

**«ҰЛТТЫҚ МЕДИЦИНА
УНИВЕРСИТЕТІ» АКЦИОНЕРЛІК
ҚОҒАМЫ**



**АКЦИОНЕРНОЕ ОБЩЕСТВО
«НАЦИОНАЛЬНЫЙ МЕДИЦИНСКИЙ
УНИВЕРСИТЕТ»**

КАФЕДРА ИНФЕКЦИОННЫХ БОЛЕЗНЕЙ С КУРСОМ ДЕРМАТОВЕНЕРОЛОГИИ

Фармакокинетика

**Подготовила: Максат Асель
Резидент КазНМУ 1 курс**

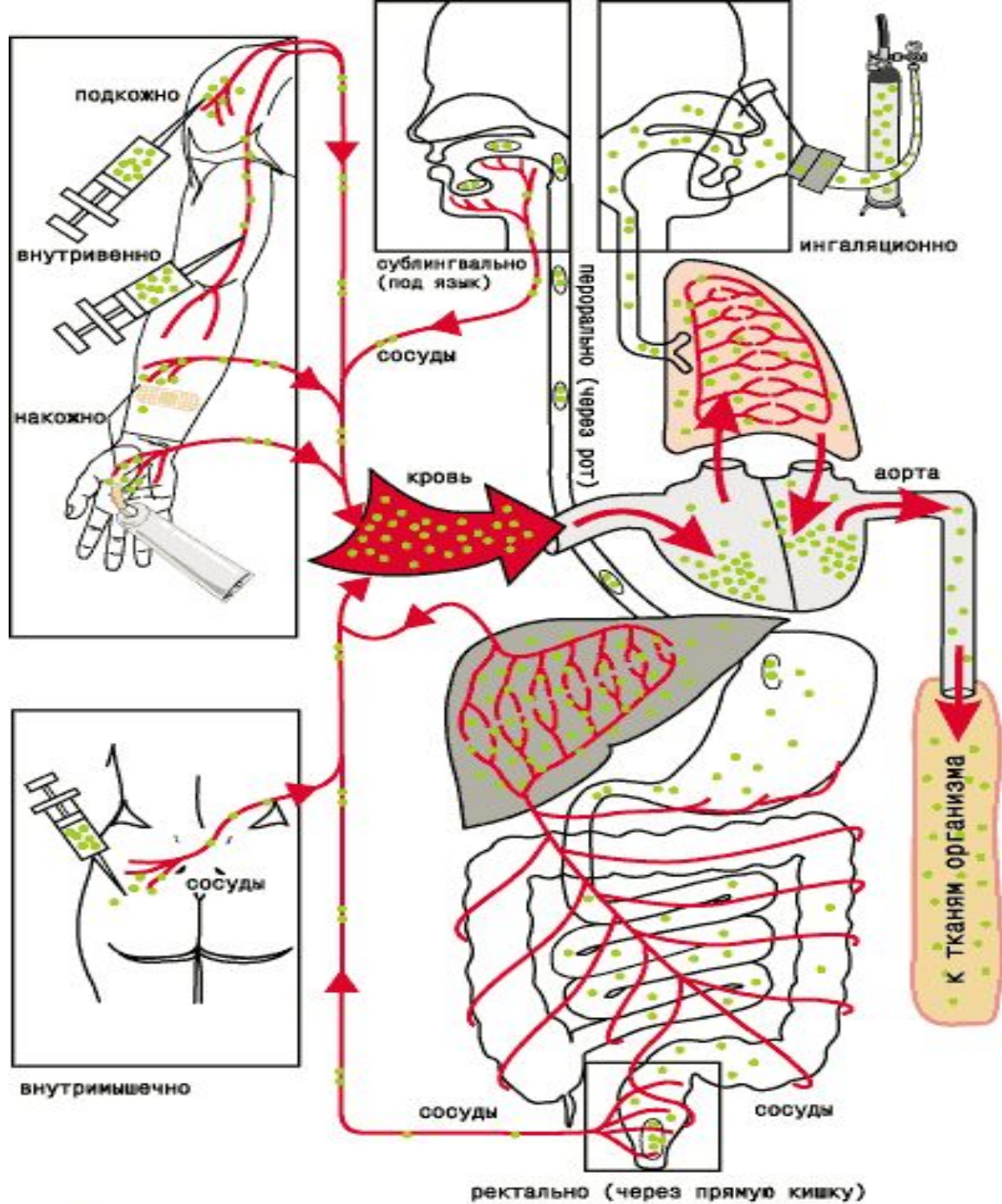
Фармакокинетика (от греч. pharmakon - лекарство и kineo – двигать) -

- это раздел фармакологии, изучающий пути поступления, распределения (депонирования), метаболизма (биотрансформации) и выведении лекарственных средств.

Пути введения лекарственных средств. Всасывание.

Применение лекарственных препаратов с лечебными или профилактическими целями начинается с их введения в организм или нанесения на поверхность тела.

От путей введения зависит скорость развития эффекта, его выраженность и продолжительность, а также характер действия ЛС.



 лекарственное средство

Пути введения:

- Энтеральный;
- Парентеральный.

Энтеральный путь введения.

Это введение лекарственных средств через желудочно-кишечный тракт.

Достоинством этого пути является:

- удобство применения;
- сравнительная безопасность;
- отсутствие осложнений, характерных для парентерального введения.

