

Фармакокинетика

этапы фармакокинетического процесса

Лекция 2
курс «Фармакология»

Фармакокинетика – изучение закономерностей абсорбции, распределения, превращения и экскреции ЛС в организме

другими словами:

Что происходит с лекарственным веществом в организме

или

Как организм влияет на лекарственное вещество



Этапы фармакокинетического процесса

0. Высвобождение ЛС из лекарственной формы

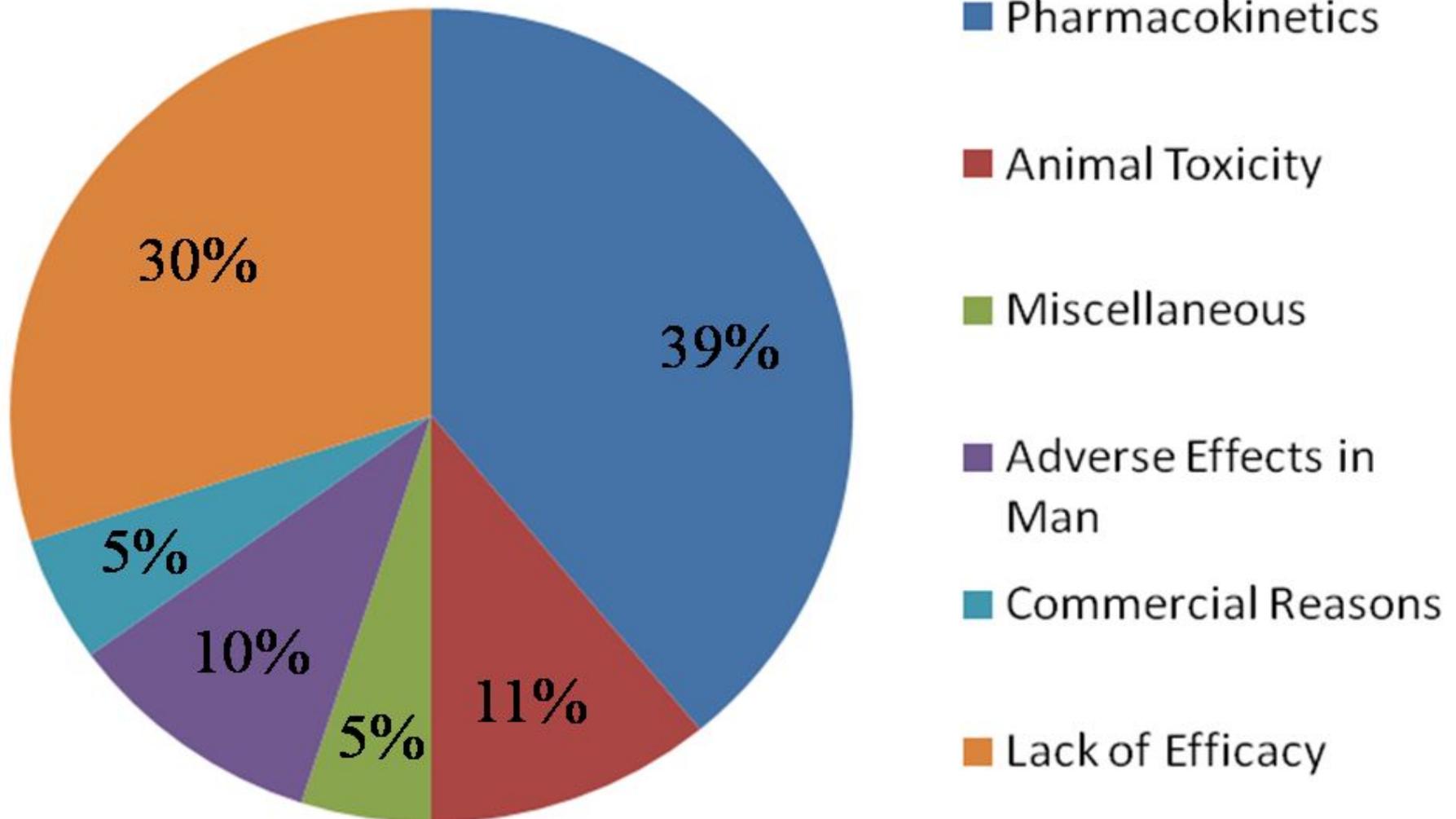
I. Всасывание (абсорбция, лат. *absorbeo* – поглощать)
– процесс перехода ЛВ через биологические мембраны

II. Распределение ЛВ в организме

III. Биотрансформация ЛВ (метаболизм + конъюгация)

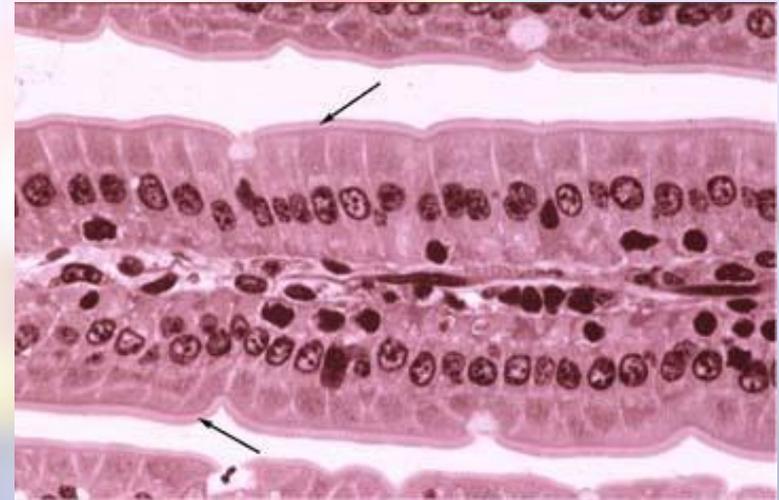
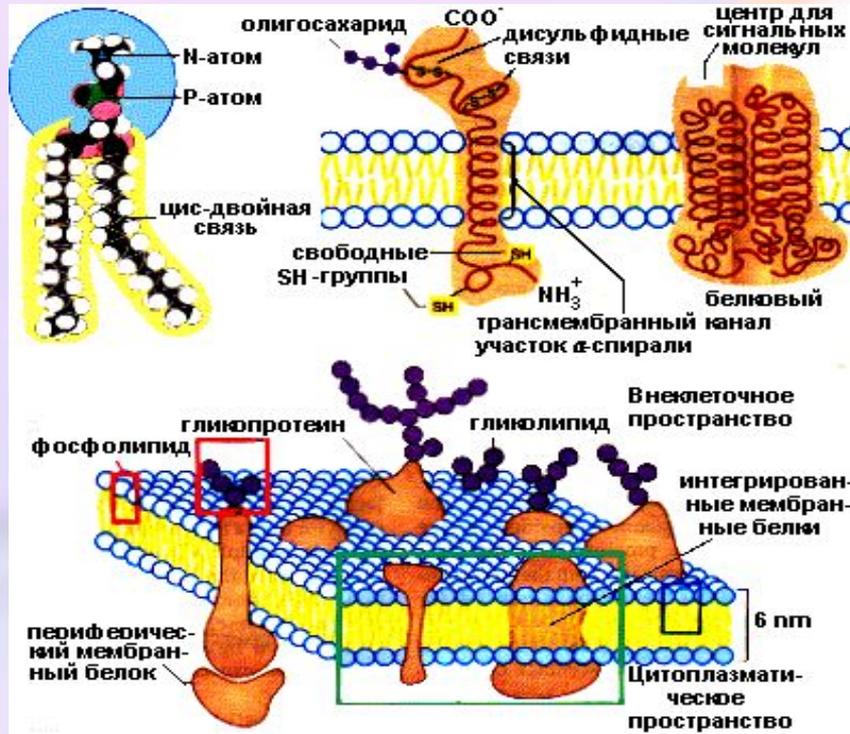
IV. Выведение ЛВ из организма (элиминация)

Why drugs fail???



Всасывание (абсорбция)

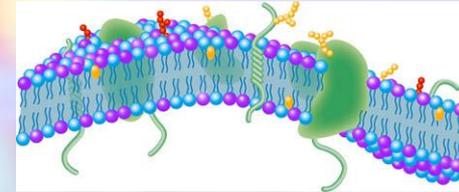
Процесс перехода ЛВ через биологические мембраны



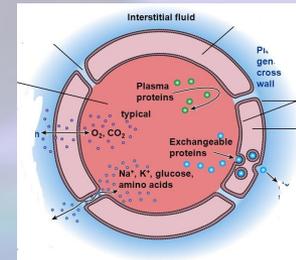
Всасывание (абсорбция)

Процесс перехода ЛВ через биологические мембраны

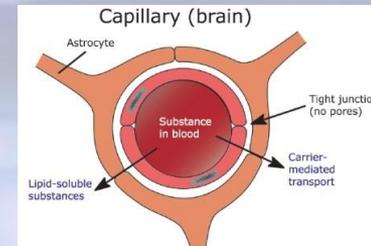
Клеточная мембрана: Проницаема для многих лекарственных молекул в зависимости от их липофильности. Небольшие поры (8 Å), проницаемые для малых молекул (алкоголь, вода).



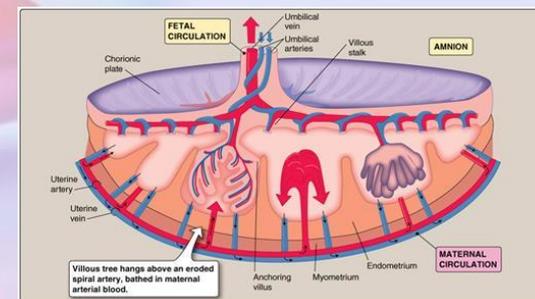
Стенка капилляра: Поры между клетками больше, чем молекул лекарств, поэтому проницаемость высокая вне зависимости от липофильности



Гематоэнцефалический барьер: Нет пор, скорость определяется липофильностью молекул



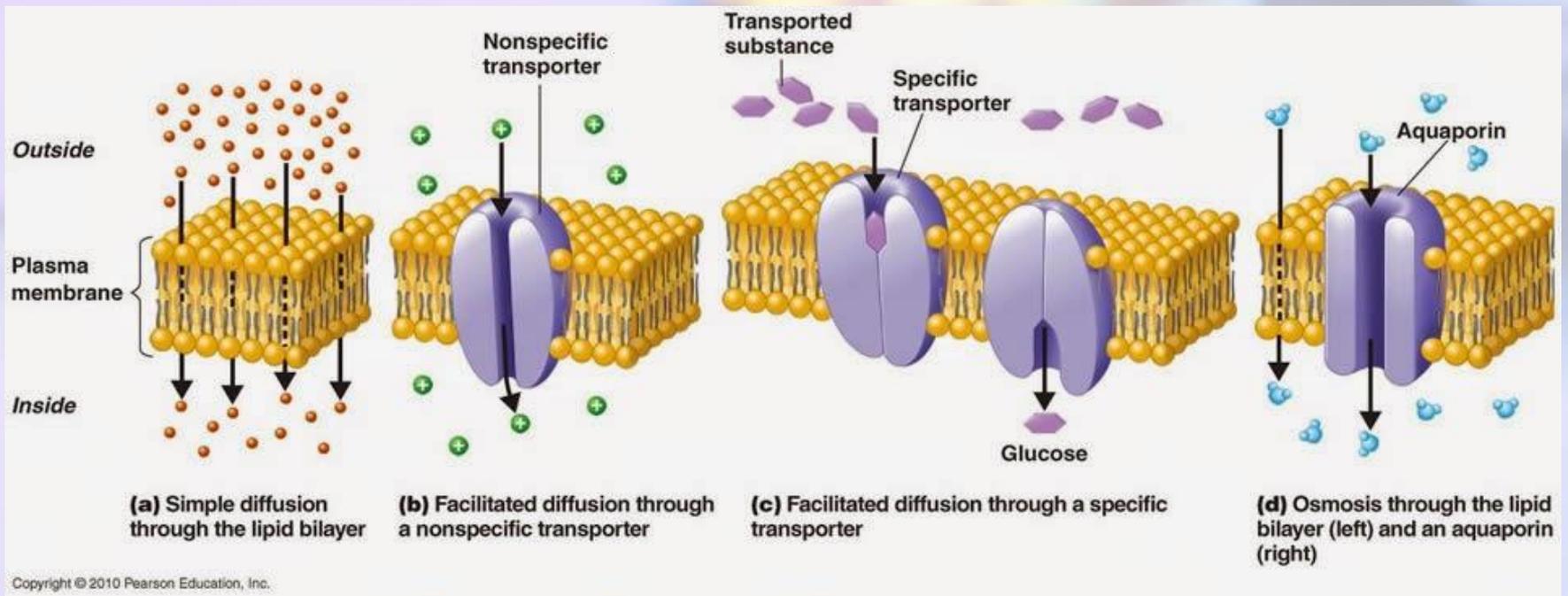
Плацентарный барьер: очень хорошо проницаем для липофильных молекул



Виды трансмембранного транспорта ЛВ:

1. Пассивная диффузия
2. Облегченная диффузия

3. Активный транспорт
4. Эндоцитоз.



