

Фармакокинетика

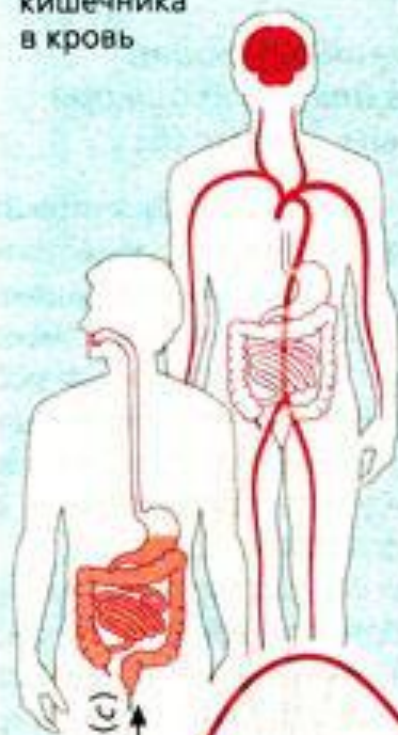
Алина Борисовна Строк
к.м.н., ассистент кафедры
общей и клинической
фармакологии РУДН

Фармакокинетика

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

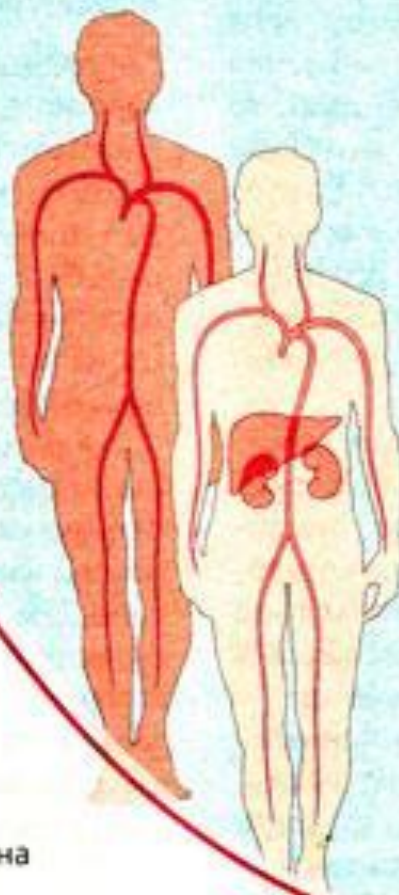
Поступление

Всасывание
из желудка и
кишечника
в кровь



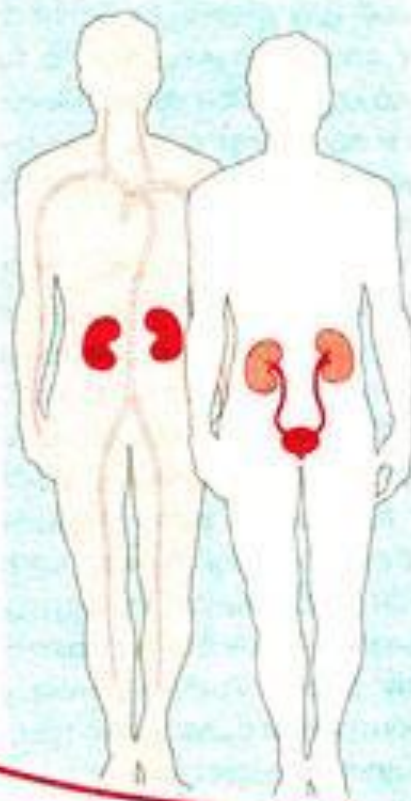
Распределение

по тканям организма



Выведение

из организма путем
биотрансформации
(химические превра-
щения в организме)
и/или экскреции
почками



Концентрация ЛВ в крови (с)

Функция Батемана

$$c = \frac{\text{Доза}}{V_{\text{каж}}} \cdot \frac{k_1}{k_2 - k_1} \cdot (e^{-k_1 t} - e^{-k_2 t})$$

Время, t

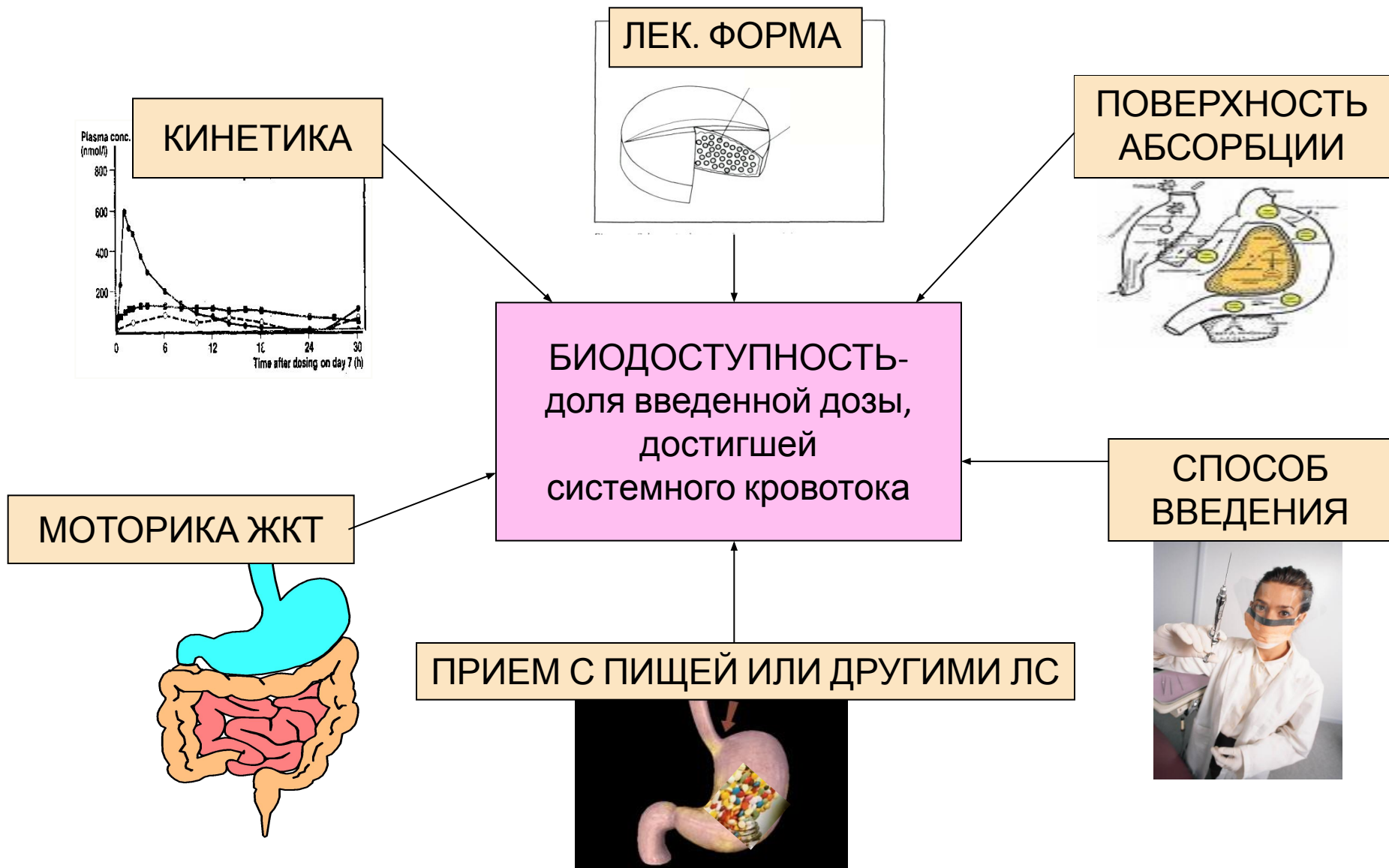
Пути введения ЛС

- Энтеральные (сублингвальный (под язык); трансбуккальный (за щеку); пероральный (внутри, *per os*); ректальный (через прямую кишку, *per rectum*), через зонд
- Парентеральные

