



**Андрей Рублев  
(1360–1430)**

# **ОБЩАЯ ФАРМАКОЛОГИЯ**

## **лекция 1**

# **ВВЕДЕНИЕ В ФАРМАКОЛОГИЮ. ОСНОВЫ ФАРМАКОКИНЕТИКИ**

проф. Б.В.Дубовик

# ФАРМАКОЛОГИЯ

- “*Pharmacōn*” (греч.) – “*лекарство*” [Materia Medica]
- **Фармакология – наука о лекарствах во всех аспектах**
- **Наука о взаимодействии химических веществ с живыми системами**
- **Наука об управлении процессами жизнедеятельности организма с помощью химических веществ**
- **ФАРМАКОЛОГИЯ – ОСНОВА ТЕРАПИИ**

Филипп Ауреол Теофраст  
Бомбаст фон Гогенхайм  
(ПАРАЦЕЛЬС)

1493-1541

Знаменитый алхимик, врач,  
окультист, астролог и  
христианский маг.

Предтеча фармакологии  
Способствовал внедрению  
химических препаратов в  
медицину.

Основал науку  
токсикологию.

**«Dosis facit venenum»**

(«Всё — яд, всё — лекарство;  
то и другое определяет  
доза»)



# ПРЕДМЕТ ФАРМАКОЛОГИИ

**ВЕЩЕСТВО**

**ОРГАНИЗМ**

**ФАРМАКОЛОГИЧЕСКИЙ ЭФФЕКТ**

**физиологические и биохимические  
изменения в живой системе, вызываемые  
вводимым в организм веществом**

# Терминология

- **Лекарственное вещество** (ЛВ, «субстанция») – химическое вещество, применяемое для лечения, диагностики и профилактики заболеваний, предупреждения беременности и ведения родов.
- **Лекарственное средство** (ЛС) – ЛВ или комбинация ЛВ и других веществ любого производителя разрешенное для медицинского применения.
- **Лекарственный препарат** (ЛП) – ЛС в определенной лекарственной форме и дозе.
- **Лекарственная форма** (ЛФ) – удобная для применения технологическая форма ЛС (таблетки, капсулы, растворы, мази и мн. др.)
- **Лекарство** (drug) – устаревшее собирательное обозначение ЛВ, ЛС и ЛП.

# Терминология

- **Фармакотерапия и фармакопрофилактика** - лечение или предупреждение заболеваний лекарственными средствами
- **Механизм действия (первичная фармакологическая реакция)** – взаимодействие ЛВ с молекулярной мишенью, определяющее терапевтический или сопутствующие (нежелательные) эффекты.
- **Основное действие** – целевой терапевтический эффект ЛС.
- **Побочное действие** – все возможные нежелательные явления и осложнения, связанные с применением ЛС.
- **Токсическое действие** – вредное, повреждающее действие ЛС, обратимое или необратимое.
- **Драг-дизайн** – процесс создания ЛС

# НАЗВАНИЯ ЛЕКАРСТВЕННЫХ СРЕДСТВ

1. **Химическое название** - отражает состав и структуру ЛВ (например: 5-этил-5-фенилбарбитуровая кислота)
2. **Международное непатентованное название** (МНН, International Nonproprietary Name, INN) - название ЛВ, рекомендованное ВОЗ для его идентификации.
3. **Патентованное коммерческое название** (Brand name).  
Присваивается фармацевтическими фирмами, производящими данный лекарственный препарат, являться их коммерческой собственностью (торговой маркой), охраняемой патентом.  
**Бренд** – оригинальное, впервые предложенное ЛС.  
**Генерик** – воспроизведенное ЛС, «биоэквивалентное» бренду.



# Разделы фармакологии

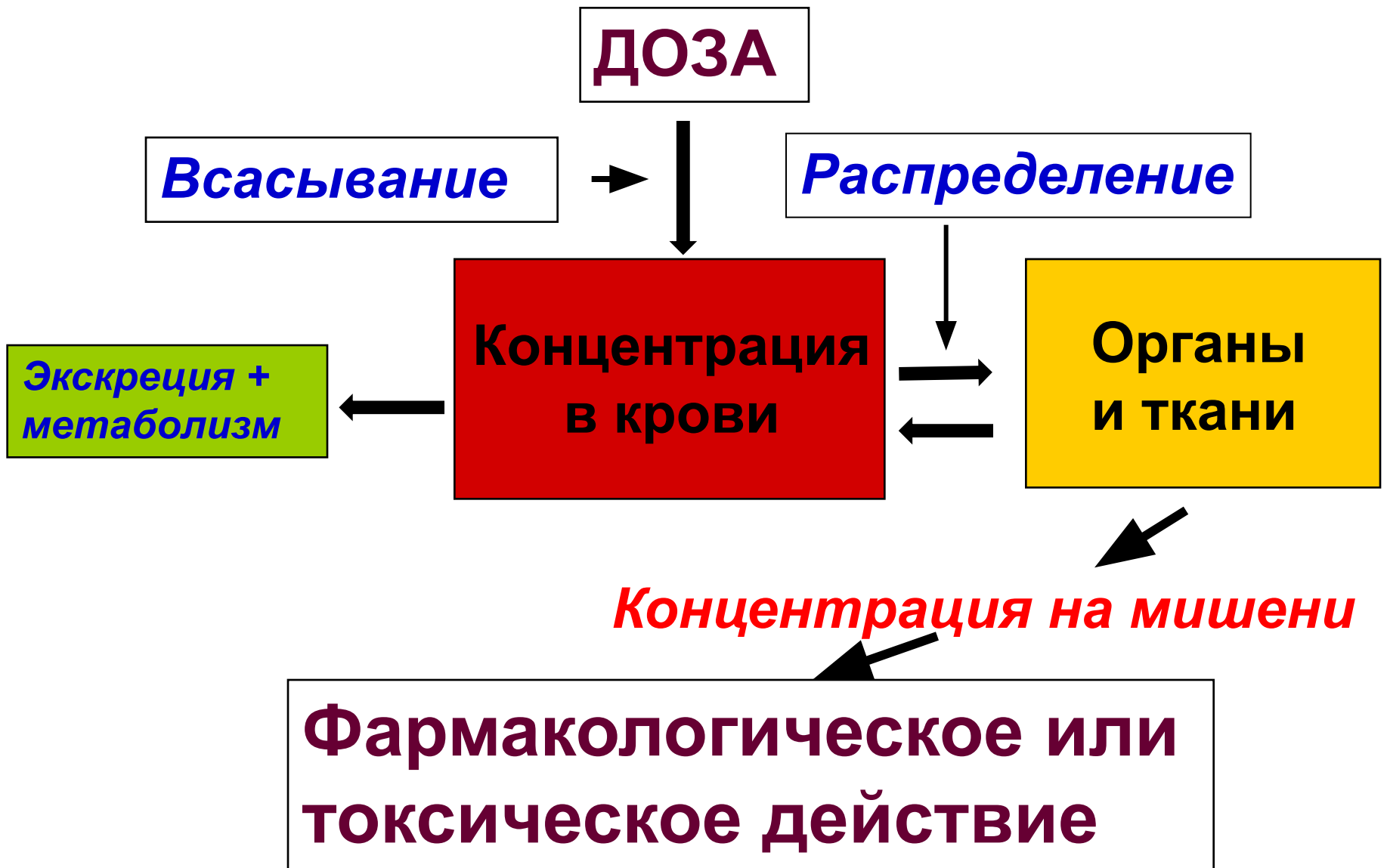
## ОБЩАЯ ФАРМАКОЛОГИЯ

–ИЗУЧАЕТ ОБЩИЕ ПРИНЦИПЫ ДЕЙСТВИЯ  
ЛЕКАРСТВЕННЫХ СРЕДСТВ НА ОРГАНИЗМ  
ЧЕЛОВЕКА И ЖИВОТНЫХ

## ЧАСТНАЯ ФАРМАКОЛОГИЯ

–ИЗУЧАЕТ ОТДЕЛЬНЫЕ ГРУППЫ  
ЛЕКАРСТВЕННЫХ СРЕДСТВ И ИХ  
ТЕРАПЕВТИЧЕСКОЕ ПРИМЕНЕНИЕ

# Лекарство и организм



**ОБЩАЯ фармакология включает два раздела:**

● **ФАРМАКОДИНАМИКА**

– изучает фармакологическое (биологическое) и терапевтическое действие лекарственных веществ, а именно:

- **МЕХАНИЗМ ДЕЙСТВИЯ**
- **ФИЗИОЛОГИЧЕСКИЕ ЭФФЕКТЫ**
- **БИОХИМИЧЕСКИЕ ЭФФЕКТЫ**
- **ПОБОЧНОЕ ДЕЙСТВИЕ**
- **ТОКСИЧЕСКОЕ ДЕЙСТВИЕ**

# ● ФАРМАКОКИНЕТИКА

– Изучает все, что происходит с лекарственным веществом в организме (влияние организма на ЛВ), включая:

- **ВСАСЫВАНИЕ С МЕСТА ВВЕДЕНИЯ В СИСТЕМНЫЙ КРОВОТОК или ЛИМФУ (абсорбция)**
- **РАСПРЕДЕЛЕНИЕ В КОМПАРТМЕНТАХ ТЕЛА (ЖИДКОСТЯХ, ОРГАНАХ, ТКАНЯХ, КЛЕТКАХ)**
- **МЕТАБОЛИЗМ (БИОХИМИЧЕСКУЮ ТРАНСФОРМАЦИЮ) ЛВ**
- **ВЫВЕДЕНИЕ ИЗ ОРГАНИЗМА (ПРОЦЕССЫ ЭЛИМИНАЦИИ ЛВ)**

**ФАРМАКОКИНЕТИКА** количественно описывает указанные процессы и определяет концентрацию вещества в крови и месте действия, а также время действия ЛВ

# **ОСНОВЫ ФАРМАКОКИНЕТИКИ**

- **Фармакология базируется** на фундаментальном научном принципе: «лекарственные вещества действуют лишь постольку, поскольку присутствуют в месте действия» [Парацельс].
- **Два основных процесса** определяют наличие и концентрацию вещества в любой момент в любой области тела:
  - перенос вещества в организме (транслокация)
  - химические превращения вещества в тканях и крови (метаболическая трансформация)

## ***Перенос ЛВ обеспечивает***

- **Всасывание лекарств с места введения**
- **Распределение в отсеках тела и доставку к мишеням**
- **Выведение лекарств из организма**

## ***Перенос ЛВ происходит путем***

1. **Транспорта с кровью и лимфой**
2. **Диффузии на короткие дистанции (в растворенной фазе)**
3. **Переноса через клеточные барьеры**

***Наиболее сложный из этих процессов - перенос через клеточные барьеры***

# ***Клеточные барьеры, которые лимитируют перенос вещества***

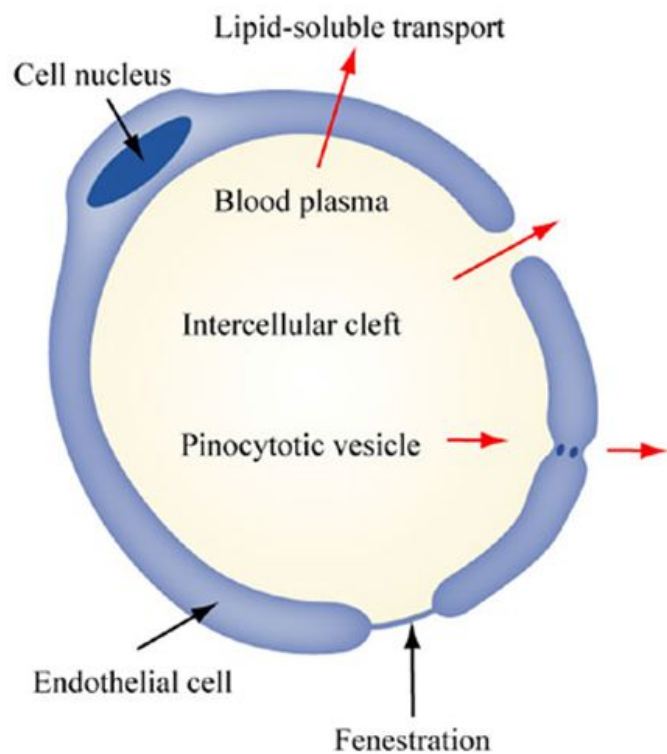
- **1) Плазматические мембраны клеток, представляющие собой липидный барьер, содержащий**
  - Фенестры
  - Водные каналы
  - Транспортёры
- **2) Эпителиальные барьеры**
  - Одноклеточный слой слизистой ЖКТ, полости рта, мочеполовых органов, легких, почечных канальцев



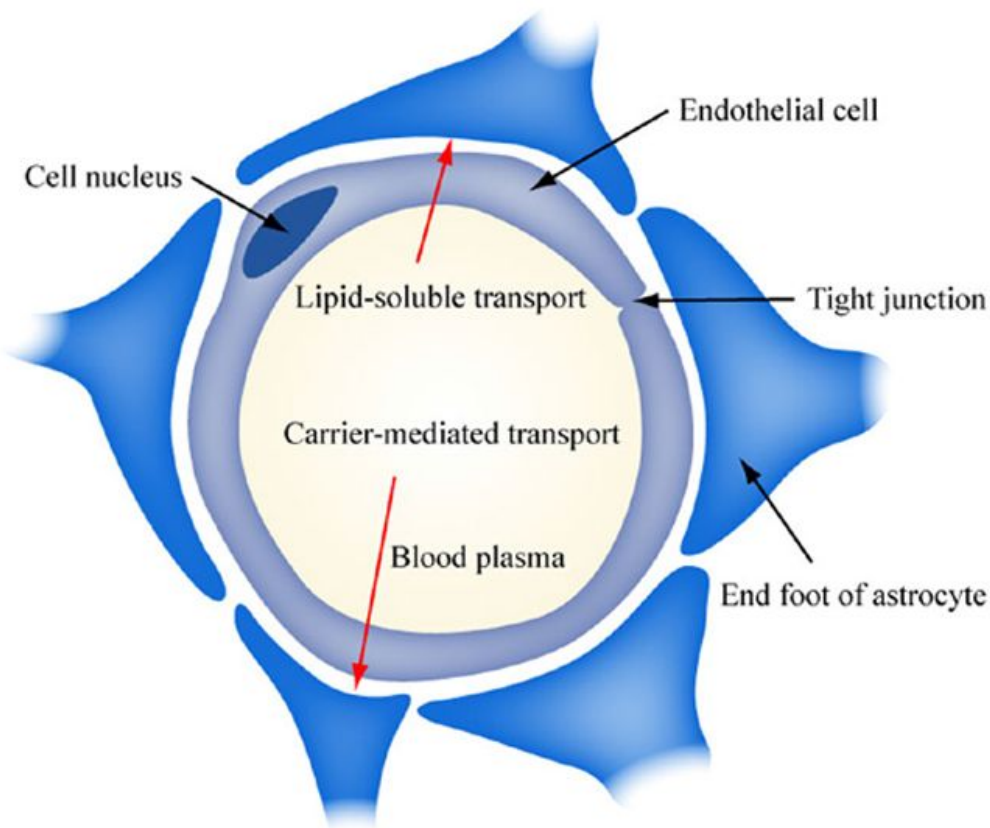
# *Клеточные барьеры, которые лимитируют перенос вещества*

- **3/ Эндотелий сосудов (капилляров)**
  - имеющий межклеточные щели, поры, фенестры в большинстве тканей и органов
  - или образующий плотные межклеточные контакты (ЦНС, плацента), которые непроницаемы для гидрофильных (ионизированных) веществ

# Эндотелиальный барьер типичных капилляров и капилляров мозга



**(A) Typical capillary**



**(B) Brain capillary**

# Детерминанты переноса

(всасывания, распределения и элиминации ЛВ)

- **Физико-химические свойства вещества**
  - мол. масса
  - полярность
  - ионизация
  - растворимость в липидах и воде
- **Структура барьеров**
- **Интенсивность кровотока**

# Механизмы переноса через барьеры

**Перенос ЛВ через барьеры, включая всасывание, осуществляется четырьмя механизмами**

- 1. Перенос через водные пространства – «водная диффузия» и фильтрация**
- 2. Диффузия в липидах – перенос через клеточные мембраны и эпителиальные покровы**
- 3. Трансмембранный транспорт с участием переносчиков – по градиенту или против градиента концентрации (без затрат или с затратами энергии)**
- 4. Микровезикулярный транспорт (пиноцитоз)**

# «Водная диффузия» и фильтрация

Это перенос веществ через межклеточные щели и фенестры в эндотелии путем пассивной диффузии в водной среде или перенос с потоками воды (фильтрация).

Такой перенос осуществляется через эндотелий капилляров в большинстве органов и тканей, где ЛВ могут свободно входить и выходить из кровяного русла через водные пространства между клетками в межклеточную среду и обратно или фильтроваться в почках в первичную мочу.

# «Водная диффузия» и фильтрация

Путем водной диффузии и фильтрации перенос **не возможен**

- в мозг,
- через плаценту,
- эпителий слизистых оболочек,
- эпителий почечных канальцев,
- эпидермис кожных покровов,

где нет межклеточных щелей и транспорт ЛВ здесь может осуществляться только через мембранные липидные барьеры (ГЭБ, ГПБ, гемато-офтальмический, гемато-тестикулярный).

Например, с потоками воды вещества не могут переноситься (всасываться) в кровь из ЖКТ или реабсорбироваться и секретироваться в почечных канальцах.

