

ФГАОУ ВО Первый МГМУ им. И.М. Сеченова Минздрава России
(Сеченовский Университет)

Общая фармакология

Фармакокинетика

к.м.н. ТИХОНОВ Д.А.

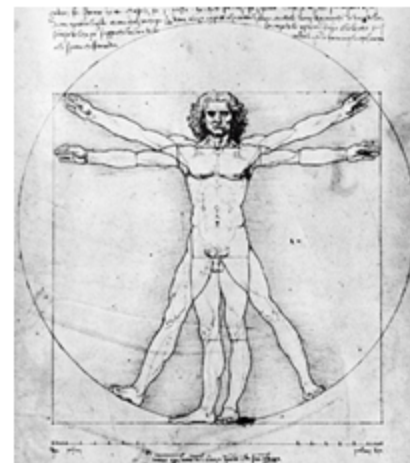
Москва, 2017

Фармакокинетика, фармакодинамика



**Лекарственное
средство**

фармакодинамика



**Организм
человека**

фармакокинетика

ОБЩАЯ ФАРМАКОЛОГИЯ

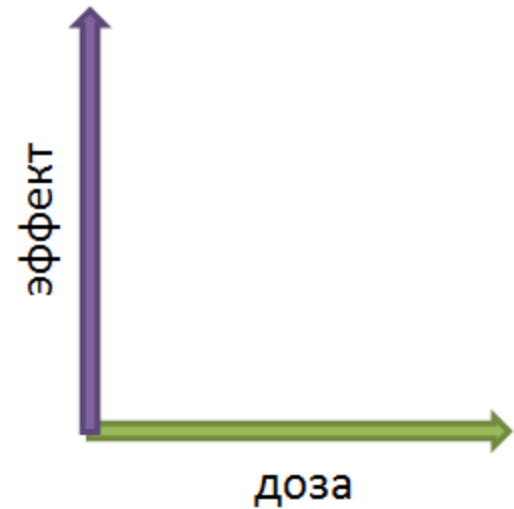
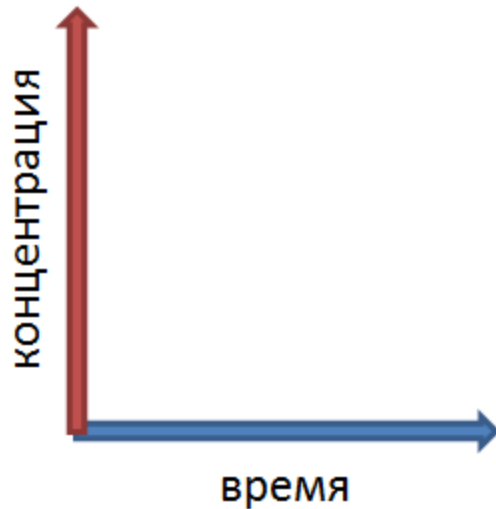
ФАРМАКОКИНЕТИКА

ФАРМАКОДИНАМИКА

доза

концентрация

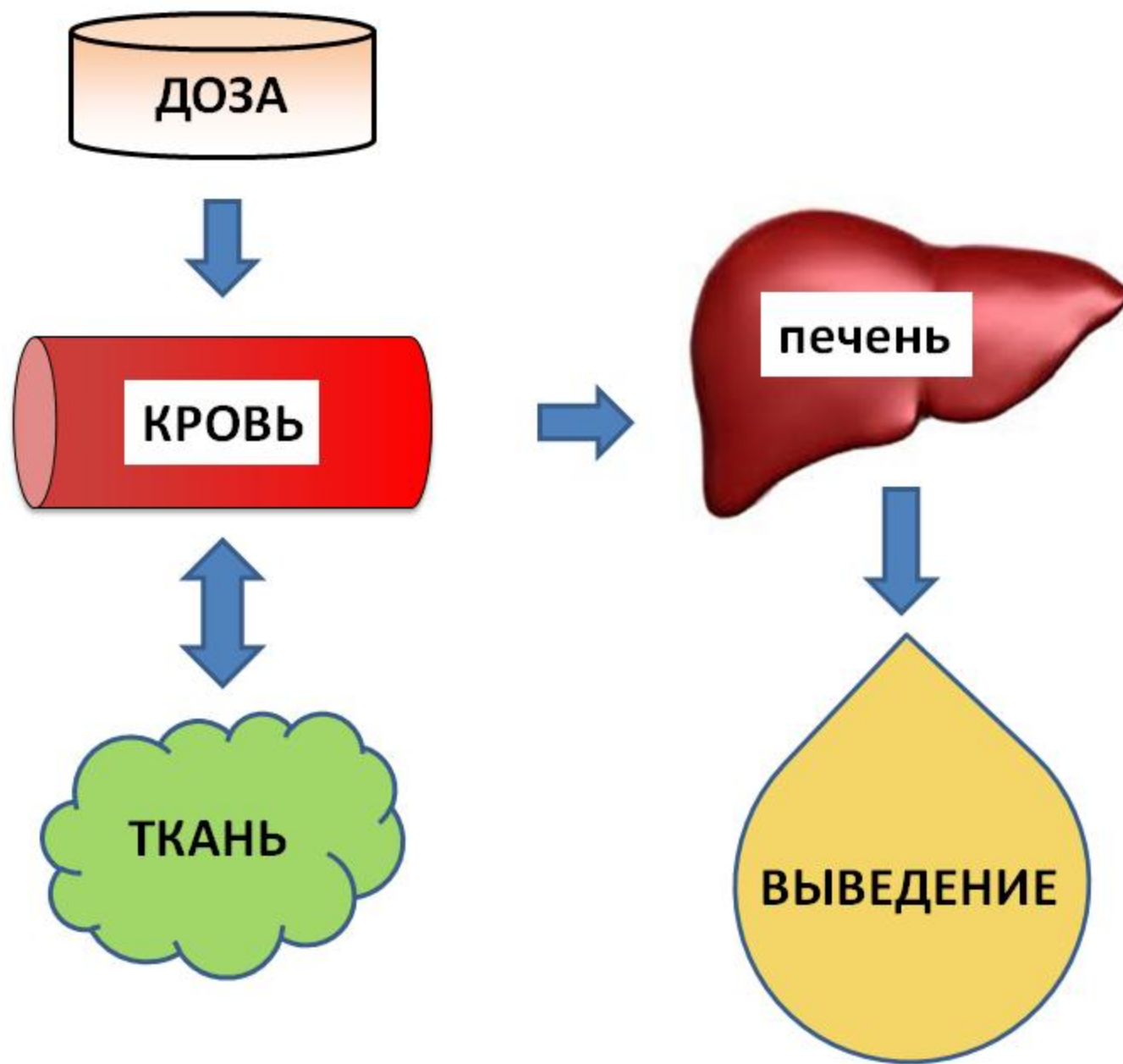
эффект



Фармакокинетика –

- это раздел фармакологии, изучающий закономерности всасывания, распределения, метаболизма и выделения лекарственных средств
- это совокупность процессов, в результате которых изменяется концентрация лекарственного средства в организме

