
Введение в фармакологию

Фармакокинетика

лекарственных средств



Кафедра общей и клинической фармакологии

Фармакология (греч. *pharmakon* - лекарство, *logos* - наука) - наука о химическом взаимодействии веществ с живыми (биологическими) системами, что выражается в изменении (активации или торможении) естественных реакций в организме.



Место фармакологии среди других медицинских наук

**Клинические
дисциплины**

Фармакология

**Теоретические
дисциплины**

История фармакологии

(когда, кто, что, где...)

до XIX века – «лекарь у постели больного»

6-7 тысяч лет до н.э. и ранее – операции трепанации и др. – мак, конопля и др.

2-3 тысячи лет до н.э. – появляются медицинские системы Древней Индии, Китая, Центральной Америки.

17 век до н.э. - первые систематизированные сведения о лекарствах в папирусе Эберса (Древний Египет)

1-е тысячелетие до н.э. – культ Асклепия – сына Апполона, ученика Хирона, отца Гигиены (Древняя Греция).

460-377 гг. до н.э. – Гиппократ «выводит медицину из храмов» (делает божественное занятие ремеслом).

372-287 до н.э. – Теофраст (Греция) описывает более 300 лекарственных растений.

1 век н.э. – Диоскорид (Греция) составляет "Materia medica" (синоним науки о лекарствах до 19 века).

980-1037 гг. – Ибн-Сина (Авиценна) составляет «Канон врачебного искусства» в 5 томах. Первые аптеки.

1493-1541 гг. – Парацельс (Теофраст Бомбаст фон Гогенгейм, Швейцария) – средства лечения ран.

16-18 вв. – в России сведения о лекарственных растениях записывают в "травниках" и "зелейниках".

1790-1810 г. – Ф.С.Ганеман («миллиграмматикус») – создание методологии фарм. эксперимента (Германия).

XIX-XX вв. – «врачи-экспериментаторы»

Середина 19 в. - начало 20 в. - начало экспериментальной фармакологии - Р. Бухгейм (г.Дерпт, Россия), Н.П. Кравков, И.П.Павлов (ВМА, Россия) + О.Шмидеберг, Г.Мейер, В.Штрауб, К.Шмидт (Германия), А.Кешни, А. Кларк (Великобритания), Д.Бове (Франция), К. Гейманс (Бельгия), О.Леви (Австрия) и др.

XX-XI вв. - производители (фарм. фирмы),

ОЛ, НИИ, вузы, лаборатории

Драг-дизайн, ICH - GLP, GCP.

**Регуляция и контроль:
государство и потребители**

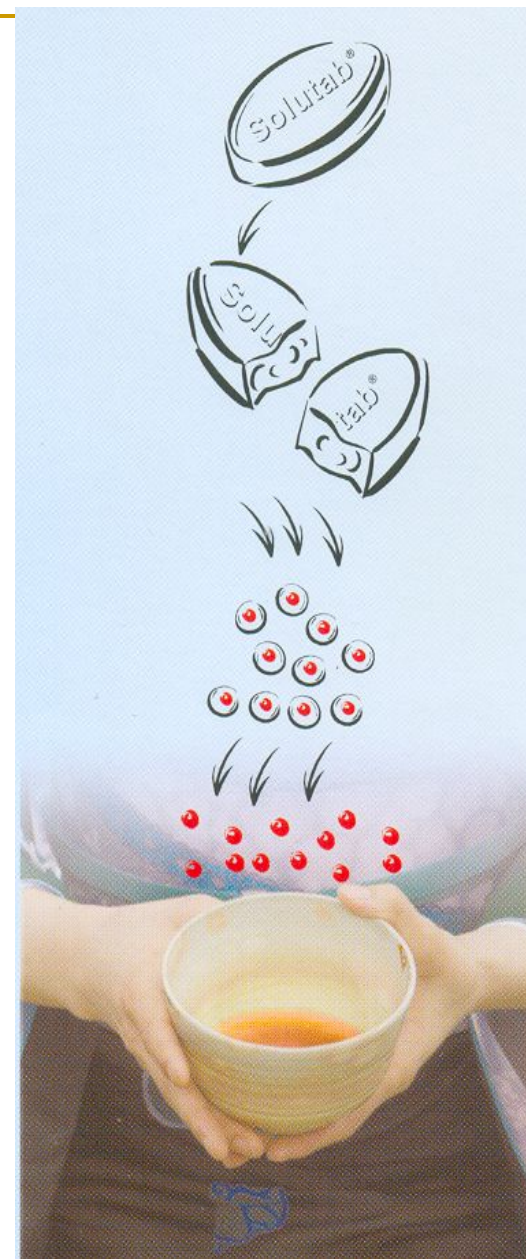


ЗАДАЧИ ФАРМАКОЛОГИИ

- поиск новых лекарственных веществ,
- изучение механизма действия и влияния лекарств на органы и системы организма,
- установление показаний и противопоказаний к назначению лекарств,
- изучение побочных и токсических реакций лекарственных веществ,
- разработка рационального дозирования лекарств.



Медицинская фармакология изучает вещества, которые используются для лечения, профилактики или диагностики болезней. Такие вещества называются *лекарственными веществами* (*лекарственными средствами* или *лекарствами*).



- **Фармация (= лекарствоведение) -** отрасль научных знаний и практической деятельности, посвященная изысканию, изготовлению, стандартизации, оценке качества, хранению и отпуску лекарственных средств, а также организации лекарственного обеспечения.



- **Лекарственный препарат** – лекарственное вещество, находящееся в той или иной лекарственной форме (твердой, жидкой, мягкой, аэрозольной).
- **Каждое лекарство имеет**
 - ✓ **химическое название** (длинное и неудобное для запоминания),
 - ✓ **непатентованное или международное название** ("*generic*" name, более короткое и удобное для запоминания, всегда присутствующее на упаковке),
 - ✓ **торговое название** ("*brand*" или "*trade*" name) – запатентованное фирмой-изготовителем лекарственного препарата.



