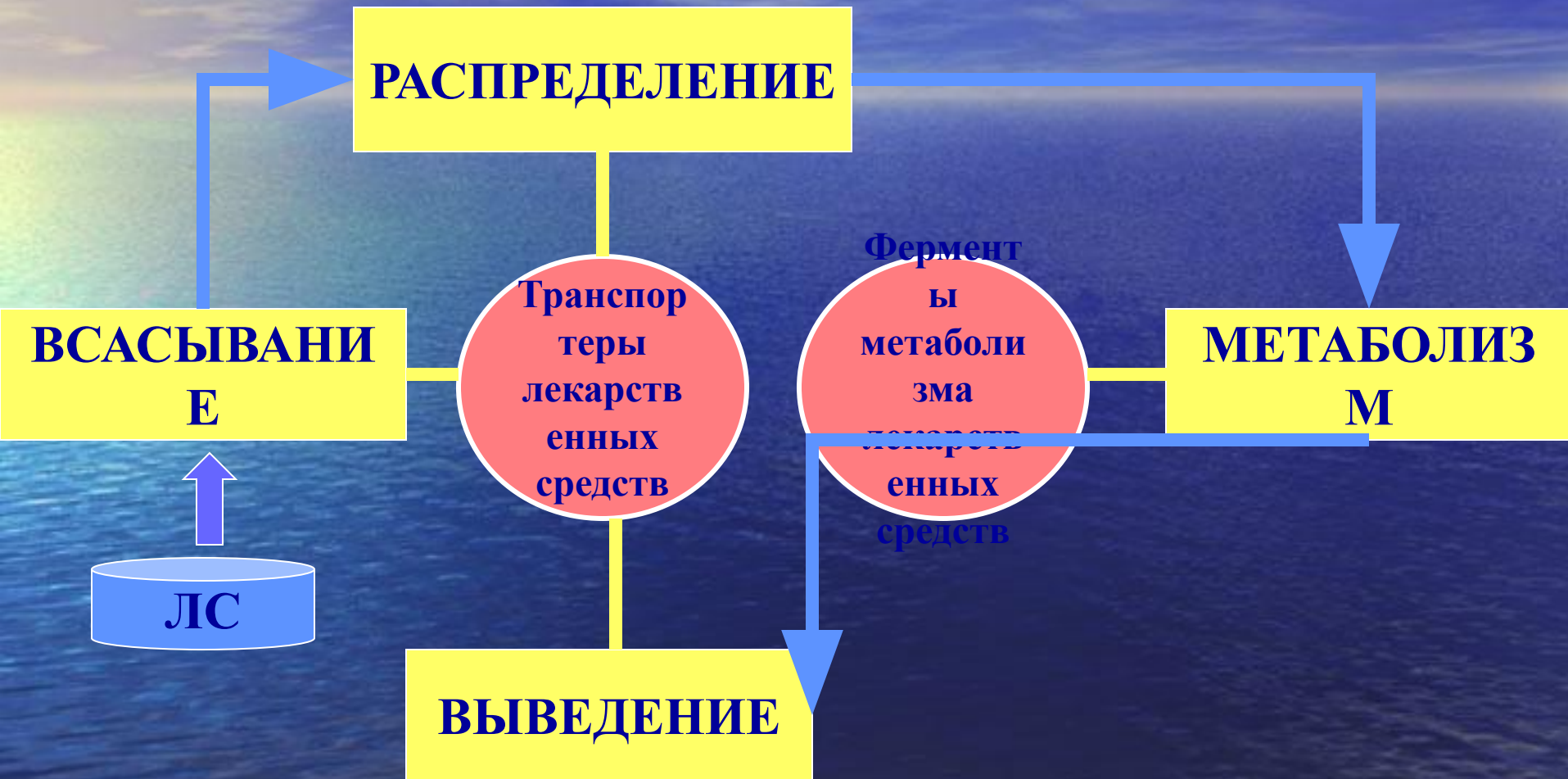
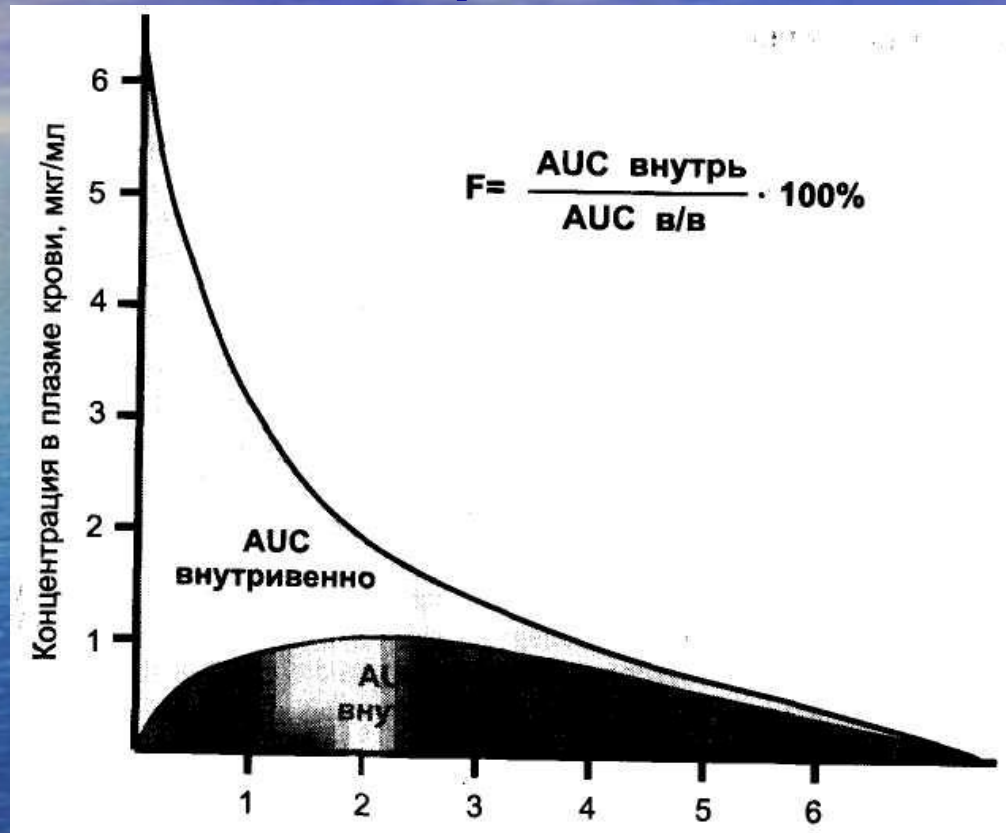


ФАРМАКОКИНЕТИКА

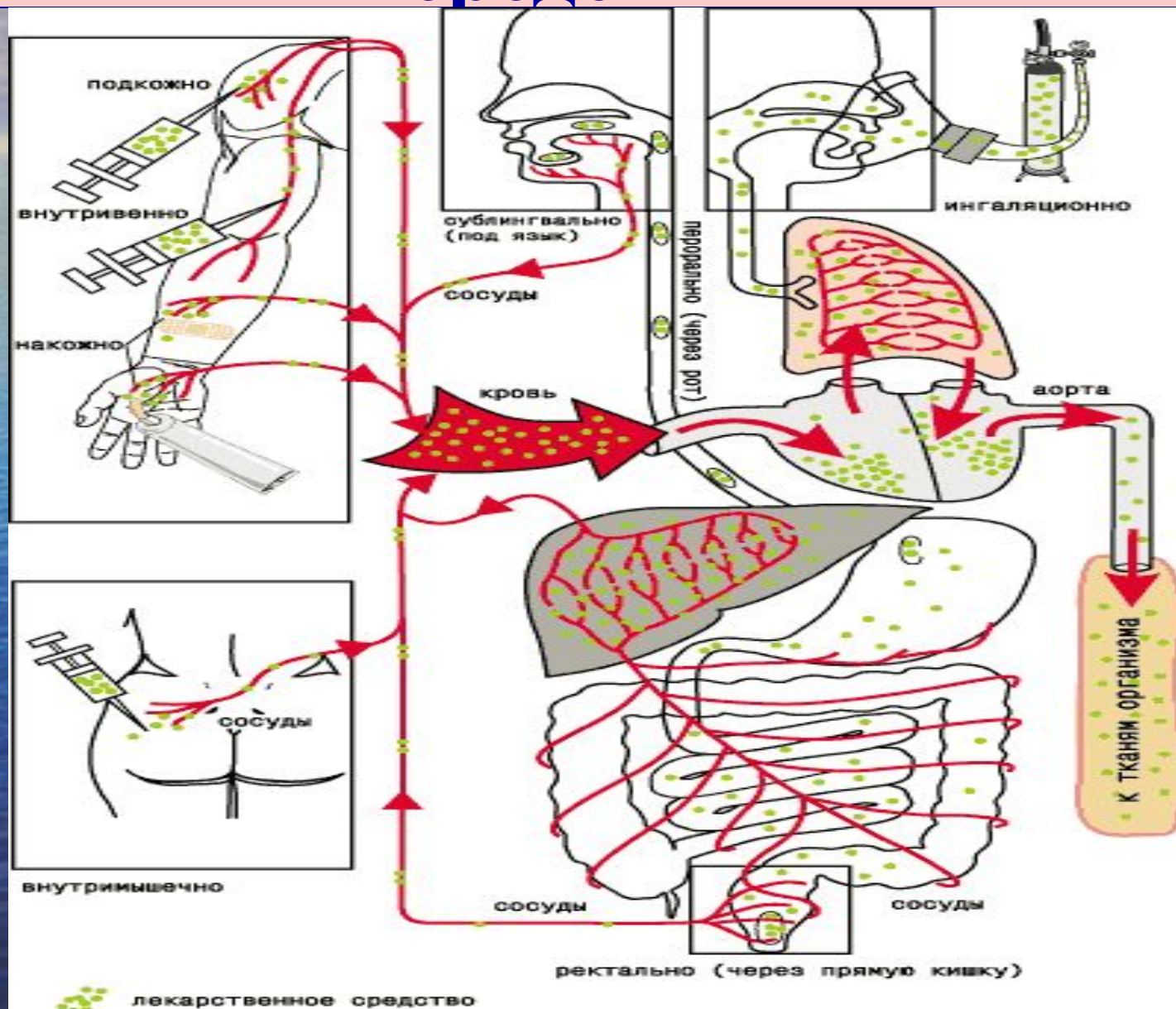


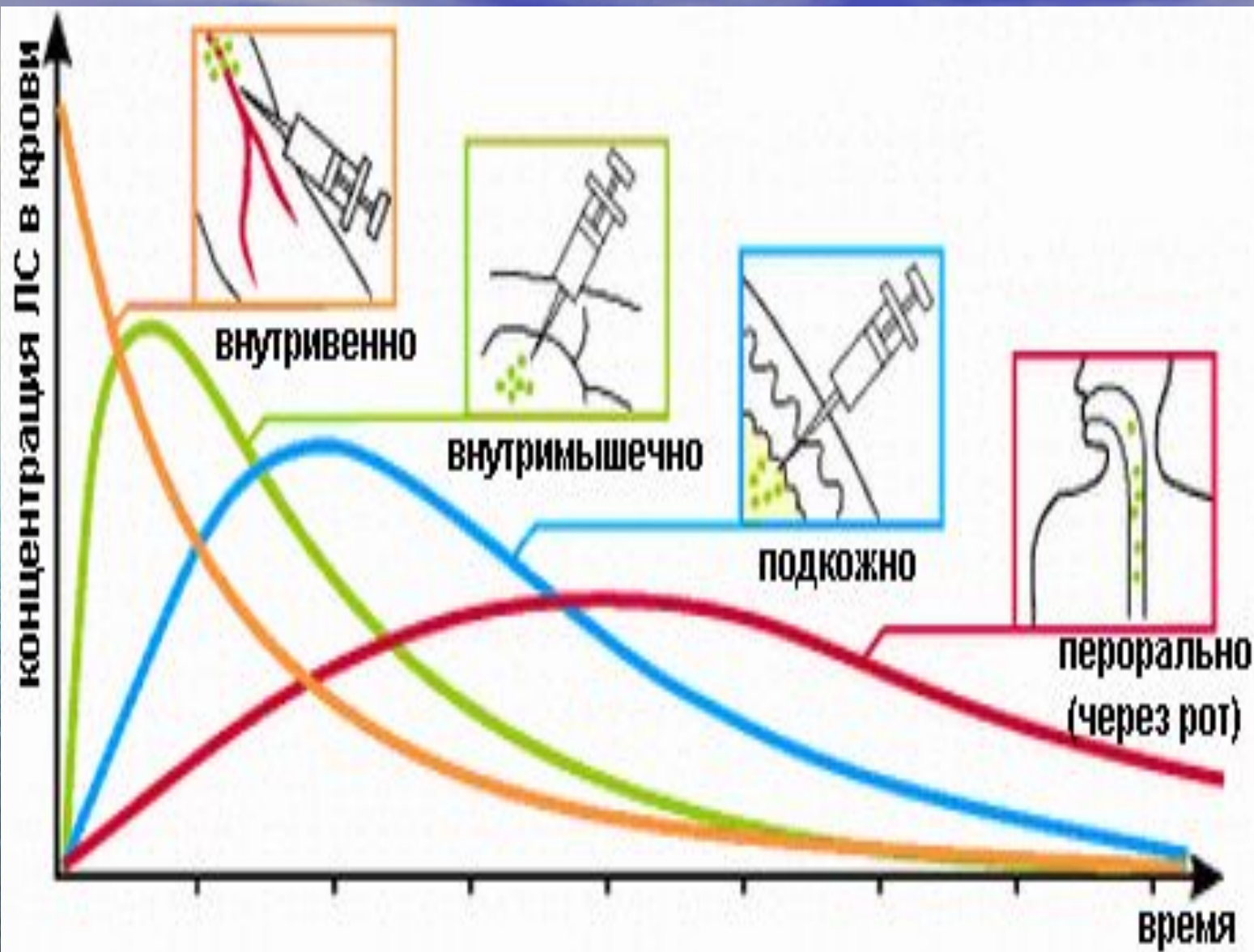
Биодоступность лекарственного средства



Биодоступность (F - Fraction) определяется как отношение площадей под кривыми концентрация - время (AUC) при приеме вещества внутрь и введении внутривенно.

