

# Лекция № 1

## Химические аспекты метаболизма лекарственных препаратов

# ПЛАН ЛЕКЦИИ

1. Общие положения

2. Ферментативные системы организма

3. Классификация ферментов

4. Подклассы ферментов

5. Окислительная модификация ЛВ

6. Гидроксилирование ксенобиотика

7. Пути метаболических превращений

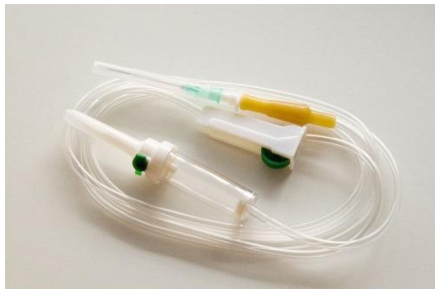
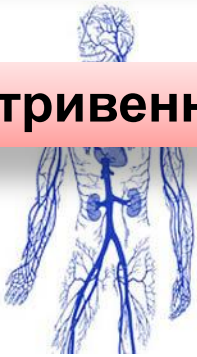
## ОБЩИЕ ПОЛОЖЕНИЯ

**Метаболизм ксенобиотиков** — биохимические превращения лекарственных веществ и других чужеродных соединений в организме человека и животных, происходящие под действием ряда специальных ферментных систем.

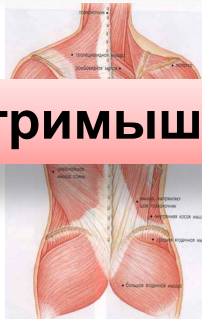
**Метаболизм ксенобиотиков = биотрансформация**

**Способы введения лекарственного вещества (ЛВ) в организм:**

**Внутривенно**

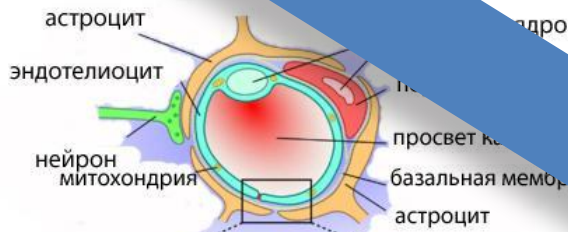
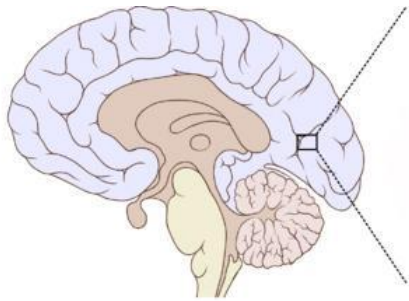
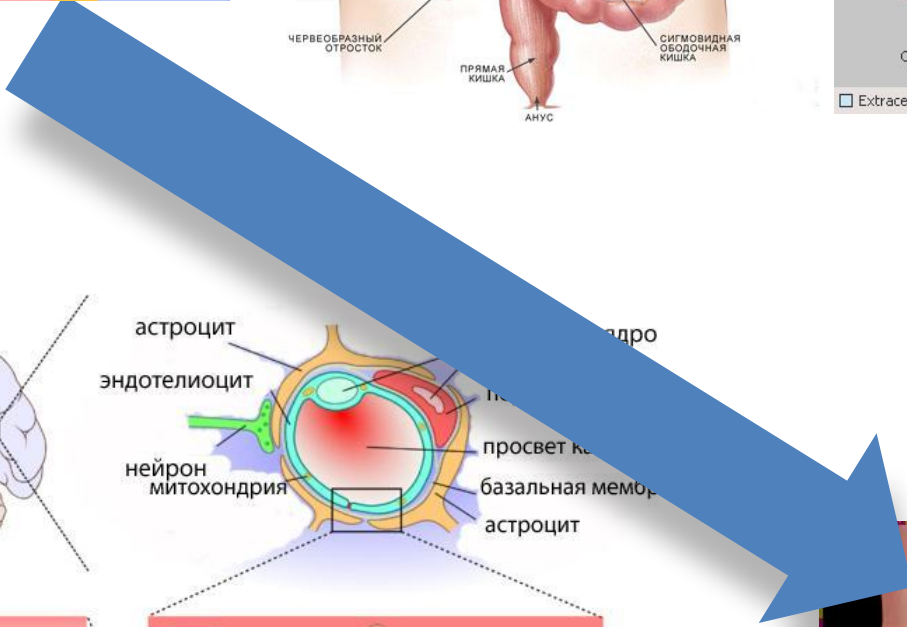
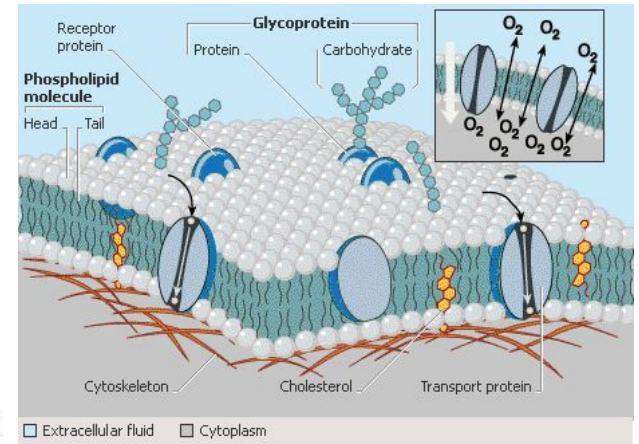
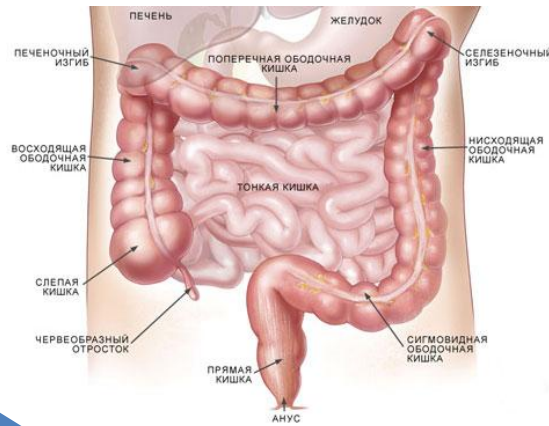
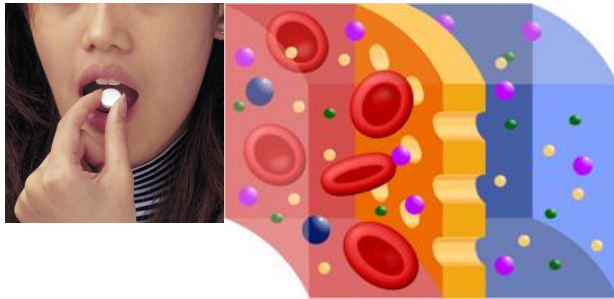