- **Дженерики** - это препараты, выпущенные другими фармацевтическими компаниями после истечения срока действия патента на оригинальное лекарство и, соответственно, не имеющим оригинального патентованного названия этой компании.
- **Дженерики** выпускаются под *международным или торговым* (но не тем, первым, оригинальным!) названием.
- Рациональная основа понимания термина «**дженерик**» — утверждение, что лишь оригинальное вещество, которое впервые было разработано и запатентовано той или иной фирмой, обладает в полной мере лечебными качествами, присущими данному лекарственному веществу.



Методы исследования - «инструменты» фармакологии

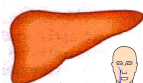
1. **Функциональные**
(«Физиологические»)



2. **Структурные**
(«Морфологические»)

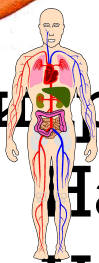


На уровне молекул - химические



На уровне клеток - гисто-,

микробиологические



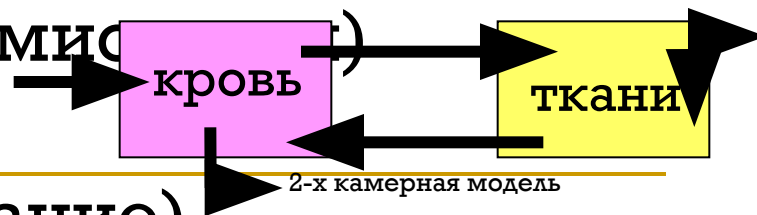
На уровне органов и систем - анатомические

На уровне популяции - эпидемиологические

(фармакоэпидемиологические)

3. **Математические**

(статистика и моделирование)



2-х камерная модель

Качества «идеального» препарата



1. Эффективность:

- улучшает качество жизни;
- увеличивает продолжительность жизни.

2. Безопасность.

3. Доступность широким слоям населения.

4. Удобство при хранении и

Этапы создания успешного лекарственного препарата

1 (2). **Анализ рынка** - выявление неудовлетворенной потребности у «OL» (ведущих авторитетных специалистов).

2 (1). **Скрининг патентов** (патентные «бреши», научно-промышленный шпионаж и др.)

3. **Драг-дизайн** и опытное производство ~~это уже~~
товар

Юридический
медицинский

← Самые долгие (>7 лет) и дорогие этапы.

4. **Доклинические исследования.**

5. **Клинические исследования.**

6. **Регистрация, патентная защита** (обычно – на 20 лет).

7. **Launch (Ланч)** – пром. производство и **вывод на рынок**

ФАЗЫ КЛИНИЧЕСКОГО ИССЛЕДОВАНИЯ

Phase I studies – Исследования I фазы

Первая стадия проверки нового лекарственного препарата на людях обычно проводится на 10-30 здоровых добровольцах (без группы сравнения).

Phase II studies – Исследования II фазы

Вторая стадия обычно проводится на 30-300 пациентах с «монопатологией», т.е. только с тем заболеванием, по которому предполагается использовать лекарственный препарат.

Обычно это randomised controlled trials – рандомизированные контролируемые испытания лекарственного препарата в сравнении с «плацебо» (если это возможно), или с «эталонным» препаратом.

ФАЗЫ КЛИНИЧЕСКОГО ИССЛЕДОВАНИЯ

Phase III studies – Исследования III фазы

третья стадия обычно проводится на несколько тысячах «реальных» пациентов (разного возраста, пола, национальности и т.д.) с сочетанием различных заболеваний. При этом изучаются все аспекты лечения. Исследования III фазы обычно бывают «многоцентровыми». Их организуют в нескольких странах «CRO» (договорные исследовательские организации).

Phase IV studies – Исследования IV фазы

Это пострегистрационные (маркетинговые) исследования, которые обычно являются формой рекламы с целью привлечения внимания конкретных врачей к новому лекарственному препарату. Они чаще имеют ограниченную научную ценность (кроме оценки безопасности, и новых показаний).

- Лекарственные вещества, разрешённые к применению в каждой стране заносятся в национальную **фармакопею**.
- **Фармакопея** (греч. *pharmakon* - лекарство, *poieo* - делать, готовить) - сборник стандартов и положений, нормирующих качество лекарственных средств.



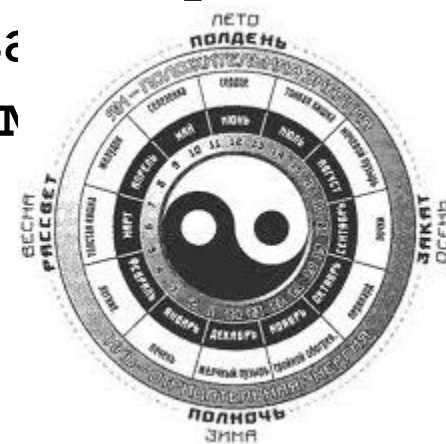
Разделы фармакологии

- **общая фармакология**, изучающая общие принципы действия и применения лекарственных веществ
- **частная фармакология**, изучающая свойства и использование конкретных лекарств, опираясь на закономерности общей фармакологии, к которым относят законы фармакокинетики и фармакодинамики с учётом влияния разнообразных внутренних факторов.