Пассивная диффузия

1. Направление и скорость определяется разностью концентраций вещества по обе стороны.
2. Процесс идет от высокой концентрации к низкой до термодинамического равновесия.
3. Характерен для большинства ЛВ (слабые кислоты, основания, органические неэлектролиты).
4. Для успешной диффузии важно свойство ЛВ растворяться в липидах: неионизированная форма (молекулярная, недиссоциированная) ЛВ.

Скорость диффузии определяется законом Фика:

$$U = \frac{S(C_1 - C_0)}{d}$$

Где: U – скорость диффузии

S – площадь поверхности, через которую проходит вещество

C – концентрация вещества.

Пассивная диффузия

Электролиты в растворе: ионизированная форма +
неионизированная форма

сл. кислота $HA \leftrightarrow H^+ + A^-$ (HA – молекулярная форма, A^- – анион)

сл. основание $KOH \leftrightarrow OH^- + K^+$ (KOH – молекулярная форма, K^+ –
катион)

Отношение $[A^-] / [HA]$ зависит от pH, можно найти по уравнению
Хендерсона-Хассельбальха

$$\text{для сл.кислот } pH = pK_a + \lg [A^-] / [HA]$$

Правило:

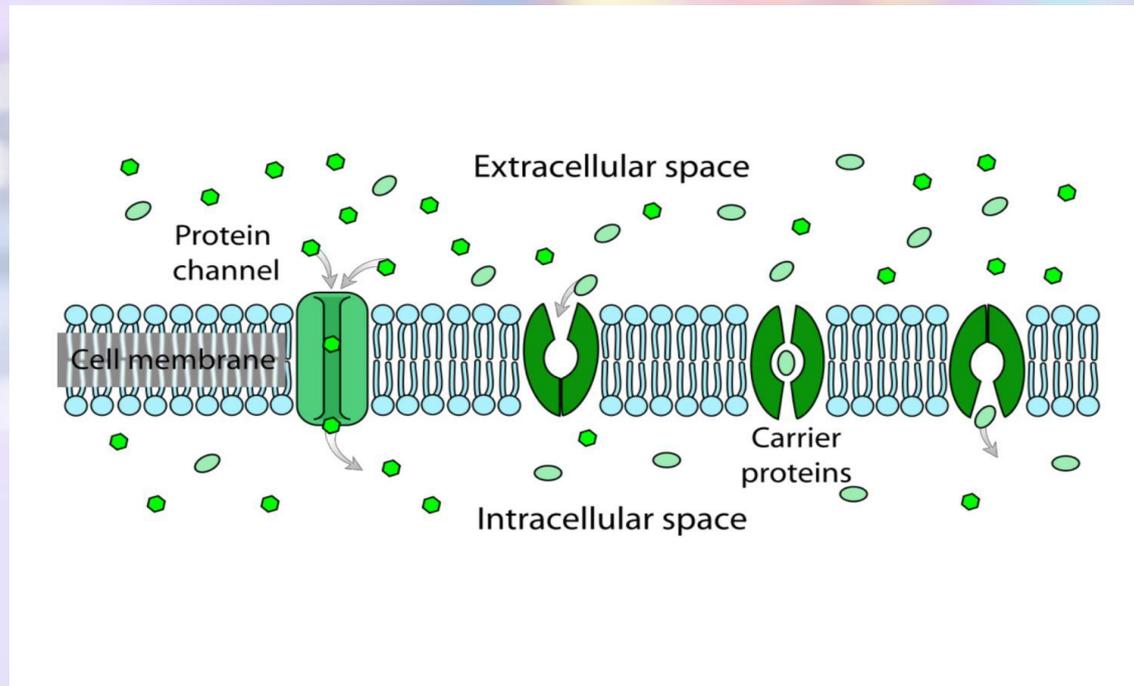
Если АВ – сл. кислота, то при сдвиге pH в кислую сторону транспорт через биомембраны усиливается, при сдвиге pH в щелочную сторону – ослабляется.

Если АВ – сл. основание, то при сдвиге pH в щелочную сторону транспорт через биомембраны усиливается, при сдвиге pH в кислую сторону – ослабляется.

Облегченная диффузия

Механизм для крупных ЛВ, ЛВ, плохо растворимых в липидах (пептиды, аминокислоты, витамины и др.);

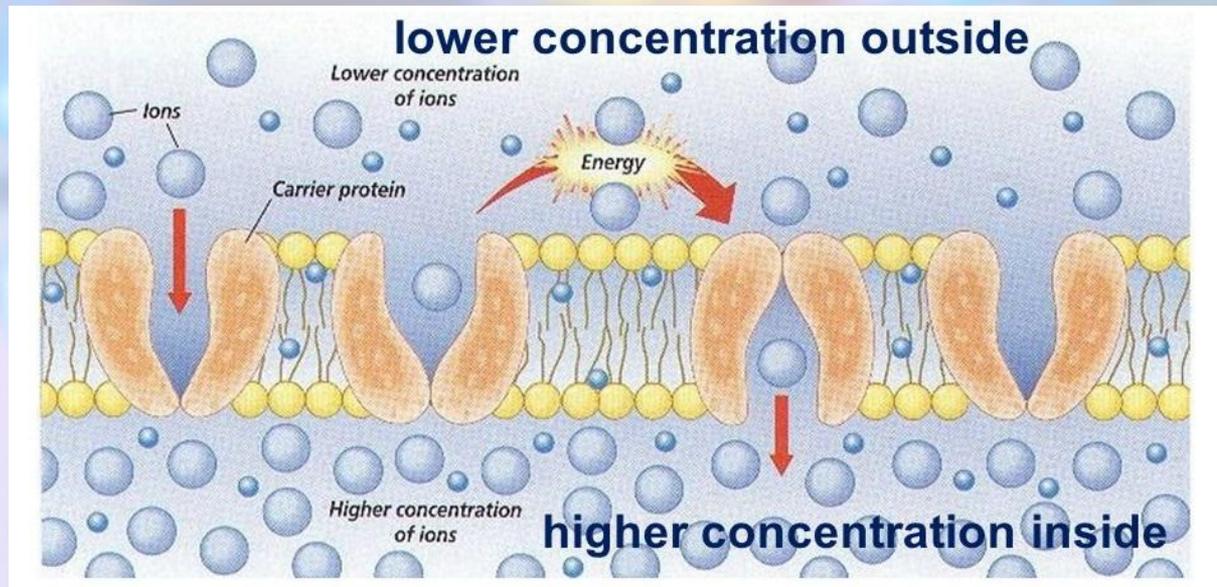
1. Для этих ЛВ существуют специфические молекулы – переносчики.
2. Зависит концентрации веществ по обе стороны мембраны
3. Чаще направлен в одну сторону
4. Не требует затрат энергии



Активный транспорт

Механизм для определенных специфических веществ ЛВ, плохо растворимых в липидах (витамины, глюкоза);

1. Для этих ЛВ существуют специфические молекулы – переносчики.
2. Не зависит концентрации веществ по обе стороны мембраны
3. Чаще направлен в одну сторону, независимо от градиента концентрации
4. Требует затрат энергии

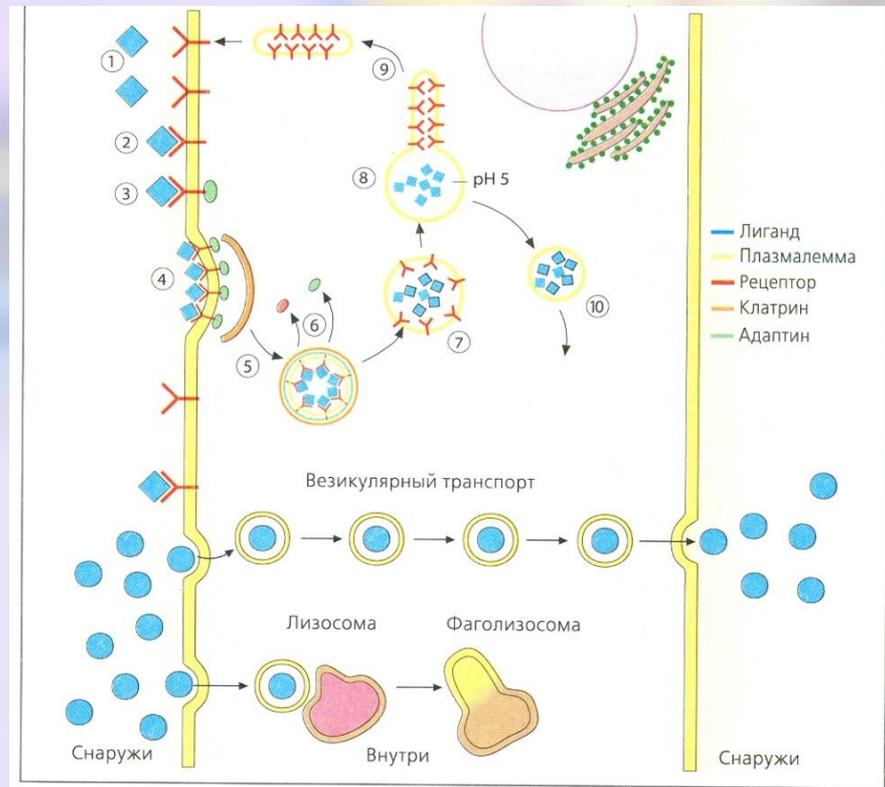


Эндоцитоз (пиноцитоз)

Механизм для очень крупных молекул ($\Delta > 750$ нм):

белки, гормоны, жирорастворимые витамины, системы адресной доставки ЛВ – липосомы, нанотрубки и др.

Очень важное значение при таргетированной терапии опухолей



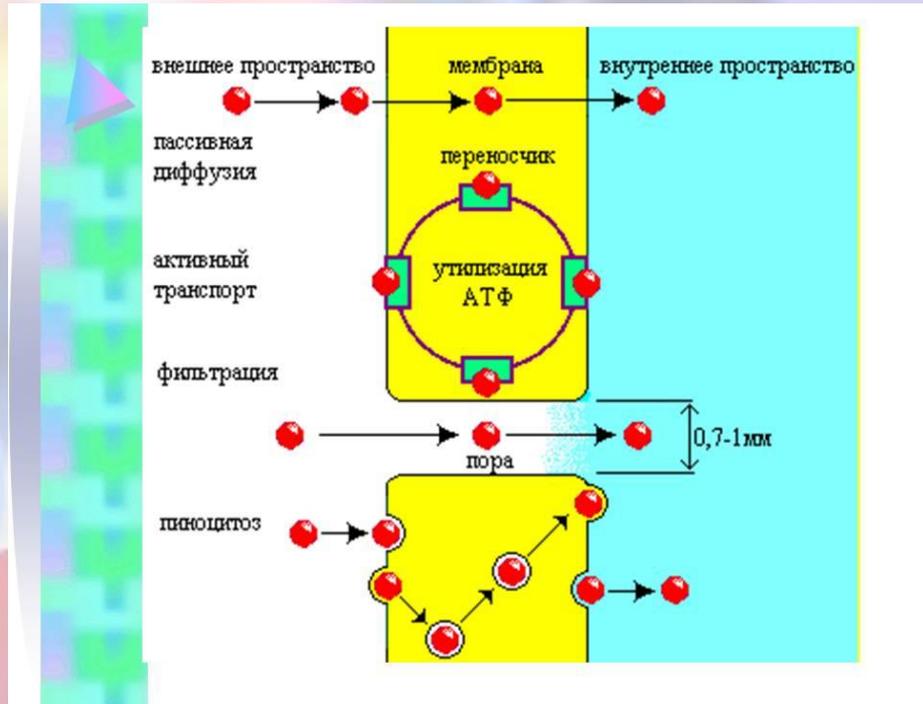
Парацеллюлярный транспорт

Фильтрация гидрофильных молекул – через межклеточные промежутки.

