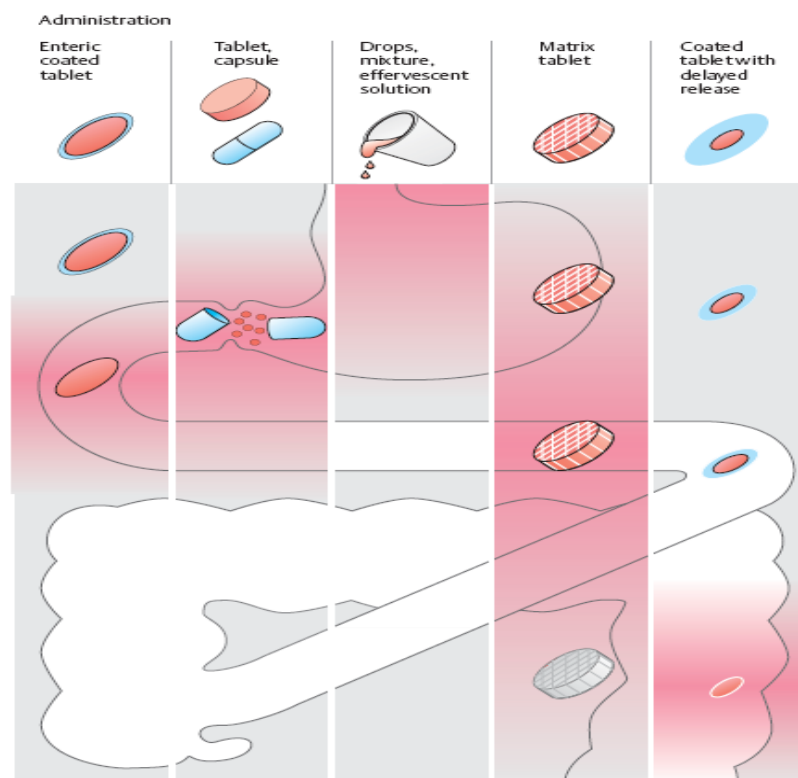




ФАРМАКОКИНЕТИКА ЛЕКАРСТВЕННЫХ ПРЕПАРАТОВ



Медико-биологический факультет

Два основных раздела фармакологии

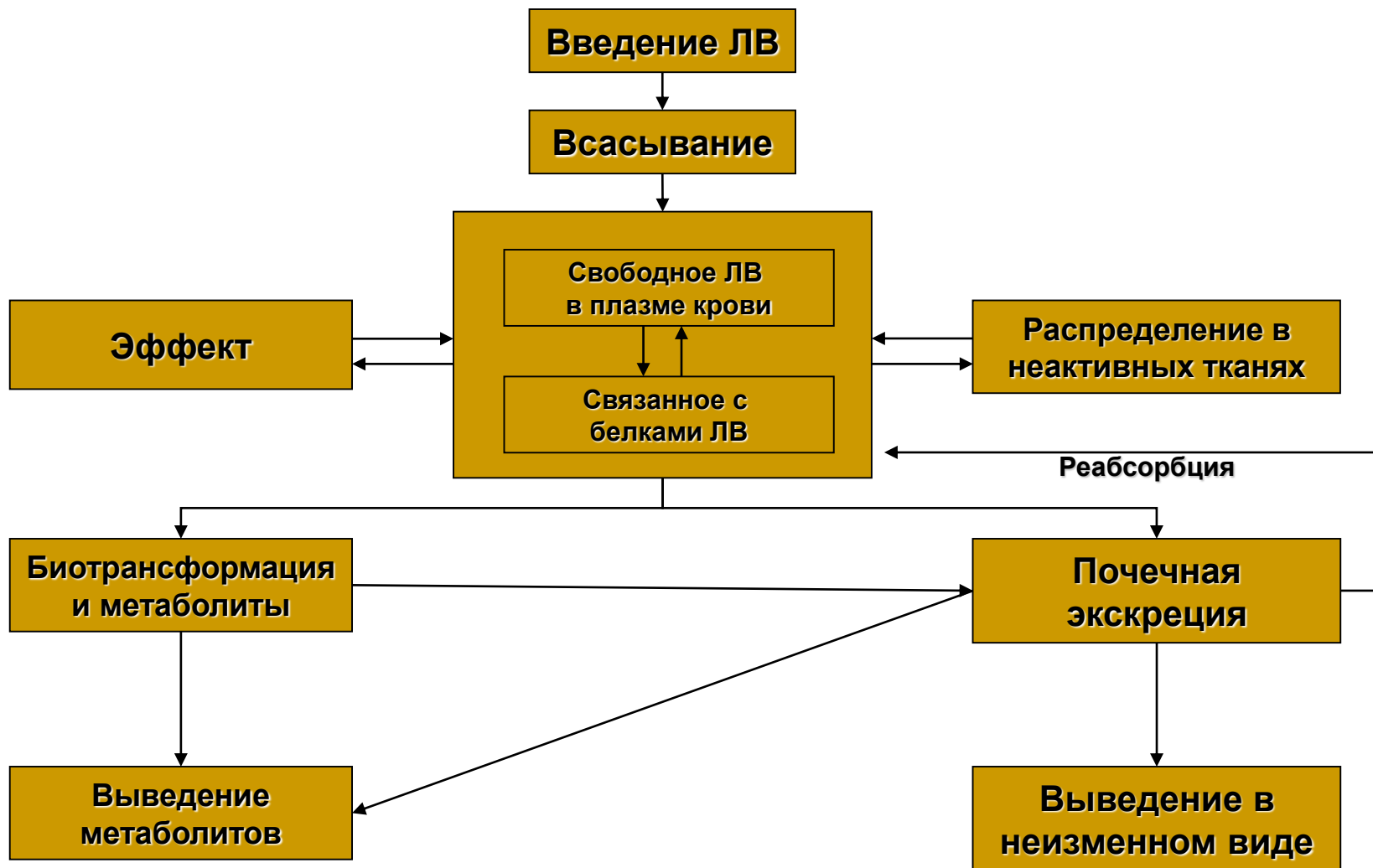
- **Фармакокинетика** (Gr. *kinesis* - движение)
- **Фармакодинамика** (Gr. *dynamis* - сила)

Определение

 ***Фармакокинетика*** – ***что организм делает с лекарством***

 раздел фармакологии, изучающий всасывание, распределение, депонирование, метаболизм и выведение лекарственных препаратов

