Министерство здравоохранения Республики Беларусь

УО «Витебский государственный ордена Дружбы народов   
медицинский университет»

Кафедра общей и клинической фармакологии с курсом ФПК и ПК

Обсуждено на заседании кафедры

протокол № 1 от 30.08. 2024 г.

МЕТОДИЧЕСКИЕ УКАЗАНИЯ ДЛЯ СТУДЕНТОВ

для проведения лабораторного занятия

по фармакологии

для специальности 1-79 01 01 «Лечебное дело»

3 курс лечебный факультет, факультет подготовки иностранных граждан

очная форма получения высшего образования

ТЕМА №3: ФАРМАКОКИНЕТИКА ЛЕКАРСТВЕННЫХ ПРЕПАРАТОВ

(ОСНОВЫ ФАРМАКОКИЕТИКИ)

Составители: доц. Щербинин И.Ю. ст. преп. Веригина А.С., асс. Катина Е.Л.

Витебск, 2024 г.

ТЕМА №3: ФАРМАКОКИНЕТИКА ЛЕКАРСТВЕННЫХ ПРЕПАРАТОВ

(ОСНОВЫ ФАРМАКОКИЕТИКИ)

**Цель занятия**: изучить основы фармакокинетики

**Задачи занятия:**

*студент должен знать***:**

основные этапы движения лекарств в организме;

*студент должен уметь*

оценить относительную скорость переноса через биологические мембраны лекарств, являющихся слабыми кислотами или основаниями, исходя из знания их рКа и рН среды;

рассчитывать нагрузочную и поддерживающие дозы при внутривенном и оральном введении лекарства;

рассчитывать и оценивать стационарную равновесную концентрацию лекарственного вещества в крови (Css);

**Мотивационная характеристика необходимости изучения темы.**

Понимание процессов превращения лекарственного вещества с момента его введения в организм до полной элиминации, позволяет глубже представить молекулярные основы фармакотерапии.

**Вопросы для самоподготовки и аудиторного контроля знаний**

1. Перенос лекарственных веществ в организме - всасывание, распределение, метаболизм, выведение; движение лекарственных веществ через барьеры. Детерминанты переноса. Водная диффузия. Диффузия в липидах. Перенос через мембраны веществ с переменной ионизацией. Активный перенос веществ. Основные факторы, влияющие на перенос лекарственных веществ в организме.
2. Биодоступность. Пути введения лекарственных средств в организм, их цели, достоинства, недостатки. Пресистемная элиминация лекарственных средств. Распределение лекарственных веществ в организме (водные пространства и клеточные компартменты), скорость распределения.
3. Основные фармакокинетические параметры: биодоступность, объем распределения (связь с водными пространствами организма, вариабельность объема распределения в зависимости от свойств лекарственных веществ и состояния организма), клиренс, период полувыведения, константа элиминации; их сущность, принципы определения и количественное выражение, размерность, взаимосвязь, значение для управления режимом дозирования лекарственных средств. Фармакокинетические модели (однокамерная, двухкамерная). Количественные законы всасывания и элиминации лекарственных веществ. Центральная догма фармакокинетики: «Концентрация лекарственного вещества в крови - основной параметр для управления терапевтическим эффектом лекарственного средства».
4. Цели дозирования лекарственных средств и переменные: доза, виды доз, способы и интервалы введения. Вводная (загрузочная, ударная) доза: терапевтический смысл, расчет индивидуальной загрузочной дозы по фармакокинетическим параметрам. Условия и ограничения использования загрузочных доз. Поддерживающие дозы: терапевтический смысл, расчет поддерживающих доз для обеспечения оптимального режима дозирования.
5. Введение лекарственных средств в кровяное русло с постоянной скоростью. Кинетика концентрации лекарственного вещества в крови и ее зависимость от фармакокинетических параметров, концентрации раствора и скорости введения. Стационарная равновесная концентрация лекарственного вещества в крови (Css), время ее достижения, расчет и управление Css.
6. Прерывистое (дискретное) дозирование: колебания концентрации лекарственного вещества в крови, терапевтический и токсический диапазоны концентраций. Расчет Css лекарственного вещества и границ ее колебаний (минимальной (Cssmin) и максимальной (Cssmax)) при дискретном дозировании лекарственных средств, управление концентрацией лекарственного вещества. Адекватный интервал введения дискретных доз.

**Задания для самостоятельной работы**

***Указания***

1. **Ознакомиться** с частью II «Общая фармакология» учебника «Фармакология» в соответствии с основным содержанием темы.
2. **Выучить** формулы для расчета нагрузочной и поддерживающей доз при внутривенном и оральном введении лекарства, исходя из знания терапевтической концентрации, биодоступности, клиренса и объема распределения.

