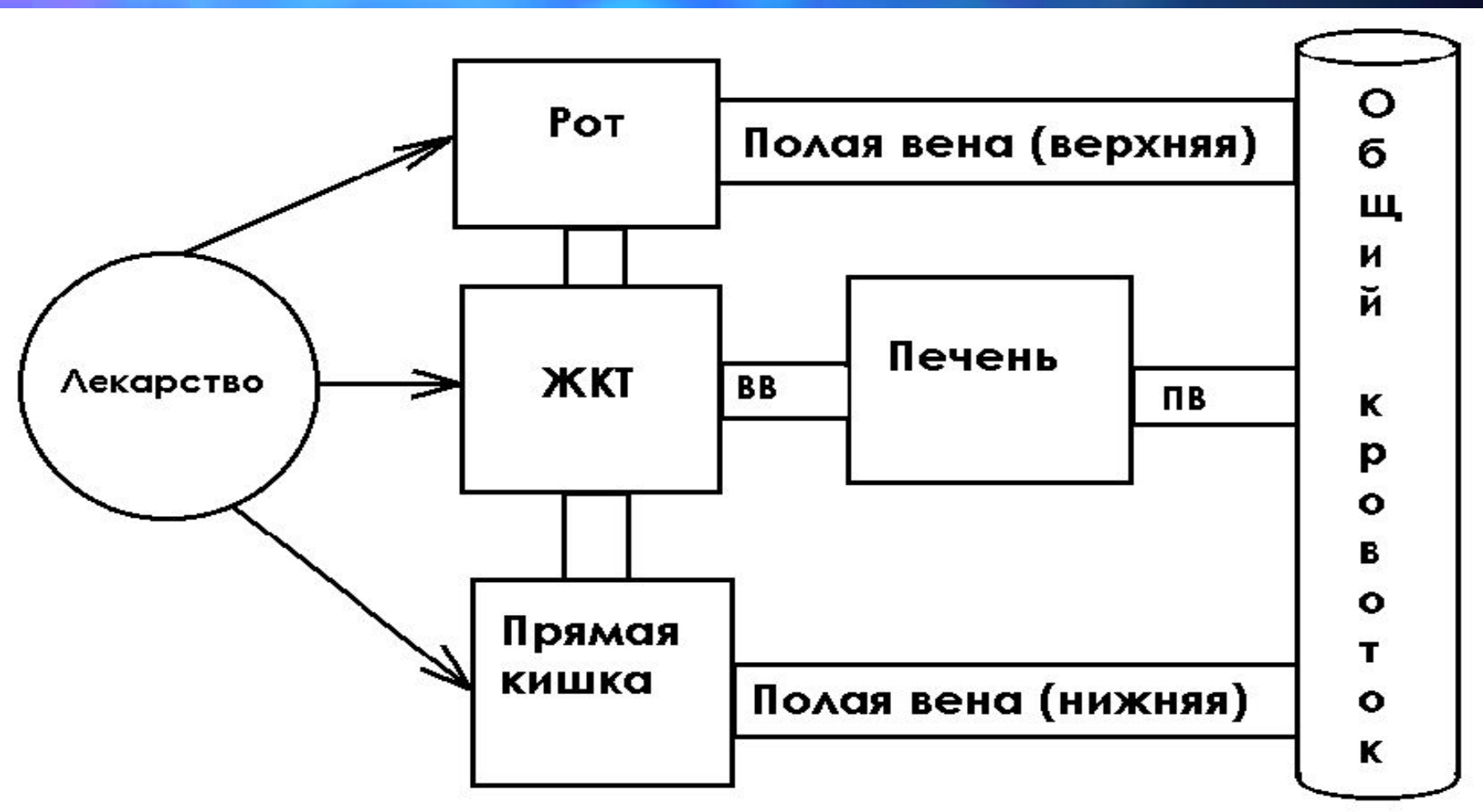


Пути введения лекарственных средств.
Фармакокинетика. Биологические барьеры, депонирование, метаболизм и выведение лекарственных средств

Пути введения лекарств в организм

- Все пути введения лекарств в организм делятся на две группы:
- 1) **энтеральные** (через пищеварительный тракт) — пероральный, трансбукальный, сублингвальный, ректальный, в 12-перстную кишку
- 2) **парентеральные** (минуя пищеварительный тракт) — подкожный, внутримышечный, внутривенный, субарахноидальный, ингаляционный и др.
- Каждый из этих путей введения лекарств имеет положительные и отрицательные стороны.