Общая схема фармакокинетических процессов лекарственных веществ



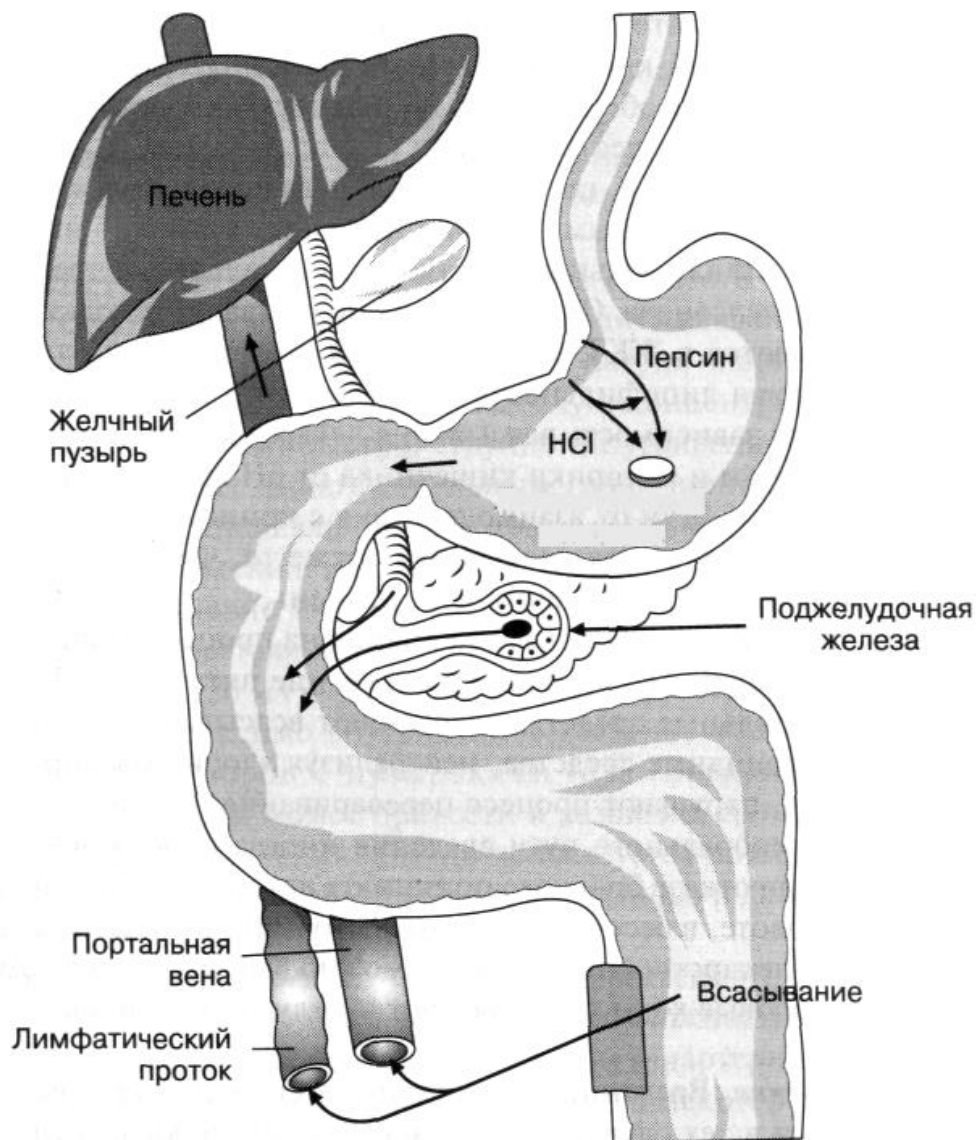
Основные пути введения лекарственных средств



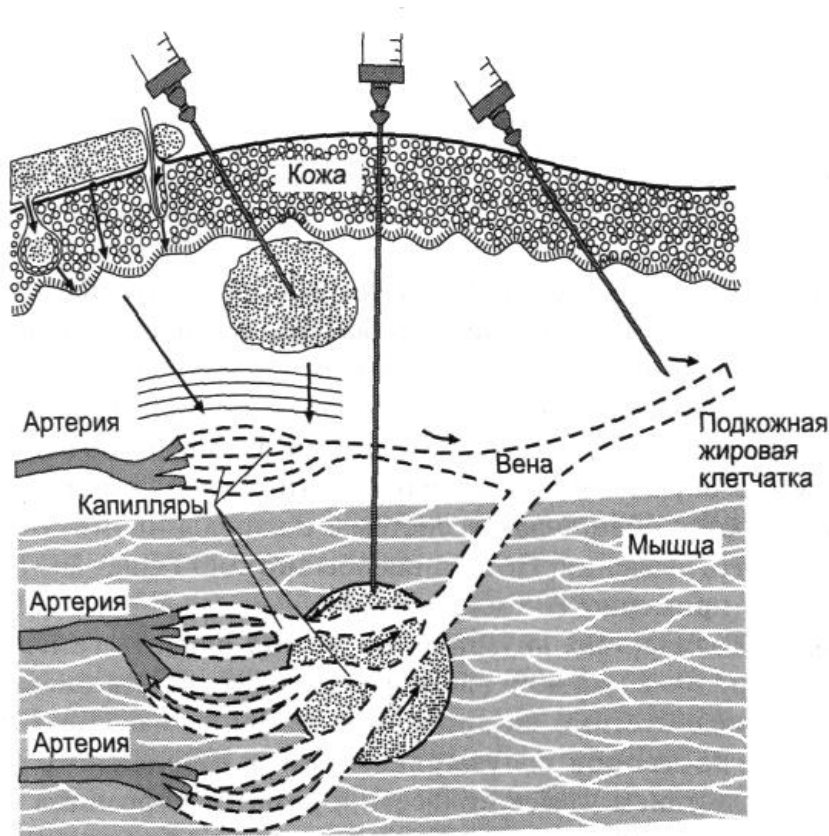
ПУТИ ВВЕДЕНИЯ ЛЕКАРСТВЕННЫХ ПРЕПАРАТОВ

■ Энтеральный

- внутрь (per os)
- буккальный
- сублингвальный
- ректальный



ПУТИ ВВЕДЕНИЯ ЛЕКАРСТВЕННЫХ ПРЕПАРАТОВ



■ Парентеральный

- Внутрисосудистый
 - внутривенный
 - внутриартериальный
- Инъекции не в сосуды
 - внутрикожный
 - подкожный
 - внутримышечный
 - внутрисердечный
 - внутрикостный
 - субарахноидальный и эпидуральный
 - внутрибрюшинный (интраперитонеальный)
 - внутрисуставной
- интраназальный
- в слуховой проход
- в конъюнктивальный мешок
- во влагалище
- ингаляционный
- электрофоретический

