

Тема 3 лекции

Фармакокинетика

Цель лекции

знать основные понятия фармакокинетики:

- пути введения лекарств, характеристика энтеральных и парентеральных путей введения
- всасывание и распределение
- биотрансформация
- выведение лекарств из организма.

План лекции

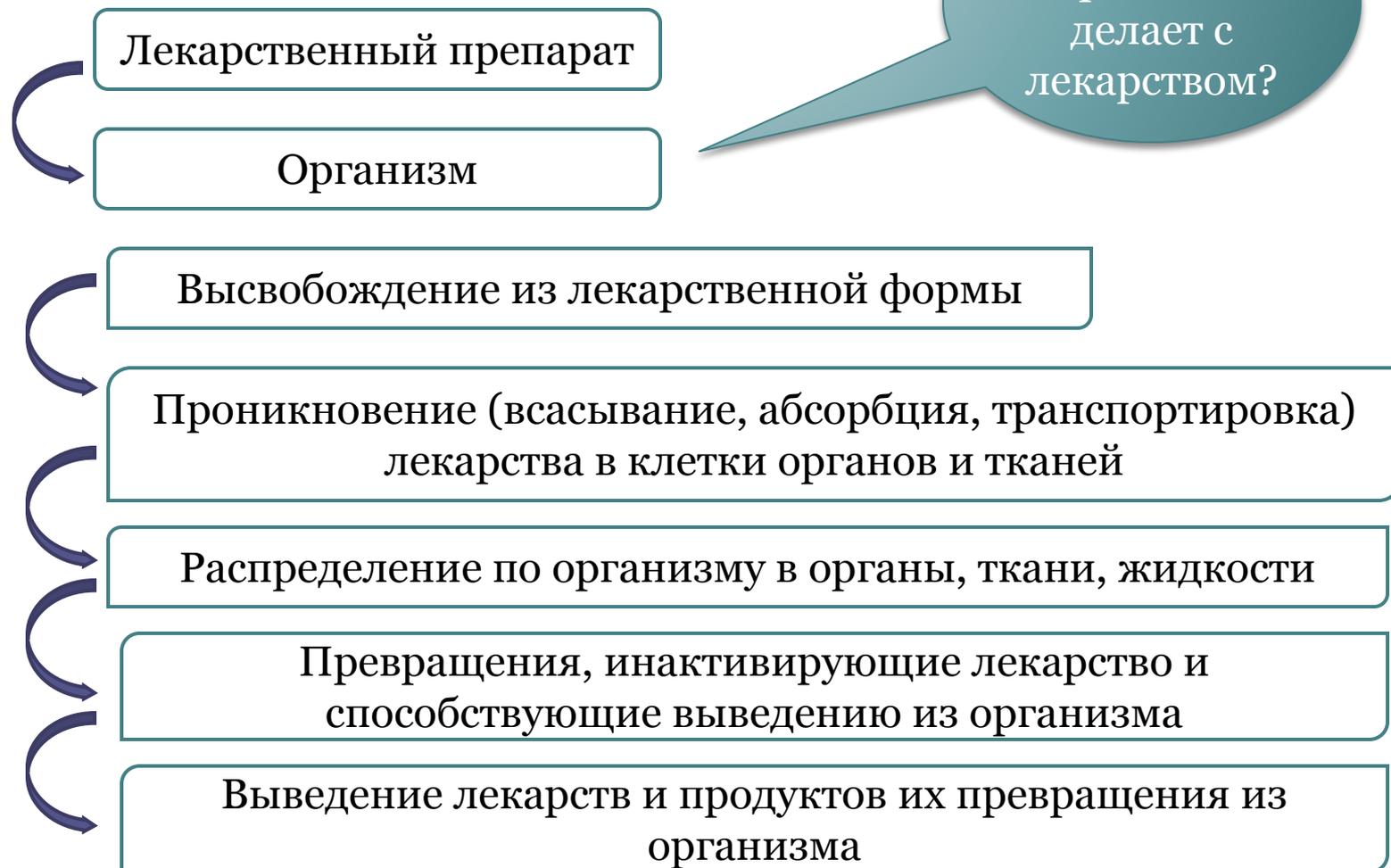
- Понятие «фармакокинетика»
- Общая характеристика путей введения
- Пути прохождения ЛС в организме
 - всасывание
 - распределение
 - биотрансформация
 - выведение
- Элиминация. Период полувыведения

Фармакокинетика

- Раздел общей фармакологии изучает пути введения, процессы всасывания, распределения, биотрансформации (обезвреживание) и выведение.

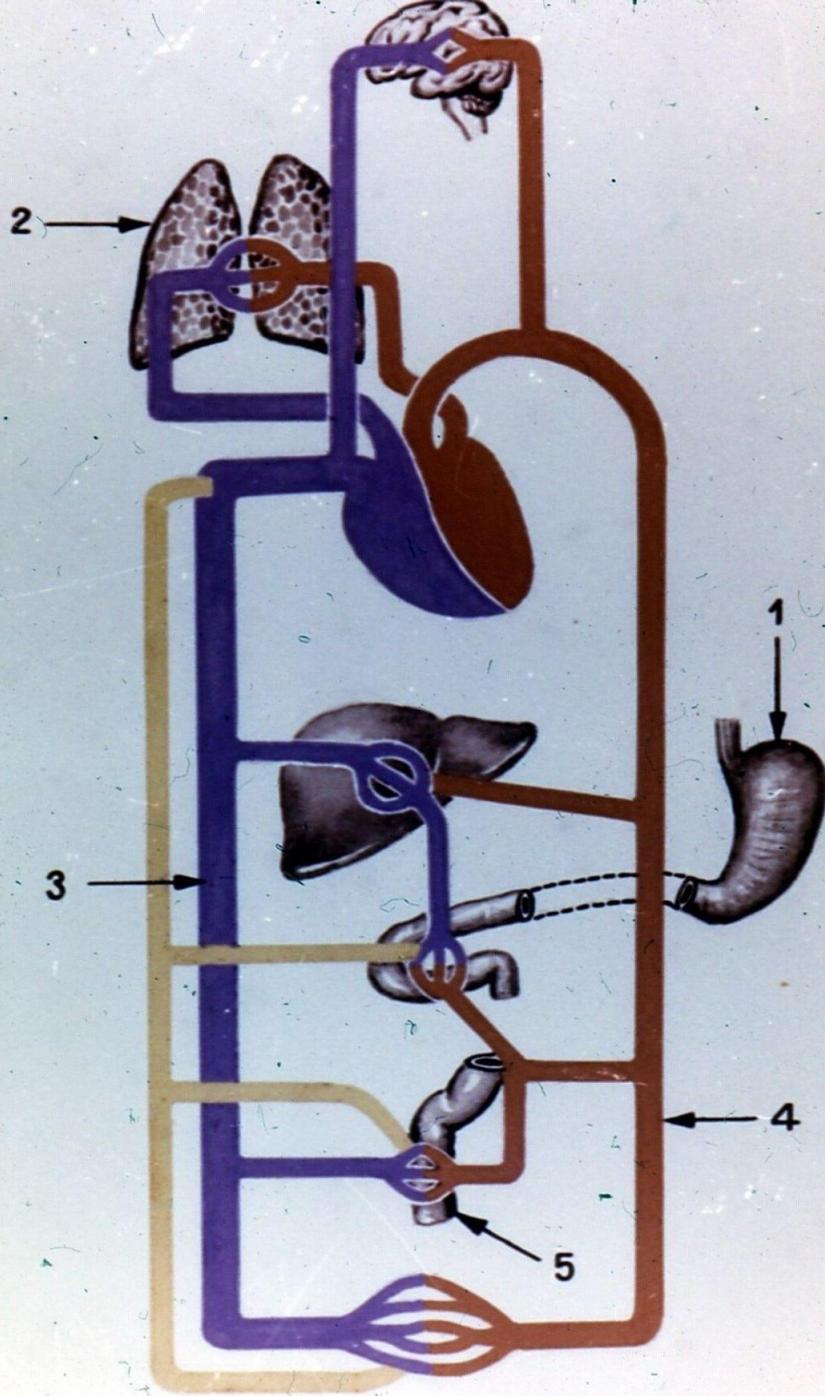
От фармакокинетических характеристик зависит скорость наступления эффекта, продолжительность действия, степень отрицательного воздействия на организм

