

Общая фармакология

Лекция №2
Тыхеева Н.А

Фармакокинетика

Фармакокинетика – раздел фармакологии, изучающий процессы всасывания, распределения, метаболизма и выведения лекарственных веществ в сопоставлении с изменениями, вызываемыми ими в организме.

Фармакокинетика

От греч. *Pharmakon* - лекарство, *kinetikos* - движущий) - раздел фармакологии, изучающий процессы

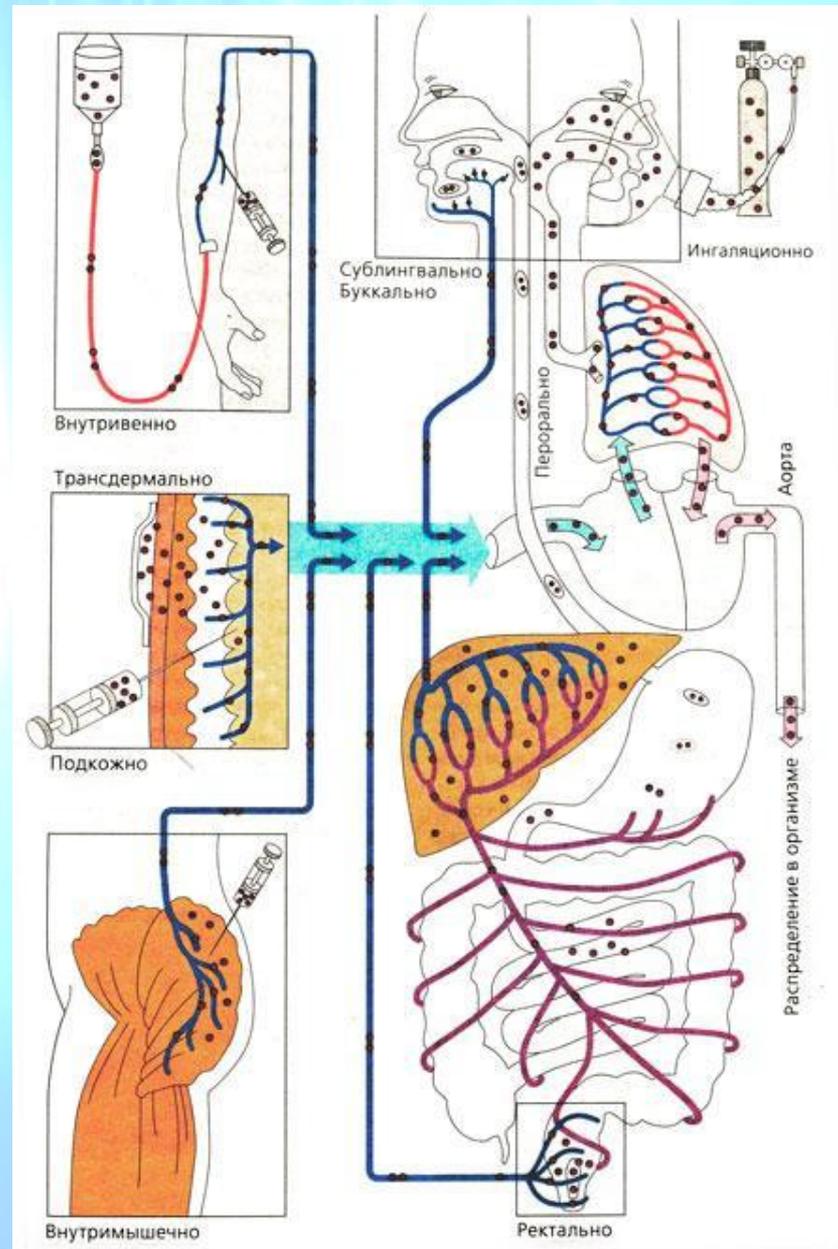
- введения
- всасывания,
- распределения,
- депонирования,
- метаболизма,
- выделения лекарственных средств.

Основные фармакокинетические процессы

- Высвобождение из лекарственной формы
- Всасывание (адсорбция)
- Распределение
- Метаболизм
- Выведение (экскреция)

Пути введения лекарственных веществ

1. Энтеральный путь
2. Парентеральный путь



Энтеральный путь введения

- путь поступления лекарств в организм через ЖКТ.

К достоинствам энтерального пути введения:

- удобство применения;
- безопасность применения;
- нет необходимости стерилизации;
- проявление местного и резорбтивного эффектов.

К энтеральному пути относится:

- пероральный (per os) - через рот (внутрижелудочно);
- сублингвальный (Sub lingua) - под язык;
- интрадуоденальный (Intra duodenum) - в 12-перстную кишку.
- ректальный (per rectum) - через прямую кишку.

Недостатки перорального пути введения:

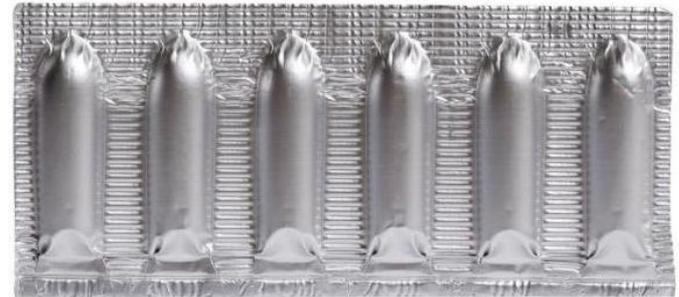
- действие лекарства развивается только через определенный промежуток времени;
- препарат может разрушаться в содержимом желудка и кишечника;
- оказывает раздражающее и повреждающее действие на слизистую желудочно-кишечного тракта.
- многие лекарства частично инактивируются в печени, куда поступают по системе воротной вены сразу же после всасывания из пищеварительного тракта.
- Введенные через рот лекарственные препараты могут проявлять местное действие, но большинство из них попадает в кровеносную систему и оказывает системное действие на организм больного.



- **При введении под язык** лекарственные вещества очень быстро всасываются, так как слизистая полости рта обильно кровоснабжается.
- Лекарства сразу попадают в общий кровоток через верхнюю полую вену, т. е. при первой циркуляции в системе кровообращения они минуют печень.
- Таким путем вводятся лекарственные препараты, которые разрушаются в желудочно-кишечном тракте либо значительно инактивируются в печени, а также при оказании экстренной помощи (например, нитроглицерин принимают под язык при стенокардии).
- Всасываются липофильные низкомолекулярные вещества, обладающие фармакологической активностью в малых дозах.