# Ограничения водной диффузии и фильтрации ЛВ:

- 1) **Связывание ЛВ с альбумином, гликопротеинами плазмы и клетками крови**
  - Такое связывание препятствует выходу ЛВ из кровяного русла в межклеточное пространство или фильтрации в первичную мочу
- 2) **Малые размеры пор и фенестр в эндотелии капилляров некоторых органов (глаз, тестикулы, ЩЖ)**
- 3) **Высокая мол. масса ЛВ (> 20-30 тыс. дальтон), препятствующая их выходу из капилляров через межклеточные щели**

# Основные лиганды, связывающие ЛВ в крови и ограничивающие их выход из кровяного русла в ткани

ЛВ

+

- АЛЬБУМИН
- α1-КИСЛЫЙ ГЛИКОПРОТЕИД
- ГЛОБУЛИНЫ
- ЛИПОПРОТЕИДЫ
- ФОРМЕННЫЕ ЭЛЕМЕНТЫ КРОВИ

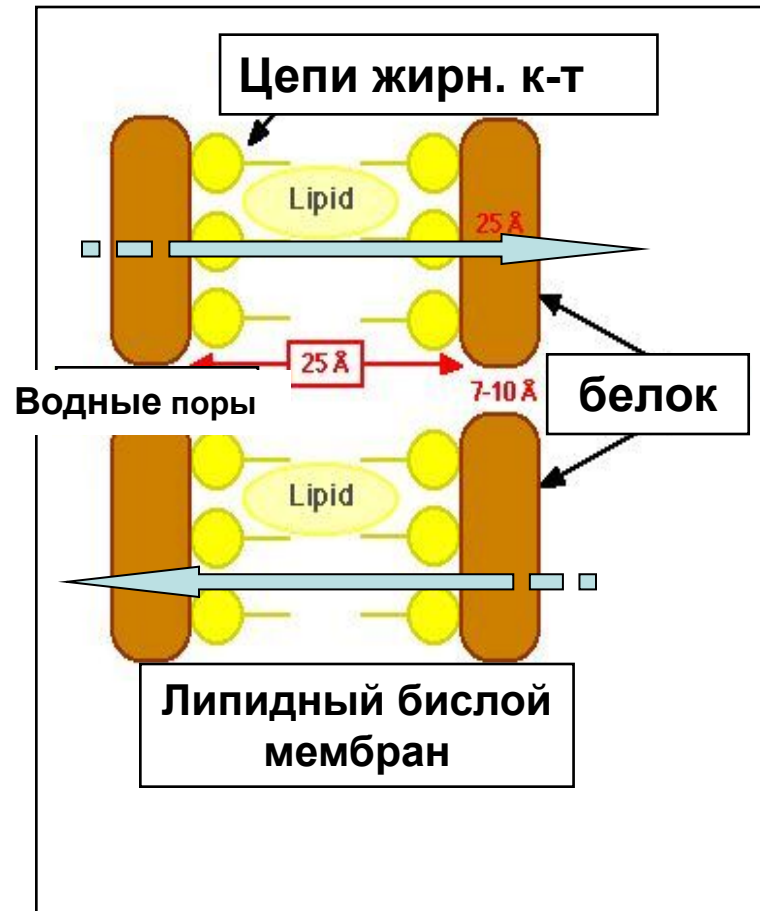


Комп  
лексы



# Диффузия в липидах

- Обеспечивает перенос лекарств через мембраны клеток
- Происходит пассивно по градиенту концентрации путем броуновского движения молекул
- Скорость переноса определяется законом Фика
- $J = \rho \times A \times (C_1 - C_2) / T$
- Легко диффундируют через мембраны неполярные, липофильные вещества!
- Трудно диффундируют ионы!



- **ДИФФУЗИЯ В ЛИПИДАХ** - основной механизм переноса ЛВ через:
  - **эпителий слизистых оболочек** -- желудка, кишечника, слизистой полости рта, бронхиального дерева, половых органов, почечных канальцев при **всасывании и выведении ЛВ** через слизистые оболочки
  - **плазматические мембраны** клеток внутренних органов и тканей при **входе и выходе ЛВ из клеток**
  - **ГЭБ, плацентарный барьер** при **действии ЛВ на структуры мозга и плод**
  - **эпидермис кожных покровов** при **всасывании веществ через кожу**

# Активный транспорт и облегченная диффузия

- Некоторые ЛС всасываются с помощью трансмембранных переносчиков с затратой или без затрат энергии (ускоренная диффузия).
- В первом случае вещества могут переноситься против градиента концентрации (например 5-фторурацил), во втором – только по градиенту концентрации (например, антибиотик цефалексин в эпителий кишечника).
- **Эти механизмы переноса свойственны лишь относительно не многим ЛВ .**

# Обратные транспортеры

- Это переносчики, осуществляющие транспорт ЛВ из клеток наружу.
- Наиболее изучен из них **P-гликопротеин (Pgp).**
- Он представлен во многих клетках и тканях – слизистой кишечника, эндотелии капилляров мозга, плаценте, опухолевых клетках и осуществляет выброс из клеток чужеродных веществ.
- Этот механизм лежит в основе устойчивости опухолей к химиотерапии, ограничивает проникновение многих ЛВ через плаценту, влияет на действие нейротропных ЛС.
- **Блокаторы Pgp (амиодарон, эритромицин, пропранолол и др.) могут усилить действие ЛС.**

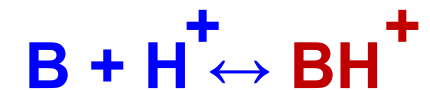
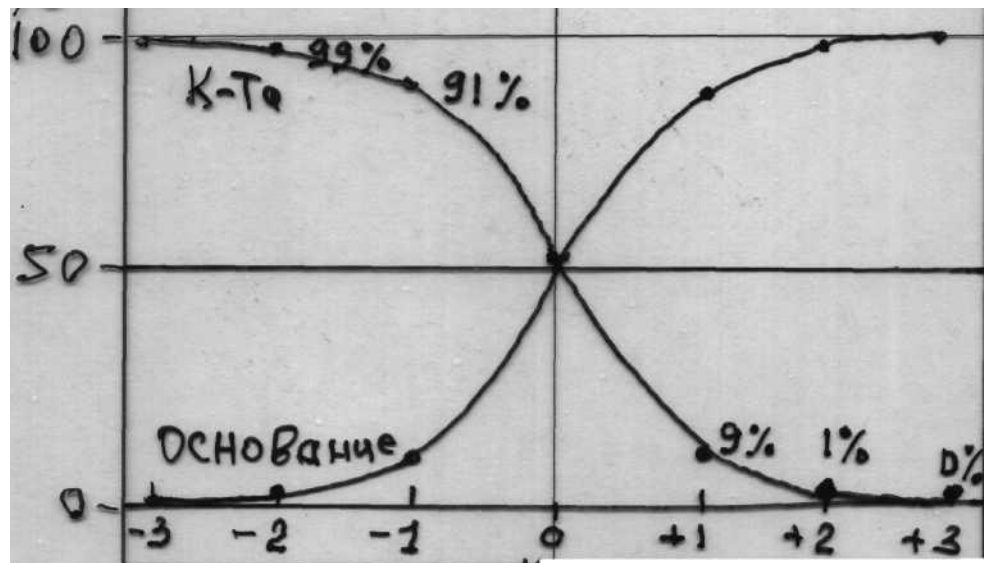
# ПЕРЕНОС ЧЕРЕЗ БАРЬЕРЫ ВЕЩЕСТВ С ПЕРЕМЕННОЙ ИОНИЗАЦИЕЙ

- Многие ЛВ являются слабыми кислотами или слабыми основаниями, степень ионизации которых, а значит и перенос через барьеры *зависит от pH среды и константы ионизации вещества (pKa)*
- Степень ионизация вещества описывается уравнением **Гендерсона-Гассельбальха**

$$\frac{I_g [\text{протонированной формы}]}{I_g [\text{непротонированной формы}]} = pK_a - pH$$

# ИОНИЗАЦИЯ СЛАБЫХ КИСЛОТ И СЛАБЫХ ОСНОВАНИЙ В ЗАВИСИМОСТИ ОТ РАЗНОСТИ ЗНАЧЕНИЙ рН И рК

% ионизации



pK-pH

- При  $pK < pH$  (дефиците протонов) – преобладают депротонированные формы вещества ( $\text{A}^-$ , B)
- При  $pK > pH$  (избытке протонов) преобладают протонированные формы вещества ( $\text{AH}$ ,  $\text{BH}^+$ )