«Судьба» лекарства



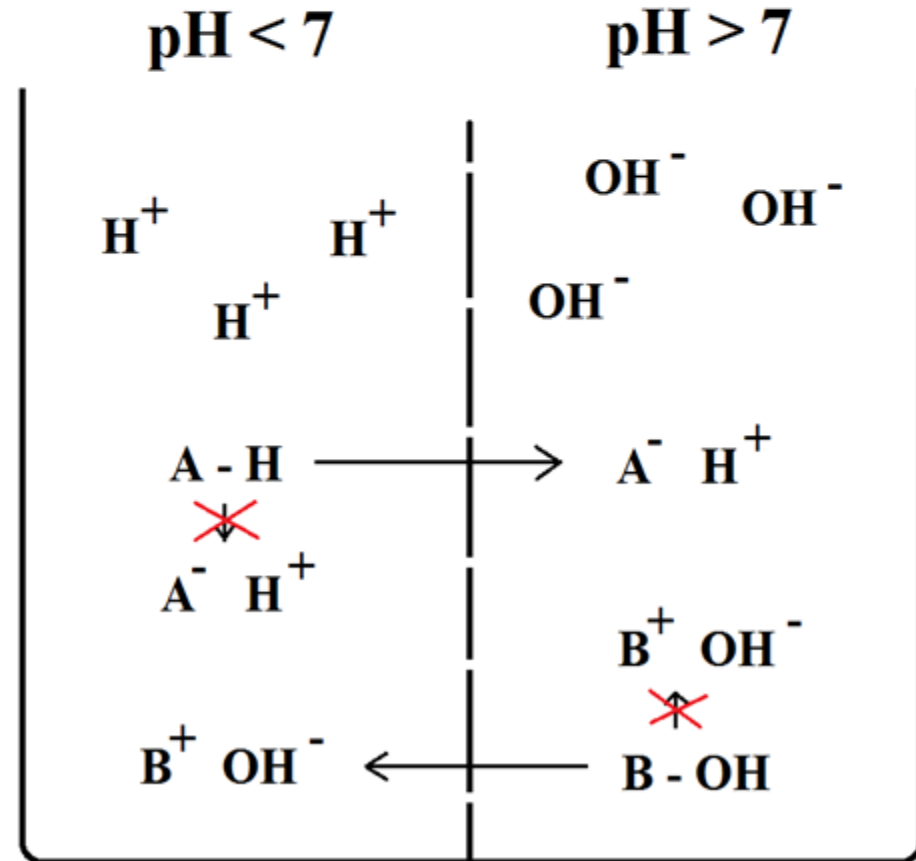
Фармакокинетика

- 
- Всасывание лекарства

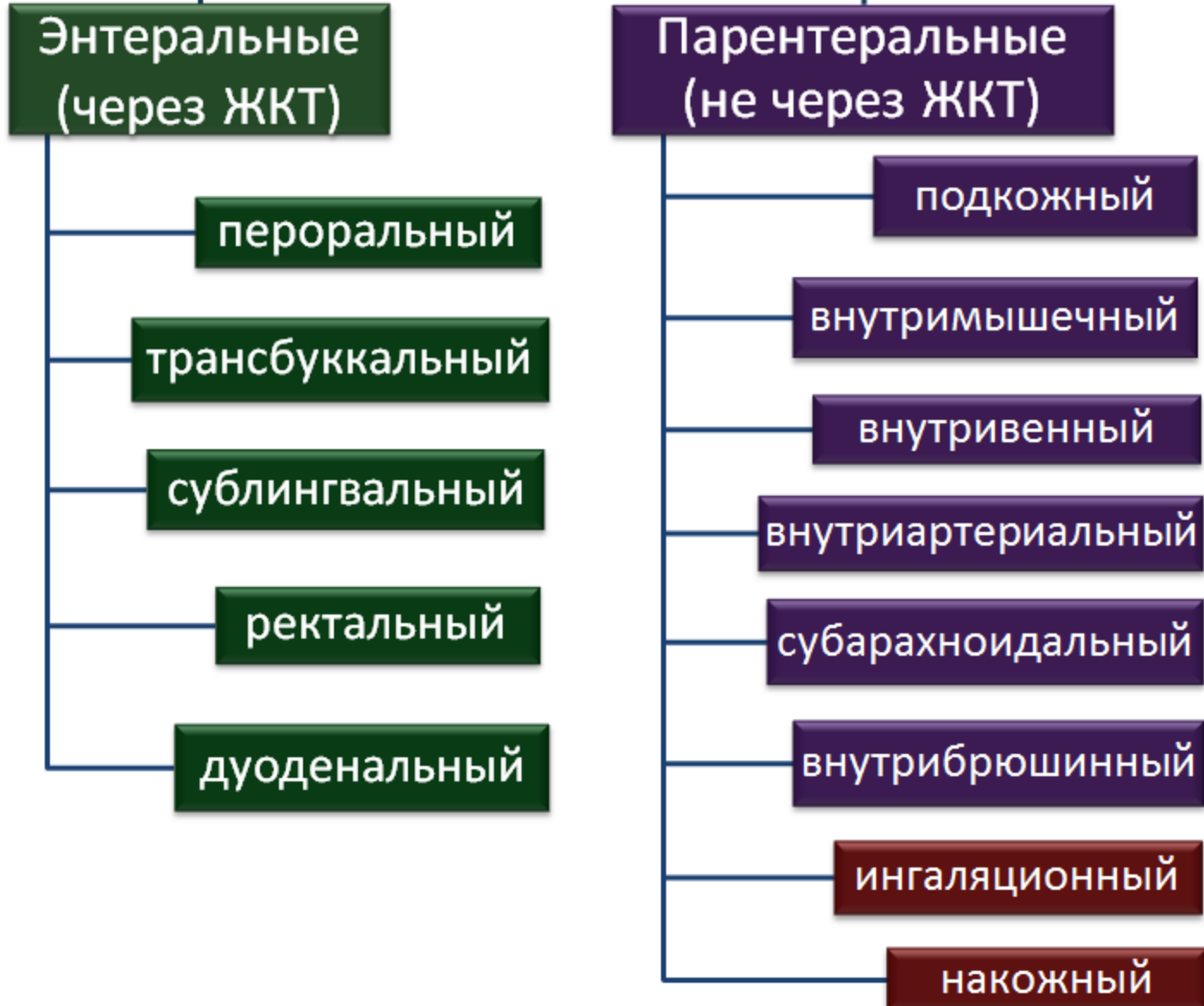
Способность всасываться

- Чем более ионизировано вещество, тем хуже оно проникает через биологические барьеры

Слабокислые вещества лучше всасываются в кислой среде, слабощелочные – в щелочной среде