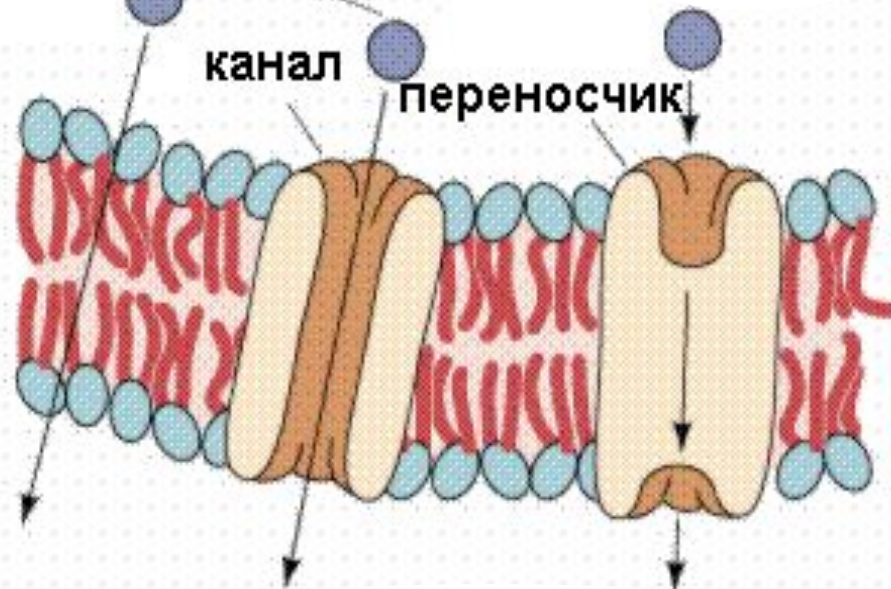
Пути введения лекарственных средств



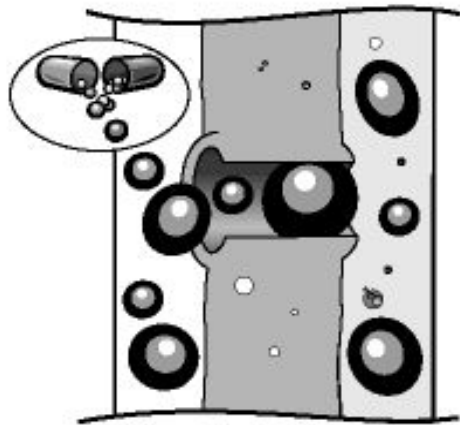


Биологическая мембрана

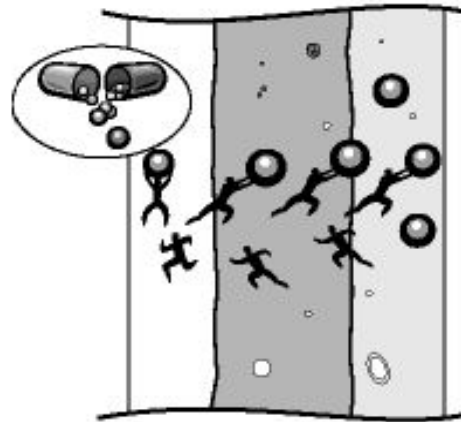
транспортируемое
вещество



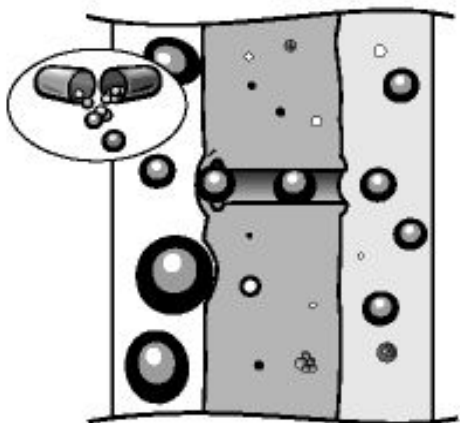
Виды транспорта ЛС через биологическую мембрану



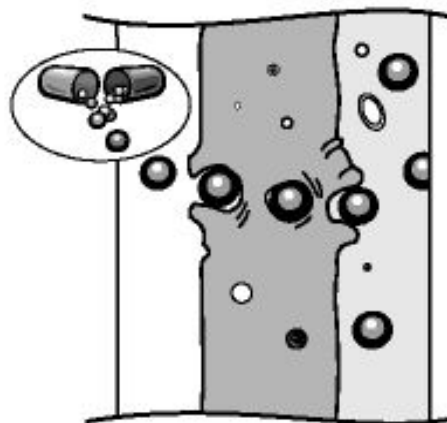
1. ДИФФУЗИЯ



3. АКТИВНЫЙ ТРАНСПОРТ



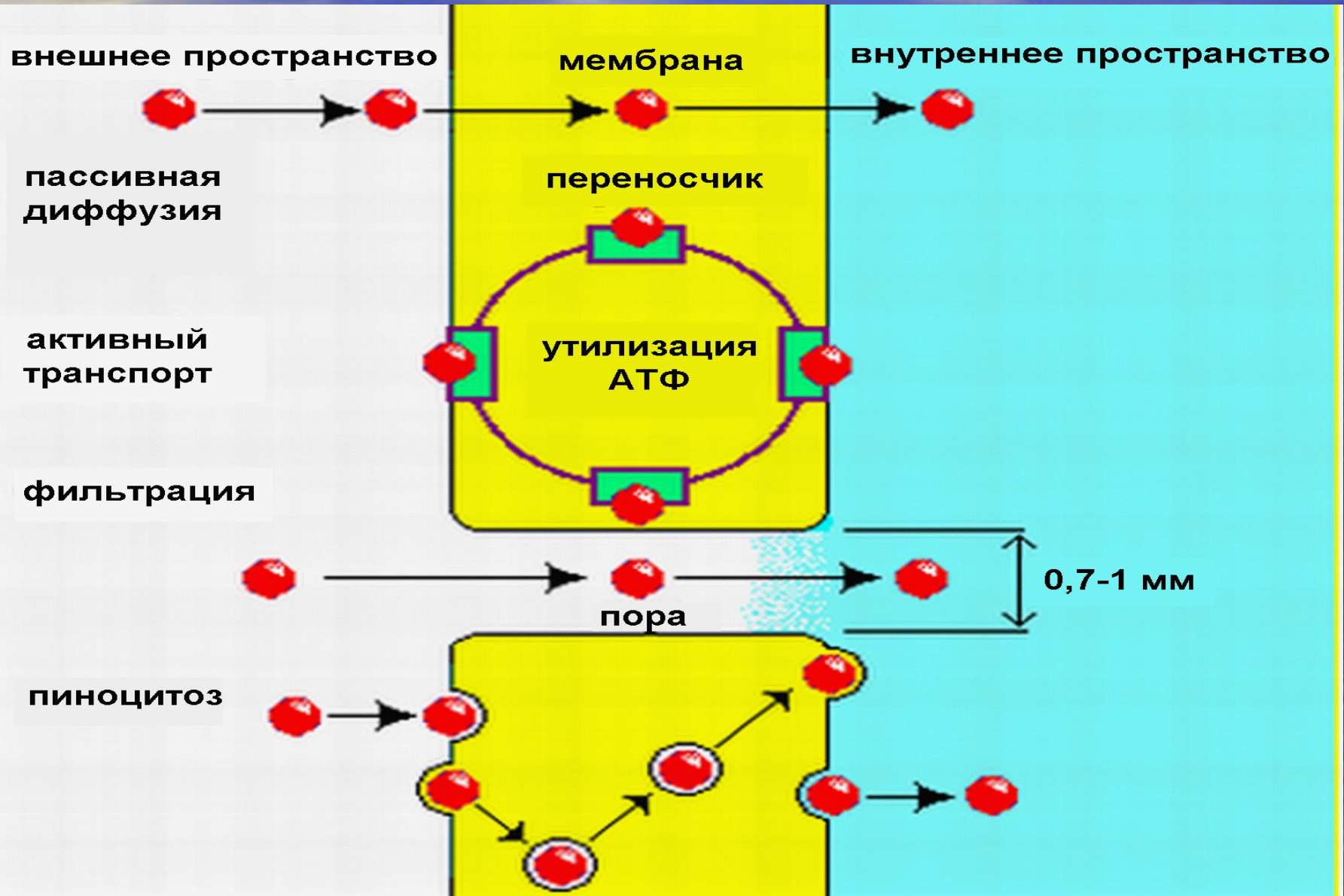
2. ФИЛЬТРАЦИЯ



4. ПИНОЦИТОЗ

- Молекула лекарственного вещества
- Клеточная мембрана
- Внешнее пространство клетки
- Внутреннее пространство клетки
- 🏃 Белок-"переносчик"

Виды транспорта ЛС через биологическую мембрану



Особенности пассивной (простой) диффузии ЛС:

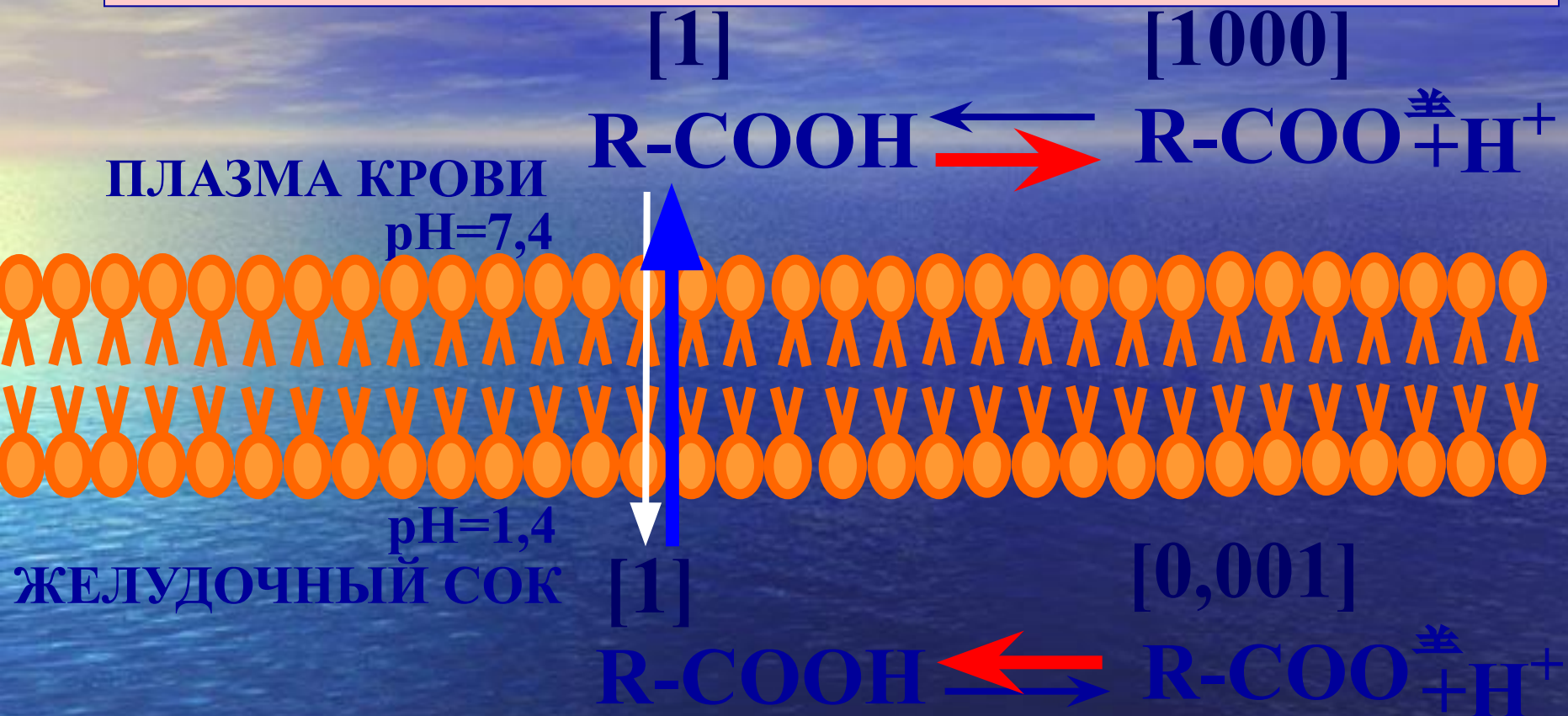
1. Осуществляется без затраты энергии. Движущей силой переноса ЛС через мембрану является градиент концентрации;
2. При всасывании отсутствует конкуренция между двумя ЛС сходного химического строения;
3. Отсутствие специфичности.