Между эпителиальными клетками кишечника и дыхательных путей промежутки малы (транспорт гидрофильных ЛВ невелик).

Между эндотелиальными клетками сосудов скелетных мышц, внутренних органов промежутки 2 нм и более (транспорт значителен).

В головном мозге – ГЭБ – препятствует проникновению гидрофильных полярных ЛВ.

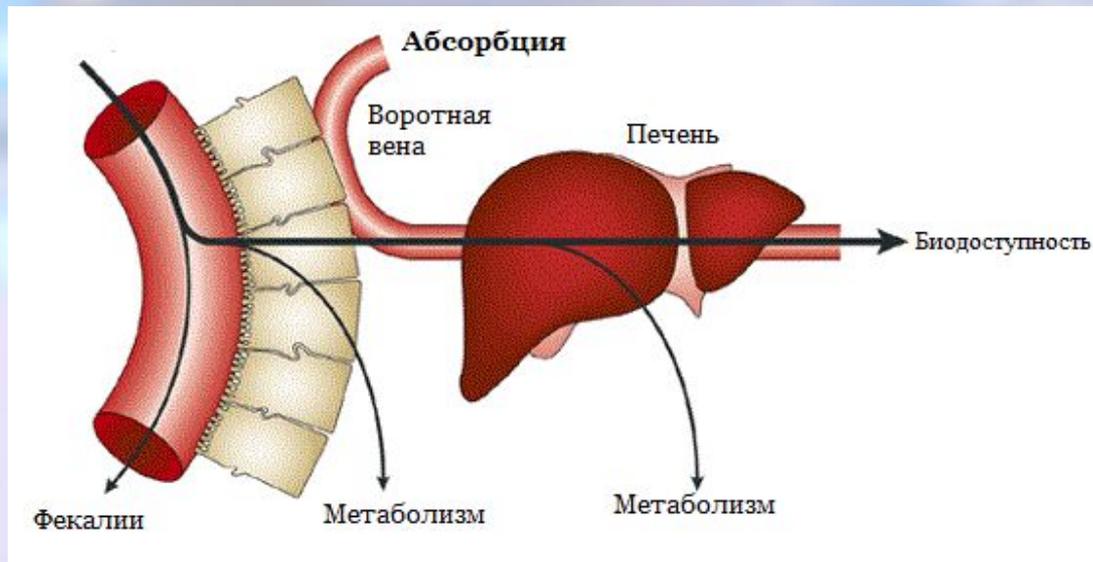


Биодоступность

количество ЛВ, попавшее в системный кровоток

Как правило, биодоступность определяют для ЛВ с энтеральными путями введения – внутри, ректально, сублингвально

Высокая биодоступность = хорошая абсорбция + слабый метаболизм в печени



Абсолютная биодоступность

это отношение биодоступности, определенной в виде площади под кривой «концентрация-время» (ППК) активного лекарственного вещества в системном кровотоке после введения путём, иным, чем внутривенный (перорально, ректально, чрезкожно, подкожно), к биодоступности того же самого лекарственного вещества, достигнутой после внутривенного введения.

$$J = \frac{S(C_1 - C_0)}{d}$$

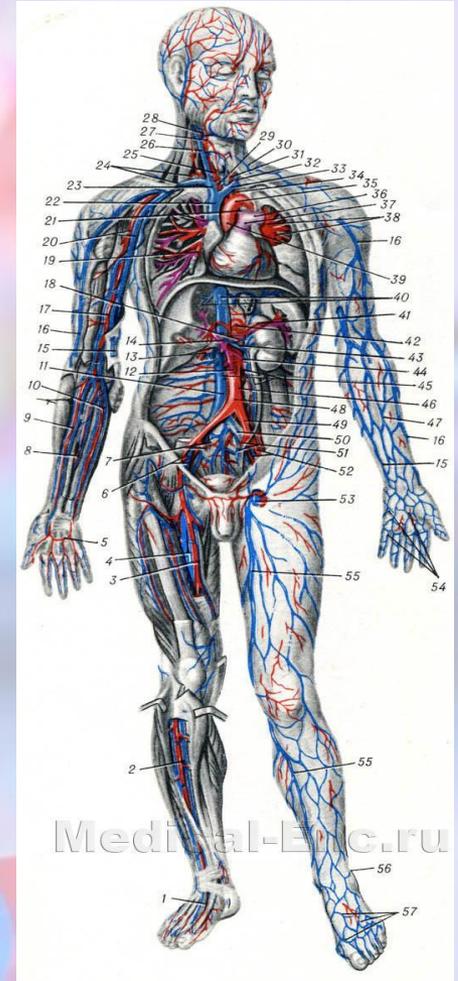
Относительная биодоступность

это ППК определенного лекарства, сравнивая с другой рецептурной формой этого же лекарства, принятой за стандарт, или введенной в организм другим путём.

Когда стандарт представляет внутривенно введенный препарат, мы имеем дело с абсолютной биодоступностью.


$$U = \frac{S(C_1 - C_0)}{d}$$

III этап. Распределение ЛВ



III этап. Распределение ЛВ

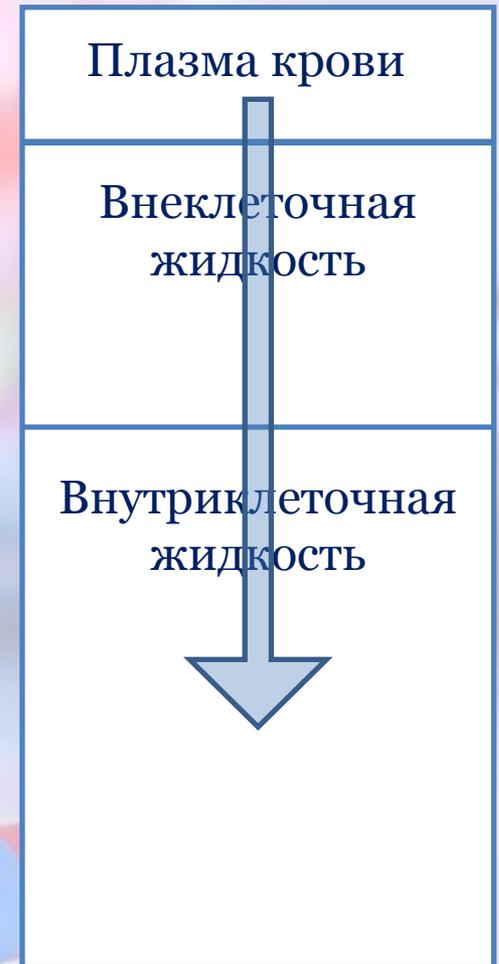
1. Связывание с белками плазмы

(альбумины, частично α - и β -глобулины)

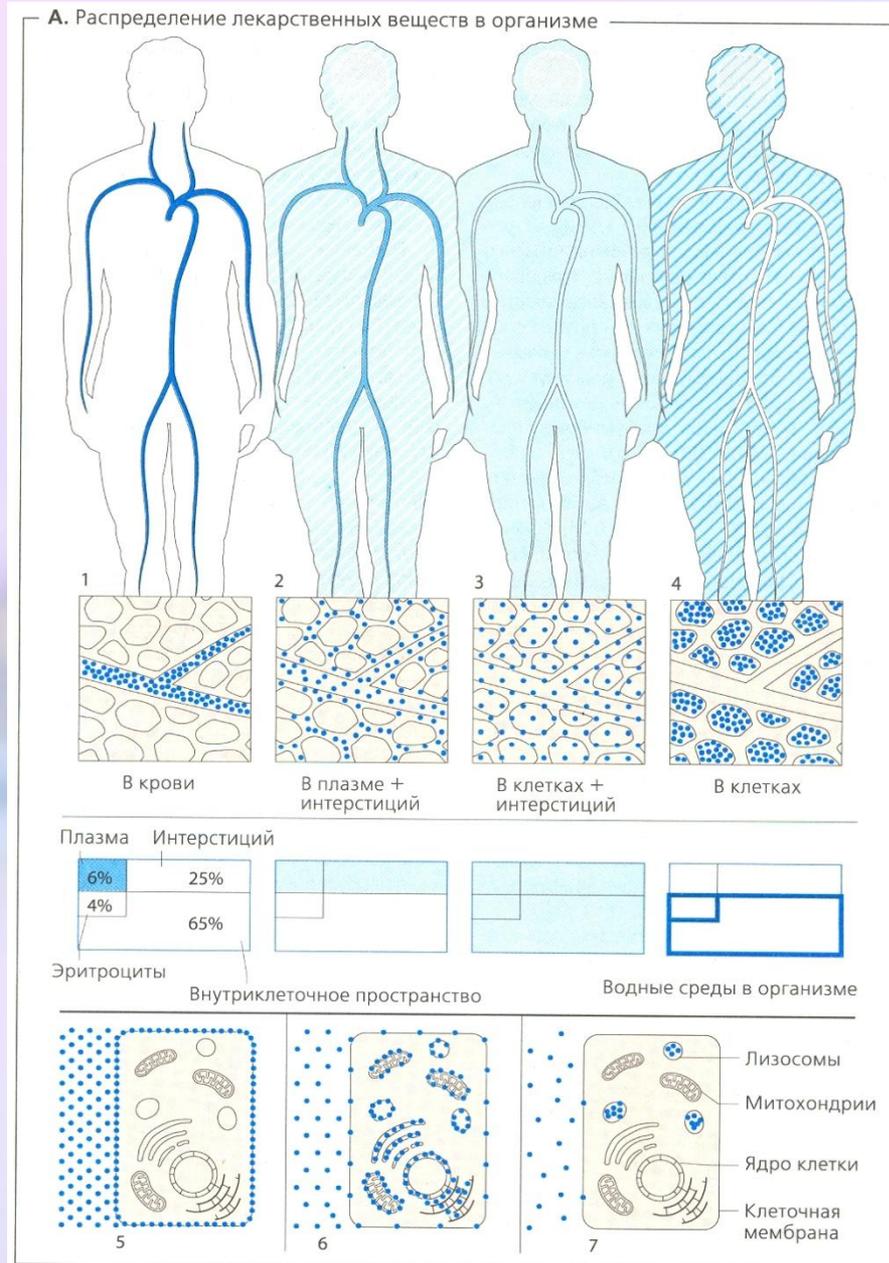
и эритроцитами за счет электростатических сил и водородного взаимодействия;

2. Поступление во внеклеточное пространство;

3. Избирательное накопление в определенных органах или тканях.

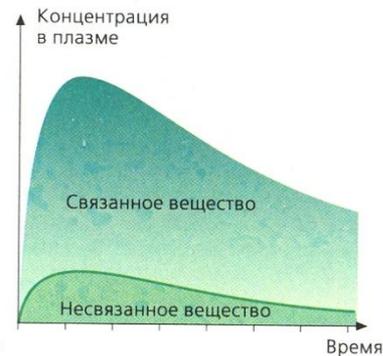
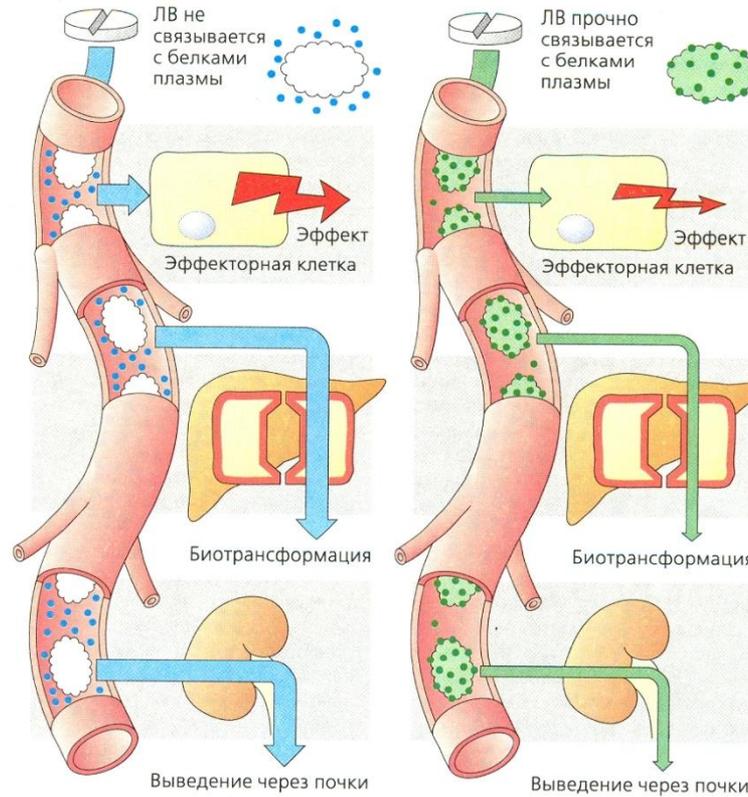


Распределение ЛВ в организме



Связывание ЛВ с белками плазмы

А. Сила и длительность действия ЛВ в зависимости от связывания с белками плазмы



Связывание ЛВ с белками плазмы

- ЛВ кислоты (напр., барбитураты) связываются с альбуминами
- ЛВ основания (напр., опиоиды, местные анестетики) связываются с кислыми гликопротеинами Альфа 1
- Процесс связывания обратим
- Места связывания неспецифичны для разных ЛВ и они могут вытеснять друг друга (конкурировать)



III этап. Распределение ЛВ

Связывание – в основном неспецифическое (специфические белки: транскобаламин (B_{12}), трансферрин (Fe), церулоплазмин (Cu), транспортные белки для гормонов).

