

**ФАРМАКОКИНЕТИКА
ЛЕКАРСТВЕННЫХ
СРЕДСТВ (ЛС)**

Основные разделы фармакологии:

- **ФАРМАКОКИНЕТИКА** (pharmakon - лекарство, kineo - двигать.) – влияние организма на лекарственные вещества
- **ФАРМАКОДИНАМИКА** (pharmakon - лекарство, dynamis - сила) – действие лекарственных средств на организм.

Фармакокинетика

□ раздел фармакологической науки, изучающий *процессы* :

- *всасывания*
- *распределения*
- *метаболизма*
- *экскреции*

ЛС в организме человека и животных во времени –

□ это «судьба» лекарственного средства в организме.



ФАРМАКОКИНЕТИЧЕСКИЕ ПРОЦЕССЫ

- Все фармакокинетические процессы (всасывание, распределение, депонирование, биотрансформация, выведение) —
- связаны с проникновением ЛВ через клеточную (цитоплазматическую) мембрану.

ОСНОВНЫЕ СПОСОБЫ ПРОНИКНОВЕНИЯ ЛВ ЧЕРЕЗ КЛЕТОЧНУЮ МЕМБРАНУ

□ Пассивная диффузия

□ Фильтрация

□ Активный транспорт

□ Облегченная диффузия

□ Пиноцитоз

ПАССИВНАЯ ДИФФУЗИЯ

- проникновение веществ через мембрану в любом её месте по градиенту концентрации (от большей концентрации к меньшей)
- не требует затраты энергии
- легко проникают незаряженные липофильные неполярные вещества (биологические мембраны в основном состоят из липидов)

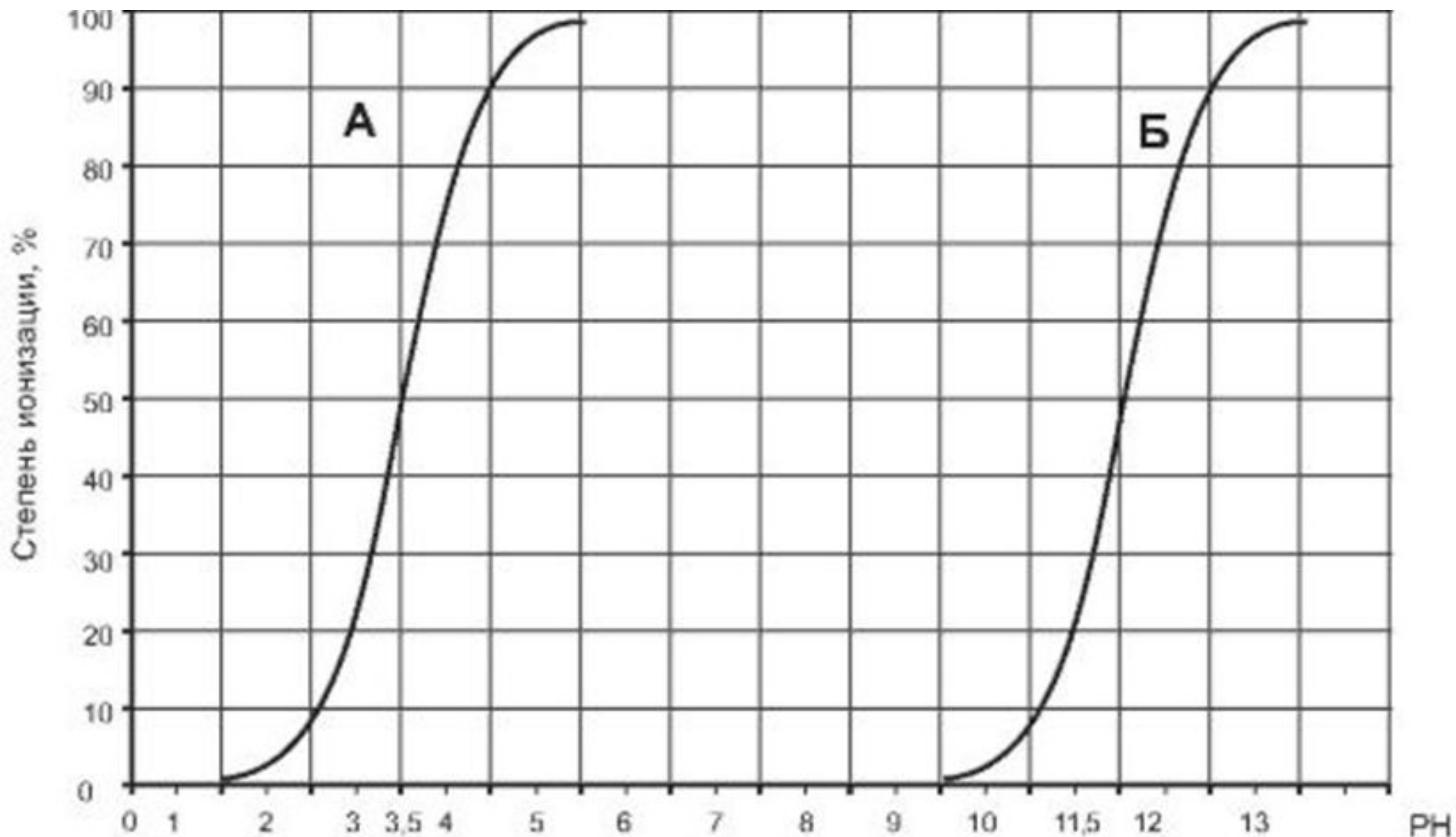
ПАССИВНАЯ ДИФФУЗИЯ ЭЛЕКТРОЛИТОВ

- заряженные соединения, хорошо растворимые в воде—гидрофильные полярные вещества—
- это слабые электролиты (слабые кислоты или основания)
 - В водной среде они частично ионизированы
 - Путем пассивной диффузии через двойные липидные слои мембран легче проходят только неионизированные молекулы
- Поэтому проникновение их через мембраны зависит от степени их ионизации:
 - чем больше степень ионизации, тем меньше вещества проникает.

