

**ЛЕКЦИЯ 1**

**ОБЩАЯ**

**ФАРМАКОЛОГИЯ.**

**ФАРМАКОКИНЕТИКА**

**(часть 1)**

Доцент кафедры фармакологии Кемеровской медицинской академии, к.м.н. Катков Евгений Владимирович

**Фармакология** (от греч. pharmakon – лекарство, яд; и logos – учение) - наука о взаимодействии лекарственных веществ с организмом и о путях изыскания новых лекарственных веществ ( Майский В.В., 2003)

### **Основные задачи фармакологии:**

1. Создание и обоснование рационального применения новых лекарственных средств
2. Изучение новых свойств уже известных лекарственных препаратов

### **Составные части фармакологии:**

1. Общая фармакология
2. Частная фармакология

**Общая фармакология** рассматривает общие закономерности фармакокинетики и фармакодинамики лекарственных средств.

**Фармакокинетика (общая)** – это всасывание, распределение в организме, депонирование, биотрансформация (метаболизм) и выведение лекарственных веществ. Фармакокинетика – это то, что организм делает с лекарством.

**Фармакодинамика (общая)** – это фармакологические эффекты, механизмы действия, локализация действия и виды действия лекарственных веществ. Фармакодинамика – это то, что лекарство делает с организмом.

# ИСТОЧНИКИ ПОЛУЧЕНИЯ ЛЕКАРСТВЕННЫХ ВЕЩЕСТВ

- 1. Растения** (например, сердечные гликозиды, морфин)
- 2. Ткани и органы животных** (например, ферментные препараты)
- 3. Минеральные соединения** (например магния сульфат, натрия сульфат)
- 4. Микроорганизмы:**
  - бактерии: источник получения антибиотиков (например, пенициллины, цефалоспорины, макролиды );
  - почвенные грибы (с 40-е годов XX века) источник получения антибиотиков ( противогрибковый препарат - гризеофульвин);
  - бактерии: методом генной инженерии (с 80-х годов XX века) получение человеческих инсулинов, интерферонов
- 5. Химический синтез** (например, парацетамол, кислота ацетилсалициловая).

*С середины XX века большинство лекарственных веществ являются продуктами химического синтеза!!!*

# ТИПЫ НАЗВАНИЙ ЛЕКАРСТВЕННЫХ СРЕДСТВ

## *Патентованное коммерческое (торговое) (Brand name)*

- присваивается фармацевтическими фирмами, производящими конкретный оригинальный препарат и является их коммерческой собственностью (торговой маркой), охраняемой патентом. Например, торговое название ацетилсалициловой кислоты – аспирин, фуросемида – лазикс, диклофенака – вольтарен
- множество. Например, МНН - пропранолол, а торговые: индерал (АстраЗенека, Швеция), обзидан (Гермед, Германия), анаприлин (Россия) плюс еще 60 названий
- врачу надо знать и помнить только основные
- пациенты «привязаны» к торговым названиям

# ТИПЫ НАЗВАНИЙ ЛЕКАРСТВЕННЫХ СРЕДСТВ (ПРОДОЛЖЕНИЕ)

*Международное непатентованное название (МНН, International Nonproprietary Name, INN).*

- составляется по международно-признанным правилам (правила, разработанные ВОЗ), например:

- > «прил» - ингибиторы АПФ
- > «оксацин» - фторхинолоны

- используют в медицинской и научной литературе

- обязан знать и использовать в первую очередь каждый врач

# ТИПЫ НАЗВАНИЙ ЛЕКАРСТВЕННЫХ СРЕДСТВ (ОКОНЧАНИЕ)

## *Химическое*

1,3,7-триметил-ксантин (кофеин)

- отражает состав и структуру лекарственного вещества;
- редко используется в практическом здравоохранении, но часто приводится в аннотациях на лекарственные препараты и содержится в специальных справочных изданиях

# КЛАССИФИКАЦИЯ ЛЕКАРСТВЕННЫХ СРЕДСТВ

□ **Классификация по алфавиту** (на русском и латинском языках)

□ **Химическая классификация.** Например: производные имидазола: бендазол, клотримазол, метронидазол. Близкие по химической структуре лекарственные вещества могут оказывать на организм разные эффекты.

