

# Слайд - лекция №2

Пути введения лекарственных средств. Понятие о фармакокинетике. Всасывание, распределение в организме; биологические барьеры, депонирование, химические превращения (биотрансформация, метаболизм) лекарственных средств (местное резорбтивное, прямое, рефлекторное). Локализация и механизмы действия, обратимое и необратимое действие, избирательное действие

# Фармакокинетика

---

- От греч. *Pharmakon* - лекарство, *kinetikos* - движущий) - раздел фармакологии, изучающий процессы
  - всасывания,
  - распределения,
  - метаболизма,
  - выделения лекарственных средств.

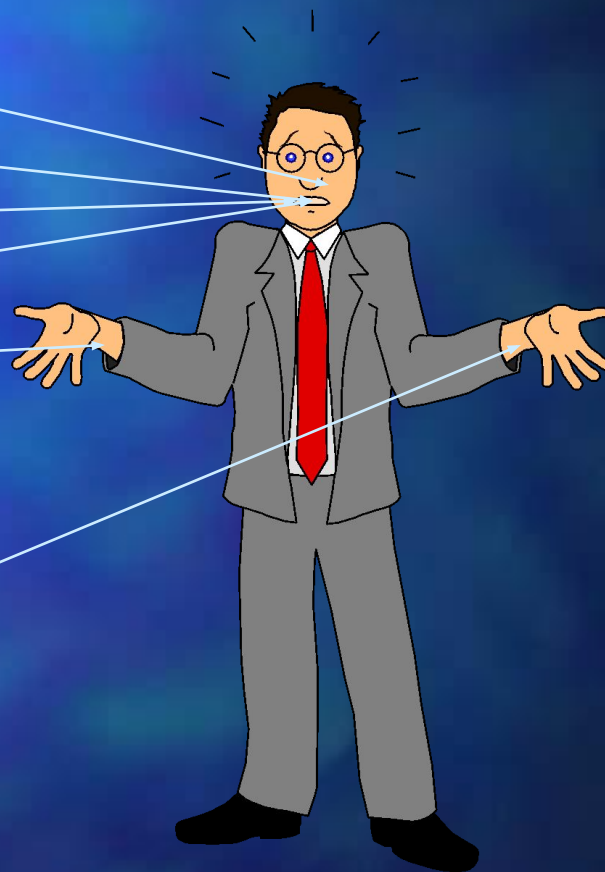
# Основные фармакокинетические процессы

---

- **Высвобождение из лекарственной формы**
- **Всасывание (адсорбция)**
- **Распределение**
- **Метаболизм**
- **Выведение (экскреция)**

# Наиболее часто используемые пути введения лекарственных веществ

- Интраназальное введение
- Ингаляционное введение
- Сублингвальное введение
- Пероральное введение
- Трансдермальное введение
- Парентеральное введение:
  - в/в
  - в/м
  - п/к
- Местное введение
- Ректальное введение



# Внутримышечное введение (преимущества)

---

- Введение ЛС, разрушающихся в ЖКТ (адреналин, бензилпенициллин)
- Более быстрое развитие эффекта
- Более высокие концентрации в крови
- Обеспечение комплаентности



# Внутримышечное введение (недостатки)

---

- Болезненность
- Возможность повреждения сосудов, нервов
- Зависимость от местного кровотока
- Необходимость участия персонала

# Внутримышечное введение (не рекомендуется вводить)

---

- Гепарин
- Амминофиллин (эуфиллин)
- Сердечные гликозиды

# Внутримышечное введение

---

По безопасности:

Бедро



Плечо



Ягодица



# Внутримышечное введение

---

**По скорости всасывания:**

Плечо



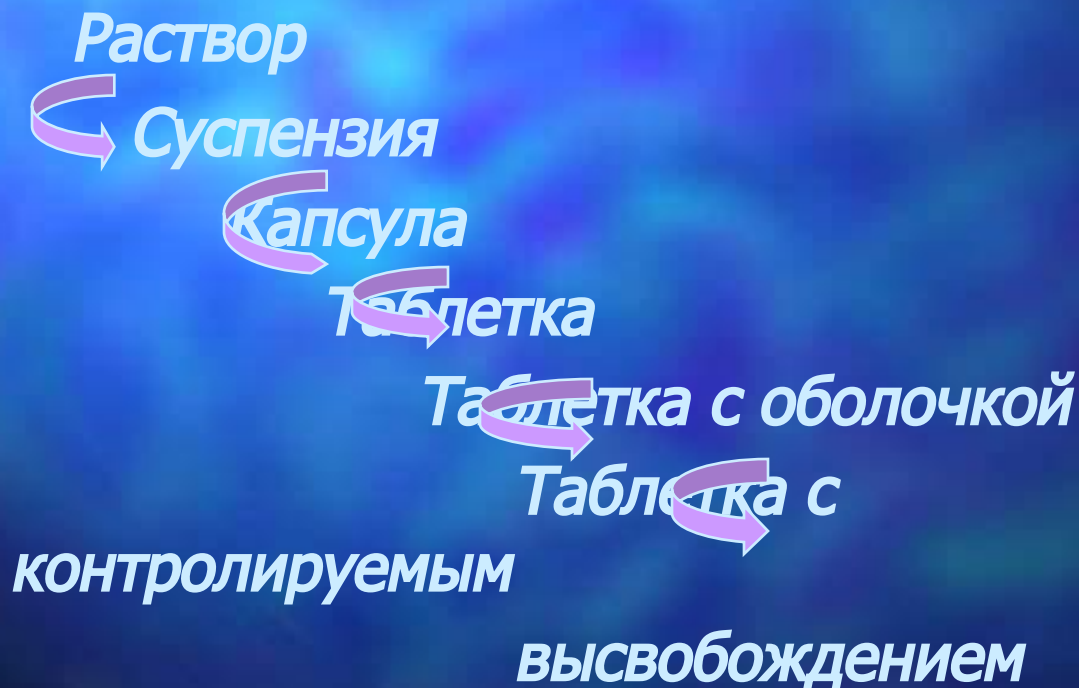
Бедро



Ягодица

# Высвобождение из лекарственной формы

- Скорость



# Лекарственные формы с контролируемым высвобождением

---

- **Достоинства**
- Уменьшенная частота дозирования и увеличение удобств для больного
- Увеличенная комплаентность
- Высокая стабильность концентрации в плазме
- Высокая стабильность фармакодинамических эффектов

# Лекарственные формы с контролируемым высвобождением

---

## Разновидности

- Оральные формы (капсулы, таблетки)
- Накожные формы (пластыри)
- Парентеральные формы (соли, эфиры, суспензии, имплантанты)

# Всасывание

---

**Процесс движения лекарственного вещества из места введения в системный кровоток**

## **Механизмы**

- Пассивная диффузия
- Активный транспорт
- Фильтрация через поры
- Пиноцитоз



# Механизмы всасывания

---

## Пассивная диффузия

- Основной (не требует энергии)
- Лучше - жирорастворимые ЛС
- Тонкая кишка (главным образом)
- Толстая и прямая кишка (дополнительно)

# Факторы влияющие на всасывание препаратов в ЖКТ

---

## I. Характеристики препарата

- Время дезинтеграции таблетки
- Время растворения
- Наличие примесей в составе таблетки или оболочки
- Метаболизм препарата кишечной микрофлорой

# Факторы влияющие на всасывание препаратов в ЖКТ

---

## II. Характеристики пациента

- pH в просвете желудка и кишечника
- Время опорожнения желудка
- Время прохождения пищи через кишечник
- Площадь поверхности ЖКТ
- заболевания ЖКТ
- кровоток в кишечнике

# Факторы влияющие на всасывание препаратов в ЖКТ

---

## III. Присутствие в ЖКТ других субстанций

- препараты
- ионы
- пища

# Влияние pH желудка на всасывание

- Слабые кислоты

↑ pH (щелочная среда) ↓  
↑ Степень ионизации ↓  
↓ Липофильность ↓  
↓ Всасывание ↓

- Слабые основания

↓ pH (кислая среда) ↓  
↑ Степень ионизации ↓  
↓ Липофильность ↓  
↓ Всасывание ↓



