

Клиническая фармакология

Основы фармакокинетики и фармакодинамики

Доцент

Егорова Наталья Анатольевна

Обновляется
ежегодно

ФОРМУЛЯРНАЯ СИСТЕМА

**ФЕДЕРАЛЬНОЕ
РУКОВОДСТВО**

ВЫПУСК VIII

Определение класса доказанности
рекомендаций
по диагностике и лечению

Класс I	Состояния, для которых доказано. Что данный метод диагностики и лечения полезен и эффективен
Класс II	Состояния, при которых доказательства эффективности и полезности данного метода диагностики и лечения противоречивы
Класс III	Состояния, при которых доказано и.или имеются общее согласие необязательности или даже опасных последствиях проведения данного метода диагностики и лечения

Определение уровня доказанности
рекомендаций
по диагностике и лечению

Уровень A	Данные получены в нескольких рандомизированных клинических исследованиях с большим количеством участников
Уровень B	Данные получены в ограниченном количестве рандомизированных исследований с небольшим количеством участников, при анализе нерандомизированных исследований или наблюдательных регистрах
Уровень C	Данные основываются на мнении экспертов

Клиническая фармакология
– наука, изучающая особенности
эффективности и безопасности
лекарственных средств (ЛС)
при физиологических и
патологических состояниях у
больных с различными
заболеваниями и позволяющая
оптимизировать
фармакотерапию.

Разделы клинической фармакологии

- Фармакокинетика и биоэквивалентность ЛС
- Фармакодинамика
- Фармакогенетика
- Фармакоэкономика
- Фармакоэпидемиология
- Фармакомониторинг ПЭ ЛС
- Клинические испытания ЛС

Фармакокинетика

- Раздел клинической фармакологии, изучающий пути поступления ЛС в организм человека, всасывание, распределение, биотрансформацию и выведение ЛС из организма.

Фармакодинамика

Раздел клинической фармакологии, изучающий совокупность эффектов лекарственных средств (желаемых и побочных) и механизмы их развития

Фармакодинамика

- Изучает взаимодействие лекарственного вещества с молекулярными мишенями действия в органах и тканях организма, определяющее терапевтический и побочный эффекты данного лекарственного препарата.

Критерии клинической эффективности лекарственных средств

- Критерии клинической эффективности при однократном применении лекарственного препарата. Острый фармакологический тест.**
- Критерии клинической эффективности лекарственного препарата при длительном применении. Влияние на качество жизни.**

Основные принципы рациональной фармакотерапии

- Обоснованность**
- Минимизация**
- Рациональность**
- Экономичность**
- Контролируемость**
- Индивидуализированность**

Комплаентность

- Приверженность пациента к соблюдению выполнения режима применения назначенного лекарственного препарата
- Влияющие факторы: степень дискомфорта синдрома заболевания в состоянии пациента, приемлемость выбранной лекарственной формы препарата и т.д.

Механизмы действия лекарственных средств

- Действие на специфические рецепторы**
- Влияние на активность ферментов**
- Физико-химическое действие на мембраны клеток**
- Прямое химическое воздействие (цитотоксическое)**

Рецепторы клеток

- Макромолекулярные структуры, избирательно чувствительные к определенным химическим соединениям.

Агонисты рецепторов

- Вещества прямо возбуждающие или повышающие функциональную активность рецепторов.

Антагонисты рецепторов

- Вещества, препятствующие действию специфических агонистов, или блокирующие рецепторы.

Конкурентный антагонизм

- Лекарственное вещество конкурирует с агонистом за одни и те же специфические рецепторы.

Неконкурентный антагонизм

- Лекарственное вещество занимает другие участки макромолекулы, не относящиеся к специфическому рецептору.

Рецепторы разделяют по чувствительности

Холинорецепторы

M- холинорецепторы

H- холинорецепторы

Адренорецепторы: α_1 ; α_2 ; β_1 ; β_2

H₁- и H₂- рецепторы гистамина и др.

AT₁- и AT₂-рецепторы

Характеристика рецепторов клеток и лекарственных препаратов

Характеристика рецепторов	Клиническое значение	Лекарственные препараты
α1-адренорецепторы	<p>- участие в патогенезе артериальной гипертонии</p> <p>- участие в патогенезе доброкачественной гиперплазии предстательной железы</p>	<p>- α1-адреноблокаторы (празозин, доксазозин)</p> <p>- α1-адреноблокаторы (доксазозин, теразозин, альфузозин, тамсулозин)</p>

Характеристика рецепторов клеток и лекарственных препаратов

Характеристика рецепторов	Клиническое значение	Лекарственные препараты
β1- адренорецепторы	-участие в патогенезе АГ, стенокардии, сердечной недостаточности	-β1-адреноблокаторы (атенолол, метопролол, бетаксолол, бисопролол)
β2- адренорецепторы	-участие в патогенезе бронхиальной астмы	-β2-адреномиметики (сальбутамол, фенотерол, формотерол)

