

ГАПОУ МО «Мурманский медицинский колледж»

Фармакокинетика лекарственных веществ

Преподаватель: Инга Владимировна Миняева

Фармакокинетика лекарственных веществ

Фармакокинетика греческое слово, PHARMACON – лекарство, KINEO – двигать.

ФАРМАКОКИНЕТИКА (ФК) – один из основных разделов фармакологии, изучающий движение лекарств, а именно, в количественном плане описывает (характеризует):

- абсорбцию (всасывание)
- распределение
- биотрансформацию (метаболизм)
- экскрецию (выведение) лекарственных средств из организма

Другими словами, ФК – изучает пути прохождения и изменения лекарственных средств в организме.

Пути введения:

Энтеральные:

- пероральный
- сублингвальный
- суббуккальный
- дуоденальный
- ректальный

Пути введения:

Парантеральные:

Инъекционные:

- внутривенный
- подкожный
- внутримышечный
- внутрикожный
- внутриартериальный
- субарахноидальный
- внутриполостной

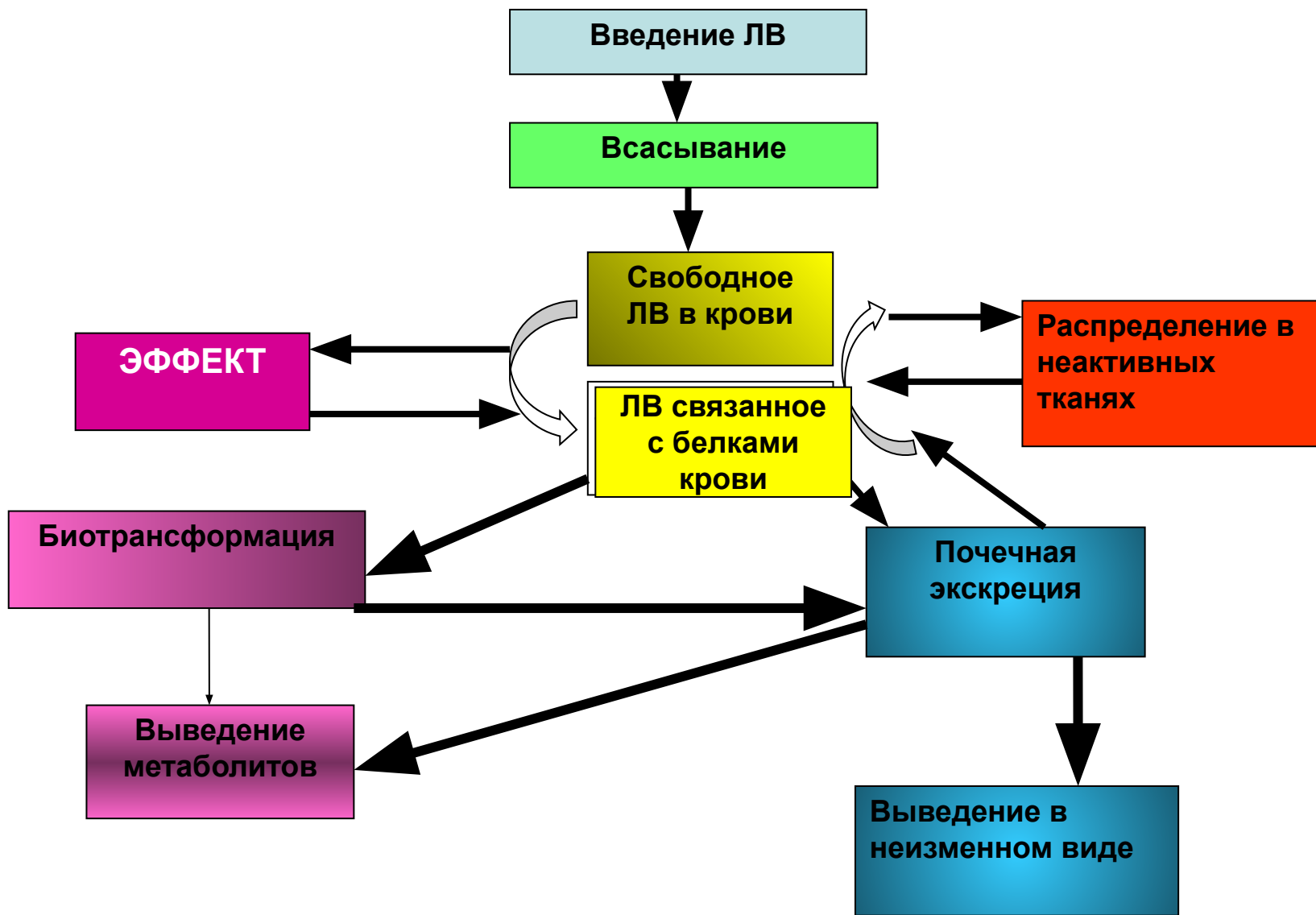
Пути введения

Парантеральные:

Неинъекционные:

- ингаляционный
- интраназальный
- трансдермальный
- введение в наружный слуховой проход
- введение в конъюнктивальный мешок
- интравагинальный
- электрофорез

Общая схема фармакокинетических процессов



АБСОРБЦИЯ – всасывание

- В фармакокинетике абсорбцией называется прохождение, проникновение через биологические мембраны лекарств (*т.е, Процесс движения лекарственного вещества из места введения в системный кровоток*)
- По сути клеточные мембраны представляют собой биологические "преграды" организма для лекарственного препарата.
- Как известно из курсов биологии, гистологии и биохимии, молекулярное строение биологических мембран преимущественно представлено липидным слоем.

*Все механизмы абсорбции можно разбить
на 2 большие группы:*

1-ая группа - **ПАССИВНЫЕ**

МЕХАНИЗМЫ, осуществляемые по градиенту концентрации веществ (из мест с большим концентрационным потенциалом в область более низкой концентрации), **без затраты энергии**

Пассивные механизмы подразделяются на несколько групп, из которых наиболее важные 2:

1. Фильтрация через поры мембран, через каналы (пассивная диффузия через так называемые «водные поры»)

- a) эпидермис
