

ВВЕДЕНИЕ В ФАРМАКОЛОГИЮ. ФАРМАКОКИНЕТИЧЕСКИЕ ПРОЦЕССЫ

доцент кафедры фармакологии, д.б.н.
Лебедева Светлана Анатольевна

**Кафедра фармакологии
Сеченовский Университет**

Москва, Россия

Структура лекции

- Фармакология как медико-биологическая наука
- Фармакокинетика и фармакодинамика – основные разделы фармакологии
- Источники получения лекарственных средств (ЛС), лекарственные формы, классификации и номенклатура ЛС
- Этапы разработки ЛС
- Основные фармакокинетические процессы

Фармакология

- (греч. *pharmakon* – лекарство, яд, зелье; *logos* – учение)
- Медико-биологическая наука, изучающая взаимодействие лекарственных веществ (ЛВ) с биологическими объектами

- ЛВ – любое вещество или продукт, который может быть использован или используется для исследования изменения физиологических систем или патологических процессов с пользой для реципиента (ВОЗ)

- ЛВ – любое вещество, которое может быть использовано с целью:
 - диагностики
 - профилактики
 - лечения заболеваний человека и животных
 - регуляции рождаемости

- ЛВ – химическое соединение или биологическое вещество, обладающее лечебными или профилактическими свойствами

Общая фармакология

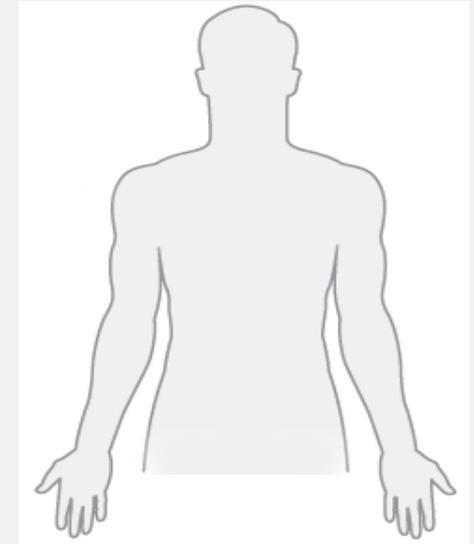
- изучает общие особенности взаимодействия ЛВ с биологическими объектами и системами

Частная фармакология

- изучает частные вопросы взаимодействия ЛВ с определенными системами (нервной, сердечно-сосудистой, эндокринной и т.д.)

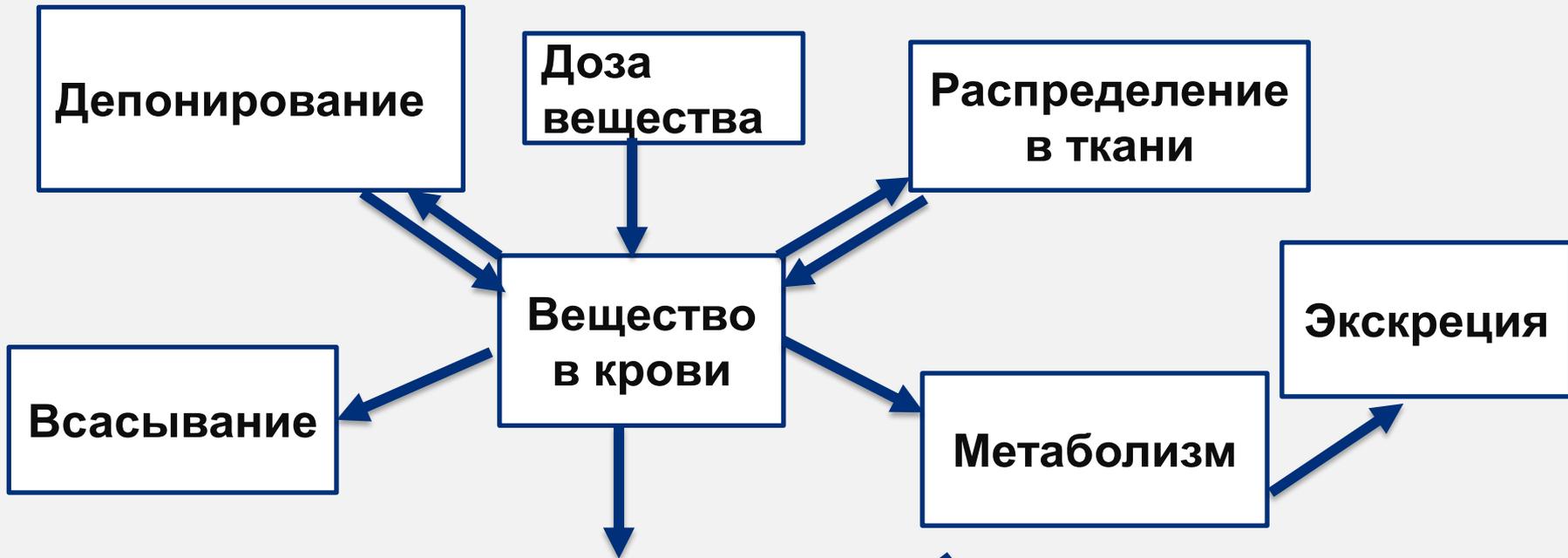


- Изучает воздействие ЛВ на молекулярные мишени и последствия этого взаимодействия для органов, систем и организма в целом
- Отвечает на вопрос «**Что ЛВ делает с организмом?**»

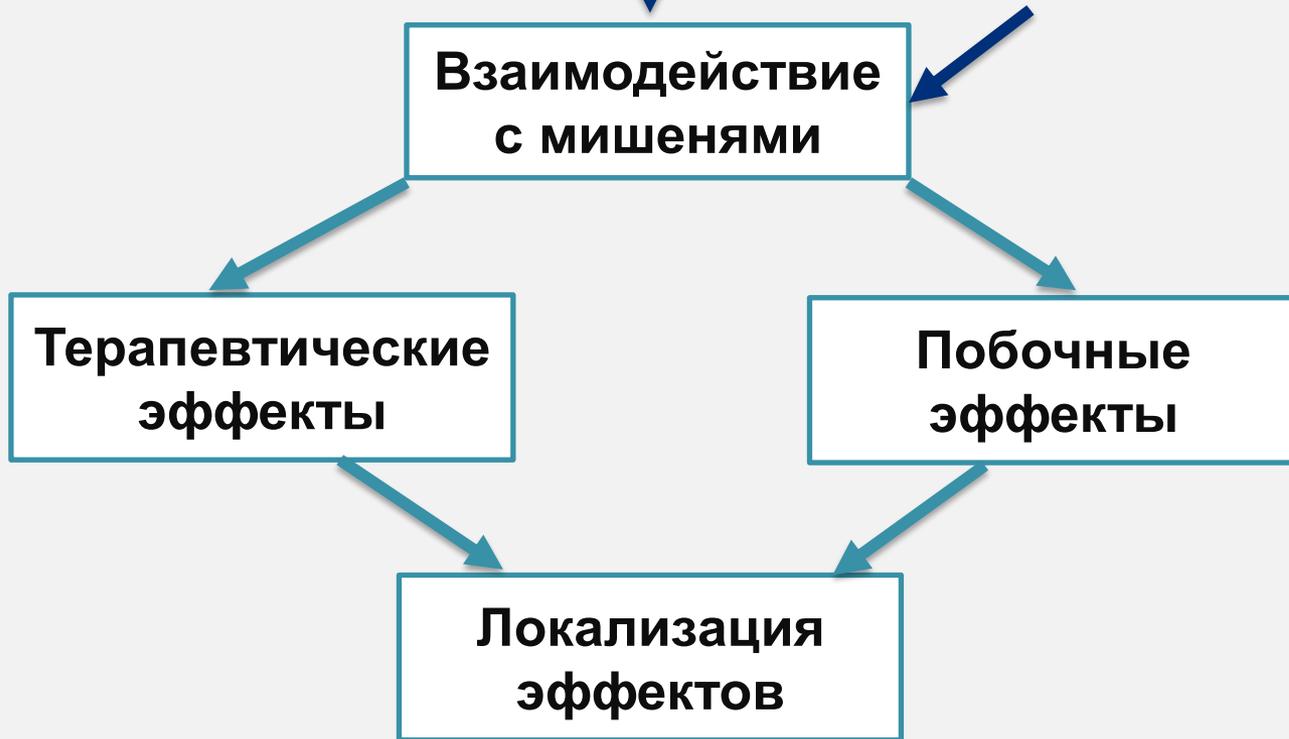


- Изучает движение ЛВ в организме (от введения до выведения)
- Отвечает на вопрос «**Что организм делает с ЛВ?**»

Фармакокинетика



Фармакодинамика



Основные задачи фармакологии

- Разработка новых эффективных и безопасных ЛВ для диагностики, профилактики и лечения заболеваний
- Изучение новых ЛВ (доклинические и клинические исследования)
- Изучение новых свойств уже известных ЛВ (доклинические и клинические исследования)
- Создание рекомендаций по применению ЛС для пациента
- Контроль качества ЛС
- Комплексная оценка безопасности ЛС



Практическая значимость фармакологии

Для лечебной практики

- Выбор препарата, адекватного заболеванию
- Выбор наиболее эффективного препарата в конкретной клинической ситуации
- Выбор препарата с учетом возрастных особенностей больного
- Выбор препарата с учетом наличия других заболеваний и/или особенностей организма
- Выбор оптимального режима дозирования
- Выбор рациональной комбинации нескольких препаратов
- Обеспечение безопасной лекарственной терапии

Для научной деятельности

- Поиск новых мишеней для ЛВ с учетом существующих подходов
- Создание препаратов нового поколения – более эффективных и безопасных
- Создание новых комбинированных средств
- Разработка новых схем лекарственной терапии
- Изыскание путей снижения нежелательного действия конкретных препаратов
- Мониторинг безопасности лекарственной терапии (фармаконадзор)

Источники получения ЛС

Минеральные соединения:

Магния сульфат, натрия сульфат, серебра нитрат и др.