Разделы фармакологии

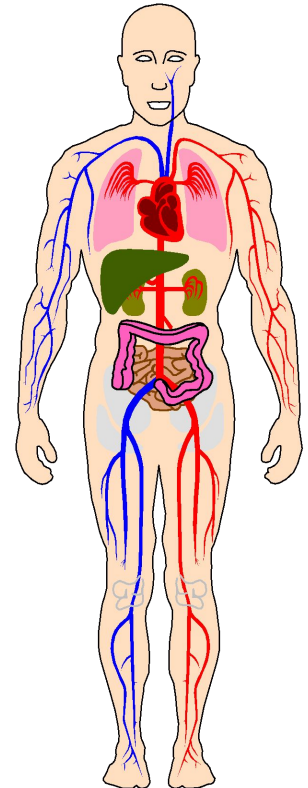
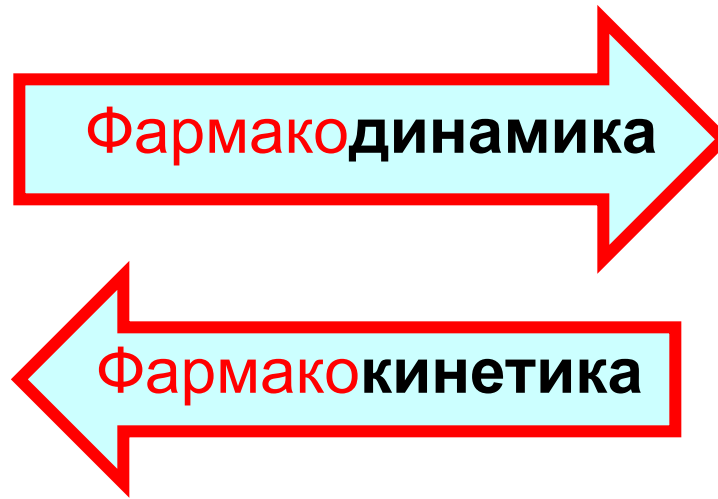
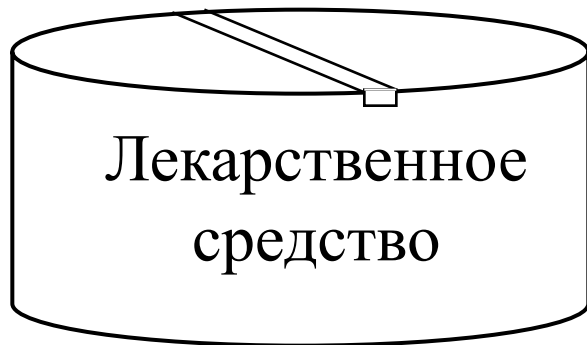
- **педиатрическая фармакология**, изучающая действие лекарств на детский организм,
- **гериатрическая фармакология**, изучающая действие лекарств на старческий организм,
- **патофармакология**, изучающая действие лекарств на фоне различных болезней,
- **фармакогенетика**, изучающая влияние генетических факторов на действие лекарств,
- **хронофармакология**, изучающая зависимость действия лекарств от суточных ритмов (времени суток).



Основные разделы общей фармакологии

✓ Фармакокинетика

✓ Фармакодинамика



Фармакокинетика - это один из основных разделов фармакологии, изучающий движение лекарств в живом организме, количественно характеризуя всасывание, распределение, биотрансформацию и выведение лекарственных средств из организма.

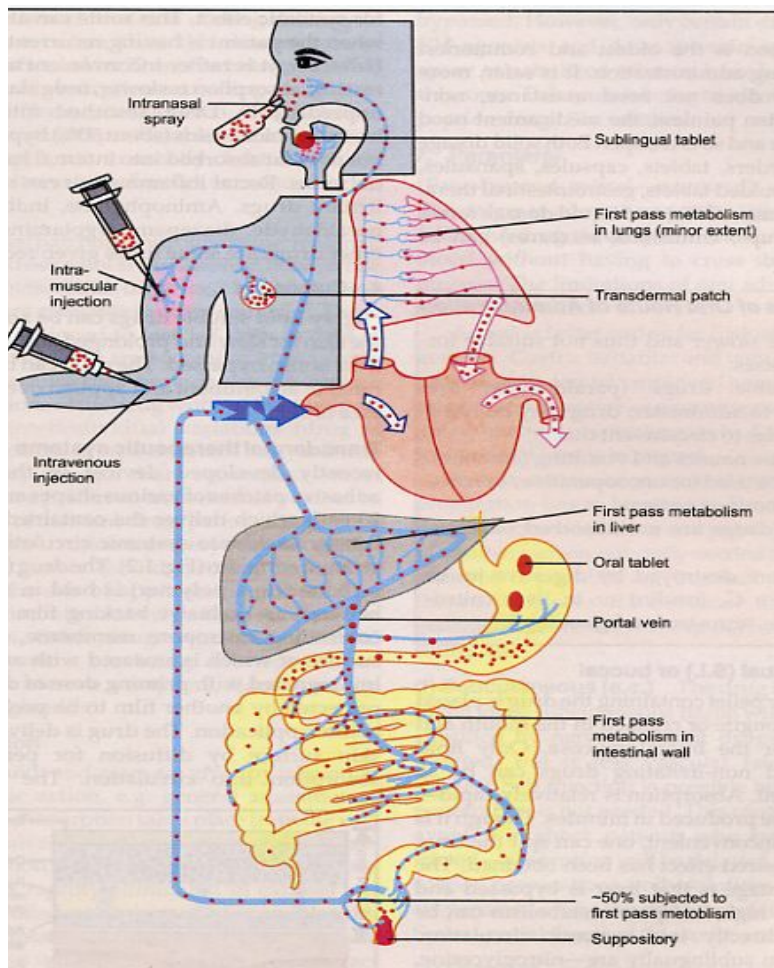
«Судьба лекарства в организме» - это то, что организм делает с лекарством.

Детерминанты выбора способа введения лекарственного средства в организм

- **Состояние больного** (ургентные состояния требуют введения быстродействующих веществ)
- **Свойства лекарства** (растворимость, скорость развития эффекта, продолжительность действия и др.)
- **Профессиональная подготовка и интуиция врача**



Возможные пути введения лекарств в организм



Энтеральные

- оральные или внутрь,
- сублингвальный,
- ректальный,
- в любой отдел кишечной трубки с помощью зондов или фистул.

Парентеральные

- внутрисосудистые,
- внутримышечный,
- подкожный,
- аппликационный,
- ингаляционный.

Пероральный путь введения лекарственных средств



Преимущества:

- Простота и удобство
- Естественность
- Относительная безопасность
- Не требует стерильности и присутствия медперсонала

Недостатки:

- Медленное наступление эффекта
- Низкая биодоступность
- Невозможность использования при рвоте или коме
- Индивидуальные различия в скорости и полноте всасывания
- Влияние пищи и других веществ на всасывание
- Невозможность использования лекарств, не всасывающихся в ЖКТ или разрушающихся в нем.