# УПРАВЛЕНИЕ ЭКСКРЕЦИЕЙ веществ с переменной ионизацией

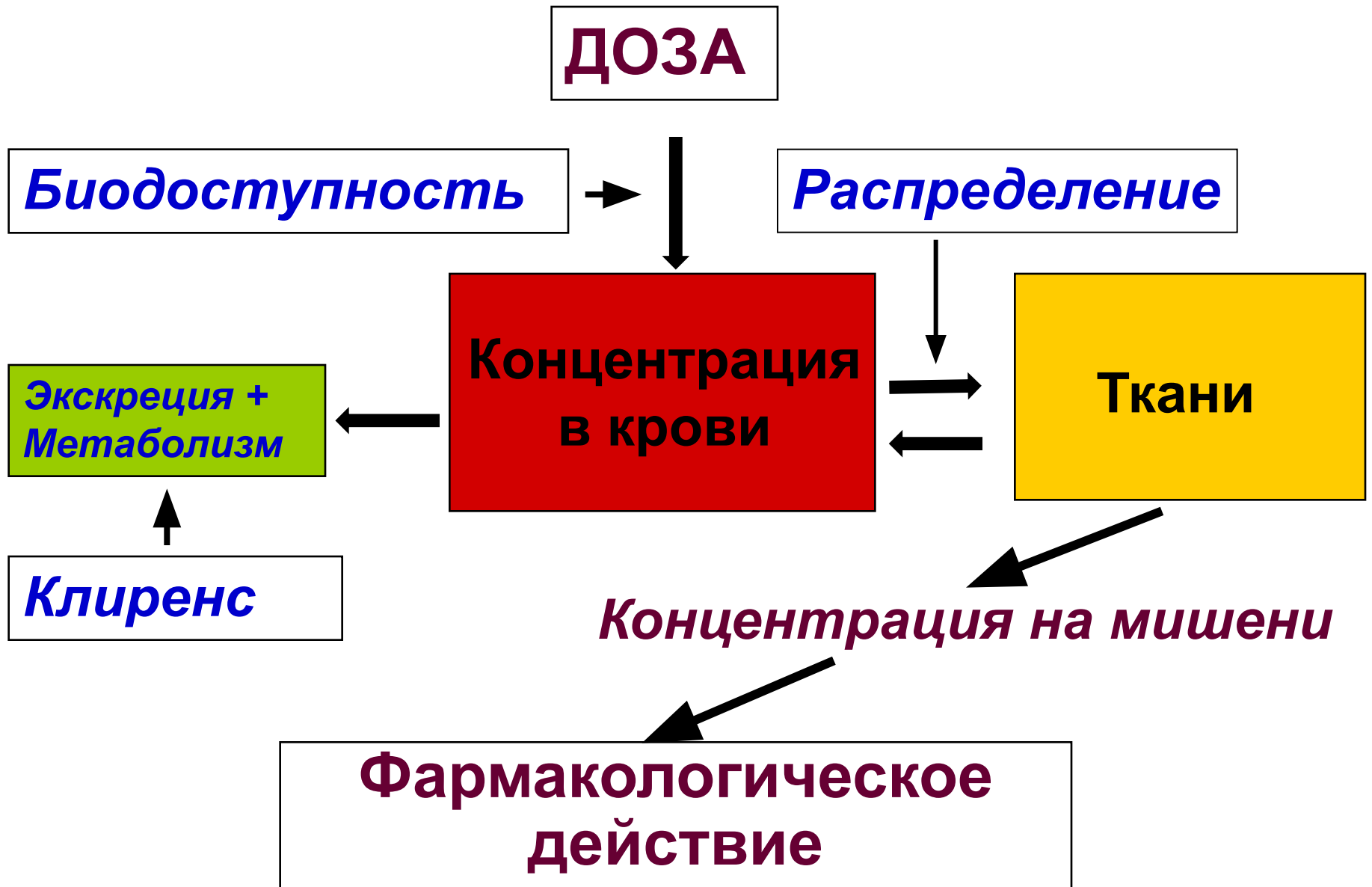
- Для ускорения почечной элиминации слабых кислот и оснований необходимо уменьшить реабсорбцию вещества в почечных канальцах.
- Для этого в моче повышают уровень ионных форм вещества:
  - для выведения кислых веществ мочу подщелачивают
  - для выведения оснований – мочу подкисляют
- Для задержки элиминации – поступают наоборот.

# ФАРМАКОКИНЕТИЧЕСКИЕ ПАРАМЕТРЫ

**количественные характеристики  
всасывания, распределения и  
элиминации лекарственных веществ**



# Основные детерминанты действия ЛЕКАРСТВЕННЫХ СРЕДСТВ



# **ФАРМАКОКИНЕТИЧЕСКИЕ ПАРАМЕТРЫ**

- Биодоступность (F)
- Кажущийся объем распределения (Vd)
- Клиренс (CL)
- Константа элиминации (Ke)
- Период полувыведения ( $t_{1/2}$ )

**ФАРМАКОКИНЕТИЧЕСКИЕ ПАРАМЕТРЫ необходимы  
для рационального управления режимом  
дозирования ЛС**

# Биодоступность

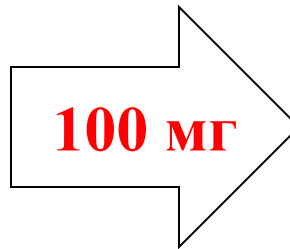
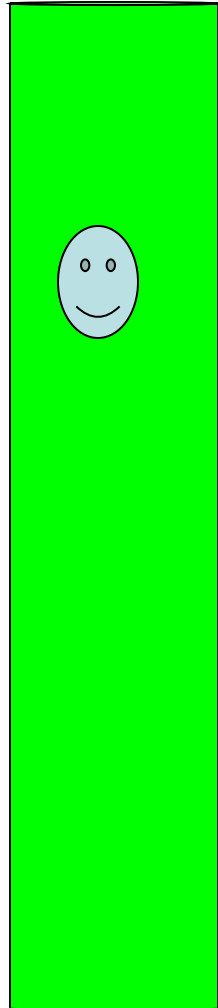
На путях всасывания в системный кровоток (например, из ЖКТ) вещество может:

- разрушаться агрессивными средами ЖКТ
- сорбироваться компонентами содержимого ЖКТ
- метаболизироваться в клетках слизистой кишечника
- подвергаться метаболической трансформации в печени при первом прохождении
- выпадать в осадок при введении под кожу и в мышцы

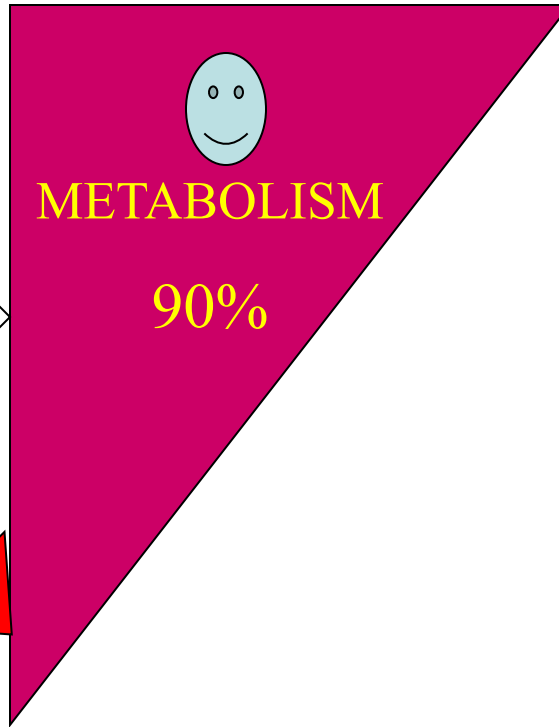
Совокупность процессов, приводящих к потере исходных молекул ЛС на пути в общую циркуляцию, называется пресистемной элиминацией

# Пресистемная элиминация

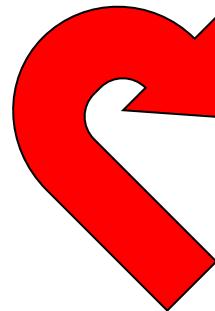
ЖКТ



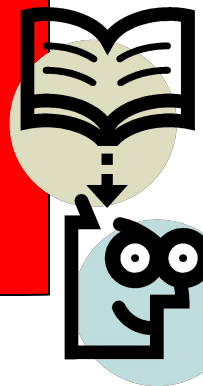
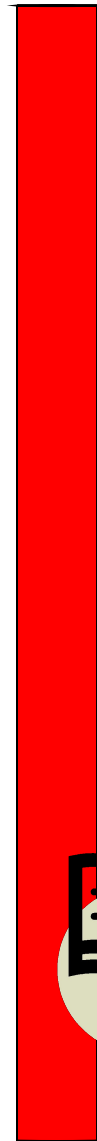
Печень



Системный  
кровоток



Из системной  
циркуляции



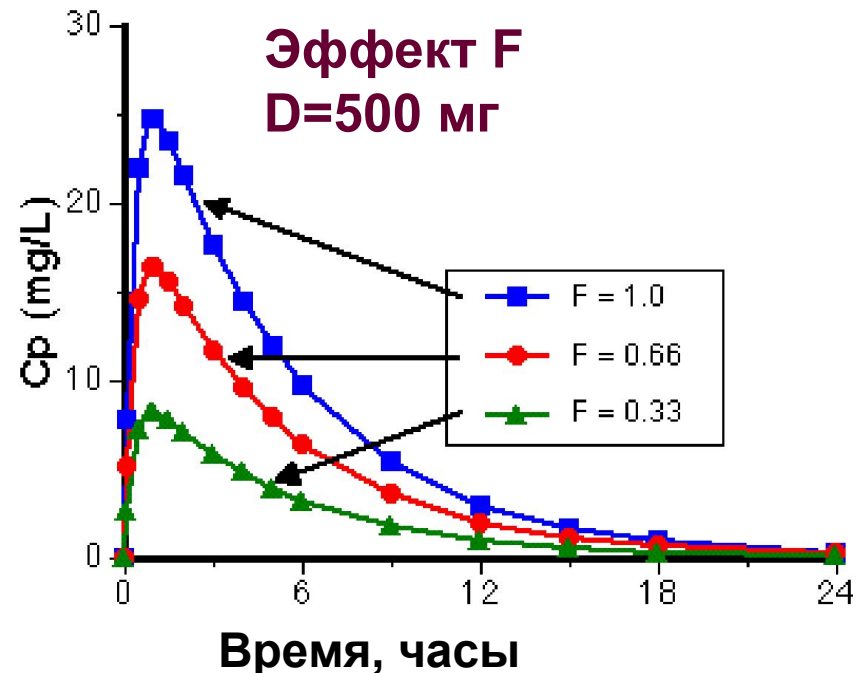
- **Биодоступность (F)** – фракция дозы ЛВ, достигшая системного кровотока при введении вне кровяного русла (обычно внутрь)

- $F_{в/в} = 1$  (100%)

- $F_{внутри} = 0 < 1$

$$F = \frac{AUC_{внутри}}{AUC_{в/в}}$$

AUC – area under curve – площадь под фармакокинетической кривой



$F > 70\%$  - биодоступность высокая

$F < 30\%$  - биодоступность низкая.