В связанном состоянии находится часть молекул ЛВ (40-98%)

Молекулы ЛВ, связанные с белками, не оказывают фармакологического действия.

Следствия:

а) **Гипопротеинемия** (гепатит, белковое голодание) – связывание ↓, свободная фракция ↑, эффективность ↑, вероятность токсического действия ↑.

б) между разными ЛВ возможна конкуренция за участки связывания с белками плазмы, эффективность одного из двух ЛВ ↑, вероятность токсического действия ↑.

Напр., сульфаниламиды вытесняют пенициллины → эффект пенициллинов ↑,
сульфаниламиды вытесняют антидиабетические средства → гипергликемия
сульфаниламиды вытесняют непрямые антикоагулянты → кровотечение.

Концентрация ЛВ при распределении по организму



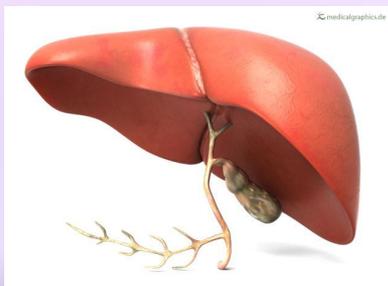
IV этап. Биотрансформация

метаболизм ЛВ с целью последующего удаления из организма

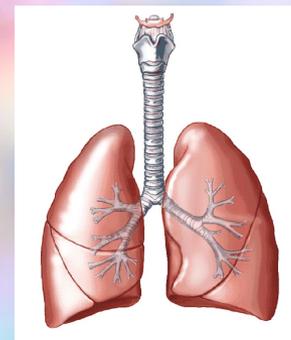
Цель: превращение липофильных ЛВ в гидрофильные (полярные) вещества.

Органы биотрансформации:

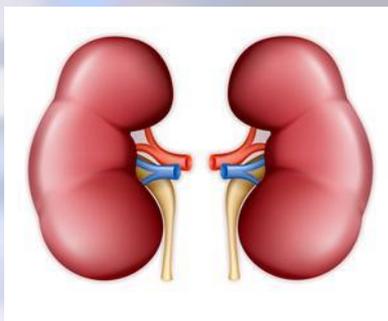
Печень



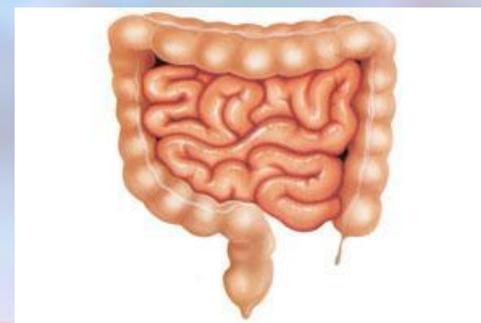
Легкие



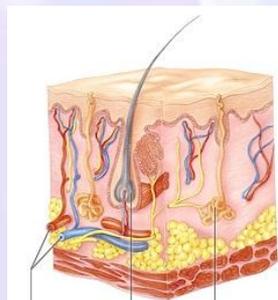
Почки



Кишечник



Кожа



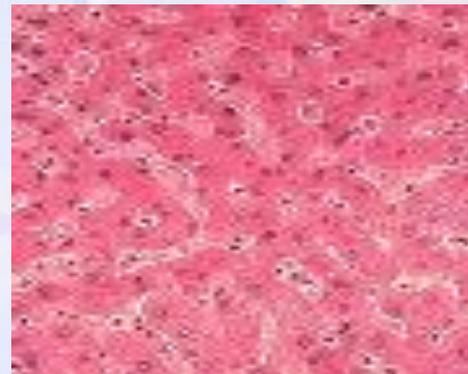
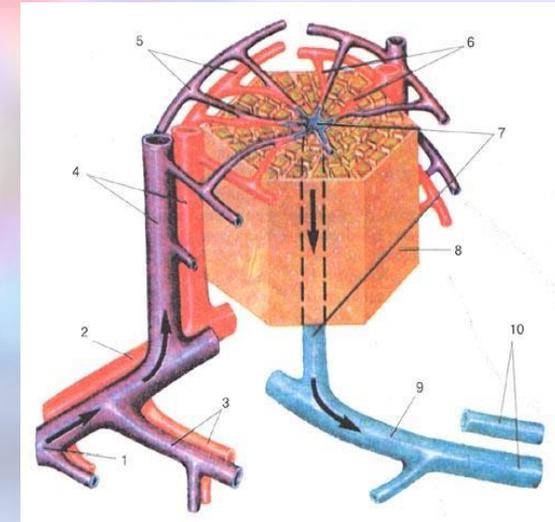
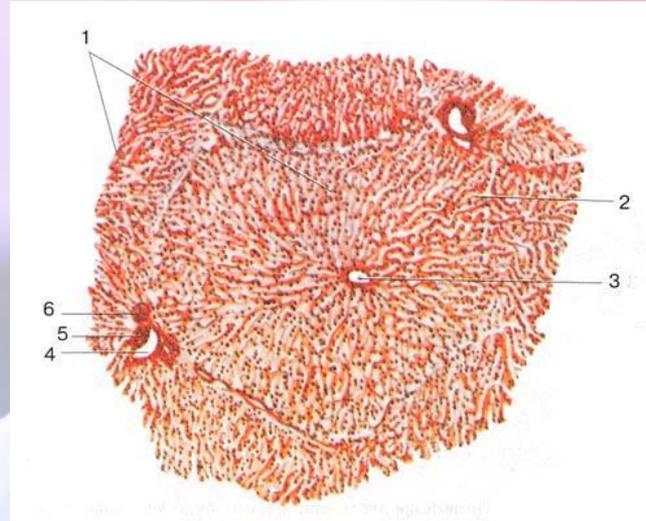
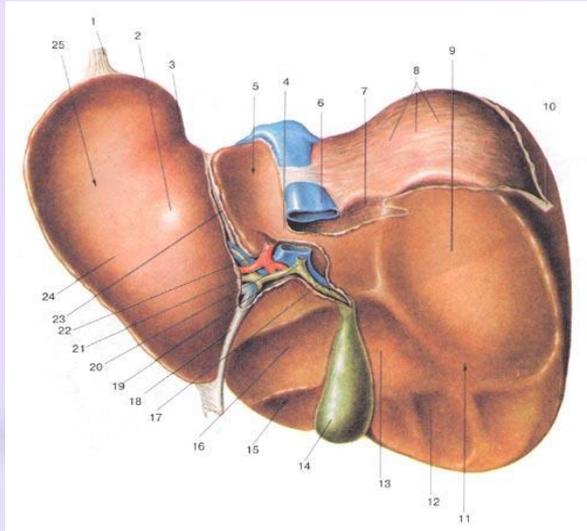
Плацента



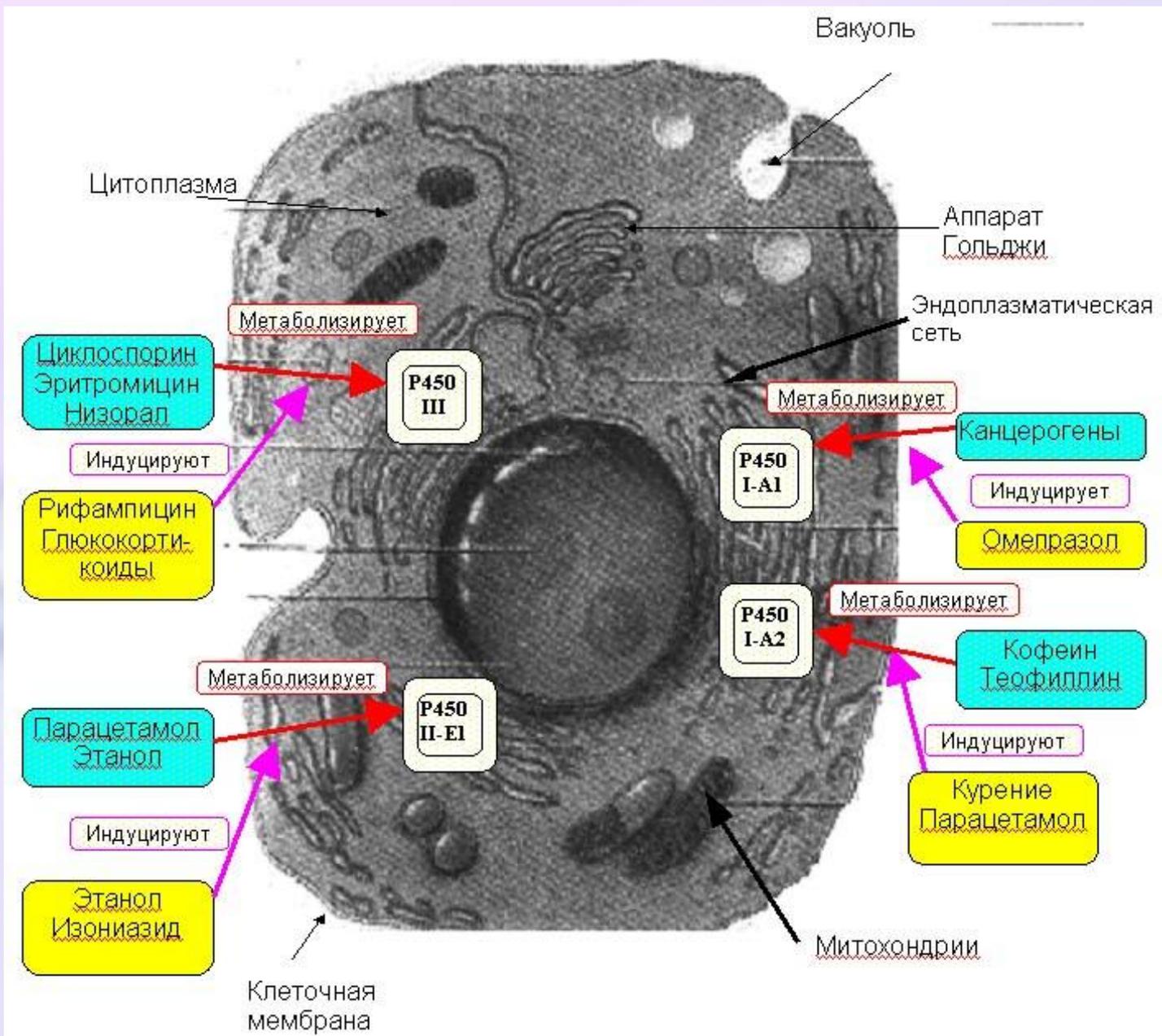
IV этап. Биотрансформация

метаболизм ЛВ с целью последующего удаления из организма

Печень



Гепатоцит



IV этап. Биотрансформация

В печени – 2 фазы (как правило):

1-я фаза – преконеюгации (несинтетические р-ции) – это окислительно-восстановительные реакции с участием системы ферментов – микросомальных оксидаз (монооксигеназ) – обеспечивают окислительное гидроксилирование:



В реакции участвуют цитохром Р-450 (гемопротейн), связывающий ЛВ и O_2 в своем активном центре и НАДФН (донор электронов).

