

ОБЩАЯ ФАРМАКОЛОГИЯ ФАРМАКОКИНЕТИКА

Кафедра фармакологии с
клинической фармакологией

ФАРМАКОКИНЕТИКА – раздел фармакологии, изучающий с качественной и количественной стороны совокупность всех процессов прохождения и превращения лекарственного средства в организме.

ФАРМАКОКИНЕТИКА – это то, что организм делает с лекарством.

ФАРМАКОКИНЕТИЧЕСКИЕ ПРОЦЕССЫ:

1. Высвобождение из лекарственной формы
2. Всасывание
3. Распределение
4. Метаболизм
5. Экскреция

Пути введения ЛС

Энтеральные:

- внутрь (per os)
- сублингвально
- ректально
- через зонд

Парентеральные:

- под кожу
- внутримышечно
- внутривенно
- внутриартериально
- внутрисердечно
- внутрикостно
- субарахноидально
- ингаляционно
- накожно
- трансдермально
- интраназально
- в глаза, в уши

Преимущества и недостатки перорального применения ЛС

Преимущества

- Удобство применения
- Возможность самостоятельного применения препарата пациентом
- Возможность длительной терапии

Недостатки

- Медленное развитие терапевтического эффекта
- Индивидуальная вариабельность терапевтических эффектов
- Возможность раздражения слизистой ЖКТ

Сублингвальный путь введения

- Быстрое поступление в системный кровоток, минуя печень
- Быстрое развитие терапевтического эффекта

Ограничения

- Не все ЛВ всасываются в полости рта
- Любые воспалительные процессы в полости рта
- ЛС могут сами индуцировать развитие воспалительного поражения слизистой полости рта

Преимущества и недостатки внутримышечного применения ЛС

Преимущества	Недостатки
<ul style="list-style-type: none">• Быстрое развитие терапевтического эффекта• Применение препаратов, разрушающихся при других путях введения	<ul style="list-style-type: none">• Болезненность• Необходимость участия квалифицированного медицинского персонала• Возможность развития осложнений инъекций• Необходимость участия медицинского персонала• Возможность повреждения сосудов и нервов

Преимущества и недостатки внутривенного применения ЛС

Преимущества

- Быстрое достижение терапевтического эффекта
- Применение препаратов, разрушающихся при других путях введения
- Применение при невозможности использования других путей введения и при оказании неотложной помощи
- Возможность четко рассчитать концентрацию ЛВ в плазме крови

Недостатки

- Болезненность
- Необходимость участия квалифицированного медицинского персонала
- Возможность развития осложнений инъекций

ВСАСЫВАНИЕ –

проникновение лекарственного вещества (или процесс движения ЛВ) из места введения в системный кровоток

Механизмы всасывания (транспортные процессы)

1. Пассивная (простая) диффузия
2. Активный транспорт
3. Фильтрация
4. Пиноцитоз

Факторы, влияющие на скорость и полноту всасывания при приеме внутрь

1. Индивидуальные особенности пациента

- рН желудка
- скорость прохождения пищи по ЖКТ (моторика)
- поверхность ЖКТ
- активность ферментов
- Заболевания ЖКТ

2. Лекарственные взаимодействия

- с другими препаратами
- с компонентами пищи

3. Свойства препарата

- скорость высвобождения активного вещества из лекарственной формы
- степень жирорастворимости
- наличие механизмов активного транспорта
- основность/кислотность вещества
- способность к ионизации

Скорость высвобождения действующего вещества из лекарственной формы

раствор

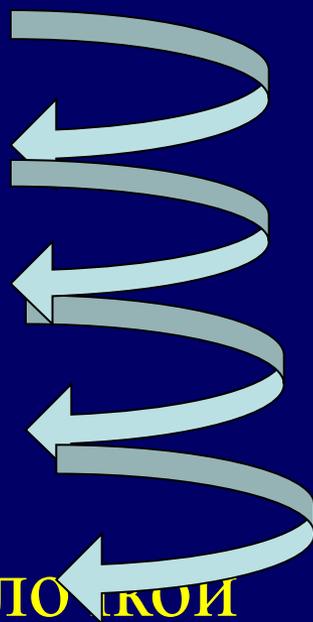
суспензия

капсула

таблетка

таблетка,

покрытая оболочкой



Зависимость всасывания от pH

Слабые кислоты



↓pH (кислая среда)



↓степени диссоциации



↑липофильность



↑всасывания

Слабые основания



↑pH (щелочная среда)



↓степени диссоциации



↑липофильность



↑всасывания

Распределение

- - связывание с белками и форменными элементами крови;
- - проникновение в эфферентные органы и ткани и взаимодействие с молекулами-мишенями;
- - поступление в органы, осуществляющие метаболизм и выведение ЛВ (печень, почки, кишечник, легкие и т.д.).