□ **Фармакологическая классификация.** Она имеет многоступенчатый характер. По ней лекарственные средства делятся на разряды, классы, группы, подгруппы, препараты.

□ **Анатомо-Терапевтичеcko-Химическая классификация (АТС).** Основные группы: А, В, С, D...V.

А – Пищеварительный тракт и обмен веществ

А01 - Препараты, применяемые в стоматологии

А02 - Препараты для лечения заболеваний, связанных с нарушением кислотности

А02А – Антациды

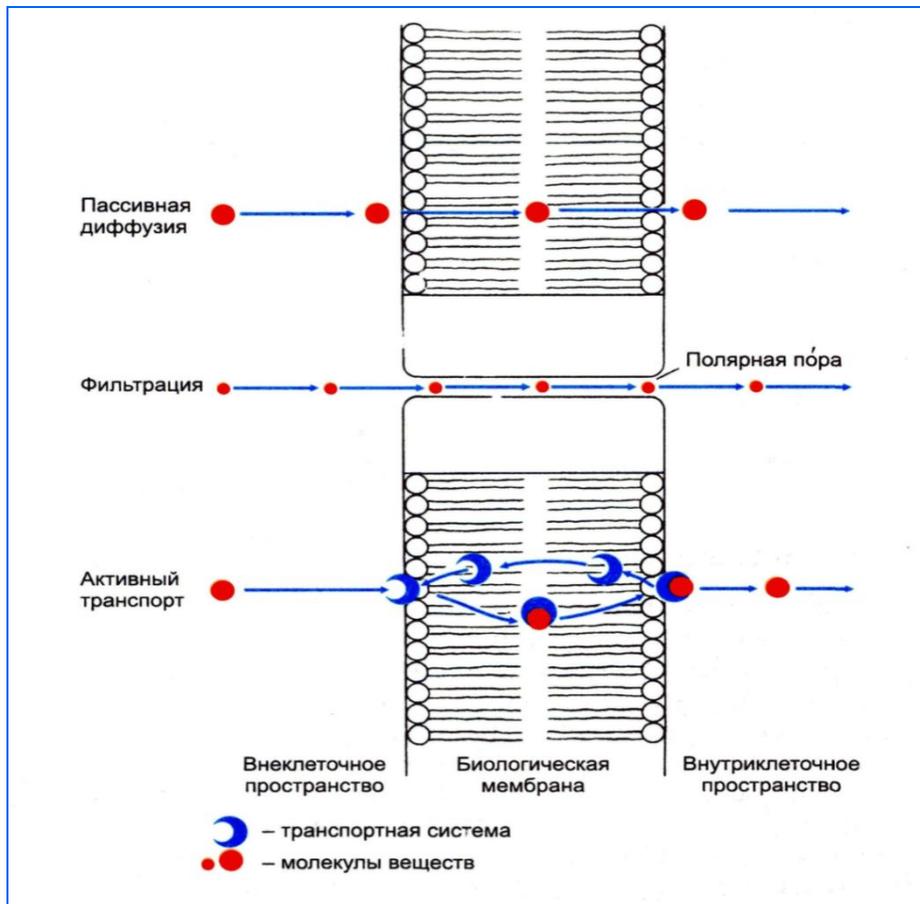
А02АА – Препараты магния

.....

А02В...

□ **Классификация CAS** (Chemical Abstracts Service). По ней каждой химической субстанции присвоен регистрационный номер. Например, номер CAS азитромицина 83905-01-5.