Ткани и органы животных:

Ферментные и гормональные препараты (пепсин, панкреатин, липаза, инсулин и др.)

Растения:

Сердечные гликозиды, морфин, резерпин, глауцин и др.

Микроорганизмы:

антибиотики: (пенициллины, цефалоспорины, макролиды), линекс, энтерол и др.

Химический синтез:

сульфаниламиды, парацетамол, новокаин, кислота вальпроевая, кислота ацетил-салициловая и др.

Лекарственная форма

удобная для практического применения форма, придаваемая ЛС для получения необходимого лечебного или профилактического эффекта

Классификация

В зависимости от метода дозирования:

- Дозированные (порошки, растворы и др.)
- Недозированные (мази, присыпки и др.)

В зависимости от пути введения:

- Энтеральные
- Парентеральные

По агрегатному состоянию:

- Твердые
- Жидкие
- Мягкие
- Газообразные

Лекарственные формы

Жидкие:

Растворы
Настои
Отвары
Экстракты
Эмульсии
Микстуры
Линименты и др.

Твердые:

Таблетки
Драже
Порошки
Гранулы
Капсулы
Лекарственные
пленки и др.

Мягкие:

Мази
Кремы
Суппозитории
Пластыри

Газообразные:

Аэрозоли

Номенклатура ЛС

Химическое название –
название, отражающее состав и структуру ЛВ

Международное непатентованное название (МНН) –
название ЛВ, рекомендованное ВОЗ, принятое для использования во всем мире в учебной и научной литературе с целью удобства идентификации препарата по принадлежности к определенной фармакологической группе

Патентованное коммерческое название
присваивается фармацевтическими фирмами, производящими данный конкретный оригинальный лекарственный препарат и является их коммерческой собственностью (торговой маркой), охраняемой патентом.
Например, ацетилсалициловая кислота (аспирин), диклофенак (вольтарен), ибупрофен (нурофен)

Классификация ЛС

Классификация по алфавиту –
размещение наименований ЛС в алфавитном порядке

Химическая классификация

В основе лежит химическая структура ЛВ

Например, производные имидазола: бендазол, клотримазол, метронидазол; производные фенотиазина: хлорпромазин, этапипразин; производные метилксантина: кофеин, теофиллин, теобромин

Фармакотерапевтическая классификация

В основе лежат заболевания, при которых применяются конкретные ЛС

Например, «Средства для лечения язвенной болезни желудка и двенадцатиперстной кишки», «Средства для лечения бронхиальной астмы» и т.д.

Классификация CAS –

однозначный идентификатор химических субстанций, где определенной химической структуре присвоен регистрационный номер

Например, номер CAS азитромицина 83905-01-5

Фармакологическая классификация

Разряды – блоки, соответствующие системе организма, на которую действует ЛС

Например, «ЛС, действующие на сердечно-сосудистую систему» и т.д.

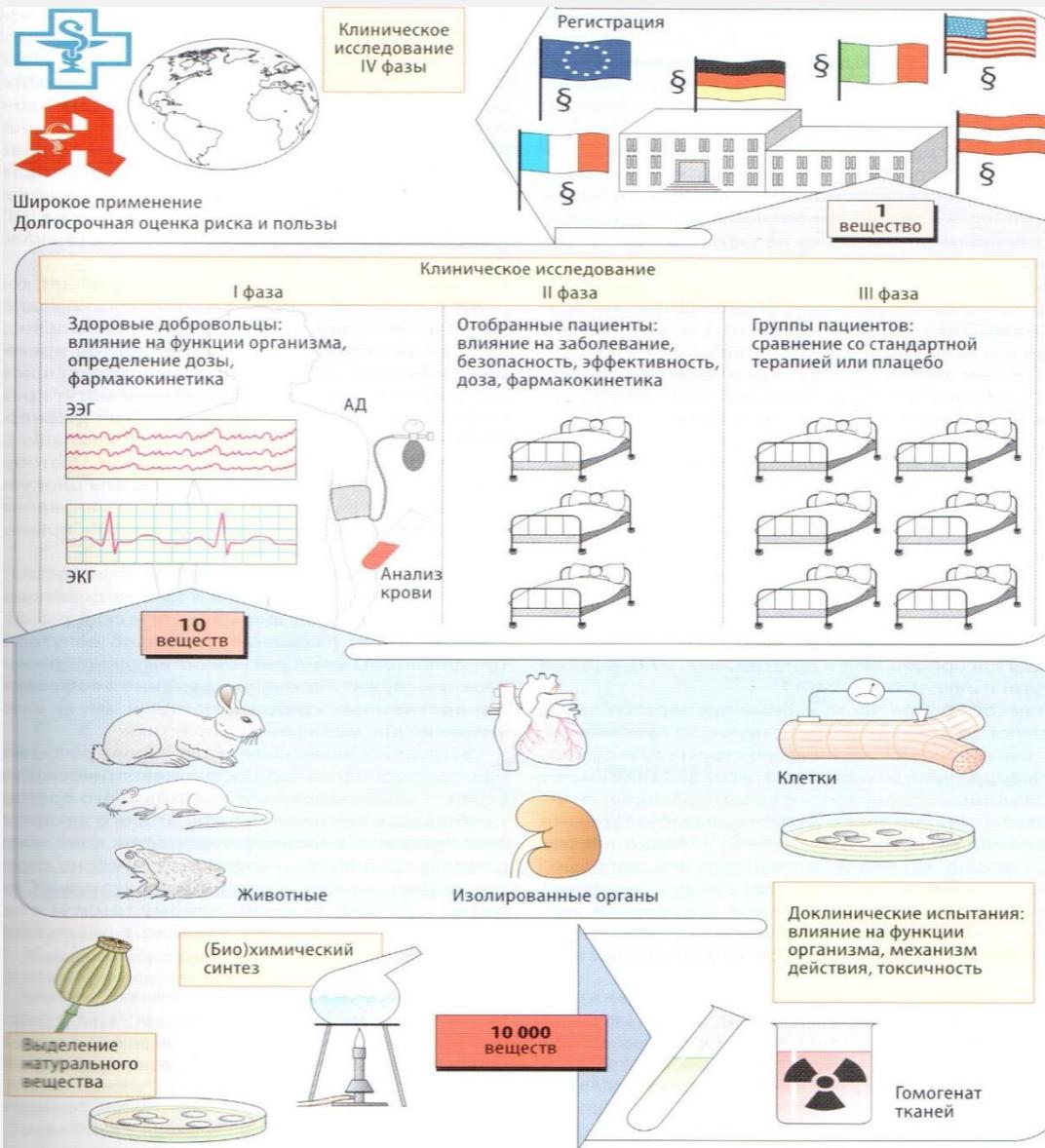
Классы определяют характер фармакологического действия

Например, «Антиаритмические средства», «Кардиотонические средства», «Антигипертензивные (гипотензивные) средства» и др.

Группы

Например, «Антиаритмические средства» делятся на блокаторы натриевых каналов, β -блокаторы, блокаторы кальциевых каналов и др.

Этапы разработки ЛС



Фармаконадзор

Новое показание / способ применения

Постмаркетинговые исследования

Медицинское применение

Регистрация

Клинические испытания

Доклинические испытания

Фармацевтическая разработка

Х. Люлльман, К. Мор, Л. Хайн «Фармакология. Атлас»
Практическая медицина, 2016

Фармацевтическая разработка

Фармакологический скрининг – эмпирическое изучение с помощью различных методик и моделей на лабораторных животных разных видов фармакологической активности веществ, полученных в результате химического синтеза

Модификация химической структуры известных ЛВ или природных соединений
(тиазидные диуретики, фторхинолоны, прокаин и тетракаин)

Целенаправленный синтез – поиск веществ с заранее заданными фармакологическими свойствами (блокаторы H_2 -гистаминовых рецепторов)

Молекулярное моделирование (трамадол, фенигам, пантогам и др.)

Использование пролекарств (кодеин, азатиоприн, бромгексин)

Синтез антиметаболитов (метотрексат, меркаптопурин)

Доклинические исследования

- Изучение специфической активности ЛВ (ED_{50})
- Изучение острой и хронической токсичности (LD_{50}), влияние на репродуктивную функцию, эмбриотоксичность, фетотоксичность, тератогенное, мутагенное, канцерогенное действие
- Изучение фармакодинамики (механизма действия ЛВ)
- Изучение фармакокинетических показателей, создание лекарственной формы



- **Доклинические испытания**
- Краткосрочные (длительность 1-1,5 лет)
- Долгосрочные (длительность 2-7 лет)
- Проводятся в соответствии с правилами лабораторной практики GLP

Клинические исследования

- научные исследования с участием людей, которые проводятся с целью оценки эффективности и безопасности нового лекарственного препарата или расширения показаний к применению уже известного ЛС



- Талидомидовая трагедия (1952-62 гг.) – рождение более 10000 детей с врожденными дефектами трубчатых костей (фокомелией)

Фазы клинических исследований ЛС

I фаза. Проводится на здоровых добровольцах (4-24 человека)

Результат: установление безопасности лекарственных препаратов для здоровых добровольцев, предварительные данные по фармакодинамике и фармакокинетике у человека

II фаза. Плацебо-рандомизированные исследования

Проводятся на 100-200 больных

Результат: оценка эффективности ЛВ у больных с профильным заболеванием
Выявление отрицательных побочных явлений, подбор оптимальных дозировок и курса лечения

III фаза. Рандомизированные исследования

Проводятся на большой группе больных (до нескольких тысяч) в сравнении с известными препаратами

Результат: получение дополнительных сведений по эффективности и безопасности различных лекарственных форм

IV фаза. Пострегистрационные клинические исследования.