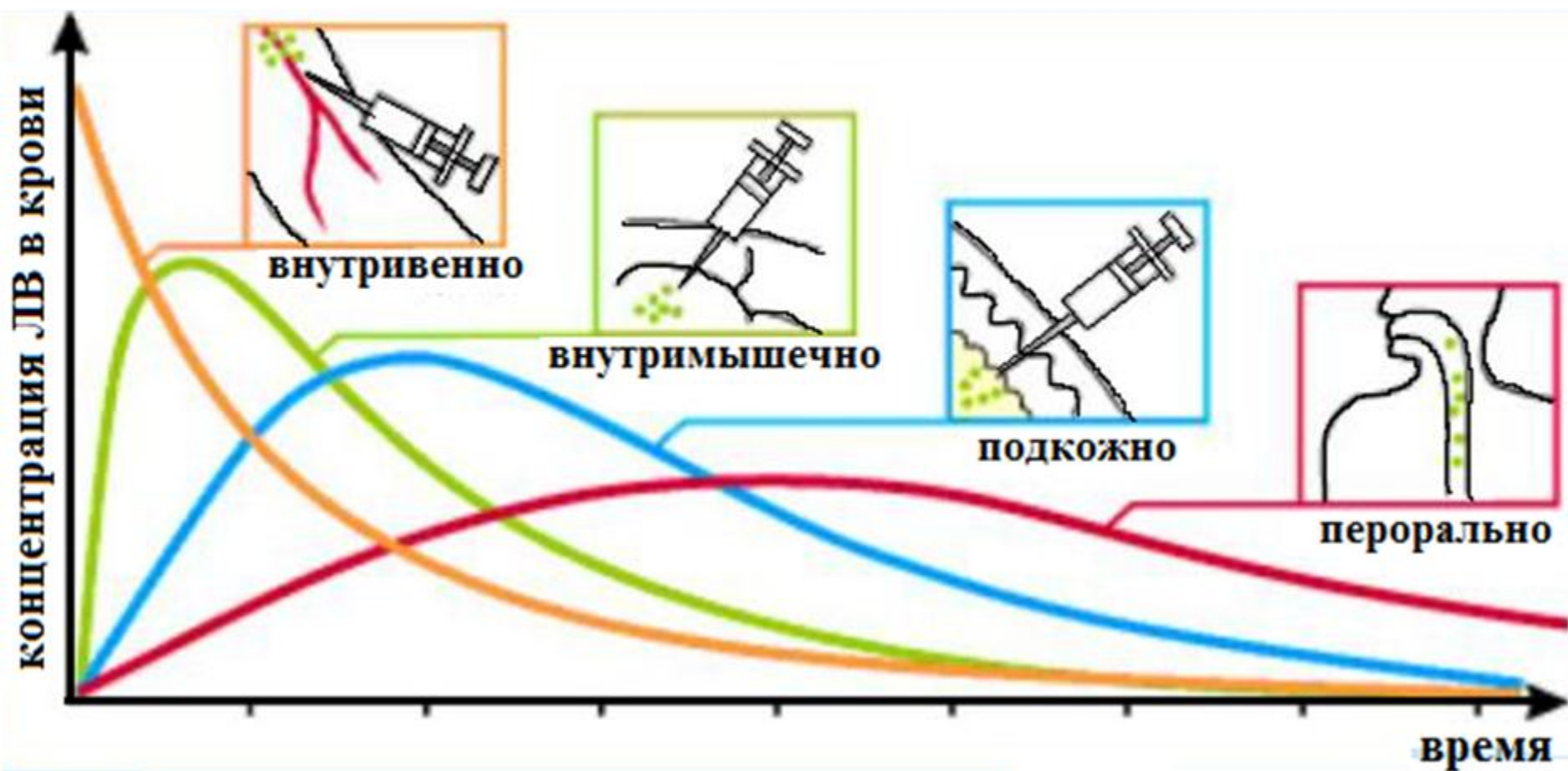


Пути введения ЛС

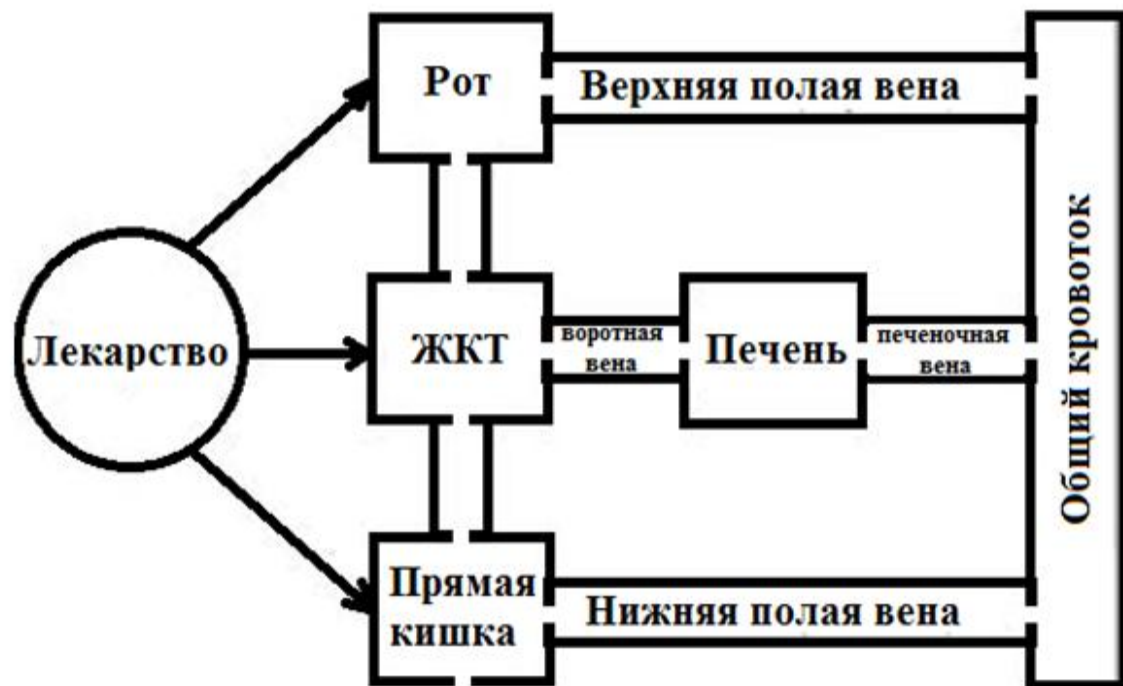


1

Зависимость концентрации ЛВ в плазме крови от пути введения



Энтеральные пути введения



метаболизм первого прохождения
(пресистемный метаболизм)

Трансбуккальный и сублингвальный пути введения

- всасываются уже в ротовой полости
- быстрый эффект
- не требуется стерильности
- почти не разрушаются ферментами
- попадают в большой круг кровообращения, минуя печень
- при регулярном использовании может вызывать раздражение слизистых оболочек

Пероральный путь введения (внутри)

- самый простой и физиологичный
- не требуется стерильности
- агрессивное воздействие кислот, щелочей и пищеварительных ферментов
- медленное действие
- эффект первичного прохождения через печень

Дуоденальное и ректальное введение

Дуоденальное введение:

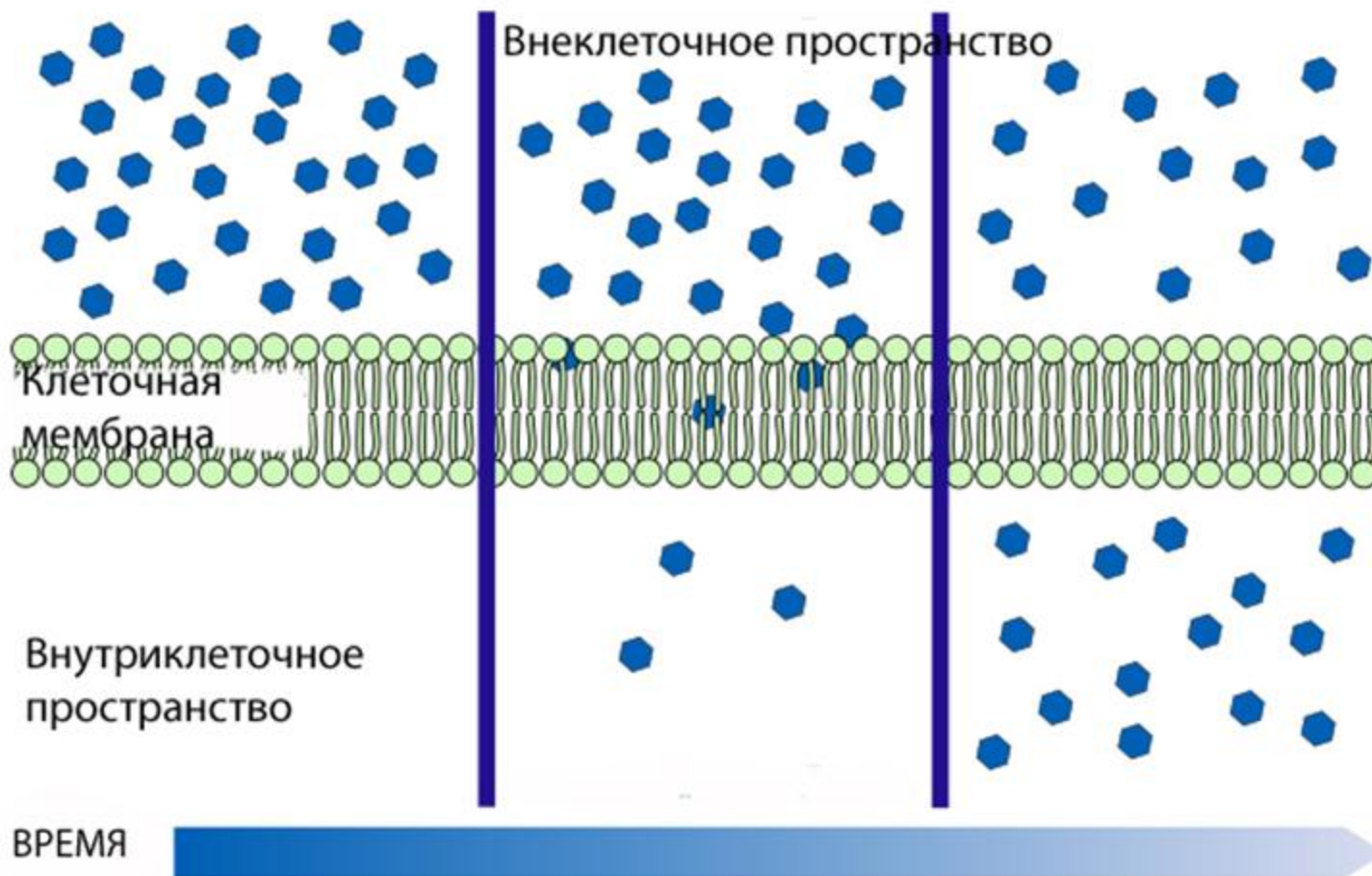
- быстро создает высокую концентрацию в кишечнике
- минует агрессивную среду желудка

Ректальное введение:

- не воздействует с желудком и его агрессивным содержимым
- не задействует ротовую полость
- минует печень на 50%