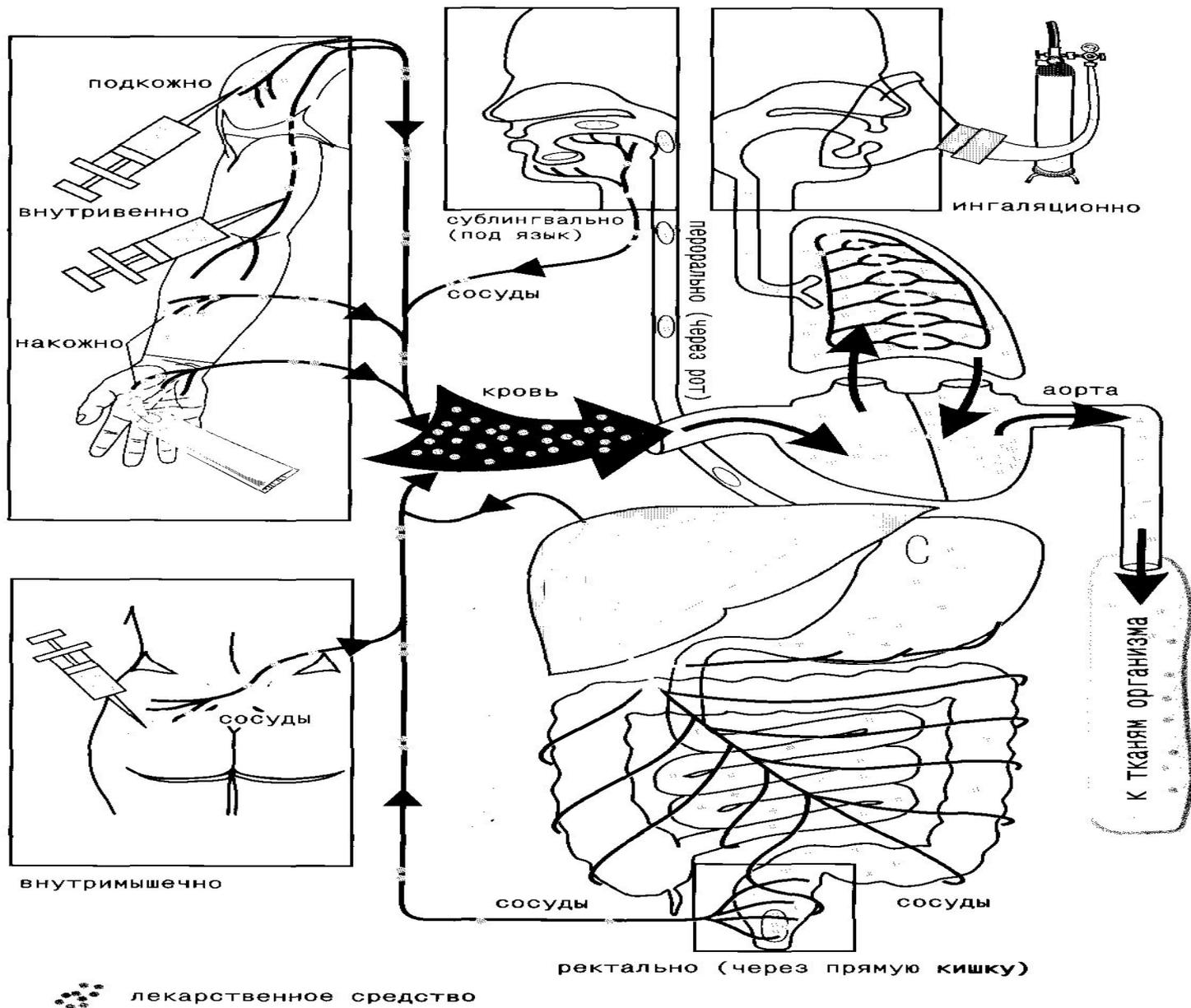
Фармакокинетическая схема лекарств в организме



Пути введения

- Энтеральные (через желудочно-кишечный тракт)
- Парентеральные (минуя желудочно-кишечный тракт)
- Пероральный
- Сублингвальный
- Ректальный
- Ч-з 12ПК (*дуоденально*)
- Трансбуккально
- Инъекционный
- Ингаляционный
- Трансдермальный
- Интраназальный и др.





Пути введения лекарственных средств

Поведение лекарственных веществ в различных местах введения

ЖЕЛУДОЧНО-
КИШЕЧНЫЙ
КАНАЛ

ПОДКОЖНАЯ
КЛЕТЧАТКА

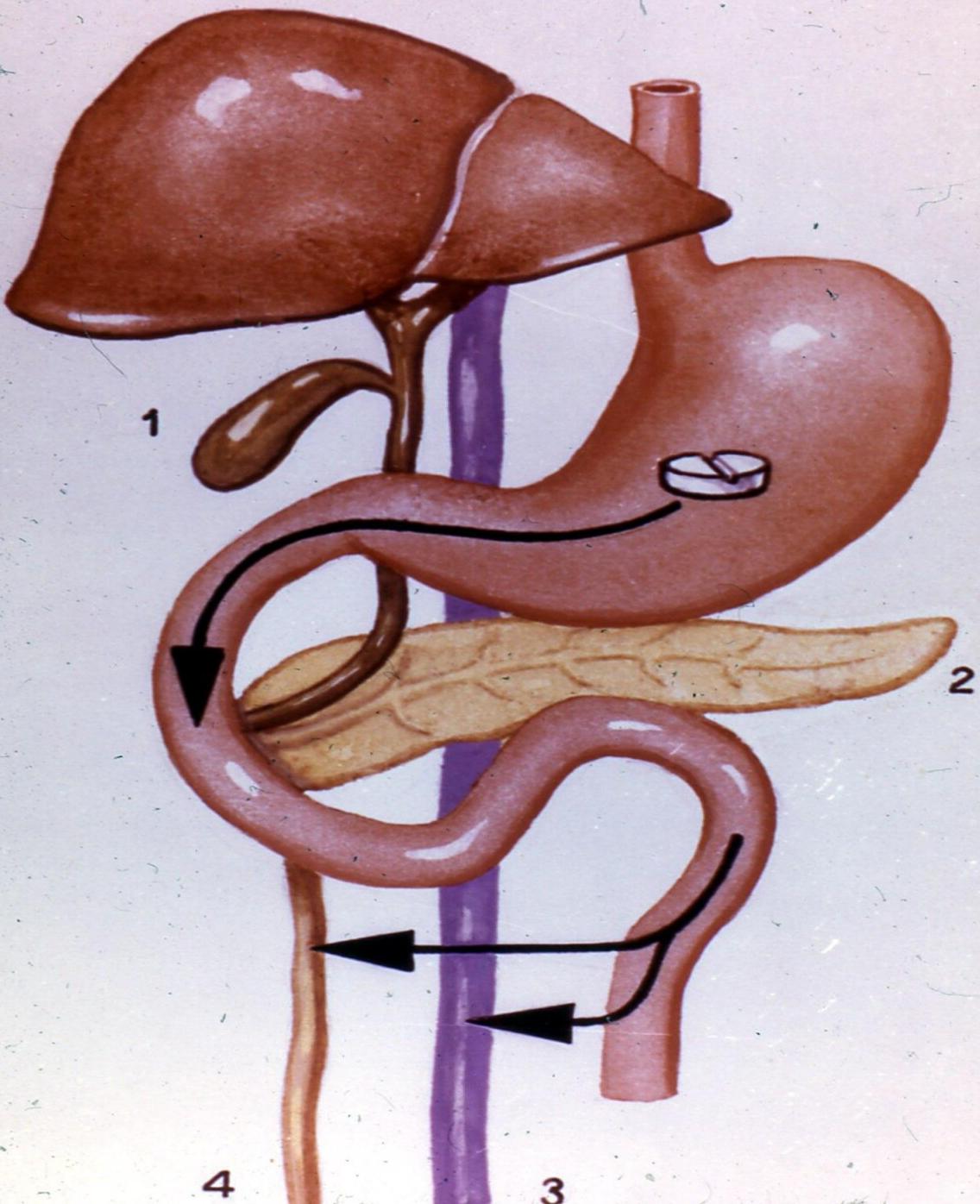
МЫШЕЧНАЯ
ТКАНЬ

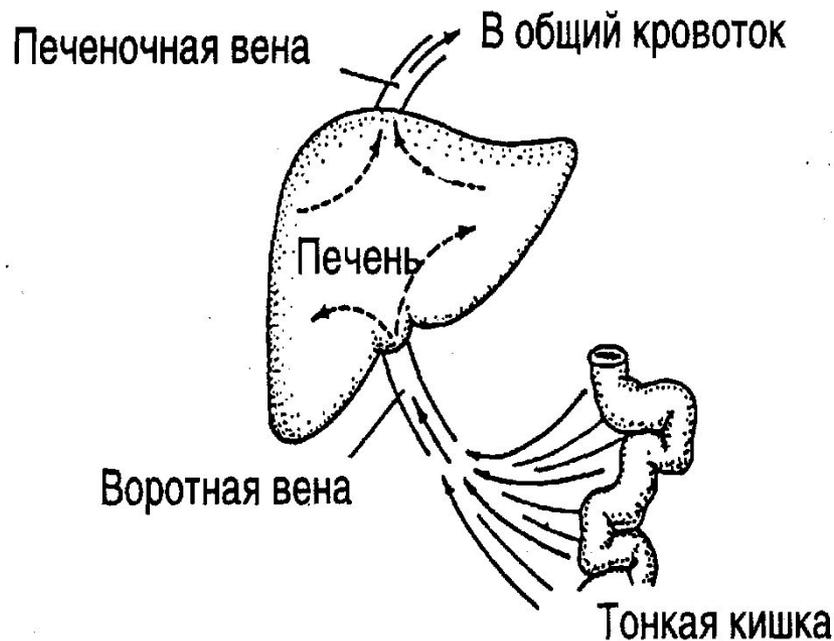
КОЖА

ВЫХОД ВЕЩЕСТВ ИЗ ЛЕКАРСТВЕННОЙ ФОРМЫ.
РАСТВОРЕНИЕ ВЕЩЕСТВ В ВОДЕ, ЛИПИДАХ.
СВЯЗЫВАНИЕ ВЕЩЕСТВ С КЛЕТКАМИ ТКАНЕЙ.
ПРОХОЖДЕНИЕ ВЕЩЕСТВ ЧЕРЕЗ ТКАНИ
И ВСАСЫВАНИЕ В КРОВЬ

ВЗАИМОДЕЙСТВИЕ ВЕЩЕСТВ С ПИЩЕЙ.
ВЗАИМОДЕЙСТВИЕ ВЕЩЕСТВ С ПИЩЕ-
ВАРИТЕЛЬНЫМИ СОКАМИ

пероральный путь





Всасывание пищевых и лекарственных веществ из тонкой кишки в воротную вену и поступление их в печень.

Пероральный путь введения самый сложный для лекарства, так как до попадания в кровь оно должно преодолеть два наиболее активных внутренних барьера – кишечник и печень

- *Для введения лекарственных средств внутрь характерно:*
- Зависимость всасывания слабых электролитов от рН среды.
- Зависимость всасывания от характера содержимого ЖКТ.
- Зависимость всасывания от интенсивности моторики ЖКТ.