К энтеральному пути относят:

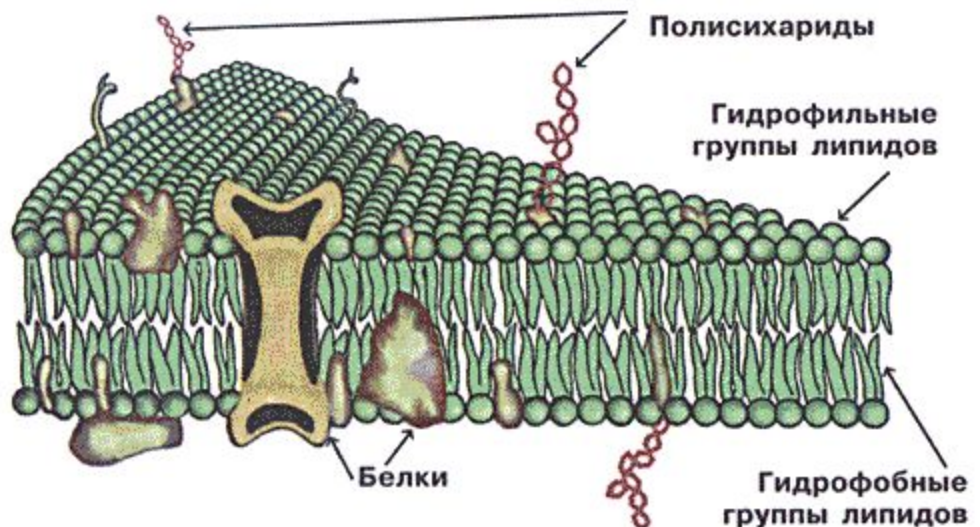
- через рот – *per os* (пероральный способ);
- под язык – *sub lingua* (сублингвальный)
- в прямую кишку – *per rectum* (ректальный)
- трансбуккально (от лат. *bucca* – щека), за щеку.

Пероральный способ – per os (через рот)

- Это наиболее удобный и простой способ введения.
- Всасывание (абсорбция) ряда лекарственных средств (кислоты ацетилсалициловой, барбитуратов и др.), имеющих кислый характер происходит частично из желудка (эти соединения находятся в неионизированной – липофильной форме и всасываются путем диффузии).
- Однако преобладающее большинство ЛС всасываются в тонкой кишке.

Механизмы всасывания.

- пассивная диффузия
- облегченная диффузия;
- фильтрация через поры мембран;
- активный транспорт;
- ПИНОЦИТОЗ.



Пассивная диффузия

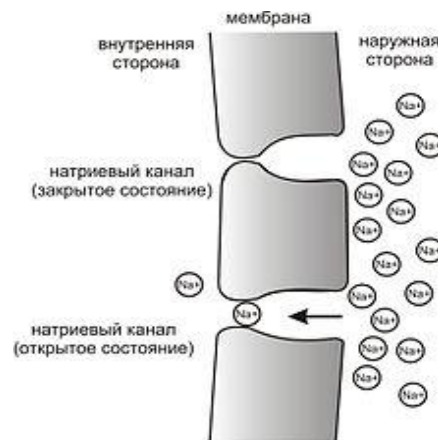
через мембрану клеток. Определяется градиентом концентрации веществ (от более высокой концентрации к более низкой концентрации) без затраты энергии и может протекать в обоих направлениях.

Облегченная диффузия

- транспорт через мембрану клетки по градиенту концентрации с помощью переносчиков (витамины, глюкоза, аминокислоты). Витамин В12 транспортируется с помощью транспортного белка – гастромукопротеида («внутренний фактор Кастла»), который синтезируется в слизистой оболочке желудка.

Фильтрация через поры

- Диаметр пор в мембране эпителия кишечника невелик, поэтому через них диффундируют вода, некоторые ионы и мелкие гидрофильные молекулы.

