

Фармакокинетика

Плотников Евгений Владимирович, к.х.н.,
Доцент, Инженерная школа химических и био-медицинских технологий ТПУ

Определение

- ▶ **Фармакокинетика** (греч. pharmakon лекарство kinētikos относящийся к движению) — раздел фармакологии, изучающий закономерности всасывания, распределения, метаболизма и выделения лекарственных средств.

Иными словами изучается как организм воздействует на лекарство.

ПУТИ ВВЕДЕНИЯ БАС В ОРГАНИЗМ ЧЕЛОВЕКА

Энтеральные пути введения

- ▶ 1. Прием внутрь (пероральный путь, *per os*)
- ▶ 2. Сублингвальный (рассасывание под языком) и трансбуккальный (рассасывание за щекой) пути
- ▶ 3. Ректальный путь

Парентеральные пути введения

- ▶ 1. Введение под кожу
- ▶ 2. Введение в мышцы
- ▶ 3. Введение в вену
- ▶ 4. Введение в артерии
- ▶ 5. Внутрисердечный путь
- ▶ 6. Внутрикостный путь
- ▶ 7. Субарахноидальный и эпидуральный пути
- ▶ 8. Ингаляционный путь
- ▶ 9. Накожный путь

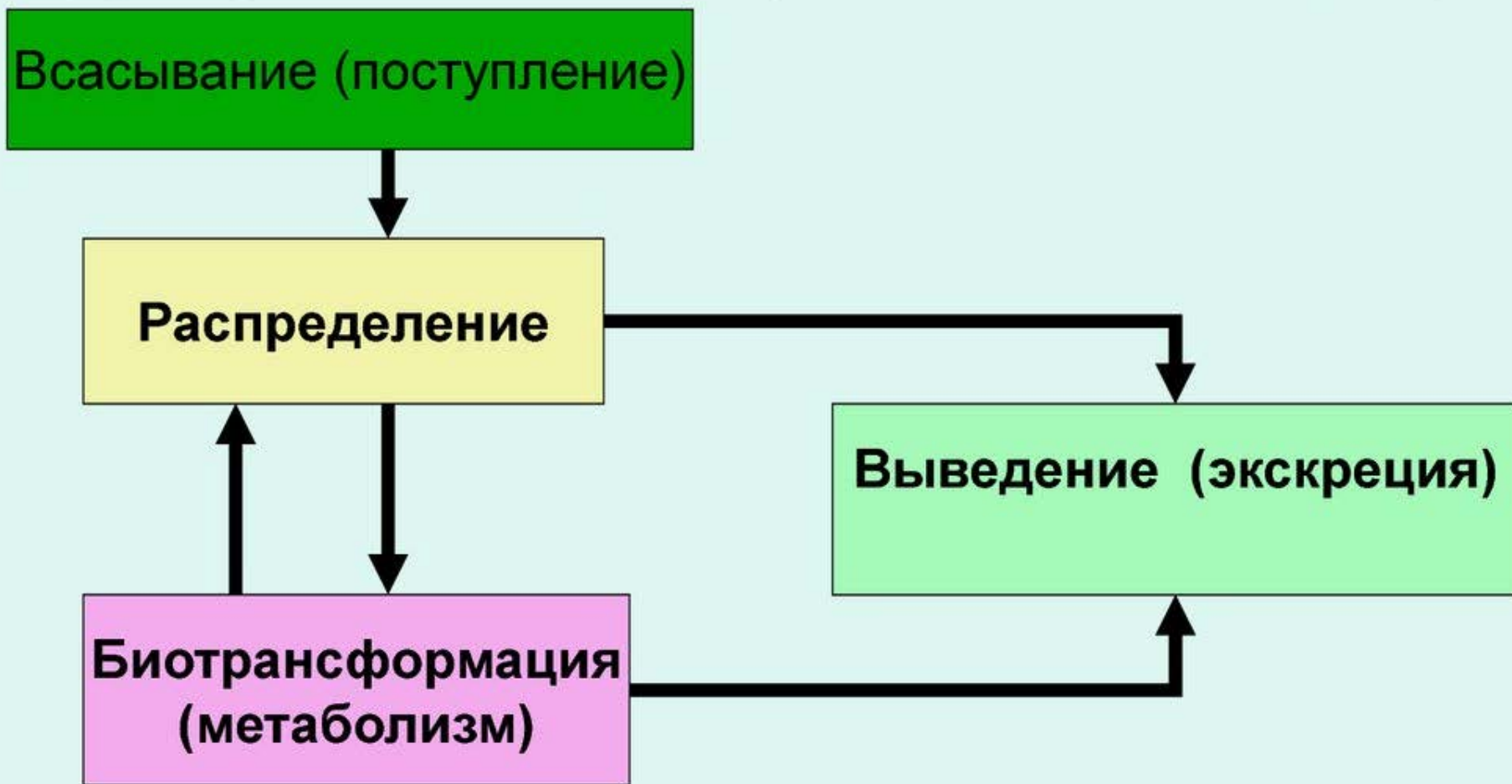
Фармакокинетические процессы

- ▶ ВСАСЫВАНИЕ
- ▶ РАСПРЕДЕЛЕНИЕ (депонирование)
- ▶ МЕТАБОЛИЗМ (биотрансформация)
- ▶ ЭЛИМИНАЦИЯ (экскреция)

В англоязычной литературе: LADME

Liberation, Absorption, Distribution, Metabolization, Excretion

Фармакокинетика – судьба лекарственных средств в организме (греч. pharmakon - лекарство, kineo- двигать)



