**Фармакокинетические характеристики лекарственных средств (ЛС). Выбор пути введения лекарств. Характеристика наиболее часто применяемых путей введения. Связывание с белками плазмы крови. Распределение ЛС. Элиминация ЛС.**

1. **Дайте определения основным фармакокинетичеcким показателям**

|  |  |
| --- | --- |
| Фармакокинетические показатели | Определение |
| Константа скорости всасывания |  |
| Равновесная концентрация ЛВ |  |
| Кажущийся объем распределения |  |
| Период полуэлиминации (полужизни) |  |
| Константа скорости элиминации |  |
| Общий клиренс |  |
| Площадь под кривой «концентрация-время» |  |
| Биодоступность |  |

1. **Заполните таблицу «Сравнительная характеристика некоторых энтеральных и парентеральных путей введения»**

|  |  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- | --- |
| Показатель | Внутривенный путь | Внутримышечный | Пероральный путь | Сублингвальный |
| Время наступления фармакологического эффекта при введении равных доз |  |  |  |  |
| Величина фармакологического эффекта при введении равных доз |  |  |  |  |
| Длительность фармакологического эффекта при введении равных доз |  |  |  |  |
| «Эффект первого прохождения» |  |  |  |  |
| Стерильность лекарственной формы |  |  |  |  |
| Лекарственные формы |  |  |  |  |
| Влияние дополнительных факторов на всасывание лекарственных веществ |  |  |  |  |

1. **Укажите пути введения следующих лекарственных средств с учетом лекарственной формы:**
2. Азота закись
3. Драже аминазина
4. Масляный раствор нитроглицерина в капсулах
5. Аэрозоль ипратропия бромида
6. Таблетки изосорбида мононитрата
7. Полимерные пластинки тринитролонга
8. Морфина гидрохлорид в ампулах
9. Суспензия цинк-инсулина в ампулах
10. Свечи с трамадолом
11. Мазь «Нитро»
12. **Дайте сравнительную характеристику препаратов, указав путь введения, начало и продолжительность эффекта. Заполните таблицу.**

|  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- |
| Препарат | Путь введения | Начало эффекта | Продолжительность эффекта |
| Каптоприл  Сустак форте  Строфантин К  Бицилин -5 |  |  |  |

1. **Ситуационная задача**
2. Провизору необходимо обеспечить отделение районной больницы препаратами ненаркотических анальгетиков для энтерального и парентерального применения. Для этого выберите соответствующие лекарственные формы метамизол натрия, ацетаменофена, кеторолака
3. В аптеку кардиологического центра поступили препараты нитроглицерина:

Аэрозоль нитроминт для сублингвального применения;

1% спиртовой раствор нитроглицерина для сублингвального применения;

Раствор для инфузий нитроджект;

Таблетки сустак форте;

Мазь «Нитро»;

Пластырь «Нитроперкутен»;

Сублингвальные таблетки нитроглицерина;

Пленки для наклеивания на десну тринитролонг

А. Определите путь введения для каждого из препаратов нитроглицерина. Проведите сравнительную характеристику в зависимости от пути введения препаратов нитроджект и сустак форте по скорости наступления фармакологического эффекта, его выраженности и продолжительности.

Б. На основании характеристики путей введения сделайте набор препаратов для:

- купирования приступов стенокардии

- профилактики приступов стенокардии

- для купирования и профилактики приступов стенокардии

1. **Охарактеризуйте механизмы всасывания лекарственных средств через мембраны. Заполните таблицу.**

|  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- |
| Механизмы всасывания | Характеристика | Затраты метаболической энергии | Примеры лекарственных и других веществ, всасывающихся по данному механизму |
| Фильтрация |  |  |  |
| Пассивная диффузия |  |  |  |
| Облегченная диффузия |  |  |  |
| Активный транспорт |  |  |  |
| Пиноцитоз |  |  |  |

1. **Назовите основной вид транспорта веществ в желудочно-кишечном тракте**
2. Оцените абсорбцию лекарственных средств в ЖКТ, если они являются:
3. Слабыми кислотами; 2. Слабыми основаниями.

Как рН среды влияет на степень диссоциации?