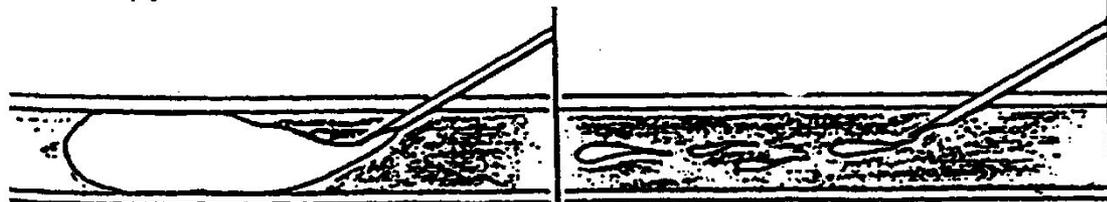
- **Ректальный путь** введения используют при заболеваниях ЖКТ, в педиатрии, гериатрии, проктологии или бессознательном состоянии, неукротимой рвоте. Используют суппозитории и клизмы. Необходима проверка доз.

✓ 1/3 лекарства поступает в общий кровоток, минуя печень, попадает в геморроидальные вены, полнота и скорость всасывания быстрее.

- **Сублингвальный путь**- резорбция осуществляется по верхней полой вене, минуя печень (нитроглицерин, гормоны)
- **Трансбуккально** – защечно прикрепляется полимерная пленка, с целью пролонгирования действия лекарства.

Струйно не вводить

Вводить только медленно



Медленное внутривенное введение безопасней.

Подкожно не вводить

Внутримышечно следует вводить как можно глубже



При шоке надеж только внутривенное введение лекар

Предпочтительнее вводить внутривенно

Характеристика инъекционных путей введения

показатель	подкожный	внутримышечный	внутривенный
скорость наступления эффекта	10-15 мин	10-15 мин	сразу
длительность действия	меньше чем при пероральном		меньше чем при в/м
сила действия	в 2-3 раза выше чем при пероральном	также	в 5-10 раз выше
стерильность и асептика	обязательно	обязательно	обязательно
растворитель	вода, редко масло	вода, масло	только вода
растворимость препарата	обязательно	можно вводить взвеси	обязательно
отсутствие раздражающего действия	обязательно	обязательно	желательно
изотоничность	обязательно, могут вызвать некроз тканей	обязательно, могут вызвать некроз тканей	не обязательно если вводить небольшие объемы

- *Внутримышечно можно вводить:*
- 1. Изотонические растворы.
- 2. Масляные растворы.
- 3. Взвеси.
- *Взвеси веществ нельзя вводить:*
- 1. Внутривенно.
- 2. Внутриаартериально.
- 3. Под оболочки мозга.
- *Лекарственные формы должны быть стерильными при введении:*
- 1. Под кожу. 2. В мышцу. 3. В вену. 4. В артерию. 5. В полость конъюнктивы

преимущества

Быстрота
действия

Локализация
действия

Высокая
биодоступность

Точность
дозирования

Возможно проникнуть
через ГЭБ

недостатки

Сложность
введения

болезненность

Обученный
персонал

Спец.инструмент

Соблюдение
стерильности

осложнения

Нарушение
правил
асептики

Инфильтрат
Абсцесс
Сепсис
Сывороточный
гепатит
СПИД

Неправиль
ный выбор
места
инъекции

Инфильтраты
Повреждение
надкостницы,
сосудов
(некроз,
эмболия),
нерв
(паралич,
неврит)

Нарушения
техники
выполнения

Поломка
иглы
Эмболия
Некроз
гематома

ингаляционный

Поступление путем вдыхания (газа или аэрозоля)

Всасывание через легочные альвеолы ($S=100\text{м}^2$), минуя ЖКТ

При астме, наркозе, противовоспалительные и антибактериальные препараты

Быстрота действия, простота и удобства, высокая биодоступность

Строгое соблюдение дозирования, возможна рефлекторная остановка дыхания

трансдермальный

Нанесение на кожу: электрофорез, диски, пленки, мази

Проникновение через кожу, минуя ЖКТ, удлинение действия, постоянная концентрация, стабильный эффект

Противовоспалительные, болеутоляющие, нитроглицерин

Пролонгирование
Простота и удобство
Высокая биодоступность

Всасывание (абсорбция)

Большое влияние на проникновение лекарственного вещества

имеет величина рН сред по сторонам барьера (клеточной мембраны)

Клеточная мембрана –это белково-фосфолипидная система:

Наружный слой состоит из двойного слоя липидов

Внутренний слой-двойной слой фосфолипидов

Биологические барьеры

Слизистые желудка, кишечника,
ротовой полости и носоглотки

Кожные покровы

Стенка капилляров (гистогематический
барьер)

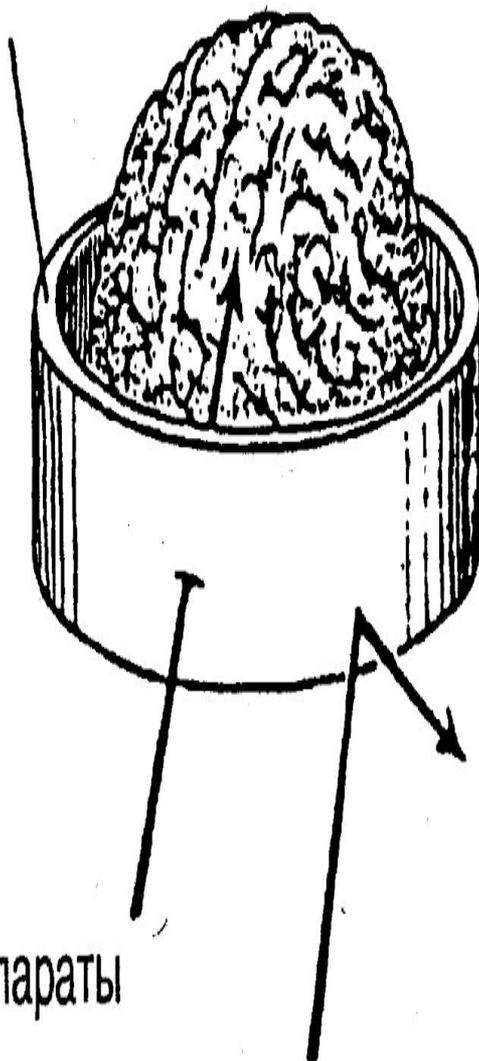
Гематоэнцефалический барьер (ГЭБ)

Плацентарный барьер

Эпителий молочных желез

Почечный эпителий

Гематоэнцефалический
барьер



Защитное действие
гематоэнцефалического
барьера.

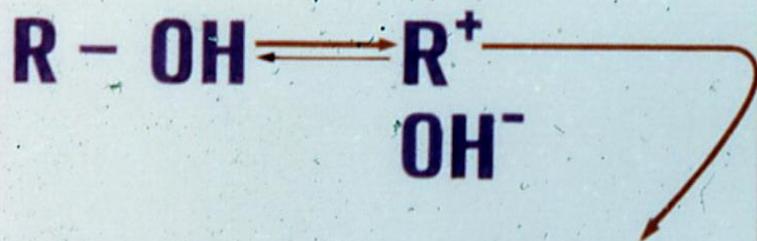
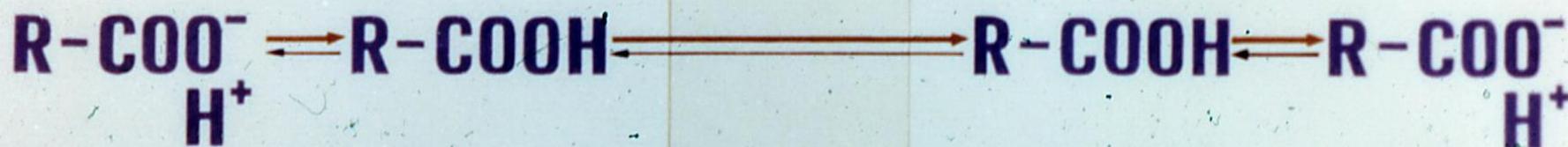
Некоторые препараты
преодолевают

Большинство препаратов – не преодолевают

ЗНАЧЕНИЕ рН СРЕДЫ ДЛЯ АБСОРБЦИИ НЕКОТОРЫХ ВЕЩЕСТВ ИЗ ЖЕЛУДКА

желудочный сок рН 1,4

плазма крови рН 7,4



слизистая оболочка

R-COOH — слабая кислота
R-OH — слабое основание

—> — основная направленность реакции и движения соединений

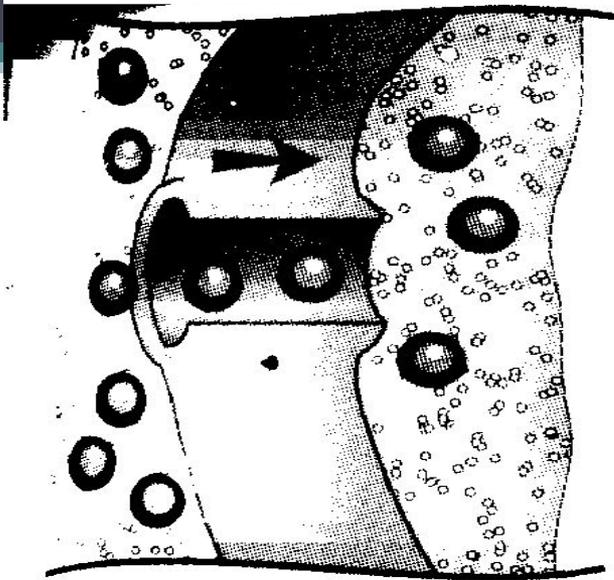
Прохождение лекарственного вещества через барьеры (механизмы транспорта):