Фармакоэпидемиологические и фармакоэкономические исследования

Результат: оценка сравнительной эффективности и безопасности препарата, выявление отдаленных результатов лечения

Виды клинических исследований ЛС

Проспективное исследование – проводится в течение длительного времени

Пилотное исследование – получение предварительных данных, важных для планирования дальнейших этапов исследования

Плацебо-контролируемое исследование – сравнительное исследование, в котором активность нового препарата сравнивается с плацебо

Рандомизированное исследование – исследование, в котором пациенты распределяются по группам случайным образом и имеют одинаковую возможность получить исследуемый или контрольный препарат (препарат сравнения или плацебо)

Двойное слепое исследование – исследование, при котором ни врач, ни пациент не знают в какую группу попал пациент при рандомизации

Многоцентровое исследование – исследование, выполняемое в нескольких учреждениях

ФАРМАКОКИНЕТИКА

- (греч. *pharmakon* – лекарство, *kineo* – двигать) – это основной раздел фармакологии, изучающий динамику процессов адсорбции, распределения, депонирования, метаболизма и элиминации ЛВ в организме

Основные фармакокинетические процессы

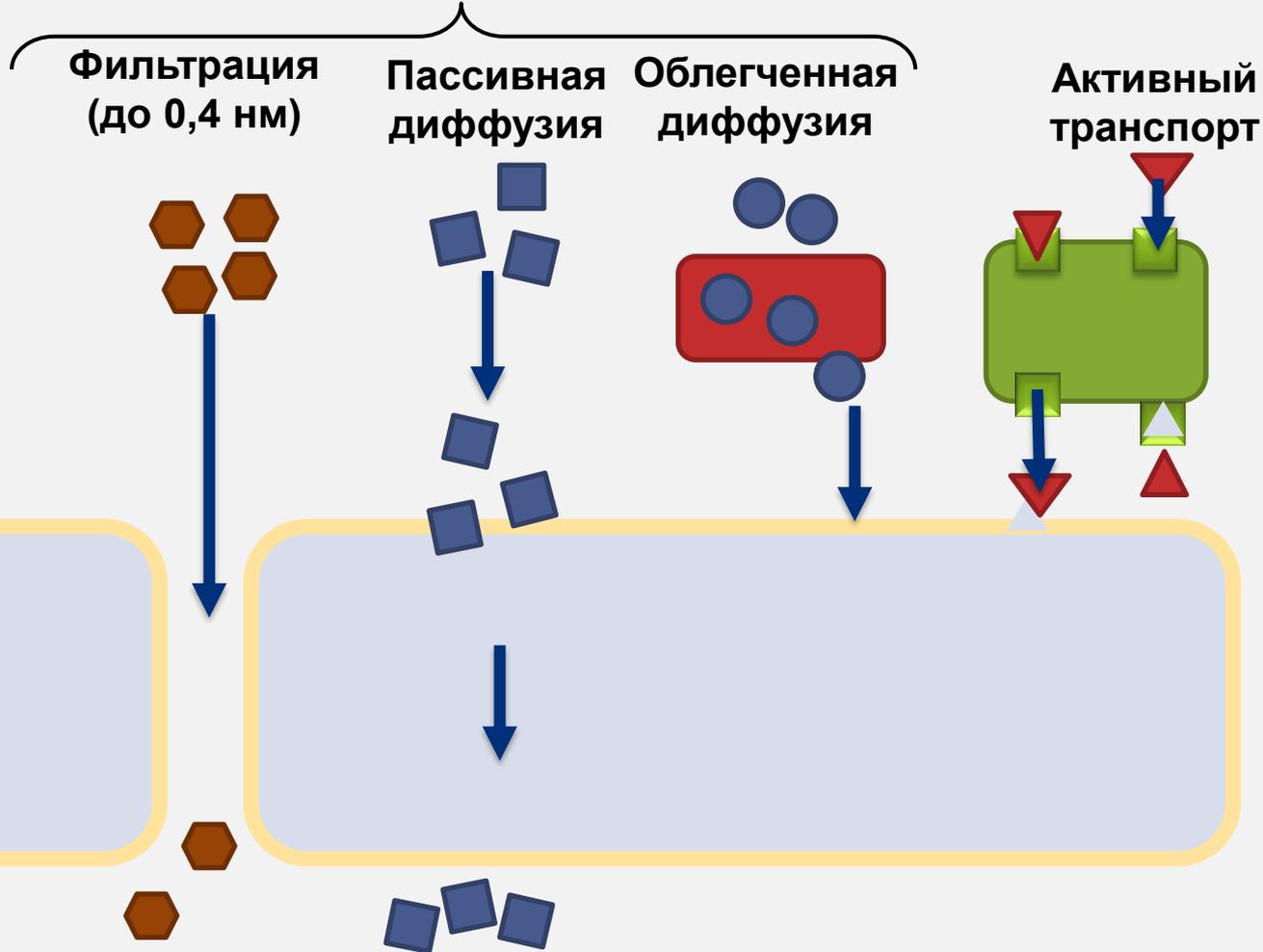
- Всасывание (абсорбция)
- Транспорт и распределение
- Депонирование
- Биотрансформация (метаболизм)
- Выведение (экскреция)

Всасывание

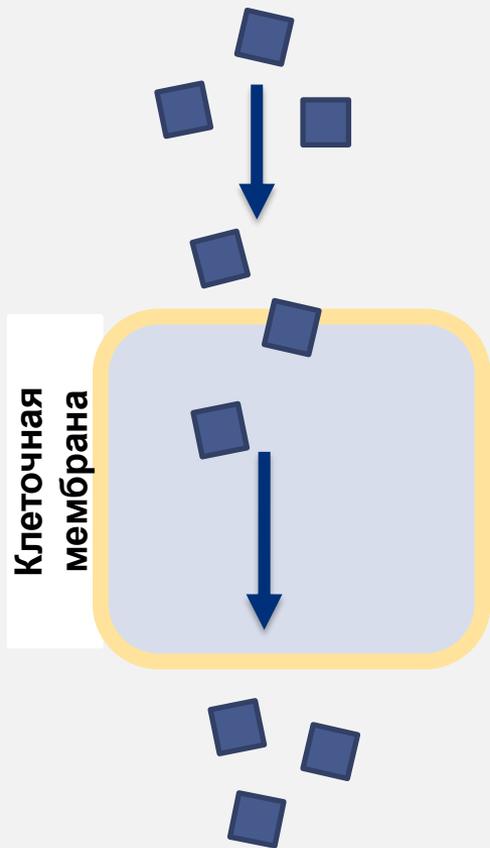
- **Всасывание** (абсорбция – от лат. *absorbeo* – всасываю) – процесс, в результате которого ЛВ поступает с места введения в кровь и/или лимфатическую систему.
- **Механизмы абсорбции можно разделить на 2 большие группы:**
 - пассивный транспорт, осуществляемый из области высокой концентрации вещества в зону с меньшим его содержанием, без затраты энергии
 - активный транспорт, осуществляемый из зоны низкой концентрации вещества в область высокой концентрации, с затратой метаболической энергии.
- Абсорбция зависит от растворимости, размера частиц ЛВ, его химической формы и других физико-химических свойств

Транспорт веществ через мембрану

Пассивный транспорт



Пассивная диффузия

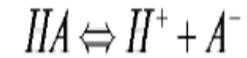


- Осуществляется в обе стороны в зависимости от парциального давления вещества
- **Скорость диффузии зависит от степени проницаемости слоев мембраны** для конкретного вещества
- **Проницаемость зависит от:**
 - размеров молекулы
 - гидрофильности или гидрофобности молекулы
 - особенностей структурных элементов мембраны
- **Пассивно проникают:**
 - липофильные неполярные вещества
 - некоторые низкомолекулярные вещества, в т.ч. растворенные газы: кислород, азот, углекислый газ
 - неионизированные (незаряженные) молекулы
- Является основным механизмом всасывания ЛВ в пищеварительном тракте

Степень ионизации

- определяется:
 - значениями pH среды
 - константой ионизации (K_a) веществ
 - физико-химическими свойствами ЛВ

Ионизация слабых кислот:



щелочная среда

Ионизация слабых оснований:

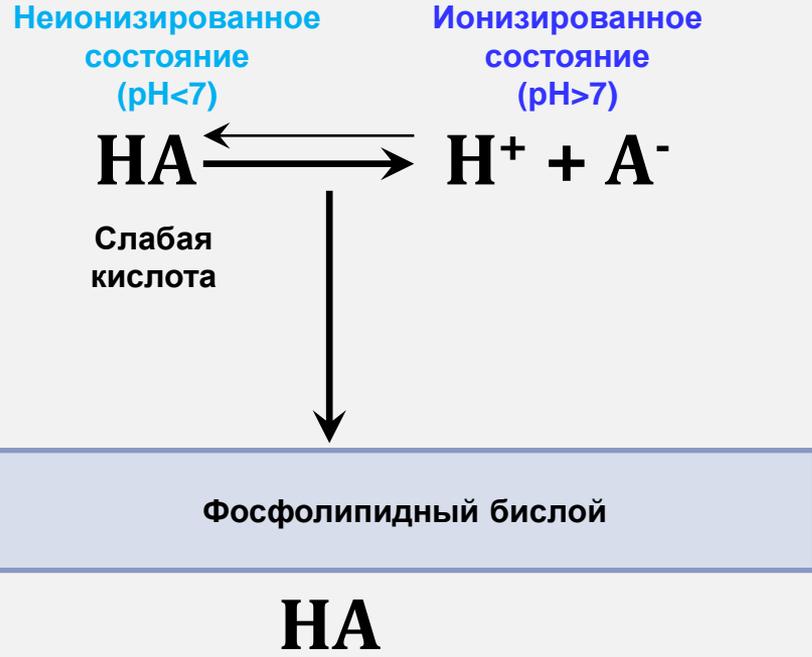


кислая среда

- **Константа ионизации** (pK_a) характеризует способность вещества к ионизации при определенном значении pH среды (численно равна показателю pH, при котором диссоциирует 50% молекул данного вещества)