Слабая кислота Слабое основание

R-COOH ↔ R-COO- + H+ R- NH2 + H+ ↔ R – N +H3

протонированная непротонированная протонированная непротонированная

форма форма форма форма

(неионизированная) (ионизированная) (неионизированная) (ионизированная)

Выберите направления интенсивной пассивной диффузии лекарств кислого и основного характера в зависимости от рН среды:

|  |  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- | --- |
| Соединения | Желудочный сок (рН=1,4) | Липопротеиновая мембрана | Плазма крови (рН=7,4) | Ответ (количество «+») |
| А |  | ← | ←←←R-COOH |  |
| Б | R-COOH→→→ | → |  |  |
| В |  | ← | ←←←R- NH2 |  |
| Г | R- NH2→→→ | → |  |  |

1. **Назовите виды транспорта веществ через гематоэнцефалический барьер (ГЭБ) и особенности его строения**

**Как проникают через ГЭБ следующие соединения: т**ретичные аммониевые соединения; четвертичные аммониевые соединения; липофильные соединения; гидрофильные соединения; неполярные молекулы; полярные молекулы.

**Приведите примеры.**

1. **Заполните таблицу. Фармакокинетические показатели.**

|  |  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- | --- |
| Препарат | Биодоступность | Время достижения максимальной концентрации в крови | Связь с белками плазмы крови | Распределение в организме  (в том числе способность проникать через ГЭБ) |
| Индометацин |  |  |  |  |
| Дифенин |  |  |  |  |
| Рокситромицин |  |  |  |  |

1. **Ситуационные задачи**
2. Здоровым добровольца вводили аторвастатин внутривенно 1 мл 1% раствора и перорально в таблетках в дозе 10 мг. Площадь под кривой (AUC) «концентрация в крови – время» при внутривенном введении составила 44,5 мкг/мин/мл-1, а при пероральном - 43,2 мкг/мин/мл-1. Рассчитайте биодоступность таблеток аторвастатина.
3. Больному страдающему хронической сердечной недостаточностью, назначили кардиотонический препарат дигитоксин. Через несколько дней после начала приема лекарства симптомы застоя стали проходить: уменьшилась одышка, отеки, снизилась ЧСС (до нормальных значений). Однако спустя две недели у больного стали появляться симптомы интоксикации препаратом (брадикардия, тошнота, экстрасистолия), хотя однократная доза не превышала терапевтической. Назовите причины случившегося, меры помощи для устранения появившихся симптомов и меры предупреждения подобных осложнений.
4. **Отметьте понятия и показатели, характеризующие всасывание (А), распределение (Б), выведение (В) лекарственных средств (ЛС):**
5. Растворимость ЛС в воде и липидах
6. Объем распределения
7. Почечный клиренс
8. Связывание ЛС с белками плазмы крови
9. Токсичность ЛС
10. Взаимодействие ЛС с рецепторами
11. рН среды на месте всасывания
12. Т1/2
13. Транспорт через мембраны
14. Коэффициент распределения орган/кровь
15. Концентрация ЛС в крови
16. Связывание ЛС о форменными элементами крови
17. **Используя справочную литературу, заполните таблицу и сравните метаболизм лекарственных препаратов, указанных в таблице.**

|  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- |
| Препарат | Орган(ы) метаболизма | Реакции метаболизма (синтетические /несинтетические) | Основные метаболиты (неактивные/активные) |
| Суксаметония йодид |  |  |  |
| Салазопиридазин |  |  |  |
| Теофиллин |  |  |  |
| Эналаприл |  |  |  |

1. **Ситуационная задача.**
2. Учитывая состояние больного и путь выведения препаратов из организма, дайте рекомендации врачу относительно безопасности их применения у данного больного в следующих ситуациях:
3. Женщине, 50 лет, с сердечной и почечной недостаточностью назначен дигитоксин. 2. Больному для лечения системного микоза назначен амфотерицин В. Одновременно больной страдает нарушением функции почек. 3. Больному для лечения туберкулеза назначен рифампицин (в анамнезе цирроз печени).