- **В прямую кишку** лекарственные препараты вводятся в форме суппозиториев (свечей) или микроклизм объемом до 100 мл.
- В силу особенностей кровоснабжения слизистой прямой кишки около 50 % всасывающегося лекарства минует воротную систему печени, поэтому фармакологический эффект для ряда лекарств при введении в прямую кишку может быть более выраженным, чем при приеме через рот.



- **Липидорастворимость** препарата зависит от величины заряда его молекулы.
- Чем больше заряд, тем хуже вещество растворяется в жирах, и наоборот. Степень ионизации ксенобиотика зависит от **pH** среды, в которой он находится.
- Если препарат является **слабой кислотой**, то в кислой среде он будет находиться главным образом в неионизированном виде и лучше проникать через биологические мембраны, поэтому его надо назначать внутрь после еды, когда содержимое желудка максимально кислое.

- И наоборот, лекарство, являющееся **слабым основанием**, правильнее назначать внутрь до еды (за 1-1,5 ч) или спустя 1,5-2 ч после еды, когда кислотность содержимого желудка минимальна. Важно учитывать наличие у больных нарушений кислотности (гипер - или гипоацидные состояния), а также возрастные особенности.
- Например, рН в желудке на высоте секреции соляной кислоты составляет детей месячного возраста 5,8; в возрасте 3-7' мес около 5; 8-9 мес - 4,5; к 3 годам - 1,5-2,5, как у взрослых. Содержимое кишечника имеет слабощелочную реакцию (7,3-7,6).
- Кроме того, лекарства - слабые кислоты лучше запивать кислыми растворами, а слабые основания - щелочными минеральными водами или молоком, которые к тому же ускоряют опорожнение желудка и поступление его содержимого в двенадцатиперстную кишку.

- В плазме крови в физиологических условиях поддерживается рН 7,3-7,4.
- рН в некоторых жидких средах и тканях человека отличаются. рН женского молока 6,4-6,7;
- слюны - 5,4-6,7;
- мочи - 4,8 (утром) - 7,4 (вечером) у старших детей и взрослых;
- клеток скелетных мышц 6,7-6,8;
- на поверхности кожи - 5,5;
- в очагах воспаления и некроза - кислая среда.

При назначении препаратов это очень важно учитывать.

Так, лекарство - **слабое основание**, попав в женское молоко, диссоциирует, что препятствует его возврату в кровь, и происходит его кумуляция в молоке, что представляет опасность при кормлении ребенка грудью. Лекарственное средство - **слабая кислота**, попав в мочу, имеющую кислую реакцию (утром), будет лучше реабсорбироваться, что, с одной стороны, может способствовать его задержке в организме, а с другой - уменьшать время нахождения препарата в моче, что нежелательно, если речь идет об использовании противомикробного препарата при инфекции мочевыделительной системы.

Парентеральный путь введения

- это поступление ЛС в организм, минуя органы ЖКТ.

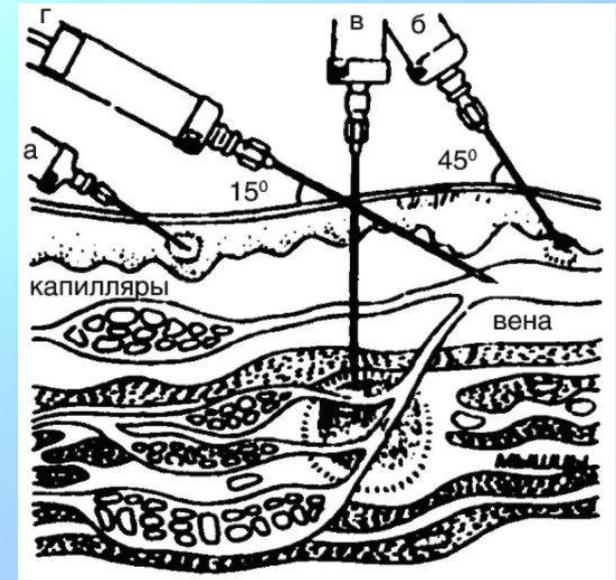
- 1) инъекционный;
- 2) ингаляционный;
- 3) аппликационный.

К достоинствам инъекционного пути относятся:

- достижение точной дозировки;
- быстрая реализация эффекта ЛС.

К инъекционному пути относятся:

- внутривенное введение;
- внутриартериальное введение;
- внутримышечное введение;
- подкожное введение;
- интратрахеальное введение;
- интравагинальное введение;
- внутрикостное введение и т.д.



Всасывание (абсорбция)

- - процесс поступления лекарства из места его введения в системный кровоток при внесосудистом введении.

Скорость всасывания ЛС зависит от:

- - лекарственной формы препарата;
- - степени растворимости ЛС в жирах или в воде;
- - дозы или концентрации ЛС;
- - пути введения;
- - интенсивности кровоснабжения органов и тканей.