Характеристика рецепторов клеток и лекарственных препаратов

Характеристика рецепторов	Клиническое значение	Лекарственные препараты
I1 - имидазолиновые рецепторы	-участие в патогенезе АГ, метаболического синдрома	агонисты имидазолиновых рецепторов (моксонидин, рилменидин)
АТ1- рецепторы к ангиотензину II	-участие в патогенезе АГ, ангиогенезе	блокаторы АТ1-рецепторов (лозартан, телмисартан, эпросартан)

Характеристика рецепторов клеток и лекарственных препаратов

Характеристика рецепторов	Клиническое значение	Лекарственные препараты
H1-гистаминовые рецепторы	-участие в патогенезе аллергии	-H1-блокаторы (клемастин, астемизол, лоратидин)
H2-гистаминовые рецепторы	-участие в патогенезе язвенной болезни	-H2-блокаторы (циметидин, ранитидин, фамотидин)

Характеристика рецепторов клеток и лекарственных препаратов

Характеристика рецепторов	Клиническое значение	Лекарственные препараты
IIb/IIIa-рецепторы тромбоцитов	участие в тромбообразовании	блокаторы IIb/IIIa-рецепторов (абсихимаб, тирофибан, хемилофибан)

Характеристика рецепторов клеток и лекарственных препаратов

Характеристика рецепторов	Клиническое значение	Лекарственные препараты
5HT₃-серотониновые рецепторы	-участие в патогенезе тошноты и рвоты	антагонисты 5HT₃-рецепторов (ондансетрон, гранисетрон)
5HT₄-серотониновые рецепторы	- участие в регуляции моторики ЖКТ	агонисты 5HT₄-рецепторов (цизаприд) антагонисты 5HT₄-рецепторов (алосетрон)

Характеристика рецепторов клеток и лекарственных препаратов

Характеристика рецепторов	Клиническое значение	Лекарственные препараты
D-дофаминовые рецепторы	участие в регуляции моторики ЖКТ	блокаторы дофаминовых рецепторов (метоклопрамид, домперидон)
μ-, δ-, χ-энкефалиновые рецепторы	участие в регуляции моторики ЖКТ	агонисты (тримебутин)

Характеристика рецепторов клеток и лекарственных препаратов

Характеристика рецепторов	Клиническое значение	Лекарственные препараты
M1-холинорецепторы	- участие в патогенезе язвенной болезни	M1-холиноблокаторы (перинзепин)
ГАМК-А-бензодиазепиновые рецепторы	участие в патогенезе тревожных состояний, судорожного синдрома	агонисты (бензодиазепины)

Механизмы действия лекарственных средств

- Действие на специфические рецепторы**
- Влияние на активность ферментов**
- Физико-химическое действие на мембраны клеток**
- Прямое химическое воздействие (цитотоксическое)**

Влияние на активность ферментов

- Противовирусное действие Рибавирин: *конкурентное ингибирование инозин-монофосфат-дегидрогеназы* приводит к ↓ внутриклеточного ГТФ → ↓ синтеза РНК и ДНК вирусов
 - изменение синтеза РНК с последующим нарушением транскрипции вируса
 - прямое угнетающее влияние на активность полимеразы вирусов