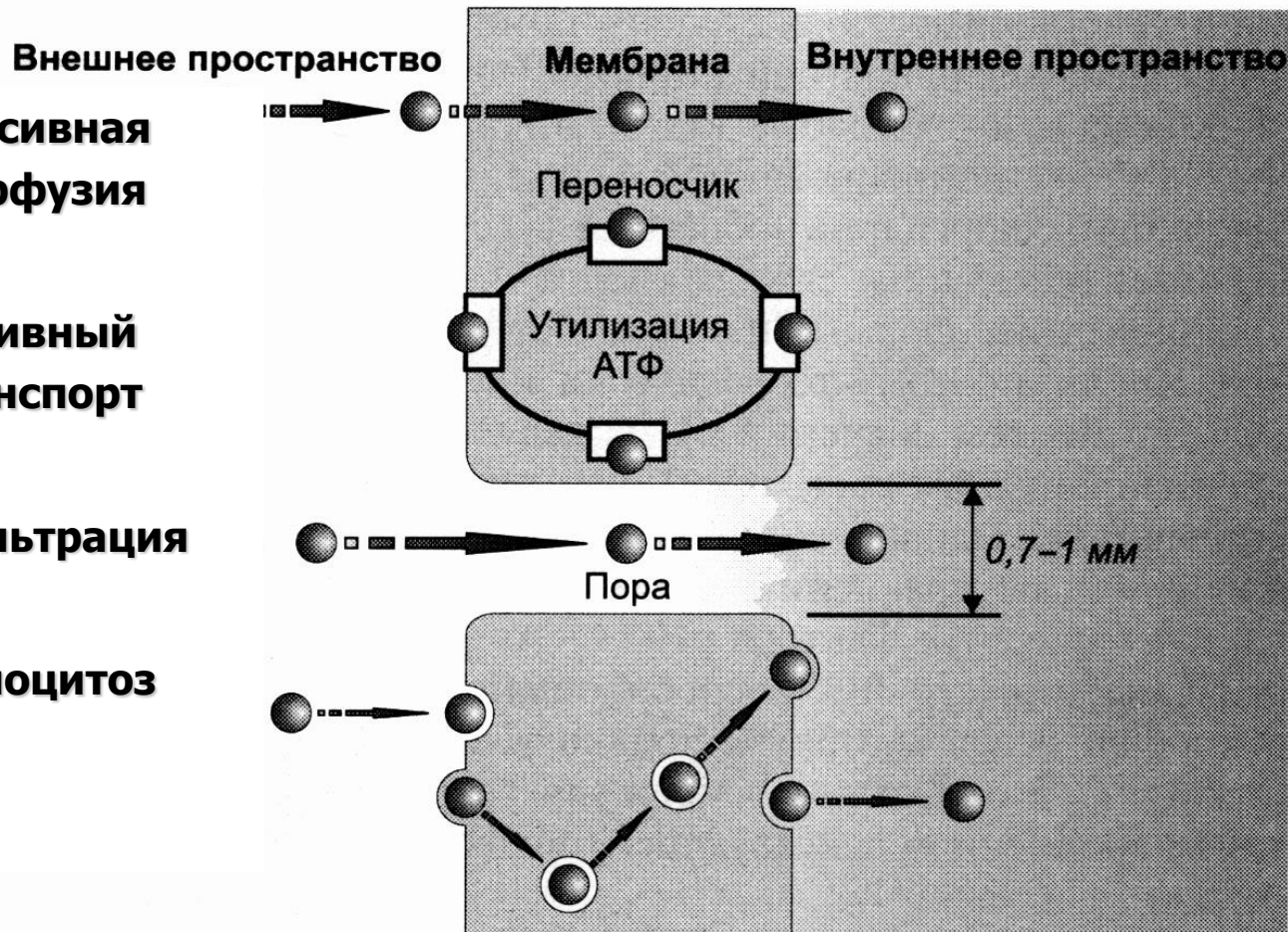
Механизмы транспорта веществ через биологические мембраны

- Пассивная диффузия

- Активный транспорт

- Фильтрация

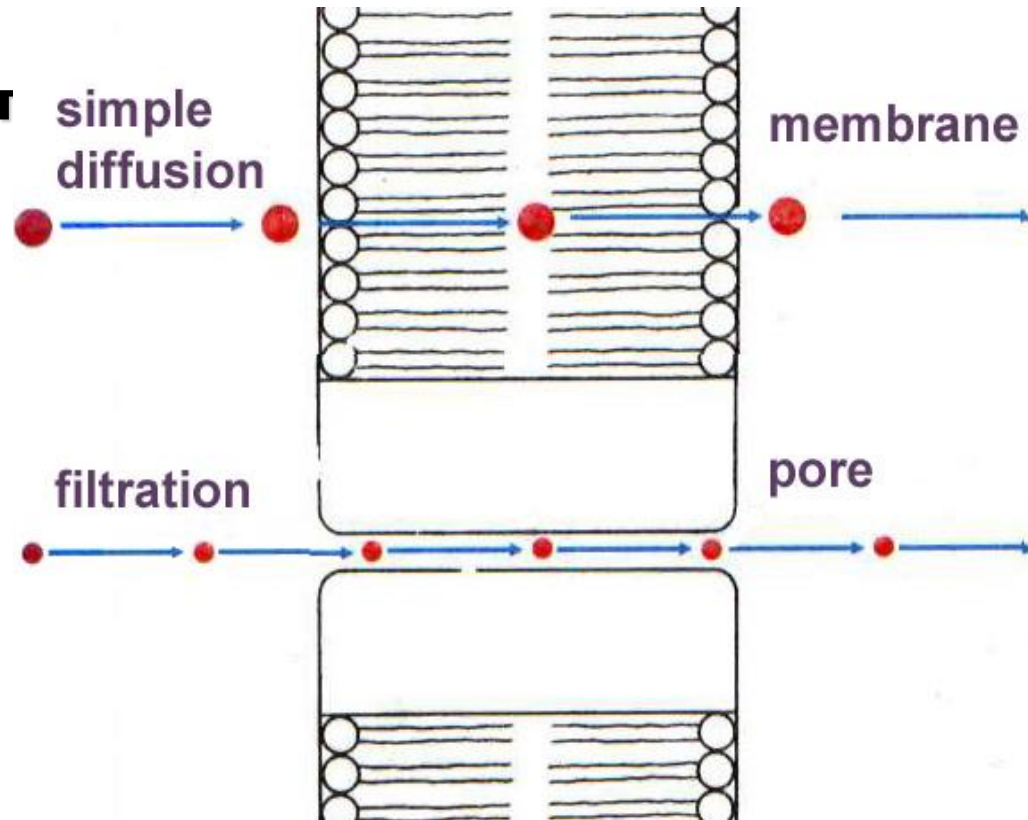
- Пиноцитоз



● – молекула лекарственного вещества

Пассивный транспорт

- Наибольшее количество ксенобиотиков проникает через мембраны путем диффузии в неионизированном виде
- На диффузию влияет:
 - Размер молекулы и заряд
 - Липофильность
 - Градиент концентрации.
- Два вида – пассивная диффузия и фильтрация