**Внутримышечно**

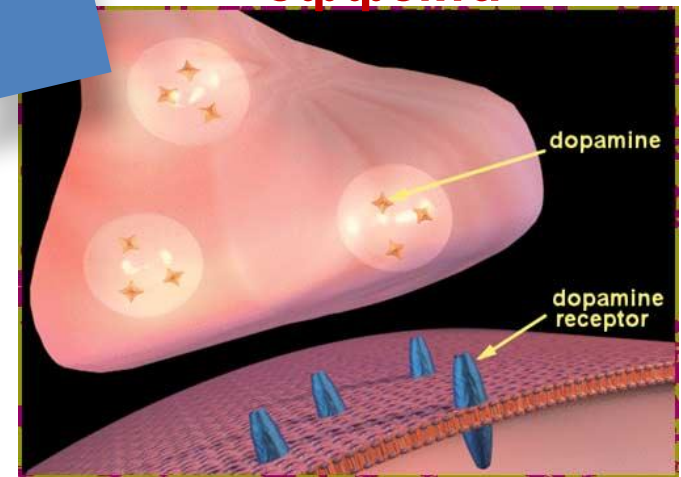
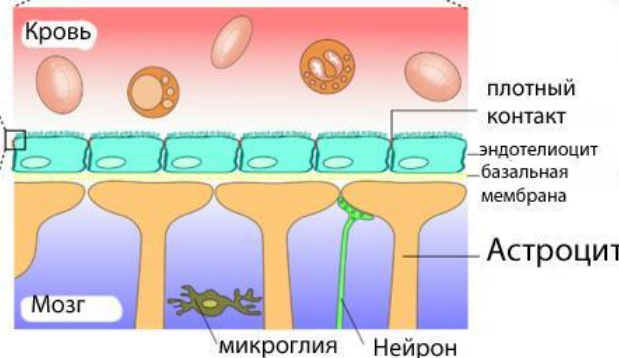
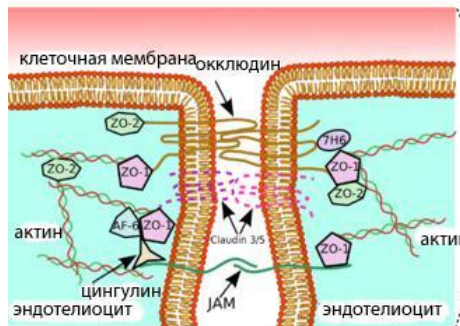