- **Всасывание** (абсорбция, от лат. *absorbeo* - всасываю) - процесс, в результате которого вещество поступает с места введения в кровеносную и/или лимфатическую систему.

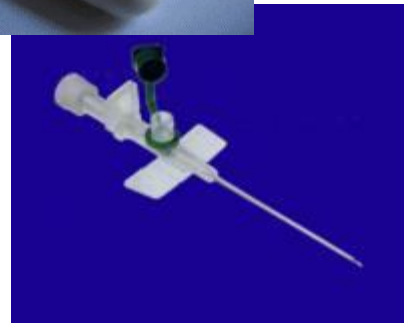
Всасывание ЛВ начинается сразу после его введения. От пути введения ЛВ зависят скорость и степень его всасывания, и в конечном итоге скорость развития фармакологического эффекта, его величина и продолжительность

Факторы, влияющие на абсорбцию ЛС



Абсорбция и способы введения ЛС

- Внутривенный или внутриартериальный
- Внутримышечный
- Подкожный
- Прием внутрь
- Сублингвальный
- Буккальный
- Ингаляционный
- Трансдермальный
- Ректальный



Пути введения – внутривенный и внутриартериальный



- ☺ Биодоступность полная или почти полная
- ☺ Эффект быстрый/мгновенный
- ☺ Полезны при неотложных состояниях
- ☺ Позволяет титровать дозу до необходимой
- ☺ Пригоден для введения больших объемов
- ☺ Можно вводить вещества с раздражающим действием, при хорошем разведении
- ☹ Неприменимы для масляных и нерастворимых веществ
- ☹ Выше риск развития побочных эффектов
- ☹ Обычно требует медленной инфузии
- ☹ Относительно дорогой и требует обученного персонала
- ☹ возможный путь заражения (ВИЧ, гепатит)

Путь введения - Внутримышечный



- ☺ Абсорбция водных растворов быстрая
- ☺ Из депонированных препаратов медленная и постепенная
- ☺ Пригоден для умеренных объемов, масляных переносчиков или незначительно раздражающих субстанций
- ☹ Имеются ограничения у пациентов с нарушением свертывания
- ☹ Часто наиболее болезненный путь
- ☹ По стоимости умеренный, требует обученного персонала

Пути введения - подкожный



- ☺ Абсорбция водных растворов быстрая
- ☺ Абсорбция депонированных препаратов медленная и постепенная
- ☺ Удобен для имплантации твердых гранул
- ☺ Может использоваться для некоторых нерастворимых суспензий
- ☹ Неприемлем для больших объемов
- ☹ Раздражающие субстанции могут вызвать боль или некроз мягких тканей

Пути введения – сублингвальный и буккальный



- ☺ Быстрота всасывания, вследствие хорошего кровоснабжения слизистой оболочки полости рта, а следовательно, быстрота развития терапевтического эффекта, что позволяет использовать при некоторых urgentных ситуациях
- ☺ Действие можно прервать, быстро выплюнув таблетку или проглотив (для препаратов, разрушающихся при первом прохождении через печень)
- ☹ Непригодны для частого регулярного использования

Преимущества сублингвального и трансбуккального пути введения

- простота и удобство для больного;
- отсутствие воздействия на ЛВ хлористоводородной кислоты;
- поступление ЛВ в общий кровоток, минуя печень, что предотвращает их преждевременное разрушение и выделение с желчью (отсутствие эффекта первого прохождения через печень);
- быстрота всасывания ЛВ вследствие хорошего кровоснабжения слизистой оболочки полости рта, а следовательно, быстрота развития терапевтического эффекта (возможность применения при неотложных состояниях)

Пути введения – ректальный путь

- ☺ Эффект наступает быстро, минуя пресистемный метаболизм
- ☺ Можно использовать для ЛС с раздражающим действием на слизистую желудка (индометацин, эуфиллин)
- ☺ Возможно использование в ситуациях, когда нарушен акт глотания (рвота, морская болезнь, мигрень) или больной неконтактен
- ☺ Применим для получения местного действия
- ☹ Непригоден для длительного лечения
- ☹ представляет этические неудобства