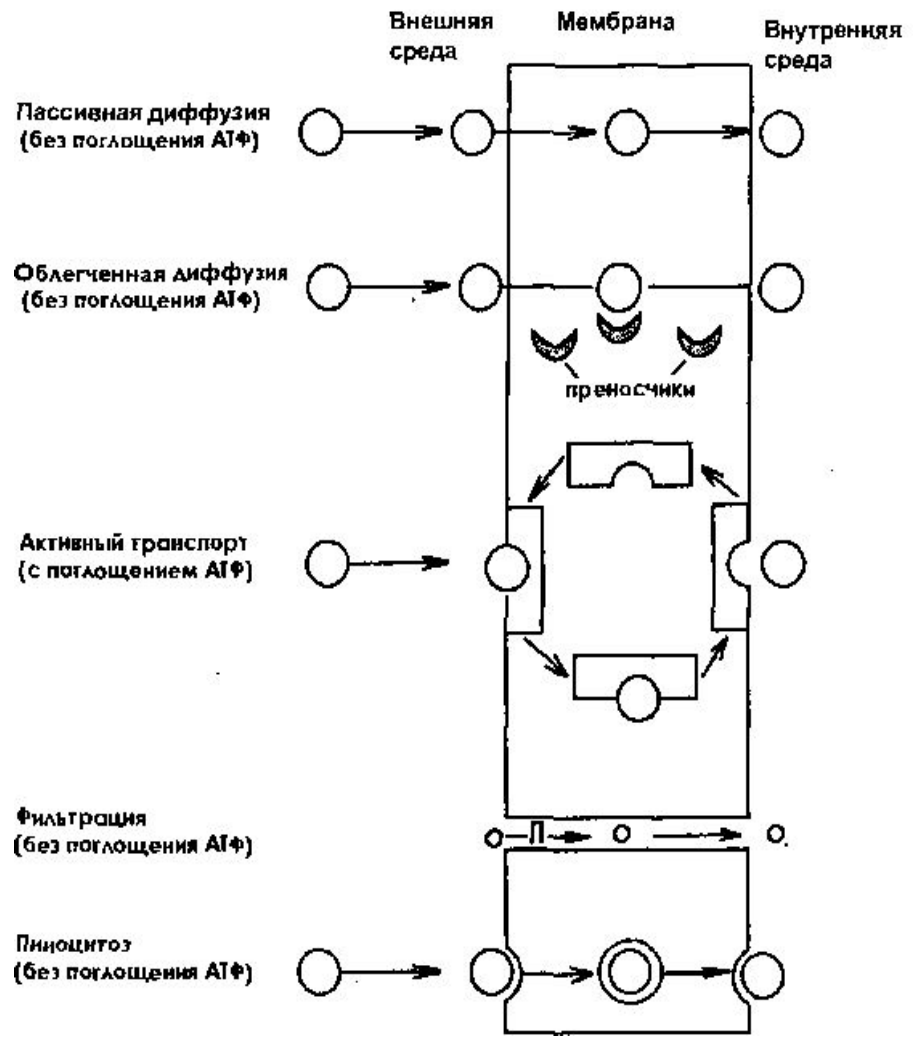


Активный транспорт

- В нем участвуют транспортные системы клеточных мембран.
- Осуществляется против градиента концентрации с затратой энергии (витамины группы В, глюкокортикостероиды и др.)
- Характеризуется избирательностью к определенным соединениям, возможностью конкуренции двух веществ за один транспортный механизм.

Пиноцитоз (от греч.pino – пить, пью, cytus – клетка.

- Происходит инвагинация клеточной мембраны (энгоцитоз) с последующим образованием пузырька – вакуоли, который заполнен жидкостью с захваченными крупными молекулами ЛС.
- Пузырек мигрирует по цитоплазме к противоположной стороне клетки, где содержимое пузырька выводится наружу.



Основным механизмом всасывания ЛС в тонкой кишке

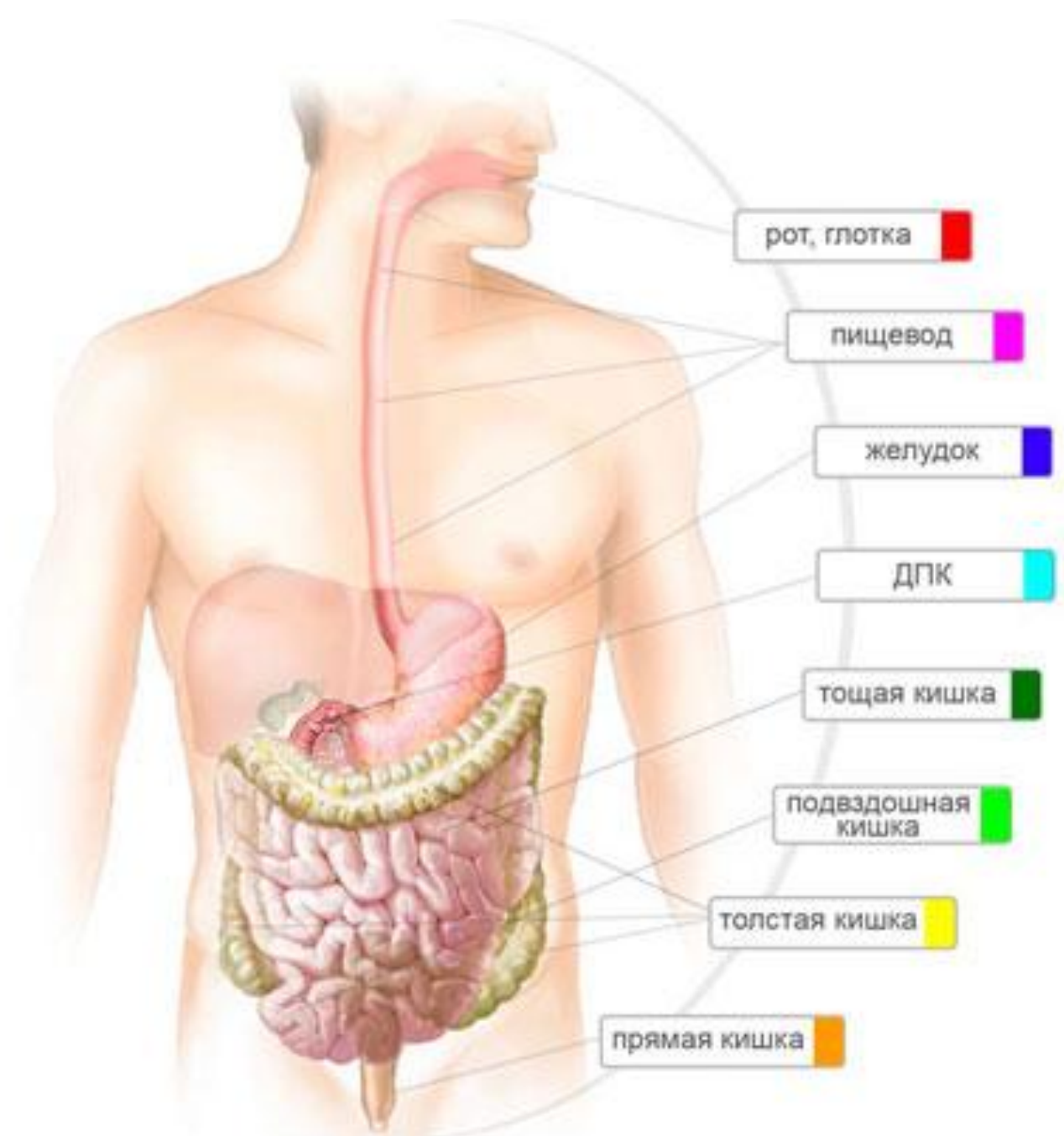
является пассивная диффузия.