**Перорально**





## Реализация фармакологического эффекта

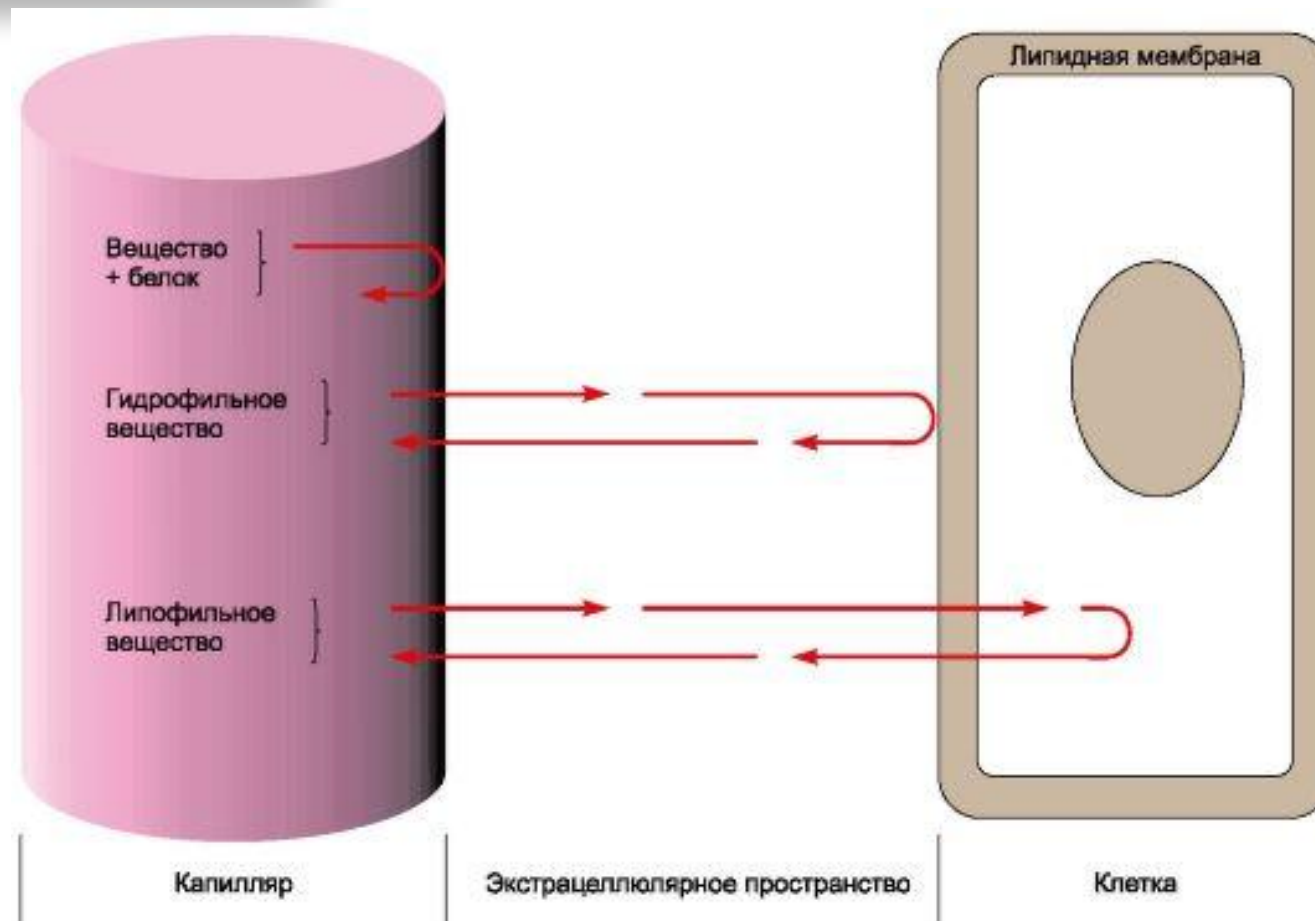


# Концентрация ЛВ в организме уменьшается со временем в результате:

**Процессов  
распределения  
(депонирование)**

**Биотрансформац  
ии**

**Выведения**

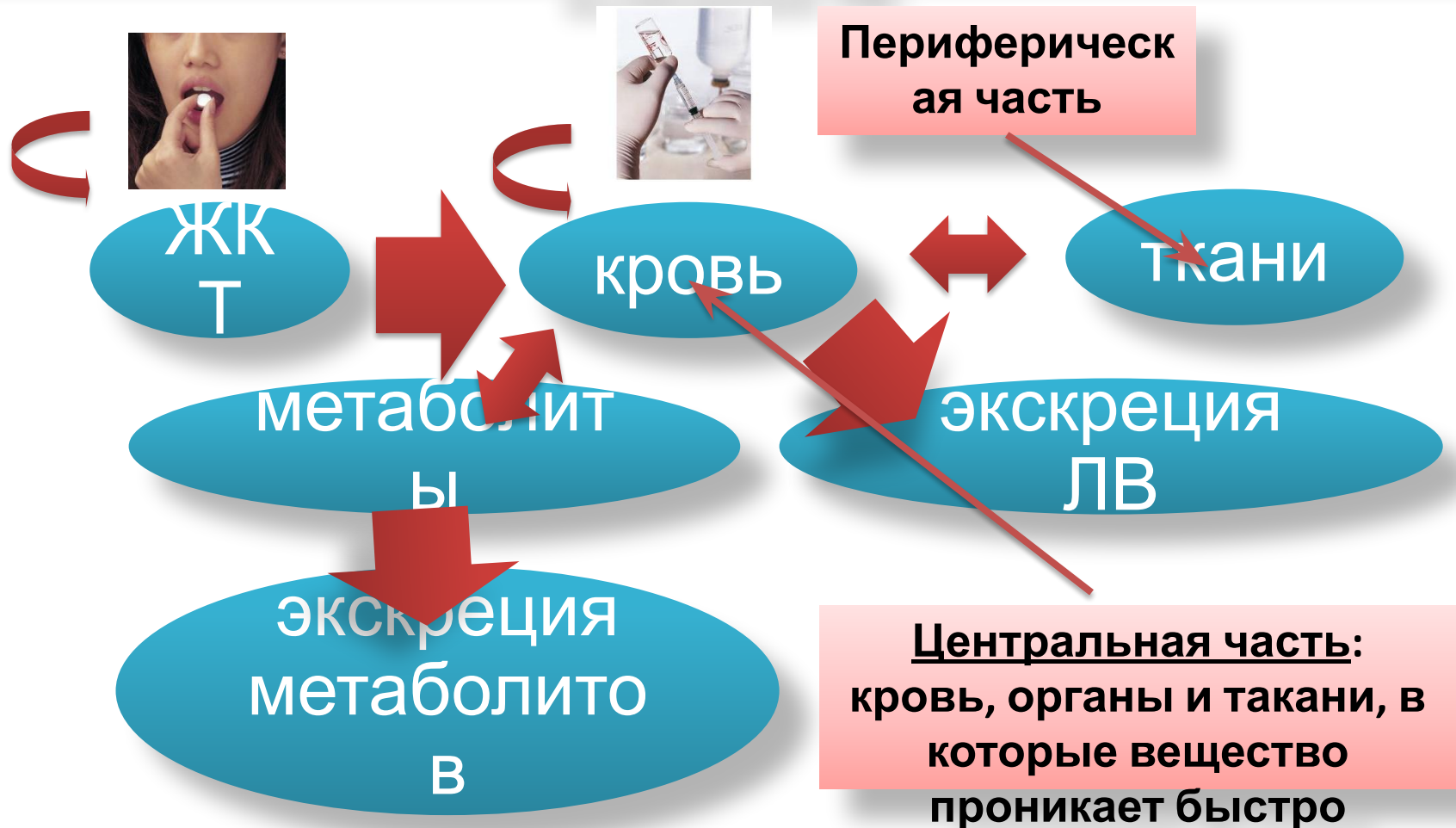






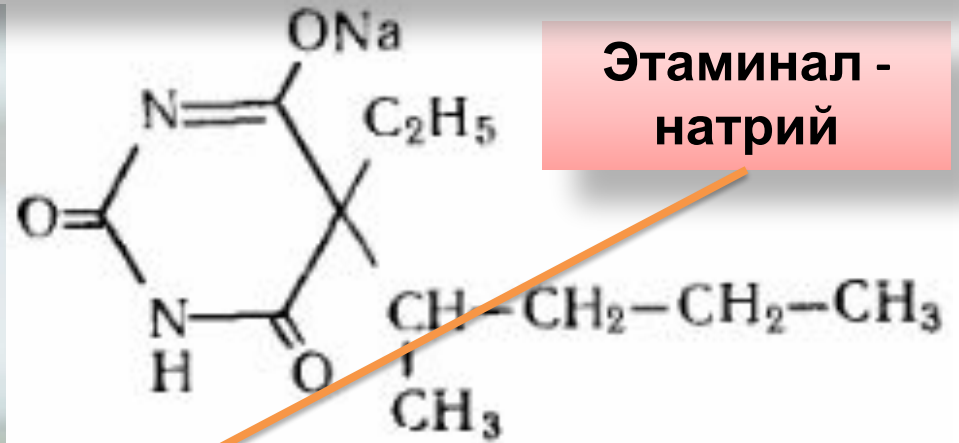
Основную роль в инактивации ЛВ играют метаболитические превращения, приводящие к образованию продуктов с измененной химической структурой

Процессы введения, распределения, биотрансформации и выведения ЛВ:





Лишь небольшое количество ЛВ выделяется из организма в неизменном виде



Этаминал -  
натрий





Метаболизм ЛВ – это функция химической защиты организма, направленная на поддержание **химического гомеостаза** (регуляции химического состава внутренней среды организма)

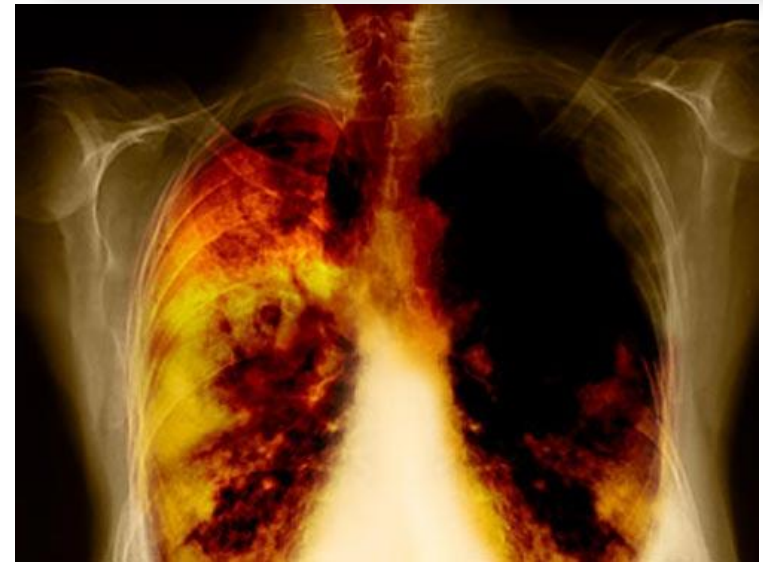


### Экскреция

#### Водорастворимые метаболиты



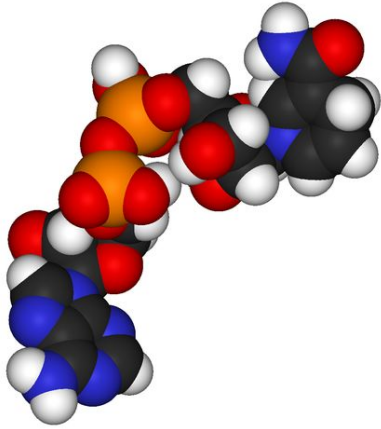
#### Летучие метаболиты



От скорости метаболизма зависит длительность циркуляции ЛВ



# ФЕРМЕНТАТИВНЫЕ СИСТЕМЫ ОРГАНИЗМА



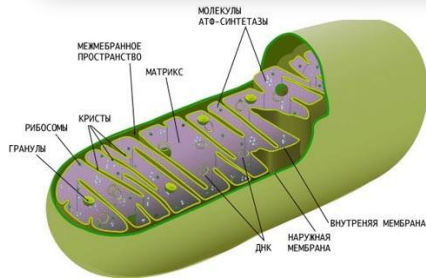
**Лактатдегидрогеназа - фермент класса**



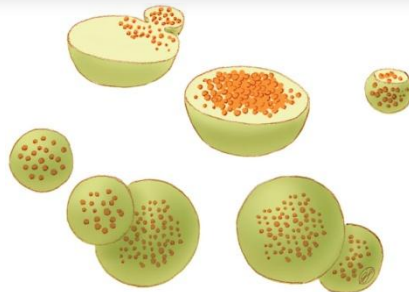
**Кофермент Q (убихинон) Липофильные ЛВ**