# ЛС, всасывание которых ухудшается при изменении pH в желудке

• pH 

Салицилаты

Фенилбутазон

Сульфаниламиды

Барбитураты

• pH 

Кодеин

Хинидин

Рифампицин

Эритромицин

## ЛС, которые принимают внутрь во время еды

---

- Гипотиазид
- Гризеофульвин
- Пропроналол
- Метопролол
- Цефуроксим аксетил

# Препараты, которые принимают внутрь за 1 час до еды

- Разрушаются при ↓ рН

Ампициллин

Эритромицин

- Связываются с пищей рН

Тетрациклин

Эритромицин

Фузидин

Сульфаниламиды

Каптоприл

Препараты Fe

# ЛС, которые принимают внутрь после еды

---

- НПВС (курсовой прием)
- Глюкокортикоиды
- Резерпин, раунатин
- Теофиллин, аминофиллин
- Препараты калия

# Распределение препараты в организме

---

- 1 фаза

Зависит от кровотока:

поступление в органы с хорошим кровоснабжением  
(сердце, печень, мышцы)

- 2 фаза

Зависит от связывания с белками

Основные связывающие белки:

- альбумины (ЛС - кислоты)
- альфа 1 - кислый гликопротеин (ЛС - основания)



# Факторы, влияющие на распределение

---

- I. Свойства организма - барьеры
  - Гематоэнцефалический
  - Гематоофтальмический
  - Капсула предстательной железы
  - Клеточные мембраны
- II. Свойства препарата
  - растворимость в жирах
- III. Доза препарата

# Распределение фторхинолонов

---

- Ципрофлоксацин, Офлоксацин

Высокие концентрации во многих органах, тканях и средах

- Норфлоксацин

Высокие концентрации в ЖКТ, моче, предстательной железе

# Резервуары ЛС в организме

## *Белки плазмы*

- активностью обладает несвязанная фракция ЛС
- связывание зависит от концентрации белков
- связывание является неселективным
- ЛС могут вытесняться эндогенными веществами и другими ЛС
- при вытеснении ЛС из связи с белками - усиление эффекта, риск развития нежелательных реакций

# Резервуары ЛС в организме

---

- Клетки (макролиды)
- Жировая ткань (амиодарон)
- Кости (тетрациклины)
- Трансцеллюлярные резервуары (ЖКТ, ликвор)

# Степень связывания препаратов с белками плазмы крови

Препарат	% связанного препарата
Варфарин	99,5
Диазепам	99
Фенитоин	96
Хинидин	71
Лидокаин	51
Дигоксин	25
Гентамицин	3
Атенолол	0

Наибольшее значение имеет связывание на 85-90% и более



# Метаболизм

- *Метаболизм* - процесс химического изменения ЛС в организме
  - Реакции I типа (несинтетические):
    - окисление
    - восстановление
    - гидролиз
    - комбинация процессов
- } микросомы  
печени

# Метаболизм

---

- Реакции II типа (синтетические, конъюгации)
  - Глюкуронизация - микросомы печени
  - Аминоконъюгация
  - Ацетилирование
  - Сульфоконъюгация
  - Метилирование

# Биотрансформация лекарственных веществ



# Индивидуальная вариабельность метаболизма

---

**Фенитоин (дифенин) - вариабельность концентрации в сыворотке: 2.5 - > 40 мкг/мл**

- - Генетические факторы
- - Возраст (новорожденные, пожилые)
- - Сопутствующие заболевания (печень!)
- - Влияние других ЛС
- - Насыщение метаболизирующих ферментов (алкоголь)

# Пресистемный метаболизм (эффект «первого прохождения»)

- Метаболизм ЛС в стенке тонкого кишечника и печени после всасывания из ЖКТ до попадания в системный кровоток



- Позволяет оценить интенсивность метаболизма ЛС в стенке кишечника, печени и подобрать его дозу в зависимости от функции печени



# Эффект «первого прохождения»



# Препараты, имеющие терапевтически активные метаболиты

**Препарат** ————— **Метаболит**

---



Аспирин*	----->	ацетилсалициловая кислота
Амитриптилин		Нортриптилин
Кодеин		Морфин
Фенацетин*	----->	Парацетамол
Преднизон*	----->	Преднизолон
Цефотаксим		Дезацетилцефотаксим