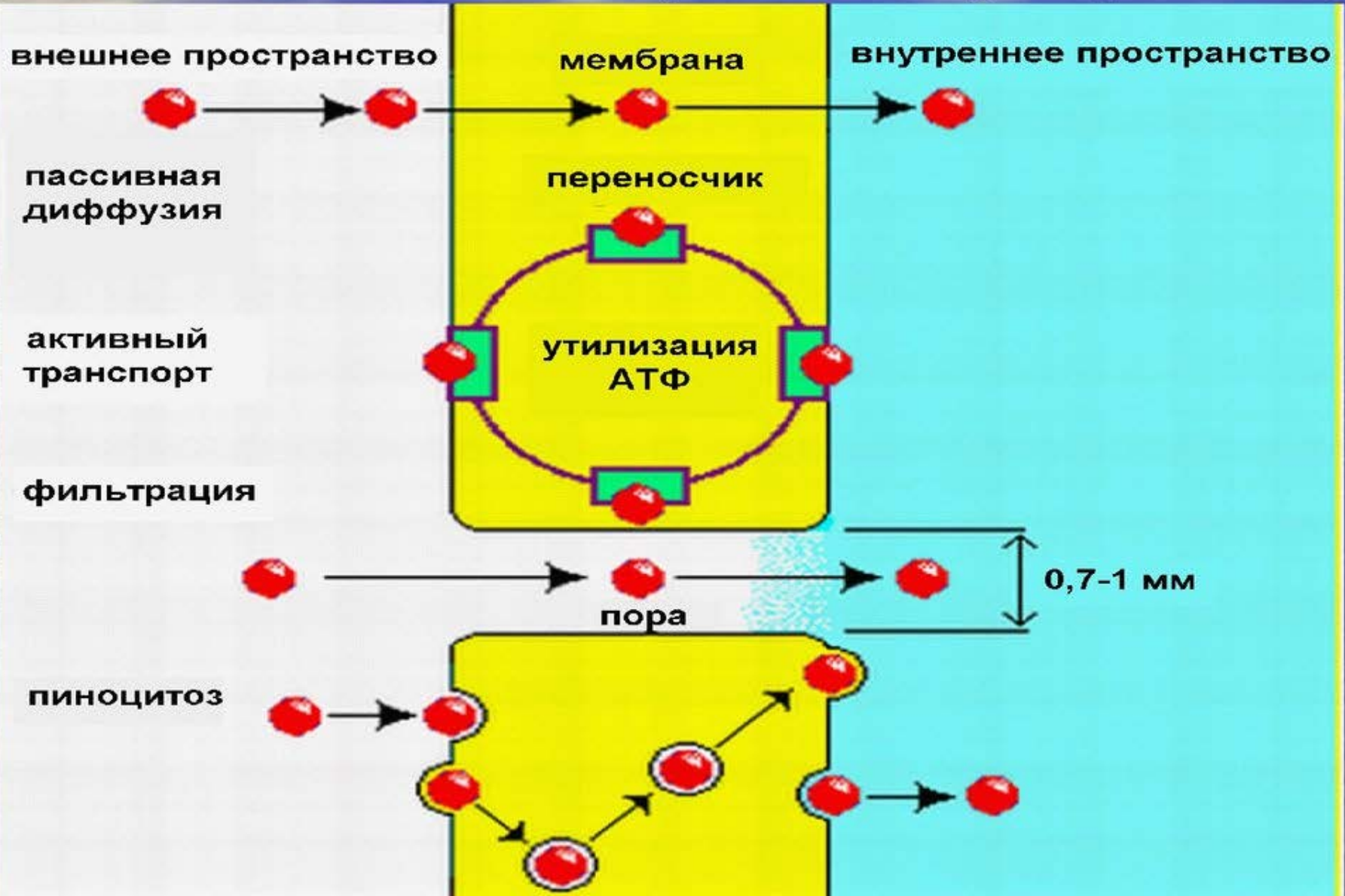
ВСАСЫВАНИЕ

Процесс всасывания представляет собой преодоление лекарственными средствами липопротеиновой плазматической мембраны клеток. В кишечнике — это один слой эпителия, при всасывании с поверхности кожи — несколько клеточных слоев.

Различают следующие виды транспорта через эпителий:

- ▶ *пассивную диффузию*
- ▶ *фильтрацию*
- ▶ *активный транспорт*
- ▶ *пиноцитоз*

Виды транспорта ЛС через биологическую мембрану



ВСАСЫВАНИЕ

Пассивная диффузия происходит по градиенту концентрации лекарственных средств — из зоны с большей концентрацией в зону с меньшей концентрацией, не требует затрат энергии макроэргов.

Фильтрация - пассивный транспорт, осуществляемый за счёт разности давлений. Таким образом, происходит движение воды и растворённых в ней веществ. В процессе фильтрации участвуют:

Гидростатическое давление

Онкотическое давление

Осмотическое давление

Фильтрация воды осуществляется через щели между эндотелиоцитами.
Фильтрация липидов - по всей поверхности капилляров.

Активный транспорт лекарственных средств происходит против градиента концентрации (в сторону большей концентрации) с затратой энергии макроэргов и при участии белков-переносчиков.

Пиноцитоз - микровезикулярный транспорт. Внутри эндотелиоцитов есть везикулы, которые захватывают вещество у наружной поверхности клетки и транспортируют их к внутренней поверхности. В некоторых эндотелиоцитах микровезикулы выстраиваются, образуя микроканал, по которым осуществляется транспорт. Таким образом, транспортируются отдельные белки.

Факторы влияющие на всасывание

- ▶ лекарственная форма препарата;
- ▶ степени растворимости в жирах или в воде;
- ▶ дозы или концентрации;
- ▶ интенсивности кровоснабжения органов и тканей
- ▶ путь введения

При пероральном приеме основные факторы:

- растворимость,
- лекарственная форма,
- рН желудка и кишечника,
- активность ферментов желудочно-кишечного тракта,
- перистальтика желудочно-кишечного тракта,