Белки плазмы и форменные элементы, связывающие ЛВ

- Альбумины
- Кислые α_1 - гликопротеины
- Липопротеины
- Глобулины
- Эритроциты
- Тромбоциты

СОСТОЯНИЕ ЛС В КРОВИ

СВЯЗАННОЕ

Белки плазмы,
Форменные элементы

**ФАРМАКОЛОГИЧЕСКИ
НЕАКТИВНО**

СВОБОДНОЕ

**ФАРМАКОЛОГИЧЕСКИ
АКТИВНО**

РЕЗЕРВУАРЫ ЛС СРЕДСТВ В ОРГАНИЗМЕ

Белки плазмы

- связывание зависит от концентрации белков
- связывание является неселективным
- ЛС могут вытесняться из связи с белками эндогенными веществами и другими ЛС
- при вытеснении ЛС – ПОВЫШЕНИЕ РИСКА НЕБЛАГОПРИЯТНЫХ РЕАКЦИЙ.

ДОПОЛНИТЕЛЬНЫЕ

- о Форменные элементы крови
- о Жировая ткань
- о Костная ткань

ГИСТОГЕМАТИЧЕСКИЕ БАРЬЕРЫ

- Гематоэнцефалический
- Гематоофтальмический
- Гематотестикулярный
- Гематофолликулярный
- Плацентарный

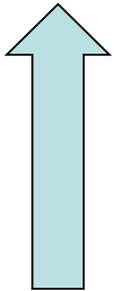
Кажущийся объем распределения (V_d) – предположительный объем жидкости, в котором распределяется вещество при допущении, что концентрация вещества в плазме и других средах организма одинакова.

Максимальная концентрация (C_{max}) и время наступления максимальной концентрации (T_{max})

При поступлении ЛС в системный кровоток (при внесосудистом введении) его концентрация постепенно возрастает, достигая значения C_{max} в момент T_{max} , а затем начинает снижаться

Пресистемный метаболизм

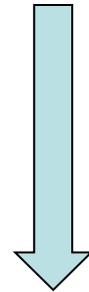
Печень



Кишечник



Системный кровоток



Другие органы и ткани

Биодоступность - часть дозы ЛС (в %),
достигшая системного кровотока после
внесосудистого введения

или

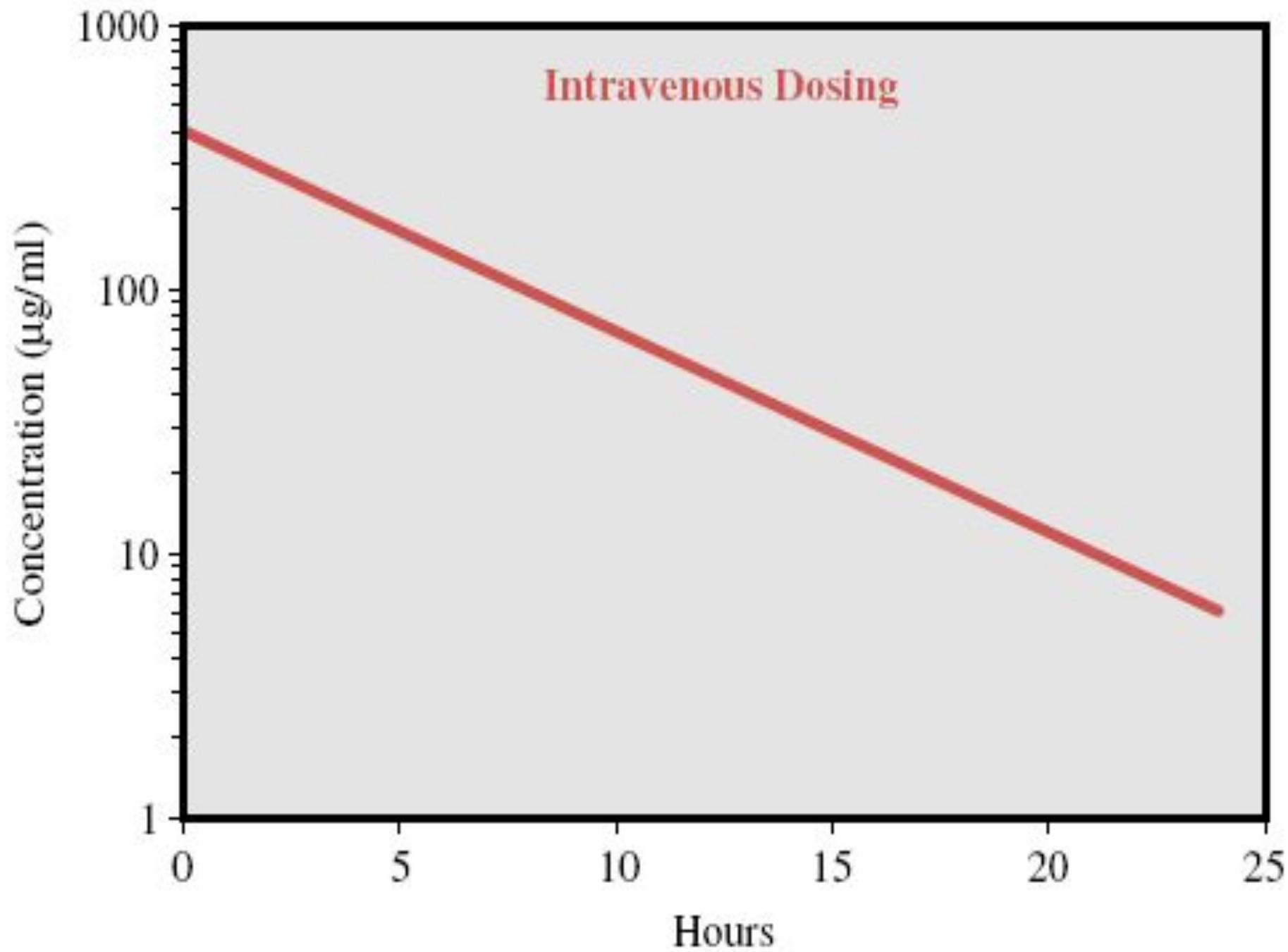
Биодоступность – эффективность поступления
ЛВ в кровоток при любых путях и способах
введения по сравнению с внутривенным.