---

**\*Пролекарства - препараты, которые исходно не активныЮ но в организме из них образуются активные метаболиты**

# Экскреция

Процесс выделения из организма препарата или его метаболитов без дальнейшего изменения их химической структуры

- Почки
- Печень/желчь  Энтеронепатическая
- Кишечник  дефекация
- Слюна
- Кожа
- Слезы
- Грудное молоко
- Выдыхаемый воздух

# Влияние pH мочи на реабсорбцию

- Слабые кислоты

↑ pH (щелочная среда)

↓  
↑ Степень ионизации

↓  
↓ Липофильность

↓  
↓ Реабсорбция

- Слабые основания

↓  
↓ pH (кислая среда)

↓  
↑ Степень ионизации

↓  
↓ Липофильность

↓  
↓ Реабсорбция

↓

# Препараты, почечная экскреция которых увеличивается при изменении рН мочи

- **Кислая рН**

Аминогликозиды

Кодеин

Морфин

Рифампицин

Хинидин

Хлорохин

- **Щелочная рН**

Барбитураты

Салицилаты

Фенилбутазон

Пенициллины

Сульфаниламиды

Тетрациклины



# Формула для расчета скорости клубочковой фильтрации (клиренса креатинина)

$$\text{КК (мл/мин)} = \frac{\text{масса (кг)} \times (140 - \text{возраст})}{\text{креатинин (мкмоль/л)} \times 0,8}$$

# Механизмы действия лекарственных веществ в организме

---

- **Неспецифическое действие** за счет физико-химических свойств (осмодиуретики, анестетики);
- **ложные субстраты и ингибиторы ферментов;**
- **блокаторы транспортных систем;**
- **взаимодействие с рецепторами (медиаторы, гормоны)**

**Рецепторы** - это активные группировки макромолекул, с которыми специфически взаимодействуют медиаторы и гормоны

- **Рецепторы связанные с ионными каналами (н-холинорецепторы, ГАМК-рецепторы;**
- **Рецепторы связанные с G-белками, состоящие из белковых молекул, семикратно прошивающих биологические мембраны. Биологический эффект при активации этих рецепторов осуществляется при участии вторичных мессенджеров;**
- **Ядерные рецепторы, регулирующие процесс транскрипции ДНК и синтез белка. К этой группе относятся рецепторы стероидных и тиреоидных гормонов;**
- **Рецепторы, связанные с тирозинкиназой, например, инсулиновые рецепторы.**

**Медиаторы** - это вещества, которые высвобождаются из нервных окончаний, диффундируют в синаптическую щель и специфически связываются с рецепторами. Активация рецепторов ведет к изменению их конформации, что в свою очередь приводит к постсинаптической реакции и клеточному ответу

- Медиаторы и лекарственные вещества, активирующие рецепторы и вызывающие биологический эффект, называются **агонистами**
- Лекарственные вещества, связывающиеся с рецепторами, но не вызывающие их активации и биологического эффекта, уменьшающие или устраняющие эффекты агонистов, называются **антагонистами**



# Основные виды лекарственной терапии

- **Профилактическое** применение лекарственных средств имеет ввиду предупреждение определенных заболеваний. С этой целью используют дезинфицирующие, химиотерапевтические, антибактериальные, противовоспалительные и т.д. средства.
- **Этиотропная (казуальная)** терапия направлена на устранение причины заболевания (антибиотики, противопротазойные)
- Главной задачей **симптоматической** терапии является устранение нежелательных симптомов (например боли), что оказывает существенное влияние на течение основного патологического процесса. В связи с этим симптоматическая терапия играет роль **патогенетической**
- **Заместительная** терапия используется при дефиците естественных биогенных веществ. Так, при недостаточности желез внутренней секреции (при сахарном диабете) вводят соответствующие гормональные препараты.



# Вторичные мессенджеры

---

- - ионы кальция
- - цАМФ
- - инозитол-1,4,5-трифосфат (ИРЗ)
- - диацилглицерол (ДГ)
- - G-белки

# Виды действия лекарственных средств

---

- - Местное
- - Резорбтивное
- - Прямое
- - Рефлекторное