- b) эпителий слизистой оболочки ЖКТ
- c) роговица
- d) эндотелий капилляров.

- Фильтрация через поры мембран зависит от гидростатического и осмотического давления.
- Данный механизм абсорбции для фармакологии мало значим, так как большинство современных лекарств имеет большой молекулярный вес.

2. Пассивная диффузия прямо через мембраны клеток по градиенту концентрации путем растворения в липидах мембран.

- *Тонкая кишка (главным образом)*
- *Толстая и прямая кишка (дополнительно)*
- Это основной, наиболее значимый и частый механизм (не требует энергии), так как для большинства лекарств характерна большая растворимость в липидах, чем в воде.

Лекарство должно быть липофильно, то есть должно быть со слабой степенью ионизации, т.е. мало ионизировано.

Если вещество ионизировано, оно плохо проникает через мембраны клеток в различные органы и ткани, но обладает лучшей водо-растворимостью.

- Таким образом, скорость и степень всасывания лекарств, например, в ЖКТ зависят от того, является ли вещество преимущественно водорастворимым (ионизированным, диссоциированным) или жирорастворимым (неионизированным), т.е, **является ли лекарство слабой кислотой или слабым основанием.**

Факторы, влияющие на всасывание из ЖКТ:

- 1. pH в просвете желудка и кишечника**
- 2. Время опорожнения желудка и время прохождения пищи через кишечник**
- 3. Площадь поверхности ЖКТ**
- 4. Заболевания ЖКТ**
- 5. Кровоток в кишечнике**

Анатомо-физиологические особенности желудочно-кишечного тракта (у детей)

1. *Слизистая оболочка полости рта богата кровеносными сосудами (легко ранима)*
2. *Секреторный аппарат желудка у детей 1-го года жизни развит недостаточно, в слизистой оболочке желудка у них меньше желез, чем у взрослых, и функциональные способности их низкие.*
3. *Состав желудочного сока у детей такой же, как у взрослых (соляная кислота, молочная кислота, пепсин, липаза и др.), **но кислотность и ферментативная активность более низкие**, что определяет низкую барьерную функцию желудка и рН желудочного сока (4-5, у взрослых 1,5-2,2)*
4. *Моторика желудка у детей первых месяцев жизни замедлена, перистальтика вялая.*