КОНСТАНТА ИОНИЗАЦИИ

- На практике используют показатель ионизации pK :
 - это pH среды, при котором ионизирована половина молекул данного вещества
- Пример:
 - ✓ ацетилсалициловая кислота ($pK = 3,5$);
 - ✓ аскорбиновая кислота ($pK = 11,5$)
- при всасывании ЛВ из желудка ($pH = 1,0-2,0$) в плазму крови ($pH = 7,4$) или
- при реабсорбции ЛВ из почечных канальцев ($pH = 5-8$)
- чем меньше pK слабой кислоты,
 - тем легче она ионизируется
 - тем меньше степень проникновения через мембраны, разделяющие среды организма.

Зависимость степени ионизации слабых кислот от рН среды и pK_a соединений: А - ацетилсалициловая кислота ($pK_a = 3,5$); Б - аскорбиновая кислота ($pK_a = 11,5$)



ИЗМЕНЕНИЕ КОНСТАНТЫ ИОНИЗАЦИИ (K_A)

- В определенных клинических ситуациях
 - ускорить выведения ЛВ - слабых кислот почками можно повышением степени их ионизации в моче введением слабых оснований
 - ускорить выведения ЛВ - слабых оснований почками можно повышением степени их ионизации в моче введением слабых кислот.

ФИЛЬТРАЦИЯ

- проникновение гидрофильных лекарственных веществ через водные каналы (поры) и через межклеточные промежутки
- зависит от величины молекулы ЛВ
- проникновение веществ не происходит, если диаметр молекул превышает размер поры или межклеточных промежутков.

ФИЛЬТРАЦИЯ

- Межклеточные промежутки в различных тканях не одинаковы по величине —
 - гидрофильные ЛВ всасываются в неодинаковой степени и неравномерно распределяются в организме

Примеры:

- Промежутки в эпителии слизистой оболочки кишечника, дыхательных путей невелики, что затрудняет всасывание ЛВ из кишечника и с поверхности легких

ФИЛЬТРАЦИЯ

Примеры:

- Промежутки между эндотелиальными клетками сосудов периферических тканей (скелетных мышц, подкожной клетчатки, внутренних органов) имеют достаточно большие размеры— пропускают большинство гидрофильных ЛВ
- Эндотелиальные клетки сосудов головного мозга, наоборот, плотно прилегают к друг другу, образуя барьер (гематоэнцефалитический барьер, ГЭБ) — препятствует проникновению гидрофильных полярных веществ.

АКТИВНЫЙ ТРАНСПОРТ (АТ)

- **Осуществляется с помощью специальных транспортных систем (ТС) — активных белков — переносчиков, встроенных в мембрану:**
 - **ТС имеют специфические места связывания для близких по структуре веществ и обеспечивают их избирательный транспорт через мембраны.**

АКТИВНЫЙ ТРАНСПОРТ

□ **Транспортируют:**

- **вещества против градиента концентрации**
- **вещества гидрофильные больших размеров молекулы по градиенту концентрации (не проникают путем фильтрации)**

□ **АТ требует затраты энергии:**

- **при участии АТФ происходит изменение конформации белковой молекулы**

ОБЛЕГЧЕННАЯ ДИФФУЗИЯ

□ Процесс облегченной диффузии сходен с АТ —

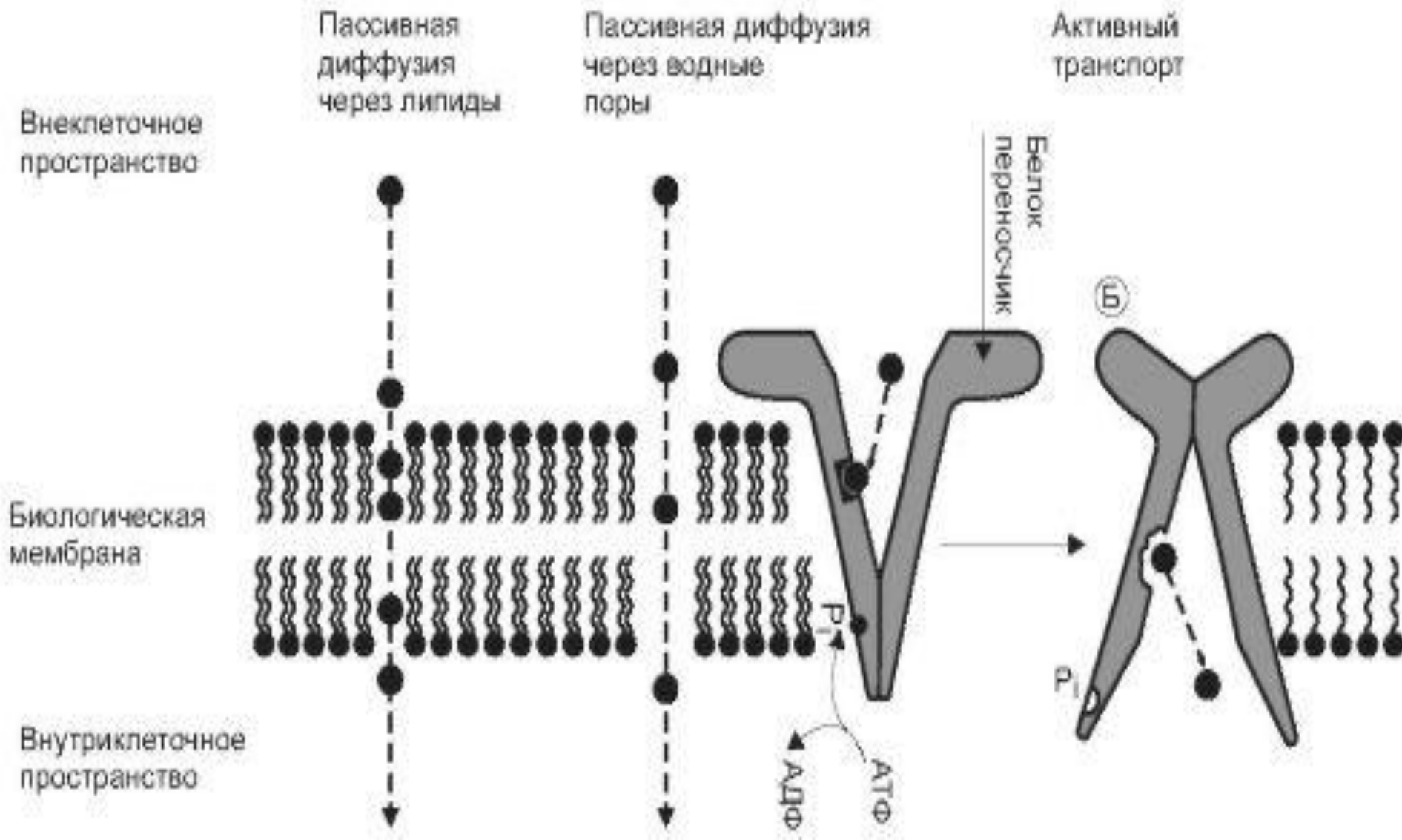
НО:

- транспорт вещества через мембраны — только по градиенту концентрации
- изменение конформации белка-переносчика происходит без потребления энергии.