# СПОСОБЫ ПРОНИКНОВЕНИЯ ЛЕКАРСТВЕННЫХ ВЕЩЕСТВ ЧЕРЕЗ БИОЛОГИЧЕСКИЕ МЕМБРАНЫ



1. Через клеточные мембраны

- Пассивная диффузия

- Активный транспорт

- Облегченная диффузия

2. Через водные поры мембраны  
или межклеточные  
промежутки

- Фильтрация

# **ПАССИВНАЯ ДИФФУЗИЯ. ХАРАКТЕРИСТИКА**

- Лекарственное вещество таким путем проникает через мембрану **по градиенту концентрации** (от большей концентрации к меньшей).
- Этот процесс **не требует затраты энергии.**
- Таким способом через мембрану легко проникают вещества, растворимые в липидах и не имеющие заряда, т.е. **липофильные неполярные вещества.**
- Участок ЖКТ, где происходит этот процесс: **тонкая кишка** (главным образом); **толстая и прямая кишка** (дополнительно).

# АКТИВНЫЙ ТРАНСПОРТ. ХАРАКТЕРИСТИКА

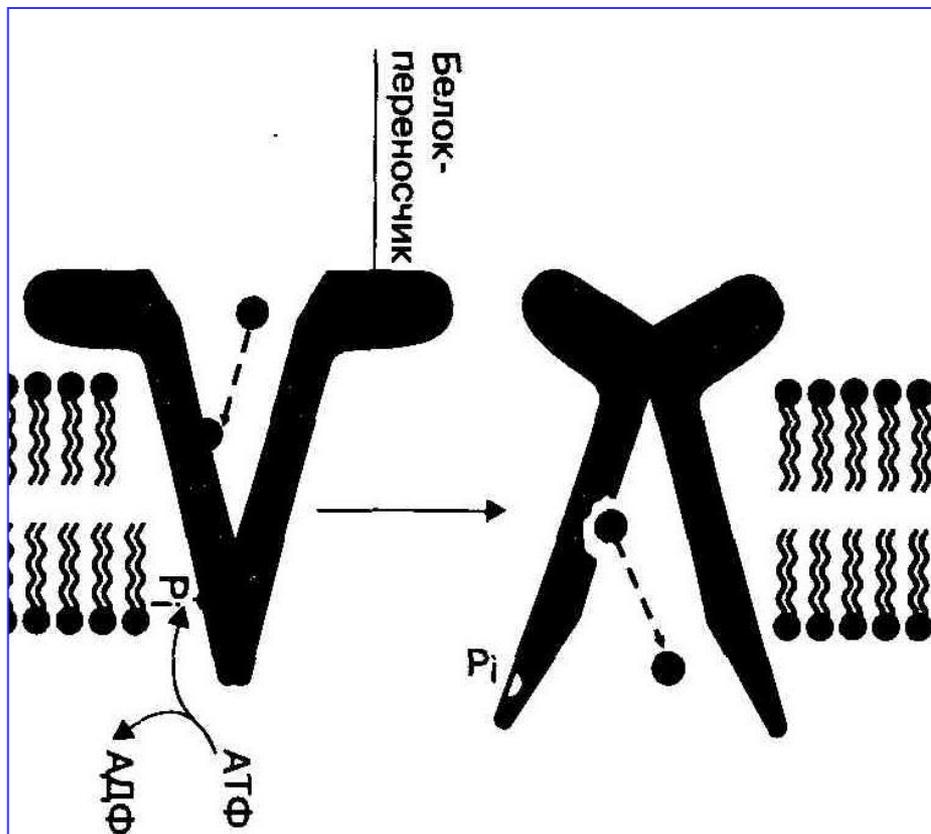


Рис. 2 Из: Аляутдин Р.Н., Фармакология, М., 2004

- Осуществляется с помощью специальных транспортных систем. Обычно это белковые молекулы, которые пронизывают мембрану клетки. Вещество связывается с белком переносчиком с наружной стороны мембраны. Под влиянием энергии АТФ происходит изменение конформации белковой молекулы, что приводит к уменьшению силы связывания между переносчиком и транспортируемым веществом и высвобождению вещества с внутренней стороны мембраны.