Некоторую роль играет активный транспорт.

Всасывание из тонкой кишки происходит относительно медленно.

Оно зависит:

- от состояния слизистой оболочки кишечника;
- его моторики;
- рН среды;
- количества и качественной характеристики содержимого кишечника.



рот, глотка

пищевод

желудок

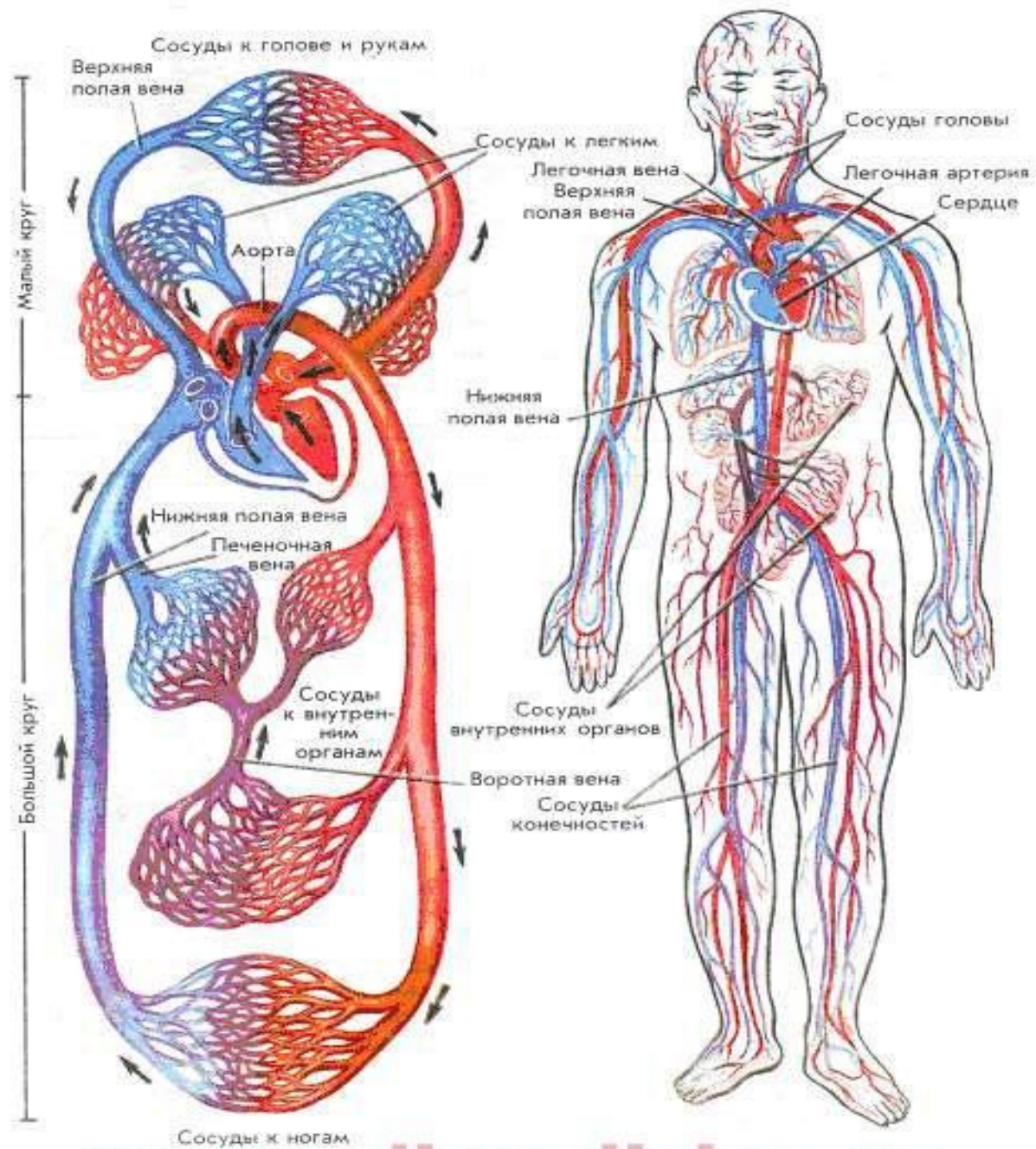
ДПК

тощая кишка

подвздошная
кишка

толстая кишка

прямая кишка



Из тонкой кишки ЛС попадают

в печень (где часть их инактивируется или экскретируется с желчью) и лишь затем – в общий кровоток.

Некоторые ЛС неэффективны при назначении внутрь, т.к. разрушаются под влиянием ферментов желудочно-кишечного тракта (инсулин), а также при определенной реакции среды, особенно в кислой среде желудка (бензилпенициллин).