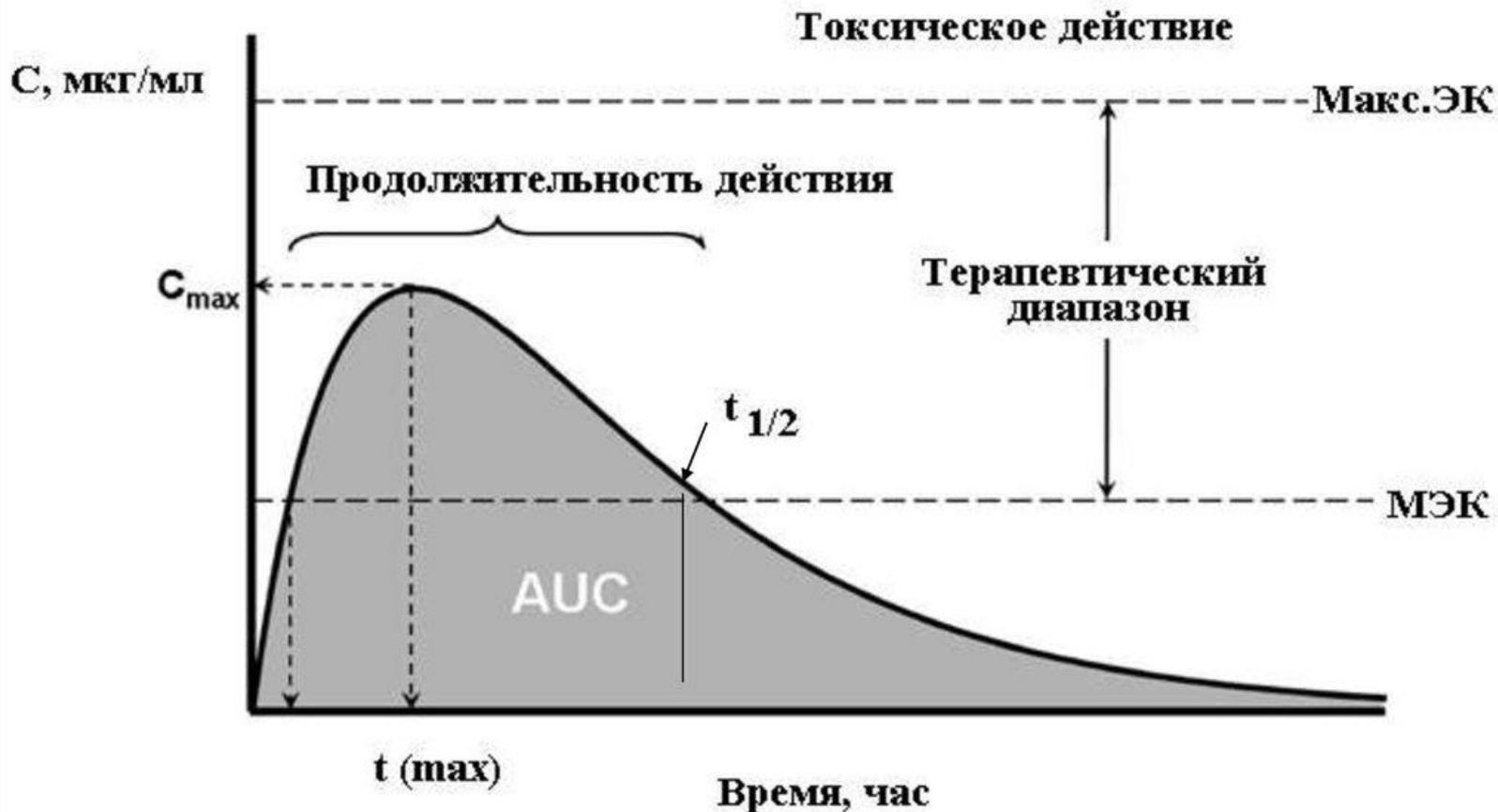
Скорость всасывания при пероральном применении ЛС зависит от:

- - pH среды в различных отделах ЖКТ;
- - характера и объема содержимого желудка;
- - микробной обсемененности кишок;
- - активности пищевых ферментов;
- - состояния моторики ЖКТ;
- - интервала между приемом лекарства и пищи.

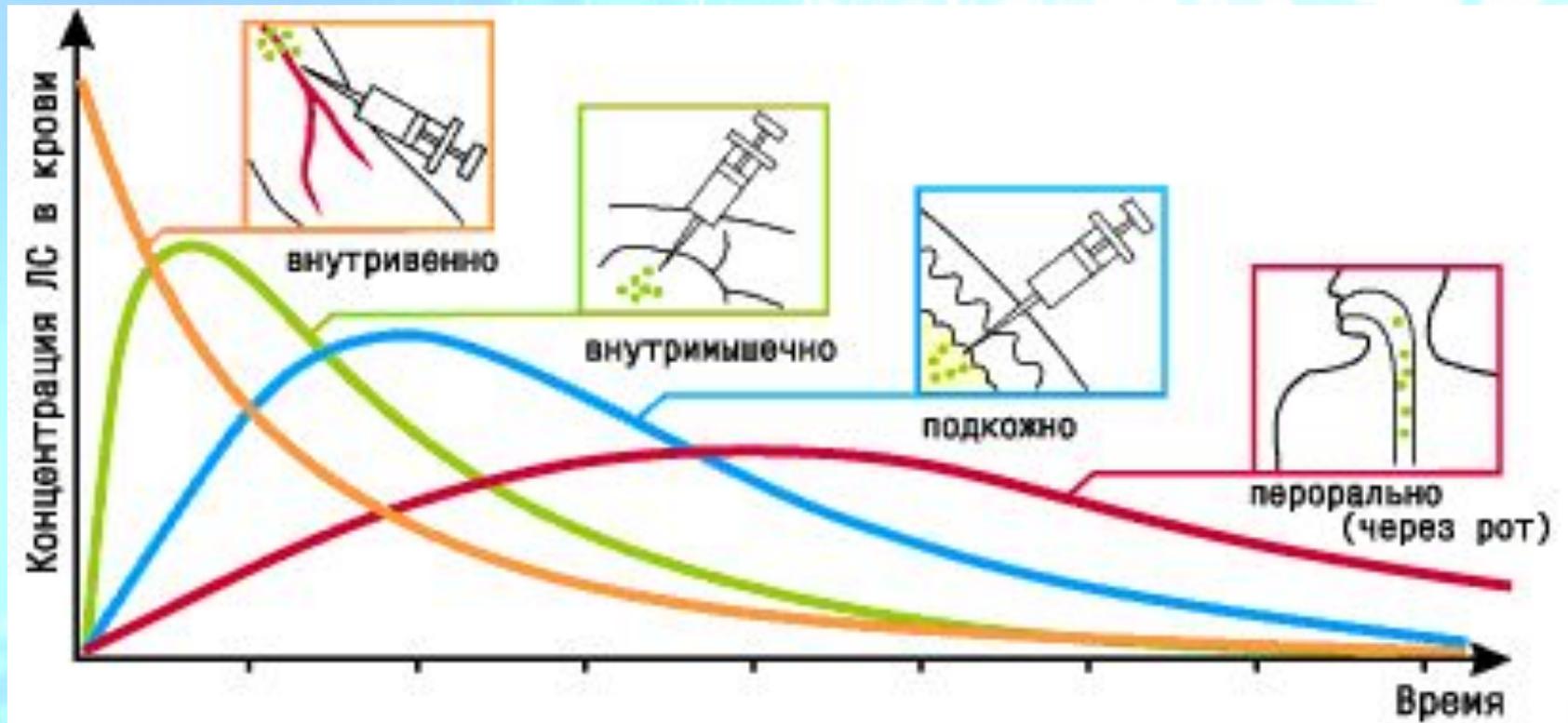
Процесс всасывания ЛС характеризуется следующими фармакокинетическими параметрами:

- **Биодоступность (f)** - количество препарата, которое поступает из места введения в кровь (%).
- **Константа скорости всасывания (K_{01})** - параметр, который характеризует скорость поступления ЛС из места введения в кровь (ч⁻¹, мин⁻¹).
- - **Период полуабсорбции ($t_{\frac{1}{2}\alpha}$)** - время, необходимое для всасывания из места введения в кровь $\frac{1}{2}$ введенной дозы (ч, мин).
- - **Время достижения максимальной концентрации (t_{max})** - это время, за которое достигается максимальная концентрация ЛС в крови (ч, мин).
- Интенсивность процессов всасывания ЛС у детей достигают уровня взрослых лишь к трем годам жизни. До трех лет жизни абсорбция лекарств снижена, главным образом, из-за недостаточной микробной обсемененности кишечника, а также из-за недостатка желчеобразования. У людей старше 55 лет абсорбция также снижена. Поэтому детям и старикам нужно лекарства дозировать с учетом возрастных анатомо-физиологических особенностей организма.

Фармакокинетическая кривая



Фармакокинетические кривые при различных типах введения ЛВ



Высвобождение из лекарственной формы

■ Скорость



Раствор



Суспензия



Капсула



Таблетка



Таблетка с оболочкой

Таблетка с

контролируемым

высвобождением

Лекарственные формы с контролируемым высвобождением

Достоинства

- Уменьшенная частота дозирования и увеличение удобств для больного
- Увеличенная комплаентность
- Высокая стабильность концентрации в плазме
- Высокая стабильность фармакодинамических эффектов

Лекарственные формы с контролируемым высвобождением

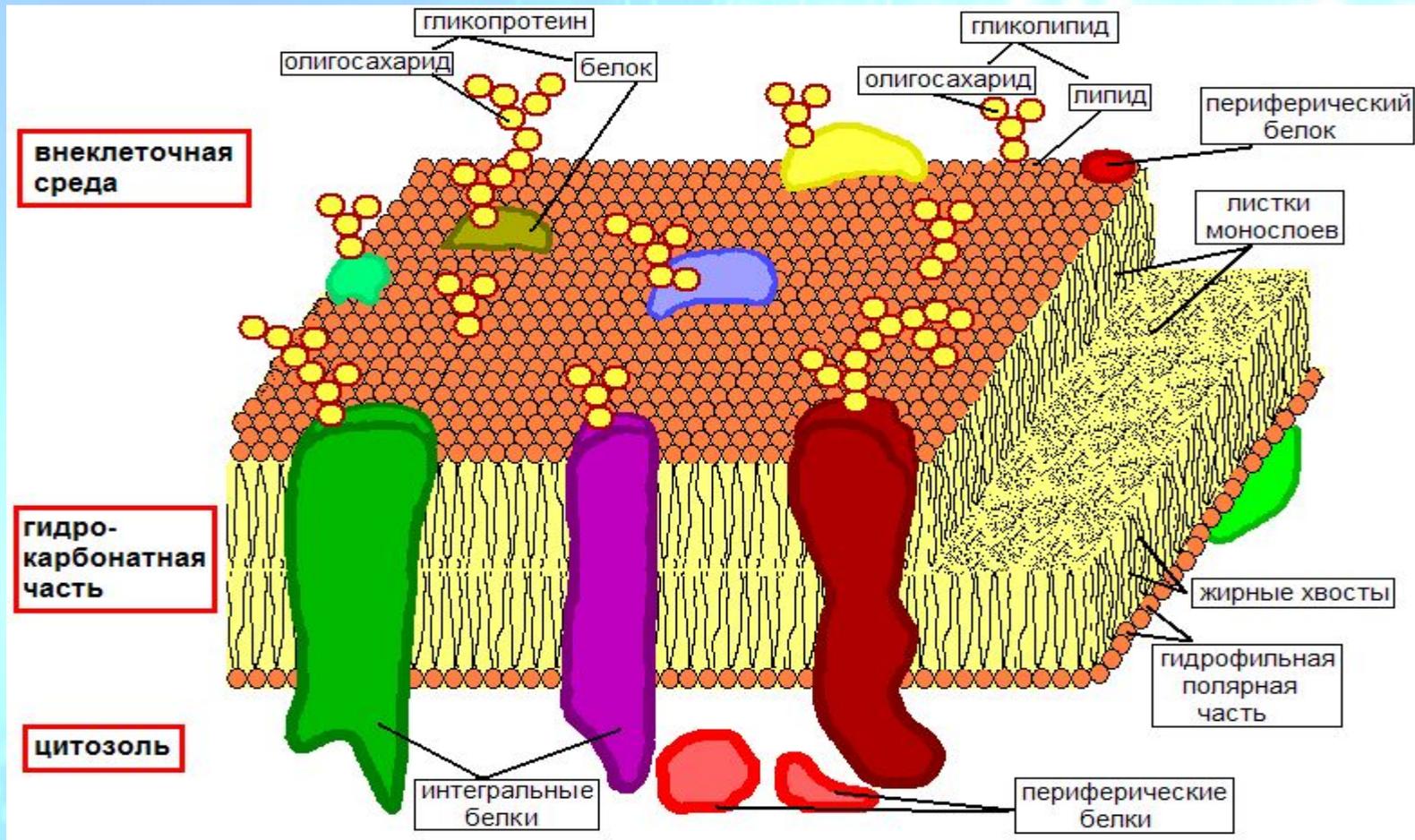
Разновидности

- Оральные формы (капсулы, таблетки)
- Накожные формы (пластыри)
- Парентеральные формы (соли, эфиры, суспензии, имплантаты)

Биологические барьеры:

1. Кожа
2. Гемато-энцефалический барьер
3. Фето-плацентарный барьер
4. Через эпителий молочных желез
5. Капиллярная стенка