Энтеральные пути введения

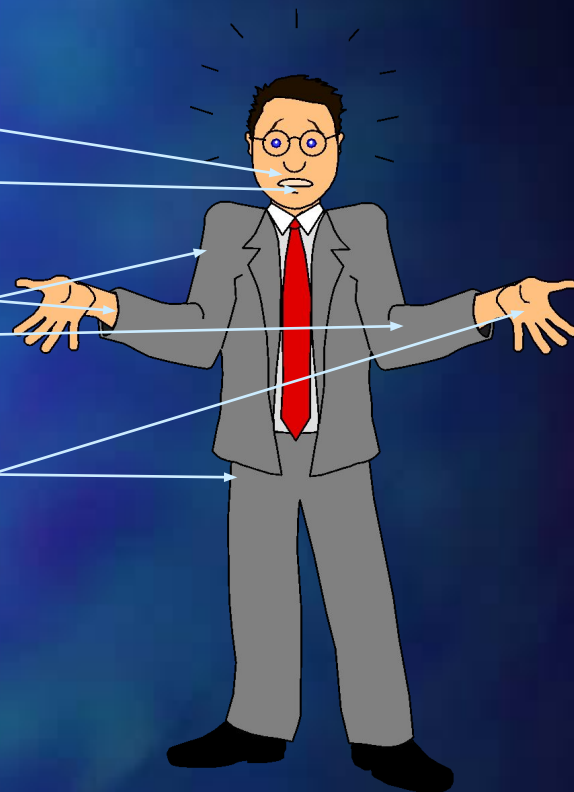


Парентеральные пути введения

- В медицинском обиходе под термином «парентеральные пути введения» обычно понимают инъекцию лекарства под кожу, в мышцы, в вену, в полости организма (брюшную, плевральную, в сумки суставов и т. д.). В более широком смысле к парентеральным путям введения можно отнести любые способы введения лекарств в организм, минуя энтеральный путь

Наиболее часто используемые парентеральные пути введения лекарственных веществ

- Интраназальное введение
- Ингаляционное введение
- Трансдермальное введение
- в/в (внутривенное)
- в/м (внутримышечное)
- п/к (подкожное)
- Местное введение



Парентеральные пути введения лекарственных веществ используемые реже

- **Интрастернальный** (в грудину) путь введения иногда используется у детей и лиц старческого возраста, когда требуется быстро оказать помощь, но технически невозможно ввести лекарство внутривенно.
- **Внутриартериальное введение** (при необходимости создания высокой концентрации лекарства в том или другом органе)
- **внутриплевральное, внутрибрюшинное, внутрисуставное** введение, а иногда непосредственно в орган, например в сердце (по специальным показаниям).
- **Субарахноидальное введение** в том случае когда ЛС плохо проникают через гематоэнцефалический барьер (лат. haema — кровь, encephalon — головной мозг) плохо проникают в мозг даже при их высокой концентрации в крови. Лекарства приходится вводить непосредственно под оболочки спинного мозга.

Фармакокинетика

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

Основные фармакокинетические процессы

- **Всасывание (адсорбция)**
- **Распределение**
- **Метаболизм
(биотрансформация)**
- **Выведение (экскреция)**

Всасывание

Процесс движения лекарственного вещества из места введения в системный кровоток

Механизмы:

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

Механизмы всасывания

Пассивная диффузия (без затраты энергии)

возможен в обоих направлениях, т.е. как внутрь клетки, так и из нее. Пассивная диффузия вещества всегда направлена в сторону меньшей его концентрации (по градиенту концентрации). Например, после приема внутрь препарат диффундирует из желудочно-кишечного тракта в кровь, а затем из крови в ткани. После снижения концентрации лекарства в крови в результате его разрушения или выведения почками направление диффузии меняется – препарат поступает из ткани в кровь.

- Лучше - жирорастворимые ЛС
- Тонкая кишка (главным образом)
- Толстая и прямая кишка (дополнительно)

Активный транспорт веществ.

- Активный транспорт лекарственных веществ через биологические мембраны осуществляется с помощью специальных транспортных систем (молекул-носителей). Последние находятся в биологических мембранах и обладают высокой специфичностью по отношению к веществам определенной структуры. Активный транспорт проходит с потреблением энергии, поэтому угнетение энергетических процессов тормозит его. В результате активного транспорта возможно движение веществ, против градиента концентрации, т.е. в среду с большей концентрацией данного вещества. Например, в результате активного транспорта йода его концентрация в щитовидной железе в 50 раз выше, чем в плазме крови.

Фильтрация через поры мембран.

- Небольшой диаметр пор в мембране эпителия кишечника (0,4 нм) позволяет диффундировать воде, ионам, мелким гидрофильным молекулам (мочевина)

Пиноцитоз.

- Этот процесс представляет собой захват крупных молекул некоторых лекарственных веществ путем инвагинации клеточной мембраны с последующим образованием пузырька (вакуоли), содержащего захваченное вещество. Для транспорта лекарственных веществ этот механизм имеет сравнительно небольшое значение.