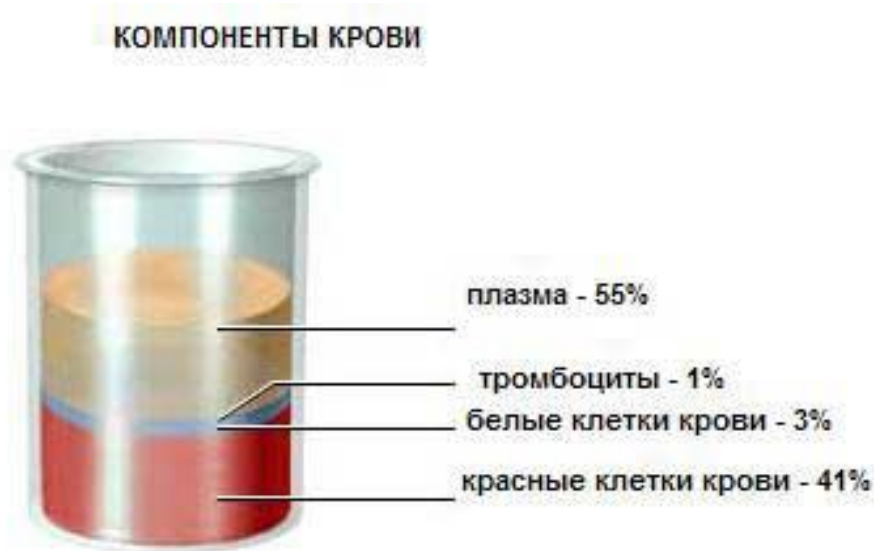
Поэтому ЛП назначают в специальной ЛФ (драже, капсулы), которые растворяются только в тонкой кишке.

Абсорбция (всасывание) ЛС регулируется

- специальным мембранным транспортом – Р-гликопротеином. Он способствует выведению ЛС в просвет кишечника и препятствует их абсорбции.
- В связи с тем, что системное действие ЛС развивается только после его попадания в кровотоки, откуда он попадает в ткани, предложен термин «биодоступность».

Биодоступность -

- отражает количество неизмененного вещества, которое достигло плазмы крови, относительно дозы препарата.



Преимущества перорального (per os) способа:

- можно вводить различные лекарственные формы (порошки, таблетки, драже, пилюли, отвары, настои, микстуры и т.д.);
- простота и доступность;
- не требует соблюдение стерильности;
- не требует специально подготовленного персонала;
- комфортность для пациента;
- возможность длительной терапии.

Недостатки:

- частичная инактивация ЛС в печени;
- зависимость действия ЛС от возраста, состояния организма, индивидуальной чувствительности организма, состояния ЖКТ;
- медленное и неполное всасывание в ЖКТ;
- введение не возможно при рвоте, бессознательном состоянии;
- непригоден в экстренных ситуациях, когда необходимо немедленное действие ЛС;
- возможность неблагоприятного действия на слизистую ЖКТ;
- выраженное влияние пищи на эффективность ЛС.

При введении ЛС под язык -

- Сублингвально (**sub lingua**) всасывание начинается быстро. В этом случае ЛС оказывает общее действие, минуя при первом пассаже печеночный барьер и не контактирует с ферментами и средой ЖКТ.
- Сублингвально назначают ЛС с высокой активностью в невысокой дозировке.

Преимущества и недостатки сублингвального способа.

- Преимущества:
 - быстрое попадание в системный кровоток;
 - предотвращает разрушение ЛС желудочным соком;
 - отсутствие биотрансформации ЛС.
- Недостатки:
 - раздражение слизистой ротовой полости.

Иногда ЛП вводят через зонд

в двенадцатиперстную кишку (магния сульфат в качестве желчегонного), что позволяет создать в кишечнике высокую концентрацию ЛС.

- При введении в прямую кишку (*per rectum*) значительная часть ЛС (около 50%) поступает в кровоток, минуя печень, не подвергаются воздействию ферментов пищеварительного тракта.
- Ректально назначают ЛП в виде лекарственных клизм, суппозиториях.

Преимущества и недостатки ректального способа.

- Преимущества:
 - быстрота всасывания;
 - не раздражает слизистую оболочку желудка;
 - возможность применения в случаях, когда затруднено применение ЛС через рот.
- Недостатки:
 - индивидуальные особенности пациента;
 - психологические затруднения при введении ЛС.

Парентеральный путь введения.

- Наружное применение (через кожу, слизистые оболочки: глаз, ухо, уретра, нос, бронхи, влагалище.)
- Инъекционный способ: ткани, сосуды, полости, оболочки мозга: мышцы, вена, артерии, брюшная, плевра, сердце, суставы.



Наружное применение ЛП

- Предназначено для местного действия ЛП.



Из парентерального пути введения наиболее

распространенными способами являются:

- внутривенное;
- внутримышечное;
- подкожное;
- внутриартериальное;
- интрастернальное (в грудину);
- внутрибрюшинное;
- интраплевральное (в плевральную полость);
- ингаляционное (ингаляции);
- под оболочки мозга (субарахноидально, субдурально, субокципитально);
- чрезкожное (ТТС).

Введение ЛС подкожно, внутримышечно, внутривенно.

- Эффект ЛС при внутривенном введении достаточно быстрый.
- При внутримышечном и подкожном - несколько медленнее.
- Внутримышечно и подкожно не следует вводить ЛС, оказывающие выраженное раздражающее действие (могут вызвать: воспалительные реакции, инфильтраты, некрозы и т.д.)

Внутривенно ЛС вводят медленно.

- Возможны однократное, дробное, капельное и инфузионное введения.

Внутривенно не вводят:

- нерастворимые соединения;
- масляные растворы;
- средства с выраженным раздражающим действием (тромбоз, тромбофлебит);
- препараты, вызывающие свертываемость крови или гемолиз.

Преимущества инъекционного способа введения:

- быстрота действия ЛС;
- точность дозирования;
- быстрота прекращения поступления ЛС в кровяное русло при возникновении побочных реакций;
- возможность введения ЛС, которые не всасываются из ЖКТ и раздражают слизистые ЖКТ.

Недостатки инъекционного способа введения являются:

- обязательное участие медицинского персонала;
- соблюдение асептики и антисептики;
- затруднение или невозможность введения ЛС при кровоточивости;
- повреждение кожи в месте введения.

