

Фармакология

Фармакологическая коррекция нарушенных функций

Метаболизм лекарственных препаратов

Метаболизм лекарственных препаратов

- Фаза I метаболизма

Реакции окисления, восстановления и гидролиза, в результате которых к молекуле ЛВ присоединяется химическая группа, снижающая активность вещества и повышающая его гидрофильность

- Фаза II метаболизма

Реакции конъюгирования и другие синтетические реакции, связанные с присоединением крупной химической группы, так же приводящие к повышению гидрофильности и ускорению экскреции вещества

Природа, функции и количество ферментов, метаболизирующих лекарства, у разных индивидов неодинаковы, следствием чего является неодинаковая скорость метаболизма лекарства и его выведения

Активность ферментов метаболизирующих лекарство может как повышаться, так и понижаться в силу множества различных факторов, как химической, так и физико-химической природы

Индукторы	Ингибиторы
Этанол	Циметидин
Омепразол	Эритромицин
Фенобарбитал	Сок грейпфрута
Рифампицин	Кетоконазол
Курение	Хинидин
Гипоксия	Ионизирующее излучение

- Большинство тканей обладает способностью метаболизировать лекарства, хотя встречается и тканеспецифичный метаболизм

- Выведение лекарства из плазмы (элиминация) может следовать кинетике нулевого порядка, кинетике первого порядка или их комбинации
- Кинетика 1 порядка – скорость выведения зависит от концентрации препарата (чем больше концентрация – тем быстрее выведение)
- Кинетика 0 порядка – скорость выведения является постоянной (этанол)
- При насыщении механизмов 1 порядка процесс идет по механизмам 0 (аспирин, фентоин)

Фаза I метаболизма

Окисление

В основном осуществляется цитохромами Р-450. Существует большое количество изоформ и семейств этих ферментов имеющих субстраты разной степени специфичности

Семейство	Изоформа	Лекарство-субстрат
CYP1	CYP1A2	Теофиллин
CYP2	CYP2D6	Кодеин
CYP3	CYP3A4	Циклоспорин

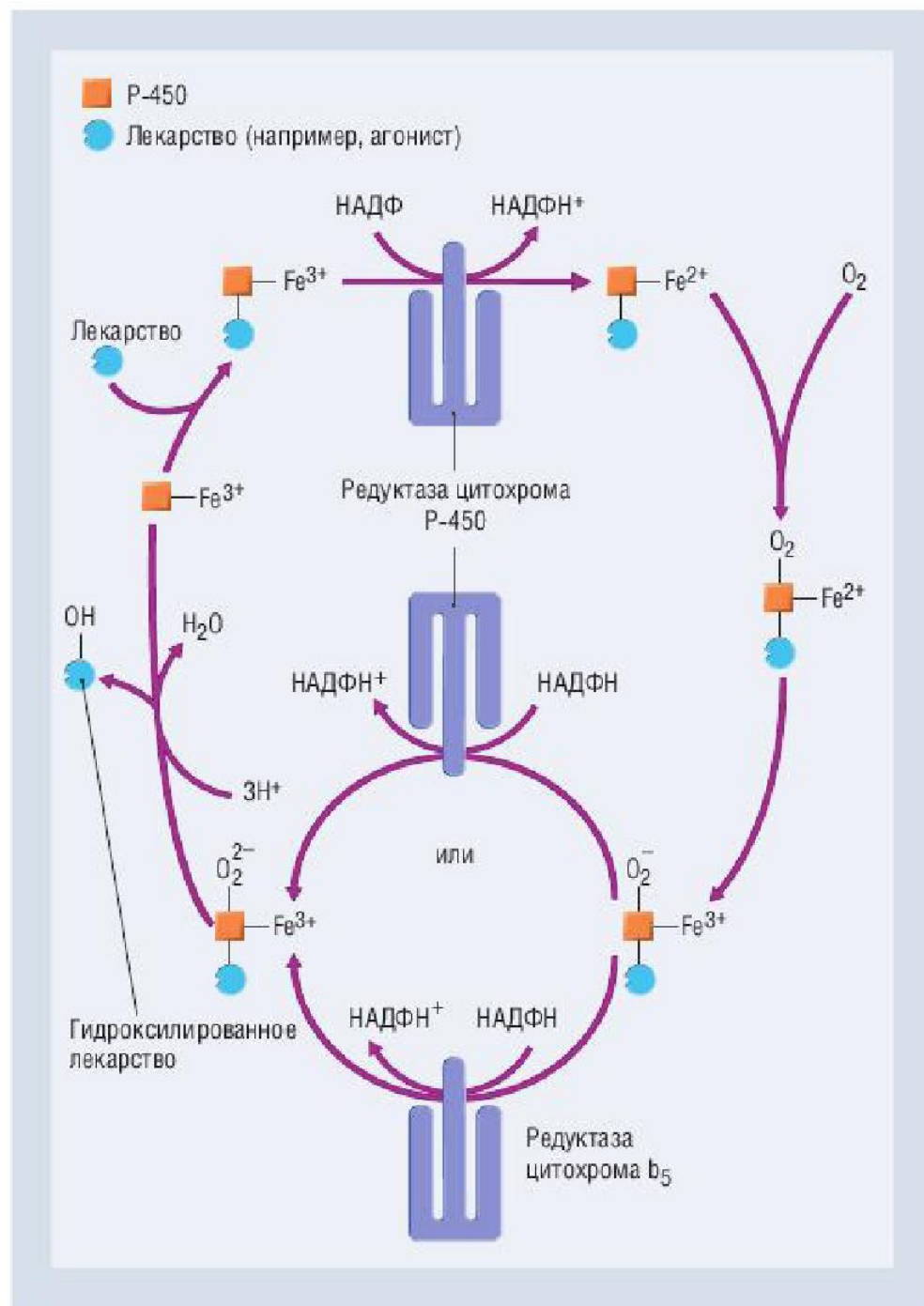
CYP – прописные буквы говорят о человеческом происхождении цитохрома