Типы реакций микросомального окисления

Ароматическое гидроксילирование: $R - C_6H_5 \rightarrow R - C_6H_4 - OH$

Алифатическое гидроксילирование: $R - CH_3 \rightarrow R - CH_2 - OH$

О-дезалкилирование: $R - O - CH_3 \rightarrow R - O - CH_2OH \rightarrow R - OH + HCHO$

N-дезалкилирование:

$R - CH_2 - N(CH_3)_2 \rightarrow R - NH - CH_3 + HCHO \rightarrow R - NHH + HCHO$

S-дезалкилирование:

HCHO

$R - CH_2 - S - CH_3 \rightarrow R - CH_2 - SH -$

Сульфокисление:

$R - S - R^1 \rightarrow R - SO - R^1 + H^2$

Дезаминирование:

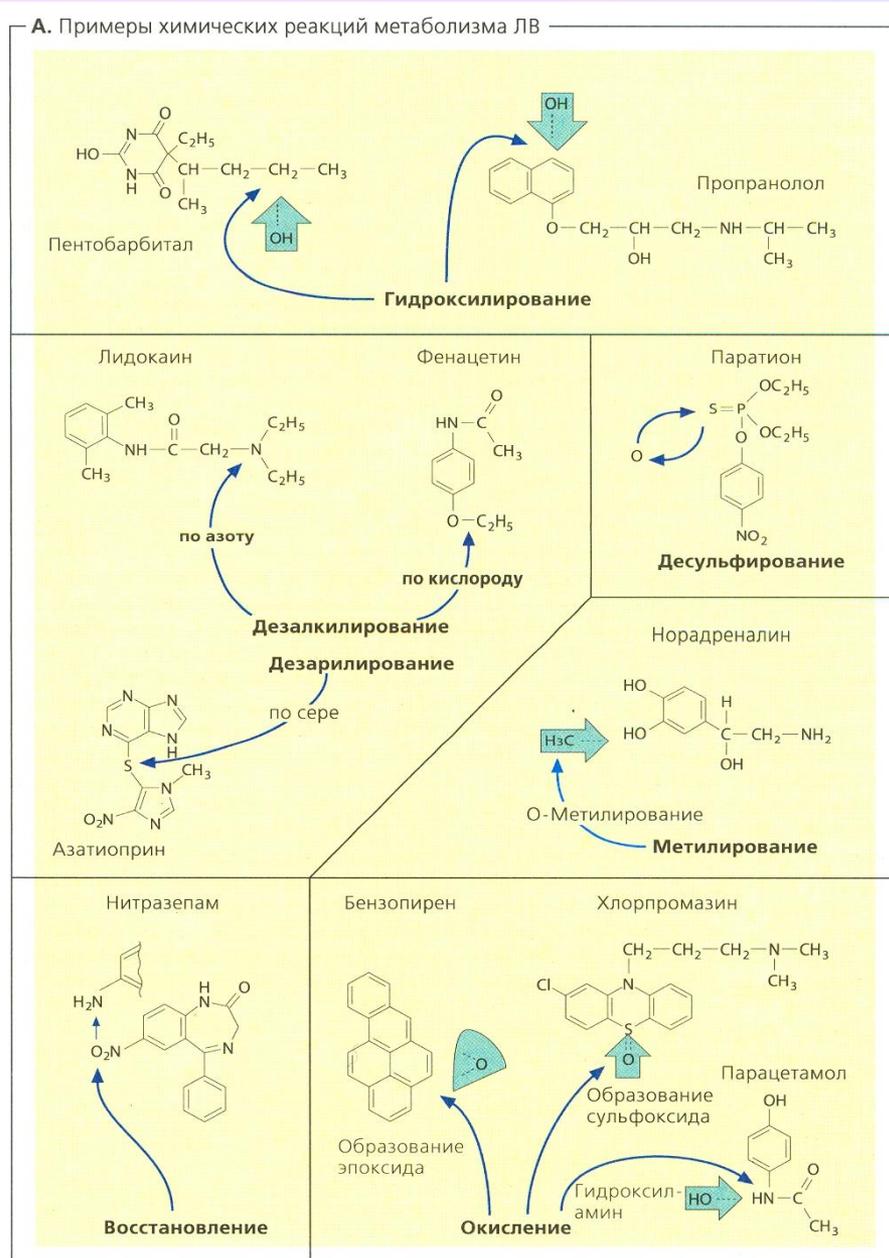
NH₃

$2R = CHNH_2 \rightarrow 2R = C(OH) - NH_2 \rightarrow 2R = C = O +$

Основные изоферменты цитохрома P-450 (всего > 1000):

CYP1A2, CYP2C9, CYP2C19, CYP2D6, CYP2E1, CYP3A4, CYP3A5

Примеры химических реакций метаболизма ЛВ



Немикросомальные реакции

(ферменты в цитозоле, митохондриях, лизосомах, цитоплазматических мембранах)

- 1. Гидролиз с участием ферментов:** эстераз, амидаз, фосфатаз – в плазме крови и тканях (печень) с разрывом эфирных, амидных и фосфатных связей в молекулах ЛВ. Гидролизу подвергаются сложные эфиры (аспирин, прокаин), амиды (прокаинамид), гидразиды.
 - 2. Окислительное дезаминирование с помощью MAO (адреналин, норадреналин).**
 - 3. Окисление спиртов с участием алкогольдегидрогеназы.**
 - 4. Окисление альдегидов с участием ксантиноксидазы.**
 - 5. Восстановление ЛВ** (присоединение атома водорода или удаление атома кислорода) может протекать с участием микросомальных (левомицетин) и немикросомальных (хлоралгидрат) ферментов.
- 

Результаты прекоњуляции:

1. Утрата фармакологической активности и снижение токсичности;
2. Приобретение новых свойств;
3. Неактивное вещество (пролекарство) становится активным (эналаприл);
4. Приобретение токсичности (летальный синтез), напр., парацетамол окисляется в токсичный N-ацетил-пара-бензохинонимина (инактивируется глутатионом, дефицит которого ведет к токсическому гепатиту).

Главный итог прекоњуляции:

Липофильность ↓, полярность (гидрофильность) ↑

Результаты прекоњуагии:

С 1898 по 1910 год героин назначался в качестве замены морфина, не вызывающей зависимости, и как лекарство от кашля для детей.

В 1910 году стало известно, что в результате биотрансформации в печени героин превращается в морфин.



Am. J. Ph.] 7 [December, 1901

BAYER Pharmaceutical Products

HEROIN—HYDROCHLORIDE

is pre-eminently adapted for the manufacture of cough elixirs, cough balsams, cough drops, cough lozenges, and cough medicines of any kind. Price in 1 oz. packages, \$4.85 per ounce; less in larger quantities. The efficient dose being very small (1-48 to 1-24 gr.), it is

The Cheapest Specific for the Relief of Coughs
(In bronchitis, phthisis, whooping cough, etc., etc.)

WRITE FOR LITERATURE TO

FARBENFABRIKEN OF ELBERFELD COMPANY
SELLING AGENTS

P. O. Box 2160 40 Stone Street, NEW YORK

2-я фаза – конъюгации (биосинтетическая трансформация)

Процесс связывания модифицированных ЛВ с эндогенными субстратами (присоединение к амино-, гидроксильным, карбоксильным группам ЛВ и их метаболитов при участии трансфераз микросом или цитозоля)

Основные реакции конъюгации:

Глюкуронирование – реакция с глюкуроновой кислотой с образованием

глюкуронидов при участии микросомального фермента – уридилдифосфат-

глюкуронилтрансферазы (цитохром Р-450-содержащий фермент);

Сульфатная конъюгация – реакция с активной формой сульфата;

Глициновая конъюгация – реакция с глицином;

Глутатионовая конъюгация – реакция с участием глутатионтрансфераз печени.

Ацетилирование – присоединение ацетильного остатка;

Метилирование – реакция при участии донора метильной группы – S-аденозилметионина.

Реакции конъюгации

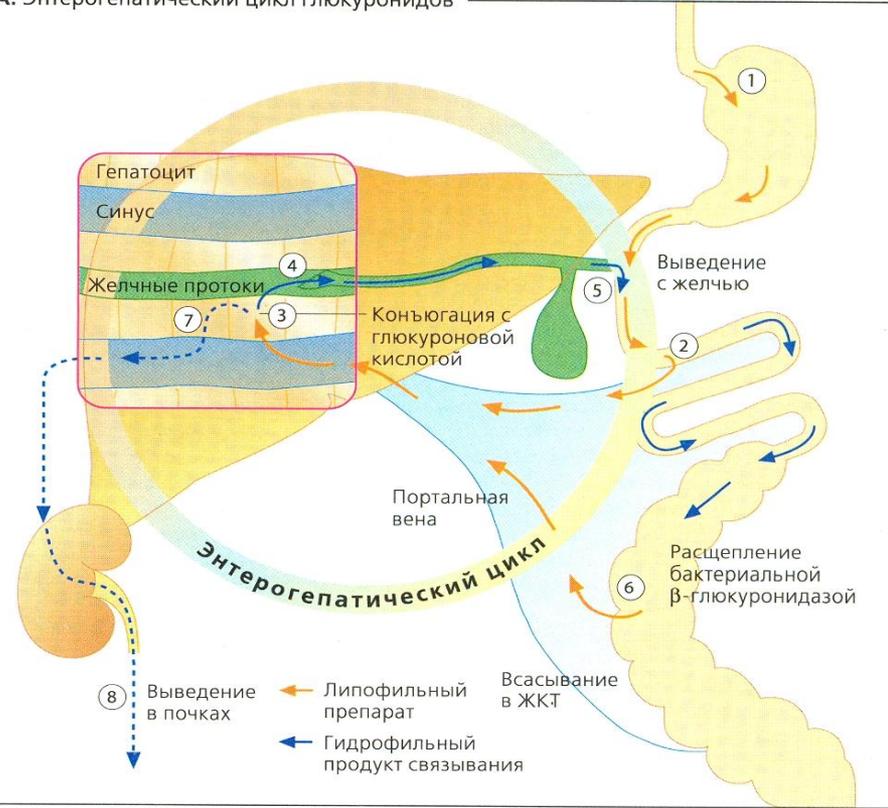
Конъюгация ЛВ или метаболита с глюкозой (ГК) – имеет максимальное значение. Она происходит, когда ГК находится в активной форме, т.е. связана с уридиндифосфатом. В гепатоцитах микросомальная глюкозилтрансфераза взаимодействуя с этим комплексом, переносит ГК на акцепторную молекулу.

Если акцепторная молекула имеет фенольную, спиртовую или карбоксильную группу, то образуется глюкуронид.

Если акцепторная молекула – амид, может образоваться N-глюкуронид.

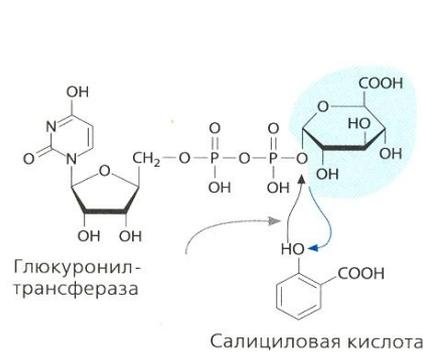
Сульфотрансферазы, находящиеся в цитозоле, переносят активированные серные кислоты (3'-фосфоаденин-5'-фосфосульфат) на субстрат. Фенолы. Продуктом является кислота.

А. Энтерогепатический цикл глюкуронидов



Б. Реакции конъюгации

UDP-α-Глюкуроновая кислота



3'-Фосфоаденин-5'-фосфосульфат



Итог 2-ой фазы (конъюгации):

Образование высокополярных гидрофильных соединений, менее активных

и токсичных, которые выводятся почками или с желчью.