- прием пищи,
- мальабсорбция,
- дисбактериоз.

Биодоступность

Биодоступность — часть дозы лекарственных средств, поступающая в кровь.

Биодоступность зависит от физико-химических особенностей лекарств, лекарственной формы и технологии ее приготовления, пути введения, интенсивности кровотока, площади всасывающей поверхности (наибольшая — в альвеолах легких и слизистой оболочке кишечника).

$$V = (m_{\text{эффек}} / m_{\text{введ}}) \times 100\%$$

где V - биодоступность, $m_{\text{эффек}}$ - масса ЛВ достигшего ткани, $m_{\text{введ}}$ - масса ЛВ введенного в организм,

Биодоступность зависит от пути введения.

Биодоступность

При внутривенной инъекции транспорт лекарственных средств в ткани происходит через поры эндотелия и по широким межклеточным щелям, поэтому биодоступность достигает 100%.

При других путях введения она меньше.

В случае приема лекарственных средств внутрь большое значение имеет:

- ▶ лекарственная форма (лучше всасывание из растворов, мелкодисперсных взвесей, микрогранул, хуже — из таблеток, драже, капсул),
- ▶ присутствие пищи
- ▶ состояние пищеварительного тракта и сердечно-сосудистой системы
- ▶ интенсивность метаболизма в печени.

Пресистемный метаболизм в печени

Печень играет ключевую роль в метаболизме и удалении препаратов при любом способе введения. Однако при энтеральном пути введения весь объем крови от кишечника проходит через печень и, таким образом, вещество может метаболизироваться даже не достигнув центрального кровотока т.е. собственно органов мишеней.

Первичный пресистемный метаболизм препаратов в печени называют эффектом первого прохождения.

Оценка пресистемного метаболизма (биотрансформация вещества при первичном прохождении через печень):

$$F = 1 - (Cl_{\text{общ}}/V),$$

Где

F - часть дозы, которая достигнет системного кровотока,

$Cl_{\text{общ}}$ - общий клиренс (условный объем крови, который очищается от вещества в единицу времени, мл/мин),

V - скорость печеночного кровотока, мл/мин.