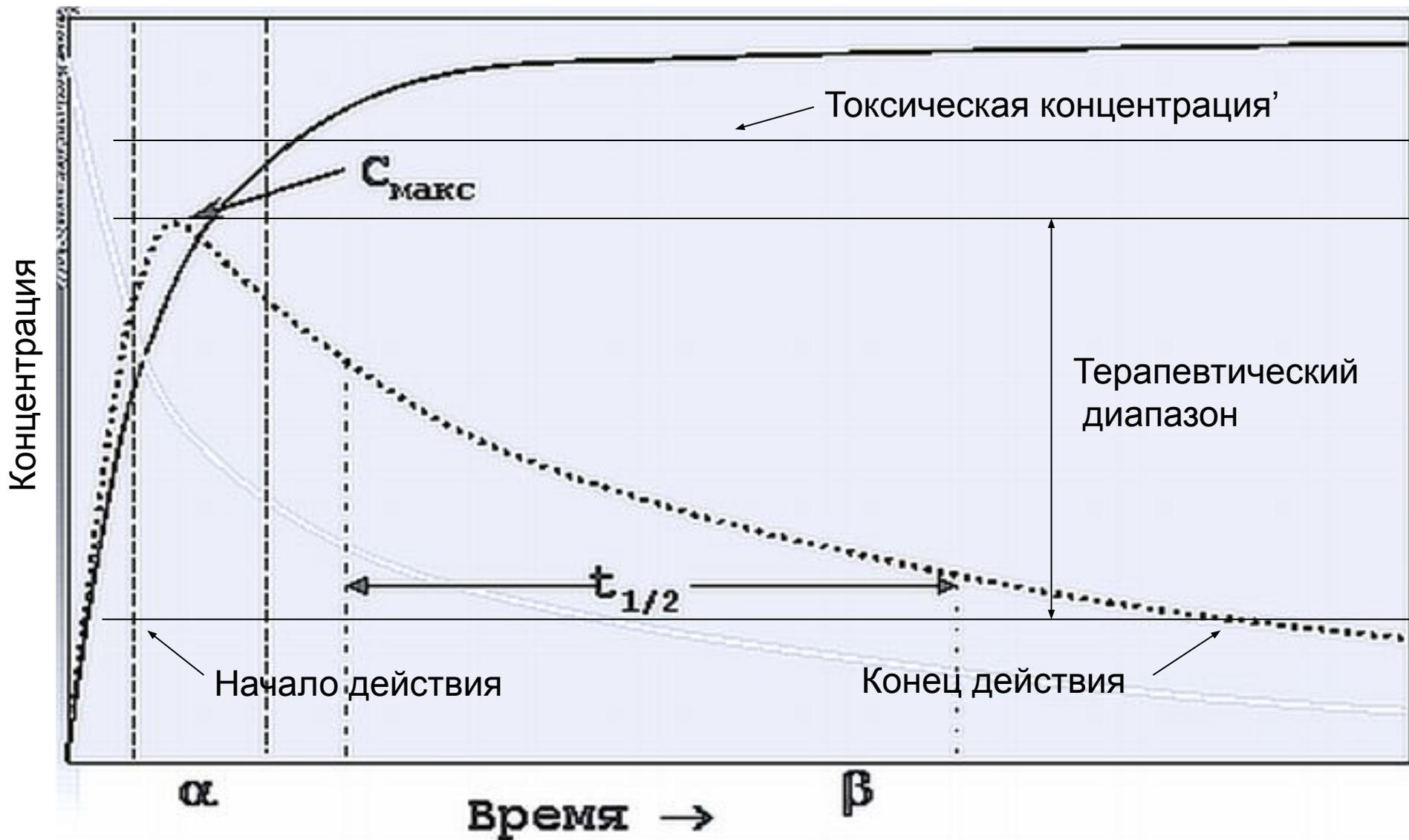
Фармакокинетика

Раздел клинической фармакологии, предметом которого является изучение процессов **всасывания, распределения, биотрансформации и выведения** лекарственных веществ.

Основные фармакокинетические процессы

- Всасывание**
- Распределение**
- Биотрансформация (метаболизм)**
- Выведение (экскреция)**

Фармакокинетическая кривая



Фармакокинетическая кривая

- Описывает изменение концентрации лекарственного вещества во времени.

**Биодоступность – часть
лекарственного вещества,
достигшая системного
кровотока после
внесосудистого введения.**

Биодоступность зависит

- От пресистемного метаболизма (кишечного и печеночного)
- От всасываемости (полноты всасывания) лекарственного вещества

**Всасывание - процесс
поступления лекарственного
вещества из места введения в
кровь**

Всасывание

- Из кислой среды ЛВ с кислыми свойствами
- Из щелочной среды (тонкий кишечник) слабых оснований

Пути поступления ЛС

- Через тканевые барьеры
- Через клеточные мембраны
- Через межклеточные поры

Механизмы чрезмембранного транспорта

- Простая диффузия
- Облегченная диффузия
- Активный транспорт

Простая диффузия

- Перенос лекарственного вещества по градиенту концентраций или по осмотическому градиенту без затрат метаболической энергии
- Липофильные (жирорастворимые) вещества с высоким молекулярным весом
- Водорастворимые (гирофильные) вещества с небольшим молекулярным весом
- Вещества, диффундирующие с током воды

Скорость простой диффузии

- Прямо пропорциональна трансмембранному концентрационному градиенту
- Коэффициенту распределения ЛС между липидной и водной фазами
- Площади диффузионной поверхности

Облегченная диффузия

- Перенос лекарственного вещества по электрохимическому градиенту с помощью белка-переносчика без затрат метаболической энергии
- Липофильные и гидрофильные ЛС, скорость простой диффузии которых слишком мала.

Активный транспорт

- Перенос лекарственного вещества против концентрационного или электрохимического градиента с помощью белка-переносчика с затратой метаболической энергии
- Липофильные вещества с высоким молекулярным весом
- Гидрофильные вещества

Использование белка-переносчика определяет:

- Насыщаемость
- Специфичность белка-переносчика к определенной конформации молекулы ЛС
- Конкурентное ингибирование

Фильтрация

- Обеспечивается гидростатическим градиентом через полярные поры мембран без затрат энергии
- Вода
- Гидрофильные вещества

Транспорт растворимых в воде ЛС

Межклеточный

- Между эндотелиальными клетками большинства капилляров с током воды
- Фильтрация по градиенту гидростатического давления
- Только для свободных от белка ЛС
- Зависит от активности кровотока
- Важная роль в почечном фильтрационном барьере

Ч/з мембрану клетки

- Многие эпителиальные ткани, капилляры ЦНС
- Диффузия по градиенту осмотического давления
- Только для растворимых в воде молекул
- Молекулярная масса не должна превышать 100-200

Транспорт жирорастворимых ЛС

- Пассивный вид транспорта – диффузия:
- простая диффузия (наиболее распространенный механизм мембранного транспорта, п/к, в/м)
- облегченная диффузия
- Активный вид транспорта

Пассивный вид мембранного транспорта жирорастворимых ЛС

Простая диффузия

- По градиенту концентрации
- Пропорциональна величине трансмембранного концентрационного градиента
- Пропорциональна коэффициенту распределения препарата между липидной и водной фазами
- Пропорциональна площади диффузионной поверхности

