

Казахстанско-Российский  
медицинский университет

фармакокинетика  
лекарственных средств.

**подготовил: 610 группа Воп**

# ФАРМАКОКИНЕТИКА

- раздел фармакологии о всасывании, распределении в организме, депонировании, метаболизме и выведении ЛС

# Обсуждаемые вопросы

- Фармакокинетика и рациональная фармакотерапия
- Перенос ЛС в организме
- Пути поступления ЛС в организм
- **Всасывание** (биодоступность)
- **Распределение** (объём распределения, математические модели)
- **Метаболизм**
- **Выведение** (клиренс, элиминация,  $T_{1/2}$ )
- Кинетика ЛС в организме при непрерывном и дискретном введении

# Перенос ЛС в организме (составляющие)

- Всасывание с места доставки
- Распределение
- Выведение (метаболизм)

# Перенос ЛС в организме (механизмы транспорта)

- Водная диффузия или фильтрация
- Диффузия в липидах
- Активный перенос
- Микровезикулярный транспорт  
(пиноцитоз)

# Перенос ЛС в организме (детерминанты переноса)

- Физико -химические свойства ЛС
- Структура барьеров
- Скорость кровотока

# Водная диффузия

- Эпителиальные покровы (*слизистая ЖКТ, полость рта и др.*) – проницаемы только для очень малых молекул, таких как  $\text{Li}$ , метанол.
- Капилляры – фильтруются и диффундируют вещества с м.м. 20-30 тысяч.
- Капилляры мозга – водных пор не имеют, кроме гипофиза, эпифиза, *area postrema*, хориоидального сплетения, медиальной возвышенности.
- Плацента – водных пор не имеет.

# Диффузия в липидах

- Основной механизм переноса через клеточную мембрану (эпителий, клетки органов - мишеней) осуществляется пассивно.
- **Движущая сила** – броуновское движение молекул
- **Основные условия** - растворимость в липидах  
- градиент концентрации
- **Ограничения** – очень низкая растворимость в воде (такие молекулы не образуют общей фазы с водой вне мембраны)
- **Скорость диффузии** – описывается уравнением (законом) Фика



## Уравнение (закон) Фика:

$$S = \frac{P_x A_x (C_1 - C_2)}{T}$$

**S** – количество перенесённого вещества

**P** – коэффициент диффузии

**A** – площадь всасывающей поверхности

**C<sub>1</sub>-C<sub>2</sub>** – градиент концентрации

**T** – толщина слоя

- ***Кинетика первого порядка !!!***

## Физико-химические детерминанты переноса ЛС:

- ЛС (*электролиты – слабые кислоты или основания*), которые могут быть электрически заряженными или незаряженными в зависимости от рН окружающей среды !!!
- ЛС электрически незаряженные вне зависимости от рН среды
- ЛС с постоянным зарядом вне зависимости от рН среды

Движение через мембраны веществ с переменной ионизацией в биосредах

*Уравнение Гендерсона - Гассельбальха:*

$$\log \frac{[\text{протонированной формы}]}{[\text{непротонированной формы}]} = \text{pKa} - \text{pH}$$

pKa – константа ионизации (pH, при котором 50% молекул находятся в ионизированном состоянии)



# Основные факторы, влияющие на перенос веществ в организме.

- 1. Свойства вещества:**
- растворимость в  $H_2O$
  - липофильность
  - ионизация
  - молекулярная масса
  - взаимодействие с биополимерами

**2. Градиент концентрации**

**3. Скорость кровотока**

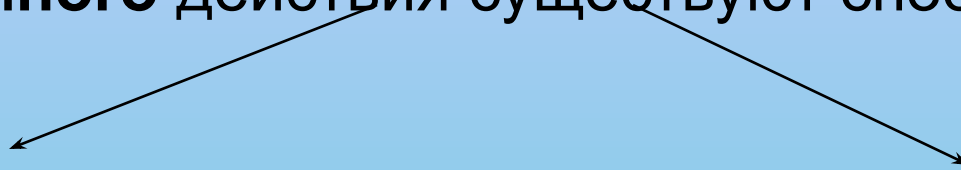
**4. Площадь поверхности переноса** (легкие, кишечник, желудок)

**5. С повышением рН всасывание оснований увеличивается, а кислот снижается. При независимой от рН ионизации (тубокурарин) скорость всасывания при изменении рН не изменяется**

**6. Влияние рН на экскрецию обратно**

# ПУТИ ВВЕДЕНИЯ ЛС В ОРГАНИЗМ

Для **системного** действия существуют способы введения:



## ***Энтеральный:***

- оральный
- сублингвальный
- ректальный
- через зонд

## ***Парентеральный:***

- в/в, п/к, в/м, в/а
- ингаляционный
- субарахноидальный
- трансдермальный
- внутрикостный

# ПУТИ ВВЕДЕНИЯ ЛС В ОРГАНИЗМ

Для **местного** действия существуют способы введения:

- **накожный** (*эпикутанный*)
- **на слизистые оболочки** (*полость рта, пазух, носа, горла, бронхов, желудка, мочевого пузыря, влагалища, прямой кишки и т.п.*)
- **в полости** (*брюшная, плевральная*)
- **в ткани** (*инфильтрационная анестезия*)
- **внутрикожно** (*терминальная анестезия*)

# Энтеральный путь введения

## A. Per os

- Преимущества:**
- простота введения
  - большая поверхность всасывания
  - различие pH по ходу ЖКТ
  - относительная легкость управления терапией

- Недостатки:**
- деструкция веществ
  - зависимость от приема пищи
  - зависимость всасывания от других препаратов (влияние на эвакуацию, pH, перистальтику, кровоток)
  - местное раздражающее и повреждающее действие
  - пресистемная элиминация (потери вещества на путях поступления его в общий кровоток из-за разрушения в просвете и стенке кишечника, в печени)

# Энтеральный путь введения

## Б. Сублингвальный способ

- минует портальную систему
- обеспечивает быстрое всасывание и исключает пресистемную элиминацию

## В. Ректальный способ

- идет частично в обход пресистемной элиминации  
*(на 50% всасывается в системе нижней полой вены)*
- неудобства *(в мусульманских странах запрещен женщинам)*
- раздражающее действие



# Парентеральный способ введения

## **Преимущества:**

- быстрота введения ( в/в – 13 секунд необходимо для доставки до места действия, в/м – 5–10 минут)
- возможность применения средств, плохо переносимых
- доставка в обход пресистемной элиминации
- точность дозировки

## **Недостатки:**

- необходимость стерильных условий
- требуется квалифицированный персонал
- повреждение тканей, стенки сосудов
- опасность эмболии
- затруднителен для курсов хронических заболеваний
- возможный путь заражения инфекционными

заболеваниями

# ГЛАВНЫЕ СОСТАВЛЯЮЩИЕ ФАРМАКОКИНЕТИКИ

**биодоступност  
ь**

**распределение**

**клиренс  
(метаболизм)**

# Распределение ЛС в организме

**Универсальная особенность - неравномерность  
распределения**

## **Отсеки распределения:**

1. Внеклеточное пространство
2. Клетки
3. Жировая ткань
4. Костная ткань

## **Лиганды:**

- рецепторы
- белки крови
- белки тканей
- полисахариды межклеточной ткани
- нуклеопротеиды

**Объем распределения ( $V_d$ )** – кажущееся водное пространство, которое должен занять препарат при концентрации, равной концентрации его в плазме.

**Единицы измерения:** л(мл) или л/кг

**Метод определения  $V_d$ :**

**Пример:** Определить объем распределения антипирина, если при его внутривенном введении в дозе 1г (D) в плазме крови создалась концентрация( $C_o$ ) 25 мкг/мл.

$$V_d = \frac{D}{C_o} = \frac{1\text{г}}{25\text{ мкг/мл}} = 40\text{л}$$

# Вода тела (60% массы)

*в организме распределяется следующим образом:*

	<b>V л/кг</b>	<b>% веса тела</b>
<b>Внеклеточная жидкость</b>	<b>13-16</b>	<b>18-22</b>
<b>Плазма</b>	<b>3</b>	<b>4</b>
<b>Интерстициальная жидкость</b>	<b>10-13</b>	<b>14-18</b>
<b>Трансклеточная H<sub>2</sub>O (секреты)</b>	<b>0.7-2</b>	<b>1-3</b>
<b>Общая H<sub>2</sub>O тела</b>	<b>40-46</b>	<b>55-65</b>

# КЛИРЕНС

- отношение скорости элиминации (всеми доступными путями) к концентрации вещества в биологических жидкостях (плазме)

□ Клиренс - константа, индивидуальная для каждого вещества скорость

$$Cl = \frac{\text{элимин.}}{\text{концентр.}} = \frac{\text{к-во/ время}}{\text{к-во/объем}} = \frac{\text{объем}}{\text{время}} = \text{мл/час (л/час)}$$

□ Клиренс – объем распределения, освобождающийся от вещества за единицу времени.