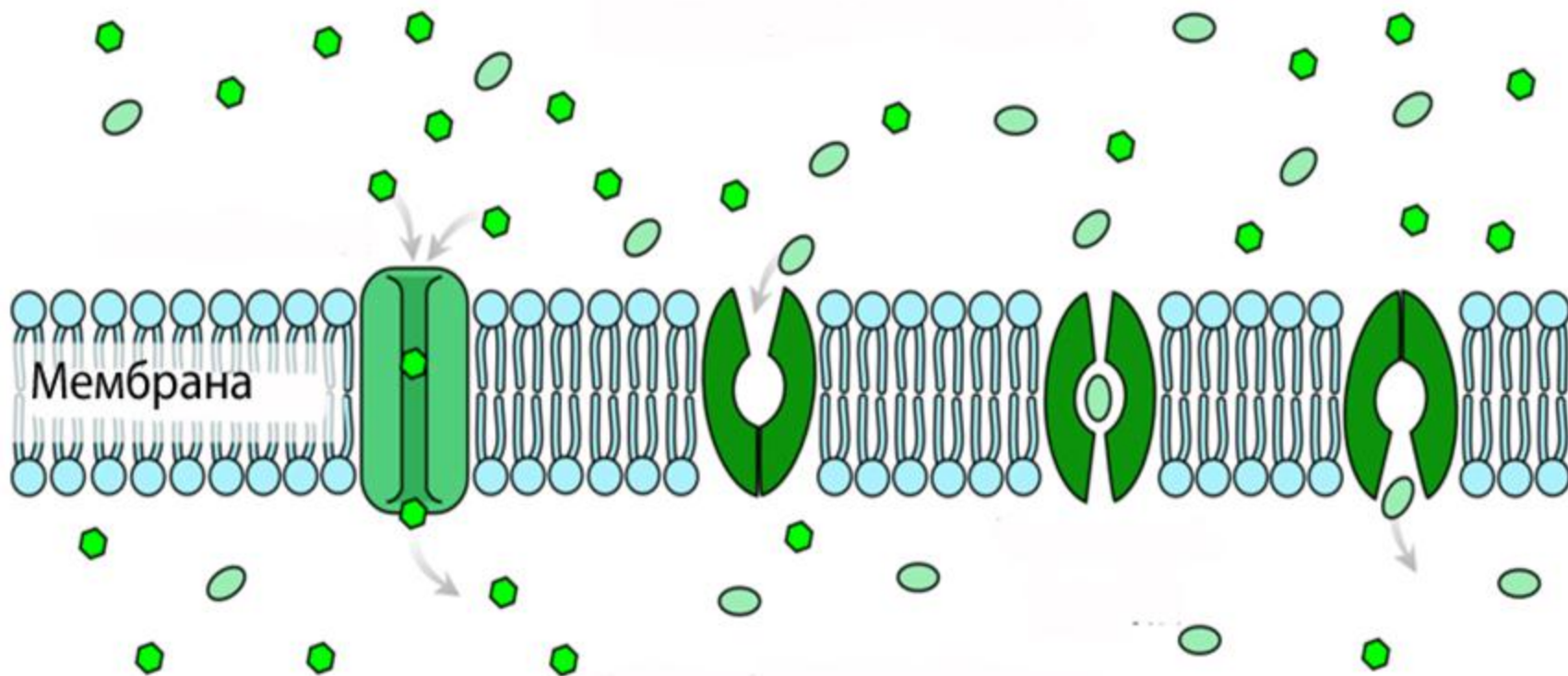
Всасывание в ЖКТ

- **пассивная диффузия** (по градиенту, без затрат энергии и переносчиков)

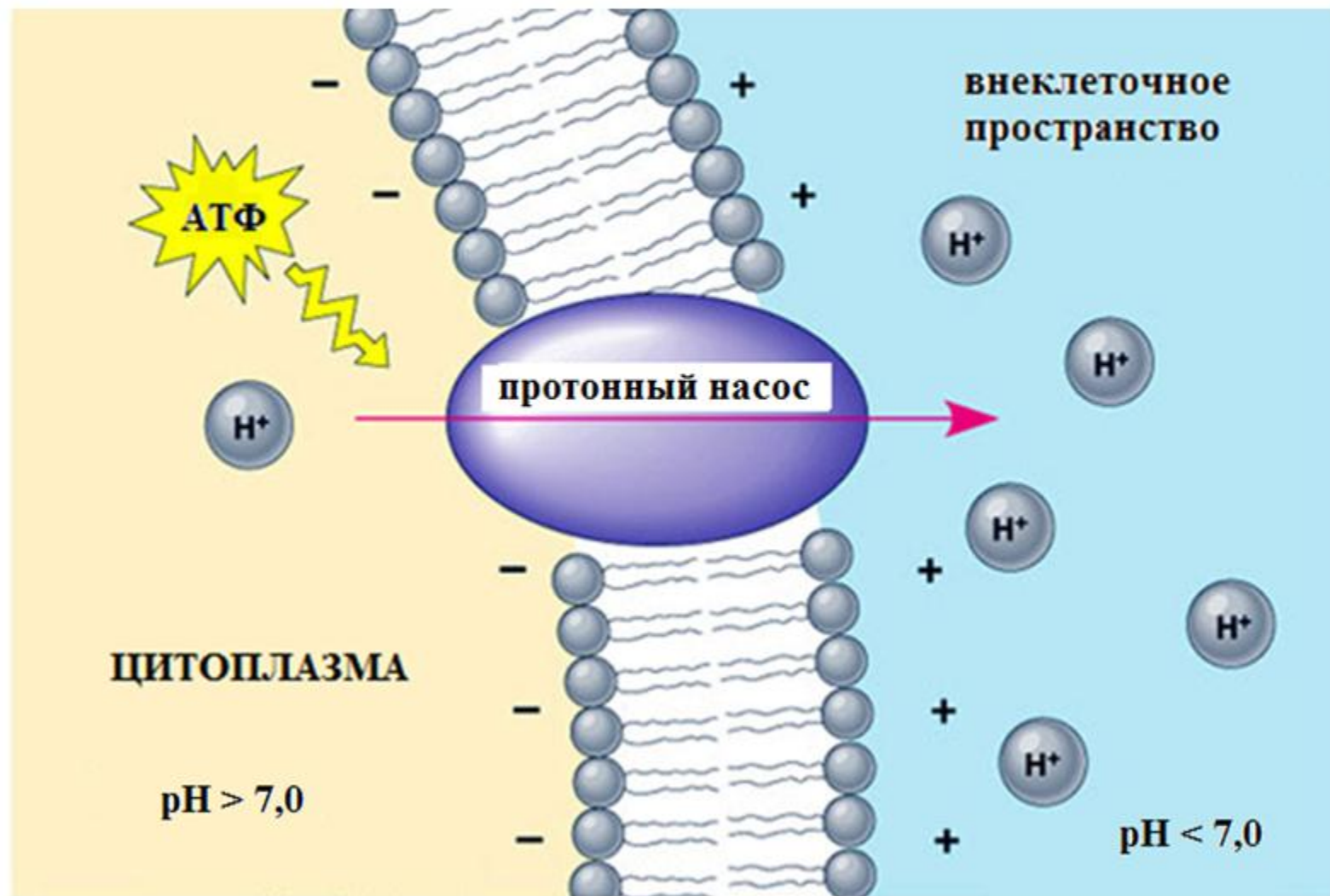


1

- **облегченная диффузия** (по градиенту, без затрат энергии, с переносчиками)
- **фильтрация** (за счет осмотического и гидростатического давления)