Пассивный транспорт или

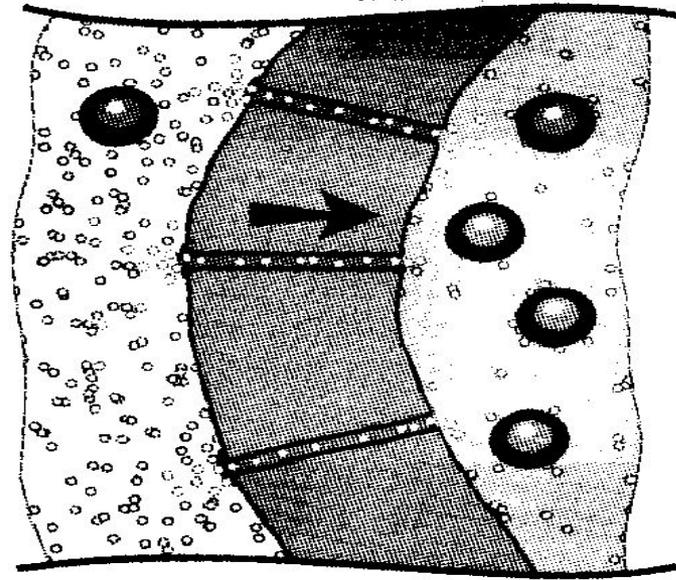
- **Простая Диффузия** – на основе разности концентраций, самопроизвольное перемещение в область более низкой концентрации, по градиенту концентрации. (липофильные вещества (спирт, хлороформ)) водорастворимые не проникают.
- **Транспорт ионов** – диффузия по ионным каналам
- **Фильтрация** – (функция почек) под действием давления (вода, мочевины, сахара и др. незаряженные водорастворимые вещества)
- **Осмоз** – диффузия воды в область более концентрированного раствора (гипотоническая, изотоническая, гипертоническая среда) например солевые слабительные, мочегонные средства

Активный транспорт – с увеличением концентрации вещества, осуществляется белками - переносчиками с затратой энергии, процесс насыщаемый (аминокислоты, пурины)

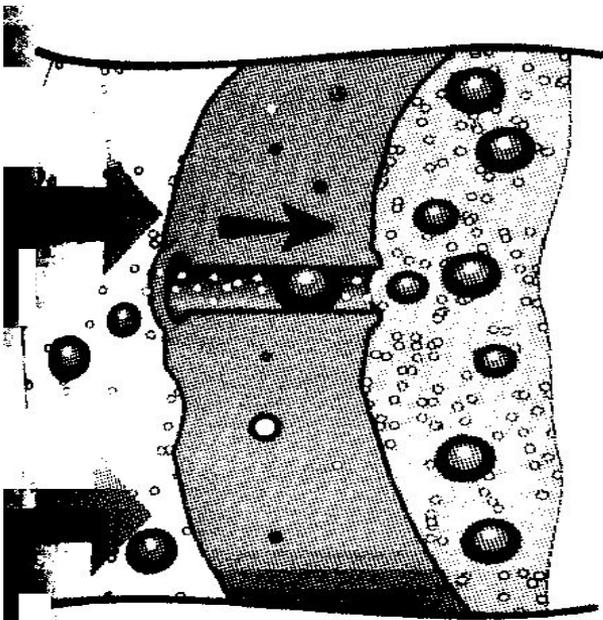
Пиноцитоз – поглощение, захват макромолекул (белки, гормоны) с затратой энергии



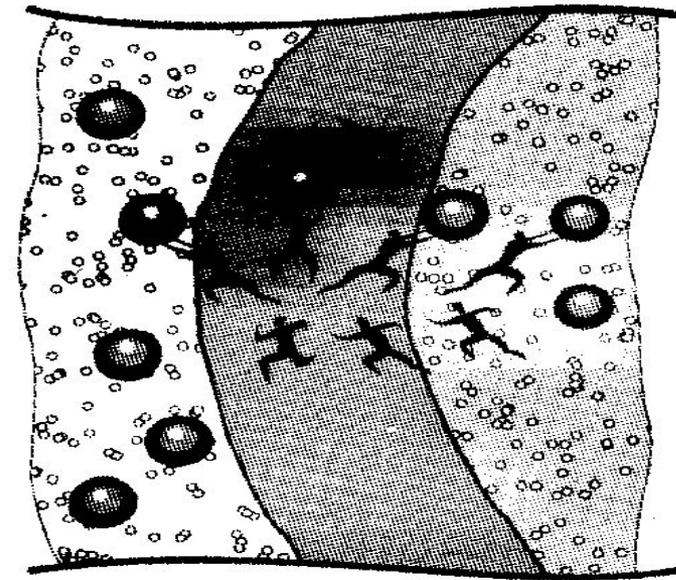
А. Диффузия



Б. Осмос



В. Фильтрация



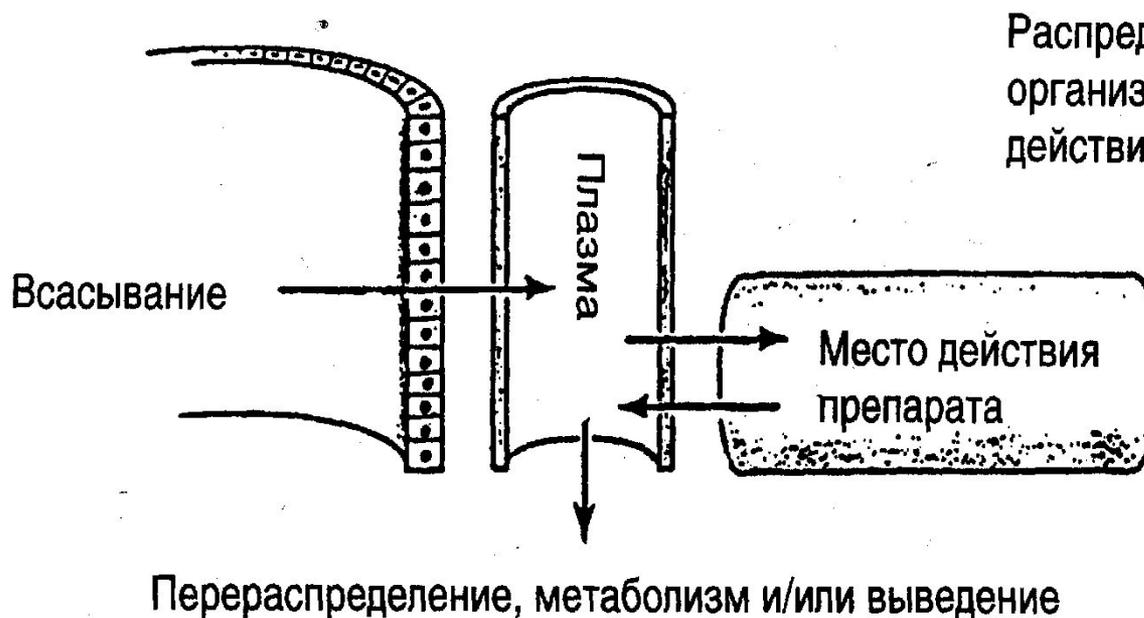
Г. Активный транспорт

- *Всасывание лекарственных веществ из кишечника против градиента концентрации может обеспечиваться Активным транспортом*
- *Активный транспорт лекарственных веществ через мембраны эпителиальных клеток кишечника:*
 1. Требуется затраты энергии.
 2. Может осуществляться против градиента концентрации.
 3. Обеспечивает всасывание некоторых гидрофильных полярных молекул.
 4. Является насыщаемым процессом.
- *Всасывание лекарственных веществ из кишечника путем фильтрации:*
 1. Зависит от величины молекул лекарственных веществ.
 2. Характерно для мелких гидрофильных молекул.
- *Основные механизмы всасывания лекарственных веществ при подкожном и внутримышечном введении:*
 1. Пассивная диффузия.
 2. Фильтрация через межклеточные промежутки

- Всасывание из ЖКТ слабых электролитов при повышении степени их ионизации ослабляется
- Лекарства, введенные через рот обычно всасываются путем пассивной диффузии. Скорость пассивной диффузии липофильных лекарственных веществ через эпителий пищеварительного тракта определяется:
 1. Степенью липофильности вещества.
 - ✓ 2. Градиентом концентрации.
- В кислой среде пищеварительного тракта должны лучше всасываться слабокислые лекарственные вещества
- ✓ В щелочной среде пищеварительного тракта лучше всасываются лекарственные вещества, являющиеся слабыми основаниями
- При внутримышечном введении хорошо всасываются:
- как липофильные, так и гидрофильные соединения.