Влияние pH на всасывание ЛВ в ЖКТ

- Всасывание ЛВ после перорального приема зависит от pH среды
- Большинство ЛВ у взрослых всасывается в тонком кишечнике, однако вещества кислого характера, такие как барбитураты, ацетилсалициловая кислота, сульфаниламиды и ряд других, начинают всасываться уже в желудке, где имеется кислая среда
- При всасывании веществ в пищеварительном тракте действует правило «**кислое всасывается в кислой среде, щелочное в щелочной среде**»



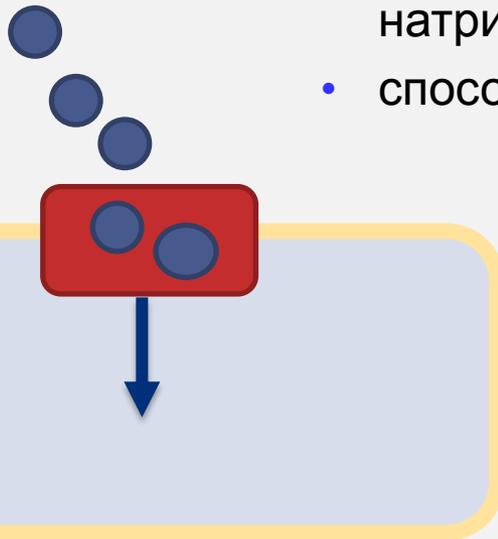
При кислых значениях pH вещества кислотного характера неионизированны и свободно растворяются в липидах мембраны, проникая в клетку путем пассивной диффузии

pH желудочного сока у детей

- 1 месяц – 5,8
- 3-7 мес – 5,0
- 8-9 мес – 4,5
- 1 год – 3,8
- 3 года – 1,5-2,5

Облегченная диффузия

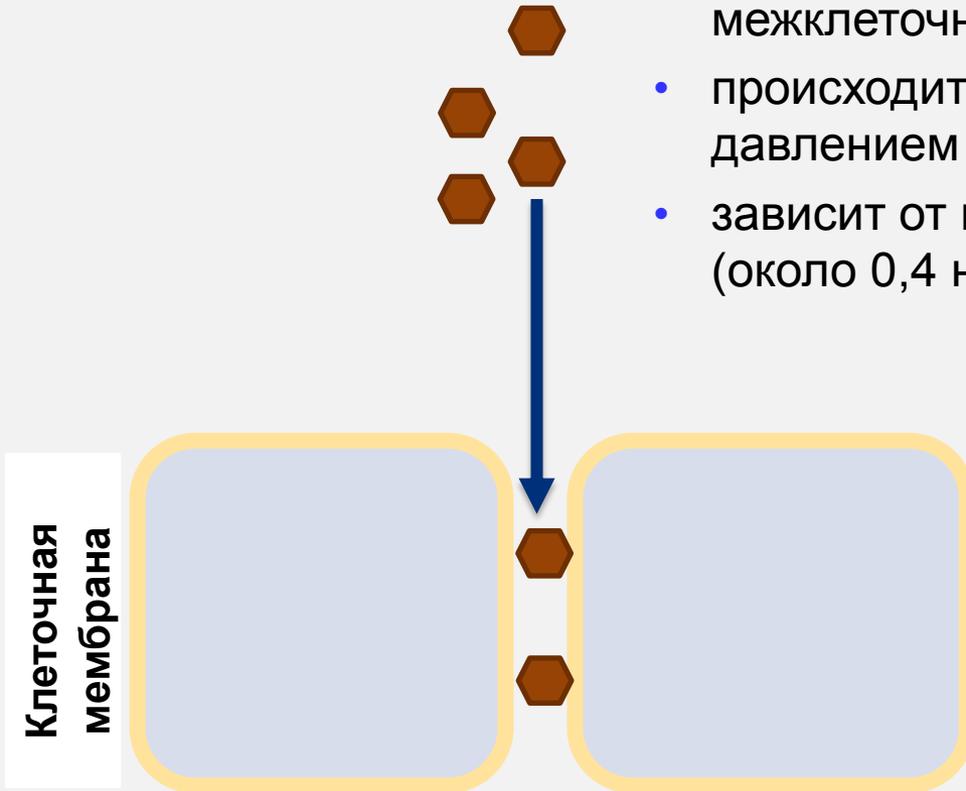
- перенос веществ через мембраны с помощью транспортных систем (высокоспециализированных белков-переносчиков транслоказ)
- специфичность по отношению к определенным веществам
- большая скорость, чем при пассивной диффузии
- насыщаемость
- возможность гормональной регуляции
- тесная связь с активным транспортом – обычно осуществляются через одни и те же каналы (калиевые, натриевые и катионные)
- способствует поступлению гидрофильных веществ



Клеточная
мембрана

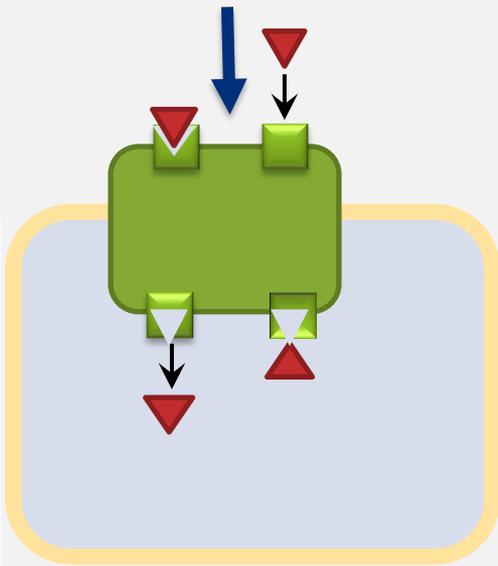
Фильтрация

- проникновение небольших полярных гидрофильных молекул (мочевина, глицерин) через водные поры (аквапорины) в мембране клеток и через межклеточные промежутки
- происходит под гидростатическим или осмотическим давлением
- зависит от величины межклеточных промежутков (около 0,4 нм)



Активный транспорт

Клеточная
мембрана



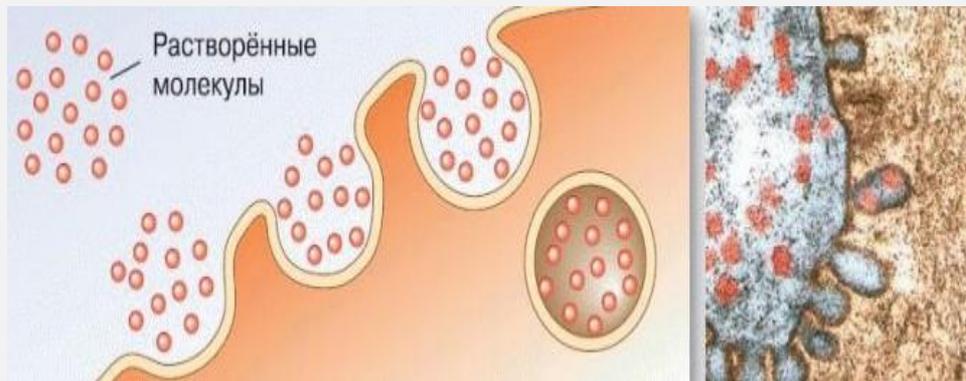
- осуществляется с помощью специальных транспортных систем
- проникают гидрофильные полярные вещества, некоторые неорганические ионы, сахара, аминокислоты, железо, витамины
- **специфичность** (транспортные белки избирательно связывают и переносят через мембрану только определенные вещества)
- **насыщаемость** (при связывании всех белков-переносчиков количество вещества, переносимого через мембрану, не увеличивается)
- часто сопряжен с транспортом двух веществ в противоположных направлениях (калий и натрий, хлор и гидрокарбонат)
- **происходит из области низкой концентрации вещества в область высокой концентрации за счет распада АТФ**
- угнетается метаболическими ядами

Активный транспорт

- **калий-натриевый насос**
- **натрий-зависимый кальциевый насос** (выводит ионы кальция из клетки в обмен на ионы натрия, перемещающиеся внутрь клетки)
- **кальциевый насос** – в мембранах гладкой ЭПС, осуществляет всасывание кальция из гиалоплазмы в цистерны ЭПС
- **натрий-зависимый глюкозный насос** – транспорт глюкозы внутрь клетки за счет энергии, получаемой при поступлении в клетку ионов натрия (симпорт – однонаправленное движение веществ)

Пиноцитоз

- (от греч. *pinō* – пью) – захват клеточной поверхностью жидкости с содержащимися в ней веществами
- Крупные молекулы или агрегаты молекул с молекулярной массой свыше 100 Да могут проникнуть в клетку только с помощью этого механизма
- Транспортируются жирные кислоты, фрагменты белков, витамин В₁₂



В.Б. Захаров, С.Г. Мамонтов, Н.И. Сонин, Е.Т. Захарова. Биология.
Общая биология. – Дрофа, 2013

Факторы, влияющие на всасывание

- Возраст
- Пол
- Беременность
- Заболевания органов ЖКТ
- Циркадные и сезонные ритмы
- Индивидуальные особенности организма
- Пути введения ЛВ

Основные пути введения

- **Энтеральный** (через ЖКТ)

- Пероральный (внутрь, per os)
- Сублингвальный
- Трансбуккальный
- Ректальный (per rectum)
- Дуоденальный

Выбор пути введения ЛВ в организм зависит от:

гидрофильности / гидрофобности ЛВ

- **Парентеральный** (минуя ЖКТ)

- Внутримышечный (в/м)
- Внутривенный (в/в)
- Подкожный (п/к)
- Трансдермальный и др.