• Облегченная диффузия

- По градиенту концентрации или электрохимическому градиенту
- С помощью белка-переносчика
- Не требует затрат энергии
- Характеризуется:
насыщением,
специфичностью,
конкурентным ингибированием

Активный вид мембранного транспорта жирорастворимых ЛС

- Идет против концентрационного или электрохимического градиента
- Осуществляется с помощью белка – переносчика
- Требует затрат энергии
- Характеризуется насыщением, специфичностью, конкурентным ингибированием

Показатели всасывания

- **Полнота всасывания** - количество (%) всосавшегося вещества.
- **Время достижения максимальной концентрации (T_{max})** – скорость всасывания лекарственного вещества и скорость наступления терапевтического эффекта
- **Константа скорости абсорбции (K_a)** – скорость поступления препарата в кровь из места введения

Показатели всасывания

- **Период полуабсорбции ($T_{1/2a}$)** – время, необходимое для поступления в кровеносное русло половины дозы препарата из места введения; обратно пропорционально константе скорости абсорбции ($T_{1/2a} = 0,693/K_a$).

Факторы, влияющие на всасывание слабых электролитов

- Степень их ионизации (диффузия для недиссоциированных, фильтрация для диссоциированных молекул).
- РН среды (кислоты легче всасываются в желудке – рН 1-2; основания в тонкой и толстой кишке – рН – 4- 8,5)
- Процессы в ЖКТ (ферменты, соли ЖК, моторика, состав, объем пищи и др.)

Клеточная мембрана – обязательный универсальный биобарьер для ЛС

- Двойной слой амфифильных липидов**
- Гидрофобные углеводородные хвосты обращены внутрь**
- Гидрофильные углеводородные хвосты обращены наружу**
- Встроенные внутрь мембраны белки**

Свойства клеточной мембраны

- Мембраны разных клеток различаются по липидному составу
- Обладают текучестью и эластичностью
- Обладают высоким электрическим сопротивлением (плохо проницаемы для ионизированных соединений)
- Проницаема для слабых оснований (находятся преимущественно в неионизированном состоянии в крови)

Мембранные белки выполняют функции

- Рецепторов**
- Ионных каналов и переносчиков (восприятия и передачи химических и электрических сигналов)**
- Мишени для ЛС**

Распределение лекарственных средств

- Проникновение лекарственного вещества из системного кровотока в различные ткани, органы и жидкие среды организма.
- Степень накопления лекарственного вещества определяет выраженность фармакодинамического эффекта.

Распределение лекарственных средств включает:

- Связывание с белками (альбумины, альфа-1 кислый гликопротеин, глобулины, липопротеиды) и форменными элементами крови
- Проникновение в эфферентные ткани и взаимодействие с молекулами-мишенями
- Поступление в органы, осуществляющие химическую модификацию (метаболизм) и выведение ЛВ

Распределение - проникновение препарата из системного кровотока в ткани

- Размер молекулы вещества**
- Фактор жирорастворимости**
- Степень и прочность связи с белками плазмы крови**
- Связь с компонентами тканей**
- Градиент рН (для слабых кислот и оснований)**

Факторы, влияющие на распределение ЛС

- Интенсивность регионального кровотока
- Степень связывания с белками плазмы крови и тканевыми структурами
- Растворимость в липидах
- Скорость диффузии в ткани

Факторы, влияющие на объем распределения

- **Содержание белка в плазме крови – гипоальбуминемия для ЛС, связывающихся с альбуминами более чем на 95% (в норме альбумин 33-55 г/л)**
- **Содержание мышечной ткани (для водорастворимых ЛС) и жировой ткани (для жирорастворимых ЛС)**
- **Состояния – беременность, возраст, заболевания**

Скорость перфузии в ткани

Скорость перфузии	Ткани
Более 1 мл/мин.	Почки, легкие, мозг, надпочечники, щитовидная железа
0,1-1мл/мин.	Печень, сердце, селезенка
Менее 0,1мл/мин.	Мышцы, слизистая оболочка, кожа, жировая ткань , кости

Объем распределения (V_d)

Определение	Клиническое значение
<p>Гипотетический объем жидкости, необходимый для равномерного распределения всего количества ЛС (D) в концентрации, аналогичной кажущейся начальной концентрации в плазме крови (C_0)</p>	<p>Служит для подбора нагрузочной дозы, необходимой для создания эффективной концентрации препарата в крови, для выбора способа введения ЛС</p>

Объем распределения (V_d)

- Используется для характеристики степени распределения ЛС в тканях
- Определяется как отношение массы ЛС, находящегося в организме, к его концентрации в плазме крови, рассчитанное на единицу массы тела.

$$V_d = D / C_o \times M$$

(L/Kg)

D - количество ЛС

C_o - концентрация в плазме
крови

M - масса тела

Значения V_d

Показатель	Значение
<0,05 л/кг До 5% массы тела	ЛС распределяется только в крови
0,05 – 1,0 л/кг От 5% до 100% массы тела	ЛС распределяется по органам и тканям
>1,0 л/кг Превышает 100% массы тела	Кумуляция ЛС в органах и тканях при его низком содержании в крови

Объем распределения ЛВ

Объем распределения	Значение
*Менее 0,2 л/кг	Чрезвычайно малый объем распределения, легко может возникнуть состояние передозировки

Объем распределения препарата

- **Гидрофильные ЛС** имеют малый объем распределения – **менее 0,2 л/кг**, хорошо распространяются только во внеклеточном пространстве, но не проникают в мозг и другие органы, ограниченные гистогематическими барьерами

Объем распределения препарата

- **Липофильные ЛС** имеют большой объем распределения – **более 0,2 л/кг**, быстро распределяются по всему организму, одинаково хорошо проникают во внеклеточные и внутриклеточные области.