CYPx – цифра обозначает семейство изоформ

CYPxX – вторая прописная буква обозначает подсемейство изоформ

CYPxXx – последняя цифра обозначает продукт индивидуального гена подсемейства

Механизм
окисления
лекарства
ферментами
оксидазами со
смешанной
функцией



- Важнейшим для фармакологии семейством цитохромов является CYP3A – главная конститутивная форма цитохрома в печени человека
- CYP2D6 – деметилирует трициклические антидепрессанты и превращает кодеин в морфин
- CYP2E1 – короткоживущая форма, индуцируемая хроническим потреблением алкоголя
- CYP1A2 – разрушает ПАУ и участвует в метаболизме теофиллина

Изоформа цитохрома Р-450	Ингибирующее лекарство	Лекарства активность которых изменится в случае ингибции
CYP1A2	Флувоксамин	Клозапин
		Галоперидол
	Циметидин	Клозапин
		Пропранолол
		Теofilлин
CYP2D6	Амиодарон	Амитриптилин
	Флуоксетин	Кодеин
	Циметидин	Флеканид
	Хинидин	Пропранолол
	Пароксетин	Тиоридазин
CYP3A4	Циметидин	Амиодарон
	Эритромицин	Астемизол
	Флуконазол	Карбамазепин
	Индинавир	Циклоспорин
	Омепразол	Диазепам
	Сертралин	Фентанил

Пролекарства

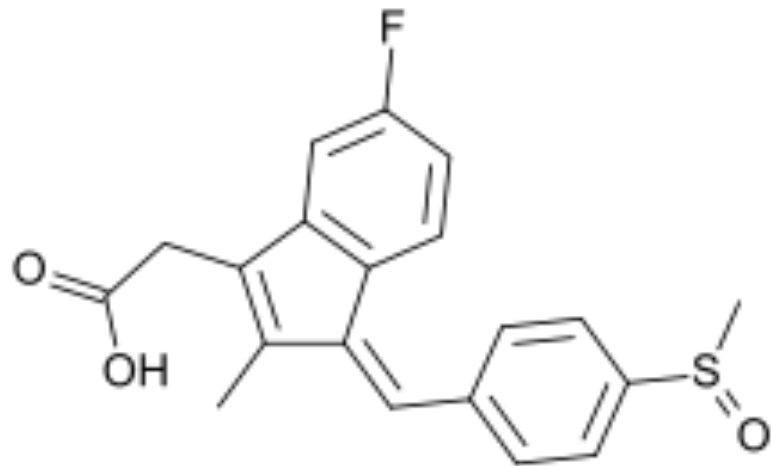
Химические агенты, которые в результате метаболизма превращаются в фармакологически активные вещества