Фильтрация

- Вода, ионы и некоторые полярные и неполярные молекулы небольшого молекулярного веса проникают через поры или каналы при их наличии в мембране
- Капилляры некоторых органов (почки) имеют большие поры, пропускающие молекулы больших размеров не превышающих размеры белковых молекул

Активный транспорт

Перенос через мембрану осуществляется макромолекулой (напр. белком-транспортером)

- **Процесс насыщаемый**
- **Избирателен для химических структур**
- **Требует расхода энергии – часто генерируется ферментом Na^+ - K^+ -АТФаза**
- **Транспорт против градиента концентрации**
- **Проникают гидрофильные полярные молекулы, сахара, аминокислоты**

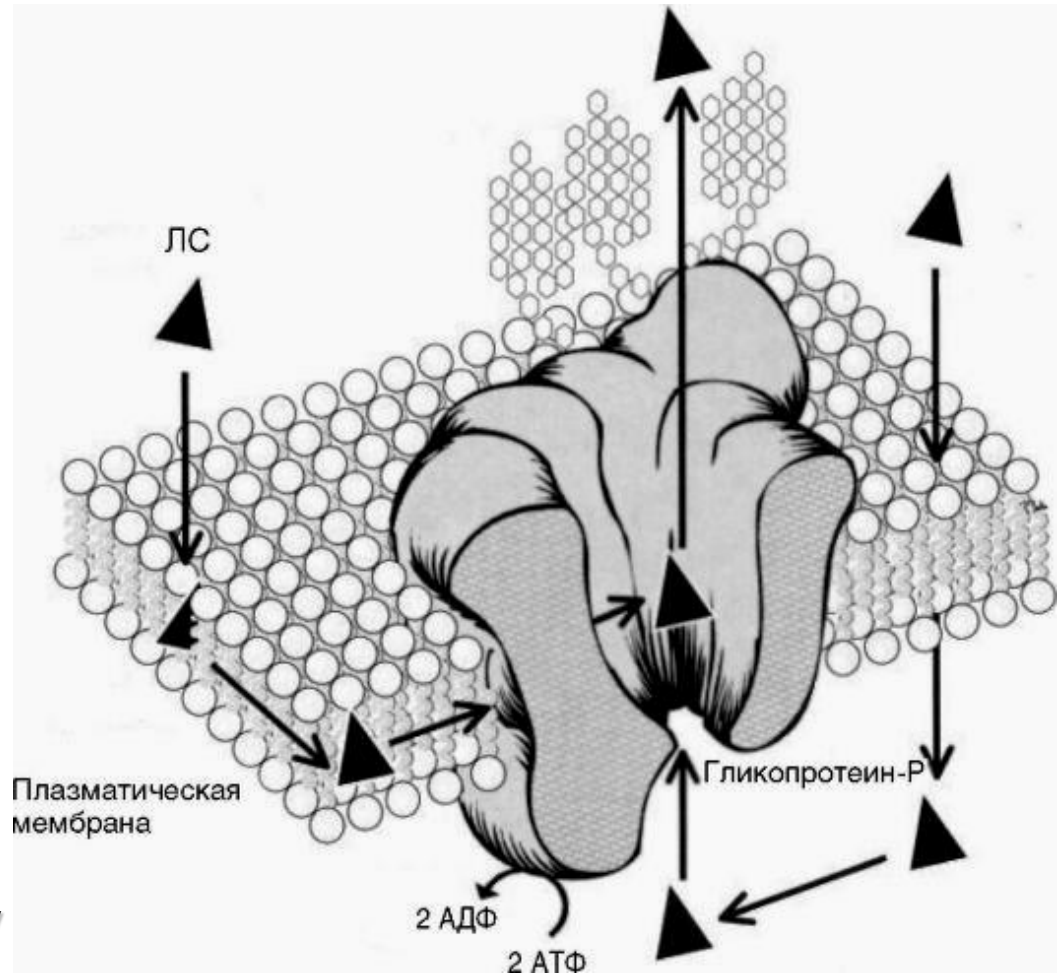
Пиноцитоз

- Редко используемый в организме метод транспорта
- За него отвечает вакуольный аппарат клетки
- Состоит из эндоцитоза и экзоцитоза

Транспортеры лекарственных средств

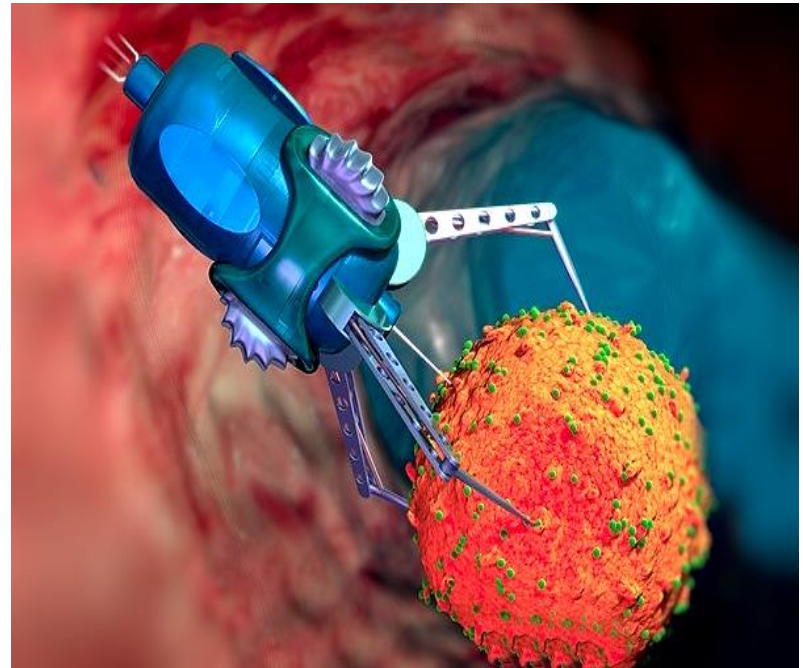
Гликопротеин Р

- Продукт гена MDR1
- АТФ-зависимый насос
- Осуществляет выброс во внеклеточное пространство различных липофильных ксенобиотиков
- В кишечнике выполняет роль насоса, выкачивающего ЛС из клетки в просвет кишки
- Способствует выведению гепатоцитами ЛС в желчь
- В почечных канальцах участвует в секреции ЛС в мочу