Показатели распределения

- **Кажущаяся начальная концентрация (C_0)** – концентрация препарата, которая была бы достигнута в плазме крови при внутривенном его введении и мгновенном распределении по органам и тканям.

Показатели распределения

- **Максимум (пик) концентрации лекарственного вещества в крови (C_{max})** – максимальная концентрация лекарственного вещества в системном кровотоке после парентерального или перорального введения.

Показатели распределения

- **Стационарная равновесная концентрация (C_{ss})** – концентрация препарата, которая установится в плазме крови при поступлении его в организм с постоянной скоростью.
- Отражает состояние равновесия между кровью и тканями (steady state)
- Максимальная ($C_{ss \max}$) и минимальная ($C_{ss \min}$) равновесные концентрации.

Период полураспределения ($T_{1/2\alpha}$)

- **Характеризует время, необходимое для достижения концентрации ЛС в крови, равной 50% от равновесной.**

ЛС с объемом распределения менее **0,2 л/кг**

Аминогликозиды Карбопенымы Пенициллины Цефалоспорины	Аспирин Буметанид Вальпроевая кислота Варфарин Гипотиазид Диклофенак	Добутамин Ибупрофен Кетопрофен Клофибрат Напроксен Пироксикам	Салициловая кислота Фенилбутазон Флурбипрофен Фуросемид Хлорпромазин
---	---	--	---

Связывание ЛВ с белком

- **Активным ЛВ** является **НЕСВЯЗАННАЯ** с белком фракция ЛВ
- Чем больше степень связывания, тем меньше свободного препарата находится в плазме крови и тем меньше вызываемый им терапевтический эффект
- Связанный с белком-переносчиком препарат не может взаимодействовать с эффекторными системами
- Белок выполняет роль депо ЛВ

Сывороточный альбумин

- Обладает универсальной способностью связывать практически все экзогенные и эндогенные низкомолекулярные ЛВ
- Связывающая емкость альбумина значительно выше других транспортных белков (β -глобулины, кислые гликопротеины)
- Гипоальбуминемия приводит к выраженному нарушению связывания ЛВ

Связывание некоторых ЛВ с альбуминами (% свободной фракции - %СФ)

Препарат	%СФ	Препарат	%СФ
Амитриптилин	4	Тиопентал натрия	13
Варфарин	3	Толбутамид	1
Дезипрамин	8	Фенилбутазон	1
Диазепам	1	Фенопрофен	1
Дигитоксин	10	Фенитоин	9
Доксициклин	7	Фуросемид	3
Имипрамин	4	Хинидин	11
Индометацин	3	Хлордиазепоксид	5
Клофибрат	10	Хлорпропамид	4
Сульфадиметоксин	10	Этакриновая кислота	10
Сульфинпиразон	5		

Причины гипоальбуминемии

- **Снижение синтеза альбумина** (голодание, нарушение всасывания, заболевания печени)
- **Увеличение объема распределения альбумина** (избыточная гидратация перфузионной терапии, повышенная проницаемость капилляров, беременность)
- **Увеличение выведения или метаболизма альбумина** (нефротический синдром, энтеропатии, сопровождающиеся потерей белков, ожоги, катаболические состояния – сепсис, лихорадка, травма, кахексия и т.д.)

P-гликопротеин – мембранный белок-переносчик

- В гепатоцитах
- В кишечнике
- В почечных канальцах
- В эндотелии капилляров головного мозга
- В тестикулах
- В плаценте
- Отвечает за выведение ЛС из клетки

Элиминация ЛС

- Биотрансформация – препарат превращается в неактивные метаболиты
- Экскреция – препарат физически выводится из организма

Показатели, характеризующие процессы элиминации

- Общий клиренс (CL_t)
- Константа скорости элиминации (K_{el}) – характеризует скорость исчезновения ЛС из организма.
- Период полувыведения ($T_{1/2}$) – время, необходимое для уменьшения вдвое концентрации препарата в крови.

Значение показателей, характеризующих процессы элиминации

- $T_{1/2} = 0,693 / K_{el}$, показатели важны для выбора интервала между дозами.
- $T_{1/2}$ служит для определения промежутка времени необходимого для достижения равновесной концентрации при многократном введении ЛС (обычно 3-5 $T_{1/2}$)
- За один $T_{1/2}$ из организма выводится 50% ЛС, за два – 75%, за три – 87%.