**Водорастворимые ЛВ метаболизируются преимущественно:**

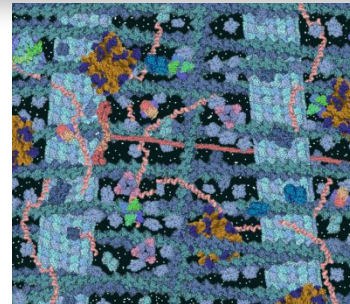
**преимущественно:**



**МИТОХОНДРИЯ**

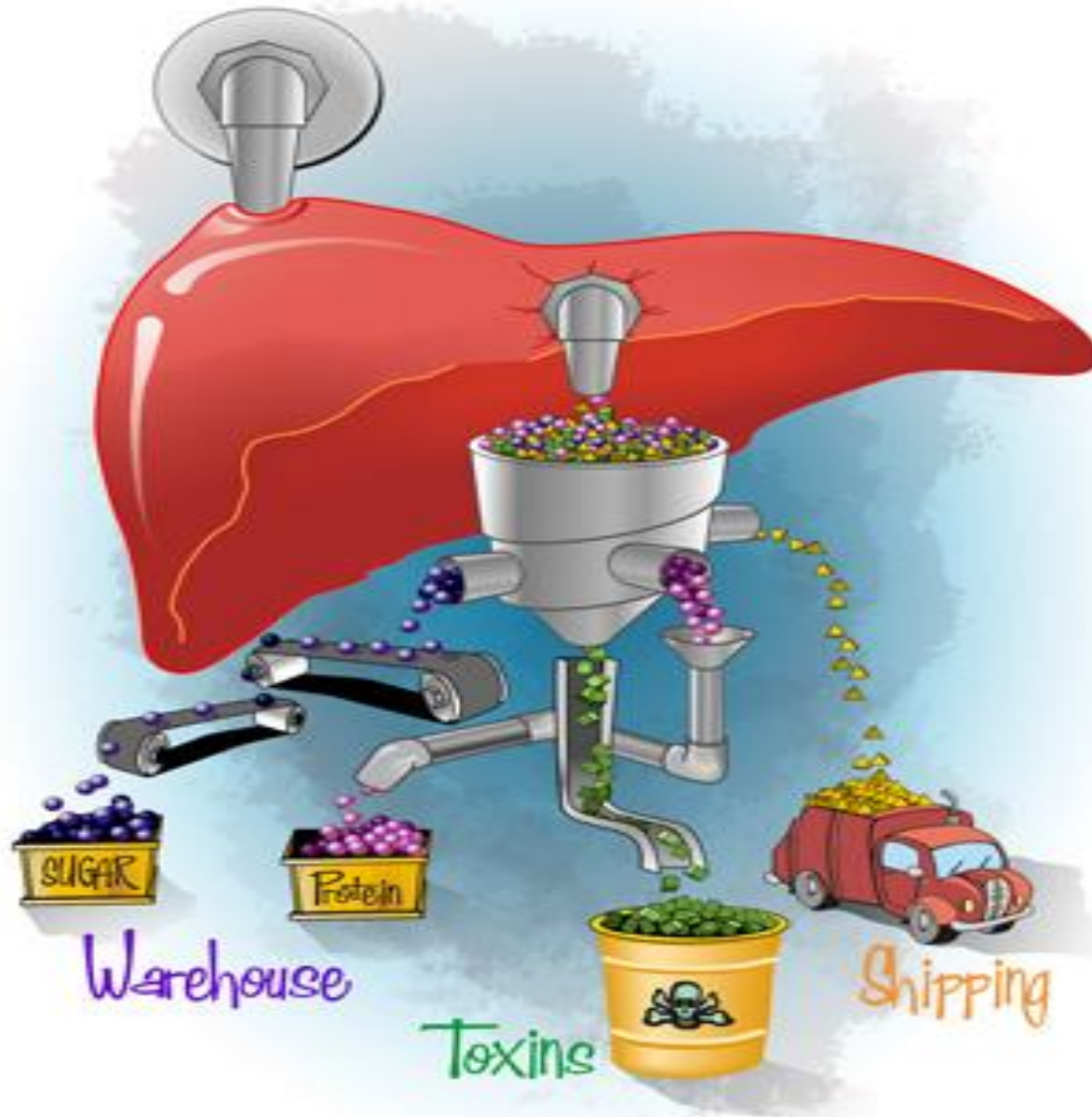


**ЛИЗОСОМА**



**ЦИТОЗОЛЬ**

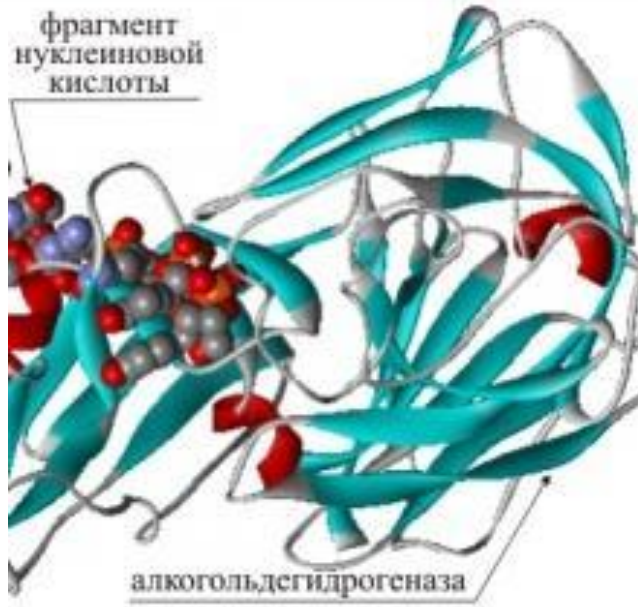




## КЛАССИФИКАЦИЯ ФЕРМЕНТОВ

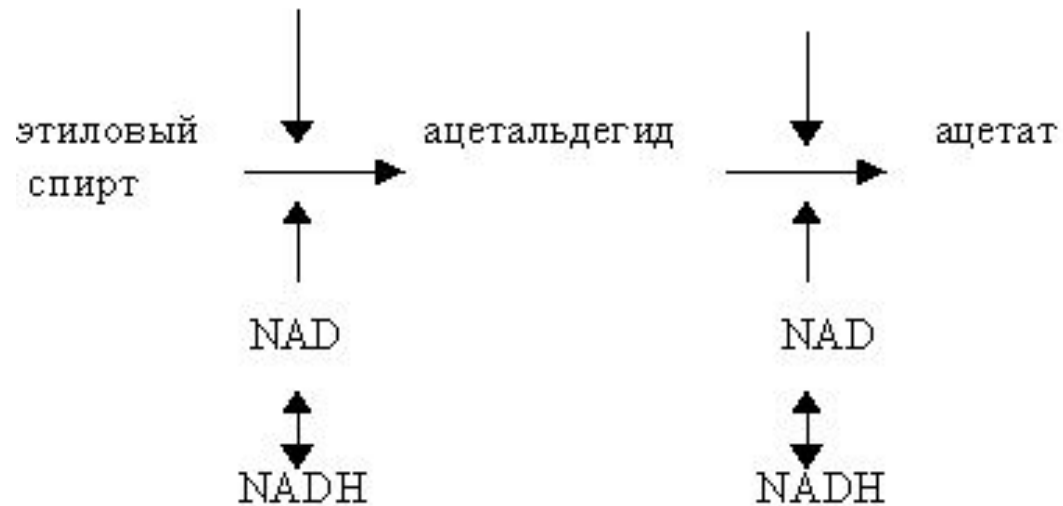
Класс ферментов	Тип реакции
Оксидоредуктазы	Катализируют ОВР. Окисление связей C-H, C-C, C=C, C-O, C-N, C-S, S-H, N-H, гетероатомов (O, N, S). Восстановление связей C=C, C=O, N=N, S-S
Трансферазы	Катализируют перенос группы (карбонильной, ацильной, углеводной, метильной, фосфорильной) от одной молекулы к другой
Гидролазы	Катализируют расщепление связей путем их гидролиза. Гидролиз сложных эфиров, амидов, лактонов, лактамов, эпоксидов, нитрилов, гликозидов, ангидридов
Лиазы	Катализируют расщепление или образование связей без участия окисления или гидролиза. Присоединение небольших молекул к кратным связям или, наоборот, элиминирование от насыщенных соединений с образованием кратных связей
Изомеразы	Катализируют реакции изомеризации. Рацемизация, эпимеризация
Лигазы	Катализируют энергозависимое соединений двух молекул. Их действие сопряжено с гидролизом АТФ. Образование –

# АЛКОГОЛЬДЕГИДРОГЕНАЗА



алкогольдегидрогеназа

ацетальдегиддегидрогеназа





## ПОДКЛАССЫ ФЕРМЕНТОВ

### Ферменты реакций окисления

1. Оксидазы.
2. Пероксидазы.
3. Моноксигеназы (окислительная модификация).
  4. Диоксигеназы.
  5. Дегидрогеназы.
  6. Гидроксилазы.