Кишечник. Особенностью кишечника у детей является лучшее развитие циркулярной мускулатуры, чем продольной, что предрасполагает к спазмам кишечника и кишечной колике

1. Секреторный аппарат кишечника к моменту рождения ребенка в целом сформирован, в кишечном соке находятся те же ферменты, что и у взрослых (энтерокиназа, щелочная фосфатаза, липаза, эрипсин, амилаза, мальтаза, лактаза, нуклеаза и др.), **но активность их низкая.**
2. **РН сока двенадцатиперстной кишки у детей раннего возраста слабокислый или нейтральный.**
3. Особенности строения кишечной стенки и большая ее площадь определяют у детей раннего возраста более высокую, чем у взрослых, всасывательную способность и вместе с тем недостаточную барьерную функцию из-за высокой проницаемости слизистой оболочки, в т. ч. для лекарственных средств

Другие факторы, влияющие на всасывание из ЖКТ:

- 2. Инактивация ферментами ЖКТ** - белковые или полипептидные вещества (кортикотропин, вазопрессин, инсулин и др.), а также некоторые гормональные препараты (прогестерон, тестостерон, альдостерон).
- 3. Метаболизм препарата кишечной микрофлорой**
- 4. Объем и состав пищи, интервал времени между едой и приемом лекарств:**
 - молоко, соли железа, ионы Ca, Mg, Fe (яблоки), а также высокое содержание жира в пище нарушают всасывание тетрациклинов, ампициллина и амоксициллина, изониазида, но повышают всасывание гризеофульвина;
 - **Соли желчных кислот** могут замедлить всасывание при образовании нерастворимых комплексов (например, нистатин, полимиксин, ванкомицин).
 - прием различных соков приводит к сдвигу pH в кислую сторону, что приводит к распаду кислото-неустойчивых лекарств (эритромицин).
- 5. Химико-физическое строение ЛВ.** Миорелаксанты - препараты, содержащие четырехвалентный атом азота N, (тубокурарин, дитилин и др.) совершенно не проникают через липидный слой клеток, а поэтому их необходимо вводить только внутривенно.
- 6. Лекарственная форма и агрегатное состояние** (*время дезинтеграции и растворения таблетки, наличие примесей в составе таблетки или оболочки*) – ЛВ в дисперсной форме или эмульгированные, всасываются лучше.

2 – ая группа - **АКТИВНЫЙ ТРАНСПОРТ**

лекарственных средств

- Проникновение лекарств через биологические мембраны клеток идет, в отличие от пассивных механизмов, **с затратой метаболической энергии и осуществляется против градиента концентрации.**
- **АКТИВНЫЙ ТРАНСПОРТ** (облегченное всасывание). предполагает, что всасывание происходит с помощью специальных белковых переносчиков
- **Так осуществляется перенос аминокислот (сахаров, пиримидиновых оснований) через ГЭБ, плаценту, слабых кислот - в проксимальных канальцах почек.**
- *Важно помнить, что влиять на активный транспорт мы практически не можем.*

Пиноцитоз. ЛС, молекулярная масса которых превышает 1000 дальтон, могут войти в клетку только с помощью пиноцитоза, т.е. **поглощения** **внеклеточного материала мембранными везикулами.** Данный процесс особенно важен для ЛС полипептидной структуры, а также, комплекса цианокобаламина (вит. В-12) с внутренним фактором Касла.

1. В ротовой полости и в желудке главным образом реализуется пассивная диффузия, в меньшей степени - фильтрация. Другие механизмы практически не задействованы.
2. В тонком кишечнике - наличие всех механизмов всасывания; какой из них доминирует, зависит от лекарственного средства.
3. Кожа, толстом кишечнике и прямой кишке преобладают процессы пассивной диффузии и фильтрации.