локализации патологического процесса

степени тяжести заболевания

показаний к применению лекарственного препарата

- **Смешанный**

- Ингаляционный

- Путь введения ЛВ в организм определяет степень выраженности, скорость развития и продолжительность терапевтического эффекта

Пероральный путь введения

Преимущества:

- простой, удобный, естественный и безопасный для больного путь введения
- не требует стерильности препаратов и специально обученного персонала

Недостатки:

- степень всасывания зависит от липофильности ЛВ
- внутрь можно вводить только те вещества, которые не разрушаются в ЖКТ
- влияние компонентов пищи на всасывание ЛВ
- сами ЛВ могут оказывать влияние на процесс пищеварения и всасывание пищевых веществ, в том числе на усвоение витаминов
- невозможность применения лекарств, плохо проникающих через слизистую ЖКТ (стрептомицин, неомицин, полимиксины, гликозиды строфанта, ландыша)
- медленное наступление эффекта
- зависимость всасывания ЛВ от состояния слизистой и моторики кишечника
- зависимость от pH среды и состава содержимого кишечника
- невозможность использования при рвоте, потере сознания, коме и др. состояниях
- нельзя применять для оказания мер скорой помощи
- низкая биодоступность

Биодоступность

- часть введенной дозы ЛВ, которая в неизмененном виде достигла системного кровотока. Биодоступность обычно выражают в процентах

Причины снижения биодоступности:

- разрушение под влиянием HCl и/или пищеварительных ферментов ЖКТ
- недостаточное всасывание в кишечнике (например, гидрофильные полярные соединения)
- неполное высвобождение из таблетированных лекарственных форм
- метаболизм в стенке кишечника
- эффект «первого прохождения через печень»

Пероральный путь введения у детей

- Небольшое количество желез в ЖКТ
- Слабая активность ферментов
- Медленная перистальтика кишечника
- Незрелые механизмы активного транспорта
- Слабощелочная среда в желудке



Всасывание ЛВ из ЖКТ более медленное, чем в старшем возрасте



Трансбуккальный и сублингвальный пути введения

Преимущества:

- всасываются липофильные неполярные ЛВ
- просты и удобны для больного пути введения
- ЛВ не подвергаются воздействию HCl
- ЛВ попадают в общий кровоток, отсутствует эффект «первого прохождения через печень»
- быстрое развитие эффекта

Недостатки:

- невозможность применения лекарств с неприятным вкусом и с раздражающим слизистую оболочку рта действием.

Ректальное введение

- Используется, когда **невозможен пероральный путь введения** (например, при рвоте) или **ЛВ обладает неприятным вкусом и запахом и разрушается в желудке и верхних отделах кишечника**
- Ректально ЛС назначаются в форме **суппозиториев** или в **лекарственных клизмах** объемом 50-100 мл

Преимущества:

- часто используется в педиатрической практике
- эффект развивается через 5-15 мин
- простота, безболезненность
- относительно низкий уровень аллергических реакций
- ЛВ не подвергается воздействию соков пищеварительного тракта
- не раздражает слизистую желудка
- ЛВ минует печень (около 50%)
- можно использовать при рвоте, в бессознательном состоянии

Недостатки:

- не применяется для введения ЛВ белковой, полисахаридной, липидной структуры, т.к. не всасываются из тонкой кишки
- неудобство, негигиеничность
- индивидуальные различия в скорости и полноте всасывания
- ЛВ может раздражать слизистую оболочку тонкой кишки

Внутривенное введение

Преимущества:

- вводят водные растворы ЛВ
- ЛВ сразу попадают в системный кровоток
- биодоступность 100%
- максимальная скорость наступления эффекта
- эффективно для оказания неотложной помощи

Недостатки:

- относительная сложность процедуры
- необходимость стерильности
- нельзя вводить масляные растворы, суспензии, водных растворов с пузырьками газа
- введение в вену средств с раздражающим действием может привести к развитию тромба
- возможно образование гематом, развитие флебитов и тромбофлебитов

Подкожное (трансдермальное) введение

Преимущества:

- вводят липофильные и гидрофильные ЛВ
- более высокая скорость поступления ЛВ в системный кровоток по сравнению с пероральным (10–15 мин)
- можно использовать ЛС белковой и пептидной природы
- возможно создание депо препарата, обеспечивающее длительное лечебное воздействие («Эспераль» — для лечения алкоголизма)

Недостатки:

- болезненность инъекции
- необходимость стерильности
- возможность внесения инфекции
- нельзя вводить вещества, обладающие раздражающим действием
- невозможность использовать при шоковых состояниях, так как нарушено периферическое кровообращение

Внутримышечное введение

- ЛВ обычно вводят в верхненаружную область большой ягодичной мышцы (объемна, что важно при многократных инъекциях), возможно введение в дельтовидную, трапециевидную и четырехглавую мышцы

Преимущества:

- вводят липофильные и гидрофильные ЛВ
- ЛВ быстрее попадает в общий кровоток, чем при подкожном пути введения, так как мышцы кровоснабжаются лучше, чем подкожная клетчатка
- возможность применения ЛС с умеренным раздражающим действием

Недостатки:

- большая опасность повреждения нервных стволов и крупных сосудов
- необходимость стерильности

Внутриартериальное введение

- Введение ЛВ в артерию, кровоснабжающую определенный орган, дает возможность создать в нем высокую концентрацию действующего вещества
- Вводят рентгеноконтрастные и противоопухолевые препараты, антибиотики
- Используется редко
- Сложная техника, возможность тромбоза и некроза

Интрастернальное введение

- используют при невозможности внутривенного введения, например, у детей, лиц старческого возраста

Введение под оболочки мозга

- ЛВ можно вводить субарахноидально или субдурально
- Вводят местные анестетики (спинномозговая анестезия)
- При химиотерапии менингита вводят препараты, плохо проникающие через гематоэнцефалический барьер (ГЭБ)

Ингаляционное введение

- вводят газообразные вещества, пары легко испаряющихся жидкостей, аэрозоли и воздушные взвеси мелкодисперсных твердых веществ

Преимущества:

- быстрое развитие эффекта
- возможность точного дозирования
- отсутствие пресистемной элиминации

Недостатки:

- необходимость использования сложных технических устройств (наркозные аппараты)
- пожароопасность (кислород)

Интраназальное введение

- всасывание происходит со слизистой оболочки полости носа
- вещества вводят в полость носа в виде капель или специальных интраназальных спреев
- ЛВ можно вводить также в **полость плевры** (противотуберкулезные средства)
- в **полость суставной сумки** (введение гидрокортизона при ревматоидном артрите)
- в **тело и в просвет органа** (например, введение окситоцина в шейку и тело матки для остановки послеродовых кровотечений)
- **субконъюнктивально**

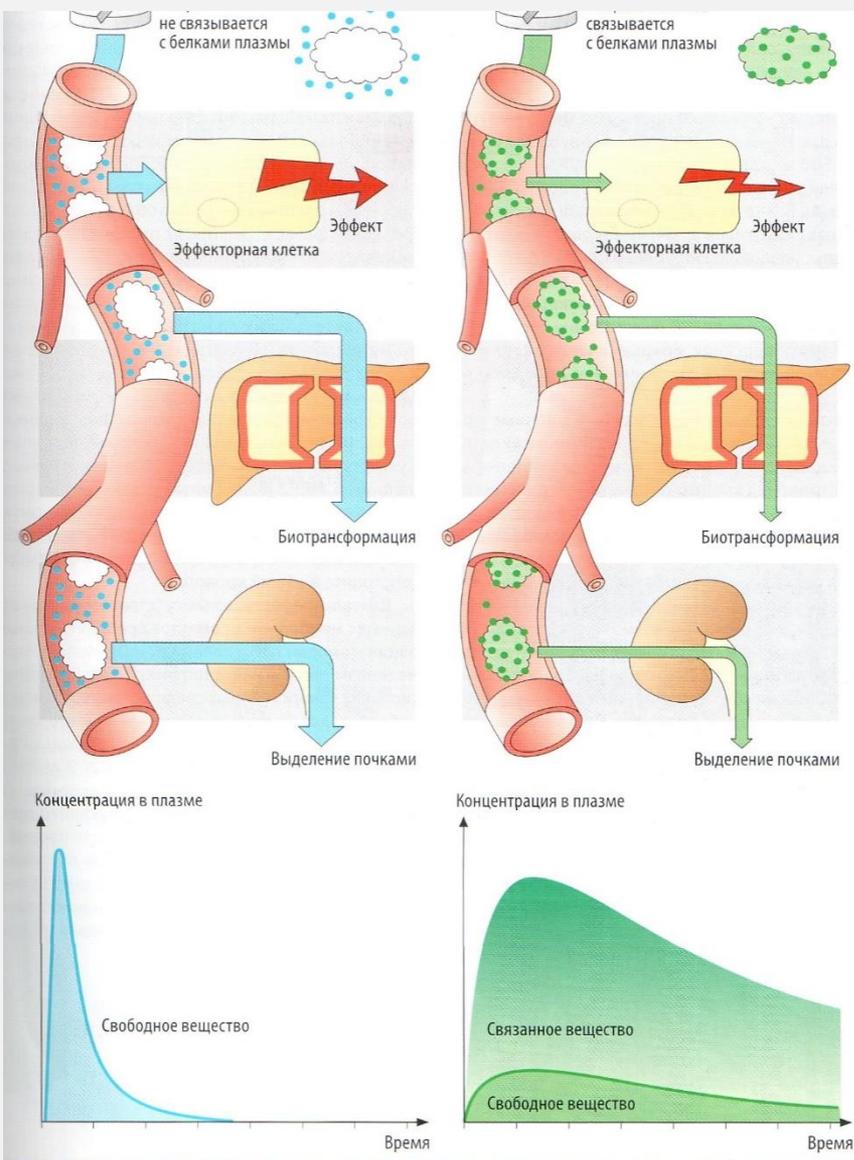
Распределение ЛВ

- переход препарата из крови во внесосудистое пространство (внеклеточную и внутриклеточную жидкости, ткани)



$$\text{Степень связывания} = \frac{\text{Фракция связанного ЛВ}}{\text{Общее количество ЛВ в крови}} \cdot 100\%$$