$$F = \frac{AUC(\text{внесосудистый})}{AUC(\text{в / в})} \times 100\%$$

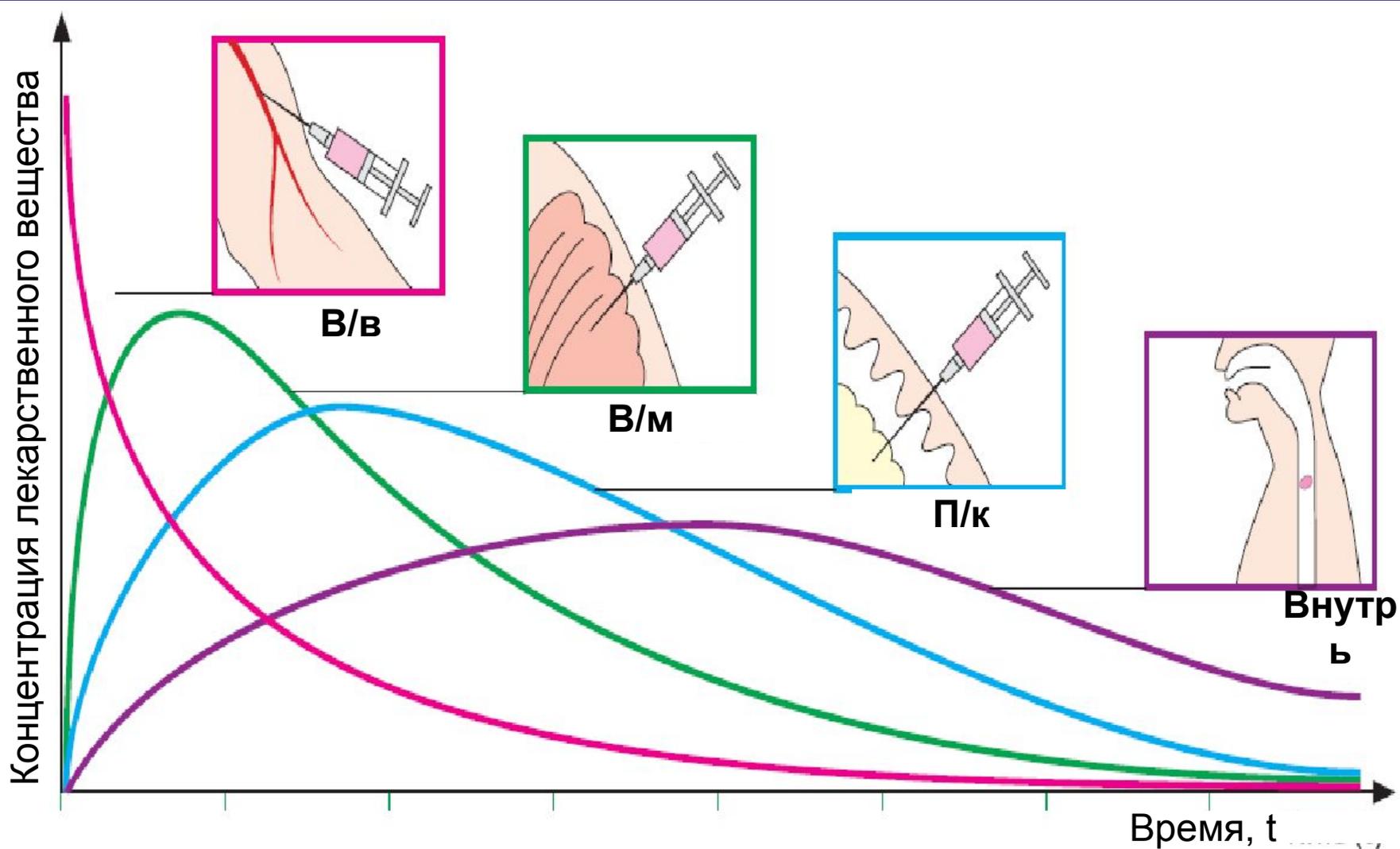
Биодоступность при внутривенном введении
– 100%.