Сублингвальный путь введения лекарственных средств

Преимущества:

- Лекарственное средство не подвергается действию желудочного сока
- Не проходит через печень

Недостатки:

- Невозможность применения лекарств с неприятным вкусом и раздражающих слизистую оболочку



Ректальный путь введения лекарственных средств

Преимущества:

- Лекарственное вещество не подвергается воздействию пищеварительных соков
- Не раздражает слизистую желудка
- Лекарственное вещество минует печ
- Можно использовать при рвоте и бессознательном состоянии



Недостатки:

- Неудобства при введении лекарственного вещества
- Индивидуальные различия в скорости и полноте всасывания

Подкожный путь введения лекарственных средств

Преимущества:

- Более высокая скорость поступления в кровоток
- Можно вводить вещества белковой и пептидной природы
- Возможно создание депо препарата для длительного лечебного воздействия



Недостатки:

- Болезненность инъекций
- Необходимость соблюдения стерильности
- Нельзя вводить вещества с раздражающим действием
- Невозможность использования при шоковых состояниях

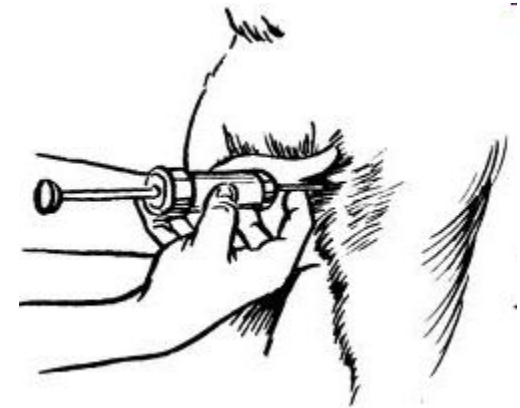
Внутримышечный путь введения лекарственных средств

Преимущества:

- Лекарство быстро попадает в кровоток
- Инъекция менее болезненна
- Возможно использование веществ с небольшим раздражающим действием

Недостатки:

- Опасность повреждения нервных стволов и крупных сосудов
- Необходимость стерильности



Внутривенный путь введения лекарственных средств:

Преимущества:

- Непосредственное поступления лекарственного вещества в кровь
- Максимальная скорость наступления эффекта

Недостатки:

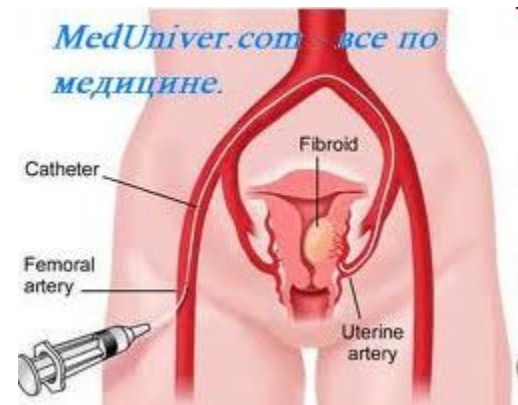
- Относительная сложность процедуры
- Необходимость стерильности
- Нельзя вводить масляные растворы, суспензии



Внутриартериальный путь введения лекарственных средств

Недостатки:

- Возможность развития тромбозов
- Сложность техники
- Некроз тканей



Ингаляционный путь введения лекарственных средств

Преимущества:

- Быстрое развитие эффекта
- Возможность точного дозирования
- Отсутствие пресистемной элиминации

Недостатки:

- Потребность в сложных технических устройствах
- Пожароопасность (кислород)



Аппликационный путь введения лекарственных средств

Преимущества:

- Отсутствие пресистемной элиминации
- Пролонгированный эффект

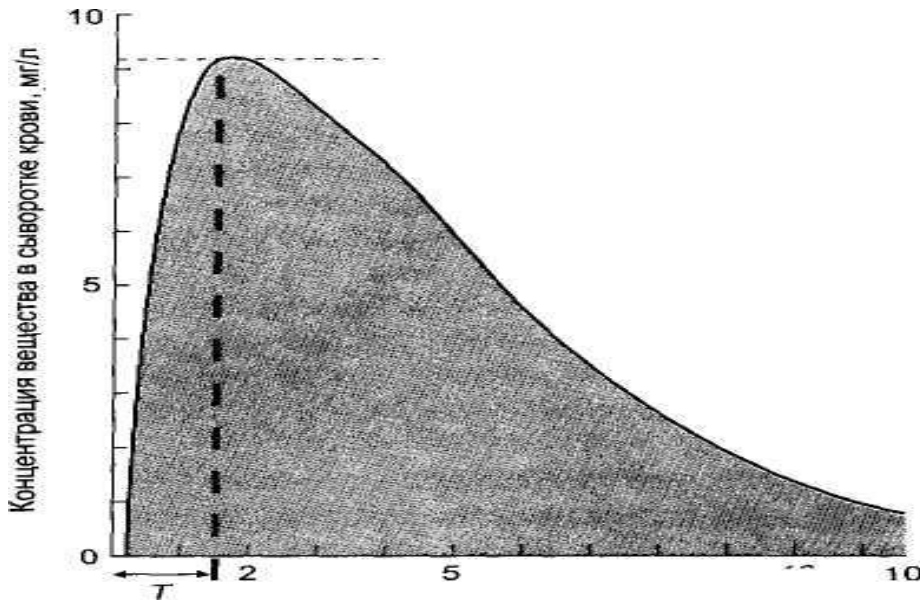


Недостатки:

- Возможность развития дерматита

- **Биодоступность** (англ. *bioavailability*) — клинико-фармакологические термин, обозначающий часть лекарственного препарата, достигающую системного кровотока. Выражается в процентах.
- При внутривенном введении **биодоступность** препарата равна 100 %. При введении лекарства другими путями величина биодоступности меньше из-за неполного всасывания препарата и метаболизма при первом прохождении печени. В небольшой степени метаболизм происходит также в кишечнике и лёгких. Это так называемый **эффект первого прохождения** (*first-pass effect*) или **пресистемный метаболизм**. Его интенсивность зависит от скорости кровотока в печени.
- Упрощённо **биодоступность** (F) можно определить, как **отношение концентрации вещества в крови после назначения внутрь к концентрации вещества в крови после внутривенного назначения**.