АКТИВНЫЙ ТРАНСПОРТ И ОБЛЕГЧЕННАЯ ДИФФУЗИЯ

- обеспечивают в организме транспорт:
- аминокислот
 - сахаров
 - пиримидиновых и пуриновых оснований
 - железа
 - витаминов
 - И только ЛВ, близкие к ним по химической структуре, способны проникать через клеточные мембраны с помощью тех же (специфических)

Способы проникновения веществ через биологические мембраны



ТРАНСПОРТНЫЕ БЕЛКИ

□ Существуют АТФ-зависимые транспортные белки

Р-гликопротеины — способствуют удалению из клеток чужеродных соединений:

□ находятся в мембранах

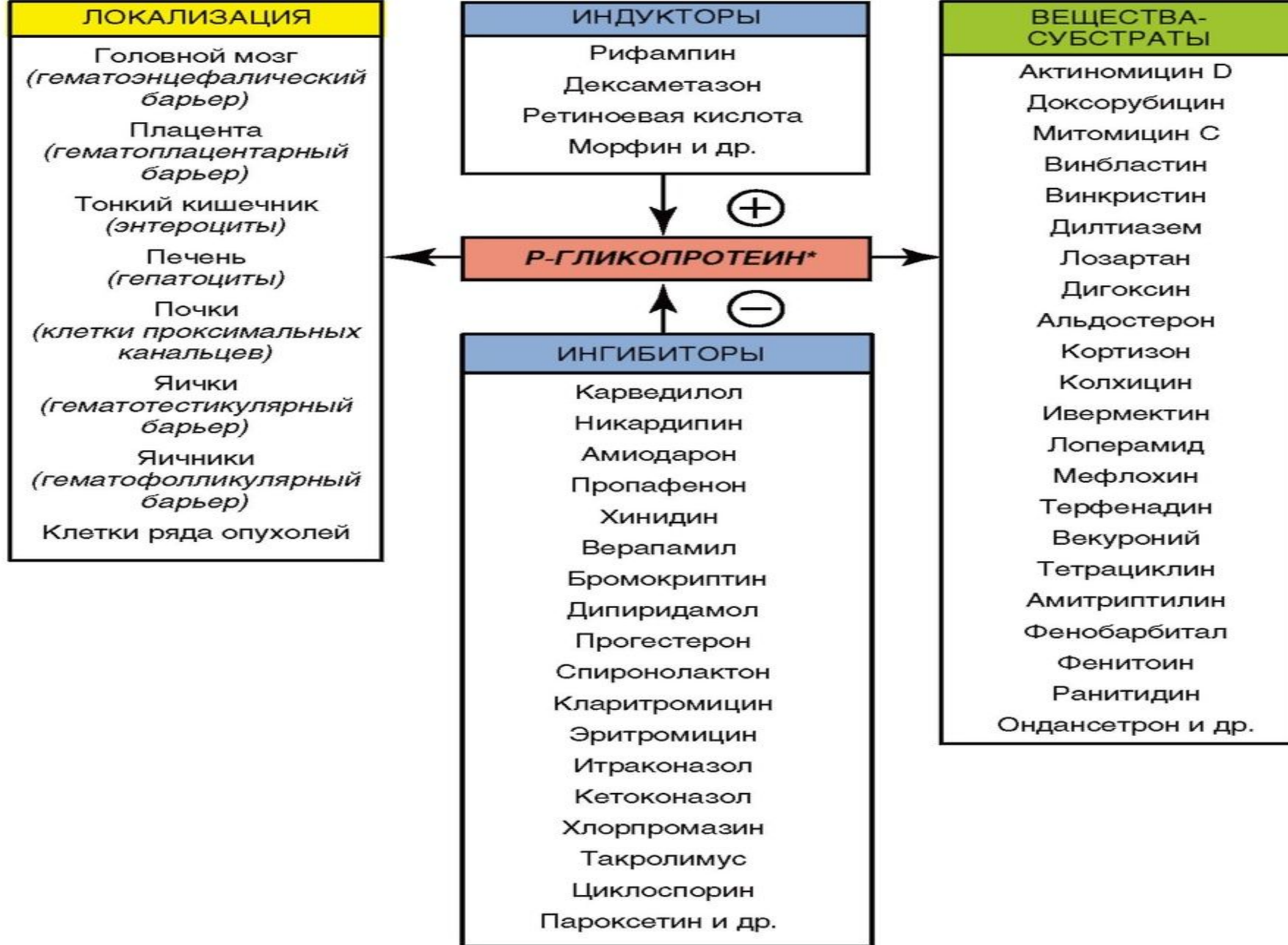
Примеры:

- Многие противоопухолевые вещества могут удаляться из клеток злокачественных опухолей при участии

Р-гликопротеинов — неэффективность противоопухолевой терапии.

- **Хинидин**

□ ингибирует Р-гликопротеин, осуществляющий перенос **дигоксина** из энтероцитов в просвет кишечника,



* Синоним: Multi-Drug Resistance Transporter 1 (MDR-1).

ПИНОЦИТОЗ

(от греч. *pinos* - пью)

- крупные молекулы ЛВ соприкасаются с наружной поверхностью мембраны
- впячивание клеточной мембраны с одной стороны
- окружение молекулы — образование пузырька (вакуоли)
- который отделяется от мембраны и погружается внутрь клетки
- содержимое пузырька может высвободиться внутри клетки или наружу путем экзоцитоза.

