

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

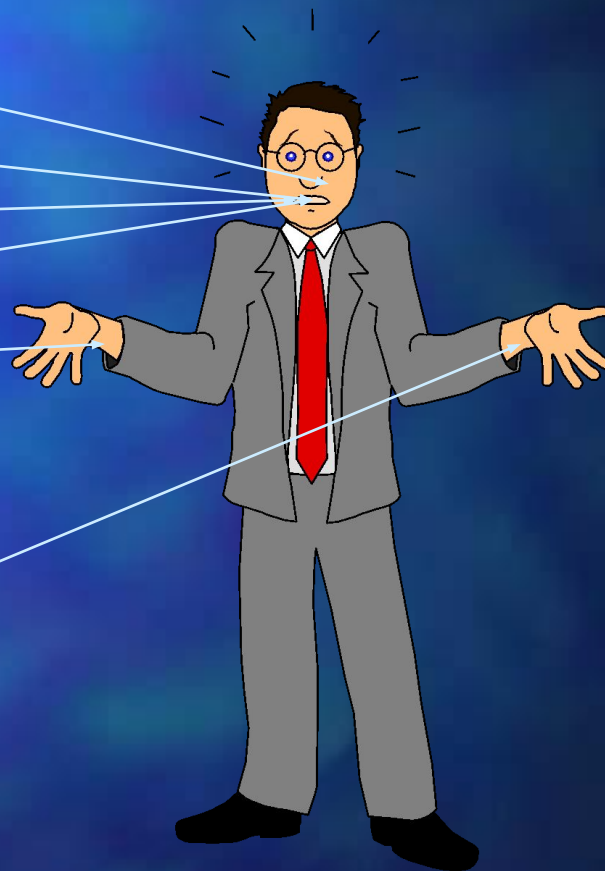
- От греч. *Pharmakon* - лекарство, *kinetikos* - движущий) - раздел фармакологии, изучающий процессы
 - всасывания,
 - распределения,
 - метаболизма,
 - выделения лекарственных средств.