# Концентрация изосорбида динитрата в плазме крови после сублингвального и перорального введения в одинаковой дозе



*Assinder et al. J Pharm Sci 66:775, 1977*

# Клиническое значение биодоступности

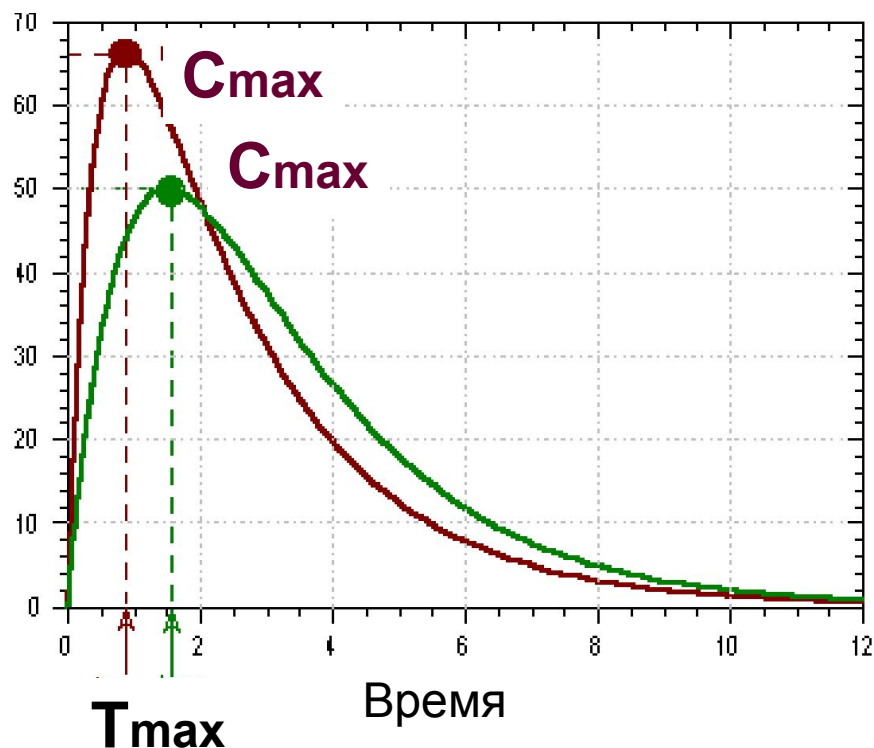
## На основе биодоступности

1. Подбирают адекватный способ введения
2. Назначают или корректируют дозу с учетом пресистемной элиминации ЛВ, которая может изменяться при заболеваниях почек и печени, а также других состояниях
3. Оценивают качество генерических препаратов, определяя их биоэквивалентность в сравнении с прототипами (брендами)

# Биоэквивалентность ЛС

- Два ЛС биоэквивалентны, если их **биодоступность и скорость всасывания** сравнимы в пределах 20% отклонения.
- На основе оценки биоэквивалентности регистрируют генерические ЛС.

Сравнивают AUC, C<sub>max</sub>, T<sub>max</sub>





# Распределение

- *Это перенос вещества в организме и доставка к органам, тканям, клеткам*
- Отсеки распределения

1) Внеклеточное пространство	<ul style="list-style-type: none"><li>• Плазма, 3 л (4 %)</li><li>• Межклеточная жидкость, 9 л (13%)</li></ul>
2) Клетки	<ul style="list-style-type: none"><li>• Клеточная жидкость, 29 л (41%)</li><li>• Мембраны, органеллы</li></ul>
3) Жировая ткань 4) Кости	<ul style="list-style-type: none"><li>• Депонирование</li></ul>

# ***Факторы, влияющие на процессы распределения***

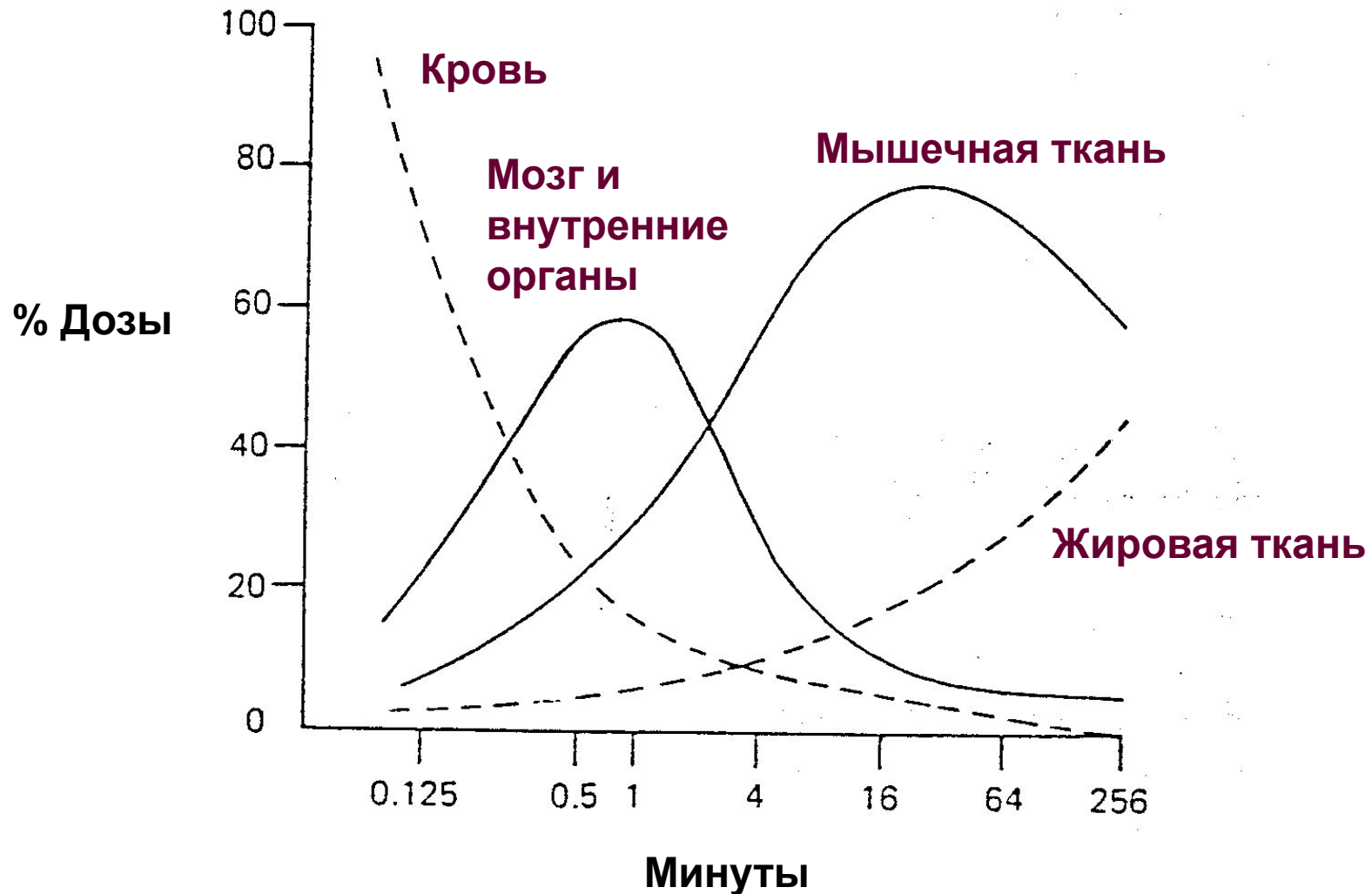
- Кровоток в органах и тканях
- Структура барьеров
- Липофильность вещества
- Ионизация молекул (рК - рН)
- Связывание ЛВ белками и клетками крови
- Внутриклеточное связывание
- ***Распределение ЛВ обычно неравномерно !!!***

# Роль кровотока

- ЛВ **быстро попадают** в те органы и ткани, которые интенсивно снабжаются кровью (**сердце, печень, почки, мозг**)
- Фармакологический эффект в этих органах проявляется в первую очередь.
- Переход лекарственных веществ в **мышцы, слизистые оболочки, кожу, жировую ткань** происходит медленнее, поскольку скорость кровотока в них ниже.