Особенности:

1. ЛВ-активаторы микросомального окисления (индукция синтеза Р-450)

(тестостерон, фенобарбитал) активируют метаболизм других ЛВ

2. ЛВ-ингибиторы биотрансформации (подавление транспорта электронов

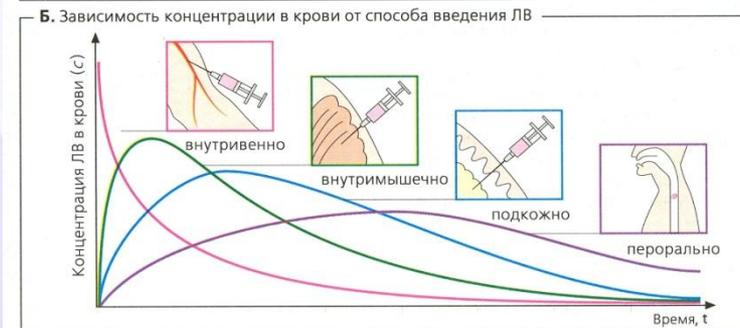
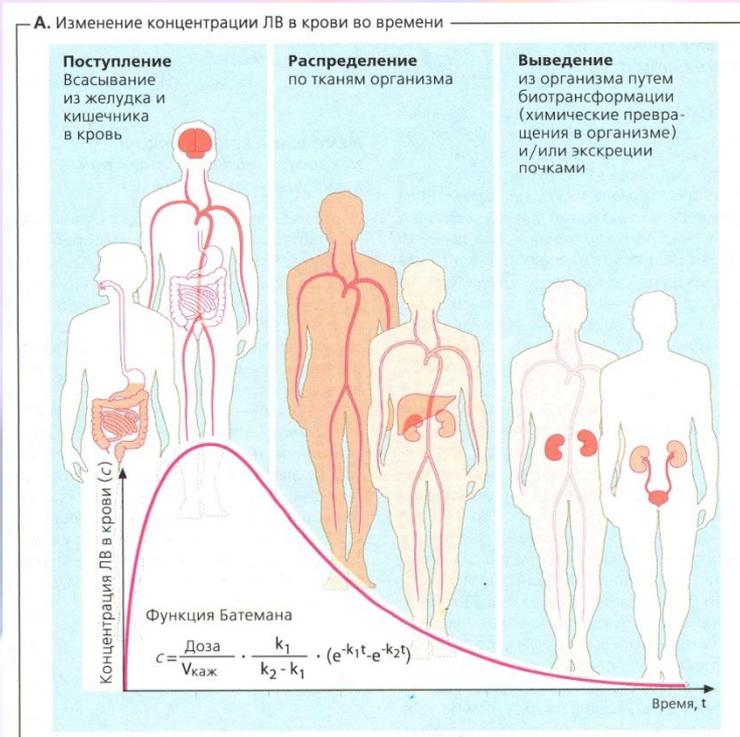
(хлорид Со), повреждение мембран (тетрахлорметан), блокирование

синтеза белка (левомицетин) → эффективная концентрация ↑ → токсический эффект.

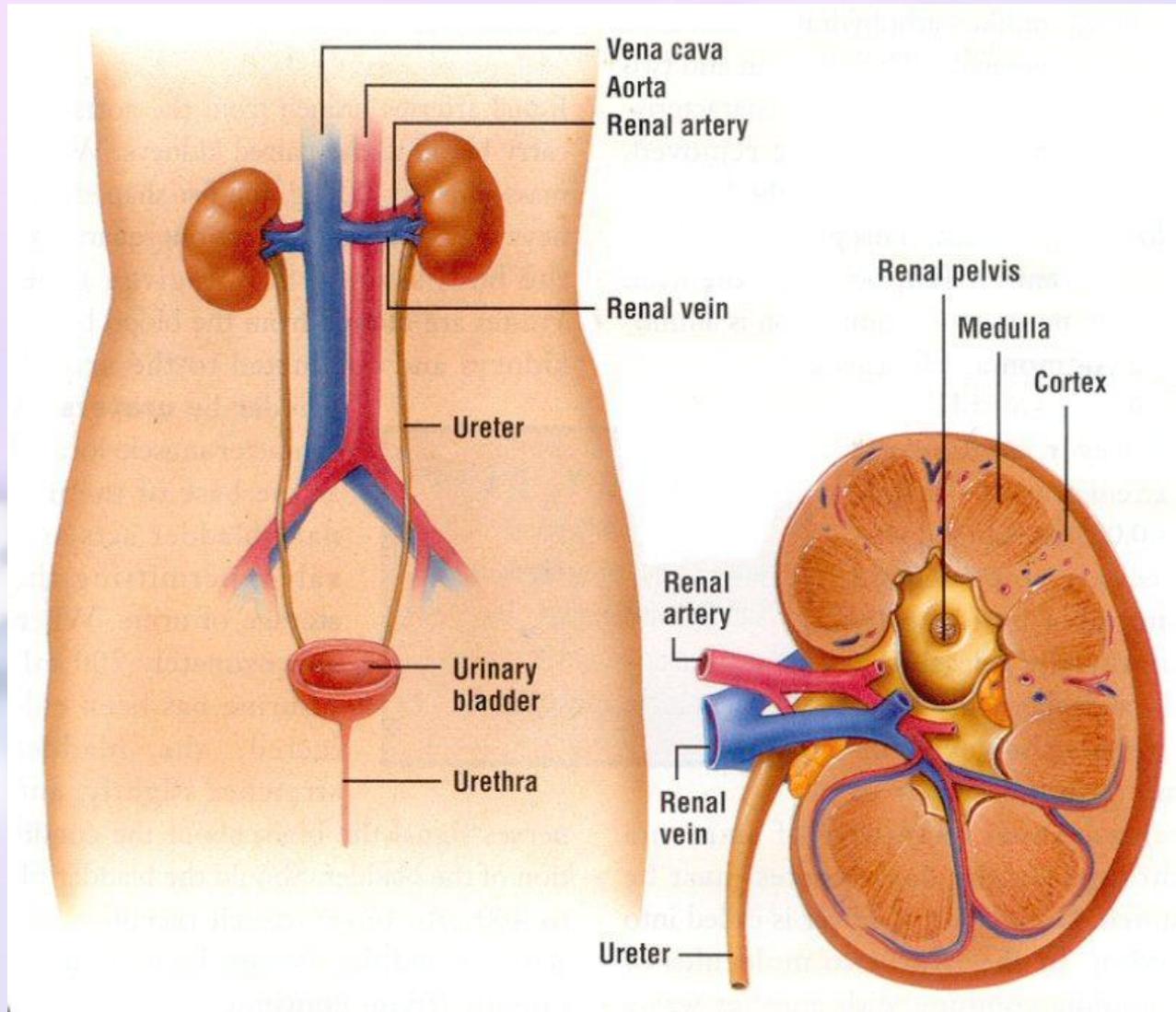
V этап. Экскреция

(выведение ЛВ и продуктов их биотрансформации)

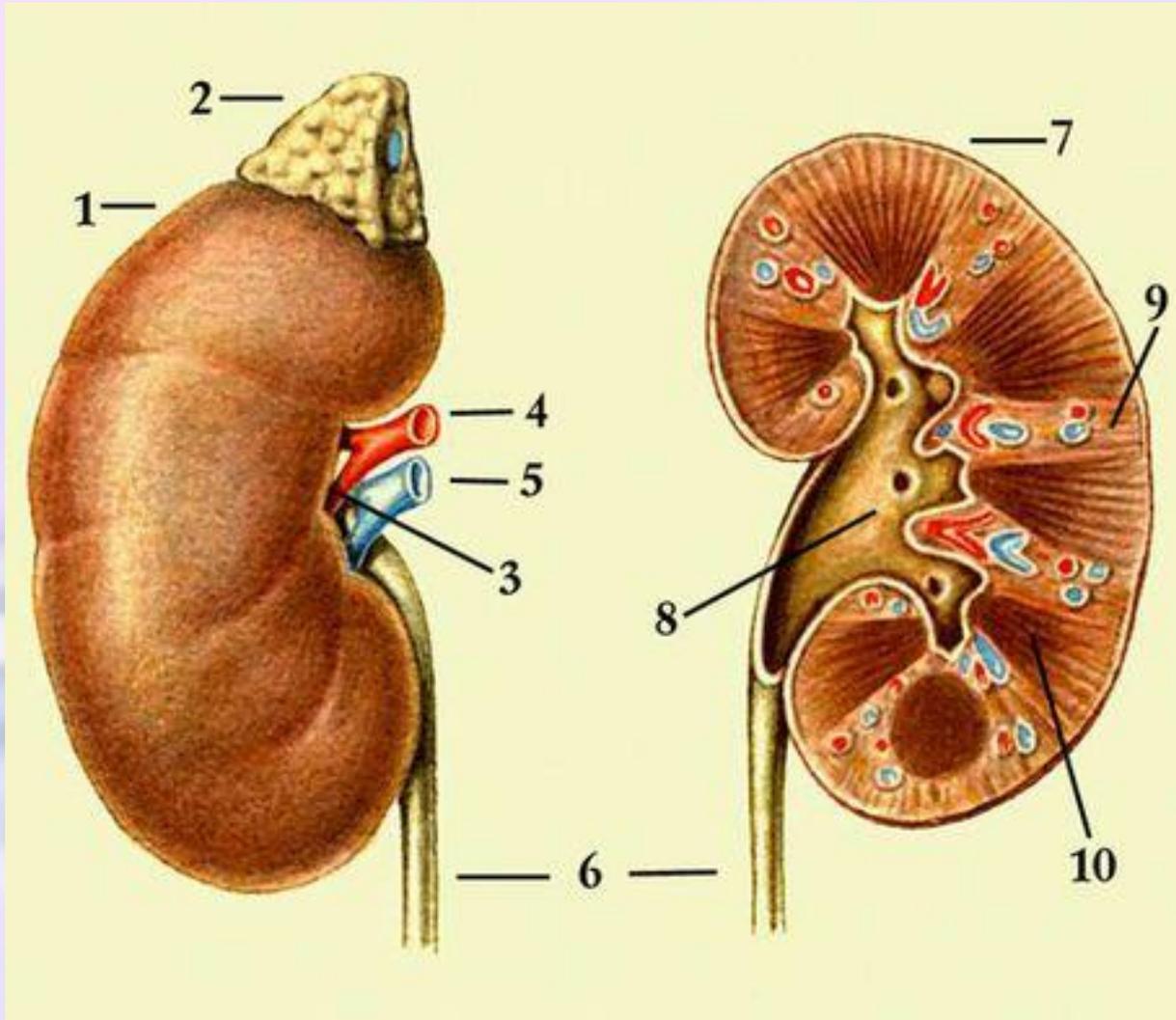
органы выделения: почки, легкие, кожа, кишечник, печень, слюнные, сальные, потовые, слезные, молочные железы



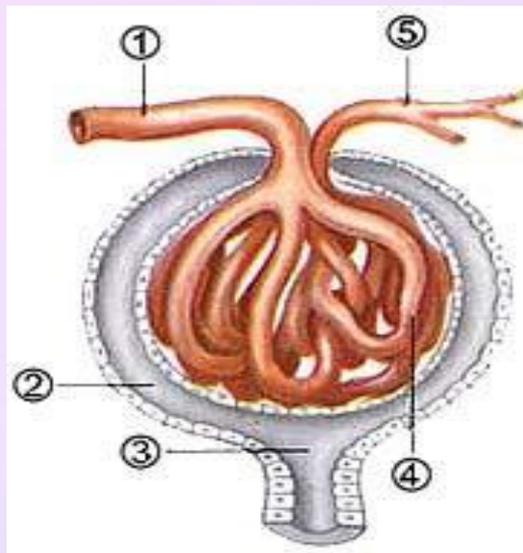
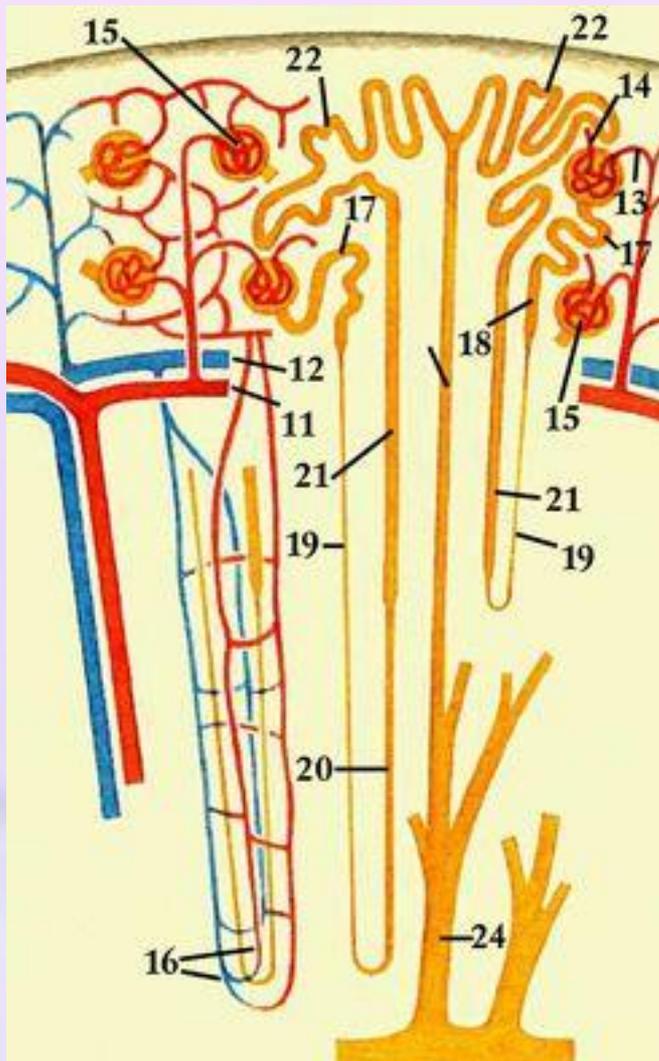
Экскреция ЛВ