ОПОСРЕДОВАННЫЙ РЕЦЕПТОРАМИ ЭНДОЦИТОЗ

- ЛВ связывается с рецепторами, локализованными в клеточной мембране
- образуются комплексы вещество-рецептор,
- которые захватываются клетками при участии специальных цитоплазматических белков
- Таким образом могут проникать внутрь

ПУТИ ВВЕДЕНИЯ ЛЕКАРСТВЕННЫХ СРЕДСТВ

Классификация путей введения ЛС,
предложенная
В.М. Карасиком

- 1. Без нарушения целостности кожных покровов и слизистых:
- ингаляционно,
 - внутрь,
 - ректально,
 - из полости рта (подъязычно, трансбуккально),
 - в полость носа,
 - через конъюнктиву глаза,
 - трансдермально (электрофорез) и др.

ПУТИ ВВЕДЕНИЯ ЛЕКАРСТВЕННЫХ СРЕДСТВ

□ 2. С нарушением целостности кожных покровов и слизистых:


- внутривенно,
- внутриартериально,
- подкожно,
- внутрикожно,
- внутримышечно, эндолюмбально,
- внутриорганно (внутрикостно. внутрисердечно) и др.

НАИБОЛЕЕ ЧАСТО ИСПОЛЬЗУЕМЫЕ ПУТИ ВВЕДЕНИЯ ЛЕКАРСТВЕННЫХ ВЕЩЕСТВ

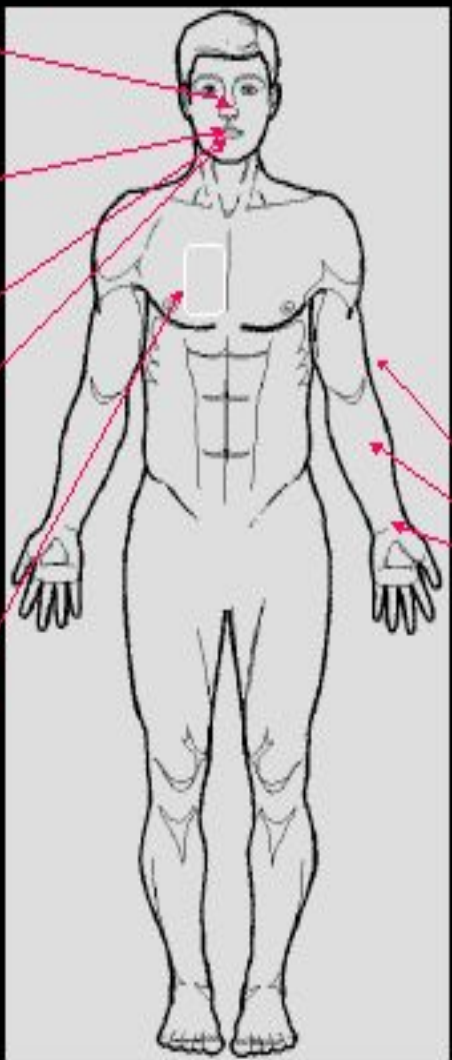
Интраназальное введение

Ингаляционное введение

Сублингвальное введение

Пероральное введение 

Трансдермальное введение



Парентеральное введение:

- в/в
- в/м
- п/к

Местное введение

ПУТИ ВВЕДЕНИЯ ЛЕКАРСТВЕННЫХ СРЕДСТВ

1. Энтеральные

2. Парентеральные

□ Энтеральные

- Внутрь
- Ректальный
- Сублингвальный
- Трансбуккальный
- Через зонд в желудок

ПАРЕНТЕРАЛЬНЫЕ ПУТЬ ВВЕДЕНИЯ

- Ингаляционный
- Внутривенный
- Внутримышечный
- Подкожный
- Трансдермальный
- Все естественные отверстия (ухо, нос, глаз и др.)

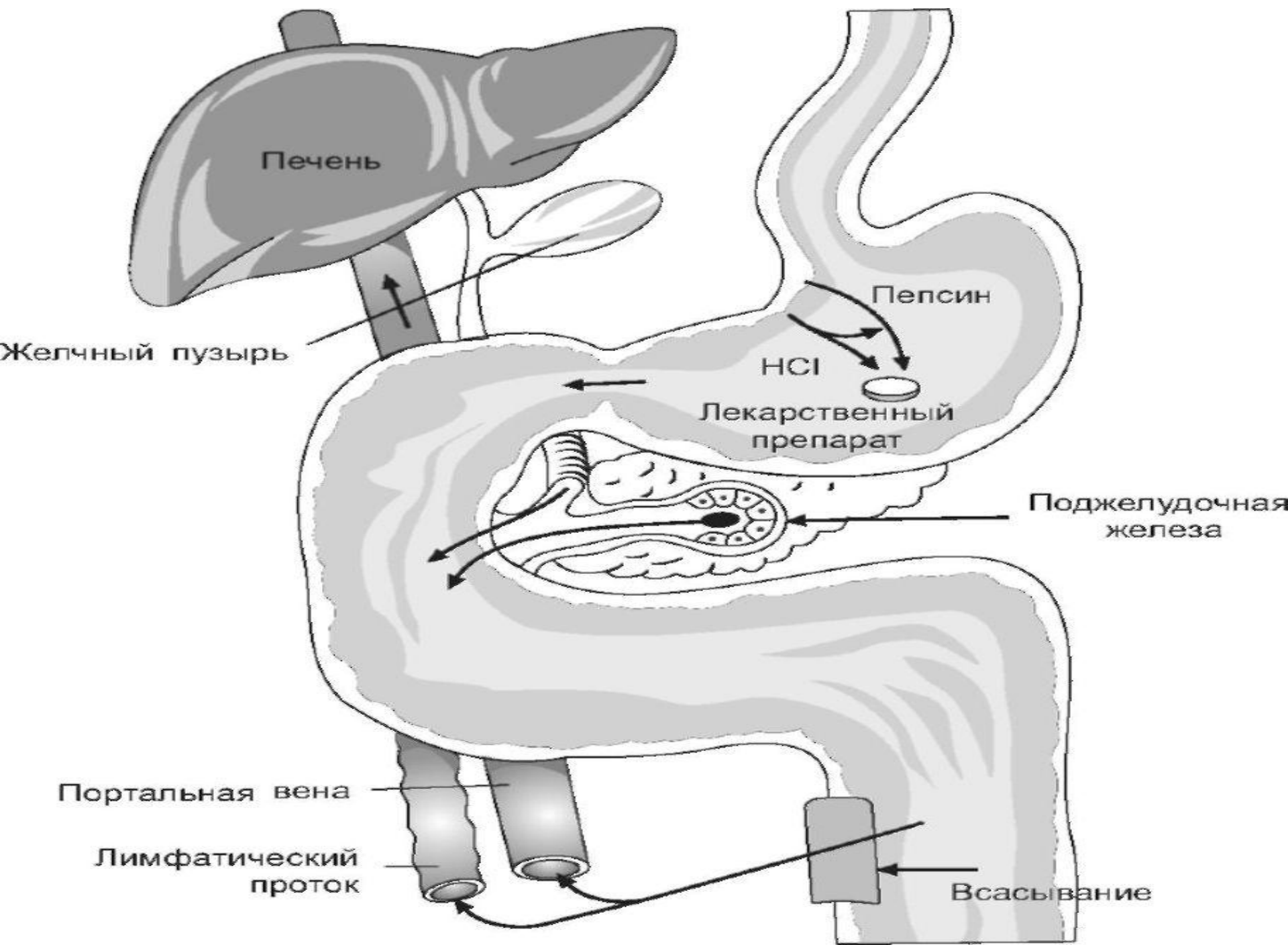
□ От пути введения зависят:

- скорость и степень всасывания ЛВ
- скорость развития фармакологического эффекта,

ВВЕДЕНИЕ ЛЕКАРСТВЕННЫХ ВЕЩЕСТВ ВНУТРЬ

□ простота и удобство для больного

- Относительно медленное развитие эффекта:**
- Всасывание веществ происходит в основном в тонком кишечнике**
- контакт с ферментами желудка и двенадцатиперстной кишки**
- Основной механизм всасывания – пассивная диффузия**
- Вещества через систему воротной вены попадают в печень**
- Зависимость всасывания лекарственных веществ в кровь от pH среды, характера содержимого, интенсивности моторики ЖКТ.**



СУБЛИНГВАЛЬНЫЙ, ТРАНСБУКАЛЬНЫЙ ПУТИ ВВЕДЕНИЯ

□ Быстрое развитие эффекта

□ вводятся липофильные
неполярные ЛВ

- отсутствие контакта с ферментами желудка и двенадцатиперстной кишки
- лекарственное вещество при первичном прохождении минует печеночный барьер
- приемлемы для высоко активных

РЕКТАЛЬНЫЙ ПУТЬ ВВЕДЕНИЯ

- **отсутствие контакта с ферментами желудка и двенадцатиперстной кишки**
- **лекарственное вещество наполовину минует печеночный барьер**
- **не имеют значения вкусовые качества препарата**

ПАРЕНТЕРАЛЬНЫЕ ПУТИ ВВЕДЕНИЯ

- **Быстрое развитие эффекта**
- **Необходимость стерилизации вводимых растворов и соблюдение асептики при нарушении целостности кожных покровов и слизистых**
- **Высокая точность дозировки**

ИНГАЛЯЦИОННЫЙ ПУТЬ ВВЕДЕНИЯ

(от лат. *inhalare* - вдыхать)

□ Вводят:

- газообразные вещества,
- пары легко испаряющихся жидкостей,
- аэрозоли (водные взвеси мелкодисперсных частиц)

□ Особенности:

- Всасывание ЛВ в кровь с большой поверхности легких
- Летучие, липофильные неполярные соединения —

эффект развивается очень быстро

□ Аэрозоли используют в основном:

- для местного воздействия на слизистую оболочку и гладкие мышцы дыхательных путей
- мелкие частицы (менее 2 мкм) достигают