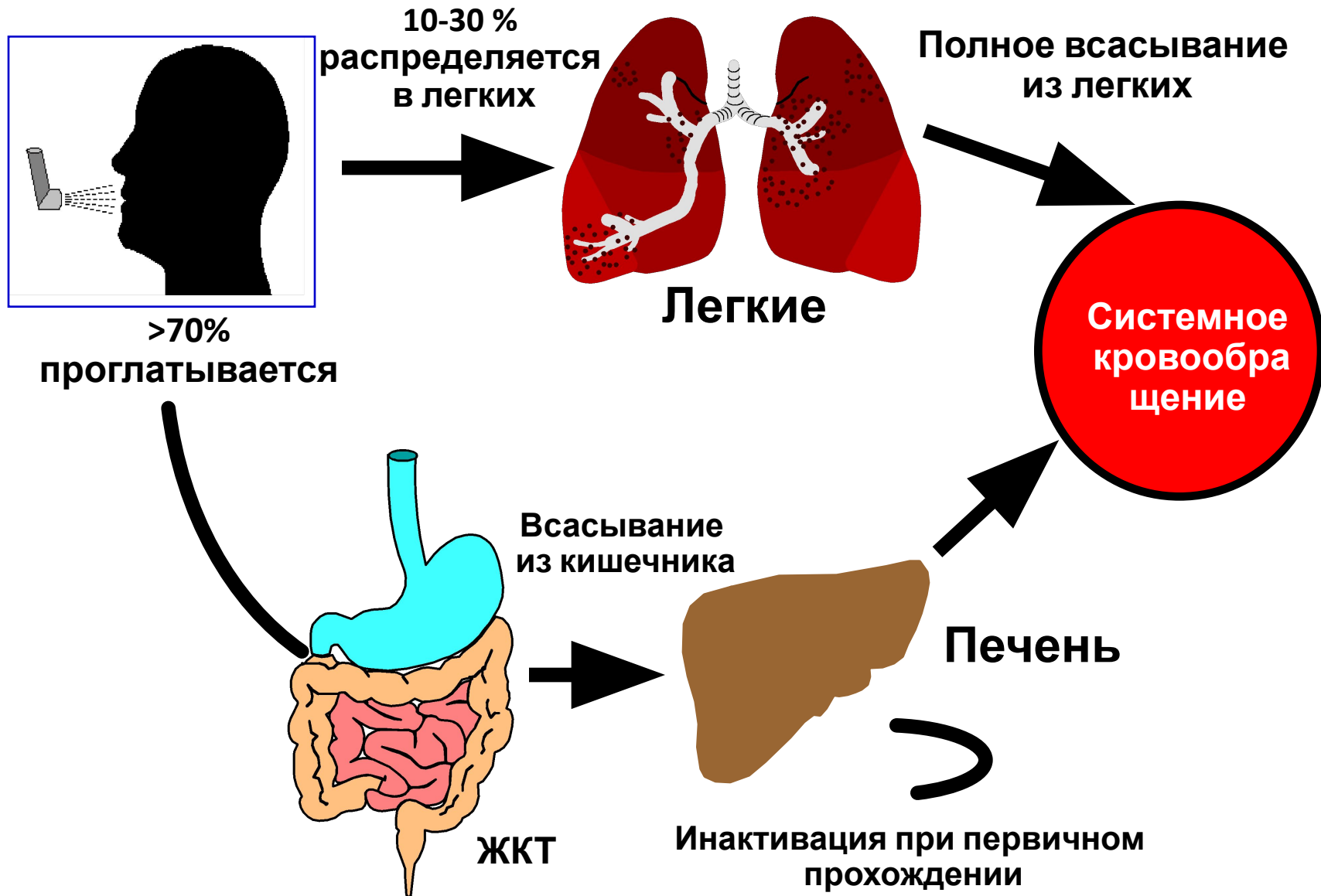
Пути введения – прием внутрь



- Абсорбция переменна и зависит от множества факторов (пища, изменение моторики ЖКТ)
- Ограничения при неспособности глотания и рвоте
- Удобный и недорогой
- Обычно самый безопасный путь
- Требует от пациента взаимодействия и добросовестности
- Абсорбция лекарств, которые плохо растворимы, нестабильны или медленно абсорбируются может быть непостоянной и/или неполной

Пути введения - ингаляционный путь

Судьба ингалируемого препарата в организме



Механизмы всасывания

- пассивная диффузия
- перенос веществ через мембраны с помощью транспортных систем
 - активный транспорт
 - облегченная диффузия
- пиноцитоз (микровезикулярный транспорт)
- рецептор-опосредованный эндоцитоз

Механизмы всасывания



На всасывание влияют

- физико-химические свойства ЛС (растворимость в воде, липофильность, ионизация, молекулярная масса, взаимодействие с биополимерами)
- градиент концентрации
- структура барьеров
- скорость кровотока

- Степень ионизации слабых кислот и слабых оснований определяется значениями pH среды и константой ионизации (K_a) веществ.
- Слабые кислоты в большей степени ионизированы в щелочной среде, а слабые основания - в кислой.
- Константа ионизации (K_a) характеризует способность вещества к ионизации при определенном значении pH среды (численно равна *концентрации водородных ионов* в среде, при которой ионизирована половина молекул данного вещества)

Ионизация слабых кислот:



щелочная среда

Ионизация слабых оснований:



кислая среда

Степень ионизации слабой кислоты или слабого основания можно рассчитать по формуле Гендерсона-Гассельбальха:

— для слабых кислот: $\lg \frac{[A^-]}{[HA]} = pH - pK_a$

— для слабых оснований: $\lg \frac{[B]}{[BH^+]} = pH - pK_a$

Эта формула позволяет определить степень проникновения ЛВ (слабых кислот или слабых оснований) через мембраны, разделяющие среды организма с различными значениями pH, например при всасывании ЛВ из желудка (pH = 1,0-2,0) в плазму крови (pH = 7,4) или при реабсорбции ЛВ из почечных канальцев (pH = 5,0-8,0)

Вывод из уравнения Гендерсона-Гассельбальха

- Всасывание кислот лучше осуществляется в кислой среде, оснований – в щелочной.
- для ускорения выведения некоторых ЛВ почками мочу подщелачивают, а при выведении оснований мочу подкисляют

Всасывание ЛВ подчиняется закону Фика

количество лекарства, проникшего в определенный промежуток времени из одного компартмента в другой, зависит от разности (градиента) концентраций в этих двух компартаментах.

Или

Количество перенесенного вещества прямо пропорционально коэффициенту диффузии, площади поверхности, градиенту концентрации и обратно пропорционально толщине барьера.

Закон Фика

$$S = P \cdot A \cdot (C_1 - C_2) / T$$

S-кол-во перенесенного в-ва

P- коэффициент диффузии

A-площадь всасывающей поверхности

C1-C2- градиент концентрации

T-толщина слоя

Площадь поверхности
мембраны

×

Разность концентраций
по обе стороны мембраны

Толщина мембраны

Следствие из закона Фика:

- 1) фильтрация ЛС тем выше, чем больше его концентрация в месте введения (площадь абсорбируемой поверхности в кишечнике больше, чем в желудке, поэтому абсорбция ЛС в кишечника более быстрая)
- 2) фильтрация ЛС тем выше, чем больше концентрация ЛС в месте введения
- 3) фильтрация ЛС тем выше, чем меньше толщина преодолеваемой биологической мембраны (толщина барьера в альвеолах легких значительно меньше, чем кожи, поэтому скорость абсорбции выше в легких)