Удерживание уровня концентрации ЛС на постоянном уровне

- Кинетика I порядка:
при линейной
зависимости между
и скоростью
элиминации – чем
выше содержание
ЛС в плазме, тем
выше скорость
элиминации.
- Кинетика 0 порядка:
изменение
концентрации ЛС
происходит
непропорционально
дозе и определяется
истощением
механизмов,
обеспечивающих
элиминацию ЛС

Удерживание уровня концентрации ЛС на постоянном уровне

- Кинетика I порядка:
 - 1) $T_{1/2}$ не зависит от дозы ЛС
 - 2) $T_{1/2}$ не зависит от концентрации ЛС в плазме
 - 3) $T_{1/2}$ не зависит от пути введения ЛС
 - 4) Плазменная концентрация ЛС меняется пропорционально дозе ЛС, что обеспечивает предсказуемость ФК-параметров при изменении режима дозирования.
- Кинетика 0 порядка:
 - 1) кинетика насыщения целиком определяется вводимой дозой ЛС
 - 2) более медленное достижение нового стационарного состояния при изменении режима дозирования
 - 3) непредсказуемое (непропорциональное) изменение средней концентрации в стационарном состоянии

Удерживание уровня концентрации ЛС на постоянном уровне

- Кинетика 0 порядка:
- 4) $T_{1/2}$ не имеют единого значения - $T_{1/2}$ изменяется в зависимости от концентрации ЛС в крови.
- 5) трудность контроля удержания концентрации ведет к чередованию периодов неэффективности и НЭ для фенитоина, парацетамола, АСК, пропафенона, эуфиллина, этанола и др.

Общий клиренс (CLt)

- Фармакокинетический показатель скорости элиминации.
- Определяется как объем плазмы, очищающийся от ЛС за единицу времени (мл/мин.) путем метаболизма и экскреции.
- Выделяют почечный клиренс (K_{Lr}) и вне почечный клиренс (K_{Ler}).
- Печеночный клиренс: сумма метаболических процессов в печени и процессов экскреции ЛС с желчью.
- Определение CLt необходимо для подбора поддерживающей дозы, позволяющей достичь равновесной концентрации в крови (**C_{ss}**).

Метаболизм (биотрансформация лекарственных средств – ЛС)

Под биотрансформацией, или метаболизмом ЛС, понимают комплекс физико-химических и биохимических превращений ЛС, в процессе которых образуются полярные водорастворимые вещества (метаболиты), которые легче выводятся из организма.

Эффект первичного прохождения через печень (first pass metabolism)

- Биотрансформация веществ при первичном прохождении через печень в процессе всасывания (антагонисты кальция, липофильные бета-адреноблокаторы, нитраты, ИАПФ)
- Интенсивность эффекта зависит от активности ферментов печени

Пресистемный метаболизм ЛС включает:

- **Активный метаболизм на уровне кишечника**
- **Эффект первого прохождения через печень**

Пролекарства (pro-drugs)

- Вещества, которые подвергаясь пресистемному метаболизму, превращаются в активные вещества, вызывающие фармакологические эффекты (ИАПФ).

Механизмы биотрансформации ЛВ в печени

- I фаза биотрансформации – несинтетическая: окисление, восстановление, гидролиз или сходная модификация ЛВ для способности к конъюгации
- II фаза – биосинтетическая реакция модифицированного ЛВ с эндогенной полярной молекулой (конъюгация)
- Цель – полярность молекулы ЛВ для облегчения выведения

Фазы метаболизма ЛС, цель – создание полярных, гидрофильных метаболитов

I фаза

- Присоединение функциональной группы либо эта группа становится доступной в результате химических превращений
- Катализируется микросомальными ферментами эндоплазматического ретикулума (изоферменты цитохрома 450, дигидропиримидин дигидрогеназа, бутирилхолинэстераза, параоксоназа)

II фаза

- Образование ковалентной связи между функциональной группой и эндогенными соединениями (глутатионовая кислота, сульфат, ацетат, глутатион, аминокислоты)
- Катализируется цитозольными ферментами (N-ацетилтрансфераза, тиопурин S-метилтрансфераза, эпоксид гидролаза)

Печеночный клиренс

- **Высокий:**
 - высокая степень экстракции ЛС гепатоцитами из крови;
 - метаболизм ЛС **зависит от скорости кровотока**
- **Низкий:**
 - невысокая степень экстракции ЛС гепатоцитами из крови;
 - метаболизм ЛС **зависит от емкости ферментных систем печени и степени связи с белками крови**

Преимущественно печеночная биотрансформация с высоким клиренсом

Лекарственное вещество	Индекс экстракции	Связывание с белками крови
Лабеталол	0,7	50
Лидокаин	0,7	45-80
Морфин	0,5-0,75	35
Пентазоцин	0,8	95
Пропранолол	0,64	93

С низким клиренсом и высокой способностью к связыванию с белками

Лекарственное вещество	Индекс экстракции	Связывание с белками крови
Аминазин (хлорпромазин)	0,22	98
Диазепам	0,03	98
Дигоксин	0,005	97
Дифенин	0,3	90
Толбутамид	0,02	98
Хинидин	0,27	82

С низким клиренсом и малой способностью к связыванию с белками

Лекарственное вещество	Индекс экстракции	Связывание с белками крови
Левомецетин	0,28	60-80
Парацетомол	0,4	35
Теофиллин	0,09	59
Тиопентал	0,28	68-72