# АКТИВНЫЙ ТРАНСПОРТ. ХАРАКТЕРИСТИКА (окончание)

- Осуществляется с помощью **специальных транспортных систем**
- Происходит **против градиента концентрации и требует затраты энергии** (поэтому угнетается метаболическими ядами).
- **Специфичность** (транспортные белки избирательно связывают и переносят через мембрану только определенные вещества).
- **Насыщаемость** (при связывании всех белков-переносчиков количество вещества, переносимого через мембрану, не увеличивается).
- Участвует в **переносе *некоторых* гидрофильных лекарственных веществ**. Эти лекарственные вещества связываются с теми же транспортными системами, которые осуществляют перенос через мембрану жизненно необходимых соединений (аминокислот, сахаров, пиримидиновых и пуриновых оснований, железа, витаминов).

# ОБЛЕГЧЕННАЯ ДИФФУЗИЯ

- Осуществляется с помощью транспортных систем по градиенту концентрации и не требует затраты энергии.
- **Специфичность** (транспортные белки избирательно связывают и переносят через мембрану только определенные вещества).
- **Насыщаемость** (при связывании всех белков-переносчиков количество вещества, переносимого через мембрану, не увеличивается).
- Обеспечивает перенос **гидрофильных полярных веществ**.
- Обеспечивает перенос **глюкозы**.

# ФИЛЬТРАЦИЯ

- Лекарственное вещество (ЛВ) таким путем проникает через **водные поры** в мембране клеток или через **межклеточные промежутки**.
- Этот процесс **происходит под гидростатическим или осмотическим давлением и не требует затраты энергии**.
- Таким способом через мембрану проникают **гидрофильные вещества**.

# ФИЛЬТРАЦИЯ

Так как межклеточные промежутки в различных тканях не одинаковы по величине, то гидрофильные ЛВ при различных путях введения всасываются в неодинаковой степени и распределяются в организме неравномерно.

Например, промежутки между эпителиальными клетками слизистой оболочки кишечника невелики, что затрудняет всасывание гидрофильных ЛВ из кишечника в кровь.

Промежутки между эндотелиальными клетками сосудов периферических тканей (скелетных мышц, подкожной клетчатки, внутренних органов) имеют достаточно большие размеры (порядка 2 нм) и пропускают большинство гидрофильных ЛВ, что обеспечивает достаточно быстрое проникновение ЛВ из тканей в кровь и из крови в ткани.

Исключение составляет эндотелий сосудов мозга, где межклеточные промежутки отсутствуют. Эндотелиальные клетки плотно прилегают друг к другу, образуя барьер (**гематоэнцефалический барьер**), препятствующий проникновению гидрофильных полярных веществ из крови в мозг.