Лекарство	Активный метаболит
Аллопуринол	Оксипуринол
Диазепам	Десметилдiazепам
Имипрамин	Десметилимипрамин
Морфин	Морфин-6-глюкуронид
Миноксидил	Миноксидил сульфат
Пролекарство	Активный метаболит
Кодеин	Морфин
Преднизон	Преднизолон
Сулиндак	Сулиндак сульфит

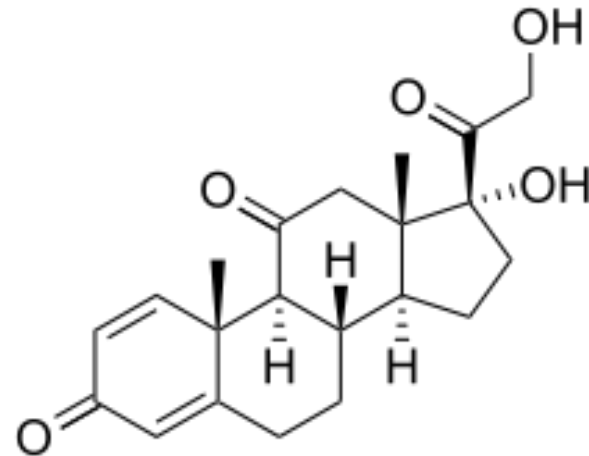
Фаза I метаболизма

Восстановление

Идет при наличии чувствительных функциональных групп (нитро, кето или сульфоксидных).



Сулиндак



Преднизон

Фаза I метаболизма

Гидролиз

- Может идти как спонтанно (простые и сложные эфиры) так и при помощи ферментов эстераз

Фаза II метаболизма

Конъюгация

- Реакции этой фазы идут во всех тканях организма
- Чаще всего заключаются в ферментативном присоединении к функциональным группам глюкуроновой кислоты, сульфата, глутатиона и ацетата
- Реже: глицин, метильные группы, фруктоза и рибоза
- В основном после конъюгации фармакологическая активность утрачивается, хотя есть исключения (морфин, миноксидил, прокаинамид)

Экскреция лекарств и их метаболитов

Основные пути экстракции

- Почки
- ЖКТ
- Легкие
- Материнское молоко
- Пот
- Частицы кожи, волосы
- С клетками иммунной системы

Экстракция через почки

- Основной путь экскреции водорастворимых лекарственных препаратов
- Почечная экскрекция коррелирует с экскрецией креатинина
- Эффективность почечной экскреции сильно зависит от pH мочи и от ее количества

Экскреция через желудочно-кишечный тракт

- В основном экскретируются гидрофобные вещества, а так же метаболиты, образующиеся в печени
- Некоторые препараты экскретируются в желчь, после чего реадсорбируются в нижнем отделе тонкого кишечника т.н. энтерогепатическая циркуляция