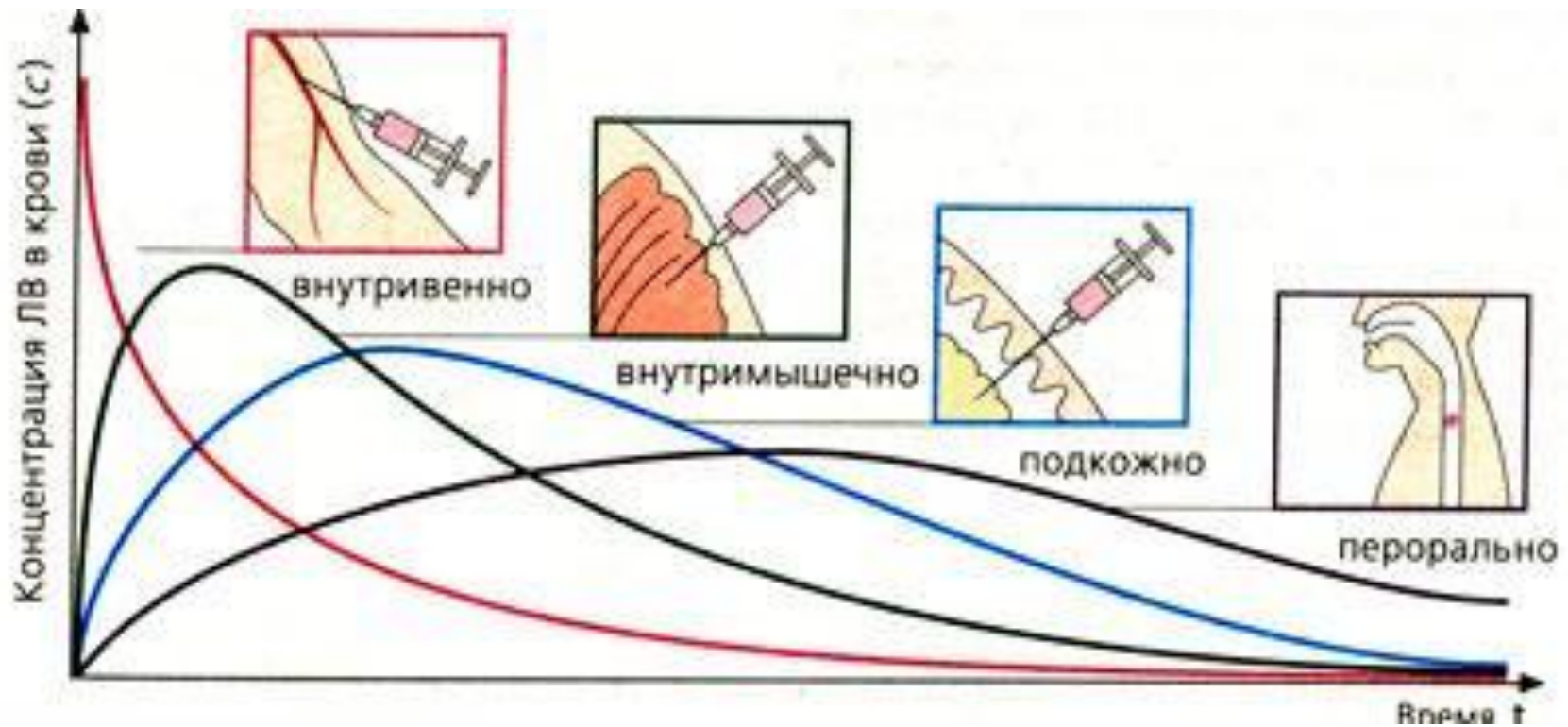
Биодоступность

- величина, определяющая полноту и скорость поступления вещества в организм (системный кровоток) при внесистемных способах введения или
- количество неизменного вещества, которое достигло плазмы крови, относительно исходной дозы препарата

Биодоступность

- Определяется отношением площади под фармакокинетической кривой «концентрация-время» при оральном приеме (AUC per os) к площади под кривой при внутривенном введении (AUC в/в) и выражается в долях или процентах

График зависимости «концентрация-время»



- Чему равна биодоступность препарата при парентеральном введении?

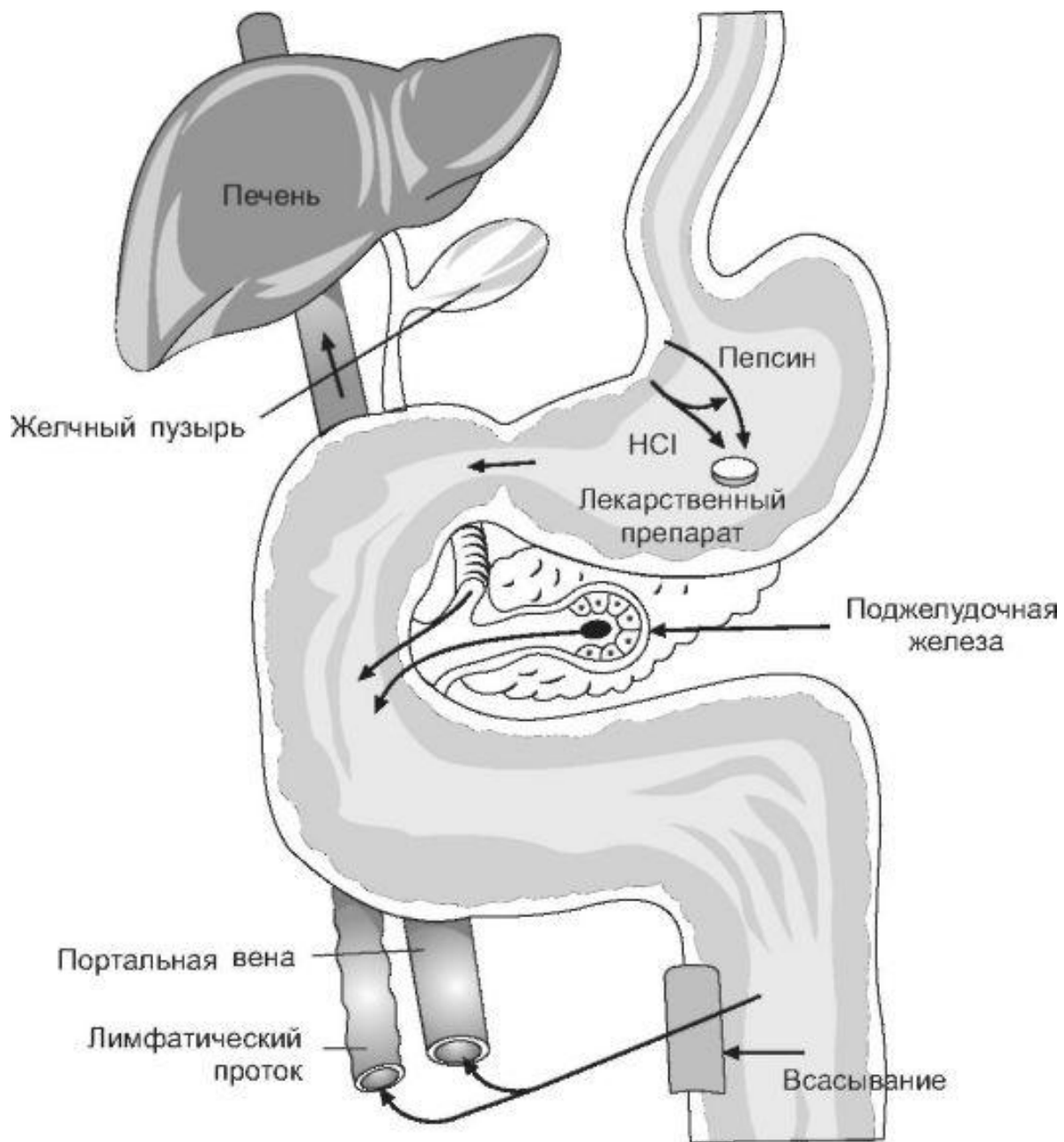
- Средства с высокой биодоступностью-
 $\geq 70\%$
- Средства с низкой биодоступностью
 $\leq 30\%$

Биодоступность

- Если сравнивают данные внутривенного и внесосудистого способов введения, речь идет об ***абсолютной биодоступности***.
- Сравнение биодоступности сходных препаратов или одного лекарственного препарата в разных лекарственных формах для внесистемного введения выявляет ***относительную биодоступность***

Относительная биодоступность
энтеральных способов введения

сублингвальный > ректальный > пероральный



- Из тонкого кишечника вещества всасываются в воротную вену, с током крови поступают сначала в печень и лишь затем в системный кровоток. В печени многие ЛВ частично подвергаются биотрансформации (большинство веществ при этом инактивируется) и/или выделяются с желчью в просвет кишечника, поэтому в системный кровоток поступает лишь часть всосавшегося вещества. Этот процесс называется **эффектом первого прохождения через печень** или элиминацией при первом прохождении через печень (пресистемная элиминация)

Способы преодоления пресистемного метаболизма

- Изменение способа введения ЛВ
- Увеличение разовой дозы ЛВ
- Сокращение интервалов между приемами
- Создание пролекарств (веществ, которые подвергшись пресистемной элиминации, превращаются в активные метаболиты, например, ингибиторы АПФ)

Распределение веществ в организме

- После поступления в системный кровоток ЛВ распределяются в различные органы и ткани. Характер распределения во многом определяется способностью ЛВ растворяться в воде или липидах (т.е. относительной гидрофильностью или липофильностью), а также кровоснабжением органов и тканей.