# ПРИНЦИПЫ ПРОХОЖДЕНИЯ ВЕЩЕСТВ ЧЕРЕЗ КАПИЛЛЯРЫ ДВУХ ТИПОВ (по Олендорфу и Рапопорту)

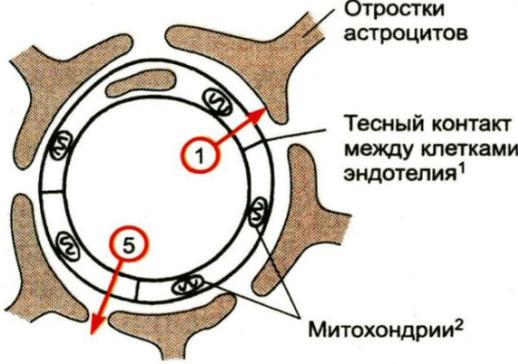
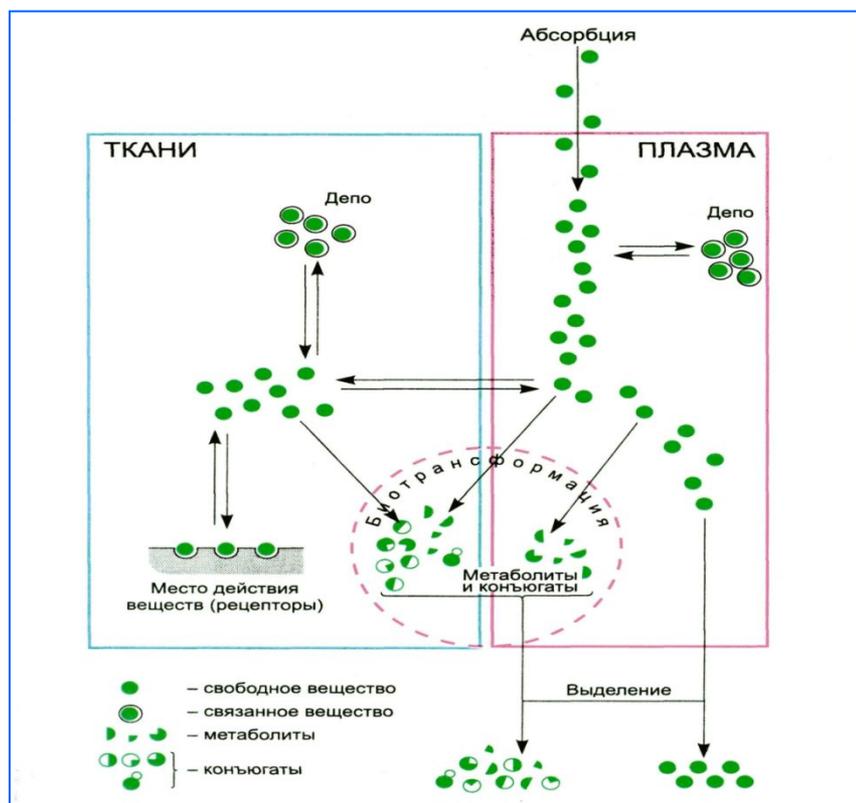
Обычные капилляры (толщина стенки 0,1 – 0,3 мкм)	Капилляры мозга (толщина стенки 0,1 – 0,3 мкм)
 <p>Митохондрия</p>	 <p>Отростки астроцитов Тесный контакт между клетками эндотелия<sup>1</sup> Митохондрии<sup>2</sup></p>
Вещества проходят через стенку капилляров:	
<p>① Путем диффузии (липофильные соединения)</p> <p>② Через межклеточные щели (ширина — 100 Å)</p> <p>③ Через «окна» в стенке капилляров (для прохождения больших количеств воды, например, в почечных клубочках)</p> <p>④ Путем пиноцитоза</p>	<p>① Путем диффузии</p> <p>⊖ (Межклеточных щелей нет)</p> <p>⊖ («Окон» нет)</p> <p>⊕ (Пиноцитоз отсутствует или незначителен)</p> <p>⑤ Путем активного транспорта</p>

Рис. 3 Из: Харкевич Д.А. Фармакология, М., 2010

# «СУДЬБА» ЛЕКАРСТВЕННОГО СРЕДСТВА В ОРГАНИЗМЕ



1. Всасывание (абсорбция)
2. Распределение
3. Депонирование
4. Биотрансформация (метаболизм)
5. Выведение (экскреция)

# ВСАСЫВАНИЕ

- Всасывание (абсорбция, от лат. – absorbeo) – процесс, в результате которого вещество поступает с места введения в кровь и/или лимфатическую систему.
- Всасывание ЛВ начинается сразу после введения его в организм.
- В зависимости от пути введения ЛВ в организм зависит **скорость и степень его всасывания** и в конечном итоге **скорость наступления, величина и продолжительность эффекта.**