РАСПРЕДЕЛЕНИЕ

Фармакокинетические модели

Камера - ограниченный в пространстве объем жидкости и ткани с одинаковой концентрацией вещества во всех точках. Понятие камеры условно, так как за ним не стоят анатомические образования, это фармакокинетическая модель. При расчетах используют одно- и много камерные модели распределения лекарств в организме.

Условно разделяют:

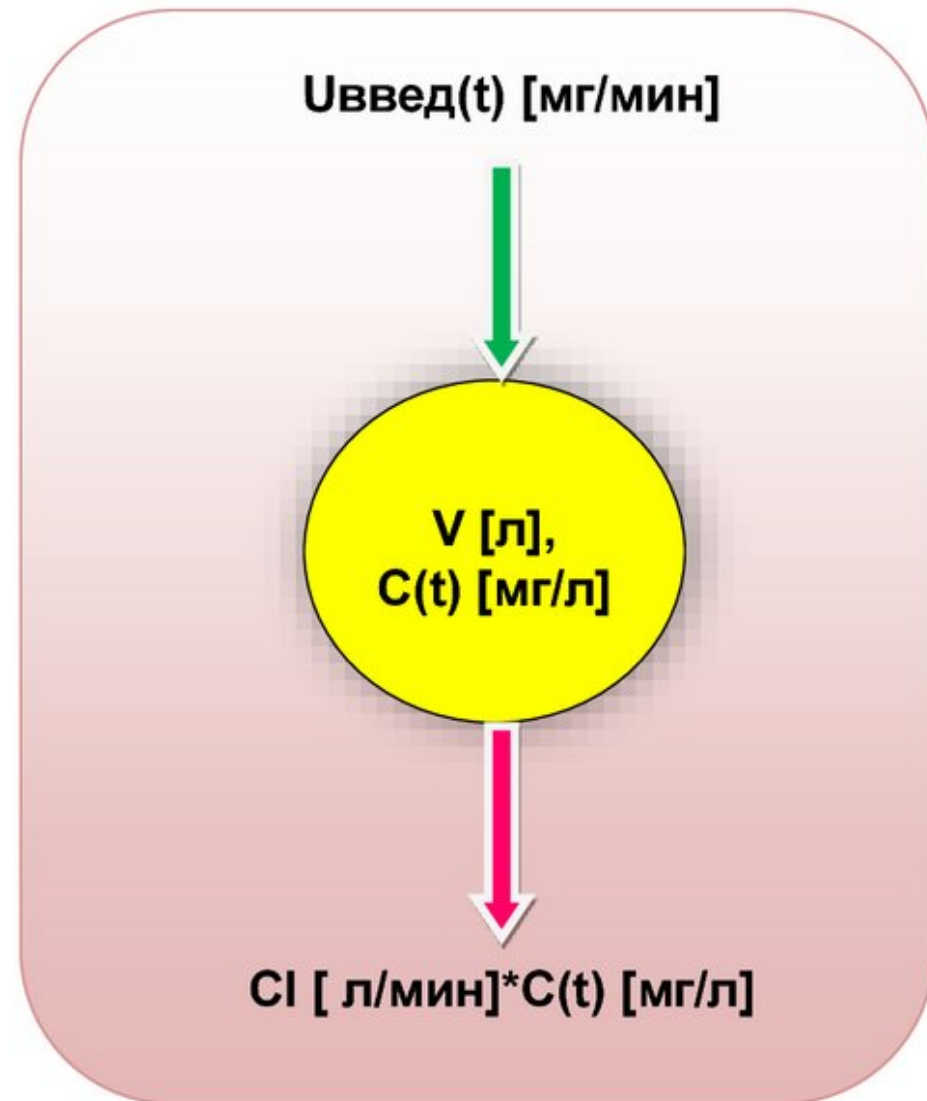
- ▶ центральная камера - кровь и хорошо перфузируемые органы
- ▶ периферической камера - мышцы, кожа и жировые депо