# Распределение и перераспределение ЛВ

Распределение и перераспределение тиопентала после его в/в введения



# Кровоток в органах и тканях ( % сердечного выброса)

- Печень 27.8%
- Почки 23.3%
- Мышцы 6- 15.6%
- Мозг 13.9%
- Кожа 4%
- Жировая ткань 2%
- Плацента и плод 9%



**Быстрая фармакокинетика:**  
*мышам в/в введен технеций 99 и проведено последующее сканирование распределения его концентрации в крови и тканях (J Nucl Med. 2012 Aug;53(8):1292-9).*

# Влияние неспецифического связывания ЛВ

- ❑ **Вещества, связанные с белками и клетками крови, не выходят за пределы кровяного русла, действия не оказывают и не фильтруются почками, а связанные с лигандами тканей не проникают через клеточные мембраны и также не действуют.**
- ❑ Связывание и накопление ЛВ происходит также в органах и тканях в результате образования диссоциирующих комплексов с белками, мукополисахаридам и растворения в липидах.
- ❑ **Фармакологический эффект зависит от свободной фракции вещества в месте действия,** определяющей возможность его связывания со **специфическими мишенями,** в результате взаимодействия с которыми реализуются биологические эффекты ЛС.

# Кажущийся объем распределения ( $V_d$ )

- $V_d$  – гипотетический объем, который заполнило бы вещество равномерно в концентрации, создаваемой им в принятой дозе в плазме крови
- $V_d$  отражает конечное равновесное распределение вещества в организме

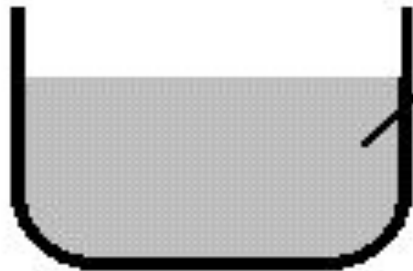


# Характеристика $V_d$

- $V_d$  - математический результат деления количества ЛВ в теле на его концентрацию в плазме крови:
- $V_d = \frac{\text{К-во вещества в теле}}{\text{Концентрация в плазме}} = \frac{\text{Доза}}{C_0} = \text{л, л/кг}$ 
  - $C_0$  - концентрация в плазме крови в момент времени  $t_0$
- $V_d$  не является физиологическим объемом.
- $V_d$  не может быть меньше объема плазмы, но может быть больше объема тела для многих ЛС (!!!), которые накапливаются в тканях

# $V_d = \text{Доза} / C_{\text{плазмы}}$

Концентрация  
в сосуде



Доза = 10 мг  
 $C_0 = 20$  мг/л  
 $V_d = 500$  мл

Добавлен  
активированный  
уголь



Доза = 10 мг  
 $C_0 = 2$  мг/л  
 $V_d = 5000$  мл

Некоторые ЛВ интенсивно связываются и накапливаются в тканях (дигоксин, липофильные вещества), создавая низкие концентрации в плазме. В итоге кажущийся объем распределения может на много превышать реальные объемы тела (!)

# Объемы водных отсеков тела человека и вариации $V_D$

- **Общая вода** 0.6 л/кг веса тела
- **Клеточная вода** 0.4 л/кг
- **Внеклеточная вода** 0.2 л/кг
- **Плазма** 0.04 л/кг
  
- **$V_D$  0.05 л/кг** - ЛВ накапливается в крови (гепарин)
- **$V_D$  0.1-0.3 л/кг** - переходит в межклеточную жидкость (нитроглицерин).
- **$V_D$  0.6 л/кг** - распределяется в водных отсеках тела (этанол)
- **$V_D \gg 0.6$  L/kg** - накапливается внутриклеточно и интенсивно связывается в тканях (амиодарон - 350 л/кг)

# Использование Vd

## 1. Для расчета вводной дозы:

### *Пример*

- Пациенту поставлен диагноз пневмония, вызванная Гр- бактерией. Рассчитать вводную дозу тобрамицина, обеспечивающую достижение эффективной концентрации в плазме равной 4.
- $V_d$  тобрамицина.
- **Такую дозу получим заполнив объем распределения в эффективной концентрации.**
- **D вводная =**  
 $C_{эф} \cdot V_d = 4 \text{ мг/л} (0,2 \text{ л/кг} \times 90 \text{ кг}) = 72 \text{ мг}$

# Использование Vd

2. Для прогноза эффективности гемосорбции при отравлениях:
  - при большом Vd концентрации ЛВ в плазме низкие и гемосорбция мало эффективна
3. Для расчета к-ва вещества в теле при передозировке и отравлении:

$$D = Vd \cdot C_{пл}$$

# Элиминация ЛВ

- **Элиминация – это процесс очищения крови и организма в целом от молекул ЛВ**
- Это - любые потери исходного вещества - экскреция с мочой, желчью, потом, выделение с выдыхаемым воздухом, с калом, а также **метаболические превращения** в другие молекулы
- Элиминация = Метаболизм + Экскреция
- Основные органы элиминации:  
печень + почки

# Почечная элиминация ЛВ

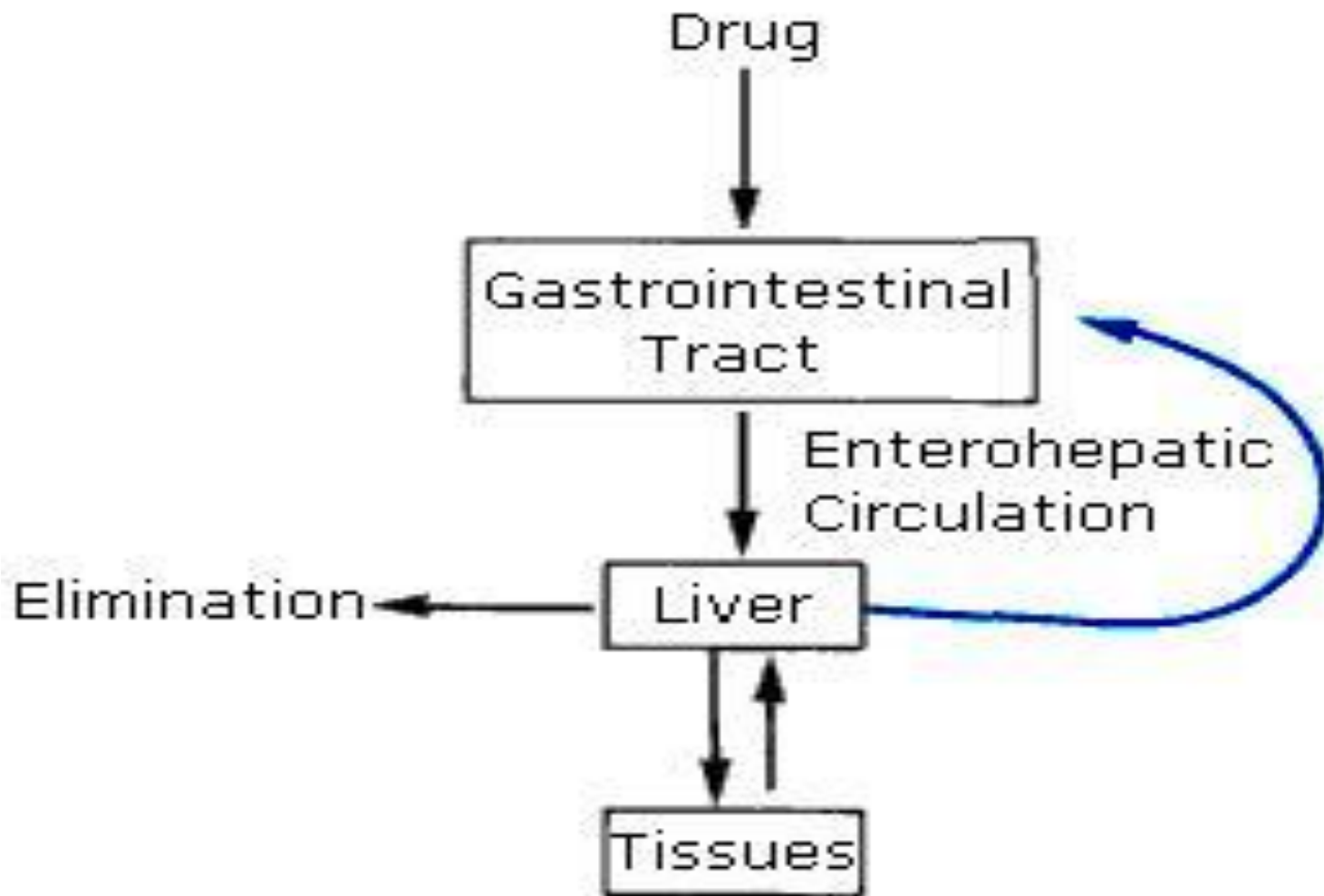
- Скорость почечной элиминации = скорость гломерулярной фильтрации + активная секреция – реабсорбция.
- Фильтрация – ненасыщаемая линейная функция. Фильтруются свободная фракция вещества с мол. массой до 70-80 тыс, дальтон (не связанная с белками крови)
- Секреция – активный перенос веществ из крови в просвет почечных канальцев, осуществляется эпителием почечных с участием трансмембранных переносчиков анионных и катионных молекул.
- Реабсорбция – обратный транспорт липофильных веществ из просвета почечных канальцев в кровь путем диффузии через мембраны эпителиальных клеток.