Система СYP450

Состав	НАДФ цитохром 450 редуктаза, цитохром 450, монооксигеназы (суперсемейство гем-тиолатных белков)
Локализация	Мембрана гладкого эндоплазматического ретикулума
Катализация	Реакции окисления: гидроксилирование алифатических и ароматических соединений, N-, O-, S-деалкилирования, N-окисление, N-гидроксилирование, сульфоокисление, дезаминирование, дегалогенизирование, десульфирование. Реакции восстановления – при недостатке кислорода
Механизм	Перенос электрона от НАДФ с помощью НАДФ цитохром 450 редуктазы. 1 атом кислорода включается в субстрат, 2-й восстанавливается до воды.
Известно изоферментов	1000, у человека – 50, по последовательности АК – 17 семейств (сходство>40%), множество подсемейств (сходство>55%)

Система CYP450

В метаболизме ЛС	Участвуют 8 - 10 изоферментов I, II, III семейств. 50% ЛС метаболизируются изоферментами IIIA4, IIIA5 (в печени, кишечном эпителии, почках). Важна роль посемейств IIC, IID6.
Особенности изоферментов	Субстратная специфичность. Многие изоферменты действуют на одни и те же субстраты. Реакции часто регио- и стереоспецифичны.
Канцерогенны метаболиты	Катализа многих химических веществ изоферментов IA1, IA2, IIA6, IIB1, IIE1 (например у курильщиков).

Генетический полиморфизм

- Явление существования в популяции различных наследуемых изменений (аллельных – функционально дефектных вариантов) одного и того же гена, контролирующего синтез белков организма (неактивных, отсутствие синтеза, усиление синтеза - носительство копий функциональных аллелей), носит название генетического полиморфизма.
- Гены, для которых известен множественный аллелизм, называются полиморфными маркерами.
- Существуют ассоциации полиморфного маркера с фенотипическим признаком.

Распространенность генотипов «медленных» метаболизаторов в России

Фермент метаболизма	Примеры ЛС-субстратов ферментов метаболизма	Популяция	Частота
CYP2D6	Бета-адреноблокаторы, антидепрессанты, антипсихотические средства, анксиолитики	Воронеж (290) Западная Сибирь Москва (150)	5,9% 7% 4,2%
CYP2C9	Варфарин, фенитоин, гипогликемические средства (производные сульфонилмочевины)	Воронеж (290)	5%
CYP2C19	Противосудорожные (вальпроивая кислота, барбитураты), ингибиторы протонового насоса (омепразол, лансопрозол)	Воронеж (290)	2,1%
N-ацетил-трансфераза	Изониазид, сульфаниламиды гидралазин, прокаинамид	Воронеж (290)	5,8%

«Медленные» мутантные аллели гена изофермента цитохрома P450 2D6

Аллельный вариант (95% по CYP2D6)	Изменение нуклеотидной последовательности гена	Изменение аминокислотной последовательности белка	Результат мутации
CYP2D6*3A	Выпадение аденилового нуклеотида в 2549 положении	Отсутствие синтеза белка	Отсутствие активности цитохрома 2D6
CYP2D6*4A	Замена цитидилового нуклеотида на тимидиловый в 100 положении	Замена пролина на цистеин в 34 положении	Снижение активности цитохрома 2D6
CYP2D6*5	Выпадение гена	Отсутствие синтеза белка	Отсутствие активности цитохрома 2D6

Равновесная концентрация трициклических депрессантов

Концентрация, нмоль/мл	«Распространенные» метаболизаторы	«Медленные» метаболизаторы	Нежелательные эффекты
Имипрамин	169	378	Седативный эффект, гипотензия, кардиотоксичность, тремор
Дезипрамин	212	1438	

Дозирование антикоагулянтов

Препарат	«Распространенные» метаболизаторы CYP2C9	«Медленные» метаболизаторы CYP2C9*2 и CYP2C9*3;
Варфарин	5-10 мг/сут	1-1,5 мг/сут
Аценокумарол	17,1 мг/нед (CYP2C9*1/ CYP2C9*1)	14,6 мг/нед (CYP2C9*1/ CYP2C9*2) 11,2 мг/нед (CYP2C9*1/ CYP2C9*3)

Клинический пример: Больная Р. 65 лет.

Диагноз: ИБС. СН IIIФК, АГ 3ст., ОВР.

МА, проксимальная тахиформа. НКI.

- При поступлении: Коагулограмма – АЧТВ 29 мс, МНО 1, варфарин 5 мг/сут., для плановой кардиоверсии.
- Через 2 дня: МНО 1,5
- Через 5 дней: носовое кровотечение, кровохарканье, макрогематурия. АЧТВ 42 мс, МНО 8, варфарин отменен, назначен викасол.
- Генотипирование CYP2C9 методом ПЦР: больная гомозиготна по «медленному» аллелю CYP2C9*3
- У больной генетически детерминированное снижение скорости метаболизма варфарина.