Скорость простой диффузии ЛС пропорциональна:

1. Величине трансмембранного градиента концентрации;
2. Коэффициенту распределения ЛС между липидной и водной фазами;
3. Площади диффузионной поверхности.

pK_a – водородный показатель среды, при котором половина молекул лекарственного средства нейтральна, а другая половина диссоциирована на ионы

ПРОСТАЯ ДИФФУЗИЯ ЛЕКАРСТВЕННЫХ СРЕДСТВ - СЛАБЫХ КИСЛОТ



Изменение рН желудочного содержимого

БАРБИТУРАТЫ

ЗАЩЕЛАЧИВАНИЕ

**ИОНИЗИРОВАННЫЕ
БАРБИТУРАТЫ**

*Ингибиторы
протонового
насоса*

**Нарушение
всасывания**

*Блокаторы
H₂-гистаминовых
рецепторов*

**Снижение
снотворного и
противосудорожного действия**

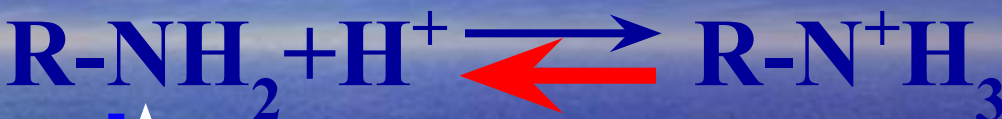


ПРОСТАЯ ДИФФУЗИЯ ЛЕКАРСТВЕННЫХ СРЕДСТВ - СЛАБЫХ ОСНОВАНИЙ

[1000]

[1]

ПЛАЗМА КРОВИ
pH=7,4

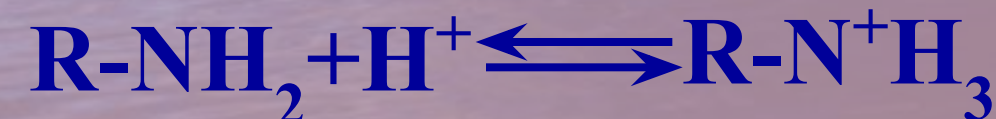
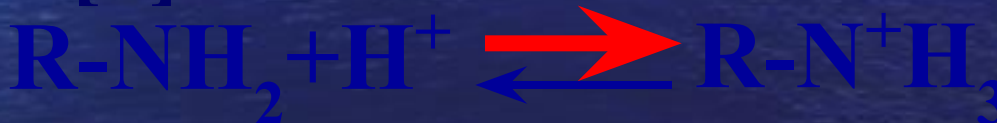


pH=1,4

ЖЕЛУДОЧНЫЙ СОК

[1]

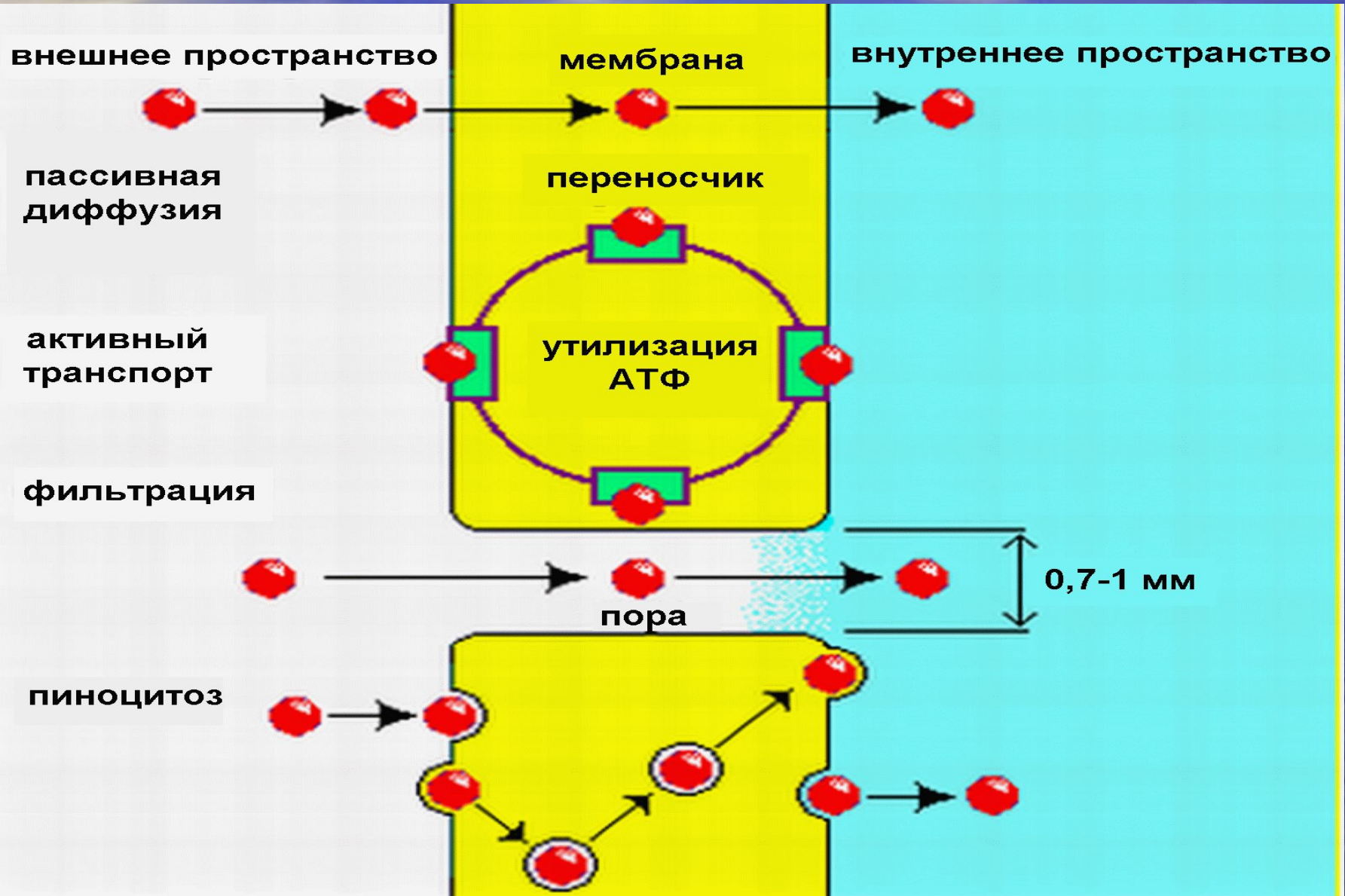
[1000]



$pK_a = 8,4$

СЛАБОЕ
ОСНОВАНИЕ

Виды транспорта ЛС через биологическую мембрану

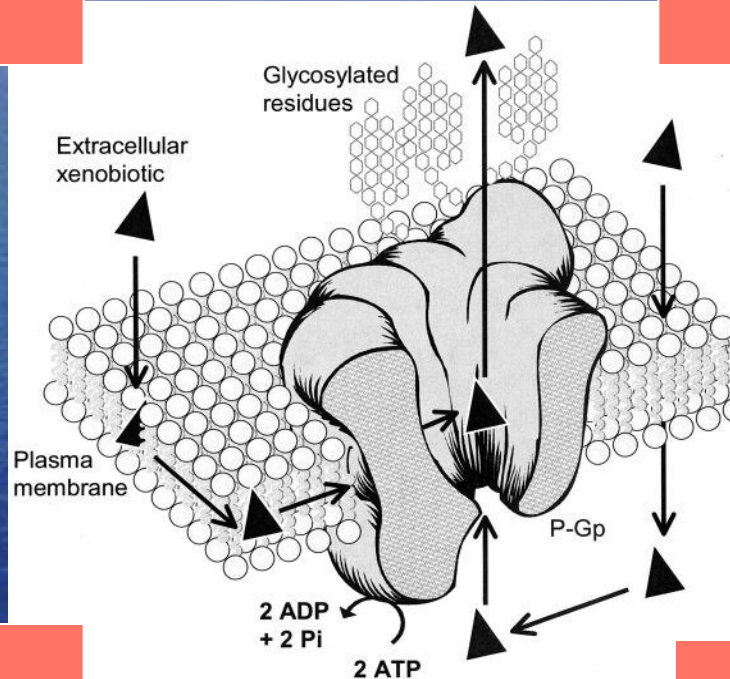


Активный транспорт:

1. Осуществляется с помощью белков-переносчиков с затратой энергии макроэргов против концентрационного градиента;
2. Характерен для эндобиотиков (НА, йод);
3. Характеризуется феноменом насыщения, специфичностью, возможно конкурентное ингибирование.

ЭНТЕРОЦИТЫ

**ЭНДОТЕЛИЦОИТЫ
ГИСТО-
ГЕМАТИЧЕСКИХ
БАРЬЕРОВ**



**ЭПИТЕЛИОЦИТЫ
ПРОКСИМАЛЬНЫХ
ПОЧЕЧНЫХ
КАНАЛЬЦЕВ**

ГЕПАТОЦИТЫ

Клиническое наблюдение

ХИНИДИН-
ИНГИБИТОР
ГЛИКОПРОТЕИНА-Р

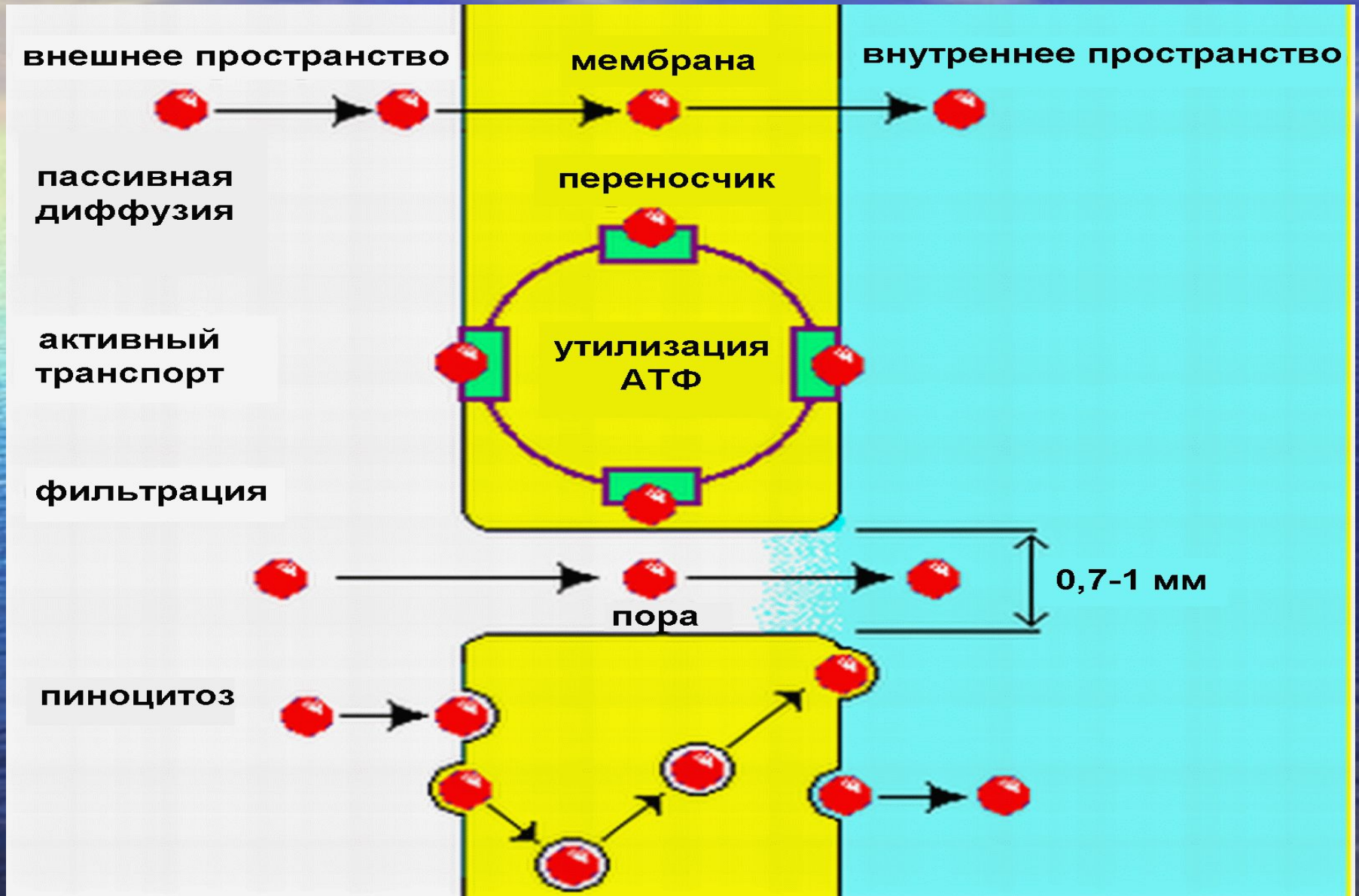
ПОВЫШЕНИЕ
ПРОНИЦАЕМОСТИ
ГЭБ ДЛЯ ЛОПЕРАМИДА