ЗАДАНИЯ ДЛЯ ПИСЬМЕННОГО ВЫПОЛНЕНИЯ

1. **Ответить** на вопросы:
   1. В каком направлении диффузия слабой кислоты (ацетилсалициловая кислота) через биологические мембраны будет проходить легче?

R-COOH⇔R-COO-- +H+

|  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- |
|  | Плазма крови  (рН=7,4) | Липопротеиновая  мембрана | Просвет  почечных канальцев (рН=5,0) |
| **А** | R-COOH |  |  |
| **Б** |  |  | R-COOH |

Объясните, почему ацетилсалициловая кислота лучше всасывается в желудке, чем в кишечнике (рН=8,0)?

* 1. В каком направлении диффузия слабого основания (морфин) через биологические мембраны будет проходить легче?

R—NH2 + H+ ⇔R—N+H3

|  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- |
|  | Плазма крови  (рН=7,4) | Липопротеиновая  мембрана | Желудочный сок (рН=1,5-3,0) |
| **А** | R—NH2 |  |  |
| **Б** |  |  | R-NH2 |

Объясните, почему при отравлении морфином, введенным внутривенно, проводится промывание желудка?

1. Аспирин является слабой органической кислотой с рКа 3,5. Какой процент из назначенной внутрь дозы будет находиться в неионизированной форме в желудке при рН 2,5?
   * + Около 1%.
     + Около 10%.
     + Около 50%.
     + Около 90%.
     + Около 99%.
2. Укажите и обоснуйте правильный ответ. Трехлетний мальчик принял внутрь большую дозу дифенгидрамина - антигистаминного средства. Дифенгидрамин является слабым основанием с рКа 9,0. При лечении этого отравления ...
   1. Экскреция дифенгидрамина с мочой может быть ускорена при изменении рН мочи в кислую сторону.
   2. Экскреция дифенгидрамина с мочой может быть ускорена ощелачиванием мочи.
3. Кажущийся объем распределения варфарина составляет 8 л, фенитоина – 45 л, а хлорохина- 15000 л. Какое лекарственное средство характеризуется преимущественным распределением в органах и тканях? Поясните ответ.

КОНТРОЛЬНЫЕ ВОПРОСЫ

1. Перечислите и охарактеризуйте основные механизмы переноса лекарственных веществ через биологические мембраны.
2. Перечислите и охарактеризуйте энтеральные пути введения.
3. В каких случаях прием лекарственного средства через рот невозможен или не рекомендуется?
4. Назовите основной механизм всасывания лекарственных веществ при приеме внутрь.
5. Почему при сублингвальном приеме доза лекарственного вещества как правило, меньше, чем при оральном?
6. Перечислите и охарактеризуйте парентеральные пути введения лекарств.
7. Внутривенное введение каких жидких лекарственных форм недопустимо?
8. Приведите примеры белков крови, неспецифически и специфически связывающие лекарственные вещества.
9. Дайте определение биодоступности. Как можно оценить биодоступность?
10. Перечислите основные пути выведения лекарств из организма.
11. Что такое элиминация лекарств? В чем состоит различие между элиминацией и экскрецией?
12. Охарактеризуйте элиминацию первого и нулевого порядка. Нарисуйте графики изменений концентрации лекарств в крови при элиминации первого и нулевого порядка соответственно.

**Список литературы**

Основная

1. Лекционный материал
2. Харкевич, Д. А. Фармакология : учебник / Д. А. Харкевич. – 13-е изд., перераб. – Москва : ГЭОТАР-Медиа, 2021. – 752 с.
3. Конорев, М.Р. Общая и частная рецептура: пособие для студентов 3 курса лечебного факультета, факультета подготовки иностранных граждан: Пособие / М.Р. Конорев, И.И. Крапивко, А.А. Солкин (под ред. М.Р. Конорева). – Витебск: ВГМУ, 2020. 268 с.
4. Крапивко, И.И. Фармакология: учеб.-метод. пособие / Крапивко И.И., Сачек М.М., Концевой В.М., Садикова В.К., Гриб Н.М., Рождественский Д.А. – Витебск: ВГМУ, 2009. 157 с.

Дополнительная

1. Аляутдин, Р. Н. Фармакология : учебник /под ред. Р. Н. Аляутдина. – 6-е изд., перераб. и доп. – Москва, ГЭОТАР-Медиа, 2022. – 1104 с.
2. Харкевич Д.А. Руководство к лабораторным занятиям по фармакологии, М., 2010 г.
3. Машковский М.Д. Лекарственные средства. М., 2012 г.
4. Справочник Видаль. Лекарственные препараты в Беларуси. М.: Видаль Рус, 2022.