- *Через гистогематические барьеры из крови в ткани легче проникают:
Неполярные липофильные соединения.*
- *Более равномерно распределяются в организме:
Липофильные соединения.*
- *Лекарственные вещества, связанные с белками плазмы крови Не проявляют фармакологической активности.*
- *связывание лекарственных веществ с белками плазмы крови препятствует их почечной экскреции*

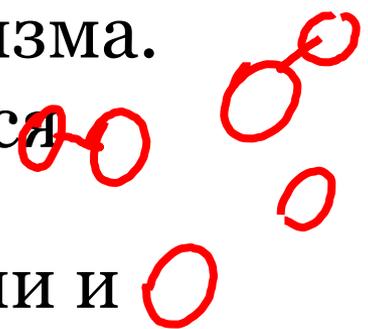
Распределение



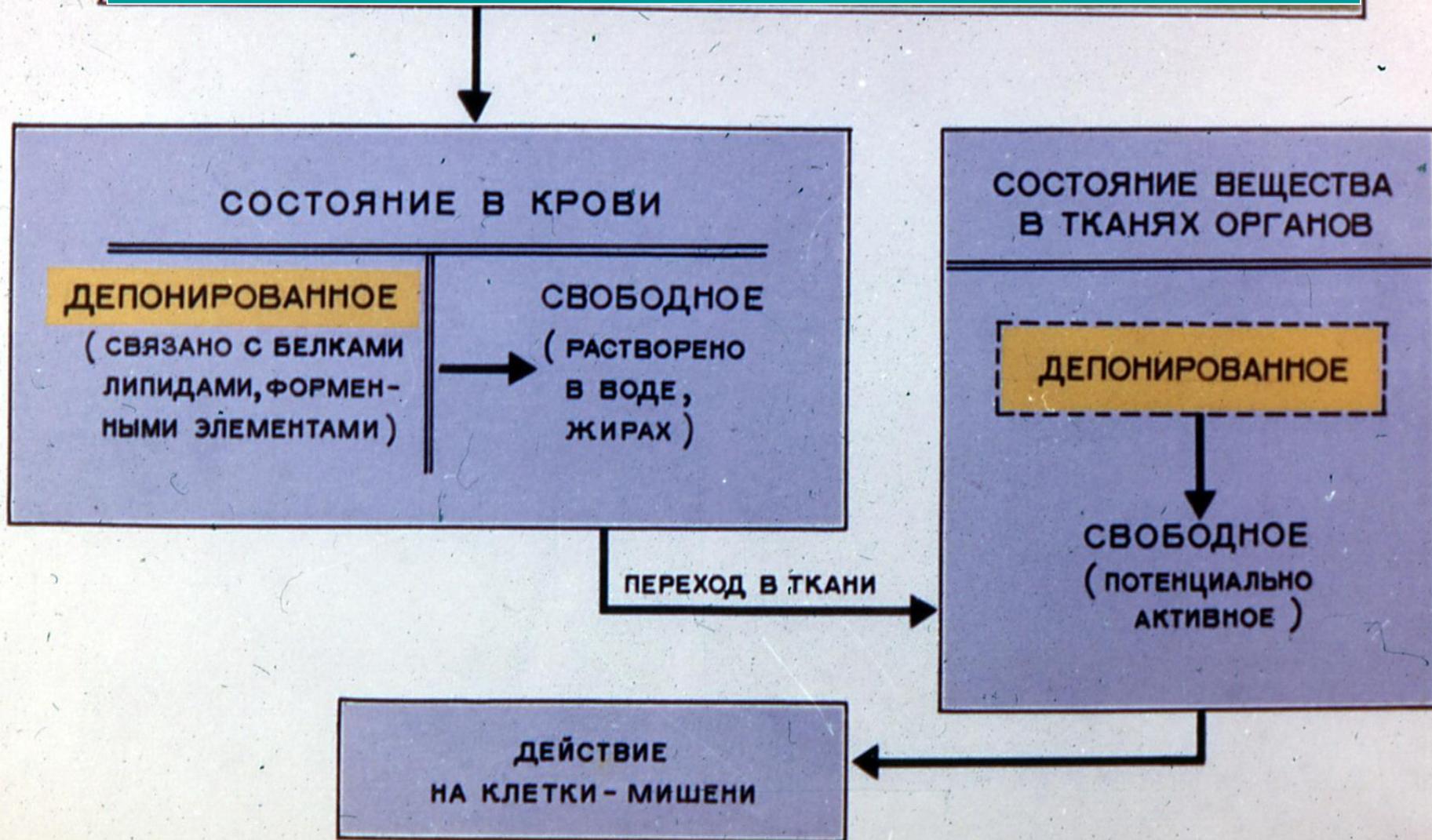
От распределения зависит скорость наступления фармакологического эффекта, его интенсивность и продолжительность

Распределение проходит с различной скоростью и равномерностью

- Неравномерное распределение связано с различиями в проницаемости биобарьеров, интенсивности кровоснабжения тканей.
- Лекарства неспецифически и обратимо связываются с белками плазмы (прочность связи влияет на скорость наступления эффекта и продолжительность действия)
- Существует динамическое равновесие между свободной и связанной фракцией препарата
- Свободная фракция препарата диффундирует из сосудистого русла и распределяется в водной фазе организма.
- Липофильные вещества депонируются жировой тканью, создавая депо
- Накапливаются также в костной ткани и соединительной ткани