ВНУТРИВЕННОЕ ВВЕДЕНИЕ

- Действие веществ развивается очень быстро
 - вещество попадает сразу в кровь

- При необходимости ЛВ разводят в изотоническом растворе натрия хлорида

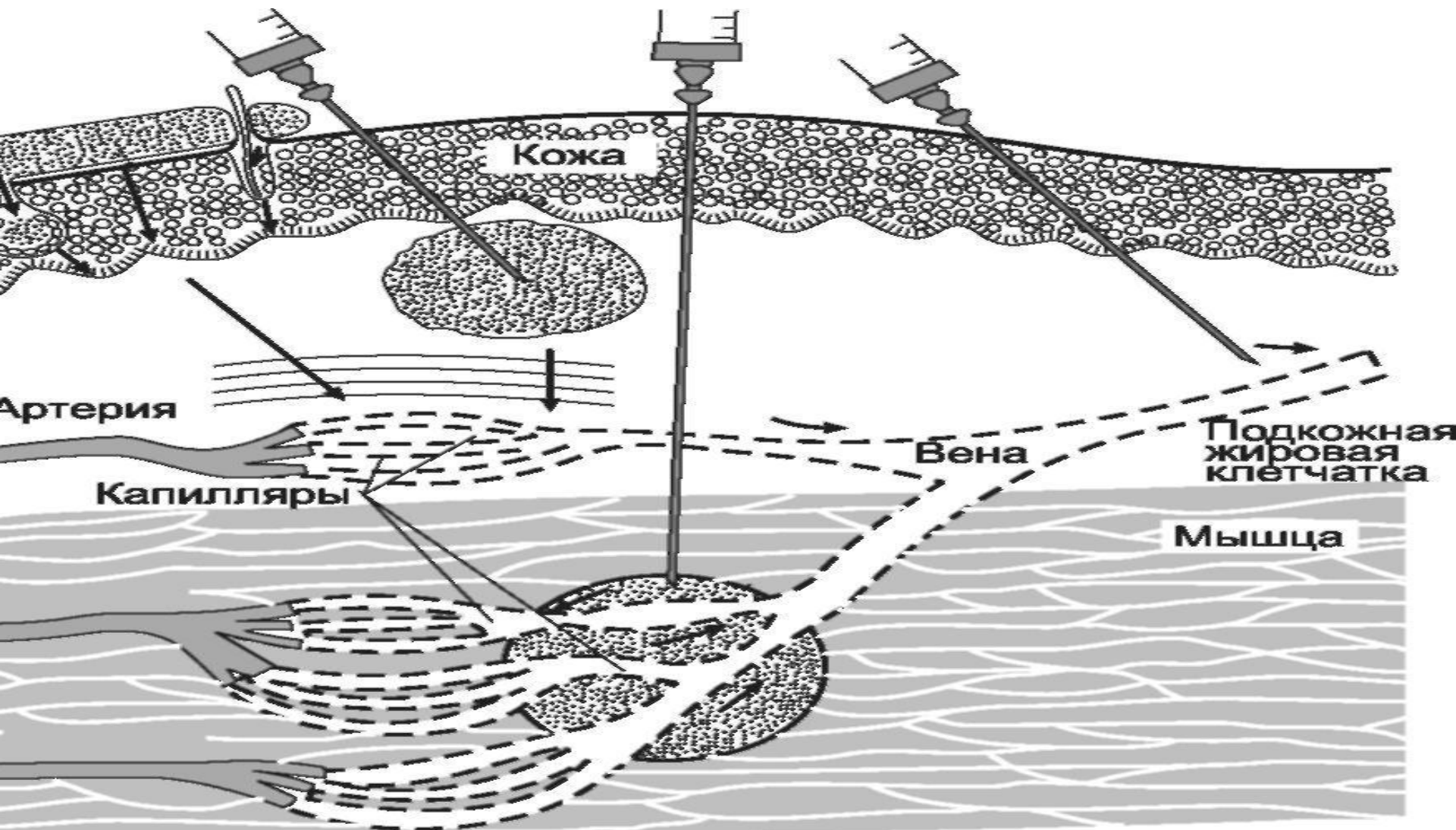
- Внутривенно вводить нельзя:
 - Масляные растворы
 - Нерастворимые соединения
 - Микрочастичеческие взвеси

ПОДКОЖНОЕ И ВНУТРИМЫШЕЧНОЕ ВВЕДЕНИЕ

- Всасывание путем фильтрации и путем пассивной диффузии
- Можно вводить:
 - масляные растворы
 - взвеси

- При подкожном введении вещества всасываются более медленно, чем при внутримышечном, т.к. кровоснабжение подкожной жировой клетчатки меньше, чем скелетных мышц.

Парентеральные пути введения лекарственных веществ



ПРОЦЕСС ВСАСЫВАНИЯ ЛВ

(абсорбция, от лат. *absorbeo* - всасываю)

- Количественная характеристика, характеризующая процесс всасывания —
- биодоступность препарата (БД) —
 - часть ЛВ, которая в неизменном виде достигает системного кровотока, выраженная в процентах по отношению к вводимой дозе.

БИОДОСТУПНОСТЬ ПРЕПАРАТА

□ Зависит от:

- химического строения ЛВ
- величины молекулы ЛВ
- физико-химических свойств ЛВ:

□ Растворимость в липидах
(липофильные)

□ Растворимость в воде
(гидрофильные)

□ БД при в/в введении – 100%.

РАСПРЕДЕЛЕНИЕ ЛЕКАРСТВЕННЫХ ВЕЩЕСТВ В ОРГАНИЗМЕ

□ **Определяется:**

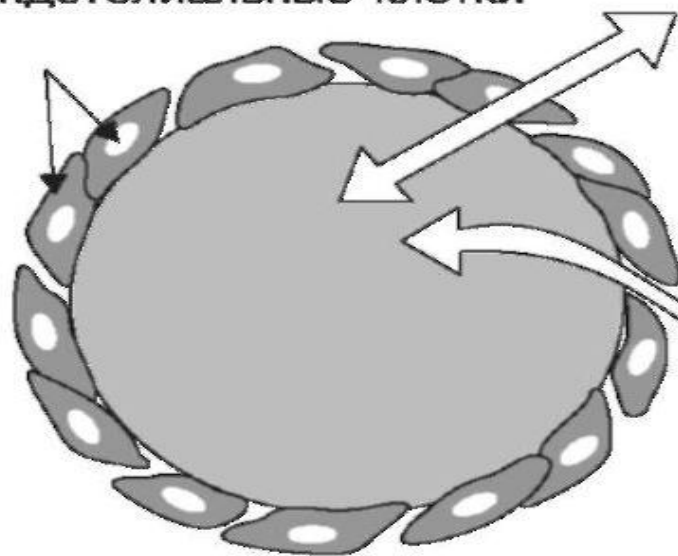
- **также определяется растворимостью ЛВ в воде или липидах**
- **кровоснабжением органов и тканей**
- **связыванием с белками плазмы**
- **депонированием в различных тканях**

РАСПРЕДЕЛЕНИЕ ЛЕКАРСТВЕННЫХ ВЕЩЕСТВ В ОРГАНИЗМЕ

- ▣ **липофильные неполярные –**
 - **распределяются относительно равномерно**
 - **легко проникают через гистогематические**
- ▣ **гидрофильные полярные –**
 - **неравномерно распределяются,**
 - **гистогематические барьеры для НИХ являются препятствием.**

Эндотелиальные клетки

Пассивная диффузия
липофильных веществ



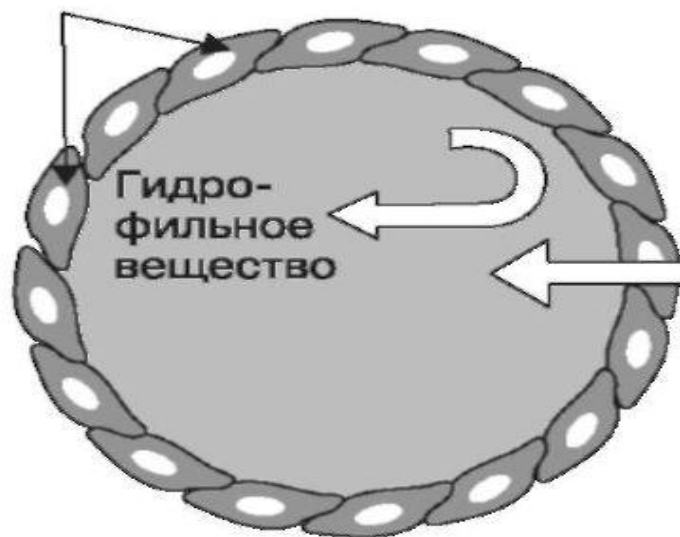
Фильтрация гидрофильных
веществ через межклеточные
промежутки