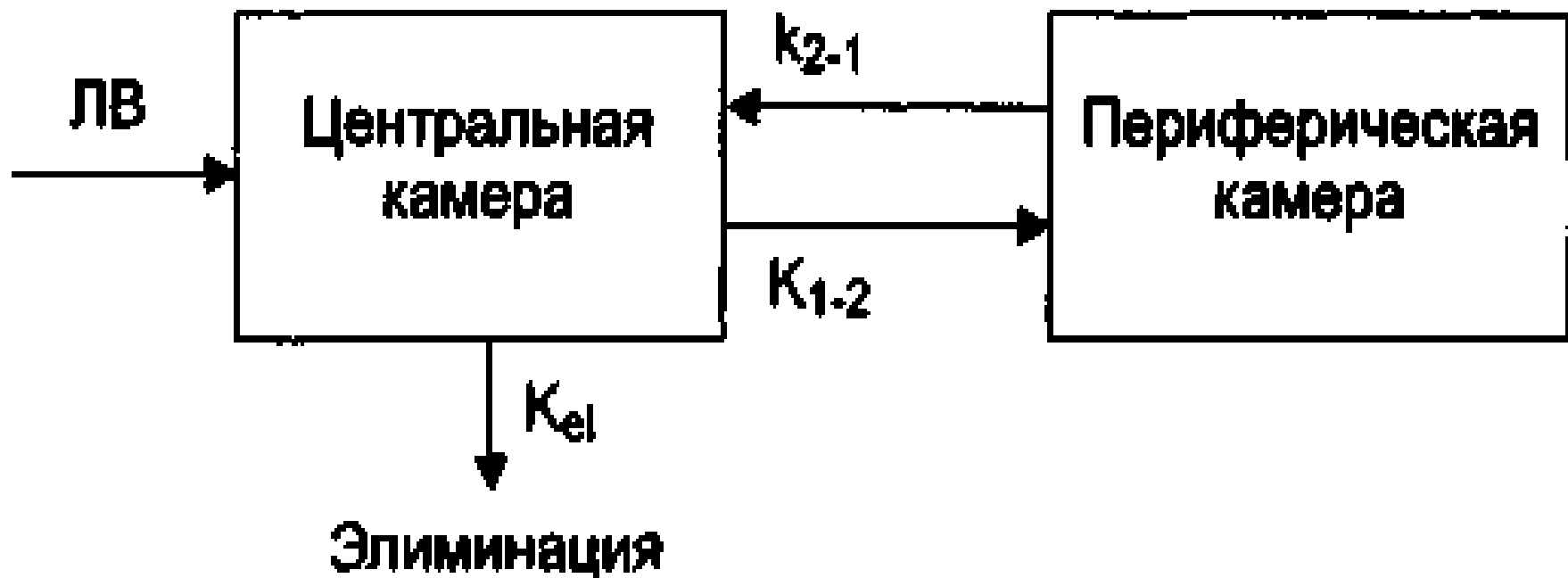
Основной фармакокинетический параметр:

Объем распределения - может быть истинный и кажущийся, - это объём жидкости организма, необходимый для равномерного распределения всего количества ЛС (введённой дозы) в концентрации, аналогичной таковой в плазме крови.

Схема и параметры однокамерной модели

- V – условный (кажущийся) объем, в который вводится препарат ($V = \text{const}$)
- $U_{\text{введ}}(t)$ – скорость введения препарата, задается врачом
- $C(t)$ – концентрация препарата в крови (одинакова во всех точках камеры)
- $U_{\text{вывед}}(t) = Cl [л/мин] * C(t) [мг/л]$ – скорость выведения препарата (пропорциональна содержанию препарата внутри камеры)





Двухкамерная фармакокинетическая модель.

Кажущийся объем распределения

Кажущийся объем распределения - гипотетический объём жидкости организма, необходимый для равномерного распределения всего количества ЛС (введённой дозы) в концентрации, аналогичной таковой в плазме крови. Параметр характеризует степень захвата ЛС тканями из крови (л, мл).

При расчёте допускаем, что организм - это перемешивающийся сосуд с жидкостью (однокамерная модель):

$$V_d = \frac{A}{D_p}$$

где, V_d - Кажущийся объем распределения, A - количество вещества в организме, D_p - концентрация вещества в плазме.

Если объем распределения при массе тела 70 кг составляет:

- ▶ 3-4 литра - ЛВ находится только в плазме крови
- ▶ До 15 литров - ЛВ находится в плазме и межклеточной жидкости
- ▶ До 40 литров - ЛВ распределено во внеклеточной и внутриклеточной жидкости.
- ▶ До 1000 и более - ЛВ депонируется в тканях и его концентрация в крови низкая.