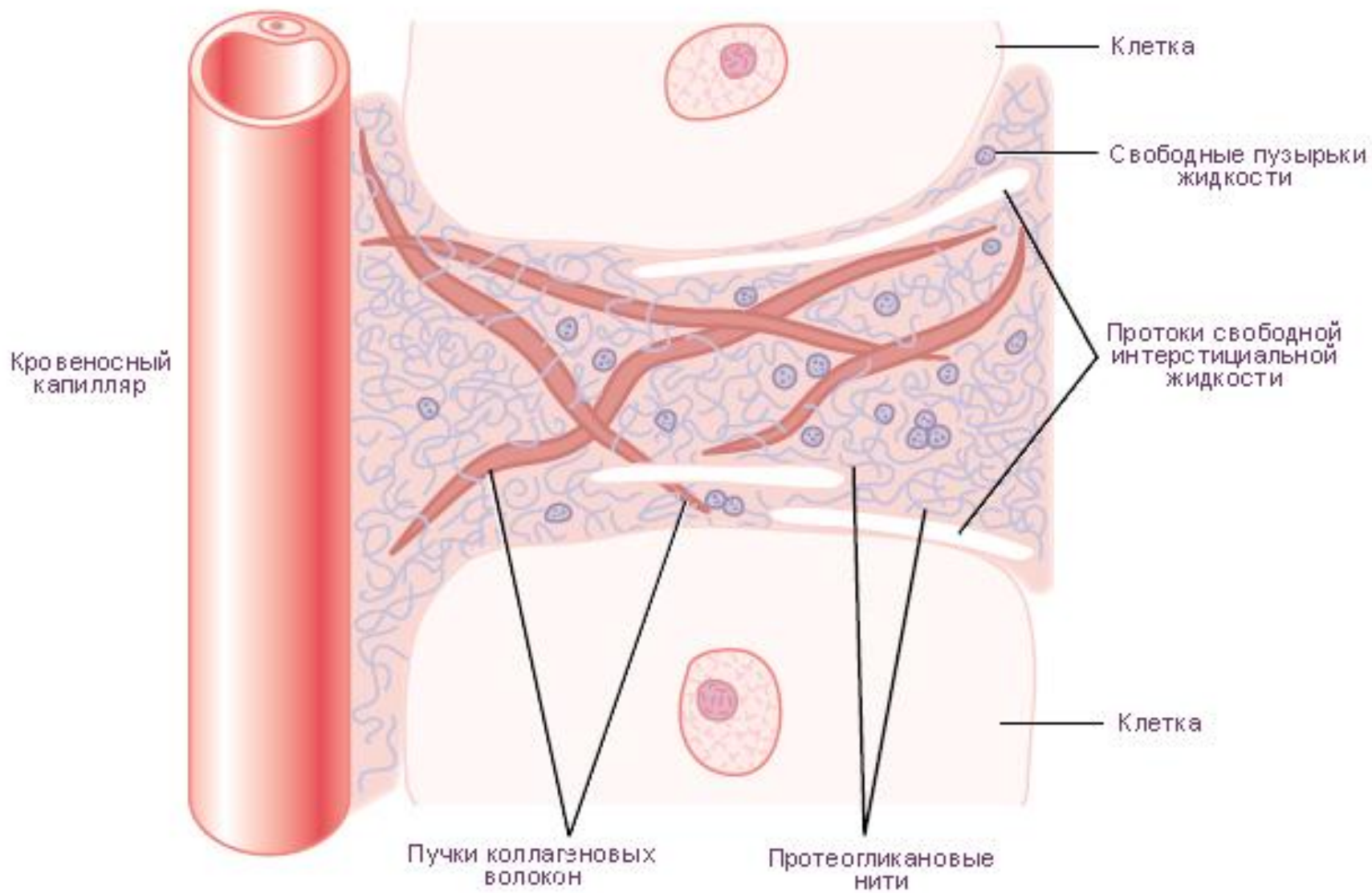
Распределение ЛС в организме. Биологические барьеры. Депонирование.

- После абсорбции ЛС попадают в кровь, а затем в органы, ткани организма.
- На характер распределения ЛС оказывают биологические барьеры, которые встречаются на пути их распределения:
 - стенка капилляров;
 - клеточные (плазматические) мембраны;
 - гематоэнцефалический;
 - плацентарный барьеры.

Через стенку капилляров,

имеющую характер пористой мембраны, большинство ЛС проходит легко.

- Исключение составляют белки плазмы и их комплексы с ЛС.
- Гидрофильные соединения, хорошо растворимые в воде, проходят через стенки капилляров и попадают в интерстициальное пространство.
- Внутри клеток они попадают благодаря транспортным механизмам.
- Липофильные соединения хорошо проникают через эндотелий капилляров и клеточные мембраны.



ЛС циркулируют в плазме частично в свободном виде, а

частично связанными с белками крови альбуминами и липопротеинами, а некоторые ЛС связываются с поверхностью эритроцитов и других форменных элементов крови.