Б

Эндотелиальные клетки

Гидро-
фильное
вещество

Пассивная диффузия
липофильных веществ



А

Депонирование ЛВ

- **Часть веществ в организме может задерживаться (депонироваться) в различных тканях, при этом могут:**
 - **оказывать специфическое действие (йод, необходимый для щитовидной железы)**
 - **привести к развитию побочных эффектов (тетрациклины, связываясь с кальцием, могут привести к нарушению формирования скелета.**

Депонирование ЛВ

□ самый распространенный вид депонирования ЛВ — связывание с белками плазмы крови — это обратимый процесс:

• ЛВ + белок \leftrightarrow комплекс ЛВ-белок

□ ЛВ не проявляют фармакологической активности

□ Медленнее выводятся из организма

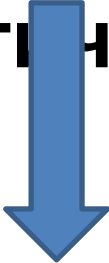
КАЖУЩИЙСЯ ОБЪЕМ РАСПРЕДЕЛЕНИЯ (VD)

- Используется для характеристики распределения лекарственных веществ в организме
- **VD** - отношение количество вещества в организме / к концентрации вещества в плазме крови.
- Показывает, насколько активно ЛВ распределяется в органах и тканях

БИОТРАНСФОРМАЦИЯ

- изменение химической структуры и физико-химических свойств ЛВ
- большинство ЛВ метаболизируются
- в неизменном виде выделяются главным образом высокогидрофильные ионизированные соединения
- неполярные же липофильные вещества превращаются в метаболиты – полярные гидрофильные соединения
- метаболиты не реабсорбируются в почечных канальцах и выводятся почками или с желчью в просвет кишечника – удаление ЛВ из организма

БИОТРАНСФОРМАЦИЯ

- Осуществляется в основном в печени под влиянием микросомальных ферментов, локализованных в эндоплазматическом ретикулуме
- 
- комплекс физико-химических и биохимических превращений веществ, приводящих к их обезвреживанию.

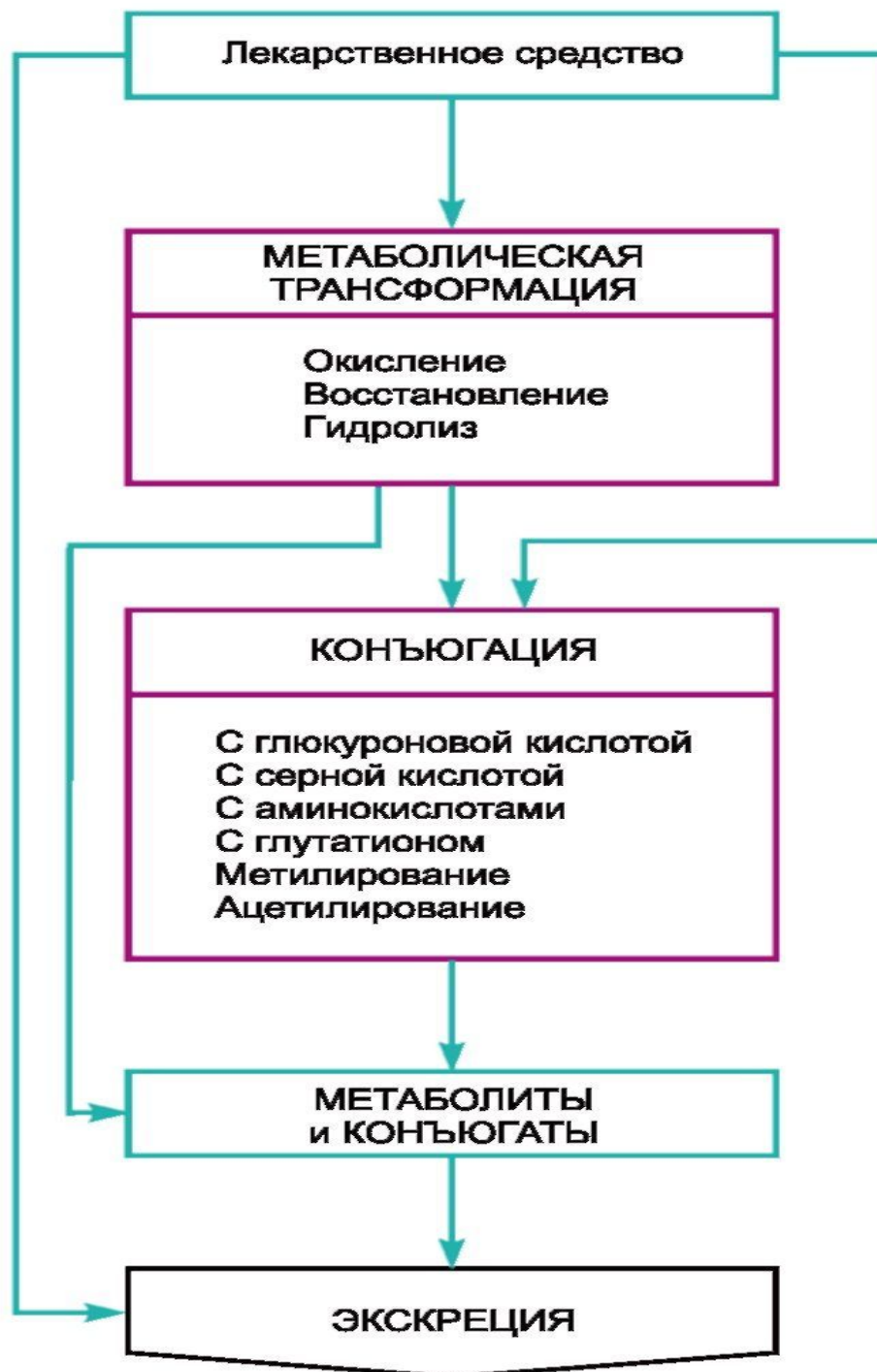
БИОТРАНСФОРМАЦИЯ

□ Различают два основных вида метаболизма :

- несинтетические реакции (I фаза—
метаболическая биотрансформация);
- биосинтетические реакции (II фаза —
конъюгация).