Распределение веществ в организме

- переход препарата из крови во внесосудистое пространство (внеклеточную и внутриклеточные жидкости, ткани)

Основные места распределения

- Внеклеточное пространство (плазма, межклеточная жидкость)
- Клетки (клеточная жидкость, мембраны органелл)
- Жировая ткань, костная ткань (места депонирования ЛС)

Распределение веществ в организме

- Гидрофильные полярные вещества распределяются в организме неравномерно. Большинство гидрофильных ЛВ не проникают внутрь клеток и распределяются в основном в плазме крови и интерстициальной жидкости, куда они попадают из плазмы крови через межклеточные промежутки в эндотелии капилляров (низкая скорость кровотока и большая суммарная площадь эндотелия капиллярной сети способствуют проникновению веществ). Проникают гидрофильные вещества через межклеточные промежутки путем диффузии в водной фазе и/или фильтрации.

Распределение веществ в организме

- Липофильные ЛВ проходят через все гистогематические барьеры, в том числе диффундируют непосредственно через мембраны эндотелиальных клеток капилляров в ткани головного мозга. Липофильные ЛВ легко проходят через плацентарный барьер. Многие ЛС могут оказывать нежелательное действие на плод, и поэтому прием препаратов беременными женщинами должен находиться под строгим врачебным контролем

Основные структуры, фиксирующие ЛС в организме

- Рецепторы
- Белки крови (альбумины, гликопротеиды)
- Белки тканей
- Полисахариды межтканевой ткани (галуроновая, хондроитинсерная кислоты)
- нуклеопротеиды

Объем распределения (V_d)

- Кажущееся водное пространство, которое должен занять препарат при концентрации, равной его концентрации в плазме

единицы измерения V_d -л(мл), либо л/кг

Элиминация

это биотрансформация и выведение ЛВ

Основные пути выведения: почки, печень, кишечник, легкие, кожа, сальные, потовые, слюнные железы, предстательная железа, молоко при лактации.

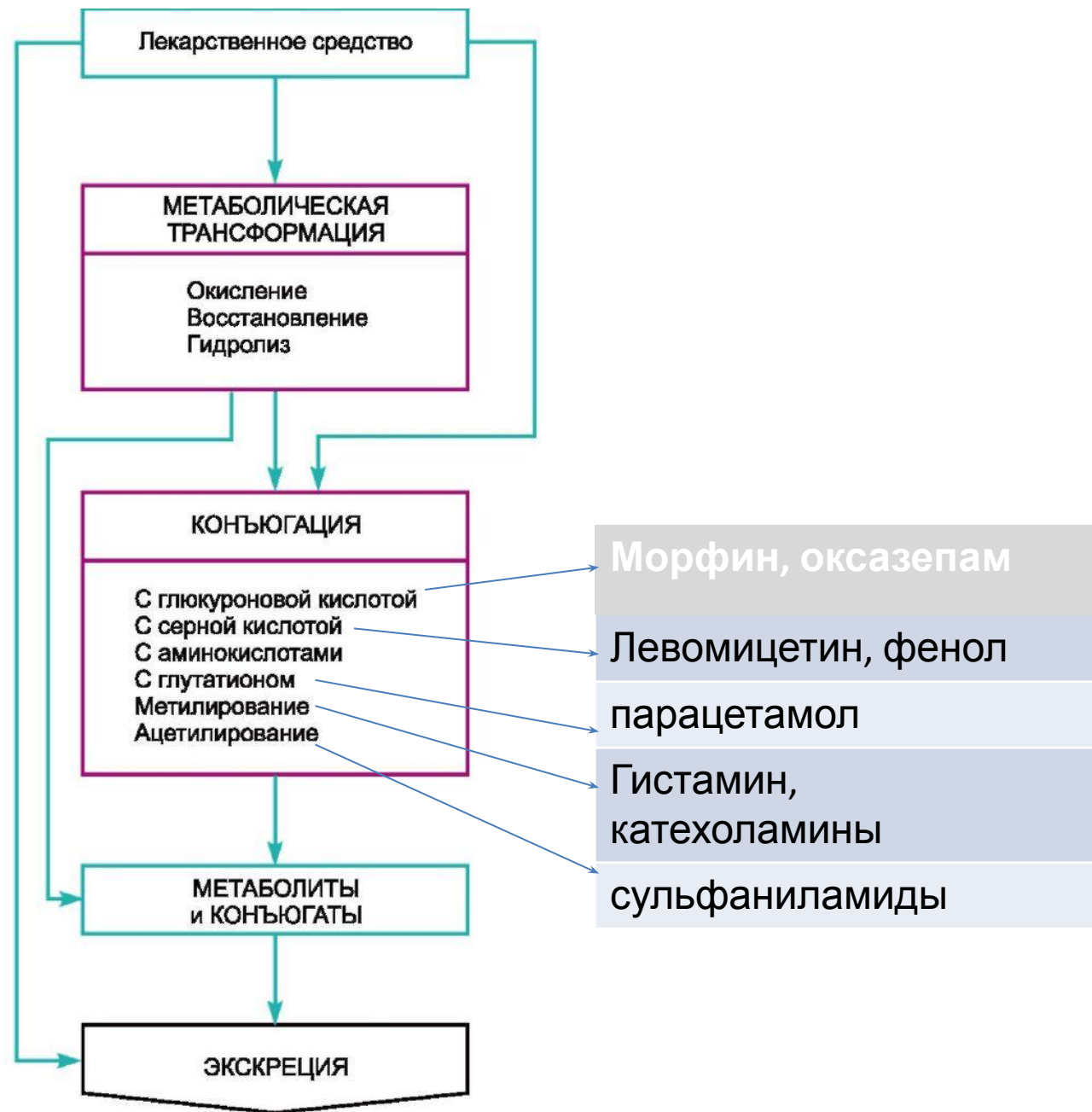
Главную выделительную функцию выполняют **печень и почки.**

Пути биотрансформации



- Имизин, эфедрин, аминазин, гистамин, кодеин
- Хлоралгидрат, левомецетин, нитразепам
- Новокаин, атропин, ацетилхолин, дитилин, кислота ацетилсалициловая