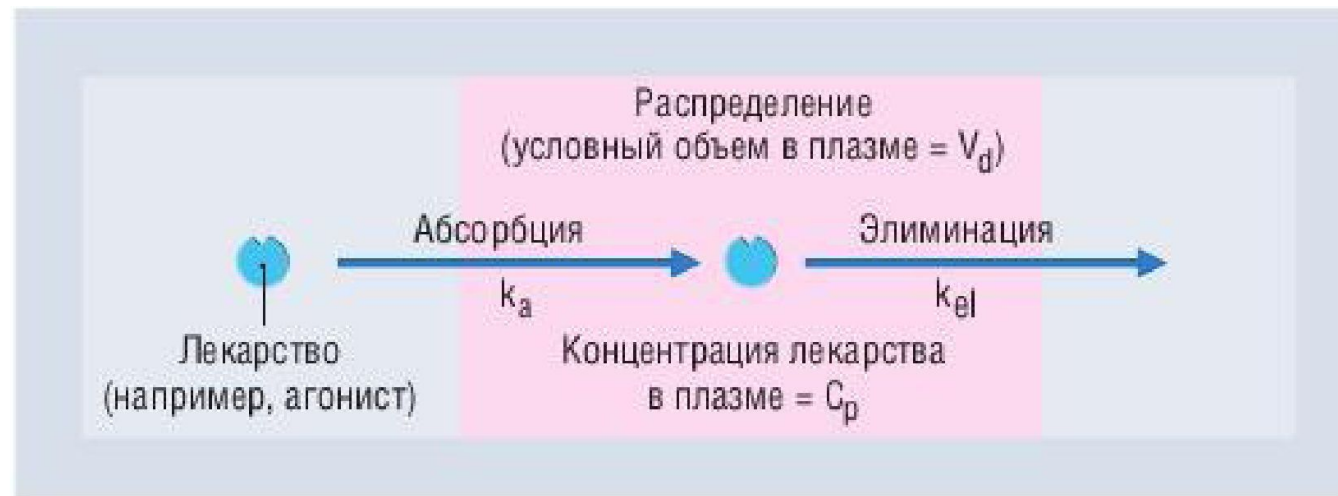
Экскреция через лёгкие

- Летучие вещества, газы
- Зависит от частоты дыхания