Системы направленной доставки лекарственных препаратов

- **Транспорт ЛП с помощью векторов**
 - гормоны, ферменты, пептиды, антитела, гликопротеиды, гликолипиды, вирусы
- **Транспорт ЛП в искусственных контейнерах**
 - основан на пространственном отделении лекарственного препарата от внешней реакционной среды путем помещения его в искусственные микро- и наноконтейнеры
 - Липосомы, Фуллерены, Нанотрубки и др.
- **Форменные элементы крови как носители ЛП**
 - Эритроциты, лейкоциты, аутогенная клеточная масса крови



Абсолютная биодоступность (F)

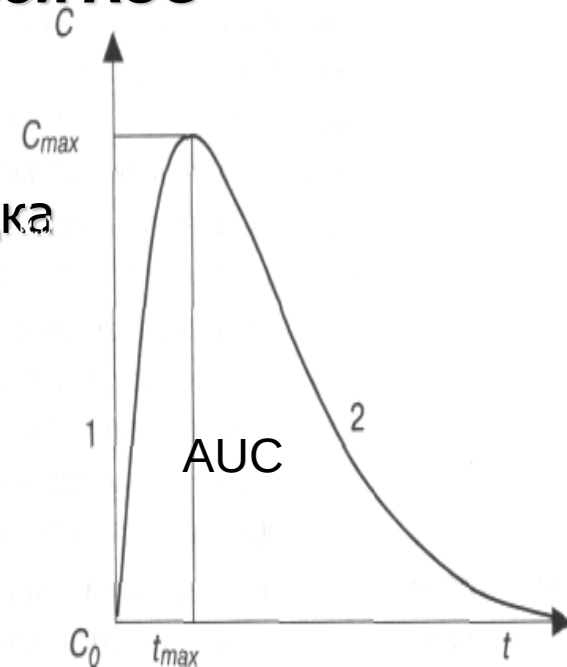
Основной индекс, характеризующий всасывание

F — часть дозы препарата в процентах, достигшая системного кровотока, после внесосудистого введения

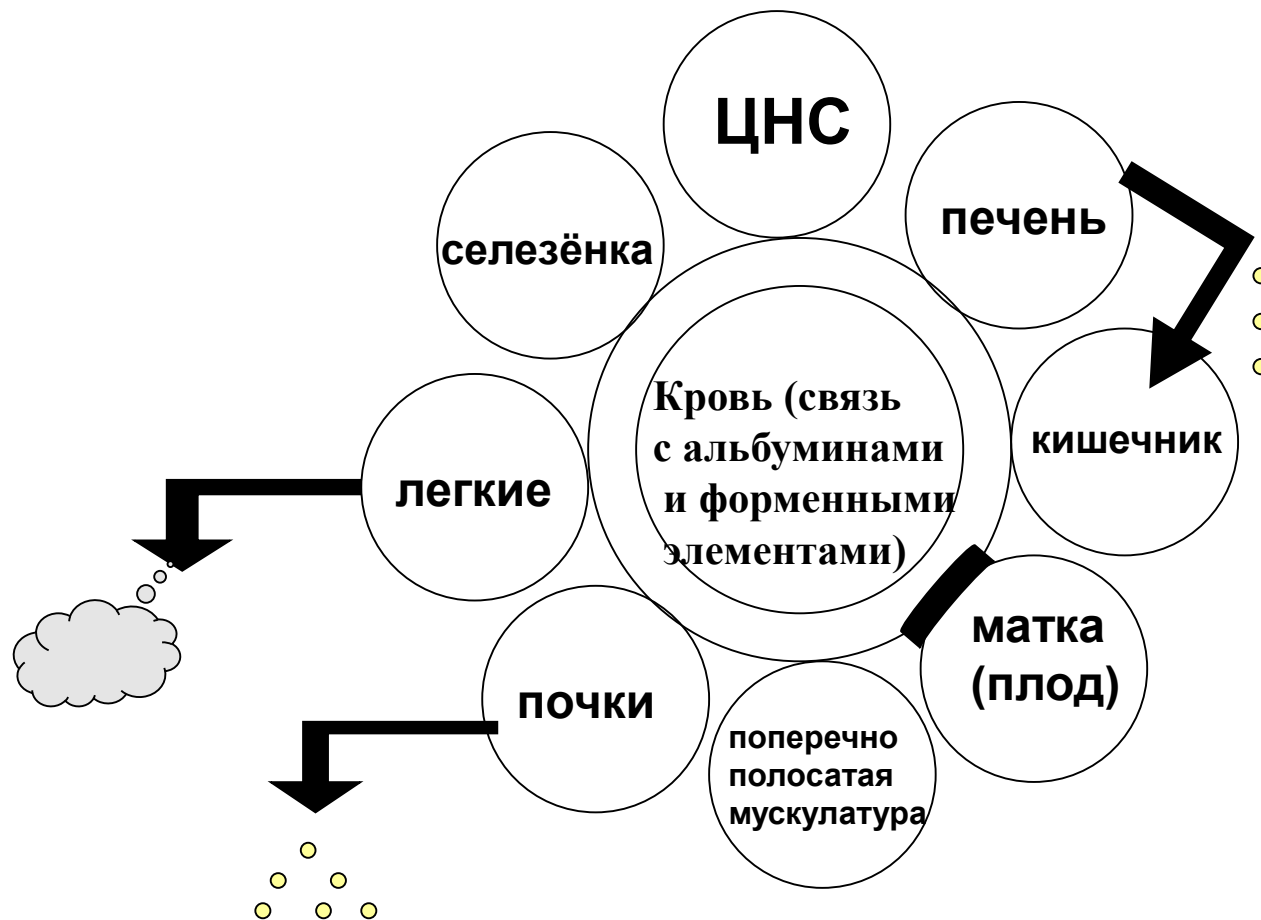
- F при в/в введении = 100% (1)
- F при энтеральном введении <100% (<1)
- Можно рассчитать по площади под кривой AUC

Факторы, влияющие на биодоступность:

- Растворимость лекарств в содержимом желудка
- Пищевой фактор
- Размер таблетки
- Контроль за ГЛС

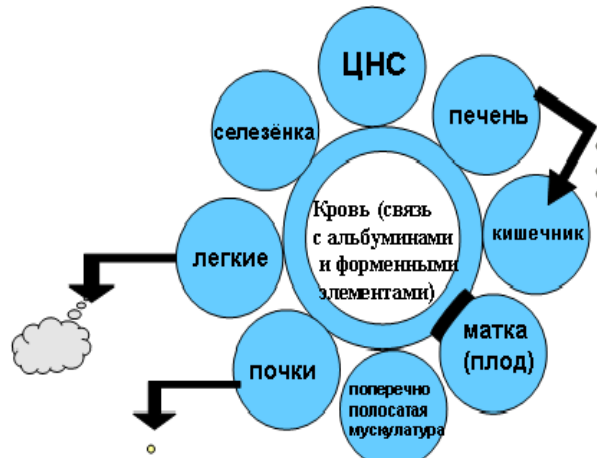


Многокамерная модель распределения лекарственных средств в организме

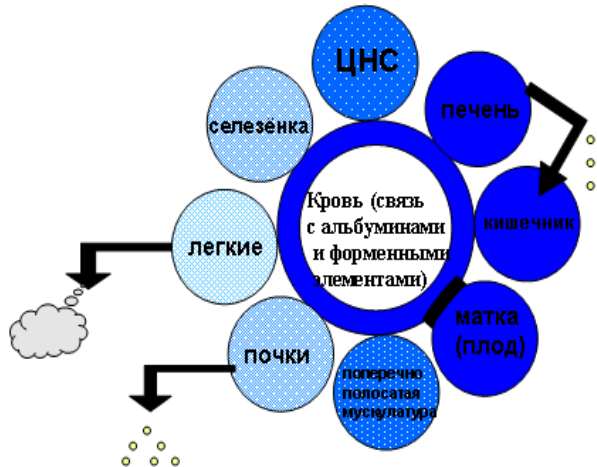


Распределение лекарственных препаратов в организме

■ Равномерное



■ Неравномерное



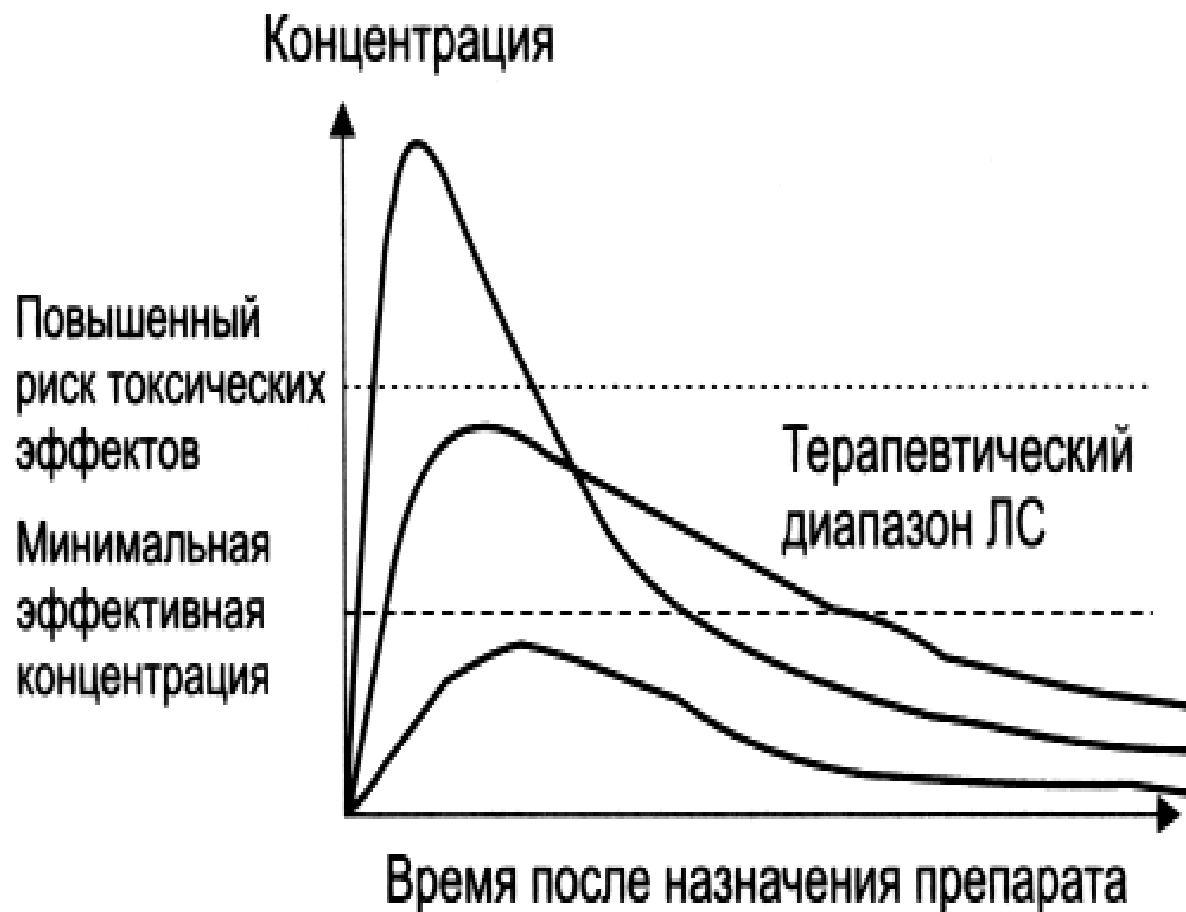
- Ртуть
- Средства для ингаляционного наркоза

- Большинство лекарственных средств

Факторы, влияющие на распределение лекарственных препаратов

- **Связь с белками плазмы крови**
- **Липоидотропность**
- **Скорость органного кровотока**
- **Камерность организма и биологических мембран**

Формы фармакокинетических кривых при приеме препарата внутрь



Кажущийся объем распределения (V_d)

- Отражает предположительный объем жидкости, в котором распределяется вещество
- Высокий для липофильных веществ, низкий у водорастворимых веществ, кот. циркулируют в крови
- Может быть определен измерением уровня лекарства в плазме

$V_d = \text{общее количество препарата} / \text{концентрация препарата в плазме}$

- V_d служит для расчета нагрузочной дозы, требуемой для достижения нужной в крови концентрации препарата