Состояние лекарственного вещества после всасывания в кровь



Скорость распространения лекарств по организму

быстрой

В крови и
межтканевой
жидкости

умеренной

В тканях и органах
с интенсивным
кровоснабжением:
мышцы, печень,
почки

медленной

В костях, волосах,
ногтях,
стекловидном теле

Основные факторы, определяющие распространение лекарств в организме

Особенности
препарата

Способ введения

Способность
преодоления
биобарьеров

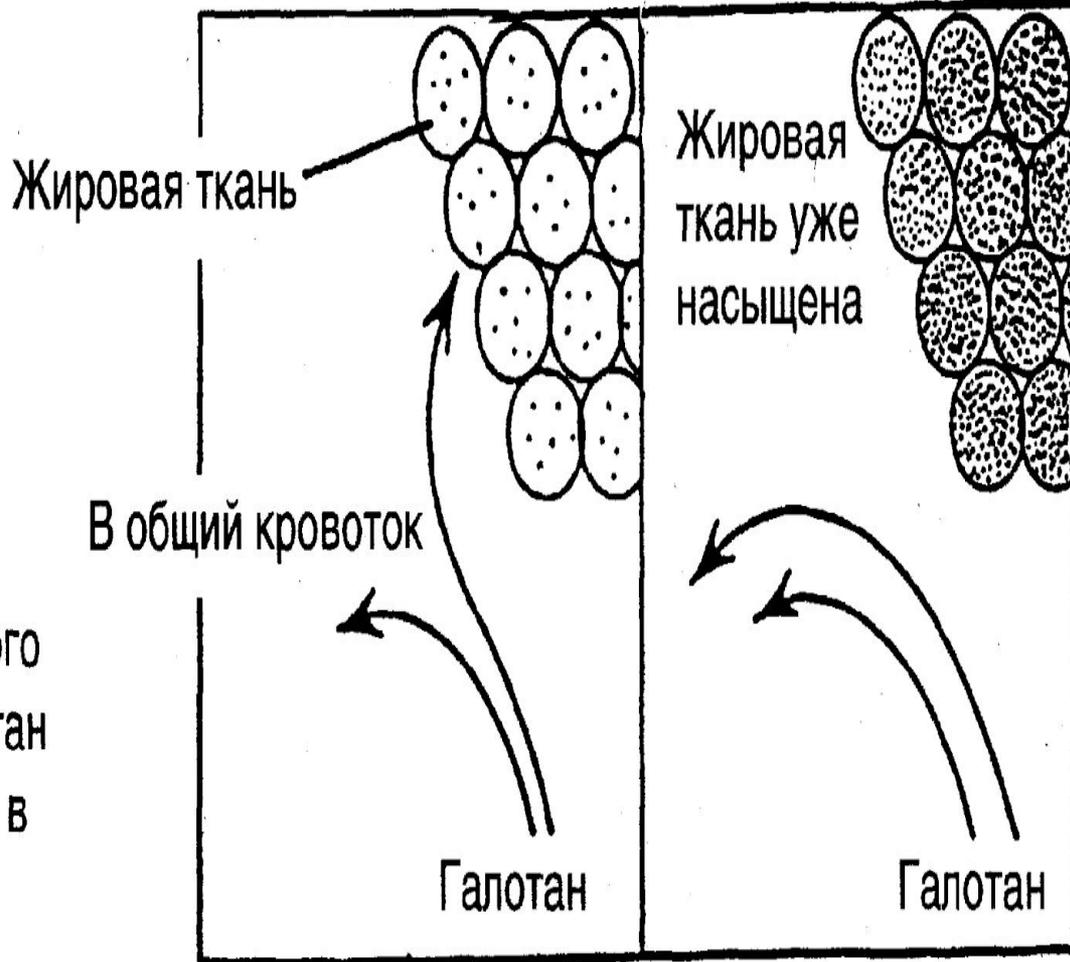
органо-
троп-
ность

Скорость
кровотока

Интенсивность
кровоснабжения

Распределение

А. После первого введения галотан накапливается в жировой ткани

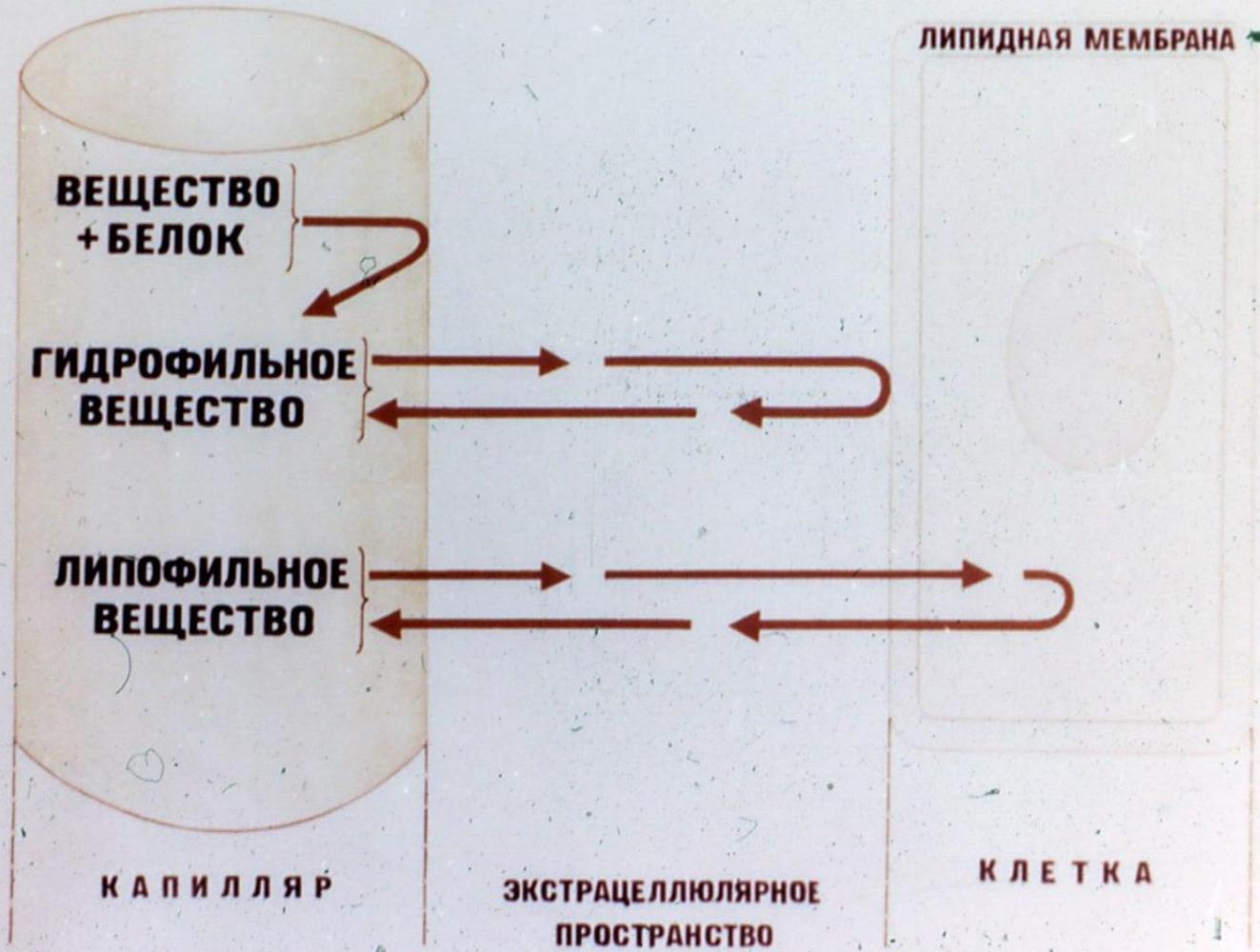


Б. При повторном введении не происходит, так как жировая ткань уже насыщена галотаном, поэтому его концентрация в крови остается более высокой, а действие усиливается.

Накопление галотана в жировой ткани.

- Объем распределения показывает:
- В каком объеме жидкости должно равномерно распределиться попавшее в кровоток вещество, чтобы его концентрация равнялась концентрации вещества в плазме крови.
- *Показатель «объем распределения»:*
- Дает представление об относительном распределении лекарственного вещества между плазмой крови и другими жидкостями организма.
- *Связывание лекарственного вещества с белками плазмы крови уменьшает объем его распределения.*

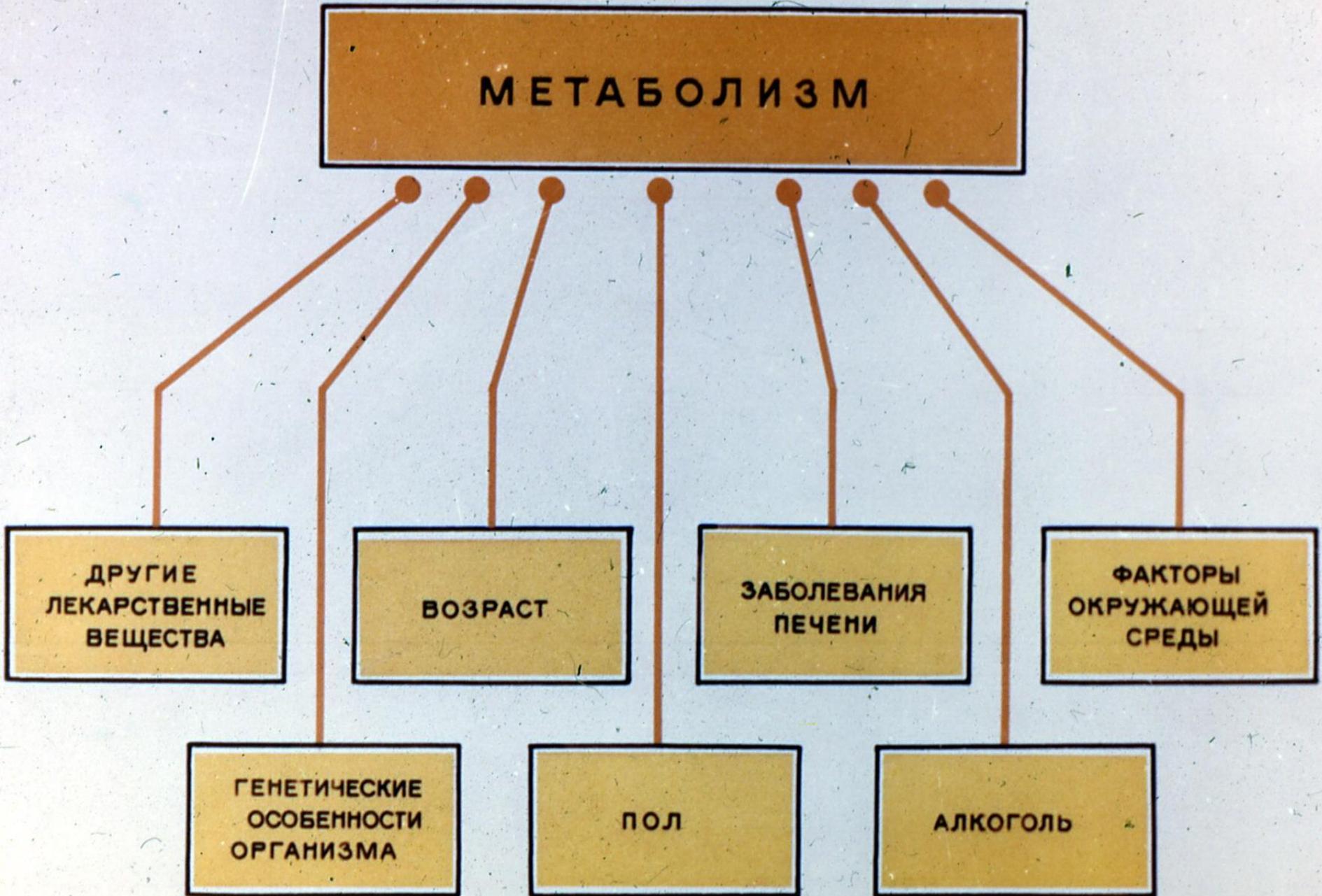
ФАКТОРЫ, ВЛИЯЮЩИЕ НА РАСПРЕДЕЛЕНИЕ ВЕЩЕСТВ



Биотрансформация

- Это биохимический процесс превращения чужеродного вещества (ксенобиотика) в водорастворимое (более ионизированное, полярное) состояние для быстрого его выведения.
- Процесс ферментативный. Протекает в основном в эпителиальных клетках печени.
- Необходимо уменьшать дозы лекарства при заболевании печени.
- Незначительные количества инактивируются в тканях желудочно-кишечного тракта, легких, коже и плазме крови.

Факторы, влияющие на метаболизм



Основные пути метаболизма Лекарственных веществ

**Метаболическая
Трансформация**
Окисление
Восстановление
Гидролиз
Замена радикалов
и другие

Снижение или утрата
фармакологической
активности

Конъюгация молекул
лекарственных веществ
и его метаболитов
с глюкуроновой , серной,
Фосфорной и другими
кислотами

Увеличение
растворимости
в воде и ускорение
выведения из организма

Биотрансформация

А.

Индукция ферментов печени



Усиленное выведение

Дальнейшее снижение
концентрации препарата



Б.

Нормальное выведение

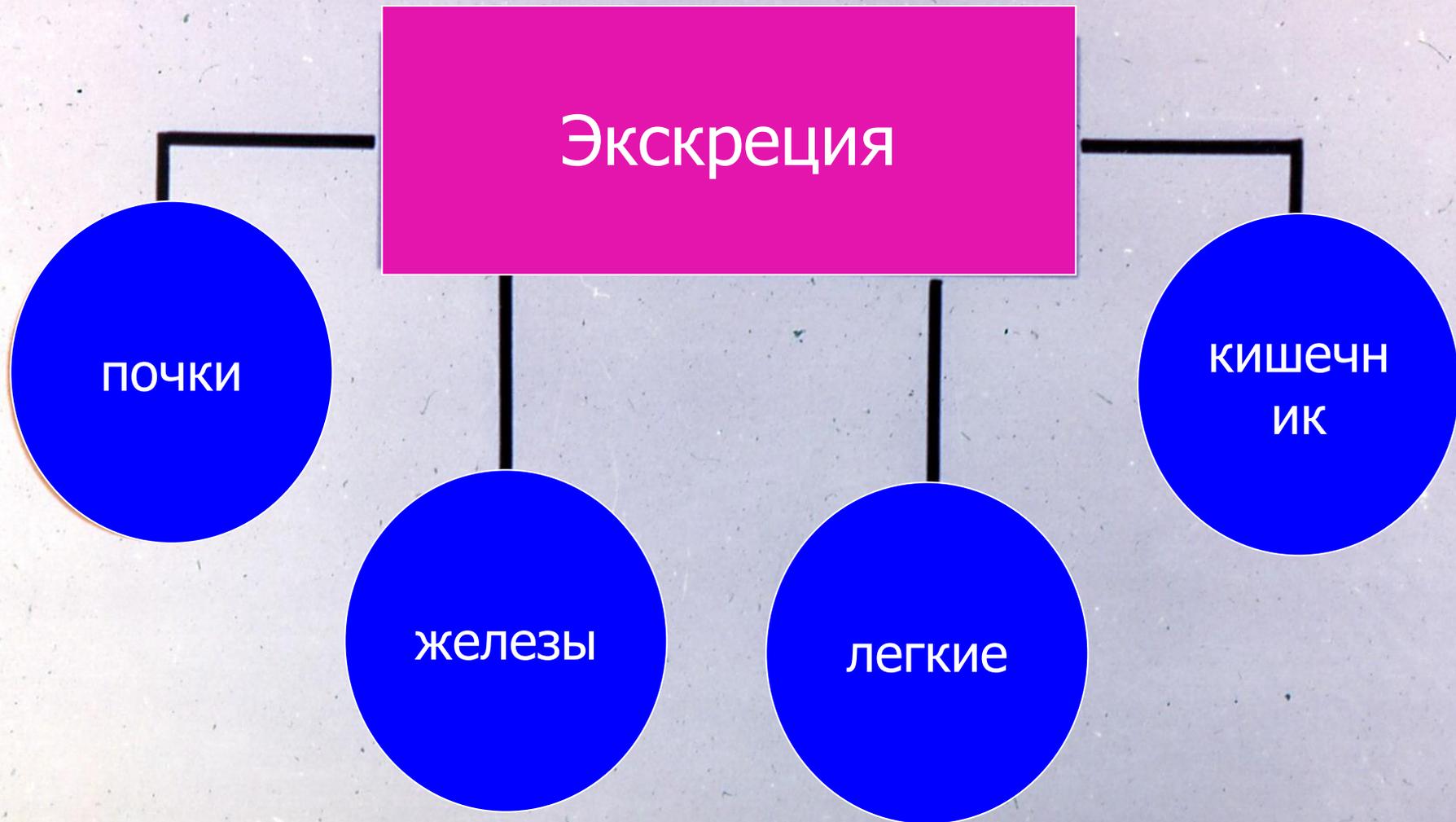
Увеличение
концентрации
препарата X в
плазме