□ I фаза - метаболическая биотрансформация
ЛВ включает реакции:

- окисление
- восстановление
- гидролиз



ОКИСЛЕНИЕ

- под действием оксидаз, основной компонент которых —
 - цитохром Р-450
 - гемопротейн, связывающий ЛВ и кислород в своем активном центре
 - Реакция протекает при участии НАДФН, который является донором электронов
 - $RH + O_2 + НАДФН + H^+ \rightarrow ROH + H_2O + НАДФ^+$,
 - где RH - лекарственное вещество, а ROH - метаболит
- происходит образование окисленного метаболита и включение другого атома кислорода в молекулу воды.

ОКИСЛЕНИЕ

□ Кислород может быть включен в составе:

- гидроксильной группы
(гидроксילирование),
- эпоксидной группы
(реакция эпоксидация),
- может замещать аминогруппу
(дезаминирование)
- включение в алкильную группу (дезалкилирование).

- Для данной фазы характерно:
- 1. Возможность индукции (возрастание) или ингибирования активности ферментов метаболизма.
 - 2. Активность ферментов метаболизма может быть генетически детерминирована.

ОКИСЛЕНИЕ

□ К индукторам «биоактивации» - метаболической активации цитохрома Р-450 относятся

барбитураты, кофеин, этанол и др.

□ Эти вещества уменьшают эффекты препаратов, введенных вместе с ними.

ОКИСЛЕНИЕ

□ ингибиторы подавляют и даже разрушают
цитохром Р-450

**местные анестетики, антиаритмические
средства и др.**

□ Эти вещества пролонгируют эффекты
препаратов, введенных вместе с ними.

□ индивидуальная чувствительность к лекарствам и ядам весьма вариабильна у разных людей — существует генетический полиморфизм изоферментов цитохрома Р-450

БИОТРАНСФОРМАЦИЯ

□ Восстановление ЛВ:

- **присоединение к молекуле атома водорода или**
- **удалении атома кислорода**
- **при участии микросомальных и не микросомальных ферментов – редуктаз.**

БИОТРАНСФОРМАЦИЯ

□ Гидролиз большинства ЛВ:

- осуществляют *не микросомальные ферменты* (эстеразы, амидазы, фосфатазы)
- ✓ в плазме крови и
- ✓ тканях (в основном в печени)
- вследствие присоединения воды - разрыв эфирных, амидных и фосфатных связей в молекулах ЛВ.

РЕАКЦИИ КОНЬЮГАЦИИ

□ II фаза биотрансформации

- присоединение эндогенных соединений (глюкуроновой , серной кислот, глутатиона, глицина, ацетильных, метильных химических групп к функциональным группировкам молекул ЛВ или их метаболитов
- при участии ферментов, в основном, *трансфераз* печени

РЕАКЦИИ КОНЬЮГАЦИИ

- Реакции II фазы: - глюкуронизация ,
- сульфатирование, - ацетилирование
 - конъюгация путем образования пептидной связи
 - реакции с глутатионом, глицином
- протекают при участии ферментов:
- в основном, *трансфераз* печени
- Содержатся ферменты :
- в эндоплазматическом ретикулуме гепатоцитов (микросомальные ферменты) или
 - в цитозольной фракции

БИОТРАНСФОРМАЦИЯ ЛЕКАРСТВЕННЫХ ВЕЩЕСТВ



ВЫВЕДЕНИЕ (ЭКСКРЕЦИЯ)

- **Лекарственные средства, их метаболиты и конъюгаты в основном выводятся с мочой и желчью**
- **Могут выводиться легкими, слюнными, потовыми, слезными железами, железами желудка и кишечника, в период лактации молочными железами**
- **Биотрансформация и экскреция объединяется термином**
 - **элиминация.**

КОЛИЧЕСТВЕННЫЕ ПОКАЗАТЕЛИ ЭЛИМИНАЦИИ

□ Период «полужизни»

(полуэлиминации; $T_{1/2}$) – время за которое концентрация вещества в плазме крови снижается на половину.

- Пресистемная элиминация лекарственного средства – это удаление до его попадания в общий кровоток

ЭФФЕКТ "ПЕРВОГО ПРОХОЖДЕНИЯ"



Richard A. e.a. Lippincott's Illustrated Review, 1992

КОЛИЧЕСТВЕННЫЕ ПОКАЗАТЕЛИ ЭЛИМИНАЦИИ

- **Клиренс (clearance) – скорость очищения плазмы крови, других сред и тканей от какого-либо вещества в процессе его биотрансформации, перераспределения или выделения из организма.**

ОСНОВНЫЕ ФАРМАКОКИНЕТИЧЕСКИЕ ПАРАМЕТРЫ

C_{max} Максимальная концентрация ЛС

C_{min} Минимальная концентрация ЛС

t Время от момента приема ЛС

t_{max} Время достижения максимальной концентрации ЛС

ПФК
(AUC) Площадь под фармакокинетической кривой “концентрация ЛС - время”
(AUC – area under curve)

ОСНОВНЫЕ ФАРМАКОКИНЕТИЧЕСКИЕ ПАРАМЕТРЫ

Cl Клиренс (мл/с, л/мин)

T_{1/2} Период полувыведения
(сек, мин, час)

C_{ss} Равновесная концентрация
(мкг/мл, мг/л)

Vd Кажущийся объем распределения (л)

F Биодоступность (%)

2/2

ВЗАИМОСВЯЗЬ ФК ПАРАМЕТРОВ С ФК ПРОЦЕССАМИ

Процесс

Параметры

Всасывание

=

Биодоступность

Распределение

=

Объем распределения

Метаболизм

=

**Печеночный
(метаболический) клиренс**

Элиминация

=

Клиренс