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
- суббукальный
- дуоденальный
- ректальный

Пути введения:

Парантеральные:

Инъекционные:

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

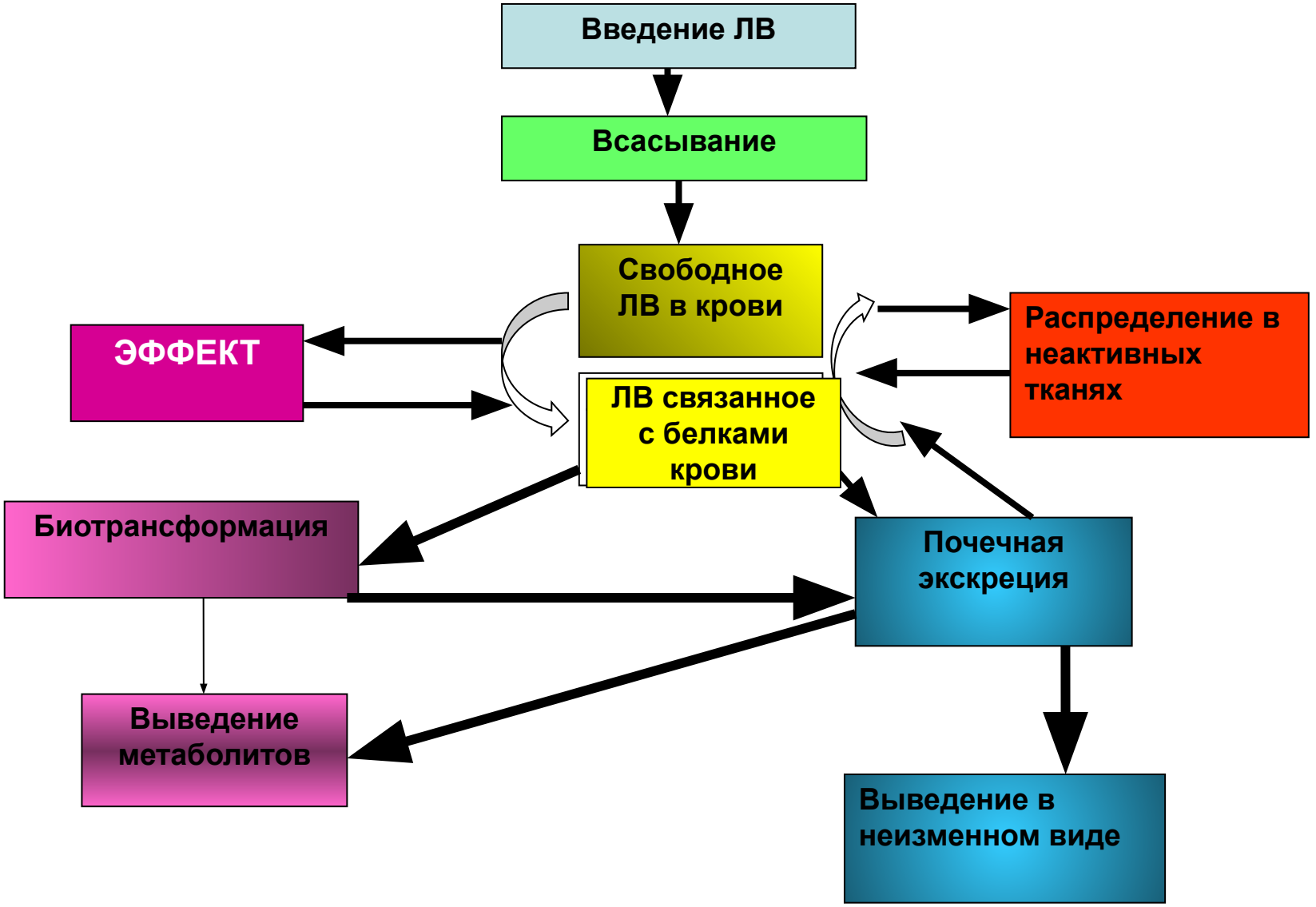
Пути введения

Парантеральные:

Неинъекционные:

- ингаляционный
- интраназальный
- трансдермальный
- введение в наружный слуховой проход
- введение в конъюктивальный 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 pH 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) метаболизироваться 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

- *Метаболизм* - процесс химического изменения ЛС в организме

- Реакции I типа (несинтетические):

- окисление **микросомы**
- восстановление **печени**
- гидролиз
- комбинация процессов

Метаболизм

- **Реакции II типа** ***(синтетические, конъюгации)***

1. **Глюкуронирование - микросомы печени**
2. **Аминоконьюгация**
3. **Ацетилирование**
4. **Сульфоконьюгация**
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 инактивации лекарственного вещества до его попадания в системный кровоток, называется **пресистемной элиминацией**

<u>Печень</u> 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**
3. **Кишечник**
4. **Слюна**
5. **Кожа**
6. **Слезы**
7. **Грудное молоко**
8. **Выдыхаемый воздух**

Энтерогепатическая циркуляция

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 !