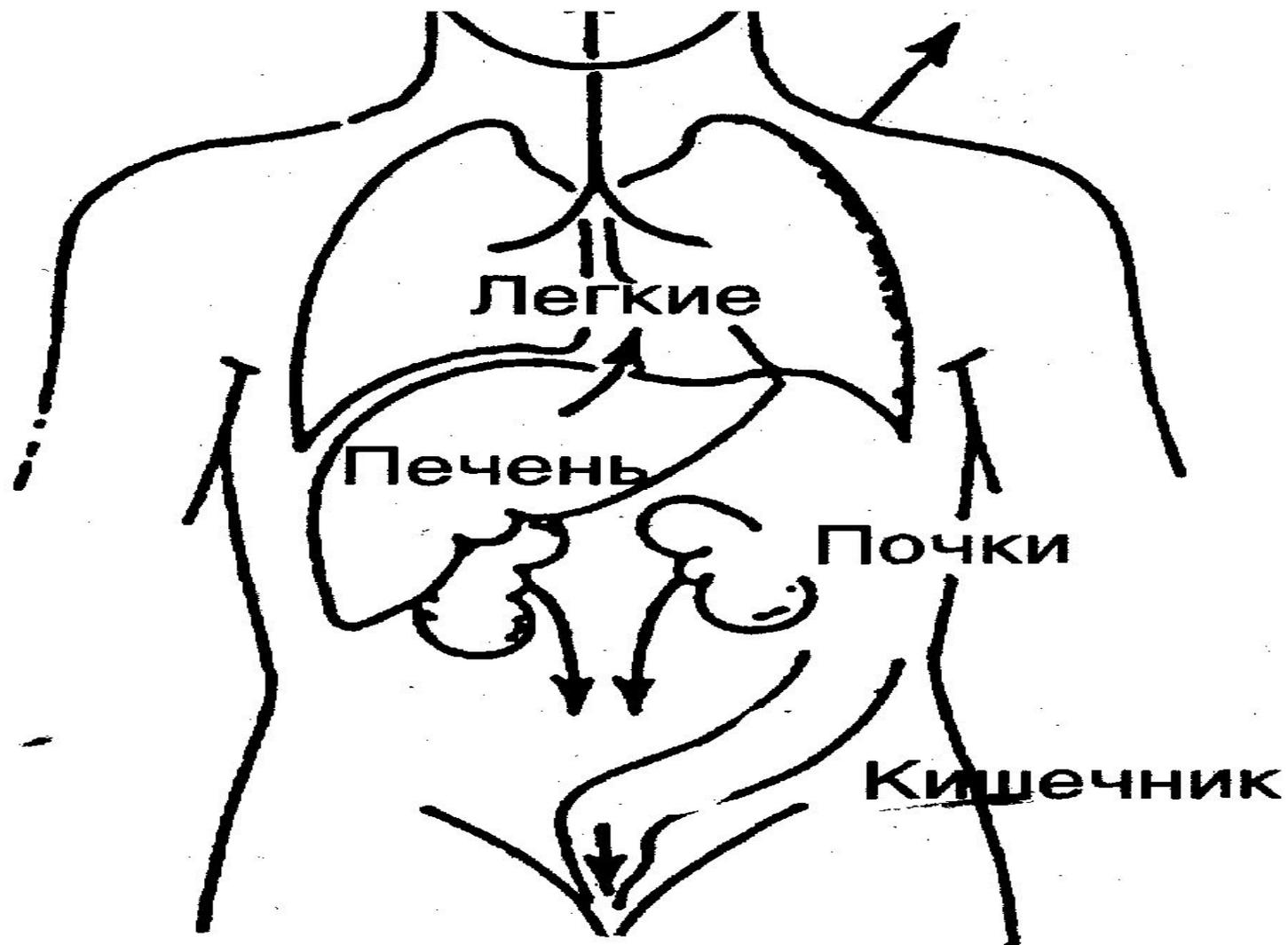
В.

- микросомальные ферменты печени не обладают субстратной специфичностью
- Преимущественная направленность изменений лекарственных веществ под влиянием микросомальных ферментов печени:
 - 1.Повышение гидрофильности.
 2. Снижение фармакологической активности.
 3. Повышение полярности
- Микросомальные ферменты печени воздействуют преимущественно на липофильные соединения
- при биотрансформации лекарственных веществ могут образовываться фармакологически более активные вещества (пролекарства), продукты биотрансформации лекарственных веществ могут превосходить по токсичности исходные соединения
- Повышение активности микросомальных ферментов печени обычно (индукция)
 - 1.Уменьшает длительность действия лекарственных средств.
 2. Снижает концентрацию лекарственных средств в крови
 3. приводит к привыканию (толерантности, адаптации)