□ Клиренс – главный параметр для управления режимом дозирования

□ Клиренс аддитивен:  $Cl_{\text{общ.}} = Cl_{\text{поч.}} + Cl_{\text{печ.}} + CL_{\text{др.}}$

# Почечный клиренс ЛС

## ***Механизмы:***

- фильтрация ( м.м.< 65000)
- активная секреция в проксимальных канальцах
- реабсорбция

## **Фильтрация**

- ✓ фильтруются не связанные с белками формы ЛС. Зависит от фильтрационной способности почек и кровотока

## **Секреция**

- ✓ осуществляется в проксимальных тубулах
- ✓ независимый механизма транспорта
- ✓ энергозависима ( активный процесс)
- ✓ низкая специфичность
- ✓ конкуренция за переносчики
- ✓ эффективна для многих ЛС

## **Реабсорбция**

- ✓ зависит от полярности веществ ( реабсорбируются неполярные липофильные вещества)

# Печеночный клиренс

Включает два процесса:

**А.** метаболизм (биотрансформация) , химические превращения

**Б.** выделение нетрансформированных веществ в желчь

## **А.Метаболизм**

**превращение неполярных ( чужеродных) веществ в полярные посредством следующих реакций:**

- окисления
- восстановления
- алкилирования и деалкилирования
- гидролиза
- конъюгации

Участник – цитохром P<sub>450</sub>

## **Б.Секреция**

**только полярных веществ с м.м.> 250000 – активный транспорт в желчь (кислоты, основания, неионогенные вещества)**



# Ситуации, изменяющие клиренс ЛС в организме:

- ***Взаимодействие ЛС***

- ✓ конкуренция за секреторные механизмы
- ✓ конкуренция за метаболические процессы
- ✓ неспецифическая индукция метаболических процессов
- ✓ ингибирование систем метаболизма ЛС
- ✓ конкуренция за связь с белками

- ***Болезни***

- ✓ печени
- ✓ почек
- ✓ ЖКТ
- ✓ эндокринных органов ( приводят к снижению  $V_d$ , CI)

3. Индивидуальные особенности (генетические, природные).

# Принципы дозирования

## Основные методы введения ЛС:

- постоянный внутривенный с контролем скорости введения
- прерывистый (оральный, подкожный, внутримышечный, внутривенный)

## Цели введения:

достижение стационарной концентрации вещества в организме и поддержание ее необходимый период.

## Различают 2 вида доз:

- Вводную (загрузочную) и поддерживающую соответственно доза которая должна быстро обеспечить достижение  $C_{ss}$  (вводная), а затем поддерживать ее с помощью одноименной дозы.

$$\text{LD (вводная доза)} = C_{ss} \cdot V_d / F$$

$$\text{ПД (поддерживающая)} = C_{ss} \cdot Cl \cdot T / F$$

# Коррекция лекарственной терапии при болезнях печени и почек.

## Общие подходы:

1. Отменить препарат, который не является необходимым
2. При заболеваниях почек использовать препараты, выводимые печенью и наоборот
3. Снизить дозу или увеличить интервал между введением
4. Проводить тщательное наблюдение (мониторинг) за проявлением побочных и токсических эффектов.
5. При отсутствии фармакологического эффекта медленно повышать дозу ( малыми шагами) под контролем фармакологических и токсических эффектов.
6. При возможности определить концентрацию вещества в плазме и корректировать терапию по индивидуальному клиренсу препарата.
7. Использовать косвенные способы оценки клиренса

# Отклонения от фармакокинетики ЛС

## **А. Всасывание :**

- снижение абсорбции (ЖКТ, ткани)
- метаболизм в процессе всасывания (пресистемная элиминация)
- изменение биодоступности

## **Б. $V_d$ - нарушения баланса ткань – кровь**

- возраст (снижается)
- ожирение ( снижается у дигоксина, у теофиллина – не изменяется)
- секвестрация в жидкость (отеки, асцит, экссудат) -  $V_d$  увеличивается

При ожирении: если препарат не растворим в жировой ткани и имеет малый  $V_d$  – необходимо вычислить идеальный вес и  $V_d$  пересчитать на этот идеальный вес.

Жировую ткань исключить.

Идеальный вес тела: Мужчины –  $52 + 0,76/$  см свыше 150 см роста

Женщины –  $49 + 0,67/$  см свыше 150 см роста

При отеках: для ЛС, хорошо растворимых в водных отсеках вычесть избыток объема воды (разность веса с идеальным весом) и затем  $V_d$  нормальный увеличить на 1л/кг избыточного веса.

**В.  $T_{1/2}$**  - изменение периода полувыведения является обычно результатом увеличения  $V_d$  или снижения клиренса.

**Г. Клиренс** - изменения клиренса является следствием нарушения функции печени, почек и изменения скорости кровотока.