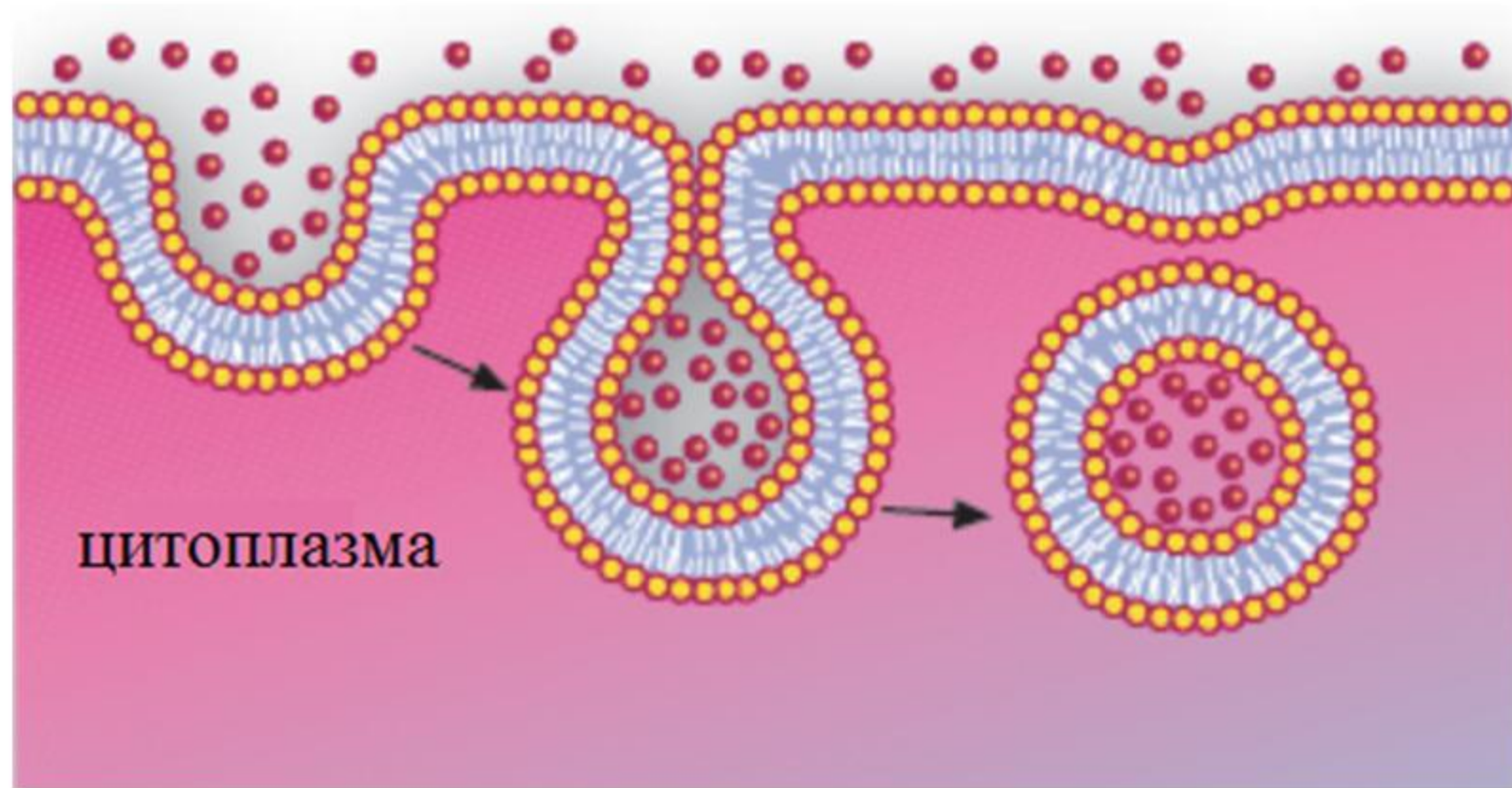


- **активный транспорт** (против градиента концентрации, с затратой энергии)



1

- **ПИНОЦИТОЗ** (активный захват клетками из внешней среды с образованием везикул)



Особенность энтерального пути введения – не 100% попадание в кровоток

Биодоступность - отражает количество неизмененного вещества, которое достигло плазмы крови (системного кровотока), относительно исходной дозы препарата

Биодоступность (F)

полнота поступления ЛВ в кровоток при внесистемных способах введения



$$F = \frac{AUC_{\text{по}} * \text{ДОЗА}_{\text{вв}}}{AUC_{\text{вв}} * \text{ДОЗА}_{\text{по}}} * 100\%$$

AUC - площадь под кривой «концентрация лекарственного вещества — время»

При внутривенном введении биодоступность = 100%

1

Чем выше биодоступность - тем лучше лекарственное средство?

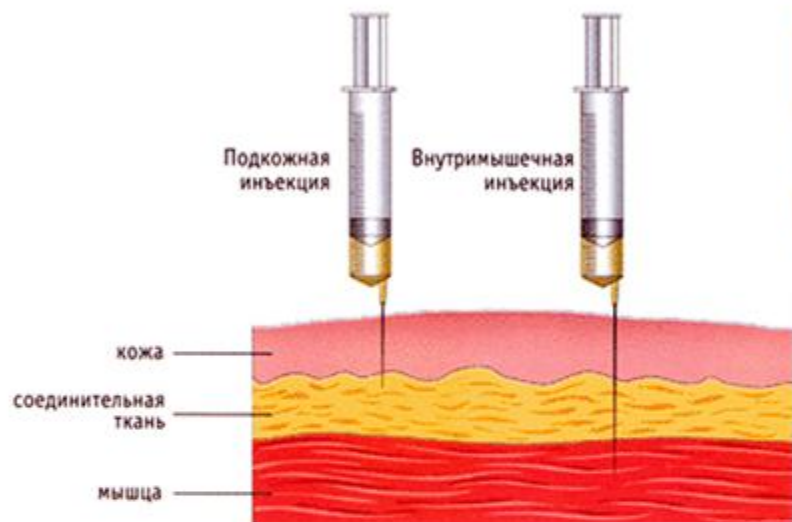
Препарат	Биодоступность при пероральном приеме, %
Беклометазона дипропионат	20–25
Триамцинолона ацетонид	10,6–23
Флунизолит	21
Будесонид	11
Флутиказона пропионат	< 1
Мометазона фуруат	< 1

Для **местного** применения нужна **низкая** биодоступность

Для **системного** применения – **высокая** биодоступность

1

Парентеральные пути введения (1)



- сложность
- болезненность в месте введения
- необходимость стерильности при инъекционных формах
- выполнение медперсоналом



Парентеральные пути введения (2)

- достаточно быстрый эффект
- можно увеличить длительность действия
- внутривенно нельзя вводить:
нерастворимые соединения, масляные растворы, средства с выраженным раздражающим действием, вызывающие свертывание крови или гемолиз
- не стоит вводить вещества с раздражающим действием внутримышечно и подкожно

Фармакокинетика



- Всасывание лекарства

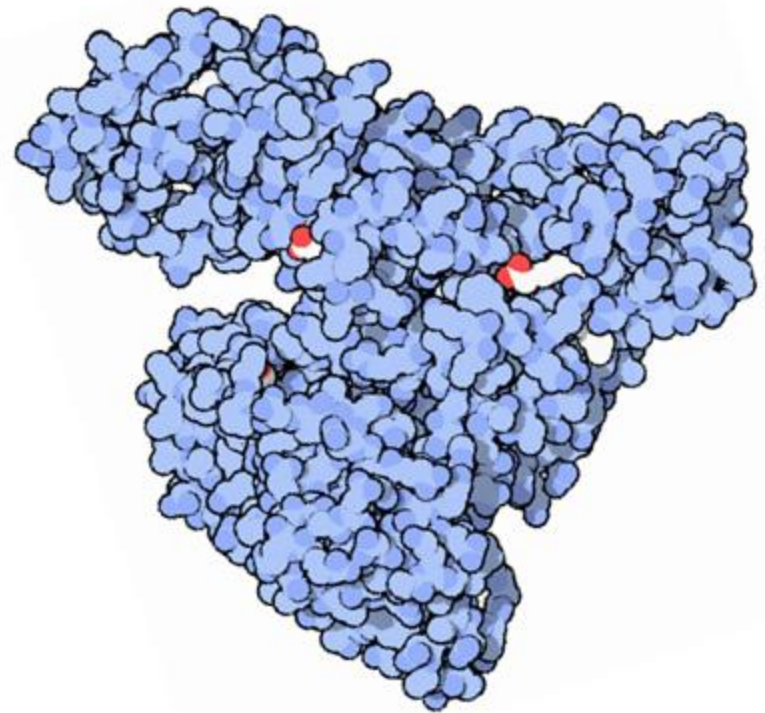
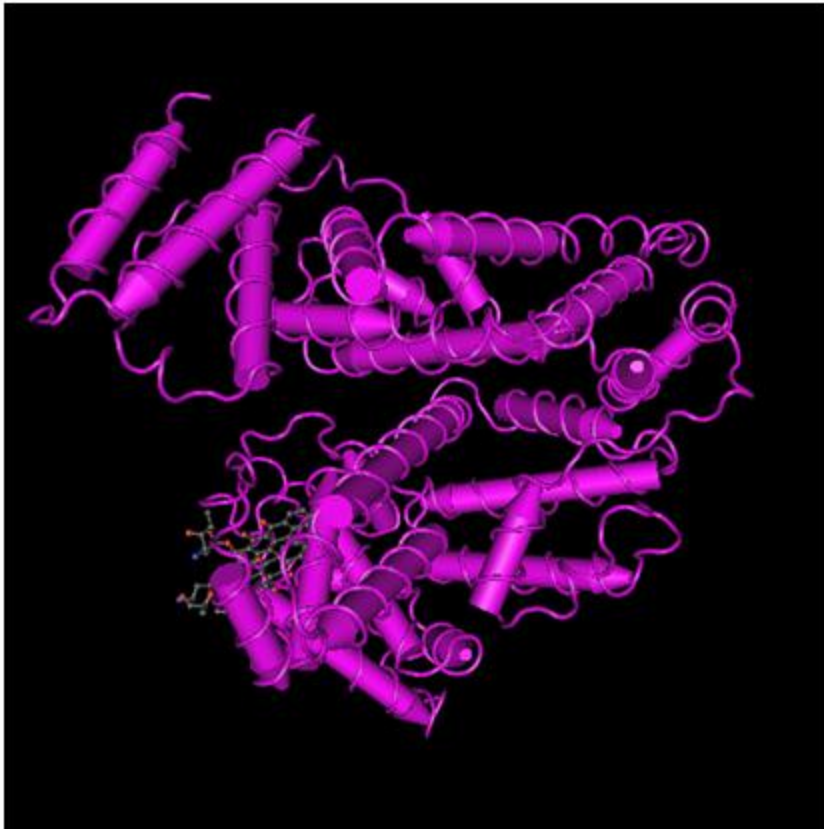
- Распределение лекарства