ПРОНИКНОВЕНИЕ
ЛОПЕРАМИДА
В ЦНС

«МОРФИНОПОДОБНЫЕ»
ЭФФЕКТЫ



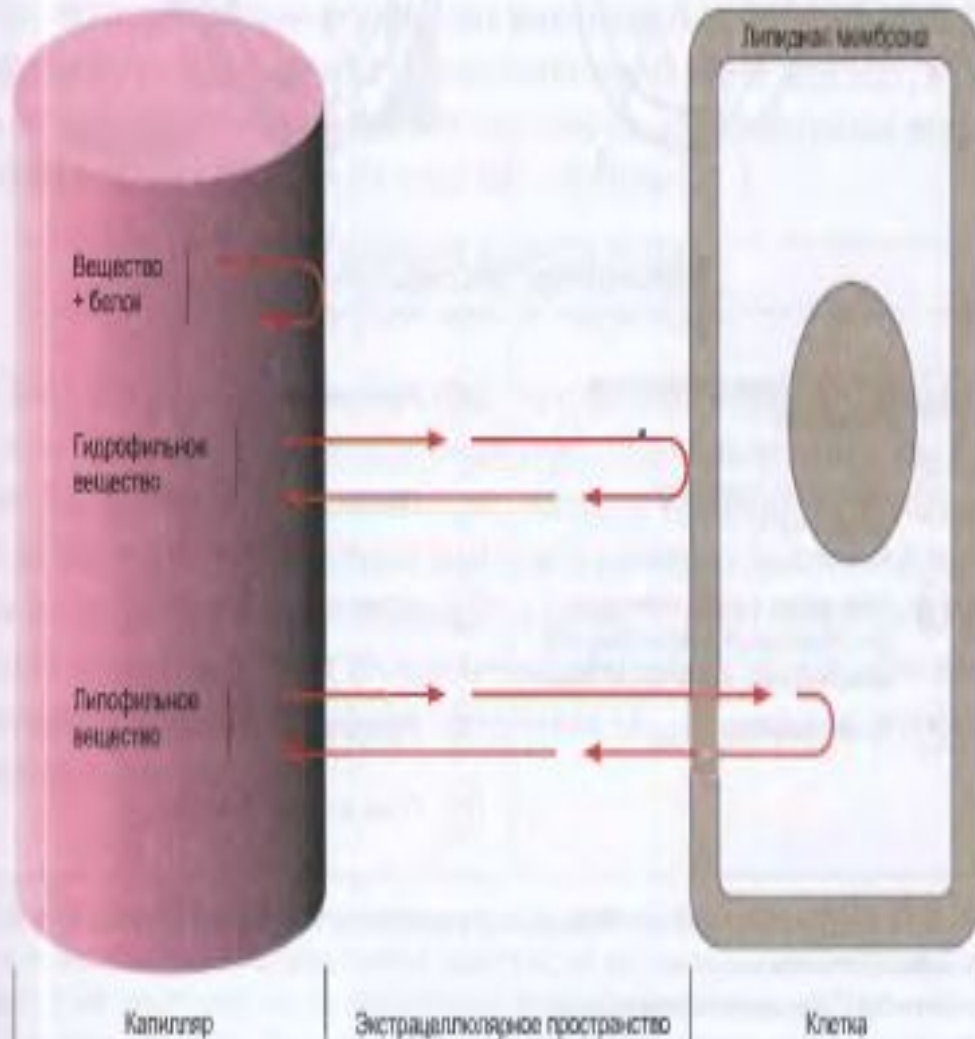
Виды транспорта ЛС через биологическую мембрану



2. РАСПРЕДЕЛЕНИЕ ЛЕКАРСТВЕННЫХ СРЕДСТВ

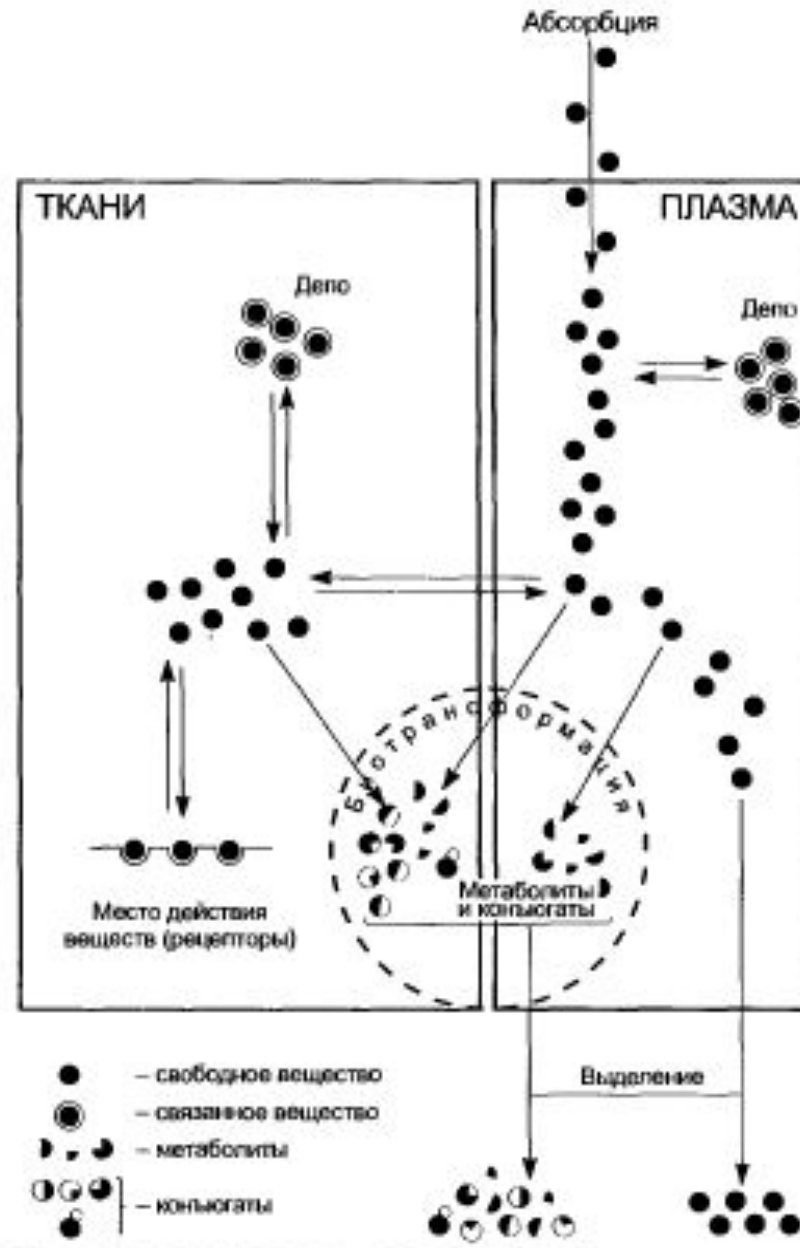
Осуществляется в водной фазе организма
(кровь, внеклеточная и
внутриклеточная жидкости)

Факторы, влияющие на распределение лекарственных средств



V_d – кажущийся
объем
распределения (л);
Удельный объем или
коэффициент
распределения (л/кг)

Фармакокинетика лекарственных средств



Фармакокинетическое взаимодействие ЛС на уровне связи с белками плазмы крови

Данный вид взаимодействия имеет клиническое значение в случаях, когда ЛС обладает следующими свойствами

Малый объем
распределения
менее 35 л

Связь с белками
плазмы
крови более чем
на 90%

9 л

ВАРФАРИН

99%

35 л

ФЕНИТОИН

90%

10 л

ТОЛБУТАМИД

96%

**3. Биотрансформация —
метаболическое
превращение эндогенных и
экзогенных химических
веществ в более полярные
(гидрофильные)
соединения.**

ВСАСЫВАНИЕ

МЕТАБОЛИЗМ

ЭЛИМИНАЦИЯ

Фаза I

Фаза II

Лекарство

Лекарство

Лекарство

Метаболит лекарства
с измененной активностью

Неактивный метаболит
лекарства

Конъюгат

Конъюгат

Конъюгат

Липофильное

Гидрофильное



I фаза метаболизма - этап метаболической трансформации, в ходе которого к молекуле ЛС либо присоединяются полярные функциональные группы, либо осуществляется экспрессия таких групп, находящихся в ЛС в скрытой форме

II фаза метаболизма - этап конъюгации (соединения) исходного лекарственного средства (или промежуточных продуктов его метаболизма) с эндогенными молекулами, такими как глюкуроновая кислота, глутатион, сульфат и т.д., в результате которого образуются полярные, хорошо растворимые в воде соединения, легко выводимые из организма

Фазы биотрансформации



Реакции 1-й фазы
(метаболической трансформации)

-окисление,
-восстановление,
-гидролиз

Реакции 2-й фазы
(реакции синтеза)

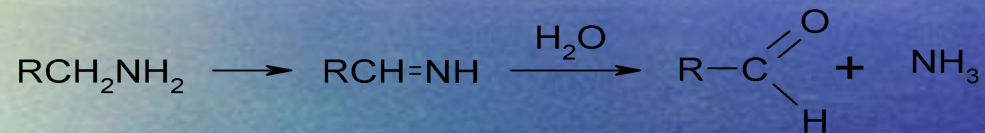
-глюкуронирование,
-сульфатирование,
-ацетилирование,
-метилирование,
-конъюгация (соединение) с:
а) глутатионом
б) аминокислотами
(глицином, таурином и
глутаминовой кислотой)

РЕАКЦИИ 1-ой ФАЗЫ МЕТАБОЛИЗМА

1. Окисление:

а) немикросомальное

– окислительное дезаминирование,



– окисление спиртов, альдегидов,

б) микросомальное

– алифатическое или ароматическое
гидроксилирование,

– эпоксидирование,

– N-гидроксилирование,

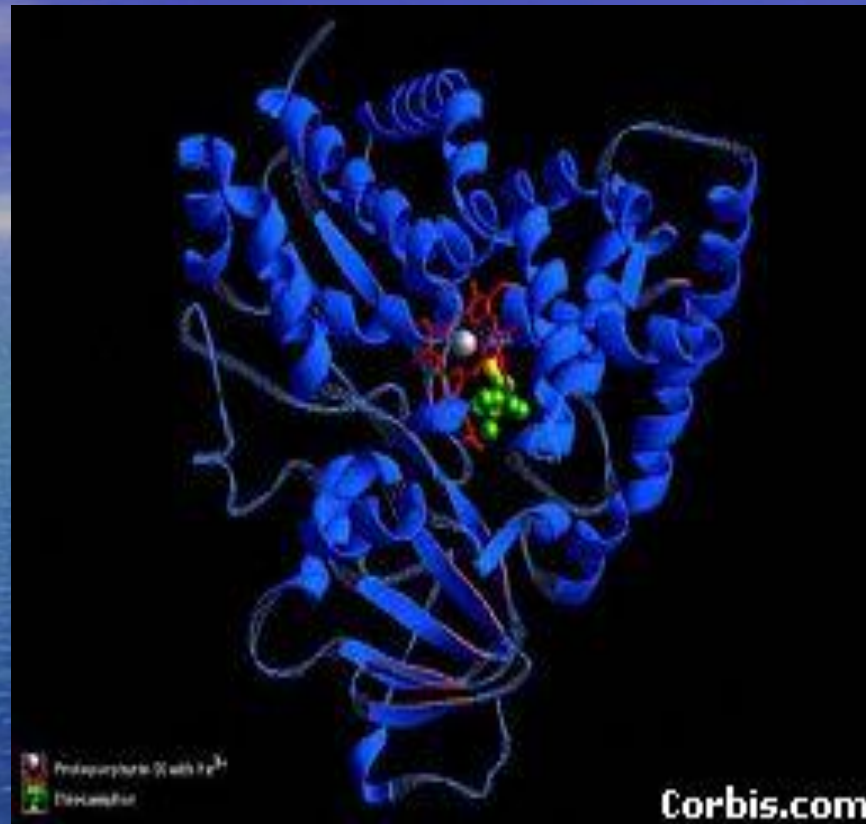
– N, S-окисление,

– дезалкилирование,

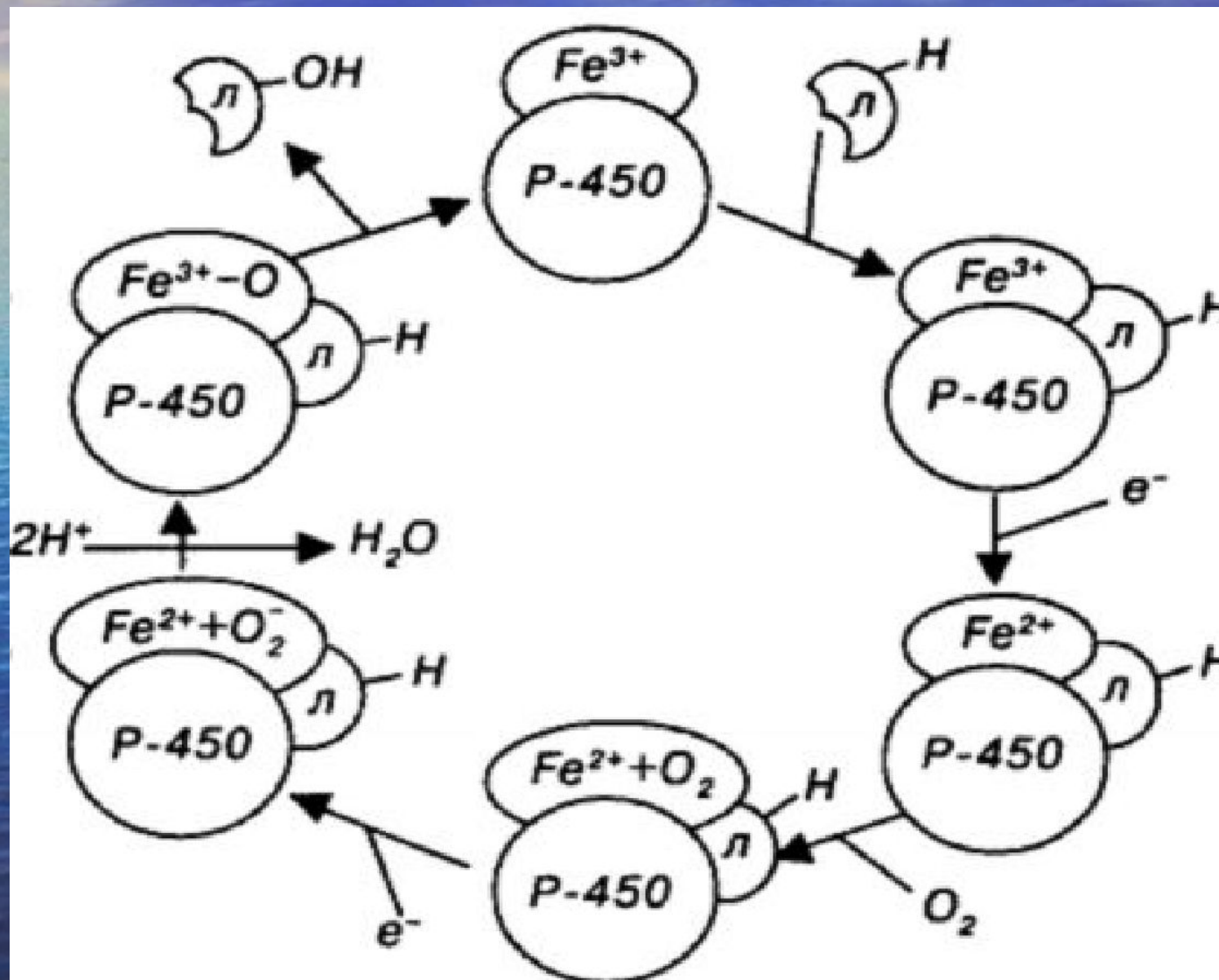
– дезаминирование,

– десульфирование;

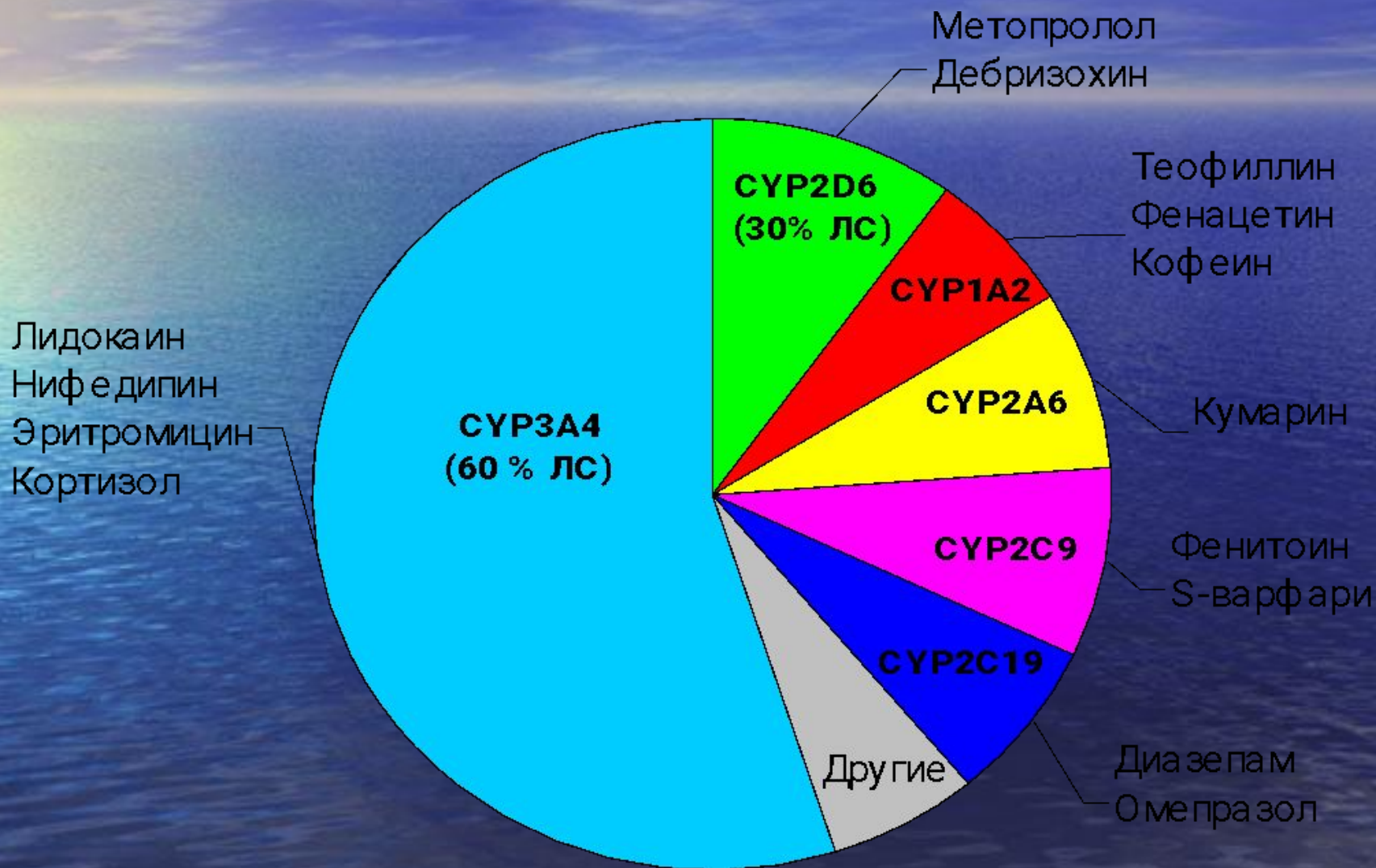
Цитохром Р-450



Упрощенная схема биотрансформации ЛС при участии Р-450



Вклад различных изоферментов цитохрома Р-450 в метаболизм ЛС



Характеристика CYP3A4

- Локализуется в печени и кишечнике
- Участвует в метаболизме более 60% известных ЛС в том числе:
 - Антагонисты кальция
 - Большинство бензодиазепинов
 - Статины
 - Циклоспорин
 - Антигистаминные ЛС

2. Восстановление:

- а) восстановление нитросоединений, азотсоединений микросомальными ферментами;
- б) микросомальное восстановительное галогенирование;
- в) немикросомальное восстановление

3. Гидролиз с участием микросомальных и немикросомальных ферментов.

Основной путь инактивации ЛС, имеющих строение сложных эфиров и замещенных амидов

ГИДРОЛИЗ

ГИДРОЛИЗ ЭФИРОВ



**ПРОКАИН,
АЦЕТИЛ-
САЛИЦИЛОВАЯ
КИСЛОТА,
СУКСАМЕТОНИЙ**

ГИДРОЛИЗ АМИДОВ



**ЛИДОКАИН
ИНДОМЕТАЦИН
ПРОКАИНАМИД**

РЕАКЦИИ БИОТРАНСФОРМАЦИИ 2-ой ФАЗЫ

Реакции синтеза (конъюгации):

- а) образование конъюгатов с глюкороновой кислотой;
- б) образование сложных эфиров с серной и фосфорной кислотами;
- в) метилирование;
- г) ацетилирование;
- д) пептидная конъюгация.

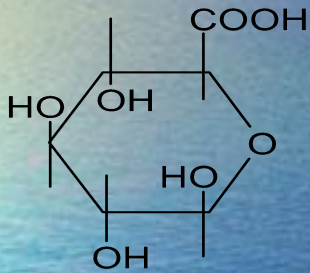
Ферментативные реакции 2-й фазы биотрансформации

Глюкуронирование, ацетилирование, сульфатирование и метилирование протекают с участием высокоэнергетических косубстратов.

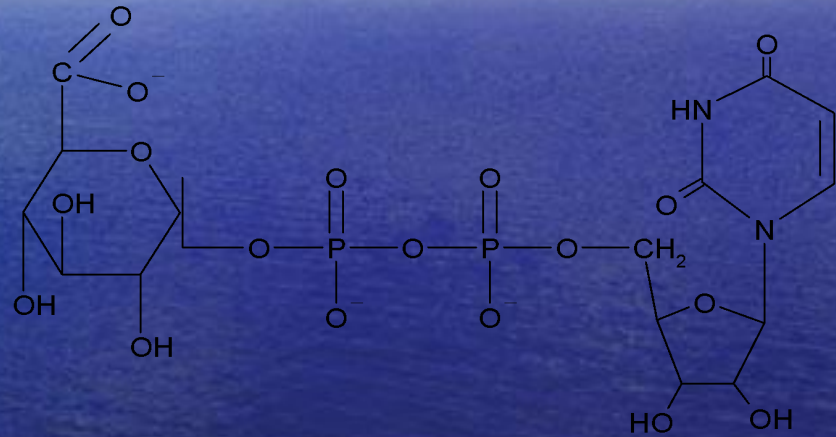
Конъюгация (соединение) с аминокислотами или глутатионом проходит с участием активированных молекул ксенобиотиков (лекарственных средств).