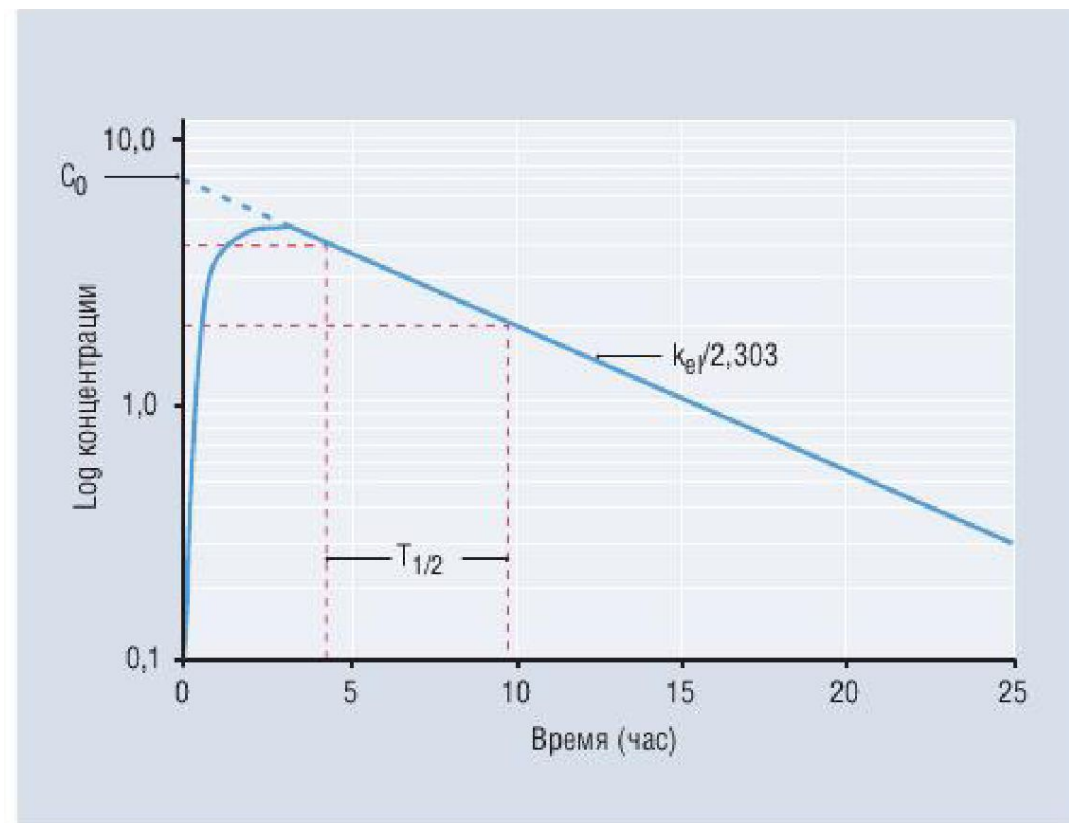
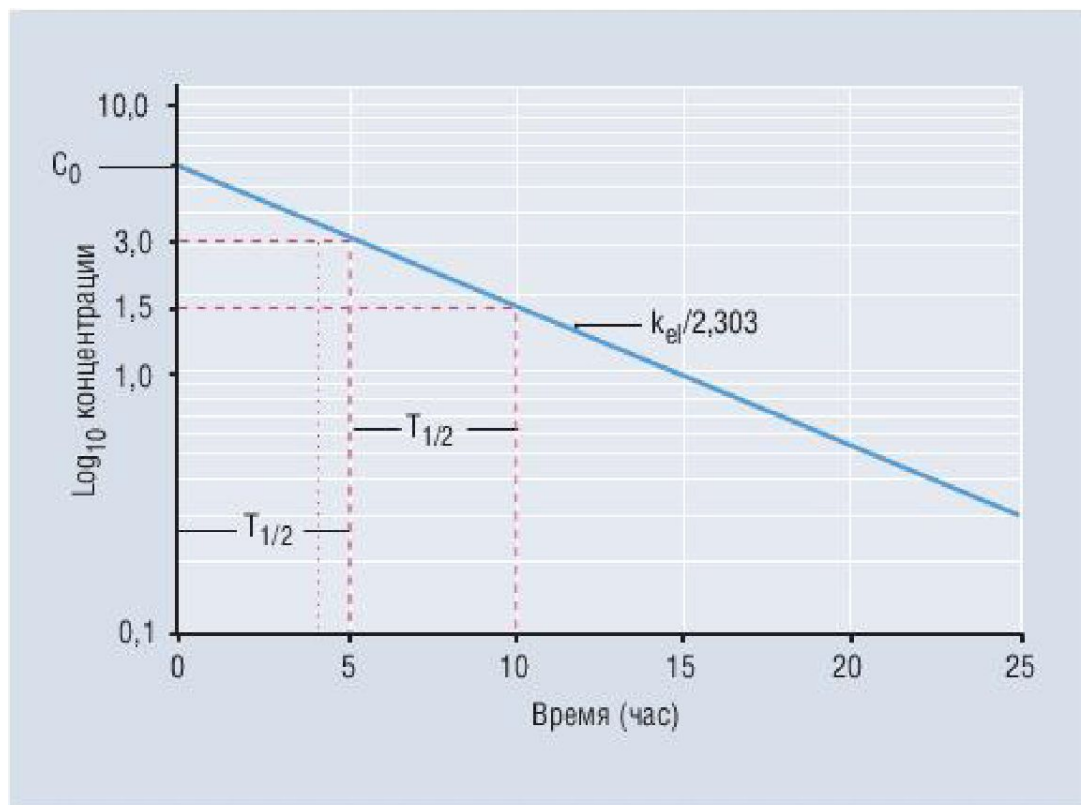
Фармакокинетика