Факторы, влияющие на биодоступность при
приеме внутрь:

- ❖ все факторы, влияющие на всасывание.
- ❖ интенсивность метаболизма (пресистемный метаболизм).



Кривая «концентрация-время» при разных путях введения ЛВ



Элиминация – это удаление ЛВ из организма в результате **биотрансформации** (метаболизма) и **экскреции** (выведения).

Элиминацию ЛС характеризует ряд фармакокинетических параметров:

- константа скорости элиминации;
- период полуэлиминации ($T_{1/2}$);
- клиренс.

Константа скорости элиминации (K_{el}) – процент снижения концентрации вещества в крови в единицу времени (отражает долю препарата, выводимую из организма за единицу времени)

$$K_{el} = \frac{Cl_{общ}}{V_d}$$

ЭЛИМИНАЦИЯ

Почечный
клиренс

Внепочечный клиренс

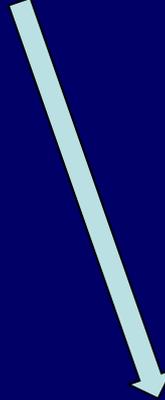
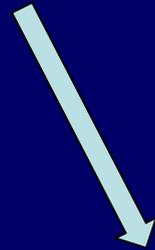
Печеночный клиренс

Разные

Экскреция с
мочой

Метаболический
клиренс печени

Экскреция
с желчью



- **Биотрансформация (метаболизм)** – это комплекс физико-химических и биохимических превращений ЛВ, протекающий в организме или биохимическое преобразование активного вещества в легко экскретируемые соединения
- Печень – основной орган метаболизма ЛВ.

Фазы метаболизма ЛС

- **Реакции I фазы** – несинтетические (метаболическая трансформация): образование более гидрофильных соединений вследствие присоединения или освобождения активных функциональных групп («взлом» молекулы ЛС)
 - окисление
 - восстановление
 - гидролиз

- **Реакции II фазы** – синтетические: соединение (конъюгация) ЛС и/или его метаболитов с эндогенными веществами с образованием полярных, хорошо растворимых в воде и легко выводимых из организма конъюгатов

ОКИСЛЕНИЕ

- **Цитохром Р-450** – мембраносвязанный липофильный фермент группы многоцелевых монооксигеназ или оксидаз со смешанной функцией - выполняет функцию конечной оксидазы.

- **Восстановление** – характерно для альдегидов, кетонов, карбоновых кислот. В ряде случаев восстановление и окисление катализируются одним ферментом и являются обратимыми.
- **Гидролиз** необходим для биотрансформации ЛС, имеющих строение сложных эфиров и замещенных амидов.

Реакции конъюгации

- **Глюкуронирование** – конъюгация субстрата с активированной уридинфосфатом (УДФ) глюкуроновой кислотой (фермент УДФ-глюкуронилтрансфераза).
- **Сульфатирование** - перенос неорганического сульфата от 3-фосфоаденозил-5-фосфосульфата на гидроксил алифатических спиртов и фенолов (фермент сульфотрансфераза).