Биодоступность



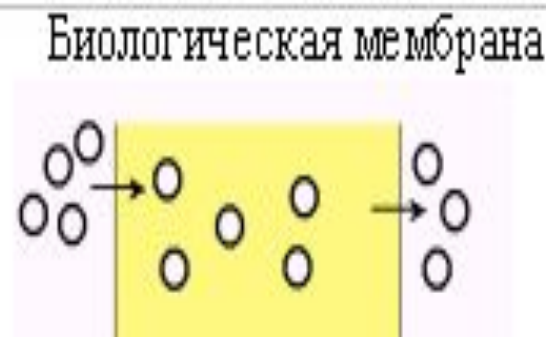
Для суждения о биодоступности измеряется площадь под концентрационной кривой за определенный интервал времени (Area under curve – AUC)

Определение биодоступности вещества при его энтеральном введении (по Кэлент и соавт.).

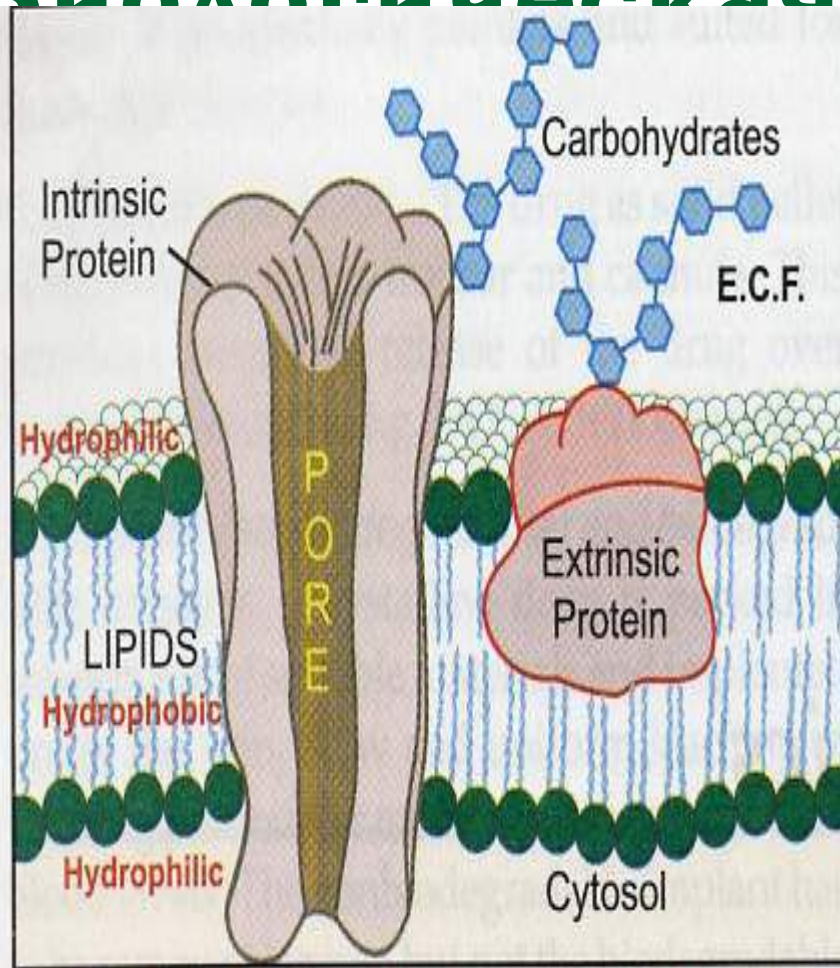
T - время, необходимое для накопления максимальной концентрации вещества.

Абсорбция

Всасывание (абсорбция – от лат. *absorbeo* – всасываю) – процесс поступления лекарственного вещества из места введения в кровеносную и/или лимфатическую систему через биологические мембраны.



Биологическая мембрана

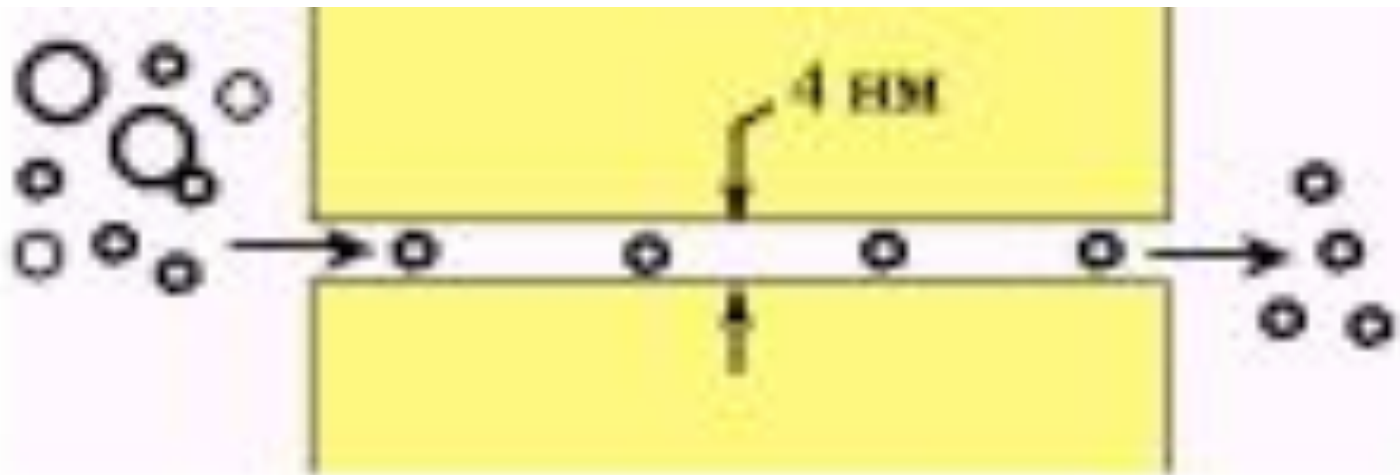


Мембрана

представлена бислоем
ЛИПИДОВ
(фосфолипидов),
пронизанных
белками. Фосфолипид
имеет 2 гидрофобных
«хвостика»,
обращенных внутрь, и
гидрофильную
«головку»