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



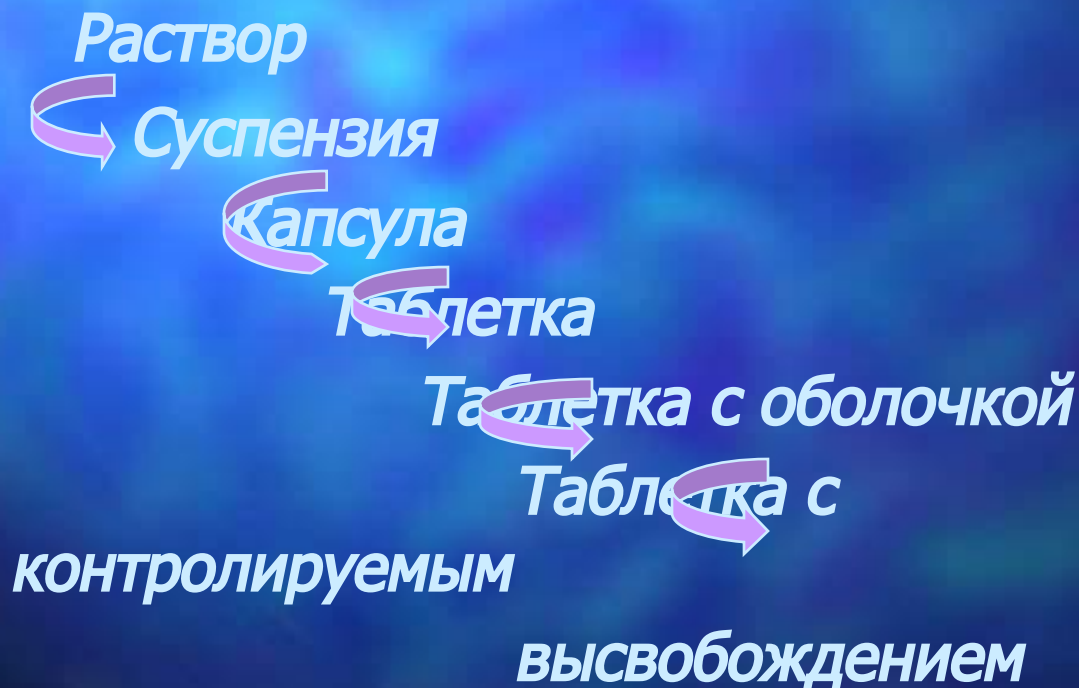
Бедро



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

- рН 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

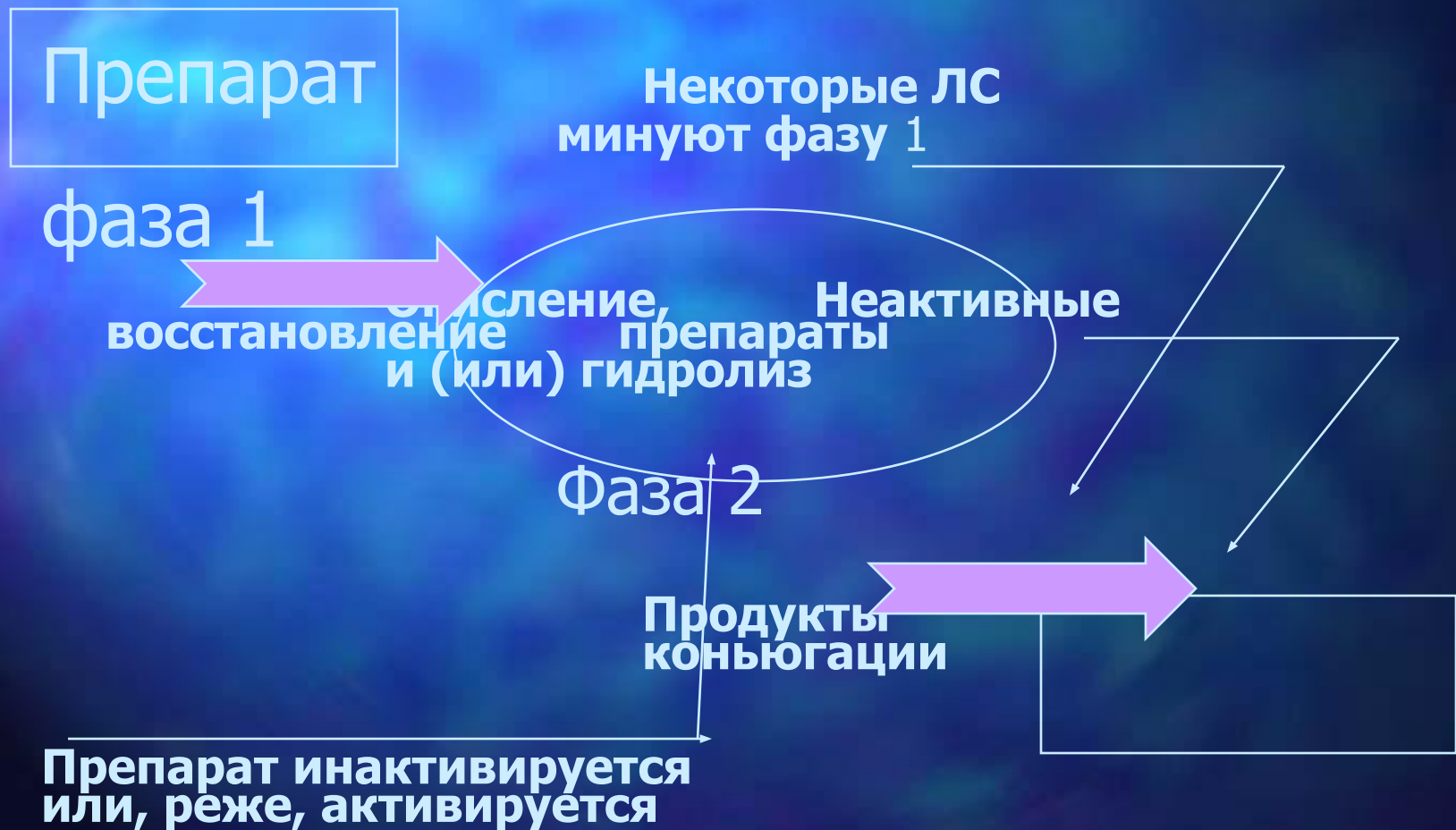
Метаболизм

- *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  Энтерогепатическая
- Кишечник  циркуляция
- Слюна
- Кожа
- Слезы
- Грудное молоко
- Выдыхаемый воздух

Влияние pH мочи на реабсорбцию

- Слабые кислоты

↑ pH (щелочная среда)

↓
↑ Степень ионизации

↓ Липофильность

↓ Реабсорбция

↓ pH (кислая среда)

↑ Степень ионизации

↓ Липофильность

↓ Реабсорбция

- Слабые основания

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