Ферментативные реакции 2-й фазы биотрансформации

Глюкуронирование

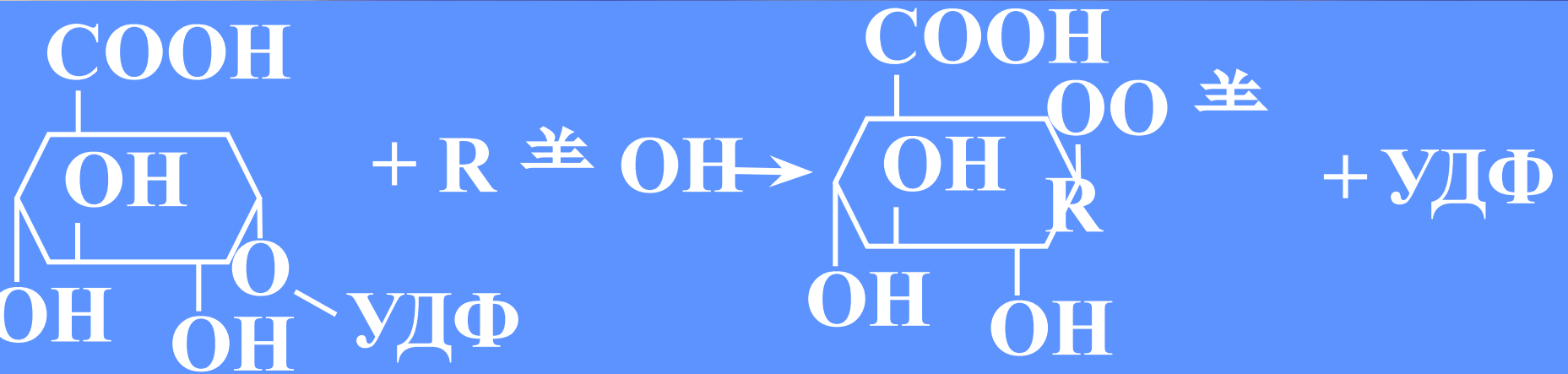


глюкуроновая
кислота



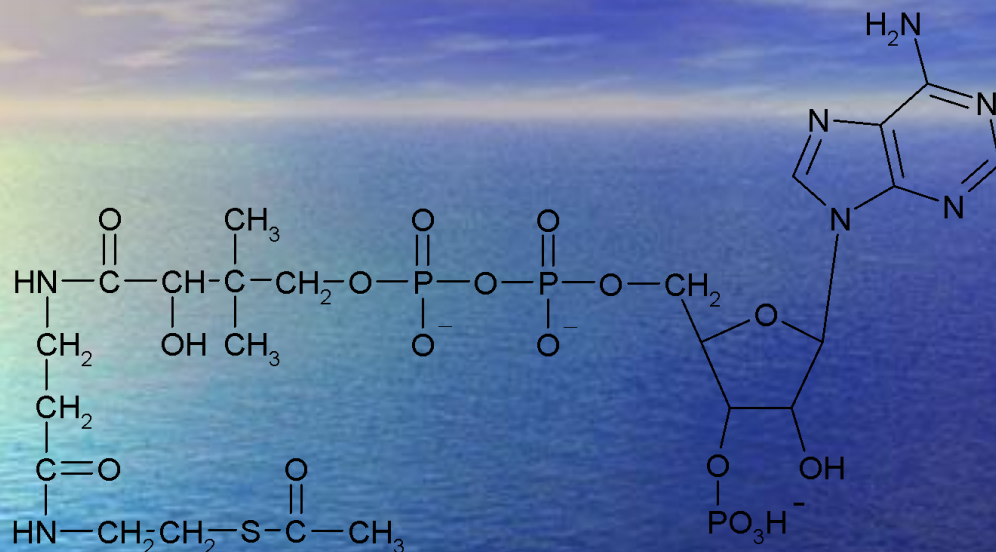
Уридин-5'-дифосфо-α-D-глюкуроновая кислота

ГЛЮКУРОНИРОВАНИЕ



ДИАЗЕПАМ, МОРФИН, ПАРАЦЕТАМОЛ

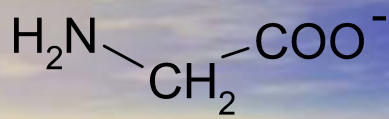
Ацетилирование



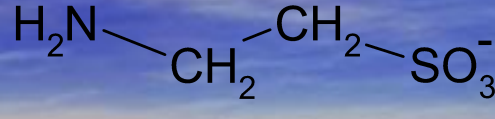
Ацетил коэнзим А

ИЗОНИАЗИД, СУЛЬФАНИЛАМИДЫ, КЛОНАЗЕПАМ

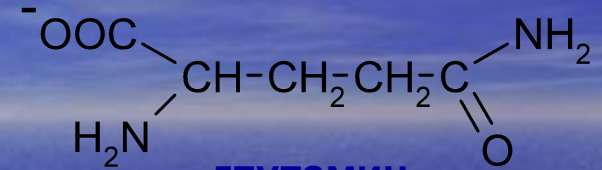
Конъюгация с аминокислотами или глутатионом происходит с участием активированных молекул ксенобиотиков



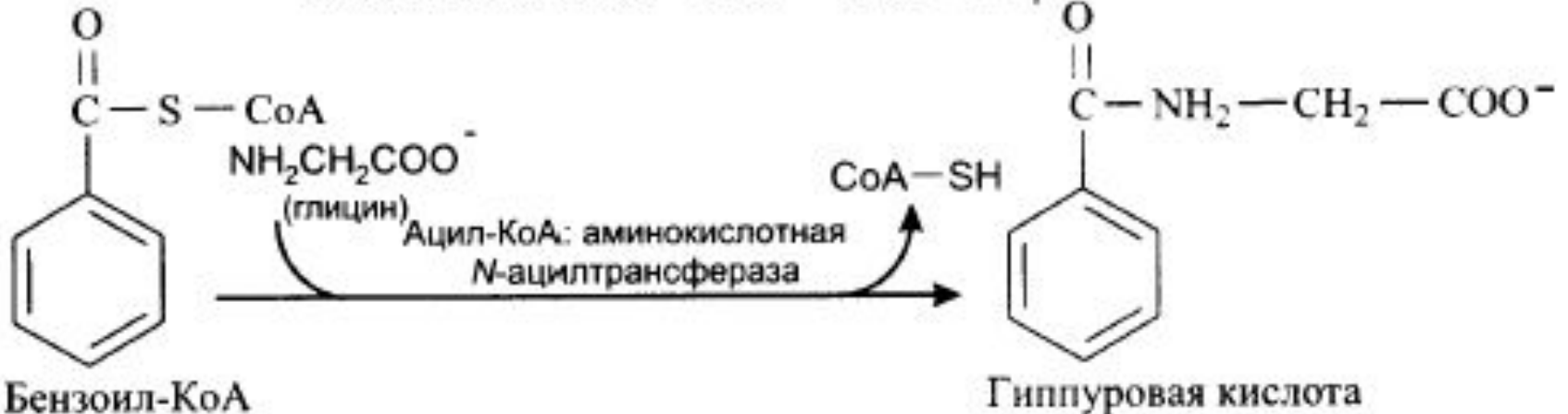
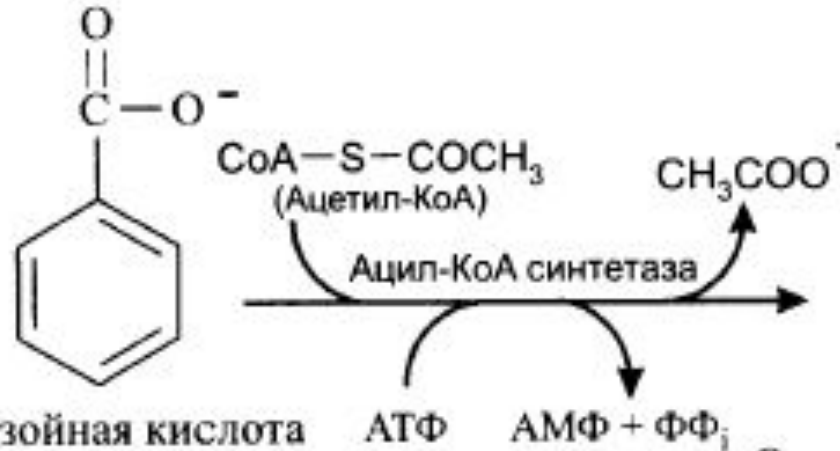
глицин



таурин



глутамин



Отличие реакций II фазы от реакций I фазы

1. Для вступления в реакцию II фазы в молекуле ЛС должны быть химически активные группы (либо в исходной молекуле, либо в полученные в реакциях I фазы, например, OH, SH, NH₂).
2. В реакциях II фазы один из участников (ксенобиотик или эндогенный косубстрат) должен быть предварительно обогащен макроэргической связью, т.е. эти реакции энергозатратны.
3. Как правило, реакции II фазы сопровождаются утратой активности ЛС.

Биотрансформация (или кинетика) нулевого порядка – в каждую единицу времени метаболизируется постоянное количество лекарственного средства, т.е. метаболизм протекает с постоянной скоростью.

Биотрансформация (или кинетика) первого порядка – в каждую единицу времени метаболизируется постоянная доля лекарственного средства, присутствующая в плазме.

Индукторы ферментов печени

- Фенобарбитал
- Карбамазепин
- Бензодиазепины
- Рифампицин
- Гризеофульвин
- Глюкокортикоиды
- Анаболические средства
- Зверобой противопоказанный

Механизм взаимодействия оральных контрацептивов со зверобоем

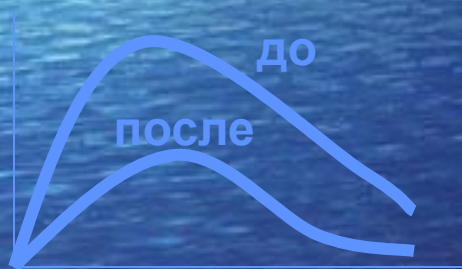
**ЗВЕРБОЙ
ИНДУКТОР СУРЗА4**

**УСИЛЕНИЕ
БИОТРАНСФОРМАЦИИ
«ПРОГЕСТИНОВОГО»
КОМПОНЕНТА**

**СНИЖЕНИЕ
КОНЦЕНТРАЦИИ
«ПРОГЕСТИНОВОГО»
КОМПОНЕНТА
В ПЛАЗМЕ**

**ОТСУТСТВИЕ
КОНТРАЦЕПТИВНОГО
ЭФФЕКТА**

Концентрация



Время

Ингибиторы ферментов печени

- Противоопухолевые средства
- Кетоконазол
- Интраконазол
- Флуконазол
- Циметидин
- Эритромицин
- Кларитромицин
- Левомецетин
- Флавоноиды: грейпфрут, лайм