- **Ацетилирование** – присоединение уксусной кислоты ацетилкоэнзима А к аминам, гидразинам, сульфаниламидам (фермент ацетилтрансфераза).
- **Метилирование** – перенос метила от S-аденозилметионина на ЛС (фермент метилтрансфераза).

ИНГИБИТОРЫ МЕТАБОЛИЗМА

1. Циметидин
2. Эритромицин
3. Левомецетин
4. Тетрациклин
5. Амидарон
6. Аминазин
7. Индометацин

ИНДУКТОРЫ МЕТАБОЛИЗМА

1. Фенобарбитал
2. Фенитоин
3. Теофиллин
4. Кофеин
5. Рифампицин
6. Хлордиазепоксид
7. Спиринолактон
8. Хроническое употребление алкоголя
9. Курение

Факторы, определяющие скорость печеночного метаболизма

- Уровень печеночного кровотока (заболевания, возраст)
- Активность микросомальных ферментов печени
 - генетически определенные варианты нормы (быстрые/медленные ацетиляторы, окислители и др.)
 - возрастные изменения активности ферментов
 - влияние лекарственных средств, ингибирующих или повышающих активность ферментов

ЭКСКРЕЦИЯ – ВЫВЕДЕНИЕ ЛС ИЗ ОРГАНИЗМА

Механизмы почечной экскреции:

- 1.** Клубочковая фильтрация - пассивная диффузия
- 2.** Канальцевая секреция – активный транспорт
- 3.** Канальцевая реабсорбция – пассивная диффузия

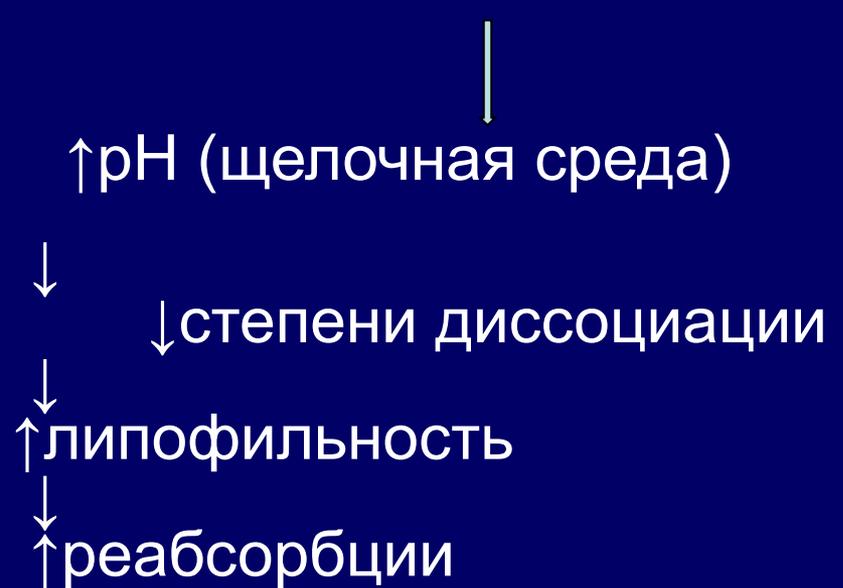
Факторы, определяющие скорость почечной экскреции

- Скорость клубочковой фильтрации (возраст, заболевания)
- Степень зрелости ферментных систем активного транспорта
- Изменение рН мочи

Слабые кислоты



Слабые основания



Период полувыведения или полуэлиминации ($T_{1/2}$) – время, необходимое для снижения концентрации препарата в крови на **50%** в результате элиминации.

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

Константа скорости элиминации (K_{el}) – процент снижения концентрации вещества в крови в единицу времени (отражает долю препарата, выводимую из организма за единицу времени)

$$K_{el} = \frac{Cl_{общ}}{V_d}$$

Клиренс (**Cl**) – объем плазмы крови, полностью освобождающийся от ЛВ в единицу времени (мл/мин, л/ч)

$$Cl = V_d \cdot K_{el} = D / AUC$$

где Cl – клиренс, V_d – объем распределения, K_{el} – константа элиминации, D – доза, AUC – площадь под кинетической кривой

Равновесная (стационарная) концентрация (**C_{ss}**) – концентрация, достигнутая при состоянии, когда в каждом интервале между приемом очередных доз количество всасывающегося ЛС равно количеству элиминируемого.

$$C_{ss} = \frac{1,44 \cdot F \cdot D \cdot T_{1/2}}{V_d \cdot t}$$

где F – биодоступность, D – доза,
T_{1/2} – период полувыведения,
V_d – объем распределения,
t – интервал между введениями ЛС