### Ферменты реакций гидролиза

1. Моноэфиры фосфорной кислоты - фосфатаза
2. Диэфиры фосфорной кислоты - фосфодиэстераза

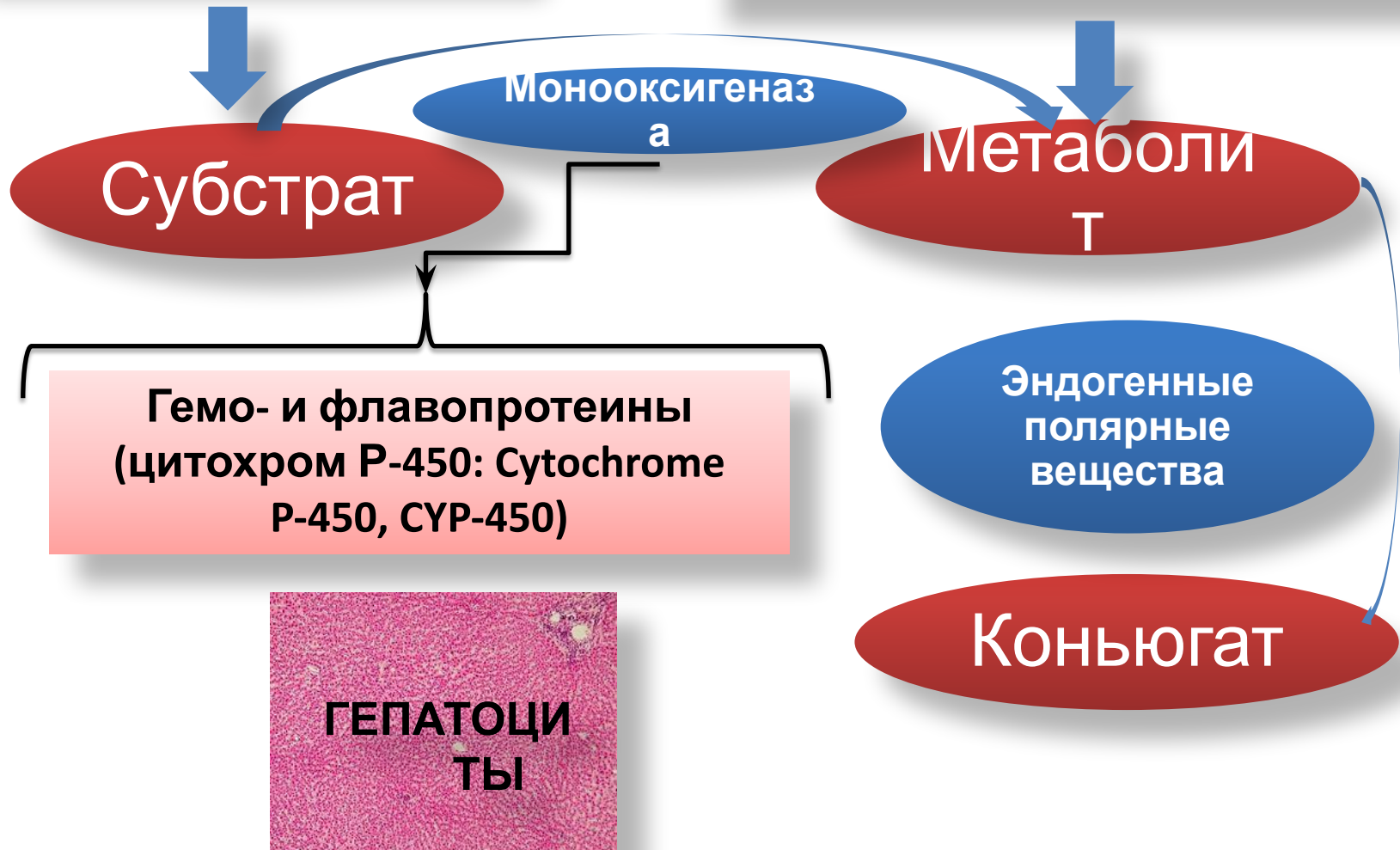


Основную роль в инактивации ЛВ играют метаболические превращения, приводящие к образованию продуктов с измененной химической структурой

# ОКИСЛИТЕЛЬНАЯ МОДИФИКАЦИЯ ЛВ

Липофильное строение

Характеризуется наличием более полярных функциональных групп



## ГИДРОКСИЛИРОВАНИЕ КСЕНОБИОТИКА



Субстрат гидроксилируется, включая в свой состав один атом молекулы кислорода, второй атом включается в молекулу воды.