Факторы влияющие на всасывание препаратов в ЖКТ

I. Характеристики препарата

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

Высвобождение из лекарственной формы

- Скорость



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 рН в желудке

• рН 

Салицилаты

Фенилбутазон

Сульфаниламиды

Барбитураты

• рН 

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 препаратов в организме

- 1

Зависит от кровотока:

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

- 2

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

- Стенка капилляров
- Мембраны клеток
- Гематоэнцефалический
- Плацентарный
- Гематоофтальмический
- Капсула предстательной железы

- II. Свойства препарата

- растворимость в жирах

- III. Доза препарата

Стенка капилляров

- Через стенку капилляров легко проходят большинство ЛС.
Исключение белки плазмы и их комплексы с ЛС

Мембраны клеток

- Липофильные соединения хорошо проникают внутрь клетки
- Гидрофильные не диффундируют. Могут попадать внутрь клетки при участии транспортных систем

Гематоэнцефалический барьер (ГЭБ)

- Прохождение многих ЛС затруднено:

- эндотелий капилляров мозга не имеет пор

- отсутствует пиноцитоз

- нет межклеточных щелей и окон

Основной путь прохождения ЛС через ГЭБ – диффузия

Регулируется также Р-гликопротеиновым насосом (выводит вещества из мозговой ткани в кровь, и препятствует прохождению ряда веществ в ткани мозга)

Плохо проходят полярные соединения

Легко – липофильные молекулы

Плацентарный барьер

- Проходят липофильные соединения (диффузия)
- Ионизированные полярные вещества проходят плохо
- Регулируется также Р-гликопротеиновым насосом

Резервуары ЛС в организме

Белки плазмы (при связывании ЛС)

- 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

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

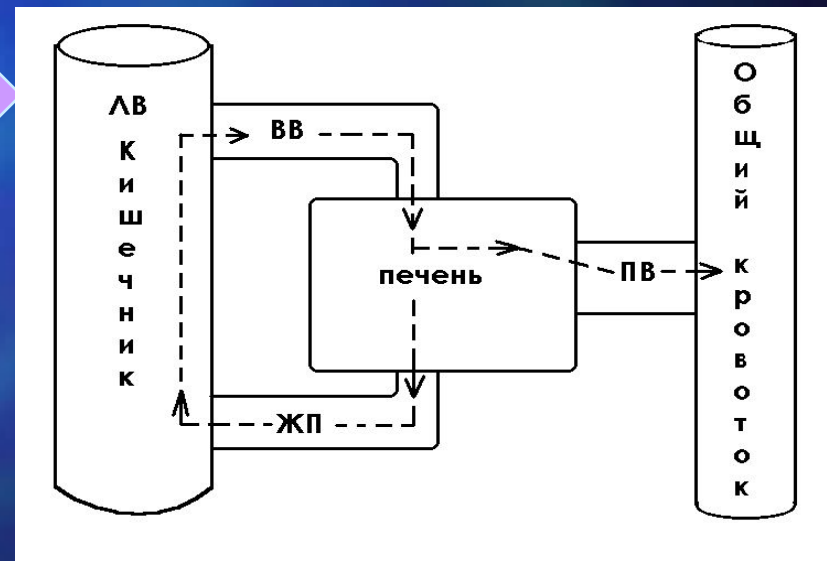
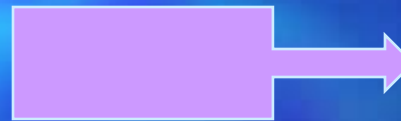
Фенитоин (дифенин) - вариабельность концентрации в сыворотке: 2.5 - 40 мкг/мл

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

Экскреция

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

- Почки
- Печень/желчь
- Кишечник
- 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

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**

Вторичные мессенджеры

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

Виды действия лекарственных средств

- **Местное действие** может проявляться при непосредственном контакте лекарства с тканями организма, например с кожей или слизистыми оболочками.
Резорбтивное действие начинается после всасывания лекарства в кровь (лат. resorptio — всасывание), независимо от путей его введения в организм.

Виды действия лекарственных средств

- **Прямое действие** лекарства проявляется в тканях, с которыми оно непосредственно контактирует. Такое действие иногда называют первичной фармакологической реакцией.
- **Рефлекторное действие** действие, в котором участвует рефлекторная дуга. Оно может возникать при резорбтивном и местном действии лекарств. Например, внутривенное введение цититона рефлекторно возбуждает дыхание;

Виды действия лекарственных средств

- **Косвенное действие** является ответом на первичную фармакологическую реакцию других органов. Например, сердечные гликозиды, усиливая сокращения сердца (прямое действие), улучшают кровообращение и функцию других органов, например почек и печени (косвенное действие).
- **Избирательное действие** связано со способностью лекарств накапливаться в отдельных тканях или с неодинаковой чувствительностью клеточных рецепторов к различным лекарствам.
- **Главное и побочное действие.** Под главным понимают основное, желательное действие лекарства, на которое рассчитывает врач. Побочное действие является, как правило, нежелательным, вызывающим осложнения.
- **Обратимое действие** — это временный фармакологический эффект, который прекращается после выведения лекарственного вещества из организма или после его разрушения. Например, после наркоза функция центральной нервной системы полностью восстанавливается.
- **Необратимое действие** выражается в глубоких структурных нарушениях клеток и их гибели, вызываемых, например, прижиганием бородавок нитратом серебра, или необратимое ингибирование фермента ацетилхолинэстеразы фосфорорганическими соединениями.