-

-

2

При попадании в кровь лекарственные вещества связываются с белками плазмы крови, например, сывороточным альбумином



2

Распределение лекарственных веществ: равномерное / неравномерное

Зависит от:

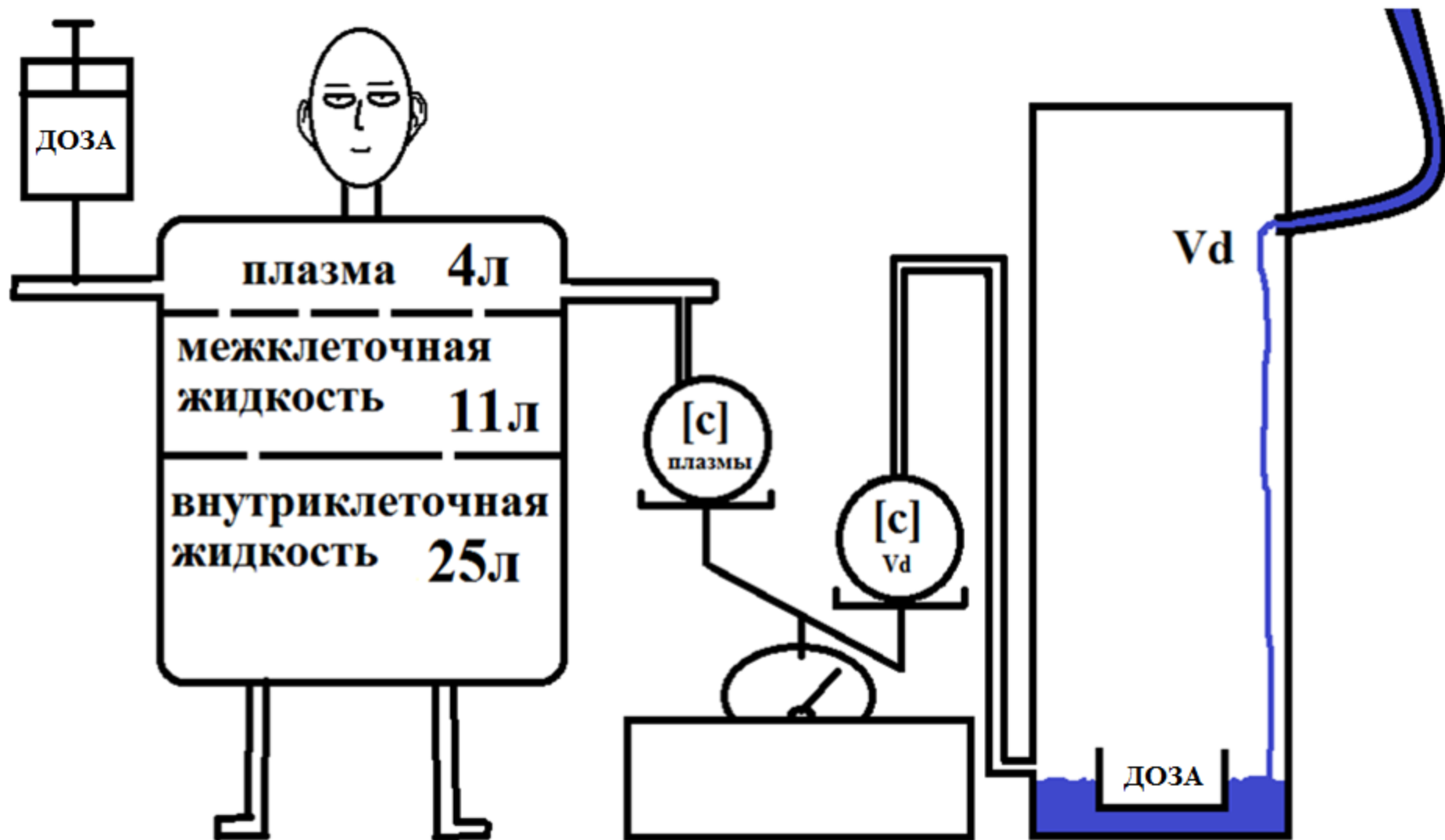
- гидрофильности (гидрофобности) веществ
- наличия барьеров (гематоэнцефалического, плацентарного, капиллярного, клеточного...)
- сродства ЛВ к органам и тканям

Объем распределения (кажущийся объем распределения)

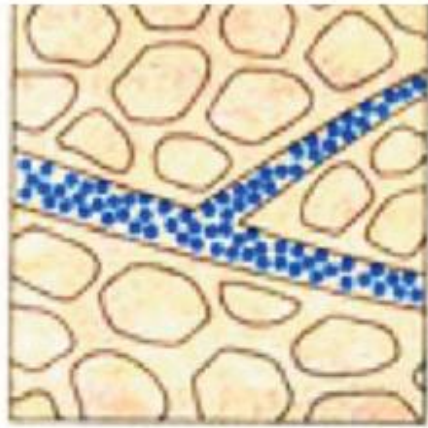
- гипотетический объем жидкости, который необходим для создания концентрации в нем, равной таковой в плазме крови в конце внутривенного введения определенной дозы вещества при условии равномерного и мгновенного распределения лекарственного вещества во всех частях организма

$$V_d (\text{л}) = \frac{\text{доза (мг)}}{\text{концентрация в крови (мг\л)}}$$

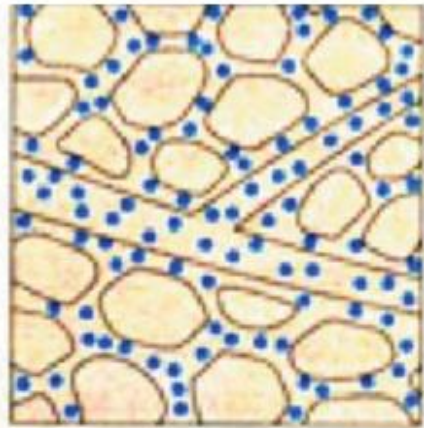
2



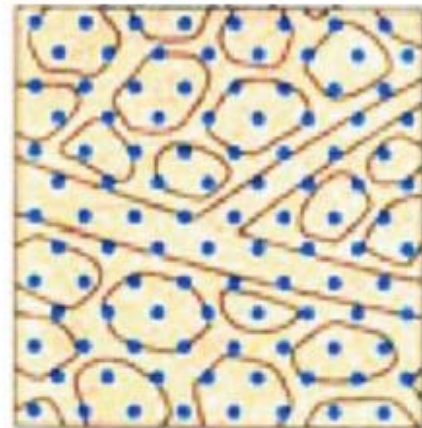
2 Практическая значимость объема распределения



$Vd = 4 \text{ л}$



$Vd = 15$



$Vd = 40$



$Vd > 40$

Объем распределения используется для расчета **нагрузочной** (ударной) **дозы**:

$Vd * Ct$ (средняя терапевтическая доза)

Депонирование ЛВ

- зависит от сродства препаратов к определенным органам, их гидрофобности а также от кровоснабжения их тканей.



«тетрациклиновые зубы»

Фармакокинетика



- Всасывание лекарства

- Распределение лекарства

- Метаболизм лекарства

- Экскреция лекарства

Превращения лекарственных веществ в организме

Осуществляется в основном в **печени**

Сущность метаболизма ЛВ - превращение их в наиболее приемлемую форму для выделения из организма

Высокогидрофильные ионизированные соединения чаще всего выделяются в неизменном виде

метаболизм

трансформация



конъюгация

ПЕРВАЯ ФАЗА МЕТАБОЛИЧЕСКОЙ РЕАКЦИИ

ВТОРАЯ ФАЗА МЕТАБОЛИЧЕСКОЙ РЕАКЦИИ

метаболиты

конъюгаты

ПЕЧЕНЬ



Биотрансформация

- происходит значительное нарушение структуры лекарственного вещества с окислением-восстановлением, гидролизом или другими химическими процессами:

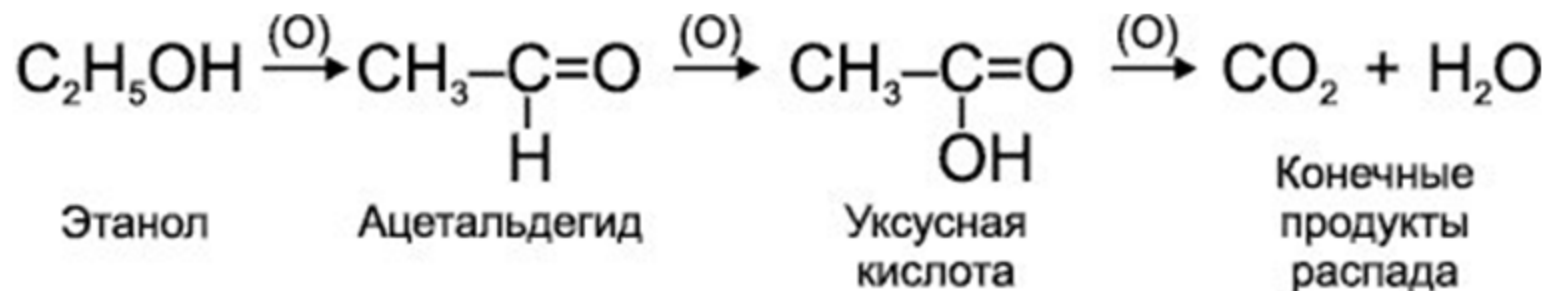
(=O, -OH, -NHO, -COOH, -NH₂, -H)

- используются ферменты:
микросомальные оксидазы,
нитроредуктазы, азоредуктазы,
специфичные ферменты

3

Если ЛВ уже имеет хотя бы одну из этих групп, оно, минуя первую фазу, может принимать участие сразу в реакциях второй фазы.

Исключение:

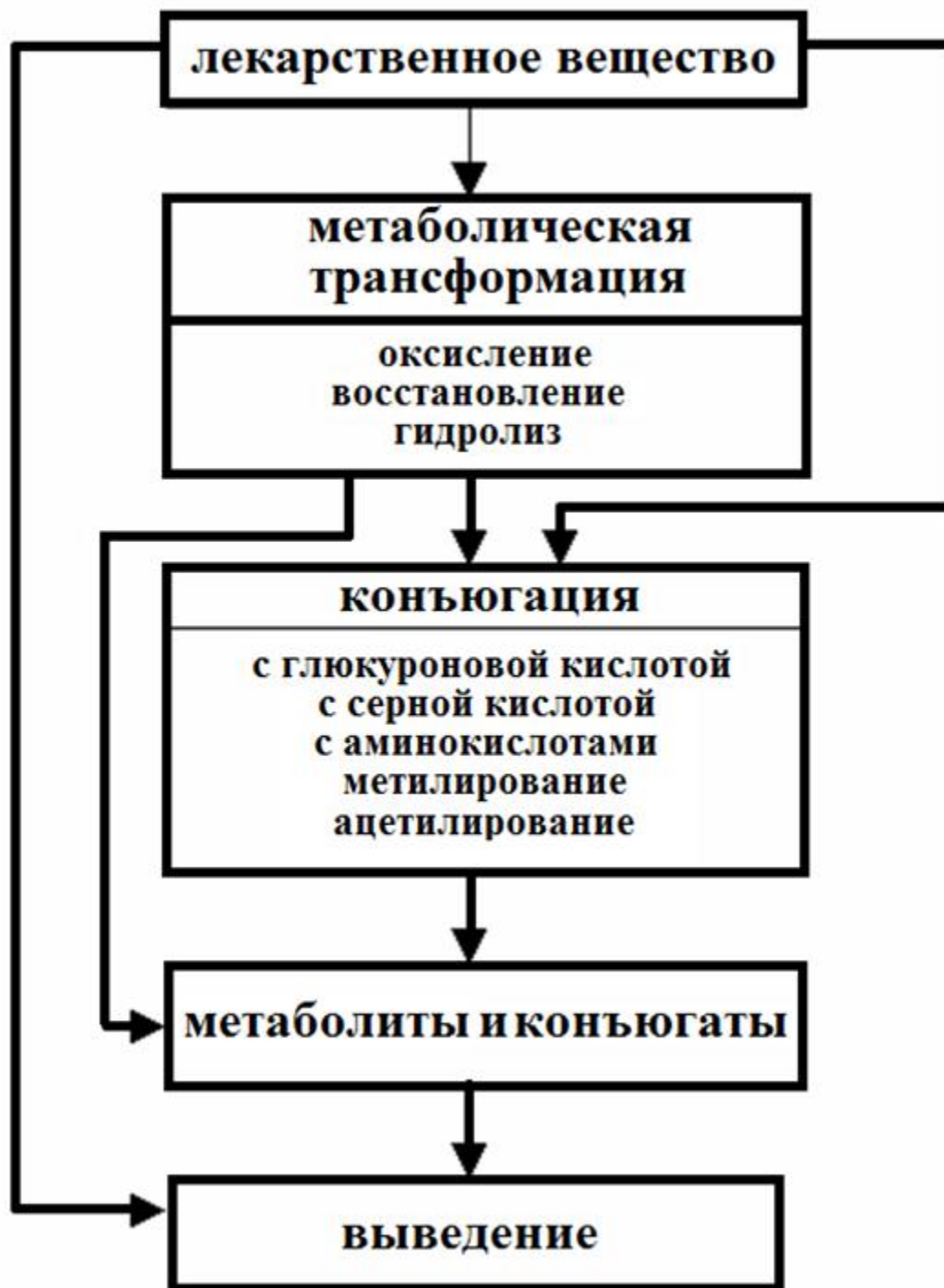


Алкогольдегидрогеназа, микросомальные ферменты печени (P₄₅₀), каталаза, ацетальдегиддегидрогеназа, альдегидоксидаза, ацетил-КоА-синтетаза

Конъюгация

- происходит присоединение к ЛВ или его метаболитам ряда химических группировок или молекул эндогенных соединений
(глюкуроновая кислота, сульфаты, аминокислоты, метильные и ацетильные группы, глутатион,....)
- используются ферменты: :
глюкуронилтрансфераза,
сульфотрансфераза, трансацилаза,
метилтрансфераза

3



3

При метаболизме в печени ЛВ чаще всего теряют свою активность

Поэтому **индукция ферментов** печени (микросомальных) -> увеличивает скорость метаболизма ЛВ (более быстрое снижение количества ЛС и накопление продуктов его метаболизма)

Примеры индукторов цитохрома P450:
фенобарбитал и рифампицин активируют CYP3A4 -> увеличение метаболизма эритромицина и верапамила

При **снижении активности ферментов**, инактивирующих лекарственные вещества, возможно развитие побочных эффектов, связанных с длительной циркуляцией этих соединений в организме.

Примеры ингибиторов цитохрома

P450: амиодарон и циклоспорин ингибируют CYP3A4 -> снижение метаболизма эритромицина и верапамила

Факторы, влияющие на метаболизм ЛВ

- **Генный полиморфизм:** полиморфизм N-ацетилтрансферазы печени -> медленные ацетиляторы кумулируют изониазид (противотуберкулезный препарат) = побочные эффекты
- **Возраст:** у новорожденных и пожилых метаболизм снижается
- **Доза:** при превышении определенной дозы возможно переключение на другие ферменты метаболизма (например, парацетамола)

3 «Пролекарство» («prodrug») –

- химически модифицированная форма лекарственного средства, которая в биологических средах в результате метаболических процессов превращается в само лекарственное средство.
- вещество, оказывающее специфический эффект после превращения в организме в активное лекарство.