# ПУТИ ВВЕДЕНИЯ ЛЕКАРСТВЕННЫХ ВЕЩЕСТВ

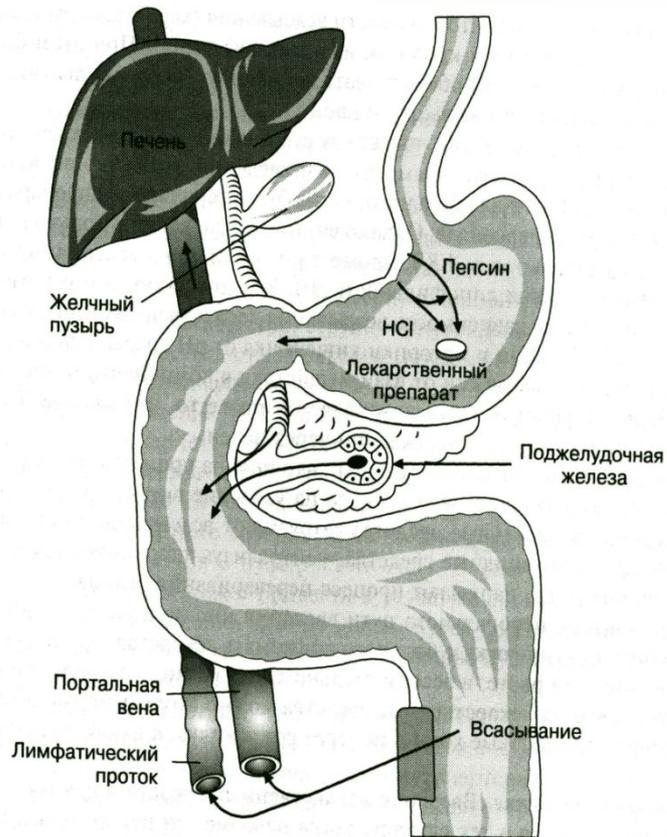
- ЭНТЕРАЛЬНЫЕ  
(через пищеварительный тракт)

- сублингвальный (под язык)
- трансбуккальный (за щеку)
- пероральный (внутрь, per os)
- ректальный (через прямую кишку, per rectum)

- ПАРЕНТЕРАЛЬНЫЕ  
(минуя пищеварительный тракт)

- подкожный
- внутримышечный
- внутривенный
- внутриартериальный
- под оболочки мозга
- около/внутрисуставной
- внутрибрюшинный
- интрастернальный
- ингаляционный
- интраназальный
- в полость конъюнктивы
- в наружный слуховой проход
- трансдермальный

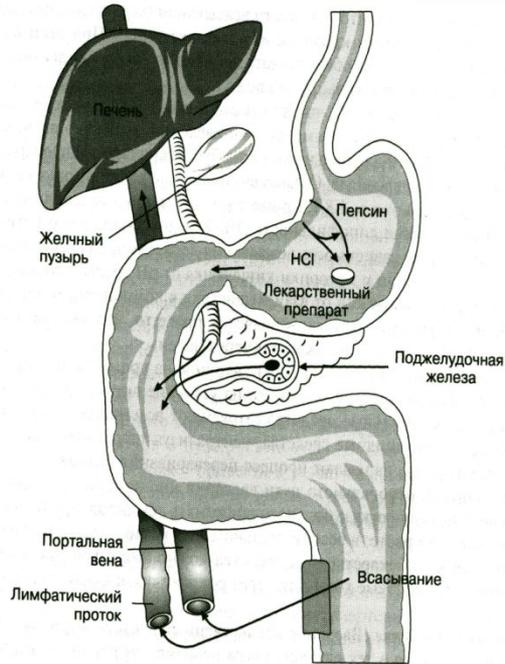
# ФАКТОРЫ, ВЛИЯЮЩИЕ НА ВСАСЫВАНИЕ ЛЕКАРСТВЕННОГО ВЕЩЕСТВА (ЛВ) В ЖКТ



## 1. Характеристики препарата

- а) время дезинтеграции твердой лекарственной формы
- б) время растворения самого ЛВ
- в) наличие примесей в составе таблетки или оболочки
- г) метаболизм препарата кишечной микрофлорой