II. РАСПРЕДЕЛЕНИЕ ЛС В ОРГАНИЗМЕ. БИОЛОГИЧЕСКИЕ БАРЬЕРЫ. ДЕПОНИРОВАНИЕ

- После абсорбции лекарственные вещества попадают, как правило, в кровь, а затем разносятся в разные органы и ткани.
- Характер распределения лекарственного средства определяется **множеством факторов**, в зависимости от которых лекарство будет распределяться в организме равномерно или неравномерно:

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:
 1. альбумины (**ЛС - кислоты**)
 2. альфа1 - кислый гликопротеин (**ЛС - основания**)

Факторы, влияющие на распределение ЛС

I. Растворимость в липидах ЛС:

Определяет способность его проникать через биологические барьеры –

- стенку капилляров
- клеточные мембраны, являющиеся основными структурами различных гистогематических барьеров (гематоэнцефалический и плацентарный барьеры).
- средства для наркоза могут образовывать жировые депо и др.

II. Интенсивность регионарного кровотока

- III. Сродства препарата к тем или иным тканям

- Йод в тканях щитовидной железы
- Тетрациклины избирательно накапливаются в костной ткани, в частности, зубах. *Зубы в таком случае, особенно у детей, могут приобрести желтую окраску. хелаты (hela - клешня рака)*
- IV. Степень связывания с белками плазмы крови

- **От степени сродства (аффинитета), то есть силы связывания лекарства с белком зависит:**

- 1) скорость поступления лекарственного вещества в ткани.
- 2) длительность их действия.
- 3) различие эффектов лекарственных веществ у людей с различной патологией (голодании, при лучевой болезни).

Т.о, резервуарами ЛС в организме являются:

- 1. Клетки** (*макролиды*)
- 2. Жировая ткань** (*амиодарон*)
- 3. Кости** (*тетрациклины*)
- 4. Трансцеллюлярные резервуары** (*ЖКТ, ликвор*)
- 5. Белки плазмы**

V. Тканевые барьеры

- 1. Гематоэнцефалический***
- 2. Гематоофтальмический***
- 3. Капсула предстательной железы***
- 4. Клеточные мембраны***

БИОТРАНСФОРМАЦИЯ

- *Какова же дальнейшая судьба лекарственных средств в организме?*
- После всасывания и распределения препараты могут:
 - 1) метаболлизироваться под влиянием адекватных ферментов;
 - 2) изменяться спонтанно, превращаясь в другие вещества без воздействия ферментов;
 - 3) могут выводиться из организма (или экскретироваться) в неизменном виде.

Метаболизм

- Реакции II типа (*синтетические, конъюгации*)

1. Глюкуронирование - микросомы печени
2. Аминоконъюгация
3. Ацетилирование
4. Сульфоконъюгация
5. Метилирование

- **Биотрансформация** ксенобиотика может происходить не только в печени, но и в других органах, в частности, в клетках слизистой оболочки желудочно-кишечного тракта.
- Весь же комплекс процессов, приводящих к инаktivации лекарственного вещества до его попадания в системный кровоток, называется **пресистемной элиминацией**

Печень у детей относительно большая, у новорожденных она составляет около 4% массы тела (у взрослых - 2% массы тела).

- У детей раннего возраста желчеобразование менее интенсивное, чем у детей более старшего возраста.
- Желчь детей больше содержит таурохолевой (является антисептиком), чем гликохолевой кислоты.

Экскреция

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

1. Почки

2. Печень/желчь  Энтерогепатическая

3. Кишечник  циркуляция

4. Слюна

5. Кожа

6. Слезы

7. Грудное молоко

8. Выдыхаемый воздух

Препараты, почечная экскреция которых увеличивается при изменении pH мочи

• Кислая pH

- Аминогликозиды
- Кодеин
- Морфин
- Рифампицин
- Хинидин
- Хлорохин

• Щелочная pH

- Барбитураты
- Салицилаты
- Фенилбутазон
- Пенициллины
- Сульфаниламиды
- Тетрациклины

Спасибо за внимание !