Рекомендации: А. Препарат безопасен для применения. Б. При применении данного препарата следует соблюдать осторожность, так как существует опасность его накопления и развития отрицательных реакций. В. Препарат следует отменить.

1. На основании фармакокинетических показателей, указанных в таблице, проведите сравнительный анализ полноты их всасывания, времени наступления и продолжительности эффекта, скорости выведения.

|  |  |  |
| --- | --- | --- |
| Фармакокинетический показатель | Дигитоксин | Дигоксин |
| Всасывание из ЖКТ в кровь | 90% | 50% |
| Связывание с белками плазмы крови | 90% | 30% |
| Т1/2 | 165 ч | 44 ч |
| Общий клиренс | 0,17 л/ч/70 кг | 12 л/ч/70 кг |

Примечание: дигитоксин выводится преимущественно печенью, дигоксин – почками.

Дайте ответы на вопросы:

1. Какой из препаратов лучше всасывается из ЖКТ в кровь?
2. У какого препарата выше содержание свободных молекул в крови?
3. У какого препарата быстрее развивается фармакологический эффект?
4. У какого препарата фармакологический эффект длительнее?
5. Какой препарат быстрее выводится из организма?
6. Для какого препарата следует проводить коррекцию дозирования, если он назначен больному с нарушенной функцией печени?
7. Какой из препаратов кумулирует и какой должна быть схема его рационального применения (доза, интервалы между введениями, длительность введения)?

3. Трехлетний мальчик Сергей Н. принял внутрь большую дозу прометазина – антигистаминного средства. Прометазин является слабым основанием. При лечении этого отравления следует учитывать, что:

А. Экскреция прометазина с мочой может быть ускорена назначением NH4Cl

В. Экскреция прометазина с мочой может быть ускорена назначением NaHCO3

C. Большая часть прометазина будет в ионизированном состоянии в крови (рН = 7,36 – 7,44), а не в желудочном соке (рН = 1,0 – 3,0).

D. Абсорбция прометазина будет более быстрой из желудка, чем из кишечника

E. Только гемодиализ является эффективной терапией при передозировке прометазина

4. Сообщения о сердечных аритмиях, вызванных необычно высоким уровнем в крови двух антигистаминных препаратов – терфенадина и астемизола, лучше всего могут быть объяснены:

А. Одновременным назначением пациентам фенобарбитала

В. Использованием этих средств у курильщиков

С. Использованием этих антигистаминных препаратов лицами, родившимися в Азии

D. Генетической предрасположенностью к замедленному метаболизму сукцинилхолина

E. Лечением этих пациентов противогрибковым препаратом – кетоконазолом

5. Фактором, который по-видимому увеличивает, длительность действия лекарства, частично метаболизирующегося в печени, является:

А. Длительное ведение фенобарбитала до и во время терапии упомянутым веществом

В. Длительная терапия циметидином до и во время лечения упомянутым веществом

С. Вытеснение из мест связывания в тканях этого лекарства другими

D. Увеличение сердечного выброса

С. Длительное назначение рифампицина

6. Результаты, представленные на графике, были получены при сравнении трех веществ с положительным инотропным действием. На основании анализа этих графиков можно сделать вывод, что:

А. Вещества А является наиболее эффективным

В. Вещество В является наименее активным

С. Вещество С является наименее активным

D. Вещество В более активно, чем С, и более эффективно, чем вещество А

E. Вещество А является более активным, чем вещество В, и более эффективным, чем вещество С

7. Период полужизни лекарственного препарата составляет 45 минут. После внутривенного введения препарата его концентрация в крови составила 200 мкг/л крови. Какую концентрацию Вы ожидаете в крови через 3 часа?

А. 50 мкг/л

В. 25 мкг/л

С. 12,5 мкг/л

D. 6,25 мкг/л

С. 0 мкг/л

1. **Какие могут быть последствия индукции (А) и ингибирования (В) ферментов лекарственного метаболизма у человека:**
2. Замедленный метаболизм ЛС
3. Необычно слабая фармакологическая реакция
4. Отсутствие или снижение лечебного эффекта
5. Необычно резкая фармакологическая реакция
6. Ускоренный метаболизм ЛС
7. Возрастание токсичности ЛС