# ФАКТОРЫ, ВЛИЯЮЩИЕ НА ВСАСЫВАНИЕ ЛВ В ЖКТ (продолжение)



## 2. Характеристики пациента

а) рН в просвете желудка и кишечника

б) время опорожнения желудка

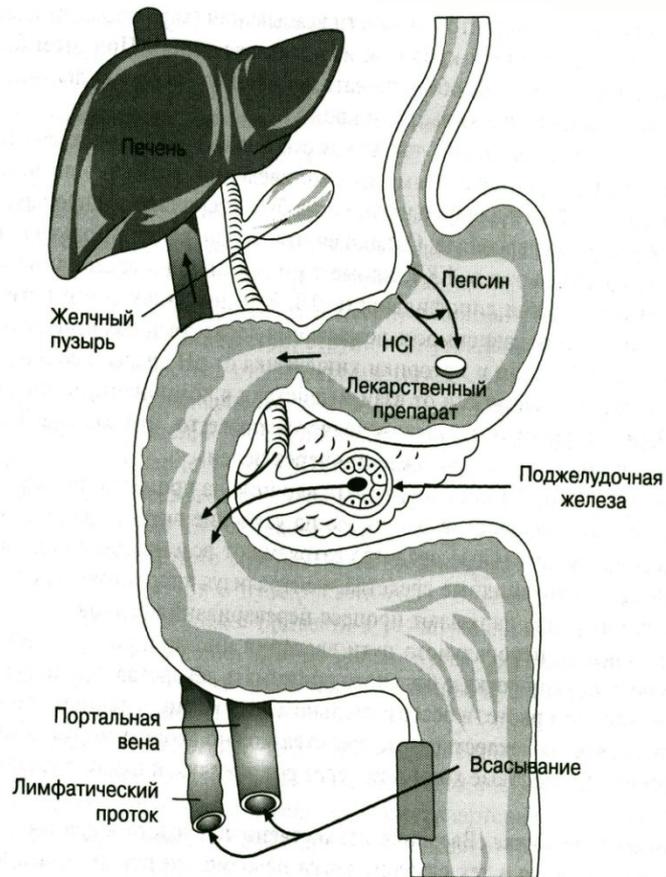
в) время прохождения пищи через кишечник