Депонирование ЛВ



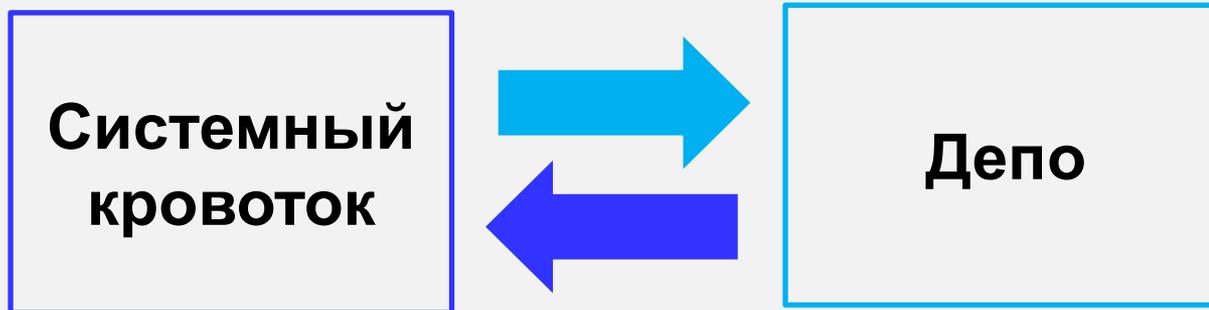
- Обратимое связывание ЛВ с белками
 $\text{ЛВ} + \text{белок} \rightleftharpoons \text{комплекс ЛВ-белок}$
- ЛВ частично могут задерживаться и накапливаться в различных тканях, что приводит к:
продолгованию действия
развитию побочных эффектов
- **Связанное с белками ЛВ:**
 - не проявляет фармакологической активности
 - не проникает в органы и ткани
 - не фильтруется в почечных канальцах

Депонирование ЛВ

- Липофильные (жирорастворимые) вещества могут депонироваться в жировой ткани (антидепрессанты, снотворные, средства для наркоза и др.)
- Антибиотики тетрациклинового ряда депонируются в костной ткани, поэтому их применение у детей не рекомендуется
- Вещества с высоким показателем степени связывания могут депонироваться в крови, в комплексе с белками плазмы

У детей степень связывания с белками в целом ниже, чем у взрослых, что ведет к более высокой концентрации свободного ЛВ в крови

- низкое содержание общего белка и альбумина в плазме
- присутствие в плазме фетального альбумина, обладающего низким сродством к слабокислым ЛВ
- активация липолиза, образование СЖК, препятствующих связыванию ЛВ с белком
- увеличение эндогенных соединений, способных вытеснить ЛВ из мест связывания



Распределение ЛВ в организме

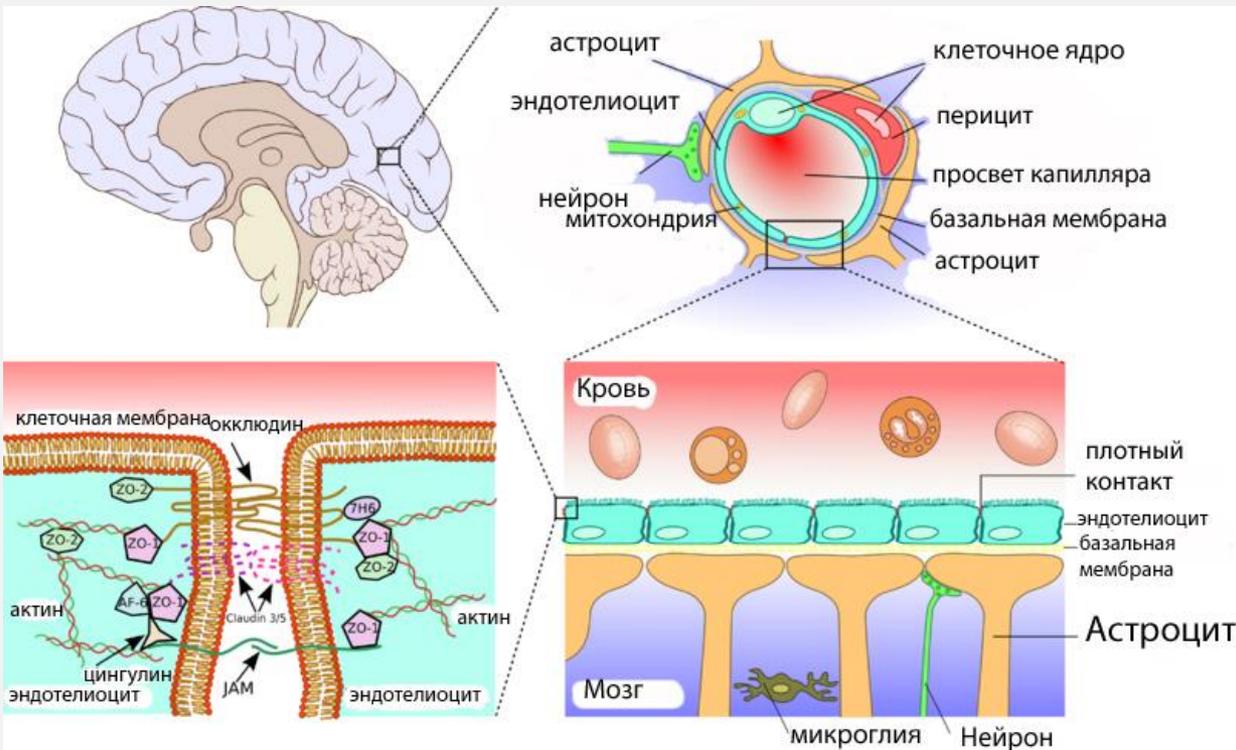
Зависит от:

- гидрофильности или липофильности ЛВ
- степени связывания с белками плазмы крови
- интенсивности регионарного кровотока
- сродства к тем или иным органам и тканям (например, тетрациклины накапливаются в костной ткани, липофильные вещества создают высокие концентрации в жировой ткани, препараты йода накапливаются в щитовидной железе)

- Распределение ЛВ в организме может быть **ограничено** за счет наличия **гистогематических барьеров**: гематоэнцефалический (ГЭБ), гематоплацентарный, гематоофтальмический, гематолимфатический, гематолабиринтный и т.д.
- Вещества могут пройти через барьеры либо с помощью специфических транспортных систем, либо путем пассивной диффузии в липидной фазе
- Через барьеры проходят **неполярные липофильные ЛВ**

Гематоэнцефалический барьер (ГЭБ)

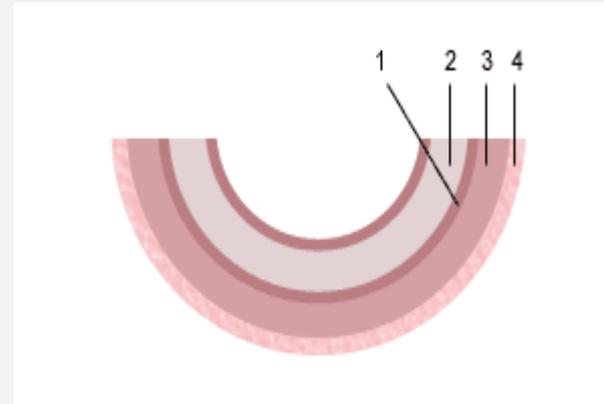
- Состоит из мембран эндотелия сосудов головного мозга и глиальных нервных клеток
- Отделяет ткань мозга и спинномозговую жидкость от крови
- Основная функция – поддержание гомеостаза мозга
- Эндотелий кровеносных капилляров прилегает плотно, поэтому параклеточный транспорт гидрофильных молекул невозможен



- В ЦНС способны проникать только липофильные неполярные вещества путем пассивной диффузии
- Гидрофильные и полярные вещества проникают путем активного транспорта
- При некоторых патологических состояниях проницаемость ГЭБ повышается

Плацентарный барьер

- Барьер между кровью матери и плода
- Состоит из эндотелия сосудов плода, соединительной ткани сосудов, стромы ворсин, эпителия ворсин и фибриноида
- Обладает избирательной проницаемостью в двух направлениях
- Проникают липофильные, неионизированные соединения с низкой молекулярной массой



- 1 – эндотелий капилляров терминальных ворсин
- 2 – капилляр ворсины
- 3 – строма ворсины
- 4 – эпителиальный покров ворсин

<https://www.medison.ru/si/art250.htm>

Биотрансформация

изменение химической структуры и физико-химических свойств ЛВ под действием ферментов организма

Виды биотрансформации:

- несинтетические реакции (метаболическая трансформация) – окисление, восстановление, гидролиз
- синтетические реакции – конъюгация полярных групп препарата с эндогенными веществами (вода, сульфаты, ацетат, глицин и т.д.)

Метаболиты:

- гидрофильные полярные соединения, которые быстро выводятся почками
- менее активны, менее токсичны, иногда более токсичны
- в некоторых случаях более активны (пролекарства)

Конъюгаты:

- менее активны и менее токсичны, чем исходные ЛВ

Скорость биотрансформации

Факторы, влияющие на скорость биотрансформации:

- пол
- возраст
- расовая принадлежность больного
- состояние организма
- питание
- состояние нервной системы
- одновременный прием других ЛС

индукторы микросомальных ферментов: фенобарбитал, рифампицин, карбамазепин, гризеофульвин

ингибиторы микросомальных ферментов: циметидин, хлорамфеникол, кетоконазол, этанол

- вид фармакологического средства
- генетические особенности

Выведение (экскреция) ЛВ

Выведение ЛВ из организма может происходить следующими путями:

- с мочой
- с жёлчью
- через кишечник
- со слюной
- через лёгкие
- с потом
- с грудным молоком

Выведение (экскреция) ЛВ

ЛВ могут выводиться из организма в неизмененном виде или в результате биотрансформации

- Препараты, слабо растворимые в липидах, выделяются преимущественно почками в неизмененном виде
- Липофильные препараты выводятся из организма после биологической трансформации и превращения их в гидрофильные соединения. Липофильные препараты в почках подвергаются обратному всасыванию

ЛВ, которые выводятся почками, могут подвергаться процессу реабсорбции по механизму пассивной диффузии, поэтому рН мочи играет важную роль для выведения/задержки ЛВ в организме.