Механизм взаимодействия силденафила (Виагры) с грейпфрутовым соком

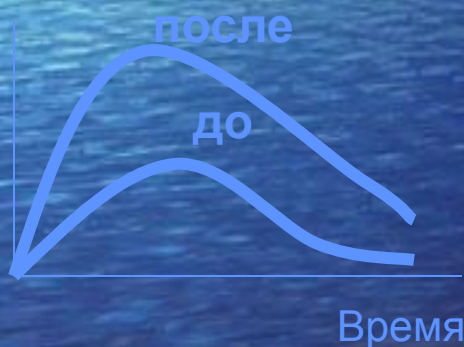
СОК ГРЕЙПФРУТА-
ИНГИБИТОР СУРЗА4

УГНЕТЕНИЕ
БИОТРАНСФОРМАЦИИ
СИЛДЕНАФИЛА

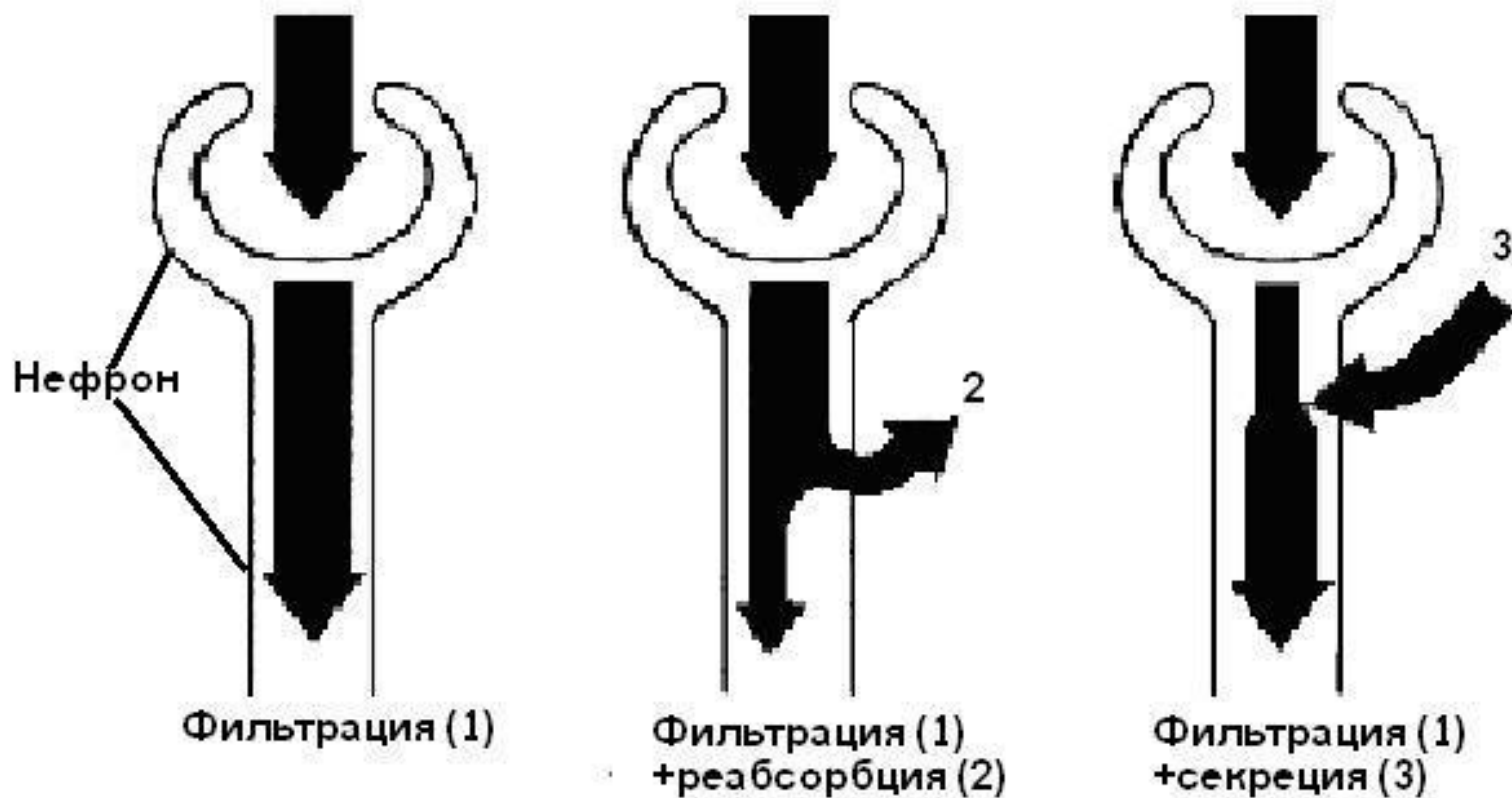
ПОВЫШЕНИЕ
КОНЦЕНТРАЦИИ
СИЛДЕНАФИЛА В ПЛАЗМЕ

ГИПОТОНΙΑ

Концентрация



ЭКСКРЕЦИЯ ЛЕКАРСТВЕННЫХ СРЕДСТВ



ПАРАМЕТРЫ ЭЛИМИНАЦИИ

КЛИРЕНС

(англ. clearance – очищение)

Объем жидких сред организма, освобождающихся от лекарственных средств в результате биотрансформации, выведения с желчью и мочой в единицу времени
(мл/мин·кг массы тела)

ОБЩИЙ, ПЕЧЕНОЧНЫЙ (МЕТАБОЛИЧЕСКИЙ, ЖЕЛЧНЫЙ), ПОЧЕЧНЫЙ КЛИРЕНСЫ

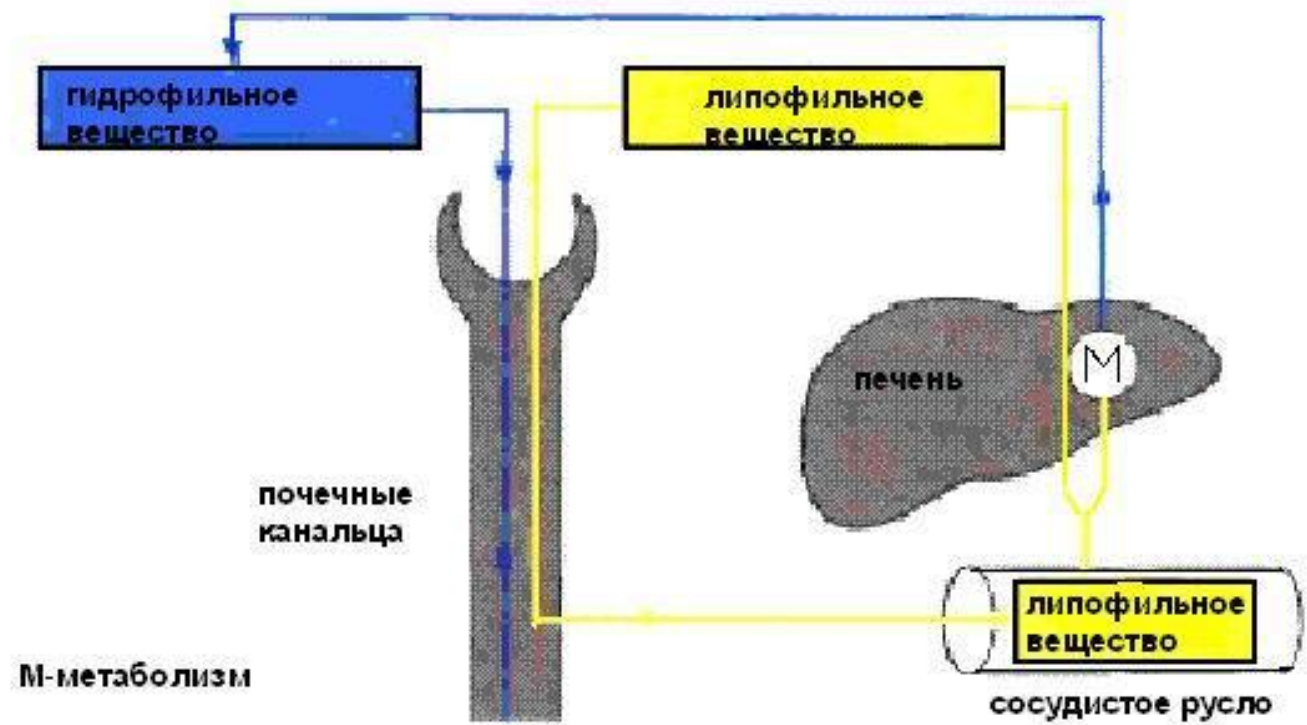
ПАРАМЕТРЫ ЭЛИМИНАЦИИ

КОНСТАНТА СКОРОСТИ ЭЛИМИНАЦИИ

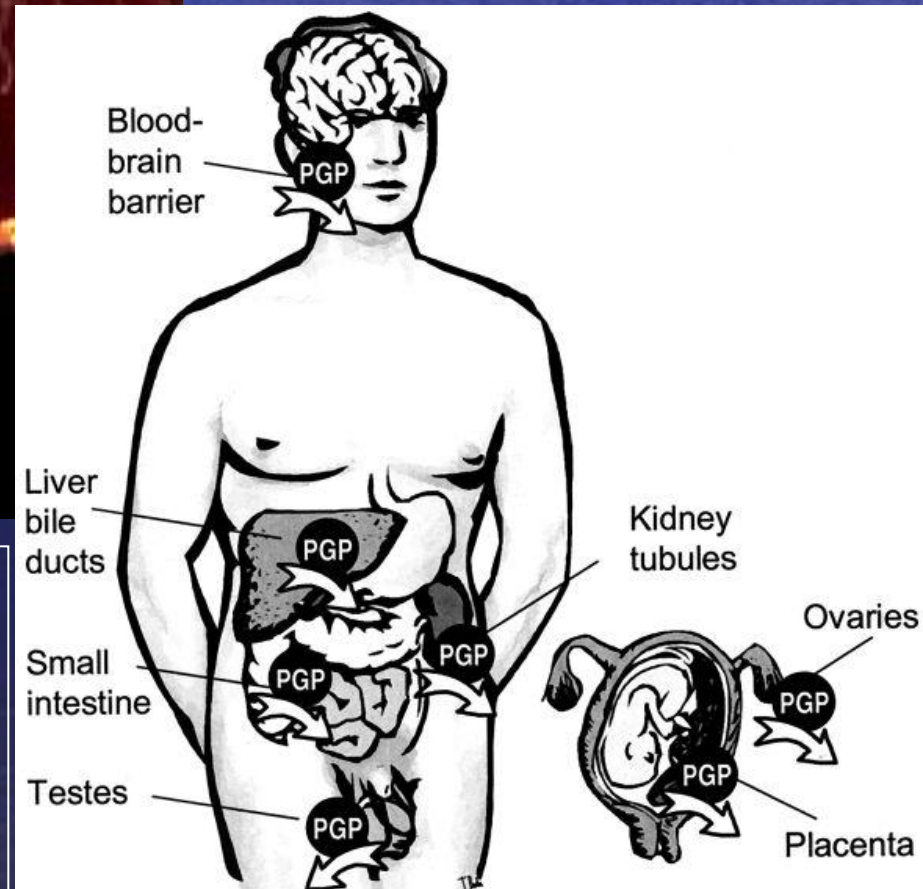
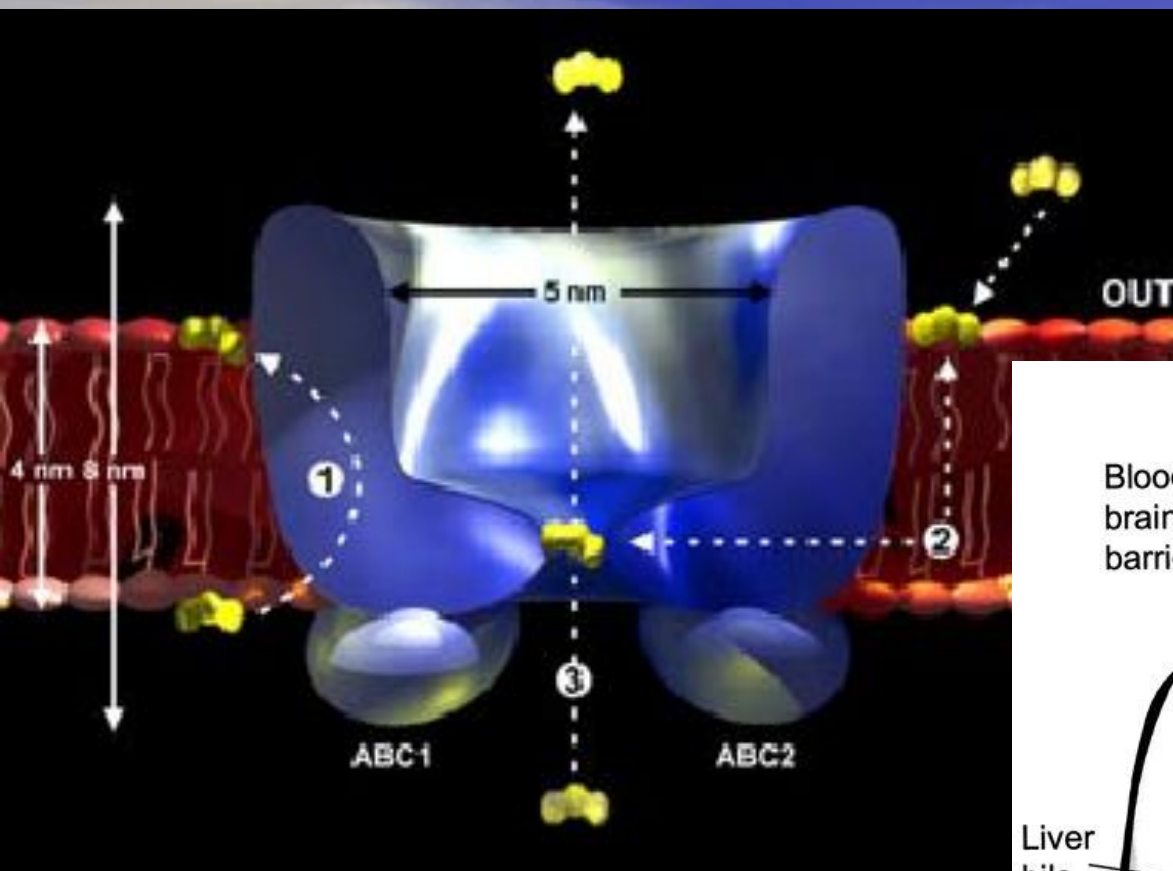
Часть от концентрации ЛС в крови, удаляемая за единицу времени (%)

ПЕРИОД ПОЛУЭЛИМИНАЦИИ

Время, за которое концентрация ЛС в крови снижается наполовину ($T_{1/2}$)