Примеры: преднизон, лоратадин

Фармакокинетика



• Всасывание лекарства



• Распределение лекарства

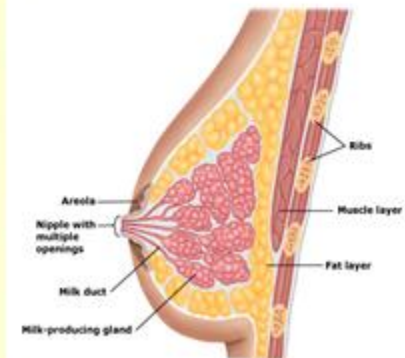
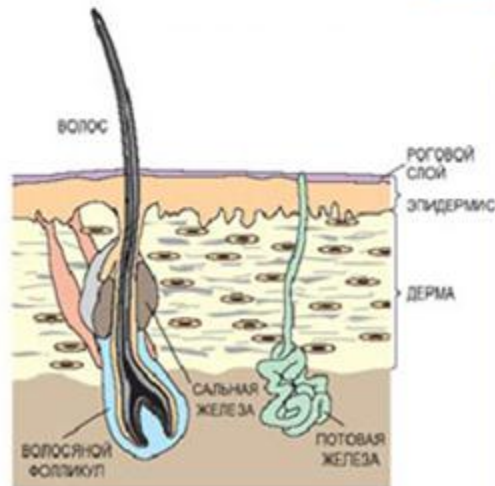
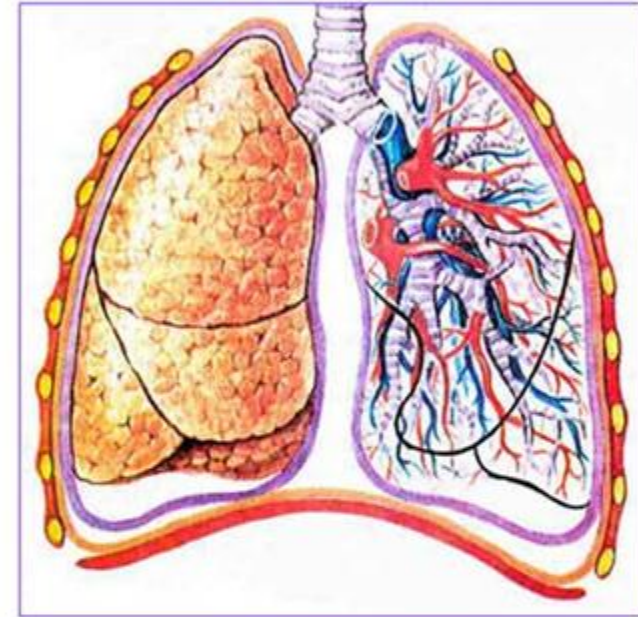
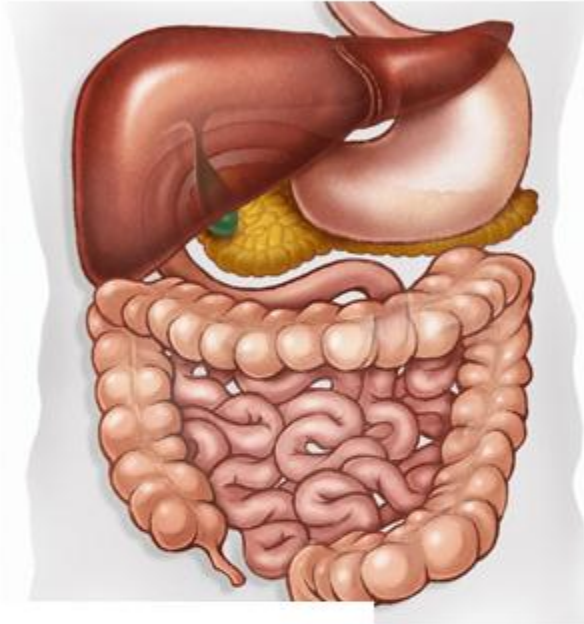
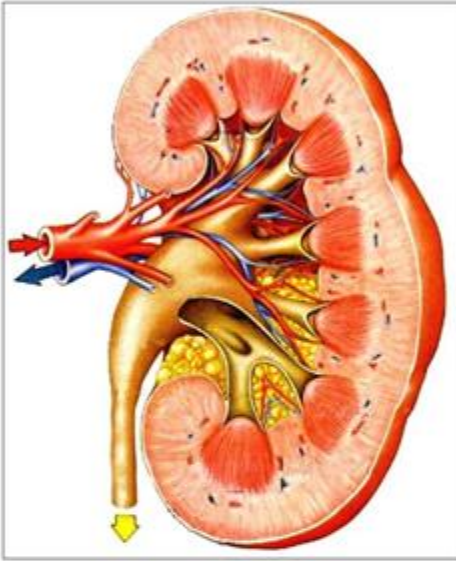


• Метаболизм лекарства

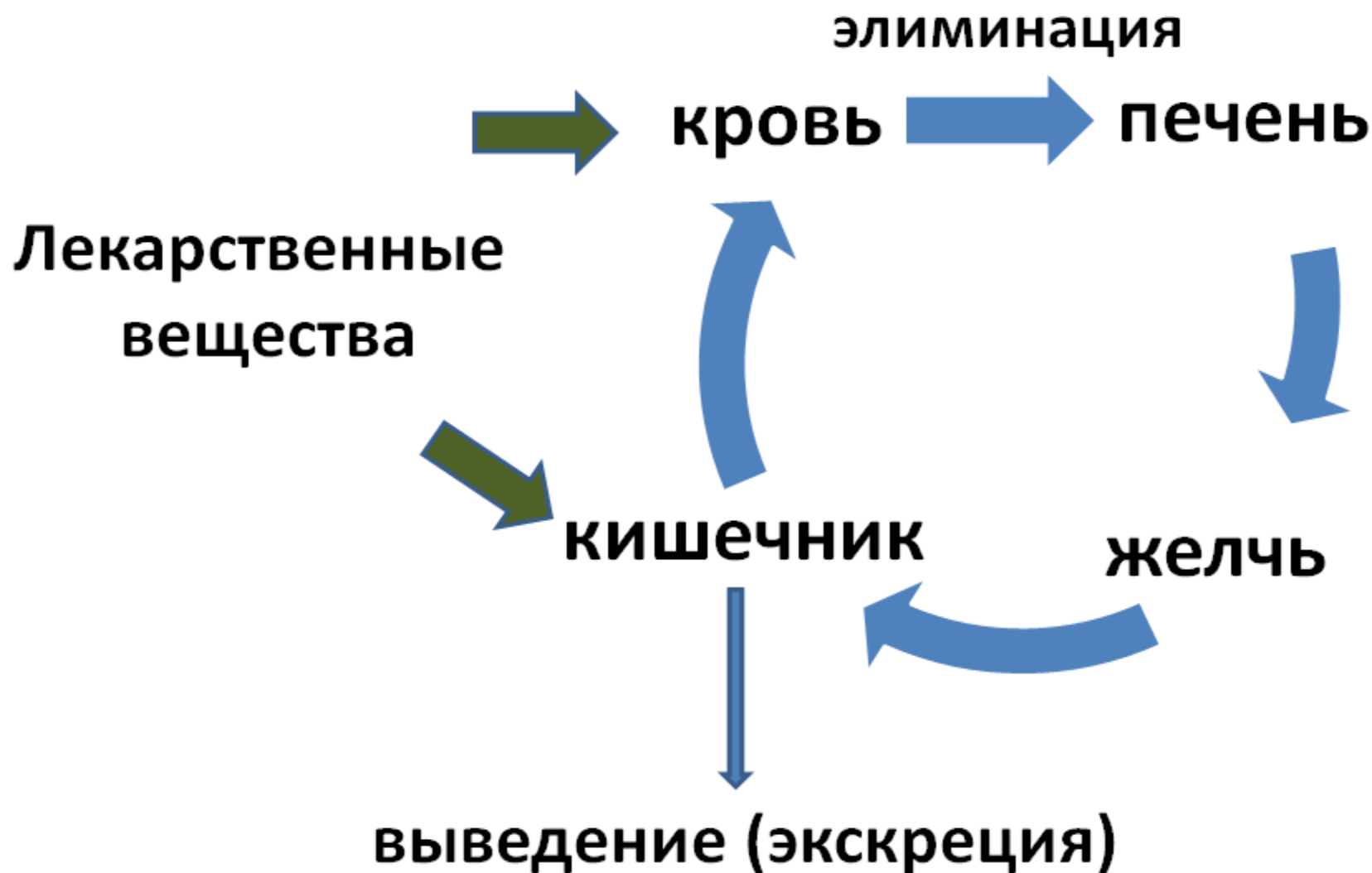


• Выведение лекарства

Пути выведения ЛВ



Энтеро-гепатическая циркуляция



- **Элиминация** – это сумма биотрансформации и всех экскреторных процессов, в результате которых активное вещество удаляется из организма
- зависит от возраста, пола пациента и многих других факторов.

Постепенное уменьшение концентрации вещества в организме приводит к снижению интенсивности процессов элиминации

4

- **Период полуэлиминации (полувыведения) ($t_{1/2}$, ч)** - это время, за которое концентрация его в плазме крови снижается наполовину:

$$t_{1/2} = 0,693 / K_{el} = 0,693 * V_d / Cl$$

- **Константа скорости элиминации (K_{el})** - это часть лекарственного вещества, которая должна элиминировать за единицу времени:

$$K_{el} = 0,693 / t_{1/2}$$

- **Скорость элиминации** – величина, которая определяет скорость удаления препарата из системного кровотока путем биотрансформации и выведения

$$v_{el} = K_{el} * D \text{ (введенная доза ЛВ)}$$

- **Клиренс (Cl, л\ч)** - это условный объем плазмы (сыворотки) крови, который полностью очищается от лекарственного средства за единицу времени

$$Cl = K_{el} * V_d = D / AUC$$

Контрольный вопрос

Перечислите фазы
метаболизма в печени

На листочках указать

- ✓ *Фамилию преподавателя*
- ✓ *№ группы*
- ✓ *Свою фамилию*
- ✓ *Очень лаконично ответ*