На биодоступность влияют:

- Пути введения лекарственного вещества
- Индивидуальные особенности организма больного, состояние ЖКТ, сердечно-сосудистой системы, печени, почек
- Биофармацевтические факторы (лекарственная форма, ее состав, особенности технологии производства)

Показатели биодоступности

- Абсолютная биодоступность (f) – часть дозы препарата (%), которая достигла системного кровотока после внесосудистого введения.
- Относительная биодоступность (f') определяют с целью сравнения биодоступности двух лекарственных форм для внесосудистого введения.

$$C = m / v$$

C - концентрация ЛВ

m - доза ЛВ

v - объем распределения ЛВ (кажущийся)

$$V = m / c$$

m - доза ЛВ,
поступившая в кровь

c – концентрация ЛВ в
крови

$$\underline{V = m / AUC \times k_{el}}$$

AUC – площадь под
ФК кривой

K_{el} – константа
скорости
элиминации

Выделение ЛВ почками

- Клубочковая фильтрация, канальцевая секреция и канальцевая реабсорбция – основные механизмы почечной экскреции
- Реабсорбция ЛВ из просвета канальцев зависит от рН мочи (кислые вещества быстрее экскретируются при щелочной реакции мочи, основания – при кислой)
- Путем почечной экскреции удаляются преимущественно гидрофильные ЛВ или их метаболиты, т.к. они хорошо растворяются в моче

Выделение ЛВ почками

Процесс	Локализация	Примечание
Фильтрация	Клубочек	Свободная фракция ЛС
Реабсорбция	Канальцы проксимальные извитые и прямые. Петля Генле и дистальные канальцы	Зависит от рН мочи (основной лимитирующий фактор), энергозависимый процесс Пассивная реабсорбция и секреция ряда липофильных ЛВ
Секреция	Канальцы	Свободная фракция ЛС, энергозависимый процесс

Зависимость от рН мочи?

- Слабые кислоты (барбитураты, пенициллины, салициловая кислота, сульфаниламиды, тетрациклины)
- Слабые основания (аминогликозиды, кодеин, кокаин, хинидин, циклизин)

Почечная недостаточность

Почечная недостаточность	КК (мл\мин)	Режим дозирования левоцетиризина
Норма	>80	5 мг\сут
Легкая	50-79	5 мг\сут
Средняя	30-49	5 мг\сут x 1 раз в 2 дня
Тяжелая	<30	5 мг\сут x 1 раз в 3 дня
На диализе	<10	Прием противопоказан

Клиренс креатинина

(140- возраст (годы)) x масса
тела (кг)

КК (мл\мин) = -----

72 x КК (сыв.) (мг\дл)

0,85 - коэфф для женщин

ХПН

- Нарушается почечная экскреция
- Необходим перерасчет режима введения препаратов с высокой степенью экскреции в неизмененном виде
- ↑ концентрация ЛВ в плазме крови
- ↓ связь с белками плазмы
- ↑ $T_{1/2}$

При ХПН нефротоксичны

- Гентамицин
- Карбенициллин
- Цефазолин
- Ванкомицин

Коррекция дозы ЛС при почечной недостаточности

- ЛС с узким терапевтическим диапазоном, которые выводятся почками в неизмененном виде более 50%
- ЛС не являющиеся ЛС с узким терапевтическим диапазоном, которые выводятся почками в неизмененном виде более 75%

При циррозе печени

- ↓ пресистемный метаболизм
- ↓ связь с белком
- ↑ $T_{1/2}$
- ↑ биодоступность

Шкала для оценки нарушения функции печени Чайлда-Пью

Баллы	Признак		
	1	2	3
Биллирубин, мкмоль/л	<34	34-51	>51
Альбумин, г/л	>35	35-28	>28
Протромбиновое время, %	>60	60-40	<40
Асцит	Нет	Умеренный	Тяжелый
Энцефалопатия	Нет	Умеренная	Тяжелая

Коррекция дозы ЛС метаболизирующихся в печени

Класс А (5-6 баллов) Компенсированный цирроз	Коррекция дозы не требуется
Класс В (7-9 баллов) Компенсированный цирроз	Снизить дозу на 25%
Класс С (10-15 баллов) Декомпенсированный цирроз	Снизить дозу на 50% для ЛС без эффекта «первого прохождения» Снизить дозу на 75% для ЛС с эффектом «первого прохождения»

Коррекция дозы ЛС при заболевании печени по уровню альбумина плазмы

- При концентрации альбумина менее 30 г/л уменьшают дозу ЛС с эффектом «первого прохождения» на **50 %**
- При концентрации альбумина менее 30 г/л уменьшают дозу ЛС без эффекта «первого прохождения» на **25 %**

Основные фармакокинетические параметры

- Объем распределения
- Биодоступность
- Период полувыведения
- Клиренс
- Биоэквивалентность

Биоэквивалентные лекарственные средства

- **Фармацевтически эквивалентные препараты** (*содержат одни и те же действующие вещества в одинаковой концентрации, или с одинаковой активностью, имеют одну и ту же лекарственную форму и не различаются по способу введения*), **в одинаковых условиях имеющие равную биодоступность.**

Показатели биоэквивалентности лекарственных форм

$\pm 20\%$

Биодоступность C_{max} T_{max}