- Предметом фармакокинетики является анализ всех факторов, определяющих абсорбцию, распределение, метаболизм и экстракцию лекарственных веществ

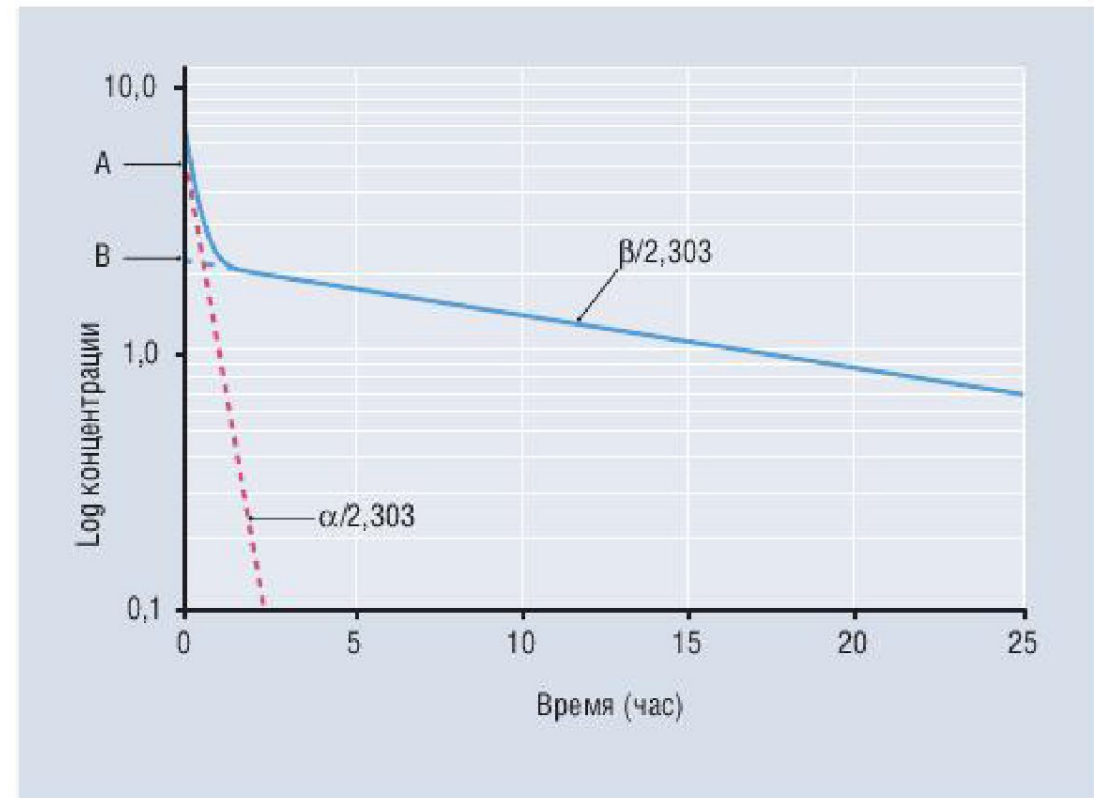
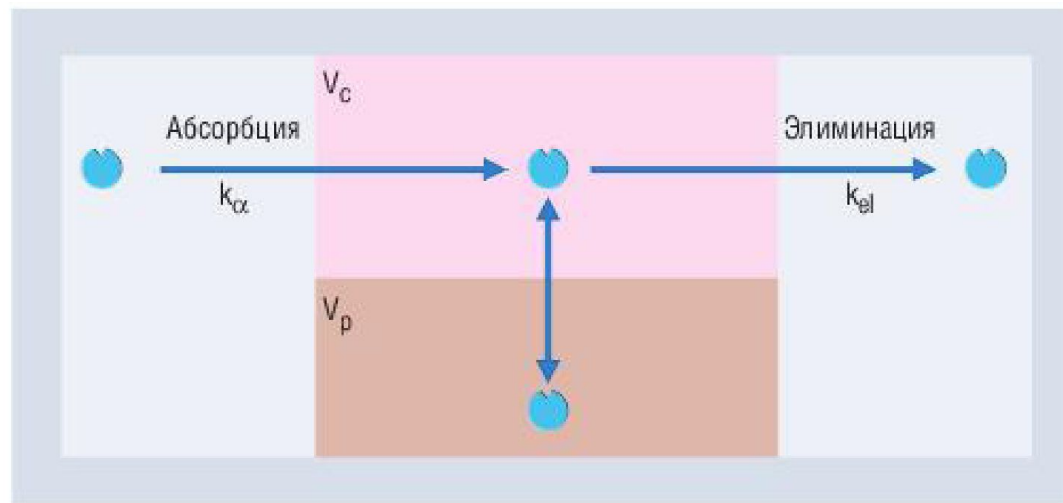
Однокомпарментная модель