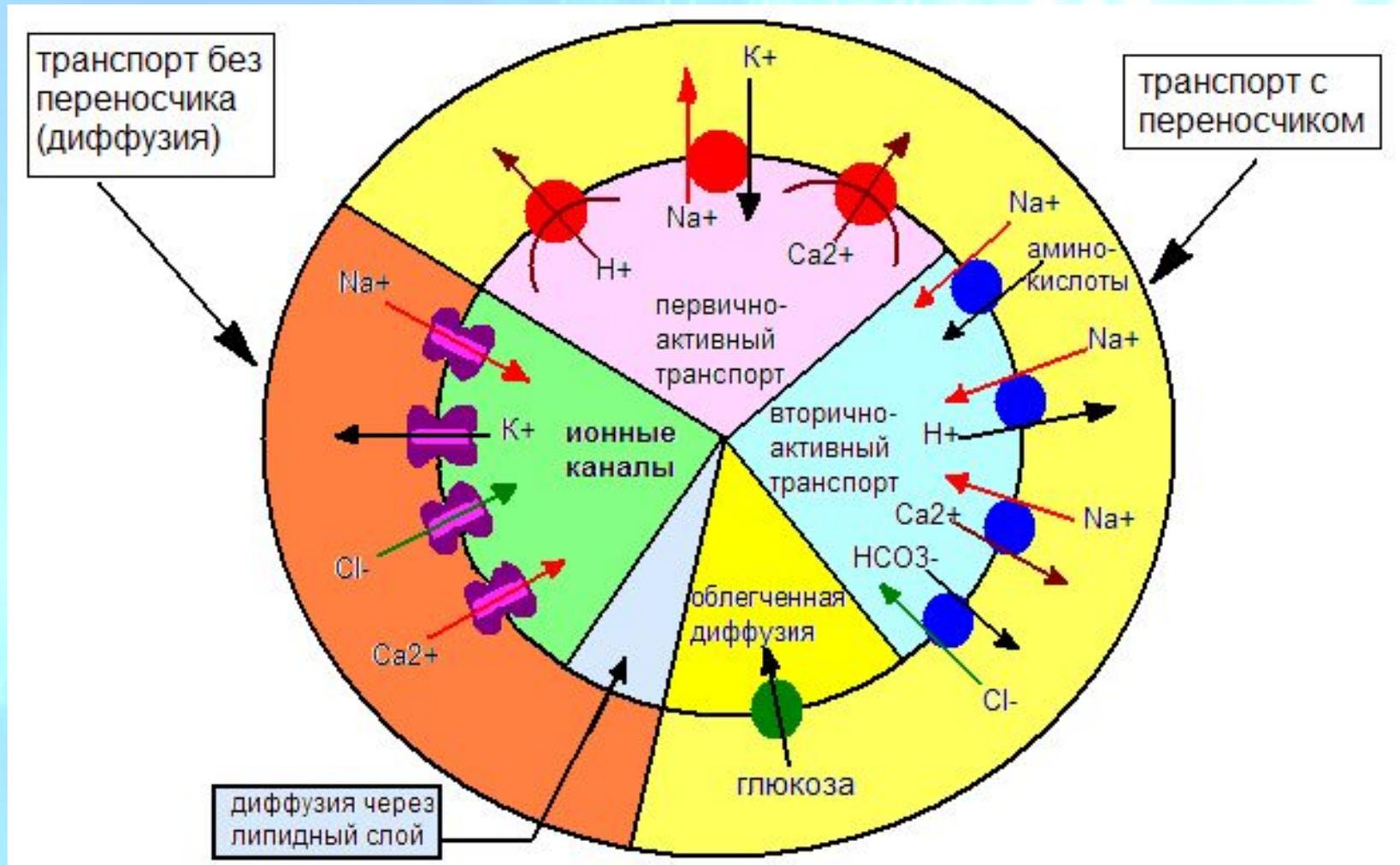
Мембрана клетки



Механизмы транспорта

- Пассивная диффузия
- Активный транспорт
- Фильтрация через поры
- Пиноцитоз

Проникновение веществ в клетку



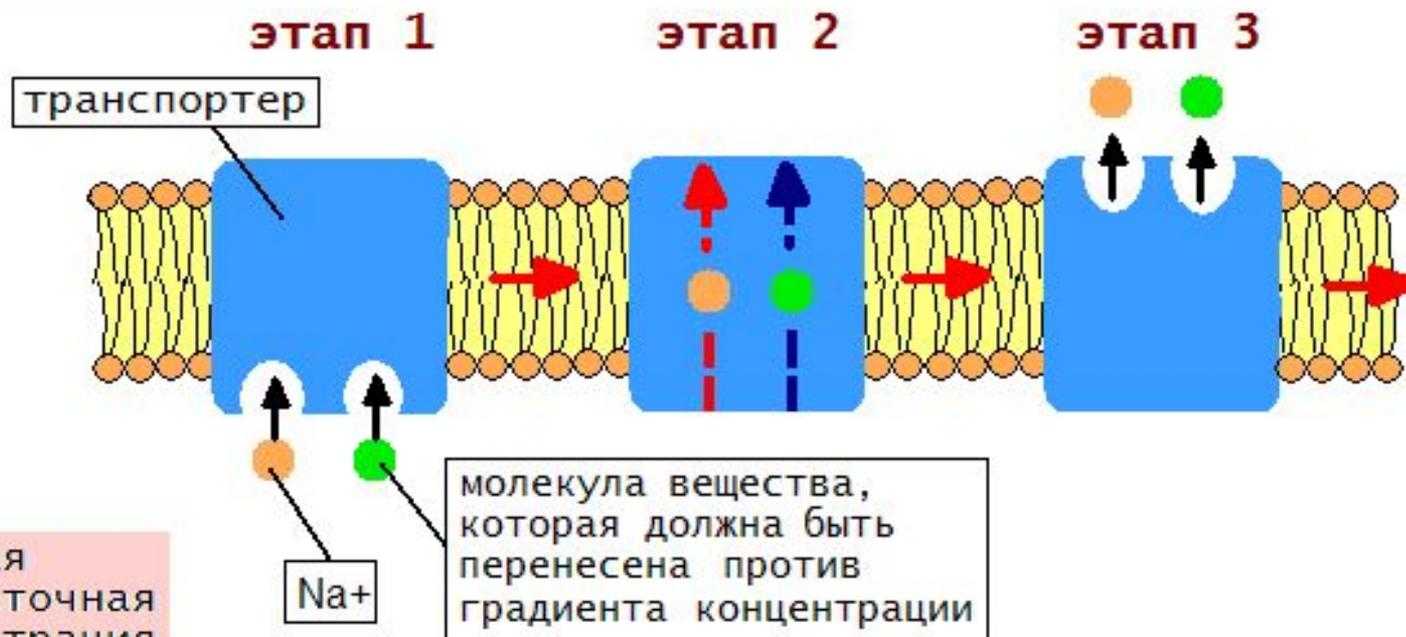
Пассивная диффузия

- Основной (не требует энергии)
- Лучше - жирорастворимые ЛС
- Тонкая кишка (главным образом)
- Толстая и прямая кишка
(дополнительно)