РАСПРЕДЕЛЕНИЕ. БАРЬЕРЫ

Из крови лекарственные средства поступают в органы, преодолевая гистогематические барьеры:

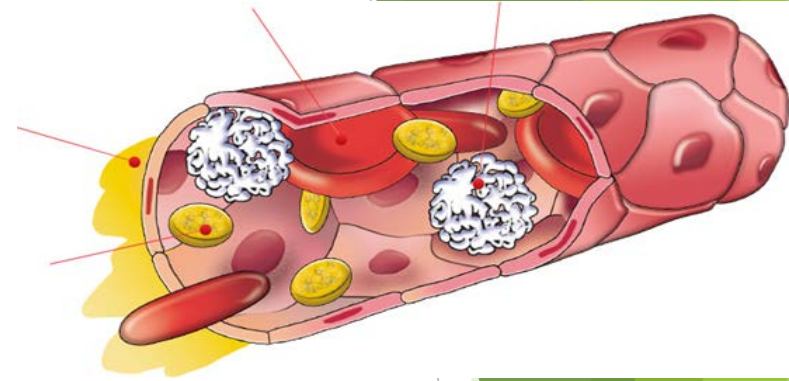
- ▶ капиллярную стенку
- ▶ гематоэнцефалический
- ▶ гематоофтальмический
- ▶ Плацентарный
- ▶ Другие (тимогематический, гематотестикулярный и пр...)

Наибольшая концентрация - в органах с обильным кровоснабжением — головном мозге, сердце, печени, почках, легких, эндокринных железах, получающих $2/3$ минутного объема крови.

Спустя 6 – 10 мин лекарства перераспределяются в органы с меньшим кровоснабжением — скелетные мышцы и жировую ткань.

При введении внутрь, в мышцы и под кожу, всасывание и распределение происходят параллельно.

Проницаемость зависит от воспалительных процессов, целостности тканей.

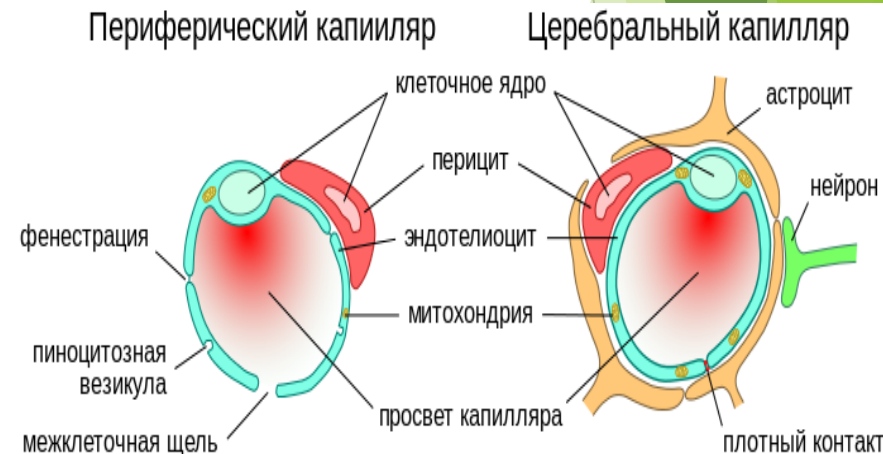


Гемато-энцефалический барьер

- ГЭБ— физиологический барьер между кровеносной системой и центральной нервной системой.
- П. Эрлих впервые обнаружил, что краситель распространяется по организму крысы, кроме мозга.
- Мозг потребляет ок. 20% кислорода и имеет обильное кровоснабжение. Через ГЭБ из артериального русла в мозг поступают питательные, биоактивные вещества, задерживает токсины, м/организмы, иммунные комплексы. Например, билирубин даже при желтухе, не проходит в мозг.
- Проходят через ГЭБ морфий, атропин, стрихнин, кофеин, эфир, алкоголь.
- Проницаемость ГЭБ важна для ЛС.

Основные элементы ГЭБ:

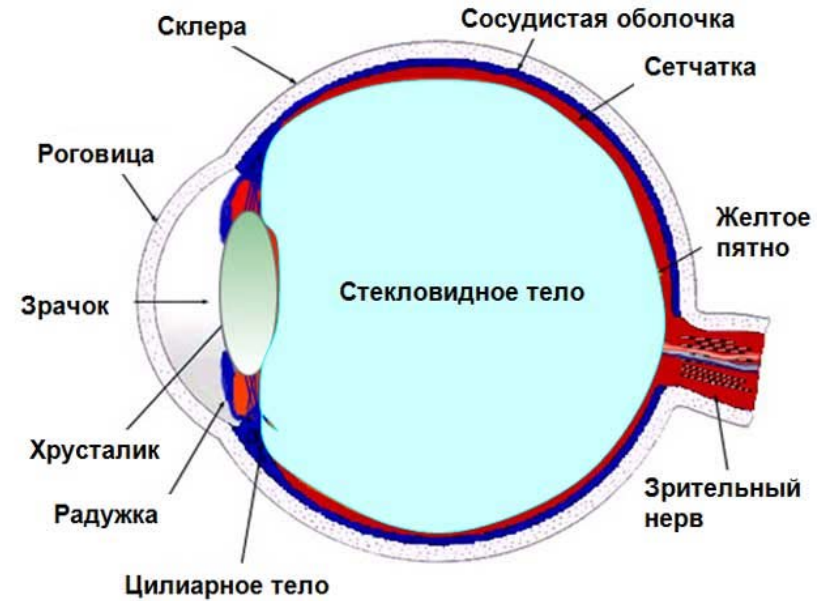
- плотные соединения эндотелиоцитов
- развитый активный транспорт
- макрофагальная активность перицитов
- астроцитная оболочка
- внеклеточное пространство с аморфным веществом углеводно-белковой природы (мукополисахариды и мукопротеины)



Гемато-офтальмический барьер

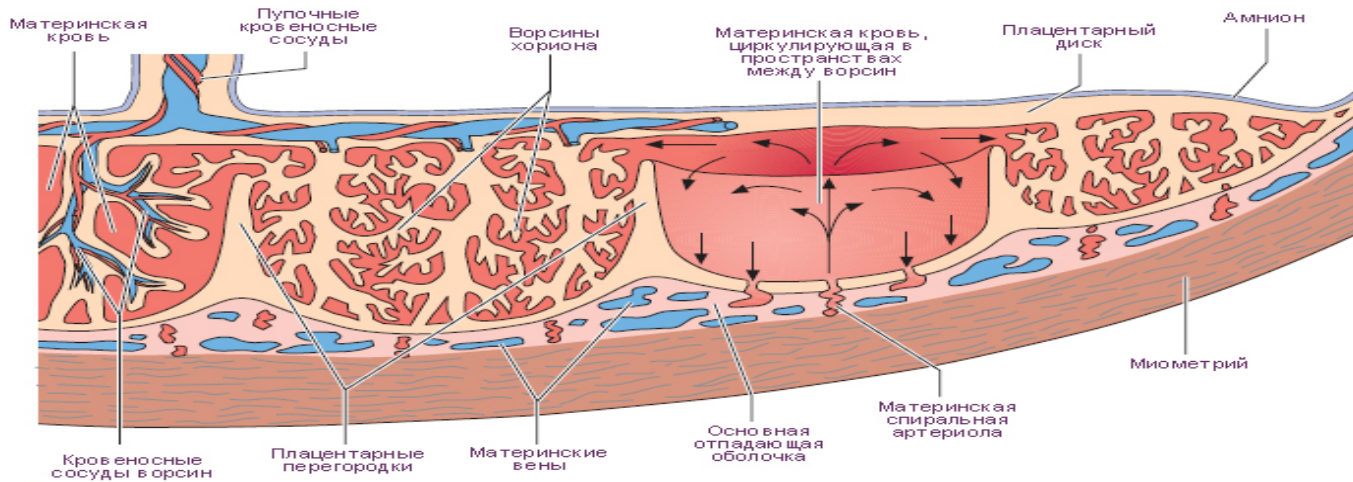
Гемато-офтальмический барьер— это барьер, образованный плотным эндотелием капилляров сетчатки и радужной оболочки, цилиарным эпителием и пигментным эпителием сетчатки.

Это физиологический барьер между местными кровеносными сосудами и собственно внутренней частью глаза. Хорошо пропускает кислород, жирорастворимые вещества, плохо водорастворимые вещества, токсины.



Гемато-плацентарный барьер

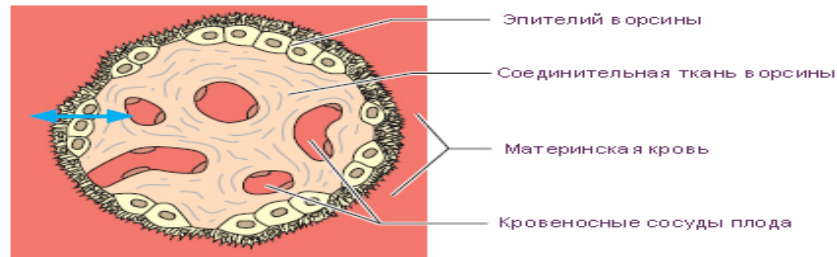
Гемато-плацентарный барьер - избирательные свойства плаценты, в результате которых одни вещества проникают из крови матери в кровь плода, и наоборот, тогда как другие задерживаются. Кровь плода и матери не смешивается. Вода, электролиты, газы, глюкоза, аминокислоты и жирные кислоты проходят через ГПБ в обоих направлениях. IgG проникает из материнской крови, обеспечивая пассивный иммунитет у плода. ГПБ проницаем для алкоголя и лекарственных препаратов, употребляемых матерью.