Открытая и закрытая однокомпарментная модель

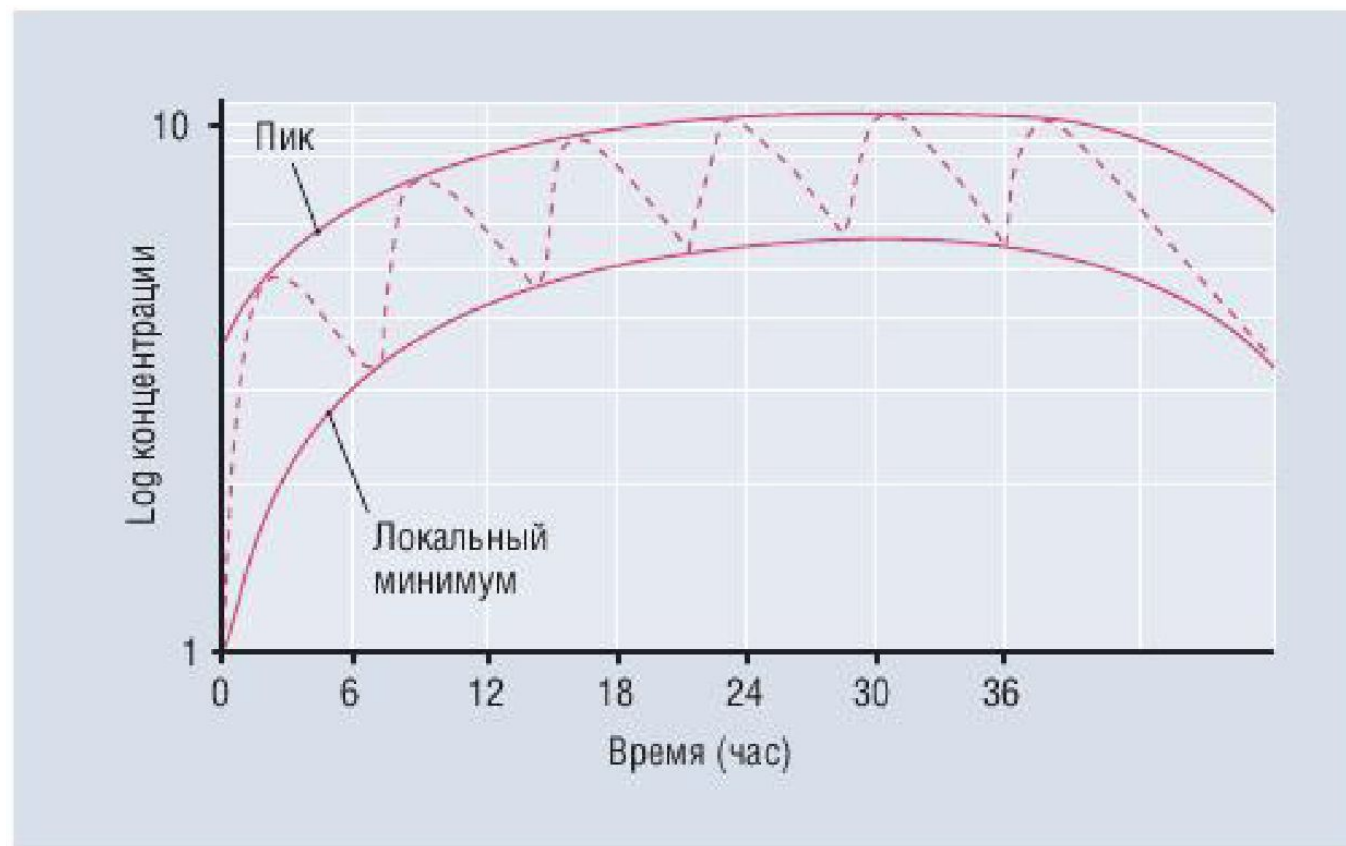


Двухкомпартментальная модель



- Клинически более важно знать действие лекарства во времени, а не его фармакокинетику его концентрации
- Время, необходимомое для проявления эффекта, может быть гораздо длительнее, чем время собственно нужное для действия лекарства на мишень

Дозированный приём лекарственных средств



Влияние возраста, пола и наследственности

- У плода и недоношенных детей присутствует недостаточность ферментных систем, метаболизирующих лекарства
- Так же затруднена элиминация, в силу недоразвитости механизмов выведения

- Через несколько месяцев после рождения, в норме, метаболизм детей настолько активен, что многие лекарства окисляются и элиминируются быстрее, чем у взрослых
- Метаболизм детей переходит в метаболизм взрослых в районе возраста полового созревания