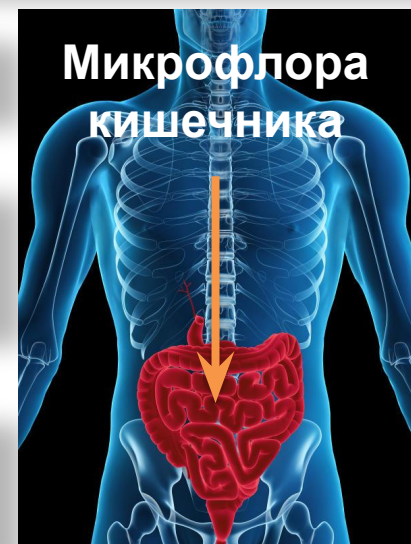


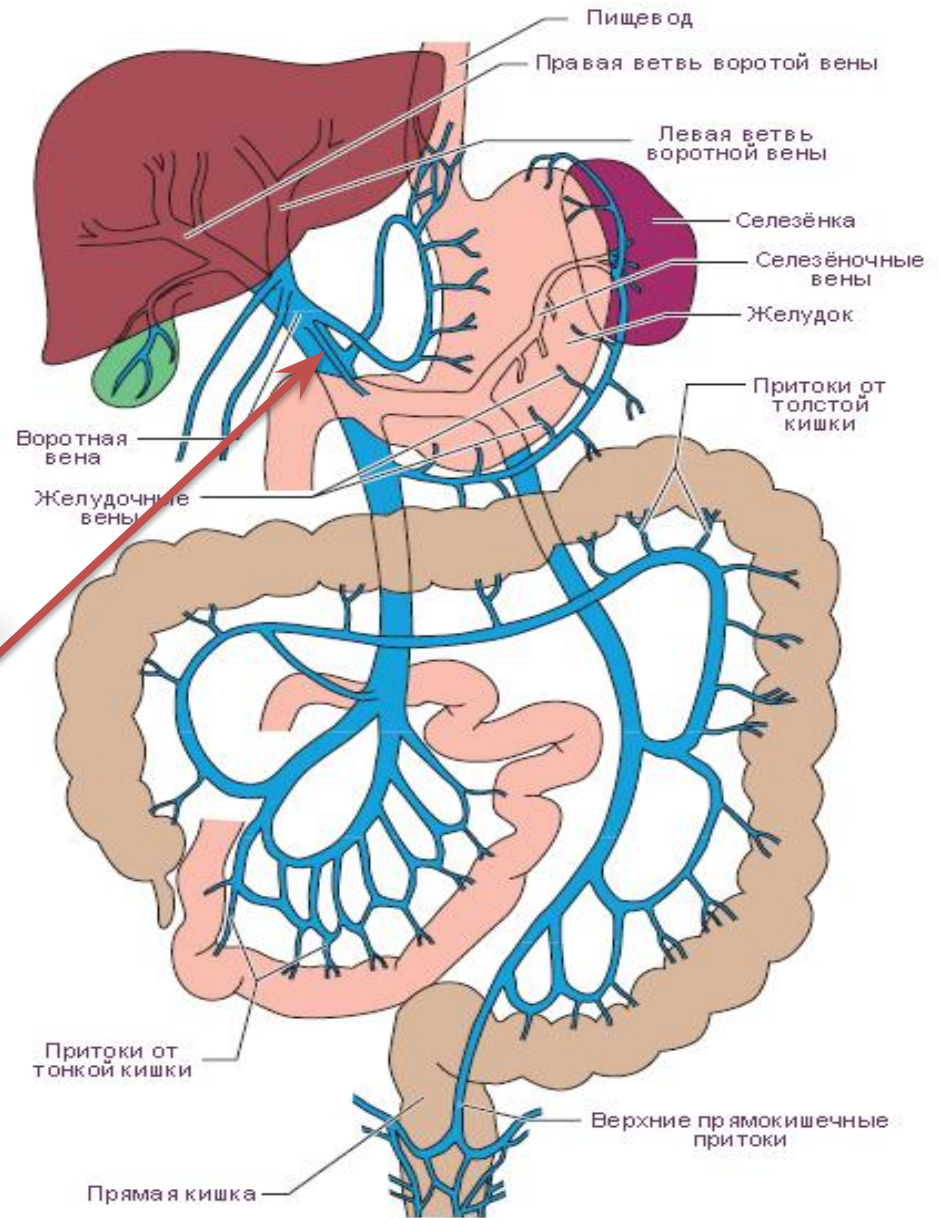
Биотрансформация ЛВ в таких органах, как почки, надпочечники, легкие, плацента, мозг и кожа, более субстратноспецифична и ограничена небольшим кругом типов реакций

Эффект первого прохождения через печень

Метаболизм ЛВ может начинаться еще до того, как препарат достигнет системного кровотока.

Биодоступность – часть дозы ЛВ, которая после всасывания попадает в системный кровоток.





**Низкая  
биодоступно  
сть**



**Лекарств  
а**





**В некоторых случаях при «первичном прохождении»  
через печень могут образовываться активные  
метаболиты.**



**Пресистемный  
метаболизм**



**2-  
Гидроксидезипрамин**



**N-дезэтилирование и  
гидролиз  
(70% от принятой дозы)**



**Головокружение, судороги,  
спутанное сознание,  
онемение  
языка**

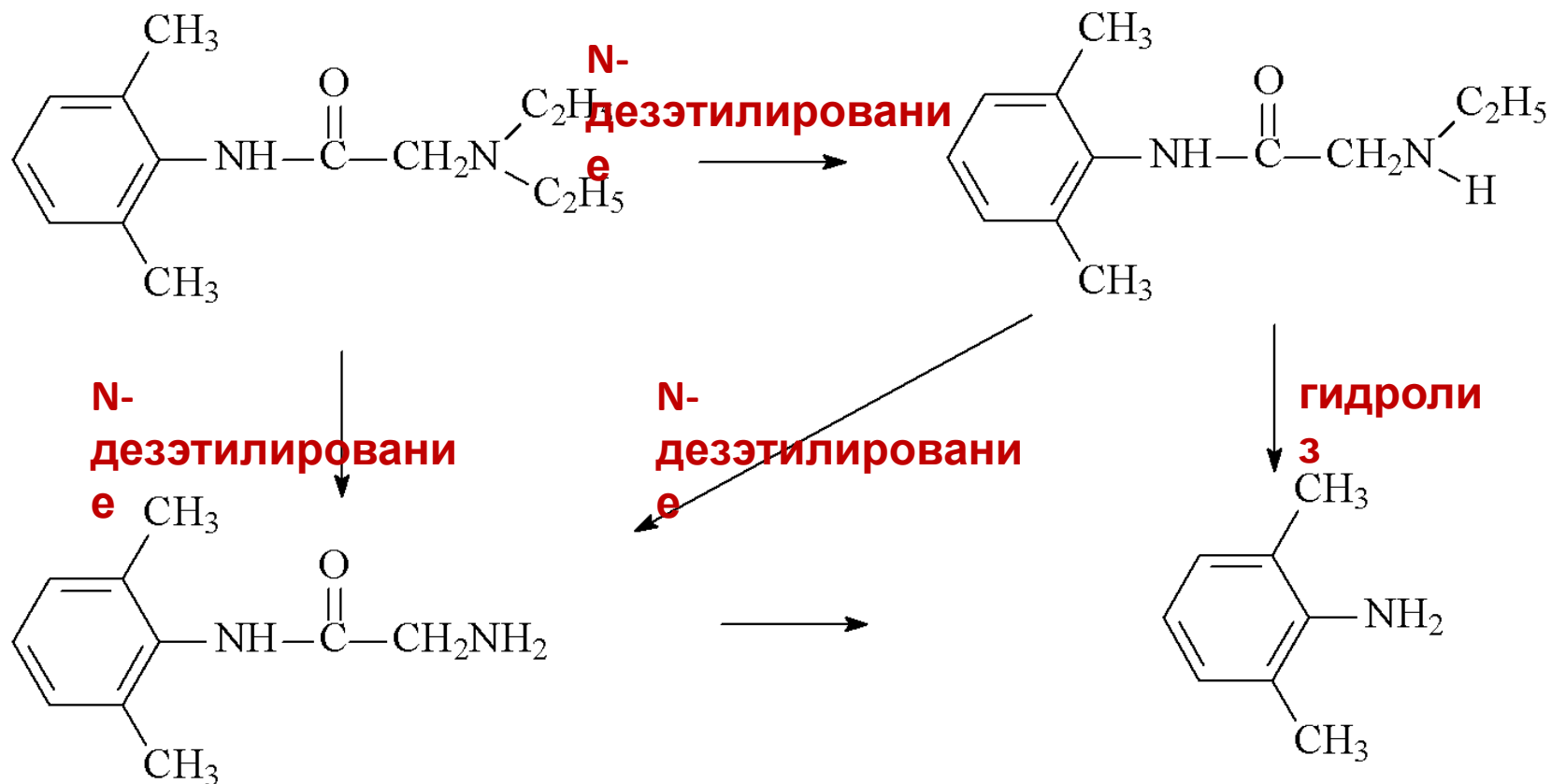
- Здравствуйте! Это вам доктор прописал  
принимать антидепрессанты?

- Мы пришли - принимайте!