Характеристика гликопротеина-Р

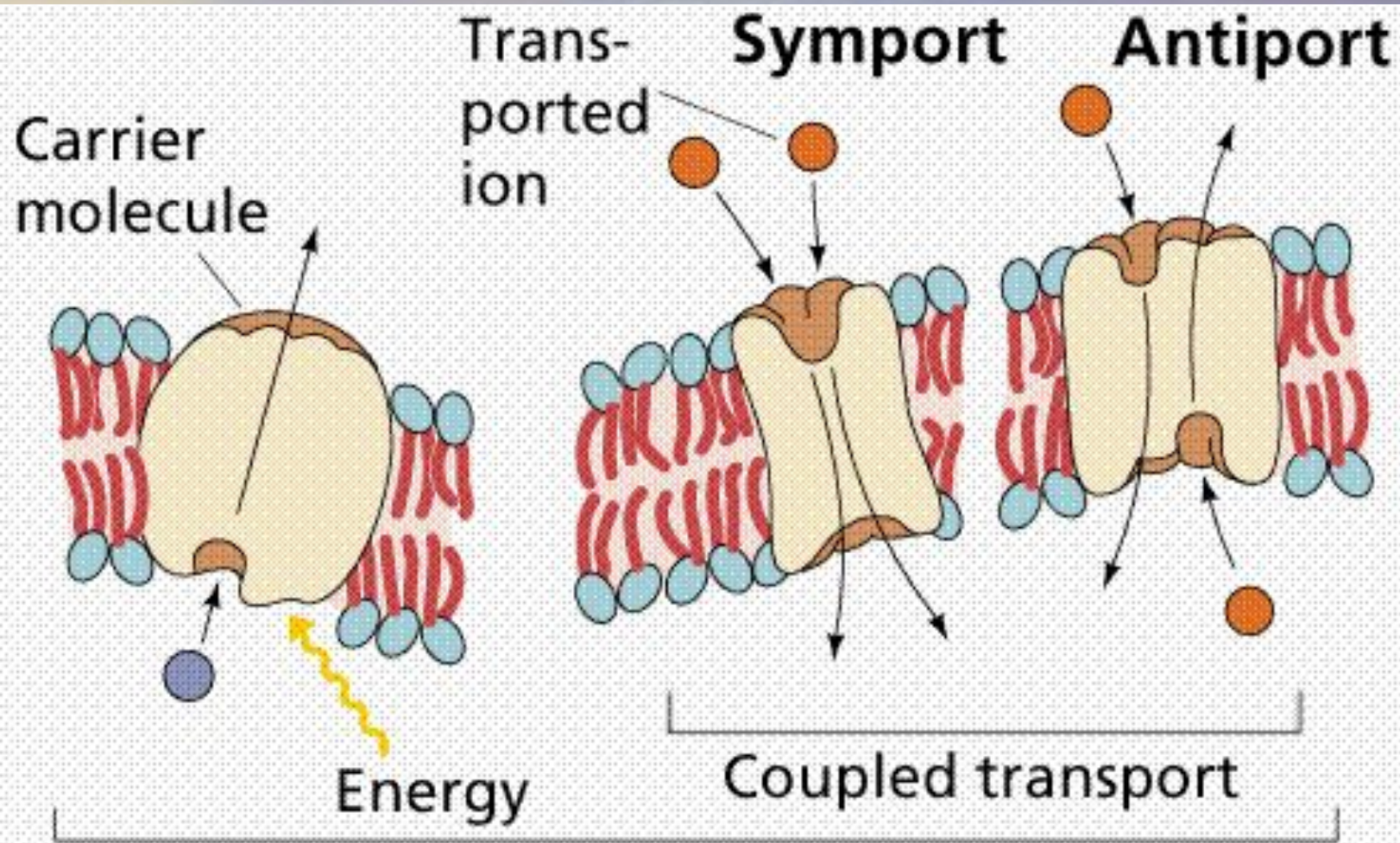


- Энтероциты кишечника
- Гепатоциты
- Эпителий почечных канальцев
- Эндотелий ГЭБ

- **Основные пути выведения лекарственных средств из организма**
- **Путь выведения**
Механизмы выведения
Лекарственные средства
С мочой Клубочковая фильтрация, активная канальцевая секреция
Большинство лекарственных средств в не связанной с белками форме
С жёлчью Активный транспорт, пассивная диффузия, пиноцитоз Дигитоксин, пенициллины, тетрациклины, стрептомицин, хинин, стрихнин, четвертичные аммониевые соединения
Через кишечник Пассивная диффузия, жёлчная секреция без реабсорбции Доксидиклин, ионизированные органические кислоты
Со слюной Пассивная диффузия, активный транспорт
Пенициллины, сульфаниламиды, салицилаты, бензодиазепины, тиамин, этанол
Через лёгкие Пассивная диффузия Средства для ингаляционного наркоза, йодиды, камфора, этанол, эфирные масла
С потом Пассивная диффузия Некоторые сульфаниламиды, тиамин
С молоком Пассивная диффузия, активный транспорт Антикоагулянты, антибиотики тиреостатики литий карбамазепин

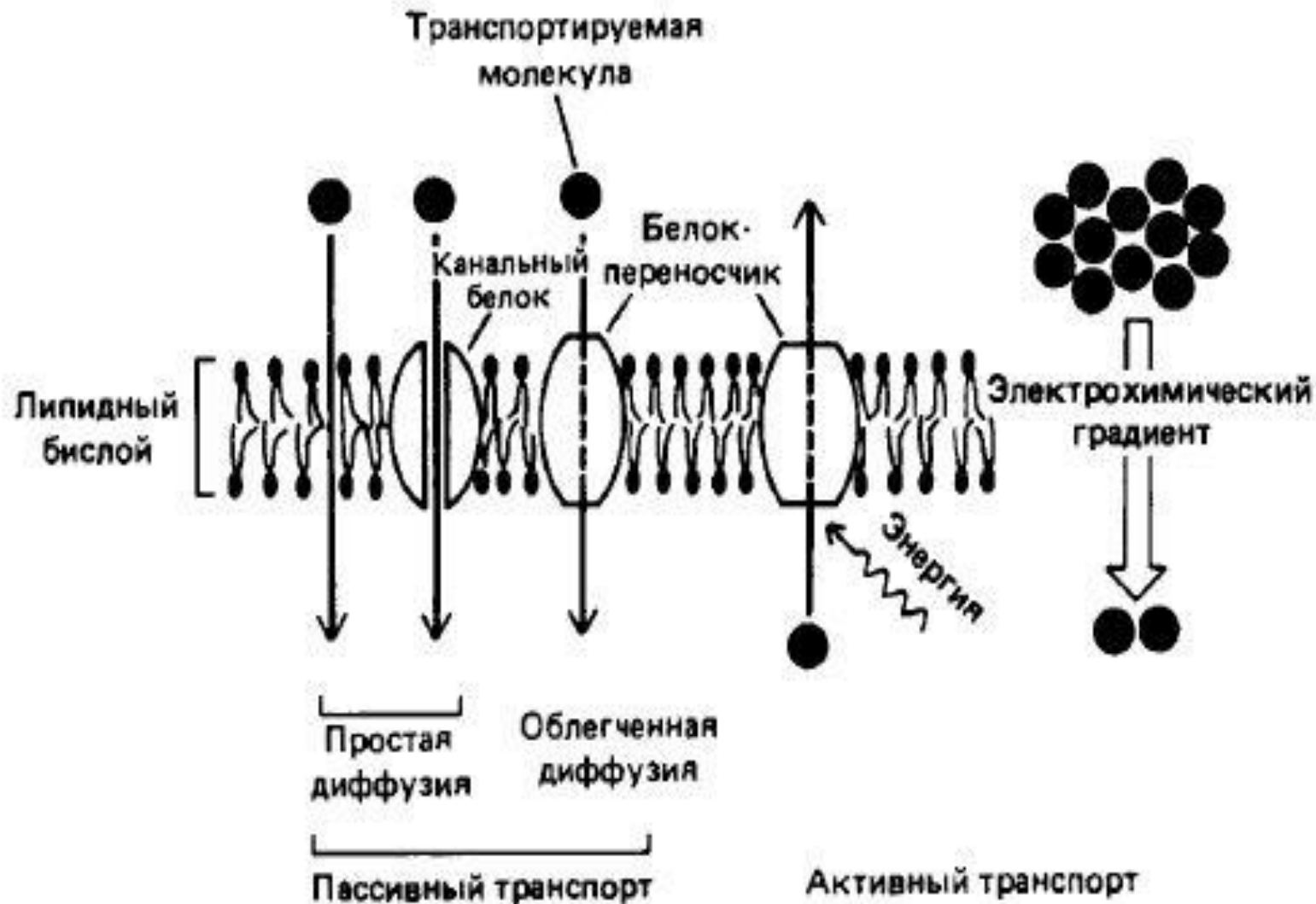
Факторы, влияющие на метаболизм чужеродных соединений.

1. Генетические факторы и внутривидовые различия (возможны генетические дефекты ферментов, их изучением занимается фармакогенетика).
2. Физиологические:
 - возраст и развитие ферментных систем;
 - половые различия;
 - гормональный фон;
 - беременность;
 - питание;
 - патологические состояния, заболевания;
 - длительное применение лекарств.
3. Факторы окружающей среды:
 - стресс;
 - ионизирующая радиация;
 - стимулирование метаболизма чужеродными соединениями;
 - ингибирование метаболизма чужеродными соединениями.

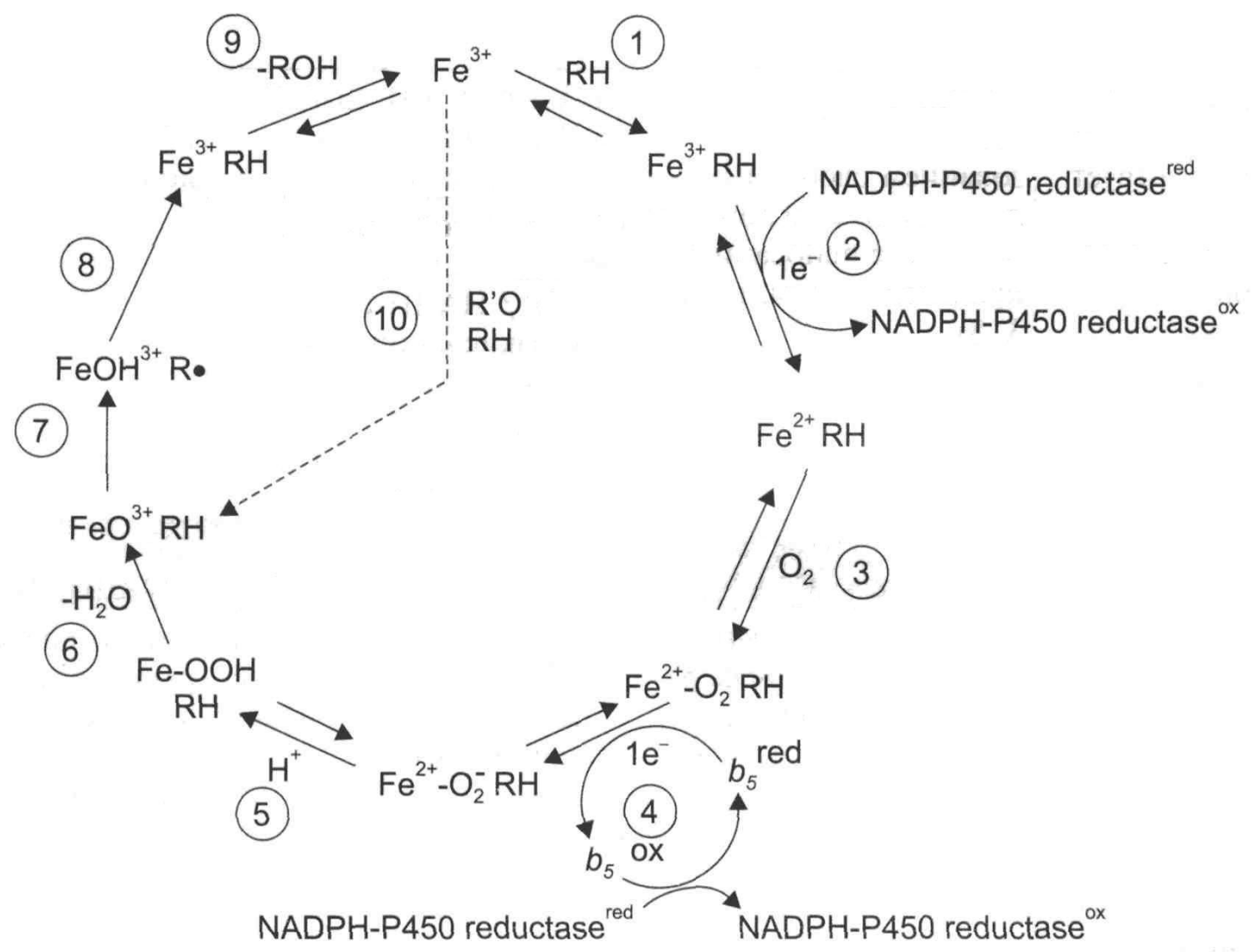


Active transport

Виды транспорта лекарственного средства через биологическую мембрану



Упрощенная схема превращения субстрата при участии P-450



Биологическая мембрана