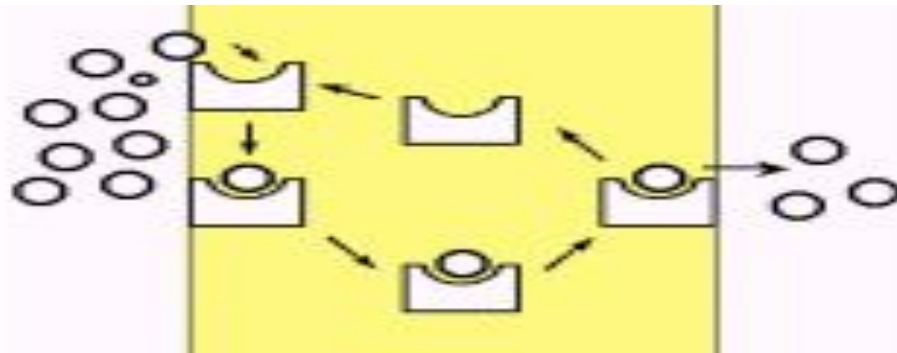
Механизмы абсорбции лекарств в организме

Фильтрация - проникновение лекарственных веществ через водные поры и через **МЕЖКЛЕТОЧНЫЕ ПРОМЕЖУТКИ (2 нм)** в стенке кровеносных сосудов и в мембранах клеток.



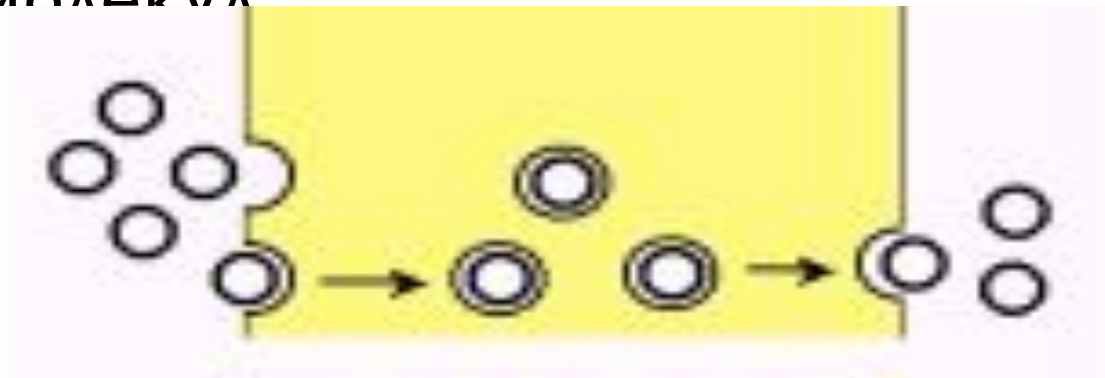
Механизмы абсорбции лекарств в организме

- **Активный транспорт** - участие транспортных систем клеточных мембран, которые связываются с молекулами веществ и переносят их через мембрану. Транспортные системы могут иметь избирательность к определенным молекулам, а два или несколько веществ могут конкурировать при всасывании за один транспортный механизм. Активный транспорт **требует затраты энергии АТФ**. Движение молекул веществ (гидрофильные полярные молекулы, некоторые неорганические ионы, сахара, аминокислоты, железо, витамины) через мембраны осуществляется **против градиента концентрации**. Лекарственные вещества могут активно транспортироваться в том случае, если и субстратами.



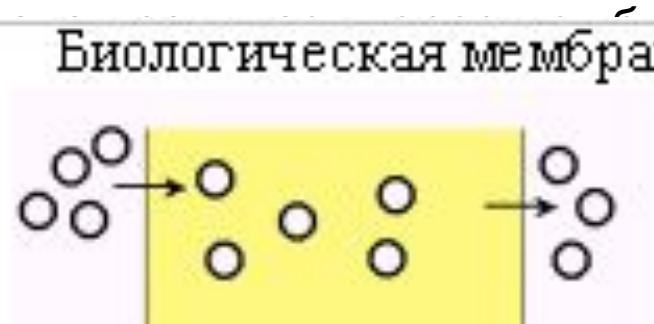
Механизмы абсорбции лекарств в организме

Пиноцитоз (от греч. *pinō* – пью). Частицы веществ, содержащие крупные молекулы или агрегаты молекул, соприкасаются с наружной поверхностью мембраны, затем окружаются ею с образованием пузырька, погружающегося внутрь клетки. Путем пиноцитоза осуществляется транспорт в клетку макромолекул.



Механизмы абсорбции лекарств в организме

- **Пассивная диффузия** – это проникновение лекарственного вещества прямо через мембраны клеток по градиенту концентрации путем растворения в липидах мембран. Это наиболее значимый механизм, так как для большинства лекарств характерна существенно большая растворимость в липидах, чем в воде. Таким образом, для осуществления всасывания по второму пути пассивной диффузии лекарство должно быть липофильно, то есть должно быть мало ионизировано, недиссоциировано. Если лекарственное вещество при значениях рН, свойственных средам организма, находится главным образом в неионизированном виде (то есть в липофильной форме), оно лучше растворимо в липидах, чем в воде и хорошо проникает через биологические мембраны. И наоборот, если вещество ионизировано, оно не проникает в клетки.



Константа ионизации или рКа.

- Скорость и степень всасывания лекарств зависят от того, является ли вещество преимущественно водорастворимым (ионизированным, диссоциированным) или жирорастворимым (неионизированным), а это во многом определяется тем, является ли лекарство слабой кислотой или слабым основанием. От этой принадлежности зависит и такая величина как константа ионизации или рКа.
- рКа соответствует уровню рН среды, при котором диссоциирует 50% молекул вещества, то есть половина молекул вещества находится в ионизированном состоянии.
- рКа определяет степень диссоциации лекарственного вещества в зависимости от рН среды внутри организма.
- рКа имеет значение не только для всасывания лекарства в кровь из желудочно-кишечного тракта, но и для его проникновения через любые мембранные барьеры в организме, например, при всасывании вещества из первичной мочи (реабсорбция) в почечных канальцах.