Экскреция ЛВ

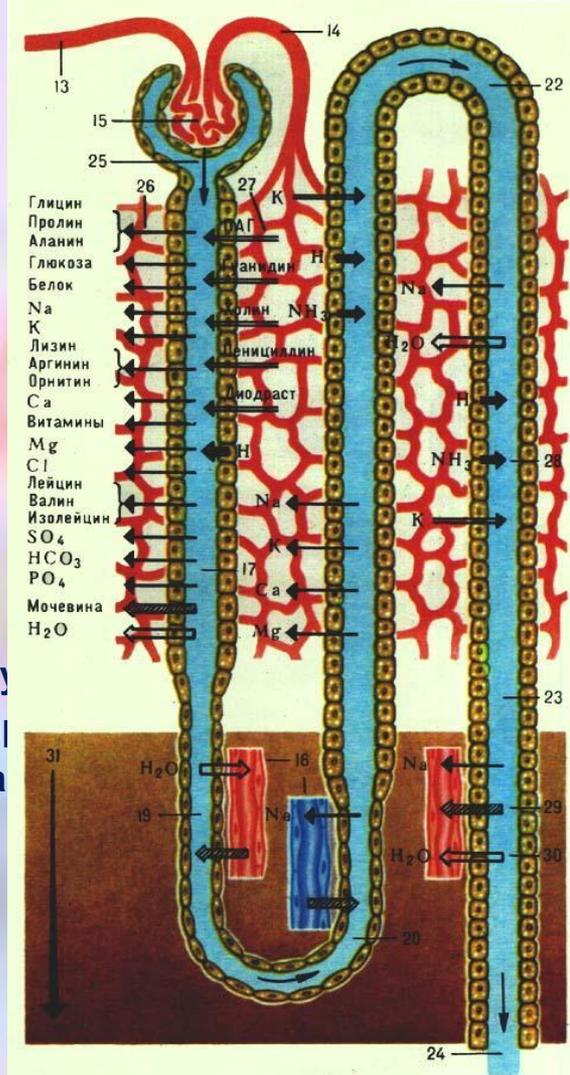


1 — общий вид левой почки человека; 2 — надпочечник; 3 — ворота почки; 4 — почечная артерия; 5 — почечная вена; 6 — мочеточник; 7 — разрез через почку; 8 — почечная лоханка; 9 — корковое вещество почки; 10 — мозговое вещество почки.



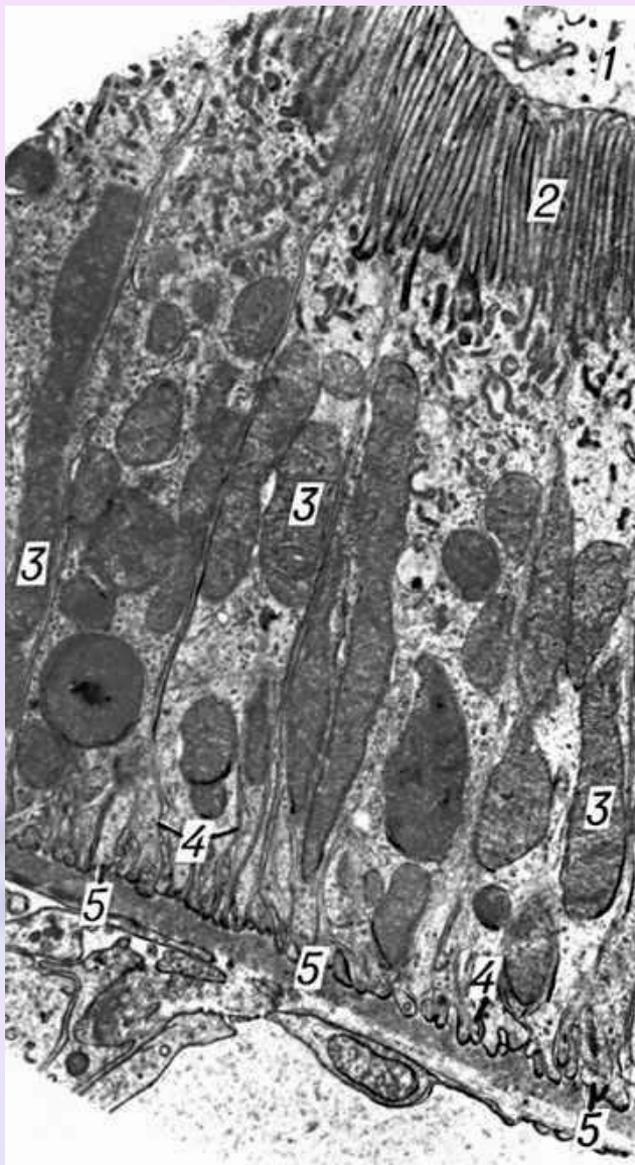
Мальпигиев клубочек

- 1 - Приносящая артерия. 2 - Капсула
- 3 - Полость капсулы. 4 - Капилляр
- 5 - Выносящая артерия нефрона



Мочеобразование в нефроне

- 11 — дуговая артерия; 12 — дуговая вена; 13 — приносящая артериола; 14 — выносящая артериола;
- 15 — почечный клубочек; 16 — прямые артерии и вены; 17 — проксимальный извитой каналец;
- 18 — проксимальный прямой каналец; 19 — тонкий нисходящий отдел петли Генле; 20 — тонкий восходящий отдел петли Генле;
- 21 — толстый восходящий отдел петли Генле; 22 — дистальный извитой каналец;
- 23 — собирательная трубка; 24 — выводной проток.



Ультраструктура клетки проксимального (слева) и дистального (справа) отделов нефрона:
1 — просвет канальца; 2 — щётчатая каёмка; 3 — митохондрия; 4 — складка базальной плазматической мембраны; 5 — базальная мембрана.

Почечная экскреция: 3 процесса

1. Клубочковая фильтрация:

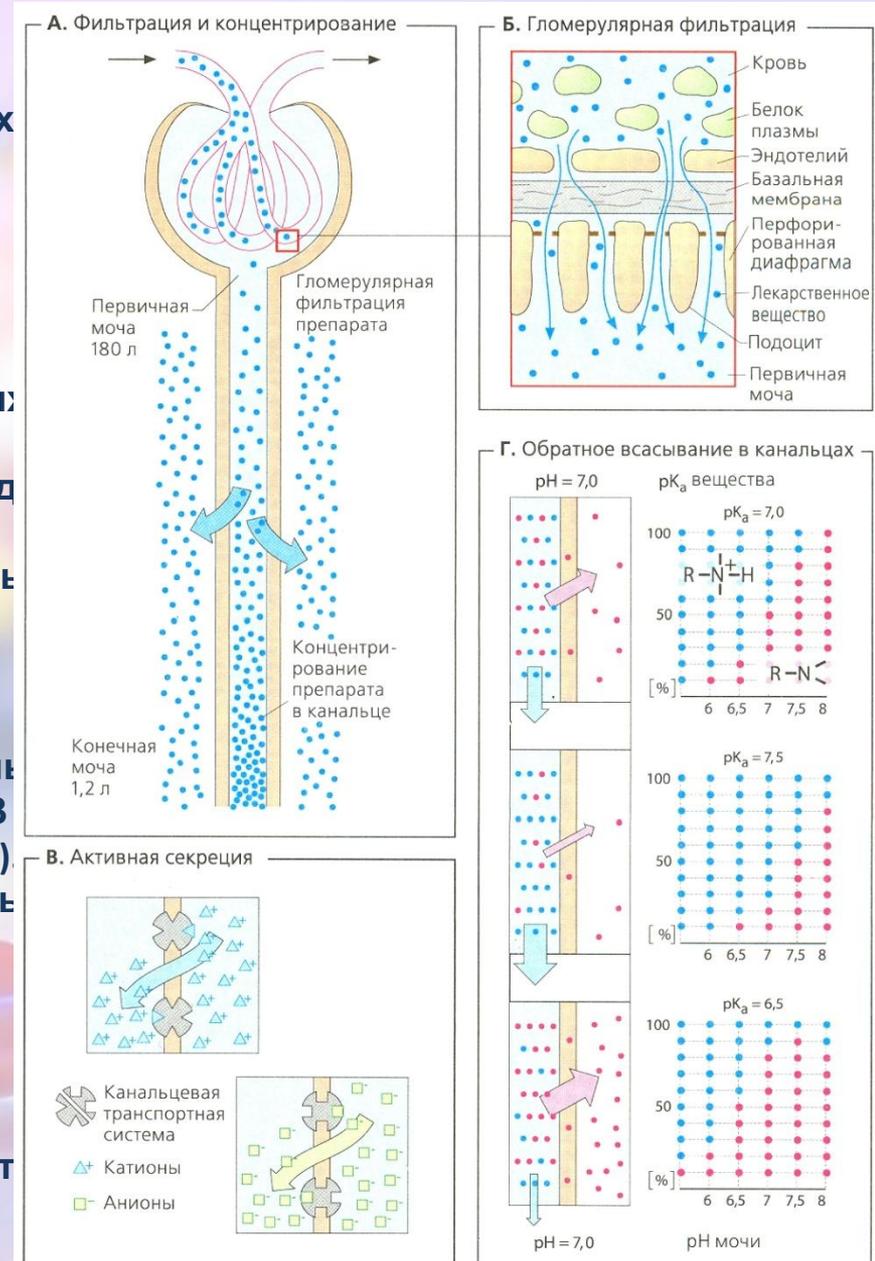
через межклеточные промежутки эндотелия Капилляров почечных канальцев в просвет почечных Канальцев (все ЛВ и метаболиты, не связанные с белком);

2. Канальцевая секреция:

из плазмы крови через эпителиальные клетки Проксимальных канальцев при участии транспортных систем: для органических кислот(салицилаты, СФА, пенициллины), оснований (КХА, морфин), глюкуронид сульфатов. Конкуренция за транспортные системы. Эффективное выведение ЛВ и метаболитов, связанные с белком.

3. Канальцевая реабсорбция:

из просвета канальцев через мембраны эпителиальных Клеток по градиенту концентраций (липофильные ЛВ метаболиты; гидрофильные ЛВ не реабсорбируются). Реабсорбция аминокислот, глюкозы и др. в дистальных канальцах путем активного транспорта. pH мочи 4,5-8. В кислой среде активная экскреция слабых оснований (димедрол, эуфиллин), в щелочной – слабых кислот (барбитураты). Для сдвига pH в кислую сторону применяют аммония хлорид, в щелочную – натрия гидрокарбонат (в/в) и др.



Кишечная экскреция:

Из гепатоцитов в желчь путем активного транспорта ЛВ поступают в неизменном виде

(пенициллины, тетрациклины, дигоксин) или в виде метаболитов или конъюгатов (морфин с глюкуроновой к-той).

Ряд ЛВ подвергаются кишечно-печеночной циркуляции (дигитоксин, эритромицин) → пролонгированное действие.

Не всасывающиеся ЛВ выводятся в неизменном виде (нистатин).