# Печеночная элиминация ЛВ

- **Происходит по двум механизмам:**
  1. Секреция с желчью в кишечный просвет, которая характерна для ЛВ с мол. массой > 600 дальтон.  
Секретируемые в желчь вещества могут обратно всасываться в кишечнике (энтерогепатическая циркуляция), удлинняя тем самым фармакологический эффект
  2. Метаболическая трансформация ЛВ в гепатоцитах с изменением химической структуры исходных веществ.



# Энтерогапатическая циркуляция ЛВ



# Метаболическая трансформация ЛВ

- Многие лекарства подвергаются метаболическим превращениям в печени, других тканях и крови

## Вследствие этого вещества могут:

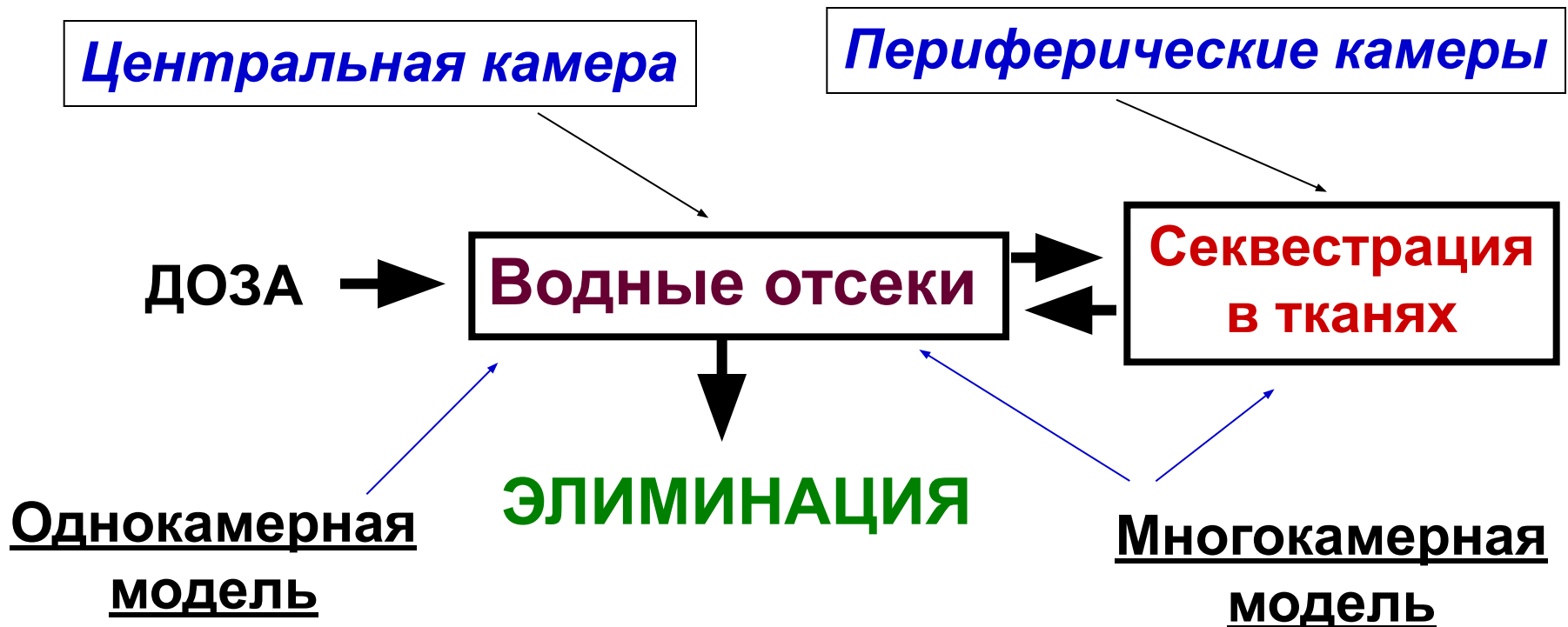
- 1) *инактивироваться* (обезвреживаться),
  - 2) *активироваться* (пролекарства),
  - 3) *выводиться в неизменном виде.*
- Основная стратегия метаболизма ЛВ в печени – превращение липофильных веществ в гидрофильные, способные выводиться почками
  - Любая трансформация ЛВ означает его элиминацию

# Фазы биотрансформации ЛВ

- **I фаза - окисление, восстановление и гидролиз ЛВ**
  - В основном происходит в печени с участием микросомных ферментов семейства цитохрома P450
  - Метаболиты могут быть как активными, так и не активными
  - Ферментный гидролиз ЛВ (эфиров, амидов) происходят в крови, стенке кишечника и других тканях
- **II фаза (синтетическая)**
  - Конъюгация ЛВ и их метаболитов с эндогенными субстратами – ацетатом, глюкуронатом, сульфатом, глицином. Большинство конъюгированных веществ биологически не активны.

# Фармакокинетические модели элиминации

- Описывают законы элиминации ЛВ, распределенного преимущественно в центральном или нескольких отсеках тела

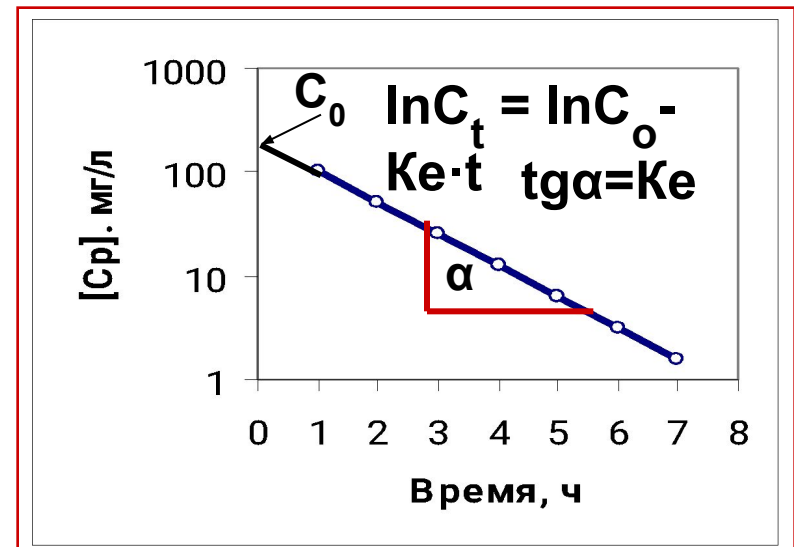
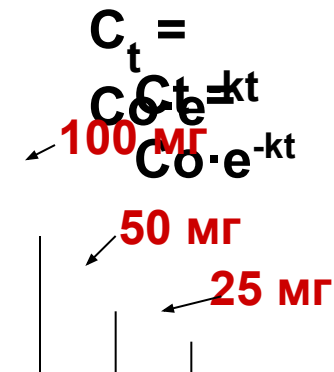


# А. Кинетика элиминации 1-го порядка (1-камерная модель)

При такой кинетике скорость элиминации в-ва прямо пропорциональна его концентрации в плазме

$$C_t = C_o \cdot e^{-Ke \cdot t}$$

- $Ke$  – константа элиминации - доля в-ва, выводимая за единицу времени
- $e^{-Ke \cdot t}$  - экспонента - доля в-ва, оставшегося в момент  $t$
- ЛВ с кинетикой элиминации 1-го порядка имеют одинаковый период полувыведения ( $t_{1/2}$ ) и постоянный клиренс (СI) при различных дозах!