Степень диссоциации (ионизации) лекарственного вещества

Степень диссоциации (ионизации) определяется согласно формуле Хендерсона-Хассельбаха:

а) **ДЛЯ СЛАБЫХ КИСЛОТ:**

неионизированная форма

$$\lg \frac{\text{ионизированная форма}}{\text{неионизированная форма}} = \text{pKa} - \text{pH};$$

ионизированная форма

б) **ДЛЯ СЛАБЫХ ОСНОВАНИЙ:**

ионизированная форма

$$\lg \frac{\text{ионизированная форма}}{\text{неионизированная форма}} = \text{pKa} - \text{pH}.$$

неионизированная форма

Зная pH среды и pKa лекарственного вещества можно, вычислив логарифм, определить степень ионизации лекарства, а значит, степень его абсорбции, например, из желудочно-кишечного тракта или канальцами почек.

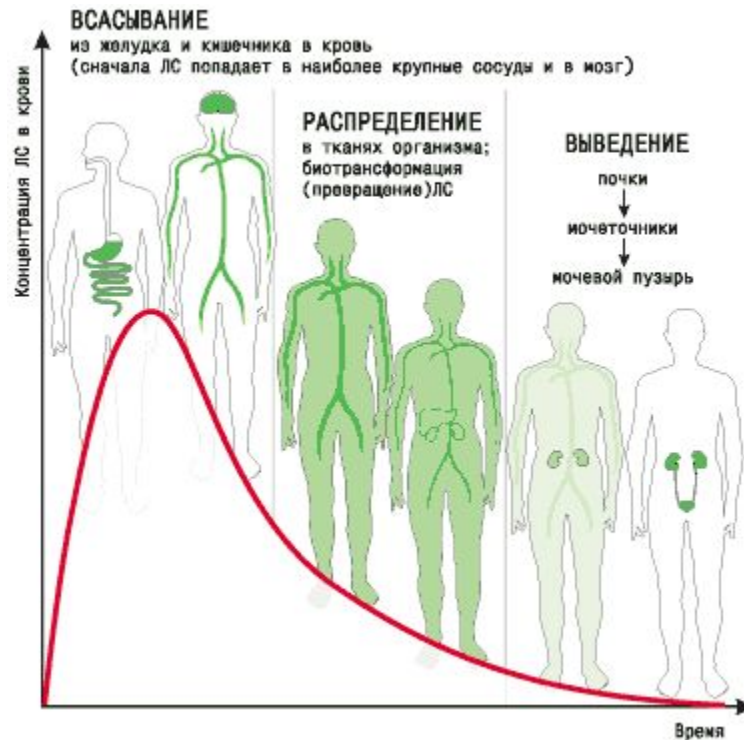
Например, фенобарбитал будет хорошо реабсорбироваться, то есть всасывается и не выводится почками (pKa = 7,4; pH мочи = 6,4; pKa - pH = 7,4 - 6,4 = 1,0; $\text{antilog } 1 = 10$. Последнее означает, что в просвете почечных канальцев в этих условиях на десять неионизированных молекул будет приходится лишь одна ионизированная молекула фенобарбитала).

Факторы, влияющие на скорость пассивной диффузии

- Поверхность всасывания (большинство лекарственных веществ всасывается в проксимальных отделах тонкой кишки)
- Кровоток в месте всасывания (в тонком кишечнике он выше, чем в желудке)
- Время контакта лекарственного вещества с всасывательной поверхностью (при ослабленной перистальтике кишечника всасывание лекарственного вещества выше)
- Степень растворимости лекарственного вещества в липидах
- Степень ионизации лекарственного вещества
- Градиент концентрации
- Толщина мембраны



Распределение - это переход лекарств из кровотока в органы и ткани организма



Факторы, влияющие на характер распределения лекарственных

веществ

- *Растворимость ЛС в воде и липидах.* Попав в кровеносное русло, лекарственное вещество током крови разносится по всему организму. Затем по кровеносным капиллярам посредством пассивной диффузии или фильтрации оно проникает в межклеточную жидкость, окружающую капилляры. Из нее липофильные вещества легко проникают в близлежащие клетки путем диффузии, а гидрофильные – только с помощью механизмов активного транспорта.
- *Степень связывания ЛС с белками.* Для многих препаратов часть лекарственного вещества взаимодействует с белками плазмы (в основном, альбуминами). Образовавшиеся комплексы «лекарство-белок» постоянно распадаются, а освободившееся лекарственное вещество оказывает присущее ему фармакологическое действие.

Факторы, влияющие на характер распределения лекарственных веществ

■ Особенности регионарного кровотока.

Лекарственные средства в первую очередь достигают хорошо кровоснабжаемых органов (сердце, легкие, почки, печень)

- *Наличие биологических барьеров, встречающихся на пути распространения лекарственных средств:* плазматические мембраны, стенки капилляров (гистогематический барьер), ГЭБ, плацентарный барьер

Кажущийся объем

распределения

V_d отражает предположительный объем жидкости, в котором распределяется вещество (условно принимается, что концентрация вещества в плазме и других жидких средах организма одинакова).

$$V_d = D : C,$$

где D – количество введенного вещества в мг

C – концентрация вещества в плазме (мг/л)

V_d дает представление о фракции вещества, находящегося в плазме крови. Для липофильных жидкостей, легко проникающих через тканевые барьеры и имеющих широкое распространение (в плазме, интерстициальной жидкости, внутриклеточной жидкости) характерны высокие значения V_d . Если вещество в основном циркулирует в крови, V_d имеет низкие значения. V_d имеет важное значение для рационального дозирования лекарств, а также для определения скорости элиминации и периода полужизни вещества.

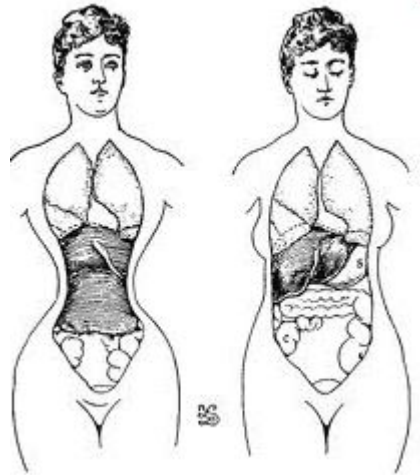
Химические превращения лекарственных веществ в

организме

Под **биотрансформацией** (или превращением, или метаболизмом) понимают комплекс физико-химических и биохимических превращений лекарственных веществ, способствующих их переводу в более простые, **ионизированные**, более **полярные** и, следовательно, **водорастворимые** компоненты (метаболиты), которые **легче выводятся** из организма.