Создай свою котоматрицу на [kotomatrix.ru](http://kotomatrix.ru)

# ПУТИ БИОТРАНСФОРМАЦИИ ЛИДОКАИНА



## ПУТИ МЕТАБОЛИЧЕСКИХ ПРЕВРАЩЕНИЙ ЛВ



Основные пути биотрансформации ЛВ в организме животных и человека подразделяют на метаболические процессы I и II фазы

Реакции I фазы (**стадия функционализации**) обеспечивают специфическую перестройку молекулы субстрата с образованием более полярных функциональных групп

Цель защитных систем организма – образовать в молекуле гидрофобного ЛВ более гидрофильные группы: -ОН, -СООН, -NH<sub>2</sub>, -NHR ...

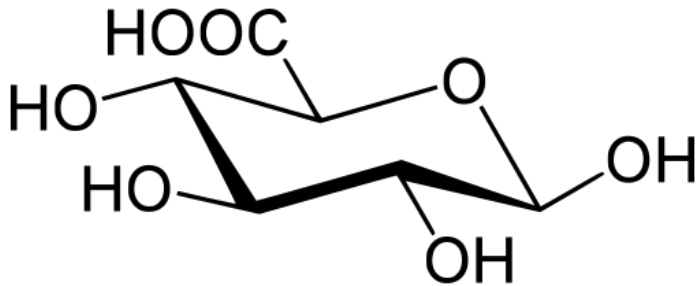
Задача – получение продукта с лучшей растворимостью в воде для облегчения его выведения из организма

Непосредственное введение новых функциональных групп, например, прямое гидроксилирование

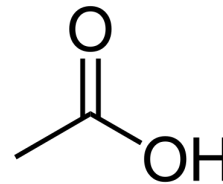
Превращение имеющихся функциональных групп – гидролиз сложных эфиров и амидов, восстановление С(О)Н (R)



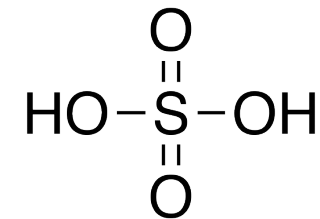
В процессе реакций II фазы (фазы конъюгации) происходит введение в молекулу исходного или уже модифицированного субстрата небольших, **высокополярных** и **сильноионизированных** при физиологических значениях эндогенных соединений:



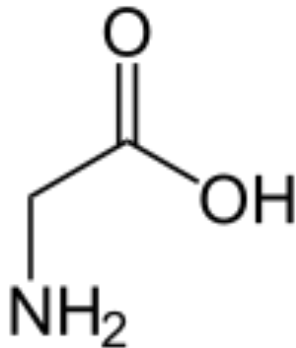
**Глюкуроновой  
кислоты**



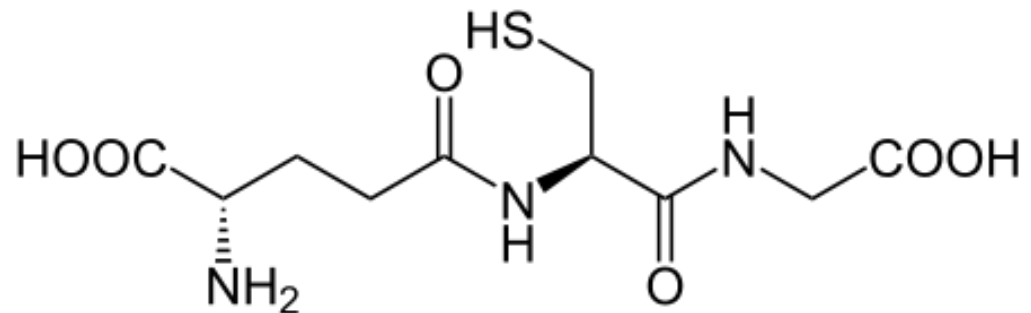
**Уксусной  
кислоты**



**Серной  
кислоты**

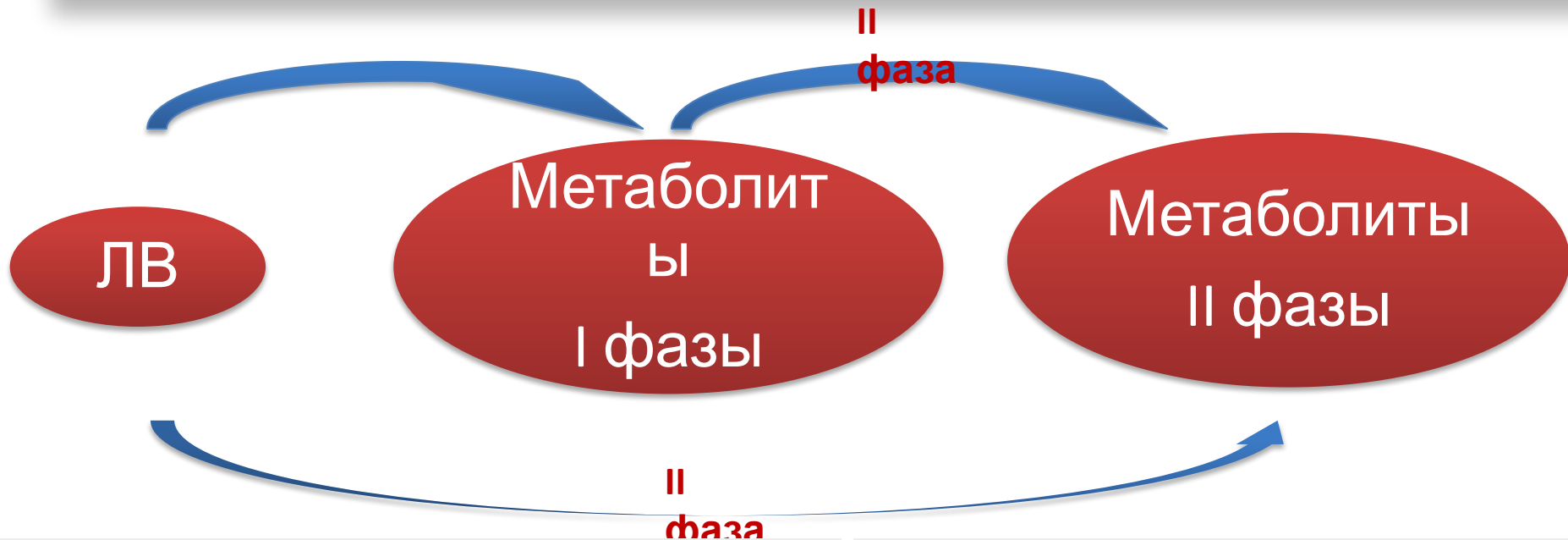


**Глици  
н**



**Глутати  
он**

# ХИМИЧЕСКИЕ ПУТИ МЕТАБОЛИЧЕСКИХ ПРЕВРАЩЕНИЙ ЛВ В ОРГАНИЗМЕ



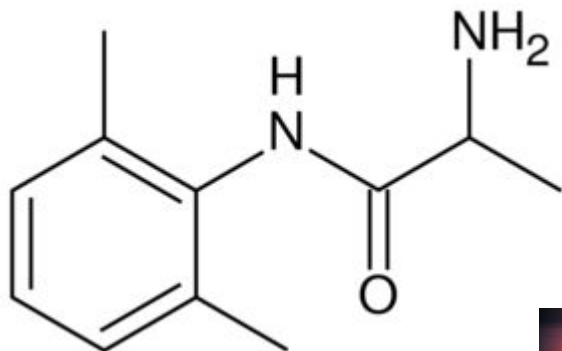
## Реакции

1. Гидролиза.
2. Окислительного гидроксилирования.
3. Эпоксидирования.
4. Дезалкилирования.
5. Дезаминирования.
6. Окисления гетероатомов.
7. Восстановления

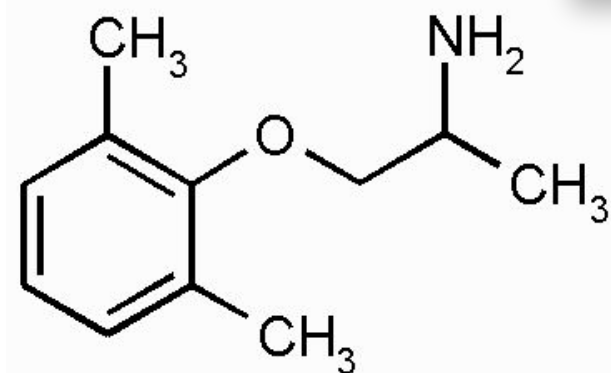
## Реакции конъюгации

1. С глюкуроновой, серной кислотами.
  2. С глицином.
  3. С глутатионом.
- ## Реакции
1. Ацетилирования.
  2. Метилирования.