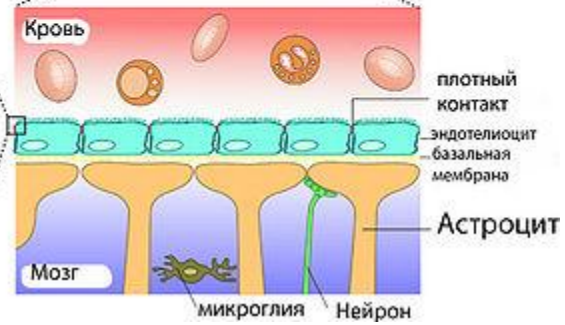
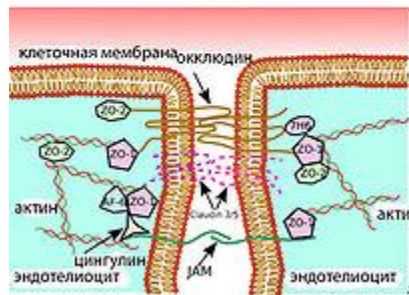
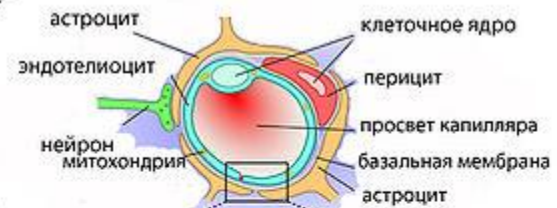
Белок играет роль депо и участвует в регуляции баланса между связанным ЛС и его активной формой.

Фармакологический эффект ЛС определяется количеством несвязанного ЛС, т.к. эта фракция взаимодействует с рецептором.

Гематоэнцефалический барьер.

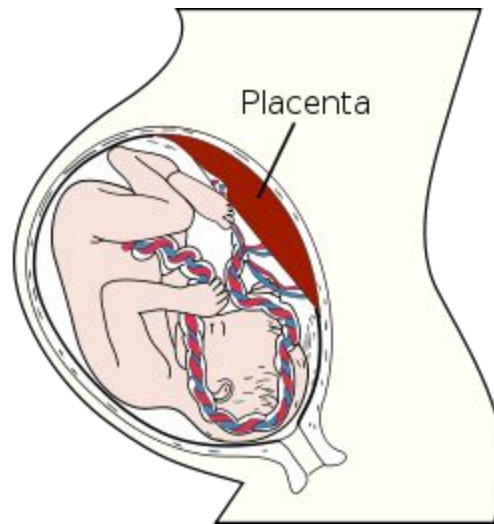
- Плохо проходят полярные соединения.
- Липофильные молекулы проникают в ткани мозга легко.
- Прохождение ЛС через гематоэнцефалический барьер регулируется Р-гликопротеиновым транспортером. Он способствует выведению веществ из мозговой ткани в кровь, а также препятствует проникновению ряда соединений из крови в ЦНС.





Сложным биологическим барьером является

плацентарный барьер. Через него проходят липофильные соединения.



Распределение ЛС зависит:

- От сродства препаратов к тем или иным тканям;
- От интенсивности кровообращения.
- Значительное количество ЛС накапливаются на путях их выделения.
- Циркулируя в организме ЛС, связываются (образуются внеклеточные и клеточные депо).
- ЛС накапливаются (депонируются) в соединительной и в костной тканях.
- Продолжительность их нахождения в тканевых депо варьирует в широких пределах, с чем связана продолжительность их действия.

Химические превращения (биотрансформация, метаболизм)

- Большинство ЛС подвергается в организме биотрансформации (метаболизму).
- В неизмененном виде выделяются высоко гидрофильные ионизированные соединения.
- Из липофильных соединений не метаболизируются средства ингаляционного наркоза (выводятся из организма в неизмененном виде легкими).

Биотрансформация.

- Принимают участие ферменты – микросомальные ферменты печени, немикросомальные ферменты кишечника, печени и других тканей, плазмы.
- Они метаболизируют чужеродные для организма липофильные соединения, превращая их в гидрофильные.

Выделяют 2 вида превращений:

- **Метаболическая трансформация** – это превращение ЛС за счет окисления, восстановления и гидролиза (имизин, эфедрин, аминазин, кодеин – окисление, хлоралгидрат, левомецетин, нитрозепама и др.- восстановление).
- **Конъюгация** – это биосинтетический процесс, сопровождающийся присоединением к ЛС или его метаболитам ряда химических группировок или молекул эндогенных соединений (метилирование, ацетилирование, взаимодействие с глюкуроновой кислотой, глутатионом и др.

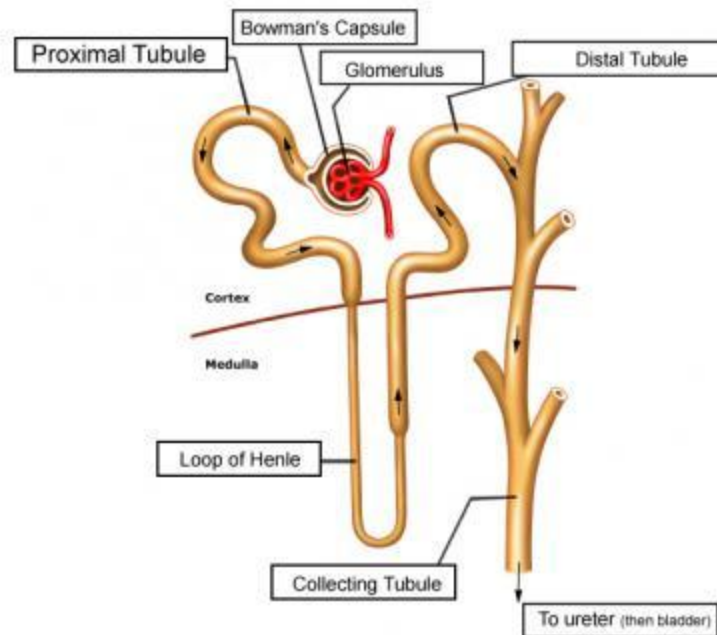
Пути выведения (экскреция) ЛС из организма

Лекарственные средства, их метаболиты и конъюгаты выводятся

- с мочой и желчью;
- легкими (средства ингаляционного наркоза);
- слюнными железами;
- потовыми железами;
- железами желудка и кишечника;
- слезными железами;
- с молоком матери в период лактации.