Вещества кислого характера легче выводятся при щелочных значениях рН, а вещества основного характера – при кислых

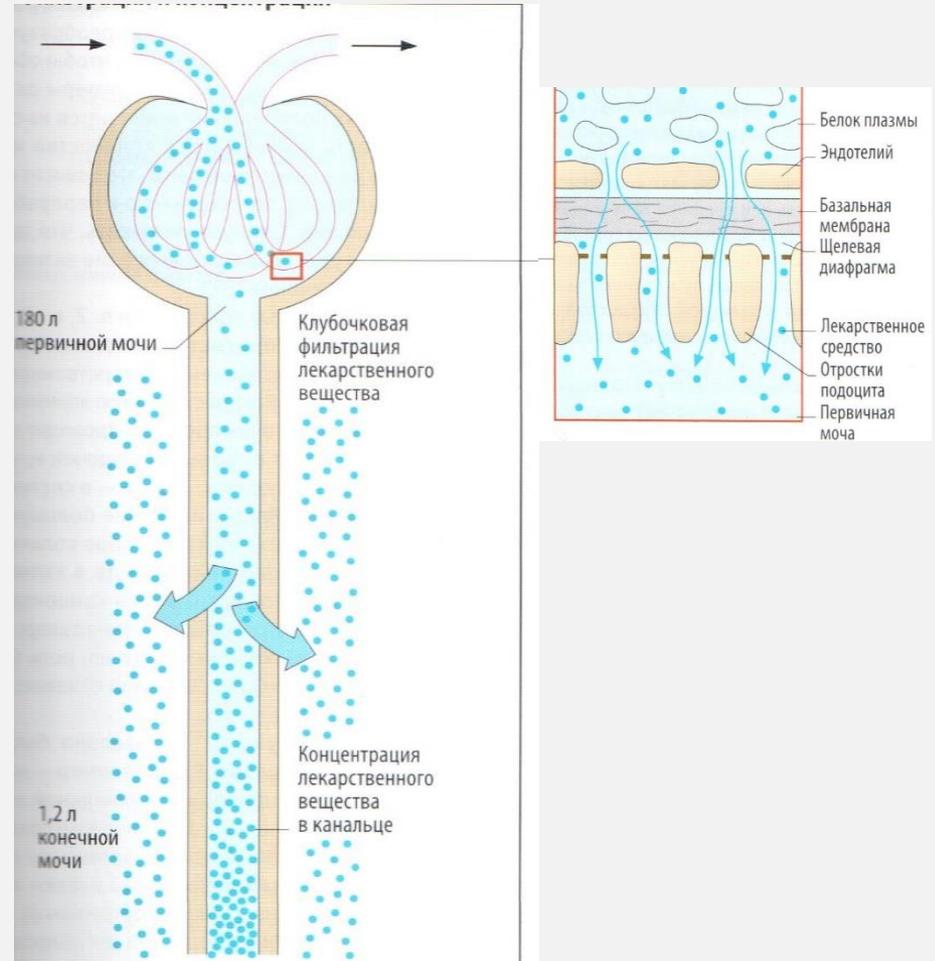
Почечная экскреция:

- клубочковая фильтрация
- проксимальная секреция
- канальцевая реабсорбция

Почечная экскреция

• Клубочковая фильтрация

- пассивный транспорт
- протекает через специальные поры (фенестры)
- подвергаются ЛВ с молекулярной массой не более 5.000-10.000 Да

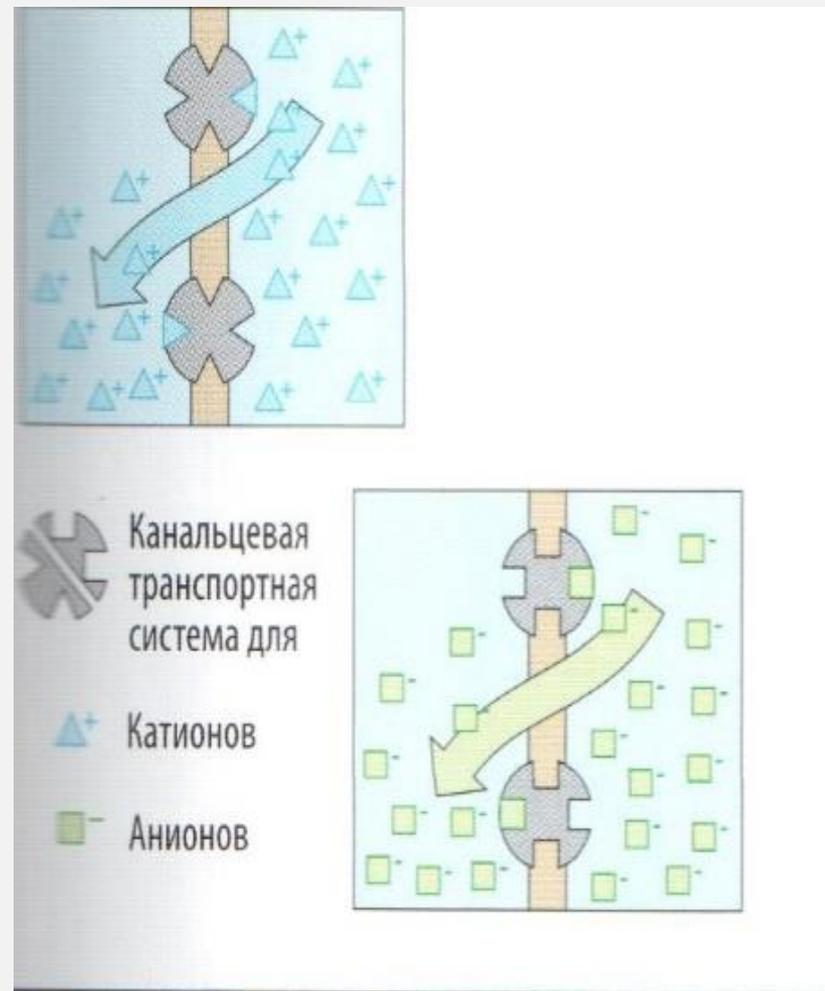


Х. Люльман, К. Мор, Л. Хайн «Фармакология. Атлас»
Практическая медицина, 2016

Почечная экскреция

- **Проксимальная секреция**

- выделяется большая часть веществ, экскретируемых почками
- осуществляется с помощью специальных транспортных систем против градиента концентрации
- требует затраты энергии
- имеется 2 типа белков-переносчиков: транспортеры слабых кислот (пенициллины, салицилаты, сульфаниламиды, тиазидные диуретики, фуросемид и др.) и транспортеры слабых оснований (морфин, хинин, дофамин, серотонин, амилорид и ряд других веществ)
- выделение лекарств путем секреции не зависит ни от заряда молекулы, ни от ее размера или связи с белками плазмы

