКИНЕТИЧЕСКИЕ ПАРАМЕТРЫ

- **Скорость введения** = $Cl \times C_t$
- **ПД** = **Скорость введения** $\times \Delta t / F = Cl \times C_t \times \Delta t / F$
- **интервал между введениями**
 $\Delta t = ПД \times F / \text{Скорость введения} = ПД \times F / Cl \times C_t$
- **Вводная (загрузочная) доза** - доза, вводимая за один прием и заполняющая весь объем распределения в действующей терапевтической концентрации. $ВД = (C_{ss} \times V_d) / F$; $[C_{ss}] = \text{мг/л}$, $[V_d] = \text{л/кг}$
- **Терапевтический смысл:** вводная доза быстро обеспечивает действующую терапевтическую концентрацию ЛС в крови, что позволяет, например, быстро купировать приступ БА, аритмии и т. д.
- Вводная доза может быть введена за один раз лишь тогда, когда **Игнорируется процесс распределения вещества**