Депонирование лекарственных препаратов

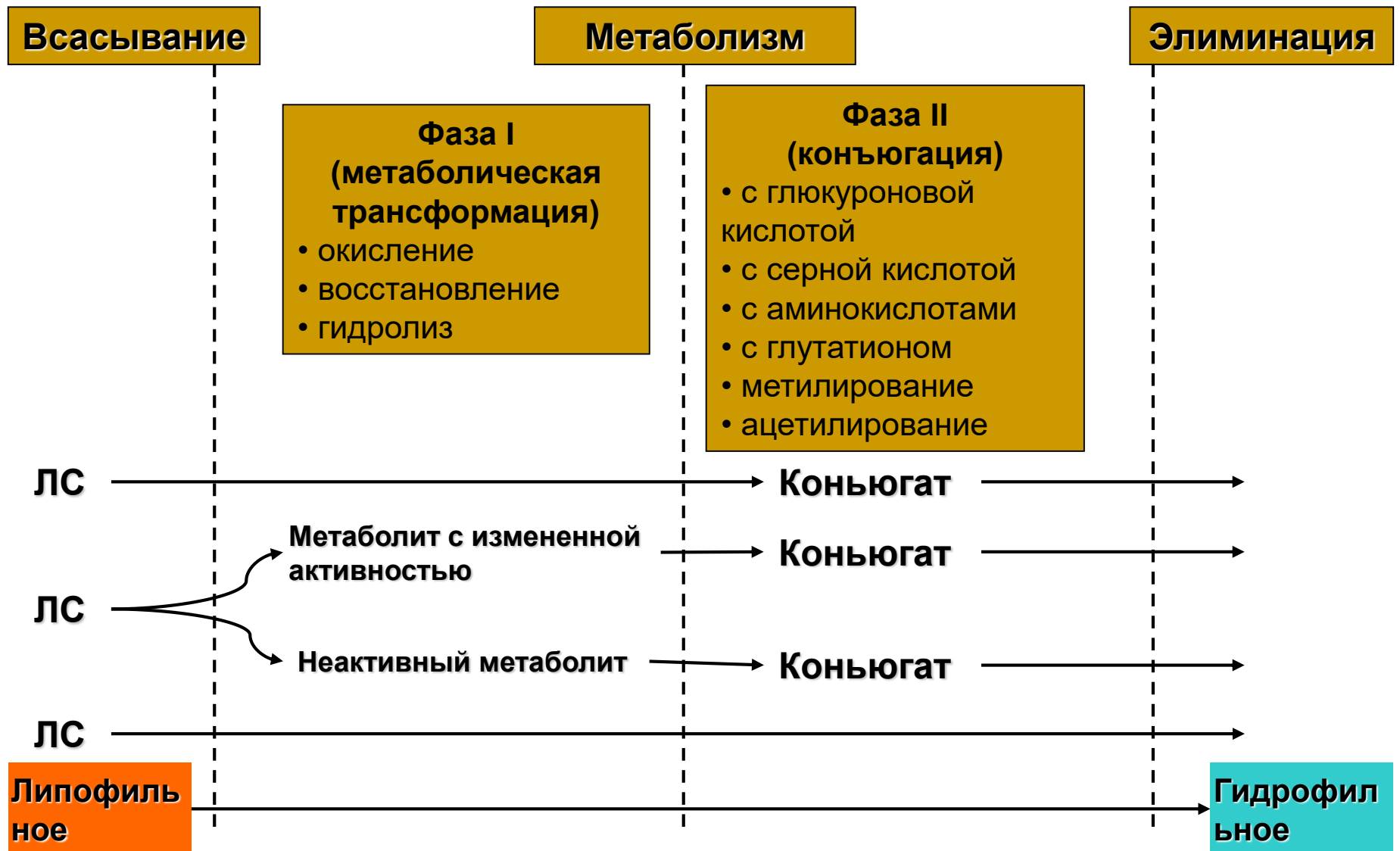
Внеклеточное

- связывание с белками плазмы крови (альбумин, липопротеины, α_1 -кислый гликопротеин)
- с поверхностью форменных элементов крови

Внутриклеточное

- Жировая ткань
- Клетки органов (щитовидная железа, печень и т.д.)
- Форменные элементы крови

Биотрансформация лекарственных средств



Некоторые изоферменты цитохрома P₄₅₀ и их субстраты

Изофермент цитохрома P ₄₅₀	Субстраты	ЛС, модифицирующие активность изоферментов CYP-450	
		индукторы	ингибиторы
CYP1A2	Теofilлин Парацетамол Никотин Варфарин Пропранолол	Омепразол (индукция этого изофермента есть у курильщиков)	α-Нафтофлавон
CYP2C9	НПВС	Рифампицин	Сульфафеназол
CYP2C19	Амитриптилин Диазепам Омепразол Пропранолол		Транилципромин
CYP2E1	Этанол Парацетамол	Этанол Изониазид	4-Метилпиразол
CYP2D6	Амиодарон Метопролол Декстрометорфан Кодеин	Неизвестны	Гуанидин Антидепрессанты из группы селективных ингибиторов обратного захвата серотонина (флуокситин)
CYP3A4	Эритромицин Хинидин Блокаторы кальциевых каналов Омепразол Кларитромицин Варфарин	Карбамазепин Дексаметазон Фенобарбитал Фенитоин Рифампицин	Флуконазол Антидепрессанты из группы селективных ингибиторов обратного захвата серотонина (флуокситин) Эритромицин Кларитромицин

Пути выведения лекарственных препаратов из организма

- **Через почки (клубочковая фильтрация, пассивная реабсорбция в канальцах, активная секреция)**
- **Через печень (с желчью) и желудочно-кишечный тракт**
- **Через экзокринные железы (слюнные, потовые, слёзные, молочные железы, с секретом половых желёз и т.д.)**