Пути биотрансформации



Элиминация ЛС

Основным показателем, отражающим процесс элиминации ЛВ является клиренс

- **Клиренс**- отношение скорости элиминации (всеми доступными путями) к концентрации вещества в биологических жидкостях (плазме), т.е. это объем, освобождающийся от ЛВ за единицу времени

Почечный клиренс ЛС

Выделяют 3 основных процесса выведения ЛВ почками:

- Фильтрация
- Активная секреция
- Реабсорбция

Фильтрация

- Осуществляется в клубочках.
- Основным механизмом обеспечивается разностью гидростатических давлений между кровеносными сосудами клубочка и полостью его капсулы
- Процессу фильтрации подвергаются несвязанные с белками формы ЛС (свободные фракции)

Активная секреция

- Осуществляется в проксимальных канальцах
- Основной механизм-активный транспорт
- Требуется затрат энергии
- Лимитируется возможностями транспортных механизмов
- Мало зависит от диуреза и pH мочи

Реабсорбция (обратное всасывание)

- Осуществляется преимущественно в дистальных канальцах
- Основной механизм- простая диффузия по градиенту концентрации
- Зависит от рН мочи

Печеночный клиренс ЛС

выделяют 2 основных пути элиминации веществ с участием печени:

- Метаболизм, химические превращения лекарств
- Выведение веществ с желчью

Основные сценарии элиминации ЛС

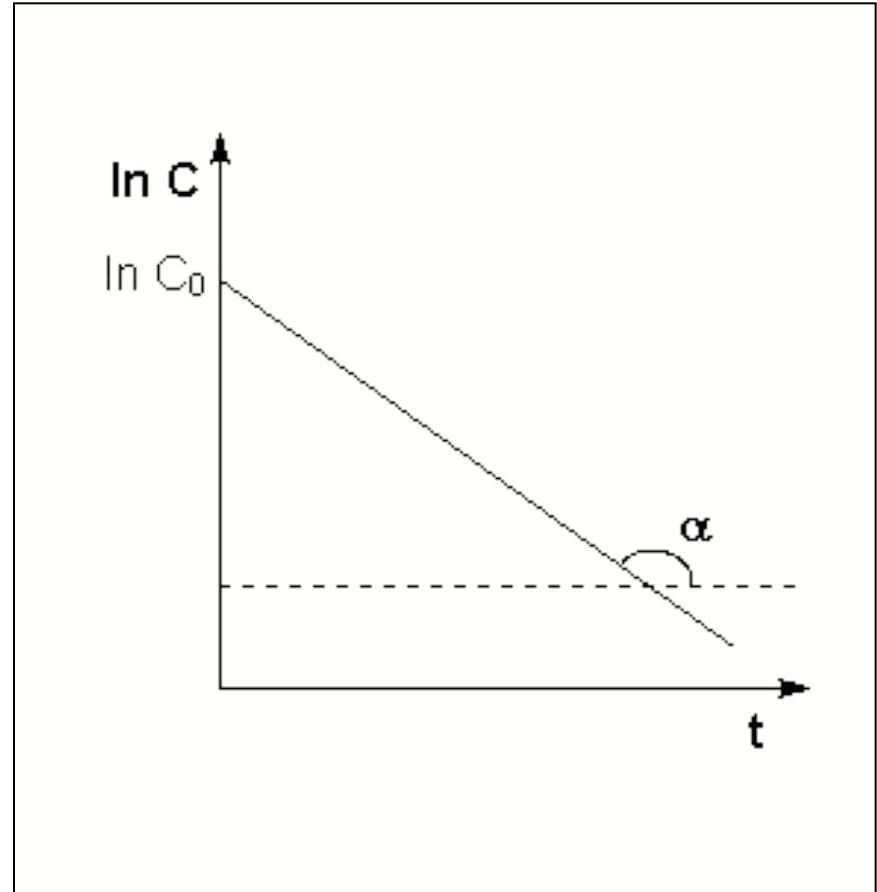
- 1) гидрофильные соединения выводятся почками в неизменном виде
- 2) липофильные полярные соединения выводятся с желчью в кишечник. Могут подвергаться энтерогапатической циркуляции
- 3) липофильные неполярные соединения реабсорбируются в почках, поступают в кровоток и подвергаются печеночному метаболизму, приобретая гидрофильные свойства, чтобы выделиться почками

Основы дозирования ЛС

- Методы введения ЛС
- -постоянный внутривенный с контролем скорости введения
- -прерывистый (энтеральный и парентеральные пути введения)
- Цель: достижение стационарной концентрации вещества в организме и поддержание ее необходимый период

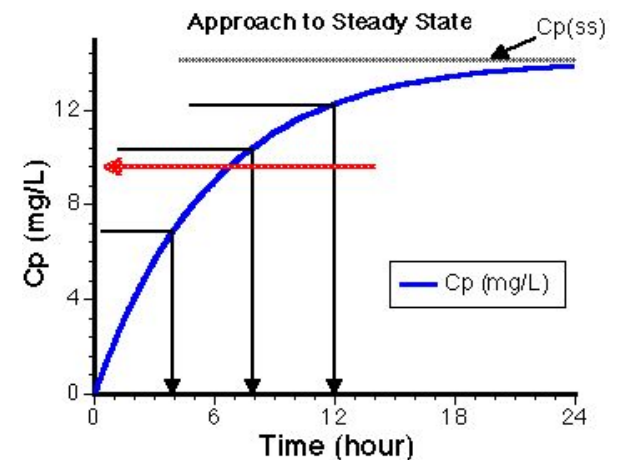
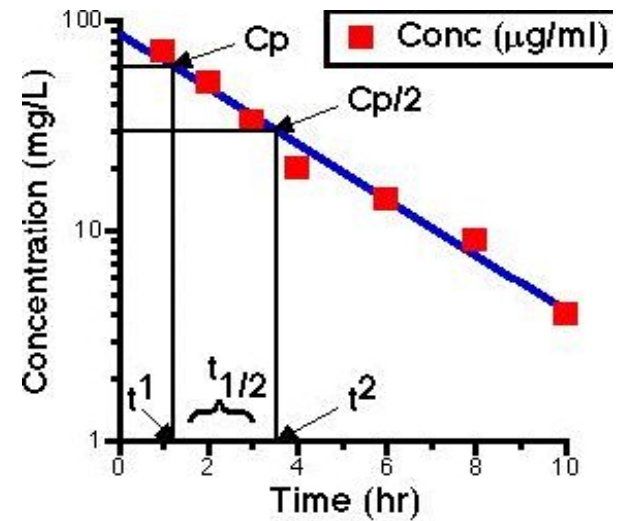
Изменения концентрации