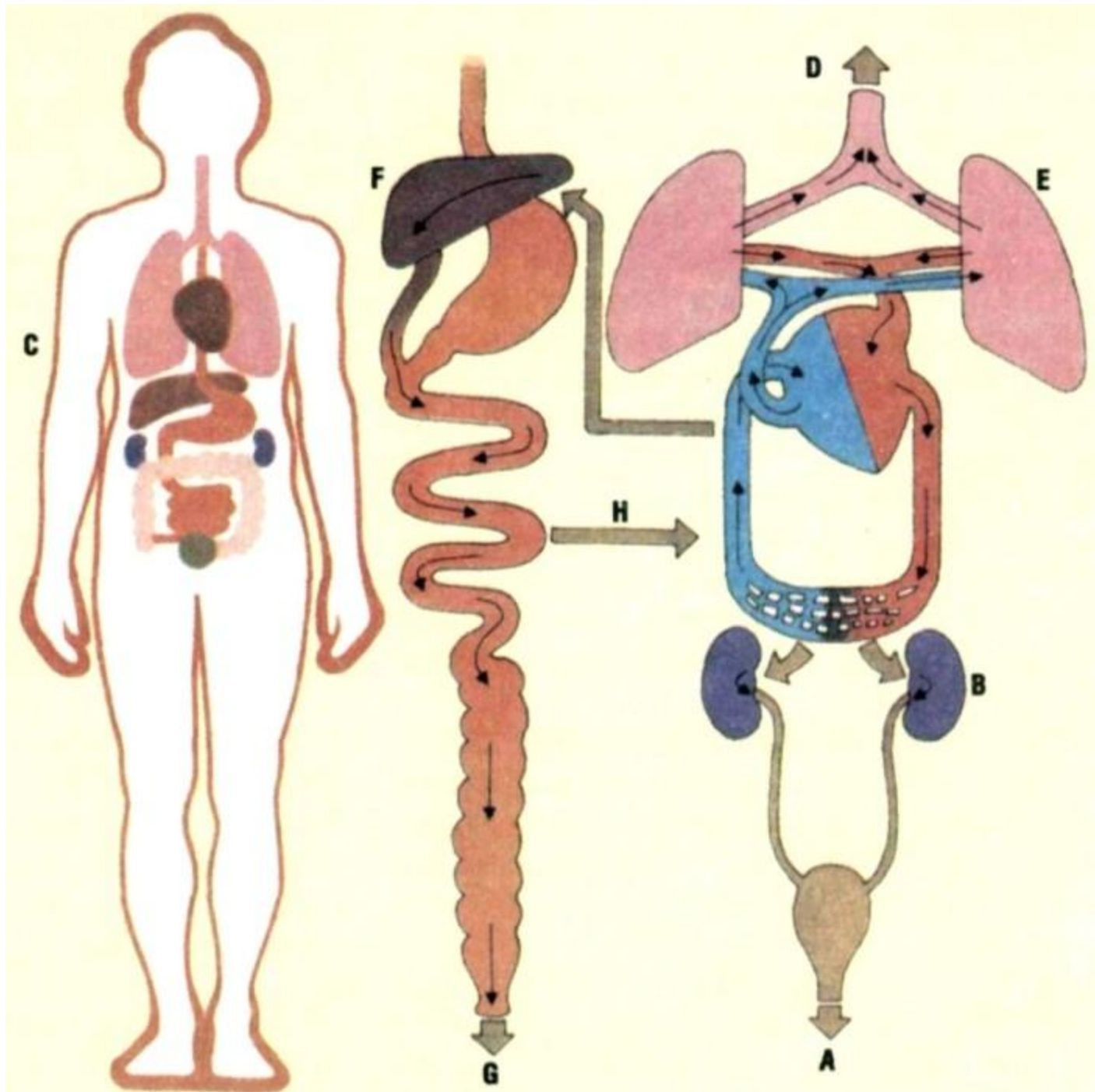
Выведение ЛС почками происходит в результате:

- клубочковой фильтрации (в клубочках нефронов каждую минуту фильтруется из крови 120 мл жидкости, содержащей ионы, продукты метаболизма и ЛС).



Выведение ЛС почками происходит в результате:

- Пассивная реабсорбция в канальцах. Из клубочков первичная моча попадает в канальцы нефрона, где часть жидкости и растворенные в ней ЛС могут всасываться обратно в кровь.
- Активная **элиминация (удаление)** в почечных канальцах.



Факторы, влияющие на выведение ЛС:

- Скорость биотрансформации (при нарушении функции печени продукты химических превращений ЛС, выводимые почками, поступают в кровоток медленнее).
- Почечный кровоток (чем больше ЛС будет доставлено по кровотоку в почки, тем больше выведется).
- Функция почек (функцию почек нарушают патологические процессы в почках, снижается она с возрастом).
- РН мочи (при щелочной реакции мочи повышается выведение кислых соединений, а при кислой – повышается выведение оснований).



Спасибо
за внимание!

Литература:

- netref.ru/obshaya-farmakologiya.html
- pharmacology.by/lekicii/farmakologiya/farmakokinetika/farmakokinetika-2.html
- <https://studfiles.net/preview/3740917>
- https://studbooks.net/.../metabolizm_biotransformatsiya_lekarstvennyh_veschestv_or_g...