Основные параметры

фармакокинетические

Коэффициент всасывания

F – абсолютная биодоступность

$C_{\max}$ – максимальная концентрация в крови

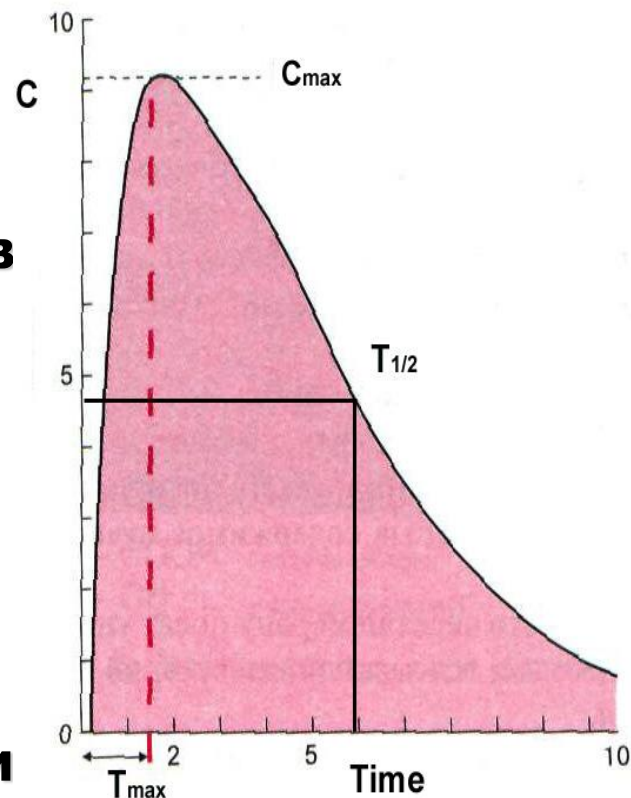
$T_{\max}$ – время достижения максимальной концентрации

V_d – объём распределения

CL_T – общий клиренс

K_{elim} – константа скорости элиминации

$T_{1/2}$ – период полувыведения



Клиренс (CL_T) и константа скорости элиминации (K_{elim})

- Клиренс – один из важнейших индексов, характеризующих процесс элиминации
- **Тотальный клиренс (Cl_t)** – объем крови или плазмы, который полностью очищается от препарата в единицу времени (л/ч)
- **Тотальный клиренс** – сумма всех клиренсов различными механизмами, включая печеночную биотрансформацию, выведение с желчью и мочой, другие виды экскреции

CL_T – общий клиренс ($CL_T = CL_{\text{почечный}} + CL_{\text{внепочечный}}$)

- Константа скорости элиминации – отражает долю препарата, выводимую из организма за единицу времени
- **$K_{elim} = 0,693/T_{1/2}$**

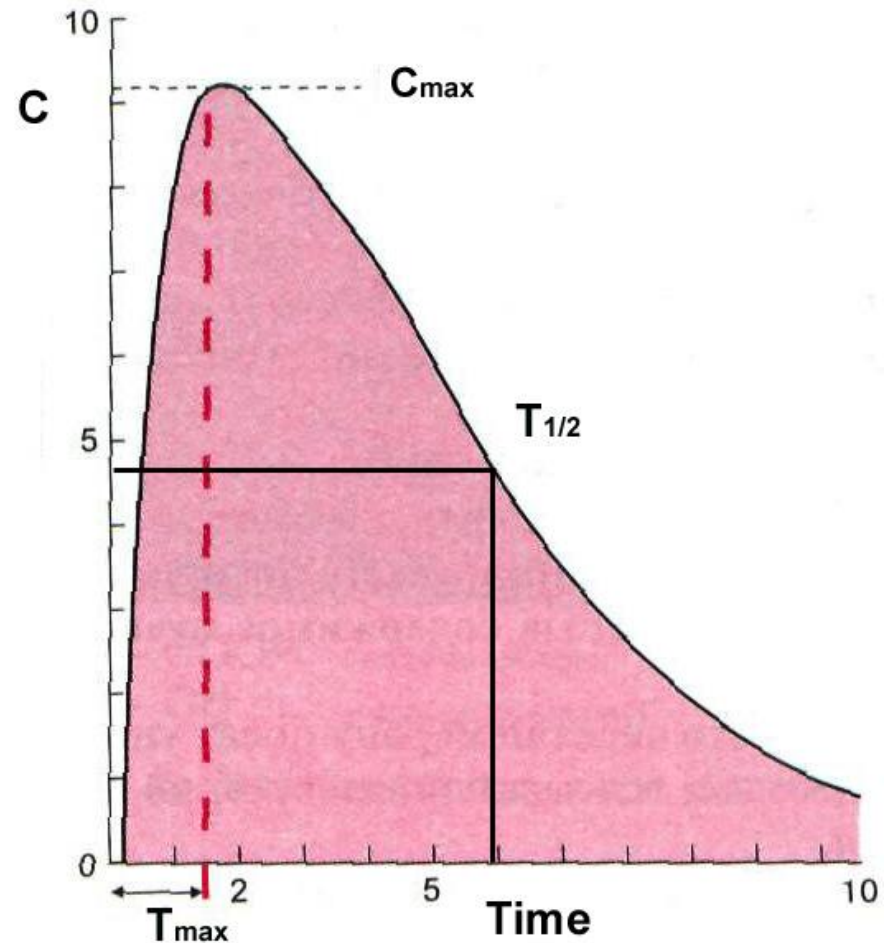
$$Cl_T = V_d \cdot K_{elim} = V_d \cdot 0.693 / T_{1/2}$$

Период полувыведения ($T_{1/2}$)

- Еще один индекс для характеристики процесса выведения
- Связан с длительностью действия препарата и позволяет рассчитать время приема следующей дозы

$$T_{1/2} = 0,693 \cdot V_d / CL$$

- за I период вывода 50% лекарственного препарата, за II периода – 75% и за III периода - 90 %



Рациональный режим дозирования (определение скорости введения и поддерживающих доз)

■ Теофиллин

- терапевтическая концентрация в крови (Тс) 10 мг/кг
- Cl_T 2,8 л/ч / 70 кг
- F при в\в = 1 (100%)

**Скорость введения = Cl_T x Тс = 2,8 x 10 = 28 мг/ч/
70кг**

Интервал введения – 12 часов

$$\text{Поддерживающая доза} = \frac{\text{скорость введения}}{F} \times \text{интервал введения} = \frac{28}{1} \times 12 = 336 \text{ мг}$$

Рациональный режим дозирования

- Цель – обеспечить терапевтическую концентрацию препарата
- 1. **Скорость введения = скорости элиминации = $Cl_T \times$ терапевтическую концентрацию в крови**

- 2. **Скорость введения при $F < 100\%$ (внутрь)**

$$\text{Скорость введения} = \frac{\text{скорость введения препарата внутрь}}{F_{\text{внутри}}}$$

- 3. **Расчёт поддерживающей дозы**

$$\text{Поддерживающая доза} = \frac{\text{скорость введения}}{F} \times \text{интервал между введениями}$$

- 4. **Расчёт нагрузочной дозы $D = V_d \times C_{\text{пл}}$**

где V_d – объём распределения

$C_{\text{пл}}$ - терапевтическая концентрация в плазме