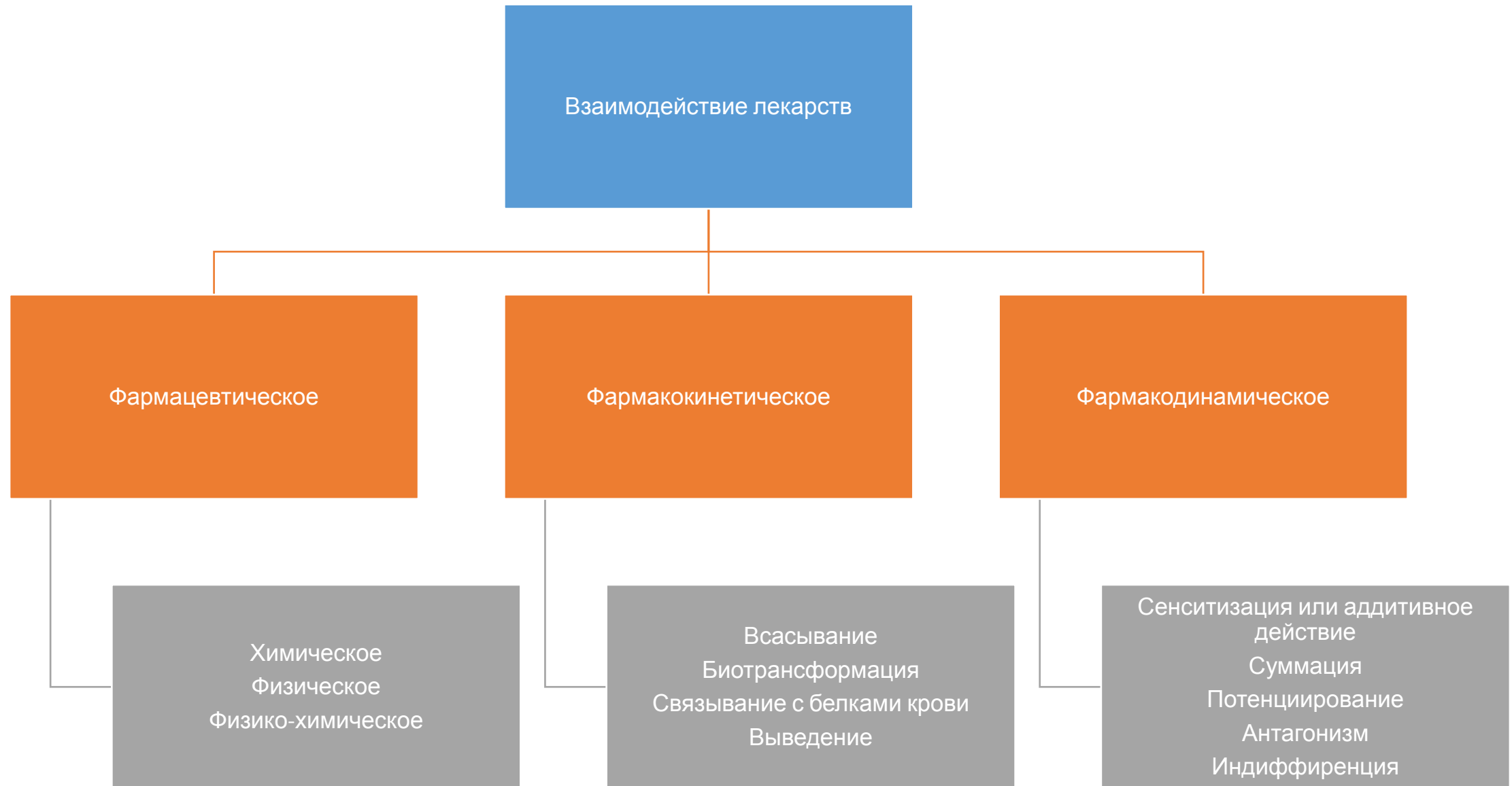
- У пожилых людей часто встречаются заболевания, приводящие к пониженной активности системы ферментов р-450
- В кровотоке снижается концентрация альбуминов, что приводит к недостатку белка-переносчика многих лекарств
- Уменьшается размер печени, нарушается работа почек, что приводит к нарушениям элиминации

Влияния расы

Метаболическая реакция	Европеоиды	Монголоиды
Ацетилирование	Медленная реакция у 50%	Медленная реакция у 5-10%
Окисление CYP2D6	Дефицит у 5-10%	Дефицит у 1%
Окисление CYP2D18	Дефицит у 3-5%	Дефицит у 20%

Влияние пола

- Различия в количестве и соотношении жировой ткани, являющейся депо многих гидрофобных лекарств
- Гормональные особенности



Зачетная работа

- Химическая формула препарата, данные о его растворимости
- Лекарственная форма, вспомогательные вещества
- Фармакокинетика: распределение в организме, выведение
- Два слова о заболевании, которое лечится препаратом
- Фармакодинамика: молекулярная мишень препарата
- Побочные эффекты, их механизмы
- Научные публикации, посвящённые препарату

- Урегит (Uregyt)
- Ирикап (Iricar)
- Листенон (Listenon)
- Латикорт (Laticort)
- Миртазонал (Mirtazonal)
- Артезин (Artezine)
- Тиолепта (Thiolepta)
- Сонизин (Sonizin)
- Ретасол (Retasol)
- Орнисид (Ornisid)
- Максидекс (Maxidex)
- Ланцид (Lancid)
- Тисон (Thison)

Фактив (Factive)
 Фансидар (Fansidar)
 Дикарбамин
 (Dicarbamine)
 Гистохром
 (Histochem)
 Вальцит (Valcyte)
 Лаферомакс
 (Laferomax)
 Префемин
 (Prefemin)
 Панклав (Panclav)
 Пропазин
 (Propazinum)

- Реладорм (Reladorm)
- Наятокс (Najatox)
- Ломефлоксацин
 (Lomefloxacin)
- Имовакс Полио (Imovax Polio)
- Гастрозол (Gastrozol)
- Тиаприд (Tiapride)
- Мореназал (Morenasale)
- Таденан (Tadenan)

calamatica@gmail.com