# УСЛОВНОСТИ КЛАССИФИКАЦИИ



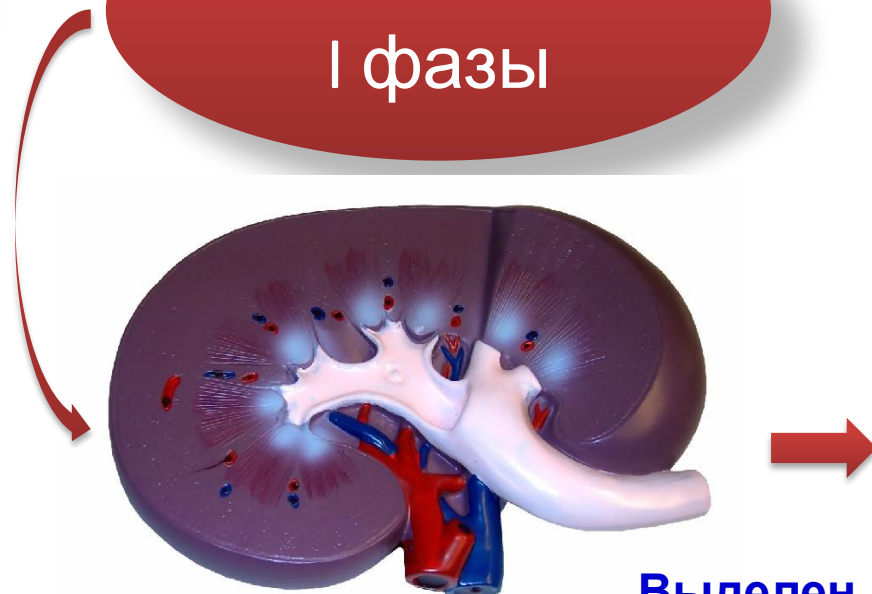
**Токаини  
Д**



**Мексилети  
Н**

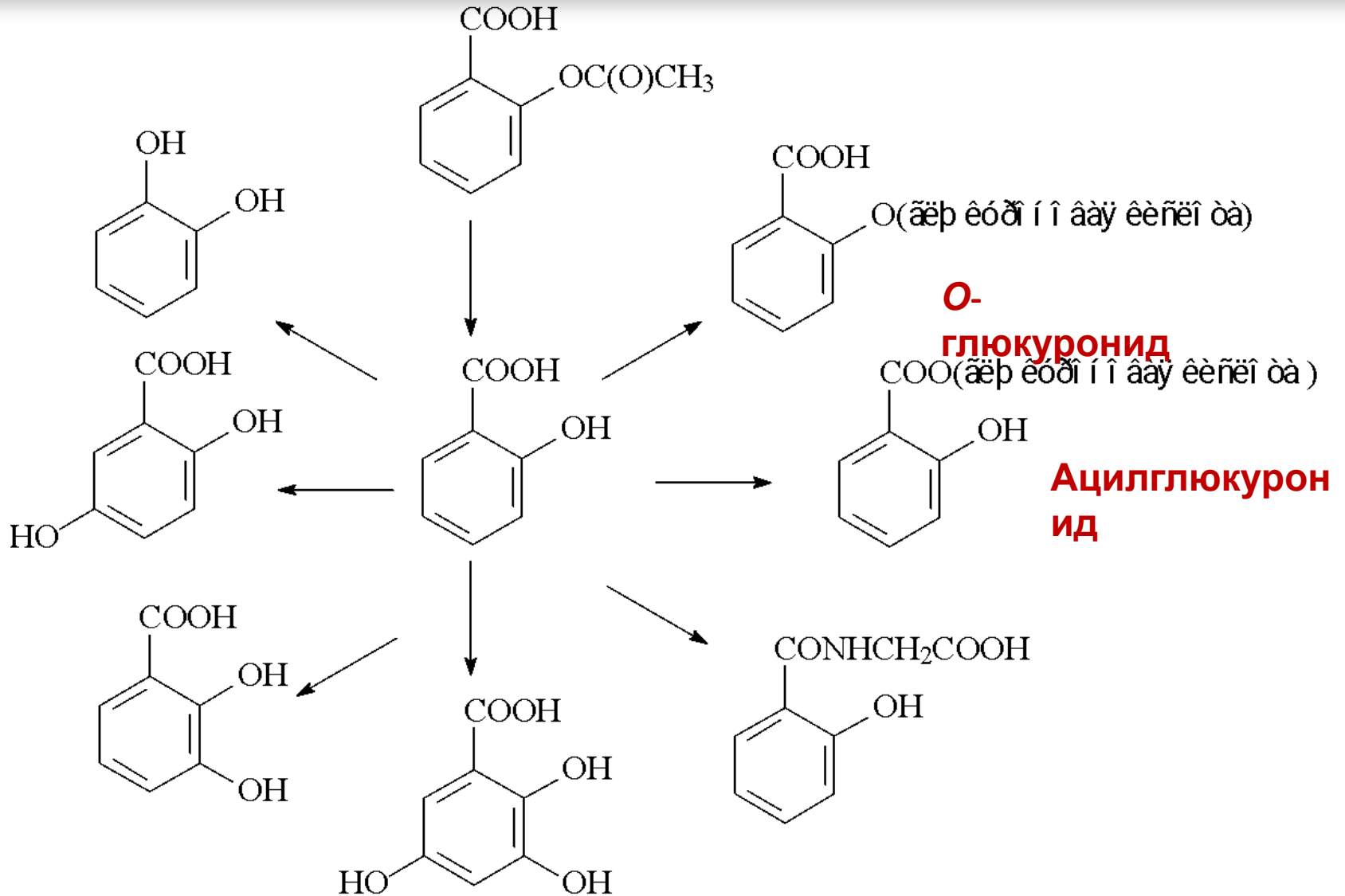
Метаболиты  
II фазы

Метаболиты  
I фазы



**Выделен  
ие**

# ПУТИ БИОТРАНСФОРМАЦИИ АЦЕТИЛСАЛИЦИЛОВОЙ КИСЛОТЫ





# ОСНОВНЫЕ ЗАДАЧИ КУРСА



Пути метаболизма ЛВ в организме определяются его химической структурой

Практическая значимость изучения путей метаболизма ЛВ заключается в возможности ответить на следующие вопросы:

1. Подвергаются ли ЛВ биотрансформации в организме.
2. Какова химическая структура метаболитов и последовательность их взаимного превращения.
3. Какие системы организма метаболизируют ЛВ.
4. Какие метаболиты обладают терапевтической активностью и/или токсичностью.
5. Как взаимодействуют метаболиты с другими ЛВ и их метаболитами, применяемыми при совместной терапии.