Активный транспорт

низкая
внутриклеточная
концентрация
ионов Na^+

внутриклеточная жидкость



высокая
внеклеточная
концентрация
ионов Na^+

внеклеточная жидкость

P-гликопротеин

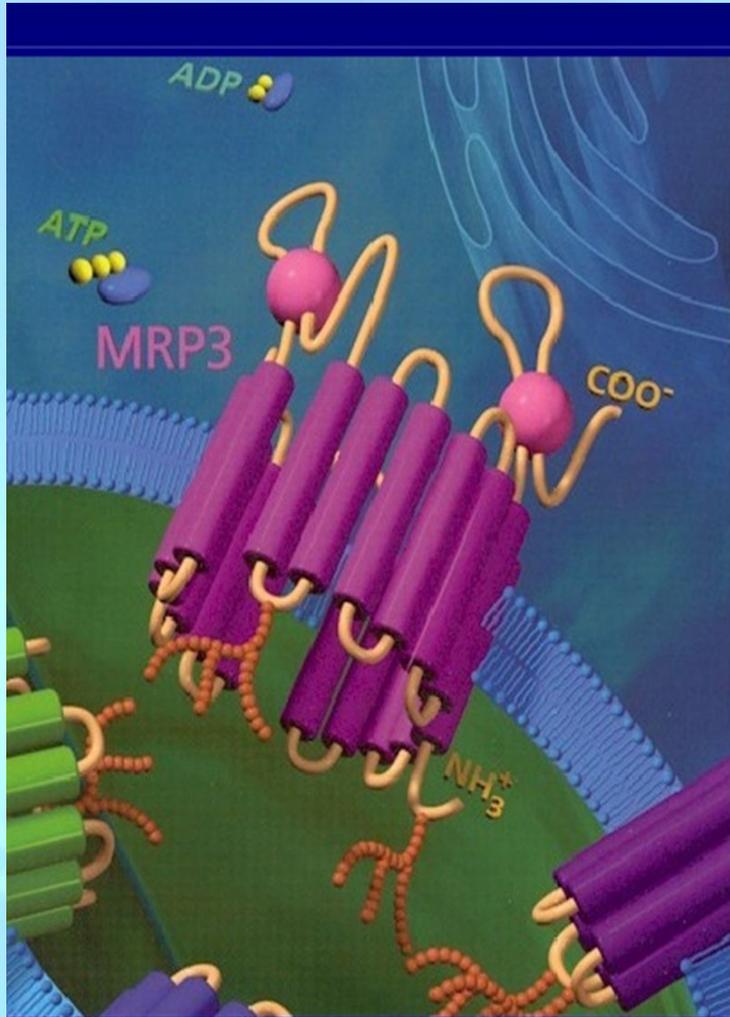


Схема расположения гликопротеин-P

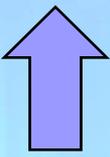
Гликопротеин-P-
белок,
расположенный
внутри
цитоплазматических
мембран клеток и
осуществляет
«выброс» (эфлюкс)
ЛС из клеток.

Синонимы: P-gp,
MDR1, ABCB1

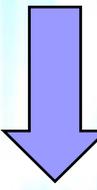
- Существует у животных, грибов и бактерий и, вероятно, развился как защитный механизм от вредных веществ.

- Р-gp широко распространен и экспрессируется в эпителии кишечника, где он перекачивает ксенобиотики (такие как токсины или лекарства) обратно в просвет кишечника, в клетки печени, где он перекачивает их в желчные протоки, в клетки проксимального канальца почки где он закачивает их в мочевой фильтрат (в проксимальных канальцах) и в эндотелиальные клетки капилляров, составляющие гематоэнцефалический барьер и барьер из яичка, где он накачивает их обратно в капилляры.
- Нормальное выведение ксенобиотиков обратно в просвет кишечника с помощью Р-gp фармакокинетически снижает эффективность некоторых фармацевтических препаратов (которые, как говорят, являются субстратами Р-gp).

ЛС, всасывание которых ухудшается при изменении рН в желудке

■ рН 

Салицилаты
Фенилбутазон
Сульфаниламиды
Барбитураты

■ рН 

Кодеин
Хинидин
Рифампицин
Эритромицин

ЛС, которые принимают внутрь во время еды

- Гипотиазид
- Гризеофульвин
- Пропроналол
- Метопролол
- Цефуроксим аксетил

Препараты, которые принимают внутри за 1 час до еды

- Разрушаются при
↓ рН

Ампициллин
Эритромицин

- Связываются с
↑ пищей рН

Тетрациклин
Эритромицин
Фузидин
Сульфаниламиды
Каптоприл
Препараты Fe

ЛС, которые принимают внутрь после еды

- НПВС (курсовой прием)
- Глюкокортикоиды
- Резерпин, раунатин
- Теофиллин, аминофиллин
- Препараты калия

Распределение препараты в организме

1 фаза

Зависит от кровотока:

поступление в органы с хорошим кровоснабжением
(сердце, печень, мышцы)

2 фаза

Зависит от связывания с белками

Основные связывающие белки:

- альбумины (ЛС - кислоты)
- альфа 1 - кислый гликопротеин (ЛС - основания)

Факторы, влияющие на распределение

I. Свойства организма - барьеры

- Гематоэнцефалический
- Гематоофтальмический
- Капсула предстательной железы
- Клеточные мембраны

II. Свойства препарата

- растворимость в жирах

III. Доза препарата

Резервуары ЛС в организме

Белки плазмы

- активностью обладает несвязанная фракция ЛС
- связывание зависит от концентрации белков
- связывание является неселективным
- ЛС могут вытесняться эндогенными веществами и другими ЛС
- при вытеснении ЛС из связи с белками - усиление эффекта, риск развития нежелательных реакций

Резервуары ЛС в организме

- Клетки (макролиды)
- Жировая ткань (амиодарон)
- Кости (тетрациклины)
- Трансцеллюлярные (ЖКТ, ликвор)
резервуары

Степень связывания препаратов с белками плазмы крови

Препарат	% связанного препарата
Варфарин	99,5
Диазепам	99
Фенитоин	96
Хинидин	71
Лидокаин	51
Дигоксин	25
Гентамицин	3
Атенолол	0