Легочная экскреция:

Газообразные и летучие ЛВ (эфир для наркоза, метаболиты этанола)

Экскреция потовыми, слюнными, бронхиальными железами:

Пенициллины, калия йодид, натрия йодид

Экскреция железами желудка и кишечника:

Слабые органические кислоты, хинин

Экскреция слезными железами:

Рифампицин

Экскреция молочными железами:

Барбитураты, аспирин, кофеин, никотин

pH крови = 7,4, pH грудного молока = 6,5; слабые основания (морфин, бензотиазепины) накапливаются в молоке и при кормлении попадают в организм ребенка

Количественные параметры элиминации

Элиминация = биотрансформация + экскреция

Константа скорости элиминации – (коэффициент элиминации) 1-го порядка –

k_{e1} (k_e) – доля ЛВ, элиминируемого из организма в ед. времени (мин^{-1} , ч^{-1});

Элиминация ЛВ с кинетикой 0-го порядка – скорость элиминации не зависит от концентрации ЛВ в плазме и является постоянной ($\text{мг} \cdot \text{ч}^{-1}$) (этанол);

Период полуэлиминации ($t_{1/2}$) – время, за которое концентрация ЛВ в плазме

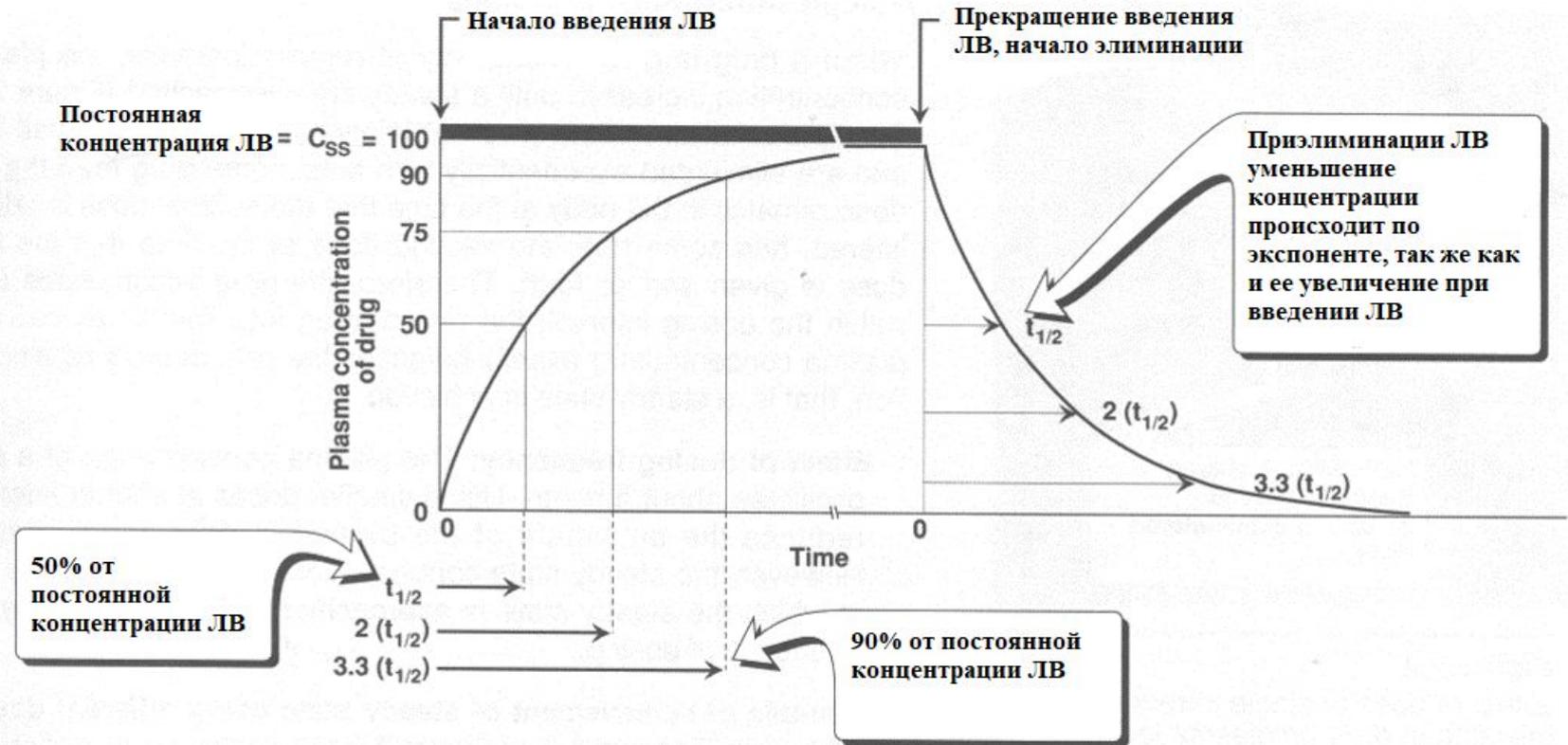
снижается на 50%.

1-й период – удаление 50% введенной дозы,

2-й период – удаление 75% введенной дозы,

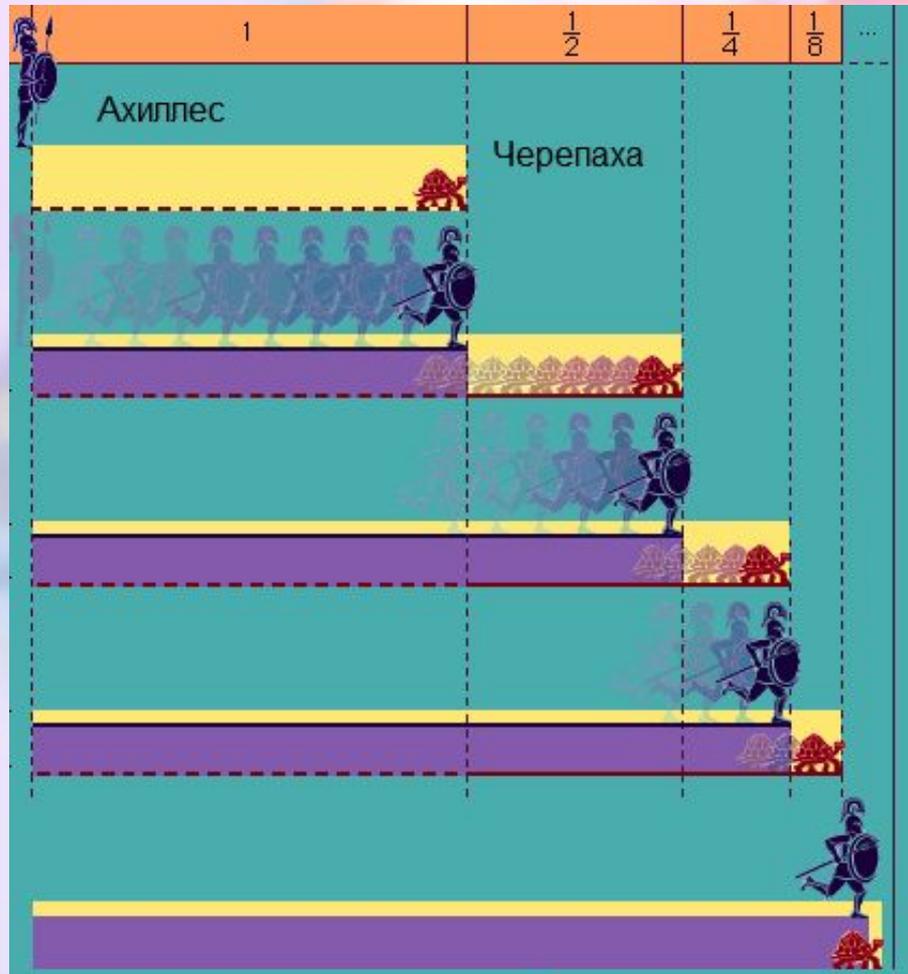
за 3,3 периода – удаление 90% введенной дозы.

Период полуэлиминации



Период полуэлиминации

Ахиллес и черепаха



Клиренс лекарственных средств (Cl)

Клиренс (англ. clearance - очищение) - показатель скорости очищения плазмы крови, других сред или тканей организма, т.е. это объем плазмы, полностью очищающийся от данного вещества за единицу времени:

Cl_{met} – метаболический (за счет биотрансформации)(печеночный)

Cl_{excr} – экскреторный (почечный)

Cl_{excr} – общий (системный).

$$Cl_t (C_{total}) = Cl_{met} + Cl_{excr}$$

$Cl_t = V_d k_{e1}$, т.е. системный клиренс равен объему (V_d)распределения, освобождаемому от ЛВ в ед. времени (**мл/мин, л/ч**)

Cl_t = скорость элиминации ЛВ/С (т.е. клиренс прямо пропорционален скорости элиминации ЛВ и обратно пропорционален его концентрации в биологической жидкости)

Почечный клиренс = объем плазмы крови, освобождаемый от ЛВ в единицу времени

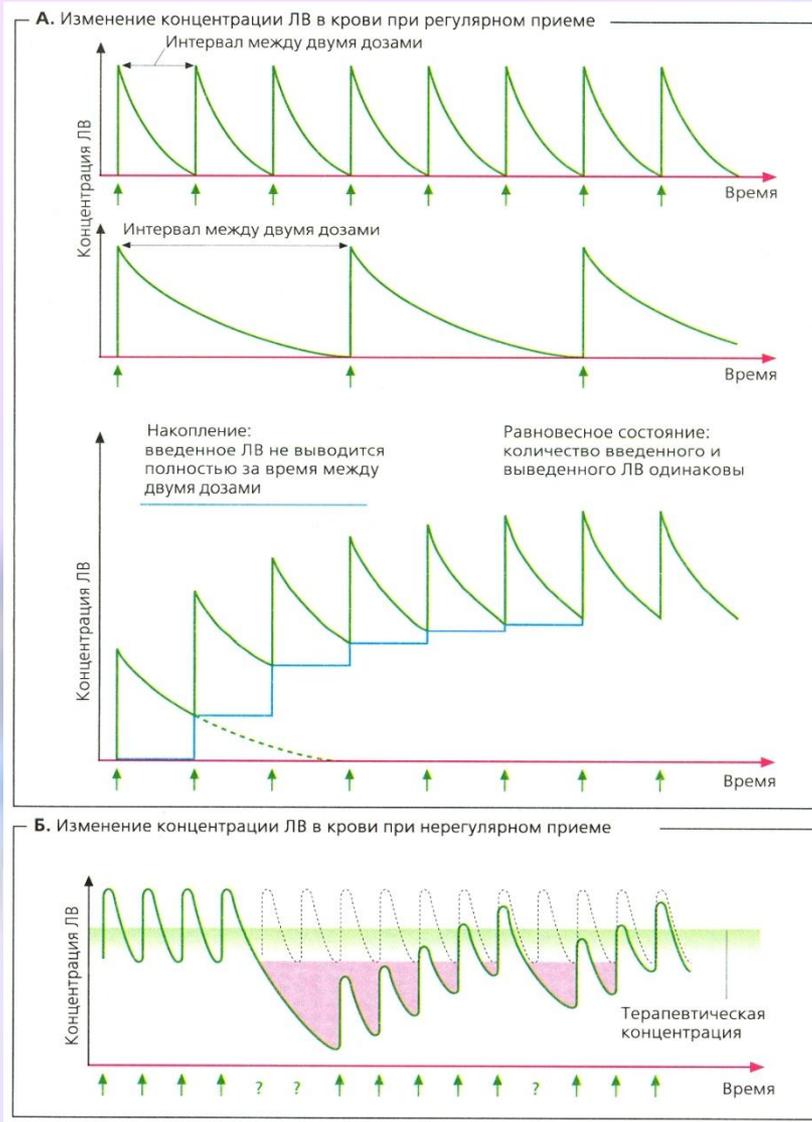
$$Cl_{ren} = C_u V_u / C_p$$

где C_u - концентрация вещества в моче;

V_u - скорость мочеотделения;

C_p - концентрация вещества в плазме.

Фармакокинетика лекарств



Клиренс ЛВ

Определение поддерживающей дозы (D_{II}) препарата, необходимой для создания постоянной концентрации ЛВ в крови

$$D_{II} \text{ (мг/ч)} = T_{\text{конц}} \text{ (мг/л)} \times \text{клиренс (л/ч)}$$



The end