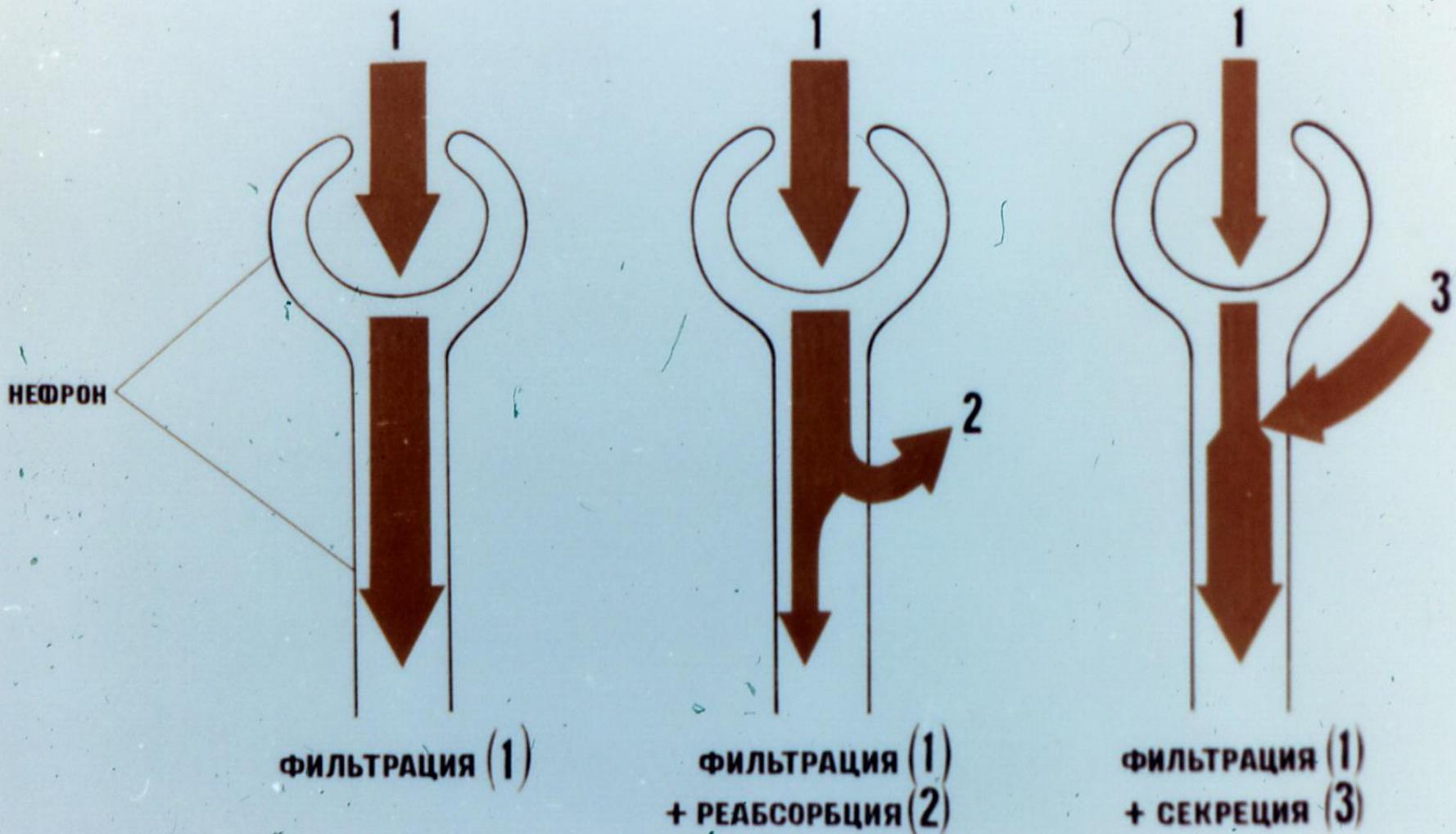
ОСНОВНЫЕ ПУТИ ВЫВЕДЕНИЯ
ЛЕКАРСТВЕННЫХ ВЕЩЕСТВ И ИХ МЕТАБОЛИТОВ
ИЗ ОРГАНИЗМА



Пути выведения



Принципы выведения веществ почками



- Выведение веществ зависит от их растворимости в воде и реакции мочи.
- ✓ Для ускорения выведения почками слабокислых соединений реакцию первичной мочи необходимо изменить:
 - В щелочную сторону.
- ✓ Для ускорения выведения почками слабых оснований реакцию первичной мочи изменяют:
 - В кислую сторону.
- При щелочной реакции мочи быстрее выводятся кислотные соединения, это свойство используется при отравлении лекарствами (алкалоидами)
- Способность накапливаться в органах на пути выведения и создавать там высокие концентрации используется в лечебных целях (нитроксилин) и это нужно учитывать при осложнении (сульфаниламиды)
- Необходимо уменьшать дозы лекарства при почечной недостаточности и печёночной патологии.
- *В почечных канальцах плохо реабсорбируются и быстрее выводятся:*
 - 1. Полярные соединения.
 - 2. Гидрофильные соединения
- *В почках ограничена фильтрация веществ, связанных с белками плазмы крови.*

Круги циркуляции лекарственных веществ в организме



- *Липофильные вещества по сравнению с гидрофильными:*
 - 1. Хорошо всасываются при энтеральном введении.
 - 2. Более равномерно распределяются в тканях организма.
 - 3. Легко подвергаются реабсорбции в почках.
- *Полярные лекарственные вещества:*
 - 1. Плохо всасываются при энтеральном введении.
 - 2. Плохо проходят через гистогематические барьеры.
 - 3. Хорошо выводятся почками в неизмененном виде.

Элиминация

- Процесс освобождения организма от лекарственного вещества в результате инактивации и выведения.
- Период полувыведения препарата $T_{1/2}$ - $T_{1/2} = 6ч$
- Период «полужизни» (период полуэлиминации):
 - $T_{1/2} = 4ч$
- Время, за которое концентрация вещества в плазме крови снижается вдвое.
- Константа скорости элиминации показывает:
 - какая часть имеющегося в организме вещества удаляется из организма в единицу времени посредством биотрансформации и экскреции.
 - Этот показатель используется для рационального режима дозирования

Знание путей выведения позволяет

Правильно рассчитать
дозу

Предупредить
токсические
проявления

Усилить выведение
веществ при
отравлении



- **Общий клиренс** — показатель, характеризующий:

Элиминацию лекарственного вещества из организма

- *Факторы, влияющие на общий клиренс лекарственного вещества:*

1. Скорость биотрансформации.
2. Скорость экскреции.

- *Скорость элиминации лекарственного вещества путем биотрансформации определяется показателем:*

Метаболический клиренс.

- *Основная составляющая метаболического клиренса:*

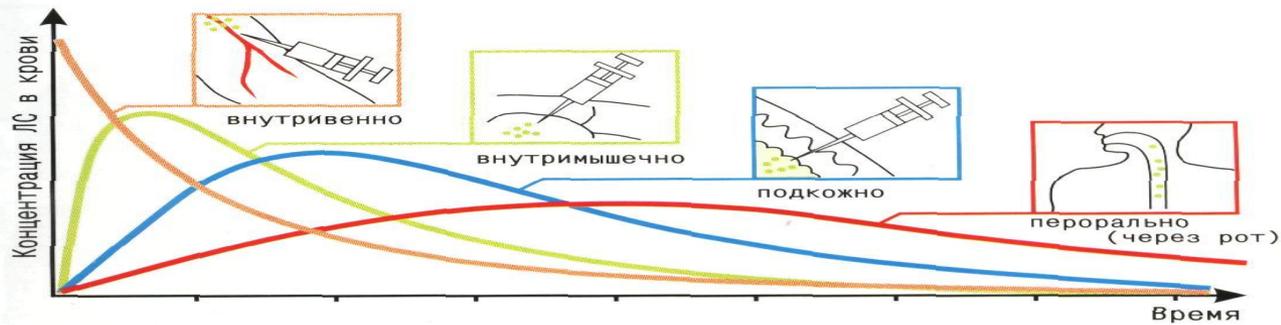
Печеночный клиренс.

- Почечный клиренс показывает, какой объем плазмы крови освобождается от лекарственного вещества в единицу времени.

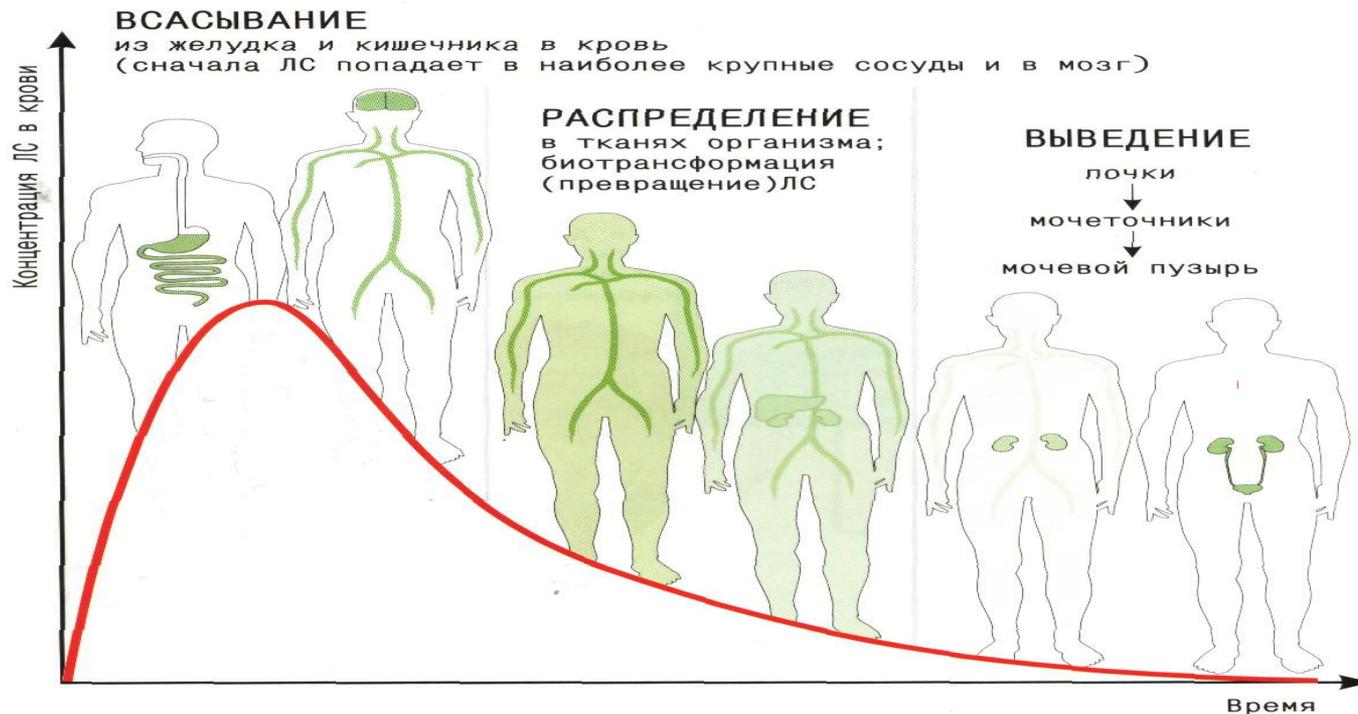
Биодоступность

- *Степень всасывания лекарственных веществ, при введении внутрь, можно оценить с помощью показателя биодоступность*
- *При введении вещества внутрь его биодоступность в целом определяется:*
 1. Степенью всасывания вещества в ЖКТ.
 2. Метаболизмом вещества при первом прохождении через печень.
- *биодоступность лекарственного вещества определяется как отношение количества неизмененного вещества, достигшего системной циркуляции, к введенной дозе или*
Характеризуется долей лекарственного вещества от введенной дозы, которая поступает в системный кровоток в активной форме,
- *то есть - это полнота и скорость всасывания ЛС в системный кровоток.*
- *Определяют время наступления действия и его силу.*
- *Высокая биодоступность при внутривенном и внутриартериальном введении 100%*

$$FD = \frac{D_{кр}}{D_{вв}} \cdot 100\%$$



Зависимость концентрации лекарственного средства (ЛС) в плазме крови от времени и пути введения



Фармакокинетика лекарственных средств (ЛС) при пероральном приеме

- Биодоступность зависти от возраста больного
- В педиатрии необходимо учитывать особенности всасывания у детей (желудочный сок нейтральный, меньше всасываются жирорастворимые вещества)
- У пожилых людей физиологическое старение и наличие заболеваний, всасывание непредсказуемо
- У женщин эстрогены тормозят
- перистальтику кишечника



биодоступность

Отношение количества неизменных лекарственных в-в, достигших плазмы крови после биотрансформации, к общему количеству в-в поступивших в организм

$$\text{БД} = \frac{\text{Количество неизменных в-в, поступивших в кровь}}{\text{Количество введенных лекарственных в-в}}$$

На биодоступность влияют

Способ введения

Лек.форма

Особенности организма

Особенности препарата