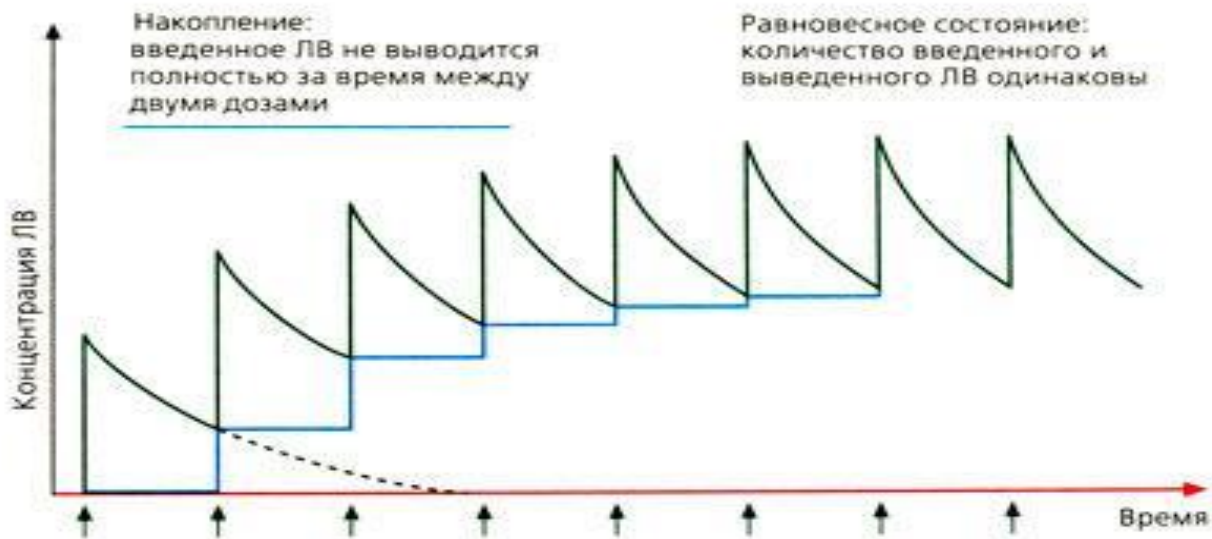
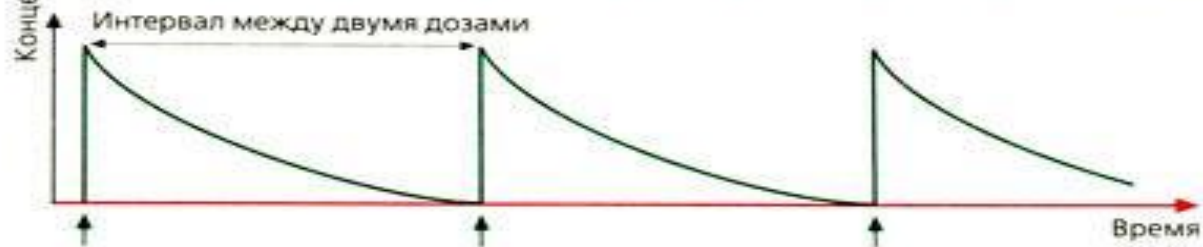
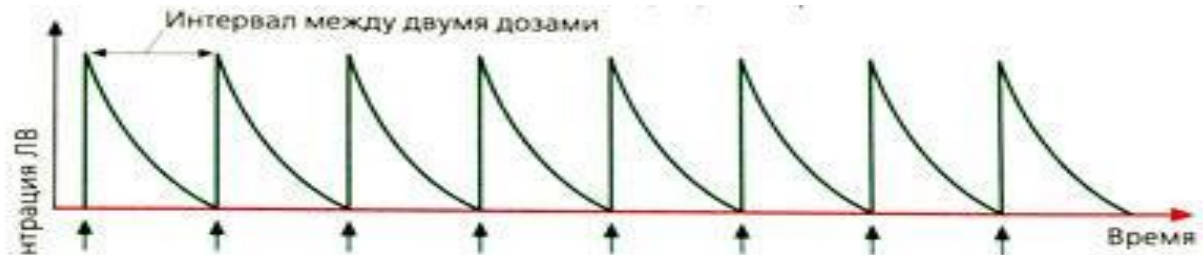
- **Кинетика I порядка** – это процессы, при которых скорость пропорциональна концентрации
- **Кинетика 0 порядка** – скорость процессов постоянна, и не зависит от концентрации вещества

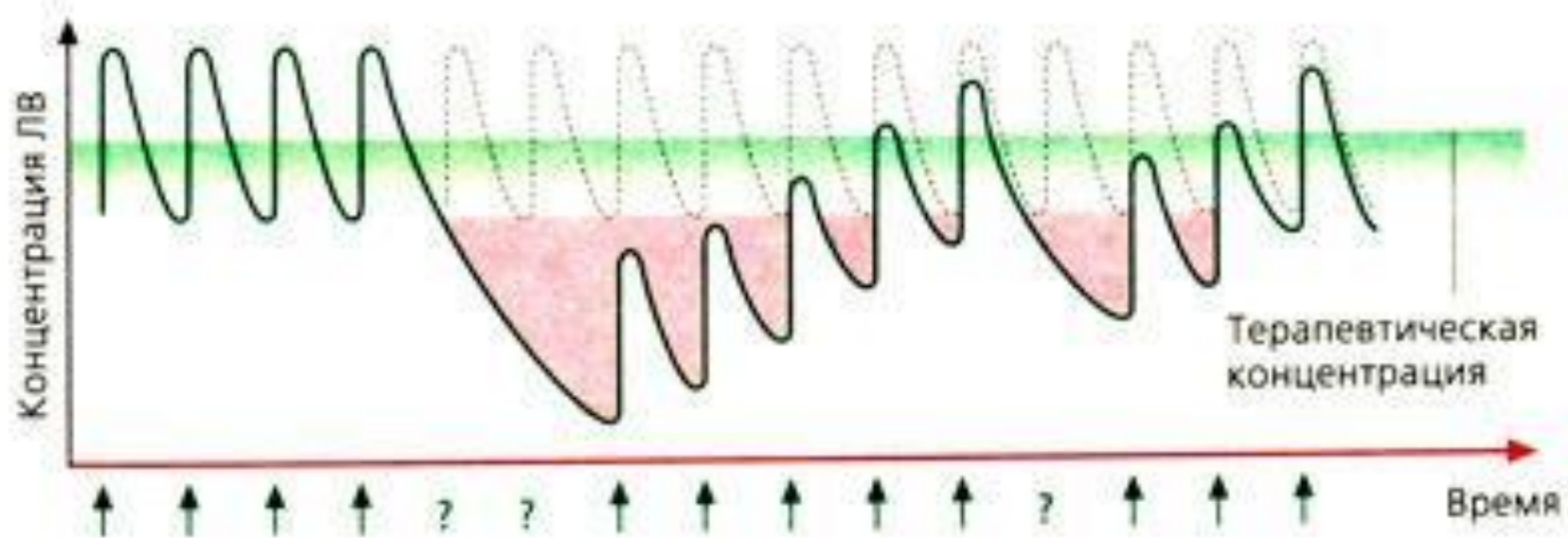


Период полувыведения ($t_{1/2}$) и стационарная равновесная концентрация (*steady-state*)

- $T_{1/2}$ - время, за которое концентрация препарата в плазме снижается наполовину
- “*steady-state*” достигается при повторных назначениях лекарственного препарата, когда **концентрация принятого препарата за единицу времени = выведению препарата за единицу времени.** Время достижения стационарной равновесной концентрации в среднем равно 5 периодам полувыведения







Задания для самостоятельной ПОДГОТОВКИ:

1. Оценить вероятность всасывания в желудке ($\text{pH} = 2$) и в кишечнике ($\text{pH} = 7,3$)

слабых кислот: ибупрофен ($\text{pK}_a = 4,4$), кромоглициевая кислота ($\text{pK}_a = 2,3$), парацетамол ($\text{pK}_a = 7,2$), фуросемид ($\text{pK}_a = 3,9$)

слабых оснований: хлорпромазин ($\text{pK}_a = 9,3$), атропин ($\text{pK}_a = 9,7$), дифенгидрамин ($\text{pK}_a = 9$), эфедрин ($\text{pK}_a = 10,6$)

2. Сделать выводы.