г) площадь поверхности ЖКТ

д) заболевания ЖКТ

е) кровоток в кишечнике

# ФАКТОРЫ, ВЛИЯЮЩИЕ НА ВСАСЫВАНИЕ ЛВ В ЖКТ (окончание)



## 3. Присутствие в ЖКТ других субстанций

а) другие лекарственные  
вещества

б) ионы

в) пища

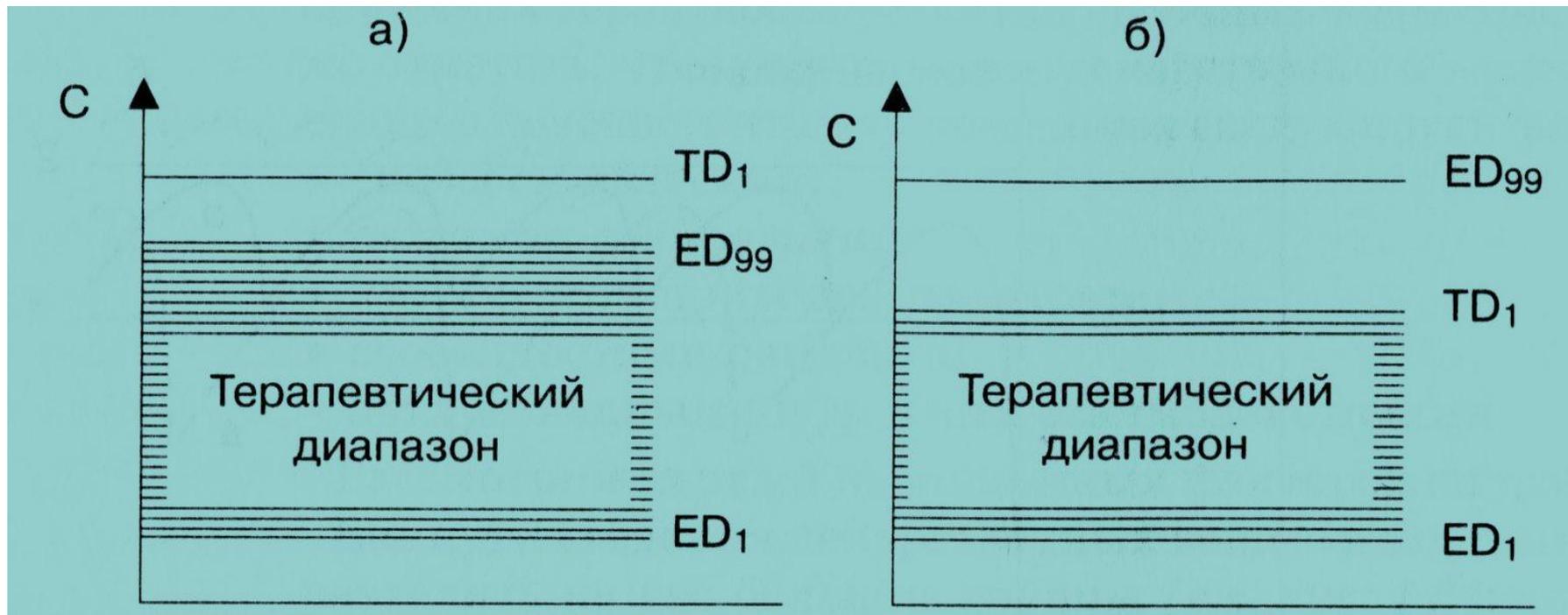
# ПОНЯТИЕ О БИОДОСТУПНОСТИ

**Биодоступность** — часть введенной дозы лекарственного вещества, которая в неизменном виде достигла системного кровотока. Биодоступность обычно выражают в процентах. Биодоступность вещества при внутривенном введении принимается равной 100%. При введении внутрь биодоступность, как правило, меньше. В справочной литературе обычно приводят значения биодоступности лекарственных веществ для введения внутрь.

# ПОНЯТИЕ О ТЕРАПЕВТИЧЕСКОМ ДИАПАЗОНЕ (СИНОНИМ: ШИРОТА ТЕРАПЕВТИЧЕСКОГО ДЕЙСТВИЯ)

При изучении действия лекарственных препаратов на здоровых добровольцах определяют минимальную терапевтическую и минимальную токсическую дозы. **Минимальная терапевтическая доза** (аналог  $ED_1$ ) определяется минимальным количеством лекарственного вещества (ЛВ), которое необходимо ввести для получения терапевтического эффекта. **Минимальная токсическая доза** (аналог  $TD_1$ ) определяется минимальным количеством лекарственного вещества, при котором начинается развитие нежелательных, побочных или токсических явлений. Диапазон между минимальной токсической и минимальной терапевтической дозами называется **терапевтическим диапазоном**. Чем шире терапевтический диапазон, тем меньше вероятность возникновения осложнений при применении данного ЛВ.

# Рис. 6 Схематическое изображение терапевтического диапазона



Препарат с широким (а) и узким (б) профилем терапевтического диапазона

# Таблица 1

## Примеры лекарственных препаратов с широким и узким терапевтическим диапазоном

<b>Широкий терапевтический диапазон</b>	<b>Узкий терапевтический диапазон</b>
Антациды	Антиаритмические средства
Большинство антибиотиков	Антикоагулянты и др. препараты, влияющие на свертываемость крови
Гепатопротекторы	Аминогликозидные антибиотики
Гидрофильные сердечные гликозиды	Гормоны и их синтетические аналоги
Дерматологические средства	Иммуномодуляторы, иммуносупрессанты
Диуретики	Противосудорожные препараты
Местные анестетики	Регуляторы аппетита
Большинство нестероидных противовоспалительных средств	Средства для наркоза
Обволакивающие препараты	Нейролептические препараты
Регуляторы моторики кишечника	Стимуляторы дыхания
Слабительные, препараты для лечения диареи	Сурфактанты
	Цитостатические препараты

Из: Клиническая фармакокинетика. Практика дозирования лекарств: Спец. выпуск серии «Рациональная фармакотерапия» /Ю.Б. Белоусов, К.Г. Гуревич. – М.:Литтерра, 2005. – 288с.