Наибольшее значение имеет связывание на 85-90% и более

Метаболизм

Метаболизм - процесс химического изменения ЛС в организме

Реакции I типа (несинтетические):

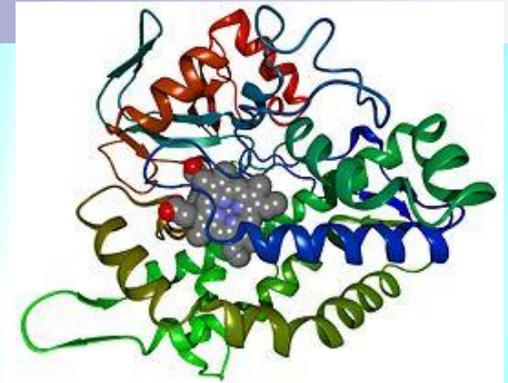
- окисление микросомы
- восстановление печени
- гидролиз
- комбинация процессов

Реакции II типа (синтетические, конъюгации)

- Глюкуронизация - микросомы печени
- Аминоконъюгация
- Ацетилирование
- Сульфоконъюгация
- Метилирование



Цитохром P450



- (цитохром P450-зависимая монооксигеназа, англ. *cytochrome P450*, CYP) — общее название ферментов семейства P450. Входят в класс гемопротеинов, относятся к цитохромам типа b.
- Наиболее важной ферментативной системой фазы I метаболизма является цитохром P450.
- Он представляет собой семейство микросомальных изоферментов, катализирующих окисление многих лекарственных средств.
- Изоферменты семейства цитохрома P450 могут индуцироваться и ингибироваться многими лекарственными средствами и веществами, что объясняет механизм многих лекарственных взаимодействий, когда один из препаратов усиливает токсичность или снижает терапевтический эффект другого.

У человека выявлено 57 генов и более 59 псевдогенов системы цитохрома P450. Они подразделяются на 18 семейств и 43 подсемейства.

Семейство	Функции	Состав	Названия
CYP1	метаболизм лекарств и стероидов (особенно <u>эстрогена</u>)	3 подсемейства, 3 гена, 1 псевдоген	<u>CYP1A1</u> CYP1A1, <u>CYP1A2</u> CYP1A1, CYP1A2, <u>CYP1B1</u>
CYP2	метаболизм лекарств и стероидов	13 подсемейств, 16 генов, 16 псевдогенов	<u>CYP2A6</u> CYP2A6, <u>CYP2A7</u> CYP2A6, CYP2A7, <u>CYP2A13</u> CYP2A6, CYP2A7, CYP2A13, <u>CYP2B6</u> CYP2A6, CYP2A7, CYP2A13, CYP2B6, <u>CYP2C8</u> CYP2A6, CYP2A7, CYP2A13, CYP2B6, CYP2C8, <u>CYP2C9</u> CYP2A6, CYP2A7, CYP2A13, CYP2B6, CYP2C8, CYP2C9, <u>CYP2C18</u> CYP2A6, CYP2A7, CYP2A13, CYP2B6, CYP2C8, CYP2C9, CYP2C18, <u>CYP2C19</u> CYP2A6, CYP2A7, CYP2A13, CYP2B6, CYP2C8, CYP2C9, CYP2C18, CYP2C19, <u>CYP2D6</u> CYP2A6, CYP2A7, CYP2A13, CYP2A13, CYP2B6, CYP2C8, CYP2C9, CYP2C18, CYP2C19, CYP2D6, <u>CYP2E1</u> CYP2A6, CYP2A7, CYP2A13, CYP2B6, CYP2C8, CYP2C9, CYP2C18, CYP2C19, CYP2D6, CYP2E1, <u>CYP2F1</u> CYP2A6, CYP2A7, CYP2A13, CYP2B6, CYP2C8, CYP2C9, CYP2C18, CYP2C19, CYP2D6, CYP2E1, CYP2F1

CYP7	биосинтез желчных кислот, участие в <u>метаболизме</u> стероидов	2 подсемейства, 2 гена	<u>CYP7A1</u> CYP7A1, <u>CYP7B1</u>
CYP8	различные	2 подсемейства, 2 гена	<u>CYP8A1</u> CYP8A1 (синтез <u>простациклина</u> CYP8A1 (синтез простациклина), <u>CYP8B1</u> (биосинтез желчных кислот)
CYP11	биосинтез стероидов	2 подсемейства, 3 гена	<u>CYP11A1</u> CYP11A1, <u>CYP11B1</u> CYP11A1, CYP11B1, <u>CYP11B2</u>
CYP17	биосинтез стероидов, 17-альфа гидроксилаза	1 подсемейство, 1 ген	<u>CYP17A1</u>
CYP19	биосинтез стероидов (<u>ароматаза</u> , синтезирующая эстроген)	1 подсемейство, 1 ген	<u>CYP19A1</u>
CYP20	не установлены	1 подсемейство, 1 ген	<u>CYP20A1</u>
CYP21	биосинтез стероидов	2 подсемейства, 1 ген, 1 псевдоген	<u>CYP21A2</u>

CYP26	гидроксилирование <u>ретиноловой кислоты</u>	3 подсемейства, 3 гена	<u>CYP26A1</u> CYP26A1, <u>CYP26B1</u> CYP26A1, CYP26B1, <u>CYP26C1</u>
CYP27	различные	3 подсемейства, 3 гена	<u>CYP27A1</u> CYP27A1 (биосинтез желчных кислот), <u>CYP27B1</u> CYP27A1 (биосинтез желчных кислот), CYP27B1 (1-альфа-гидроксилаза <u>витамина D₃</u> , активирующая витамин D ₃), <u>CYP27C1</u> (функция не установлена)
CYP39	7-альфа-гидроксилирование 24-гидроксихолестерола	1 подсемейство, 1 ген	<u>CYP39A1</u>
CYP46	<u>холестерол</u> 24-гидроксилаза	1 подсемейство, 1 ген	<u>CYP46A1</u>
CYP51	биосинтез <u>холестерола</u>	1 подсемейство, 1 ген, 3 псевдогена	<u>CYP51A1</u> CYP51A1 (14-альфа деметилаза ^[en] <u>ланостерола</u>)

Выведение лекарственных веществ и их метаболитов:

- Почки
- ЖКТ
- С молоком
- Со слюзью, слюной, потом
- С выдыхаемым воздухом

ЭКСКРЕЦИЯ

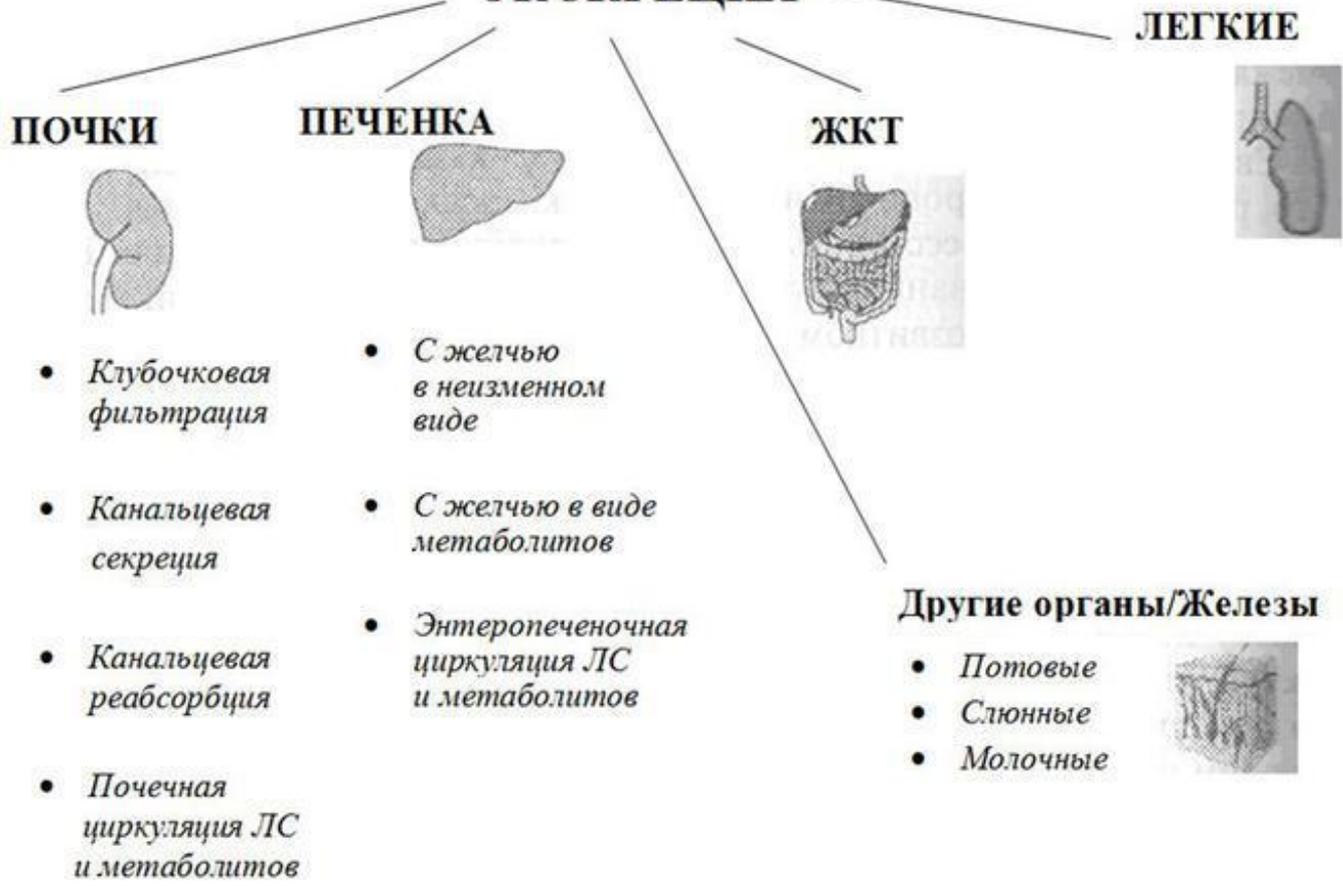


Рис. Пути выведения лекарств

Интенсивность выведения лекарств из организма может быть описана количественными параметрами, служащими немаловажным элементом в оценке эффективности препаратов. К таким параметрам относятся:

- а) **период полувыведения ($T_{1/2}$)** – время, необходимое для снижения концентрации лекарственного средства в плазме крови в 2 раза. Этот показатель находится в прямой зависимости от константы скорости элиминации;
- б) **общий клиренс лекарственного средства (Cl_t)** – объем плазмы крови, очищаемый от лекарственного вещества за единицу времени (мл/мин.) за счет выведения почками, печенью и т.д. Общий клиренс равняется сумме почечного и печеночного клиренса;
- в) **почечный клиренс (Cl_r)** – выведение лекарства с мочой;
- г) **внепочечный клиренс (Cl_{er})** – выведение лекарства иными путями (прежде всего с желчью).

- **Почки** выводят лекарственные вещества путем клубочковой фильтрации и канальцевой секреции, хотя большое значение имеет и процесс реабсорбции веществ в почечных канальцах.
- При почечной недостаточности клубочковая фильтрация значительно понижается, что приводит к замедлению выведения ЛС из организма и увеличению его концентрации в крови. В связи с этим при прогрессирующей уремии дозу таких веществ во избежание развития токсических эффектов следует снижать. Выведение лекарственных средств почками зависит от рН мочи. Поэтому при щелочной реакции мочи быстрее выводятся вещества со слабокислыми свойствами, а при кислой реакции мочи - с основными.

- Препараты могут выделяться из организма слюнными железами (иодиды), потовыми железами (дифол), железами желудка (хинин), слезными железами (рифамицин).
- Большое значение имеет способность некоторых лекарственных средств выводиться **с молоком лактирующих женщин**. Обычно концентрация препарата в молоке недостаточна, чтобы оказать неблагоприятное действие на новорожденного. Но есть и такие ЛС, которые создают достаточно высокие концентрации в молоке, что может представлять опасность для ребенка. Информация относительно выведения различных лекарств с молоком весьма скудная, поэтому назначать препараты кормящим женщинам надо с особой осторожностью.

- **Ряд препаратов (пенициллины, тетрациклины, дифенин и др.)** в неизмененном виде или в форме метаболитов поступают в желчь, а затем в составе желчи выделяются в двенадцатиперстную кишку. Часть препарата с содержимым кишечника выводится наружу, а часть подвергается повторной абсорбции и снова поступает в кровь и печень, затем в желчь и опять в кишечник. Подобный цикл получил название энтерогепатической циркуляции.
- **Газообразные и летучие вещества** могут выводиться легкими. Этот способ выведения характерен, например, для ингаляционных наркотизирующих веществ.