Вариант 1

Фармакокинетика, определение, значение для рациональной фармакотерапии.

Перенос лекарств в организме. Водная диффузия через эпителиальные барьеры.

Зависимость ее от структуры мембран (эпителий слизистых оболочек, эндотелий капилляров, ГЭБ, плацента) и физико-химических свойств лекарственных веществ.

Диффузия ЛВ через липидные барьеры. Движущая сила, условия и ограничения переноса. Закон Фика.

Активный транспорт. Микровезикулярный транспорт лекарств.

Перенос через мембраны лекарственных веществ с постоянным зарядом, незаряженных и с переменной степенью ионизации. Уравнение Гендерсона-Гассельбальха.

Пути поступления лекарств в организм, их достоинства и недостатки.

Биодоступность. Способ определения, количественное выражение, детерминанты, значение для рациональной фармакотерапии..

Абсолютная и относительная биодоступность. Лекарственные формы для энтерального введения (растворы, суспензии, капсулы, таблетки, таблетки покрытые оболочкой и с контролируемым высвобождением) и скорость их абсорбции.

Всасывание лекарственных средств из желудочно-кишечного тракта. Пресистемная элиминация. Пролекарства. Сравнительная биодоступность при сублингвальном, оральном и ректальном способах введения.

Биодоступность лекарств при парентеральных, ингаляционном и местном способах введения лекарств.

Вариант 2

1. Распределение лекарств в организме. Основные отсеки распределения. Детерминанты распределения.
2. Скорость кровотока и распределение лекарственных веществ. Одно- и двухкамерные модели. Центральная и периферические камеры. Скорость развития эффектов препаратов.
3. Объем распределения, размерность и метод определения.
4. Варианты объема распределения ЛВ, количественное соотношение с анатомическими отсеками и размерами тела, клиническое значение.
5. Связь лекарственных веществ с белками плазмы крови. Значение для величины объема распределения, процессов выведения и эффективности лекарств. Борьба за связь с белками при лекарственном взаимодействии.
6. Элиминация ЛС (метаболизм и выведение). Участие различных органов и тканей в элиминации.
7. Клиренс - понятие, размерность, метод определения. Общий клиренс и его составляющие. Выражение через параметры V_d , $t_{1/2}$.
8. Период полувыведения - понятие, размерность, варианты расчета через параметры V_d , Cl . Роль периода полувыведения в рациональной фармакотерапии.
9. Почечный клиренс ЛС (фильтрация, секреция, реабсорбция). Зависимость от физико-химических свойств лекарств (неполярные, полярные, гидро- и липофильные), функционального состояния и гемодинамики почек.

Вариант 3

1. Печеночный клиренс ЛС. Экскреция лекарств в желчь (механизмы, детерминанты, ограничения). Энтерогепатическая циркуляция ЛС.
2. Метаболизм лекарств. Основные фазы метаболических превращений.
3. Биологический смысл биотрансформации лекарственных веществ. Клиническое значение. Влияние пола, возраста, экологических факторов, алкоголя, курения на биотрансформацию лекарственных веществ. Метаболическое взаимодействие лекарств.
4. Ситуации, изменяющие клиренс ЛС: возраст, беременность, заболевания печени, почек, ЖКТ и др. органов, генетические особенности метаболизма.
5. Фармакокинетическое взаимодействие лекарственных веществ (на этапах всасывания, распределения, метаболизма и выведения).
6. Дозы, виды доз. Единицы дозирования. Цели дозирования. Режим дозирования. Вводная (нагрузочная) и поддерживающая дозы.
7. Кинетика лекарств в крови при непрерывном введении. Понятие о стационарной концентрации (C_{ss}); время ее достижения. Управление дозой и скоростью непрерывного введения лекарственного препарата.
8. Кинетика ЛС в крови при прерывистом (дискретном) режиме дозирования. Терапевтический и токсический диапазоны концентраций ЛС в крови. Подбор оптимальной дозы и адекватного интервала введения лекарств для управления терапевтическим диапазоном концентрации.
9. Польза и риск при использовании лекарств. Оценка безопасности. Терапевтический индекс, широта терапевтического действия. Выбор интервала введения лекарств в зависимости от периода полувыведения и широты терапевтического действия.

Вопросы для самоконтроля.

Парентеральные пути введения

1. п/к
2. в/м
3. в/артериально
4. Внутривенно
5. Сублингвально
6. Трансдермально
7. Ректально

1,2,3,4,6

Вопросы для самоконтроля.

Путем фильтрации при введении веществ внутрь всасываются:

- 1.липофильные соединения
- 2.как липофильные, так и гидрофильные соединения
- 3. гидрофильные соединения

Вопросы для самоконтроля

- Жировая ткань является местом депонирования для:
 - 1.липофильных веществ
 - 2.гидрофильных веществ
 - 3. веществ, связанных с белками плазмы крови

Вопросы для самоконтроля

- Элиминация лекарственных веществ происходит при участии процессов
- 1. экскреции
- 2. биотрансформации
- 3. распределения
-

1,2

ОТВЕТЫ ФК

- 1) 2,3,5,6,7
- 2) 1
- 3) 2
- 4) 1,2,4,5,6
- 5) 1,2,3,4,6
- 6) 3
- 7) 1,2,3,4,5
- 8) 1,3,4
- 9) 2,3,4,5
- 10) 1,3,4
- 11) 1
- 12) 1,3,4,6,7
- 13) 1,2,4
- 14) 3
- 15) 1,3,4
- 16) 3
- 17) 1,3,4
- 18) 1,4
- 19) 3
- 20) 2,3

ОТВЕТЫ ФД

- 1) 1,3,5,6
- 2) 2
- 3) 2
- 4) 1,2
- 5) 1,3,4
- 6) 1
- 7) 2,3,4,5,6
- 8) 1,2,3
- 9) 2
- 10) 1
- 11) 1
- 12) 4
- 13) 2
- 14) 1
- 15) 1
- 16) 1,4
- 17) 1,4
- 18) 1,2,3,4,5
- 19) 2,3
- 20) 1,3