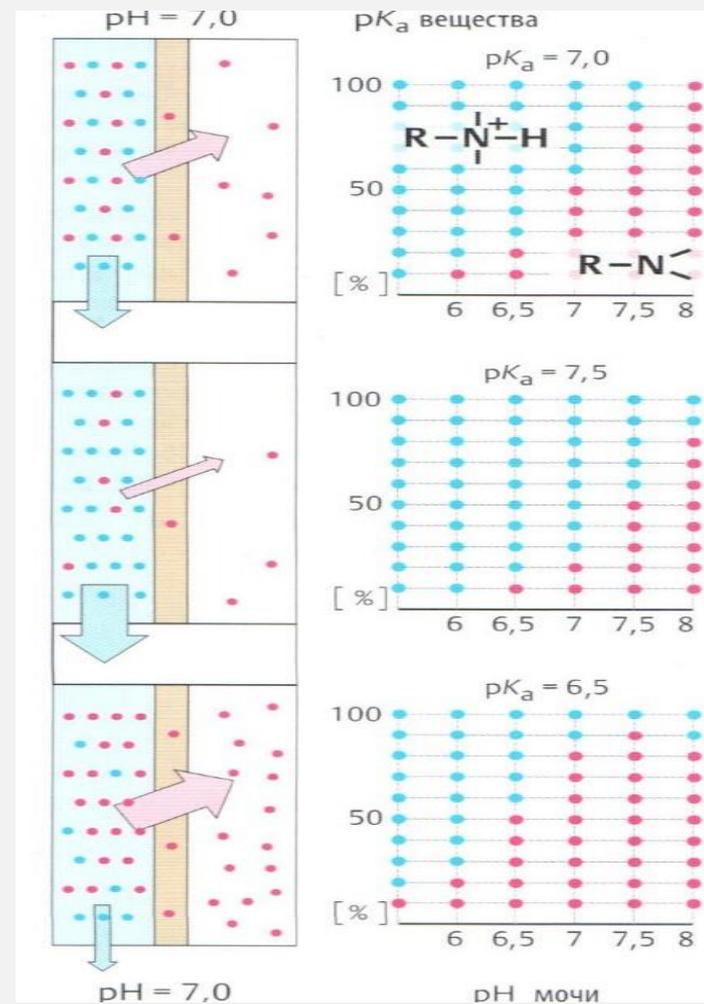


Х. Люльман, К. Мор, Л. Хайн «Фармакология. Атлас»
Практическая медицина, 2016

Почечная экскреция

• Канальцевая реабсорбция

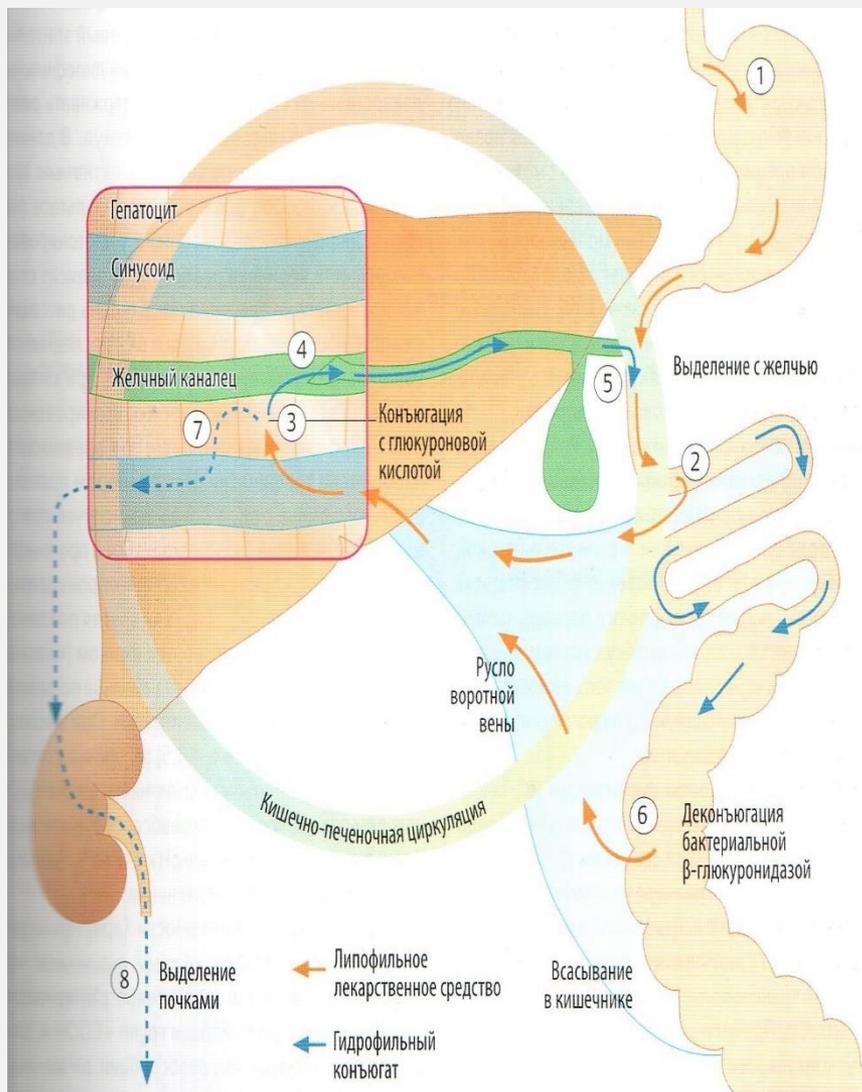
- пассивная диффузия по градиенту концентрации
- реабсорбируются липофильные неполярные соединения
- гидрофильные полярные вещества (в том числе ионизированные соединения) практически не реабсорбируются и выводятся из организма



Х. Люльман, К. Мор, Л. Хайн «Фармакология. Атлас» Практическая медицина, 2016

- Выведение почками слабых кислот и слабых оснований прямо пропорционально степени их ионизации и, следовательно, в значительной степени **зависит от рН мочи**
- **Кислая реакция мочи способствует экскреции слабых оснований** (например, алкалоидов никотина, атропина, хинина) и затрудняет выделение слабых кислот (барбитуратов, ацетилсалициловой кислоты)
- Чтобы ускорить выведение почками слабых оснований, следует изменить реакцию мочи в кислую сторону (снизить рН мочи). Обычно в таких случаях назначают хлорид аммония
- И наоборот, если необходимо **повысить экскрецию слабых кислот**, назначают натрия гидрокарбонат и другие соединения, сдвигающие реакцию мочи в **щелочную сторону** (повышают рН мочи)

Печеночная экскреция

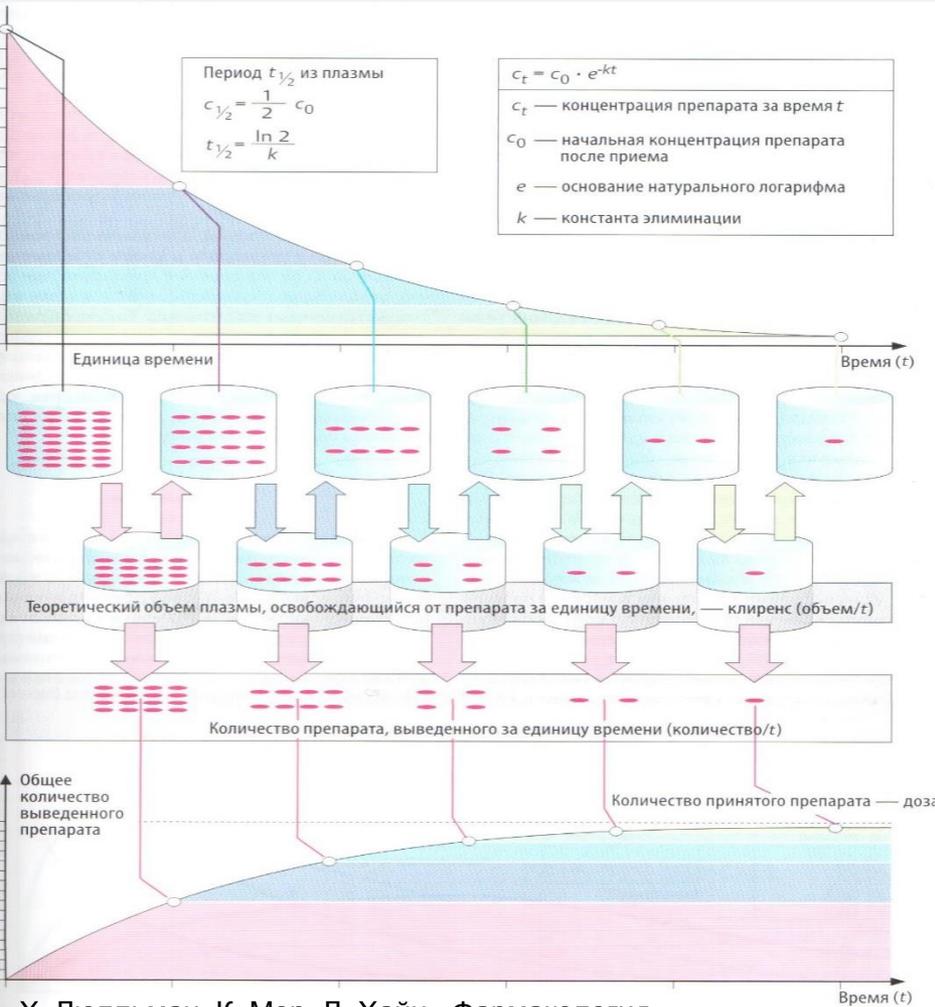


Х. Люльман, К. Мор, Л. Хайн «Фармакология. Атлас» Практическая медицина, 2016

- Протекает, в основном, в виде конъюгатов с глюкуроновой кислотой
- выделение ЛВ с желчью в просвет кишечника и выведение с экскрементами (тетрациклины, пенициллины, рифампицин и др.)
- ЛВ, которые легко захватываются гепатоцитами и затем секретируются в желчь (дигоксин, морфин, хлорамфеникол), могут подвергаться энтерогепатической циркуляции кровотоков → печень → желчные пути → кишечник → кровотока
- эффект лекарства пролонгируется

Элиминация

- совокупность процессов экскреции и биотрансформации ЛВ в тканях или плазме



Период полуэлиминации ($t_{1/2}$, мин⁻¹)

- время, за которое концентрация вещества в плазме крови снижается на 50%
- постоянная величина
- не зависит от дозы ЛВ
- например, если за один период полуэлиминации из плазмы крови удаляется 50% введенного ЛВ, то за 2 периода — 75%, а за 3,3 периода — 90%

Клиренс

- объем крови, который очищается от ЛВ за единицу времени и характеризует скорость освобождения организма от ЛВ
- Различают:
- **метаболический** (Cl_{met}) и **экскреторный** клиренс (C_{excr})
- **системный (общий)** клиренс (Cl_t , total clearance):
$$Cl_{met} + C_{excr} = Cl_t.$$
- **Системный** клиренс численно равен объему распределения, который освобождается от вещества в единицу времени (мл/мин, л/ч, мл/кг/мин)
- В зависимости от путей элиминации ЛВ различают **почечный** клиренс ($Cl_{геп}$), **печеночный** клиренс ($Cl_{геп}$), а также клиренс, осуществляемый **другими органами** (легкими, слюнными, потовыми и молочными железами, внепеченочный метаболизм)

Объем распределения (V_d)

- **Гипотетический** объем жидкости, необходимый для растворения дозы ЛВ, для получения концентрации, равной концентрации препарата в крови после введения
- Важный фармакокинетический параметр, который позволяет судить о локализации ЛВ в организме
- **V_d** = доза вещества / концентрация вещества в плазме

Значение V_d	Локализация вещества в организме
3-4 л	Вещество находится в крови, не проникает в форменные элементы и не выходит за пределы кровеносного русла
15 л	Вещество находится в плазме крови и межклеточной жидкости, не проникает в ткани
40 л	Вещество находится во внеклеточной и внутриклеточной жидкости
400-1000 л	Вещество депонируется в тканях

Основные фармакокинетические параметры

- **Максимальная концентрация ЛВ в крови (C_{\max})** в крови достигается, когда количество выводимого в единицу времени ЛВ равно количеству всосавшегося
- **Время достижения максимальной концентрации в крови (t_{\max})** отражает скорость всасывания ЛВ и скорость наступления фармакологического эффекта
- **Период полувыведения ($t_{1/2}$)** – время, за которое концентрация ЛВ в плазме крови снижается в два раза
- **Константа скорости элиминации (K_{el})** показывает какая часть ЛВ элиминируется в единицу времени
- **Клиренс (Cl)** – объем плазмы крови, очищающийся от ЛВ за единицу времени. Бывает общий, почечный, печеночный. Общий клиренс представляет собой сумму всех отдельно взятых клиренсов
- **Биодоступность (F)** – это % ЛВ, достигший системного кровотока в неизмененном виде. Бывает абсолютной и относительной, в первом случае сравнивают внесосудистое введение с внутривенным (например, пероральное введение с внутривенным), во втором – два внесосудистых введения (например, пероральный с ректальным)

СПАСИБО ЗА ВНИМАНИЕ!