Химические превращения лекарственных веществ в организме

Биотрансформация введенных
лекарств **происходит** преимущественно
в **печени**, но может в **почках, стенке**
кишечника, легких, мышцах и других
органах.



Виды

биотрансформации

- **Метаболическая трансформация**

(реакции I фазы, несинтетические реакции метаболизма) - это превращение лекарственных веществ за счет окисления, восстановления, гидролиза и т.д.



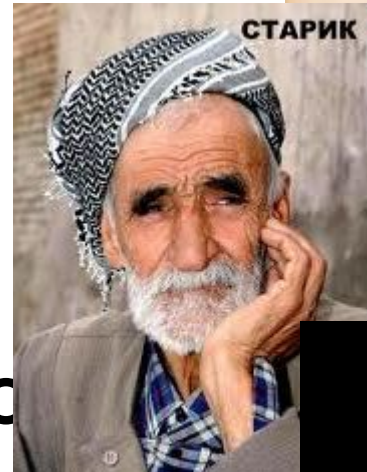
Синтетические реакции биотрансформации

Конъюгация (реакции II фазы, синтетические реакции метаболизма). В основе синтетических реакций лежит образование парных эфиров лекарственных средств с глюкуроновой, серной, уксусной кислотами, а также с глицином и глутатионом, что помогает созданию высокополярных соединений, хорошо растворимых в воде, мало растворимых в липидах, плохо проникающих в ткани и в большинстве случаев фармакологически неактивных. Естественно, что эти метаболиты хорошо выводятся из организма.

Таким образом, синтетические реакции ведут к образованию, синтезу нового метаболита и осуществляются с помощью реакций конъюгации, ацетилирования, метилирования и пр.

Факторы, влияющие на биотрансформацию

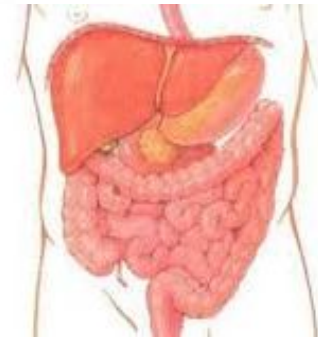
- Возраст
- Пол
- Генетические факторы
- Питание
- Вредные привычки
- Заболевания печени



Пути выведения лекарственных

ТВ

- Почки
- Печень
- Кишечник
- Легкие
- Кожа
- Молоко
- Слюнные, сальные, потовые железы

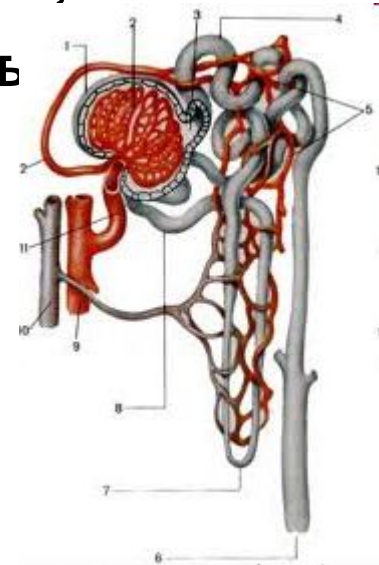


Выведение лекарственных веществ

Выведение лекарств почками определяется 3 процессами,

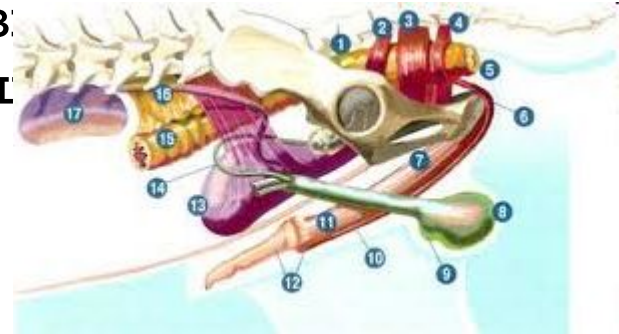
осуществляемыми в нефроне:

- пассивной клубочковой **ФИЛЬТРАЦИЕЙ**;
- пассивной диффузией через канальцы **РЕАБСОРБЦИЕЙ**;
- активной канальцевой **СЕКРЕЦИЕЙ**.



Выведение лекарственных веществ

Лекарственные вещества, в основном липофильные неполярные соединения, могут путем простой диффузии подвергаться **реабсорбции** (обратному всасыванию) в почечных канальцах. Полярные соединения плохо реабсорбируются в почечных канальцах. В связи с этим для выведения слабых кислот и оснований важное значение имеет **pH мочи**. Так, при щелочной реакции мочи повышается выведение кислых соединений, а при кислой – выведение оснований. Это обусловлено тем, что в указанных условиях соединения ионизируются и не реабсорбируются из почечных каналов.



Элиминация лекарственных веществ

Элиминация (удаление)

лекарственных веществ обеспечивается экскрецией и биотрансформацией. Для количественной характеристики процесса элиминации используются ряд параметров: **константа скорости элиминации, период полужизни и общий клиренс**

Параметры для количественной характеристики процесса

Элиминации

Константа скорости элиминации отражает скорость удаления вещества из организма:

$$K_{elim} = 0,693 : T_{1/2}$$

- **«Период полужизни»** отражает время, необходимое для снижения концентрации вещества в плазме крови на 50%:

$$T_{1/2} = 0,693 * V_d : CL$$

- **Клиренс** отражает скорость очищения плазмы крови от вещества (выражается а объеме в единицу времени, при необходимости с учетом массы тела или его поверхности: мл/мин, мл/кг/мин, л/м²/час и т.д.). Выделяют общий, почечный и печеночный клиренс.

$$CL = \frac{\text{скорость элиминации вещества}}{\text{концентрация вещества в плазме крови}}$$