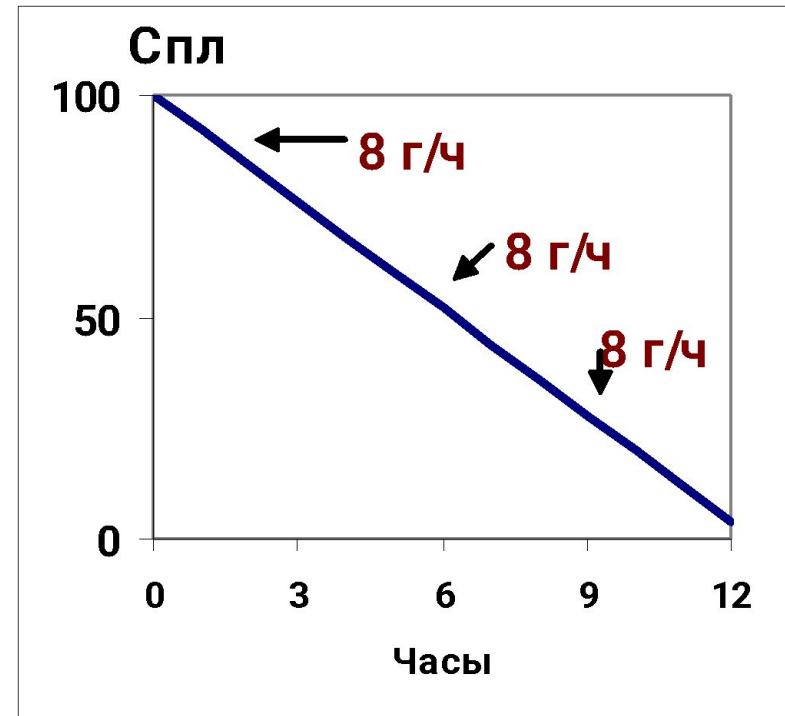


## Б. Кинетика элиминации нулевого порядка

### При такой кинетике

- **Скорость элиминации постоянна: не зависит от концентрации в-ва в плазме**
- **Такие вещества единичны:**
  - этанол
  - фенитоин
  - аспирин (высокие дозы)
- **Они отличаются низким пределом насыщения механизмов элиминации**
- **У таких веществ нет постоянного периода полувыведения ( $t_{1/2}$ ) и постоянного клиренса !!!**

### Элиминация этанола



- **Этанол выводится со скоростью ~8 г/ч**

# Линейная и нелинейная фармакокинетика

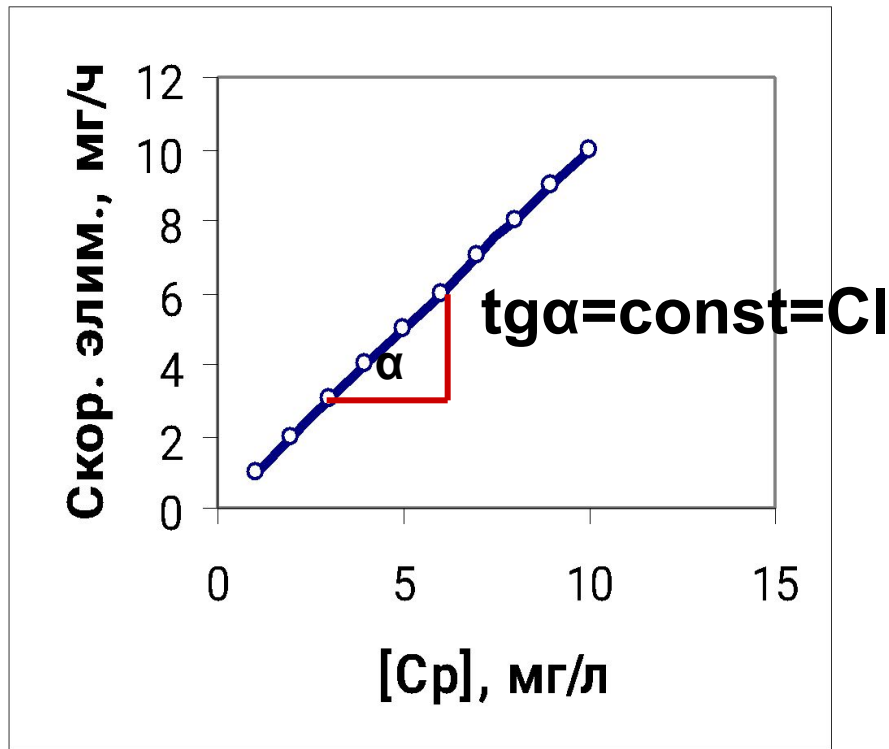
- **Линейная фармакокинетика** - когда зависимость между дозой ЛВ и его концентрацией в крови в log-нормальных координатах описывается прямой линией или близкой к ней согласно уравнению  $C_t = C_0 \cdot e^{-k_e \cdot t}$
- **Нелинейная фармакокинетика** относятся к случаям искажения этого закона
  - ✓ Характерна для ЛВ с многофазной абсорбцией
  - ✓ Замедленной фазой распределения
  - ✓ Нестабильным клиренсом при изменении дозы в результате насыщения ферментов биотрансформации ЛВ
  - ✓ Ингибцией или активацией собственно метаболизма ЛВ
- **Нелинейная фармакокинетика характерна для ЛВ с насыщаемым пределом биотрансформации**

# Клиренс (Cl)

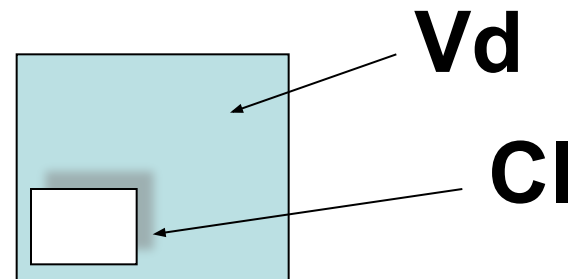
- **Общий клиренс** – объем плазмы крови, полностью очищаемый от вещества за единицу времени всеми доступными способами элиминации – печенью, почками и др. органами и тканями
- Cl равен *отношению скорости элиминации к концентрации вещества в плазме (при кинетике элиминации 1-го порядка)*
- $$Cl = \frac{\text{Скорость элиминации}}{\text{Концентр. в плазме}} \quad \frac{\text{мг/ч}}{\text{л/ч}} \quad \frac{\text{мг/ч}}{\text{мг/л}}$$
- Размерность: мл/мин, мл/мин/кг, л/ч, л/ч/кг



# Сущность клиренса



- $\text{Cl} = \text{Скор.элим.} / \text{Cпл}$
- CL – фрагмент Vd
- $\text{Cl}/\text{Vd} = \text{Ke}$  (доля Vd, освобождаемая за ед. времени)
- $\text{Cl} = \text{Ke} \cdot \text{Vd}$



# Свойства клиренса

1. Клиренс – константа для вещества
2. Клиренс аддитивен:  
 $Cl_{\text{общ}} = Cl_{\text{печ}} + Cl_{\text{поч}} + \dots Cl_{\text{др}}$
3.  $Cl$  не зависит от дозы,  $V_d$  и концентрации вещества в плазме крови
4.  $Cl$  зависит от функции систем, элиминирующих данное вещество

# Клиническое значение $Cl$

$Cl$  – главный фармакокинетический параметр

Используют:

- для расчета поддерживающей дозы
- для коррекции режима дозирования при изменениях клиренса:
  - болезнях печени и почек
  - взаимодействии с другими ЛС, влияющими на клиренс данного вещества
  - при лечении детей и пациентов старческого возраста

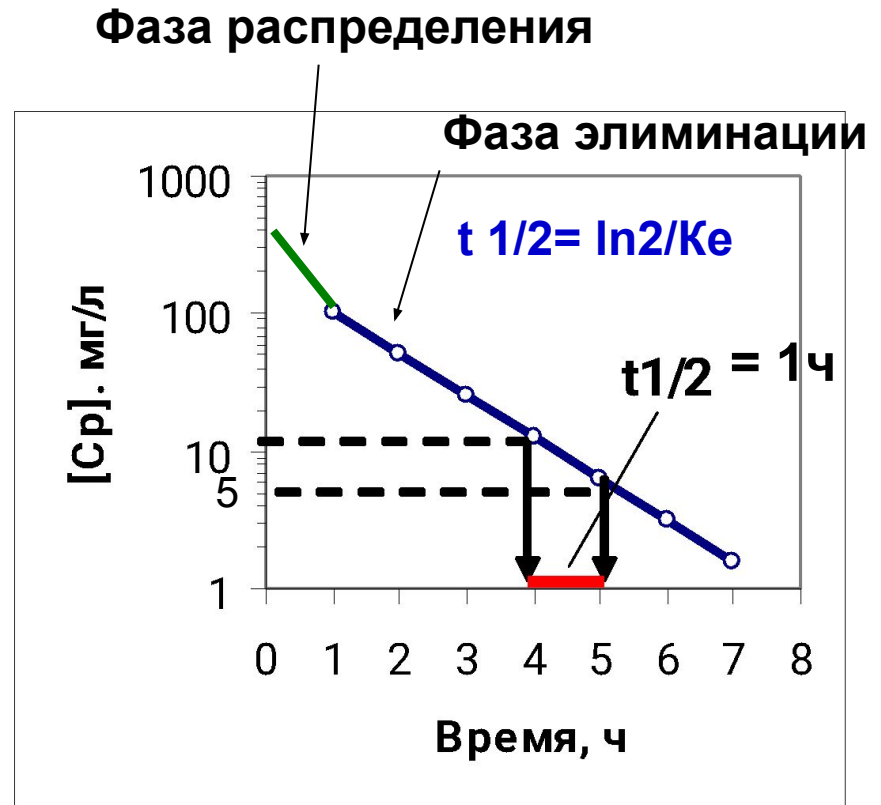
# Период полувыведения ( $t_{1/2}$ )

- Период полувыведения ( $t_{1/2}$ ) – время, за которое концентрация вещества в плазме крови на экспоненциальном участке кривой элиминации снижается на 50%

$$t_{1/2} = \ln 2 / K_e \text{ (мин, ч)} = 0,7 / K_e$$

$$K_e = Cl / V_d$$

$$t_{1/2} = 0,7 \cdot V_d / Cl$$



and

God bless you  
!