А

Б

← = Плацентарный барьер →



ТРАНСПОРТ молекул БАС в организме

Большинство введенных лекарств или БАС в крови будет связываться белками. Лишь часть введенной дозы будет в активной, не связанной форме. Именно она будет оказывать свой непосредственный фармакологический эффект.

Основные транспортные системы крови:

- ▶ Неспецифические (основной транспортер - сывороточный альбумин, эритроциты).
- ▶ Специфические (основной транспортер - глобулины крови (например, железо - трансферрин, триглицериды и холестерин - липопротеины), в основном специфически связываются гормоны, витамины, ряд ионов металлов).

ДЕПОНИРОВАНИЕ

- ▶ Связь с белками плазмы

связанная с белками фракция, не оказывая фармакологического действия, возмещает удаленные из циркуляции молекулы активной свободной фракции. В инструкциях к ЛС всегда отражают связь с белками.

- ▶ Депонирование в жировой ткани

(липидорастворимые препараты)

МЕТАБОЛИЗМ

Один из центральных этапов фармакокинетики и основной путь детоксикации (обезвреживания) ЛС в организме, посредством биотрансформации, где принимают участие: печень, почки, легкие, кожа, плацента.



БИОТРАНСФОРМАЦИЯ

Биотрансформация - химические превращения БАС в организме, с целью получения соединения, удобного для последующего использования (в качестве энергетического или пластического материала) или в ускорении выведения из организма.

Существует 2 типа реакций метаболизма ЛС (биотрансформации):

- ▶ несинтетические (фаза 1 биотрансформации) - окисление, восстановление
- ▶ синтетические (фаза 2 биотрансформации) - конъюгация с субстратами (глюкуроновая кислота, глицин, глутатион и т.п.)

Реакции I фазы (биотрансформации) - это гидроксилирование, окисление, восстановление, дезаминирование, дезалкилирование и т.д.

В процессе реакций I фазы происходит изменение структуры молекулы ЛС, таким образом, что он становится более гидрофильной. Это обеспечивает более легкую экскрецию метаболитов из организма с мочой.

Реакции I фазы осуществляются с помощью ферментов эндоплазматического ретикулума (микросомальные ферменты или ферменты монооксигеназной системы), основным из которых является цитохром P - 450.

В процессе *реакций II фазы* образуются конъюгаты или парные соединения препарата с одним из эндогенных веществ (например, с глюкуроновой кислотой, глутатионом). Образование конъюгатов происходит при каталитической активности одного из одноименных ферментов. Например, конъюгат препарат + глюкуроновая кислота - образуется при помощи фермента глюкуронилтрансферазы. Образовавшиеся конъюгаты легко выводятся из организма с одним из экскретов.

Однако не вся введенная доза ЛС подвергается биотрансформации, часть ее выводится в неизменном виде.

Факторы, влияющие на биотрансформацию

- ▶ Активность ферментов биотрансформации у новорожденных составляет только 20 — 80% активности у взрослых. Конъюгация с глюкуроновой и серной кислотами полностью развивается только к концу первого года жизни ребенка.
- ▶ У пожилых метаболическая трансформация лекарственных средств замедляется.
- ▶ У женщин выше, чем у мужчин, активность цитохрома P-450 печени, поэтому быстрее происходит элиминация ряда субстратов этого изофермента.
- ▶ При беременности биотрансформация ряда ЛС замедляется, так как гормоны прогестерон ингибируют цитохром P-450
- ▶ При голодании окисление ЛС тормозится, так как возникает дефицит цитохрома P-450
- ▶ Ненасыщенные жирные кислоты, витамины А, В1, С и Е стимулируют биотрансформацию.
- ▶ Нарушение биотрансформации возникает при патологии печени.
- ▶ Возможны индивидуальные колебания биотрансформации и, обусловленные генетическим и различиями активности ферментов.
- ▶ Скорость биотрансформации неодинакова в различных этнических группах населения.

Элиминация

Элиминация (лат. *eliminatum* —удалять) — это удаление лекарственных средств из организма в результате биотрансформации и экскреции.

В результате элиминации вещество теряет активность (метаболизируется) и выводится из организма.

Экскреция

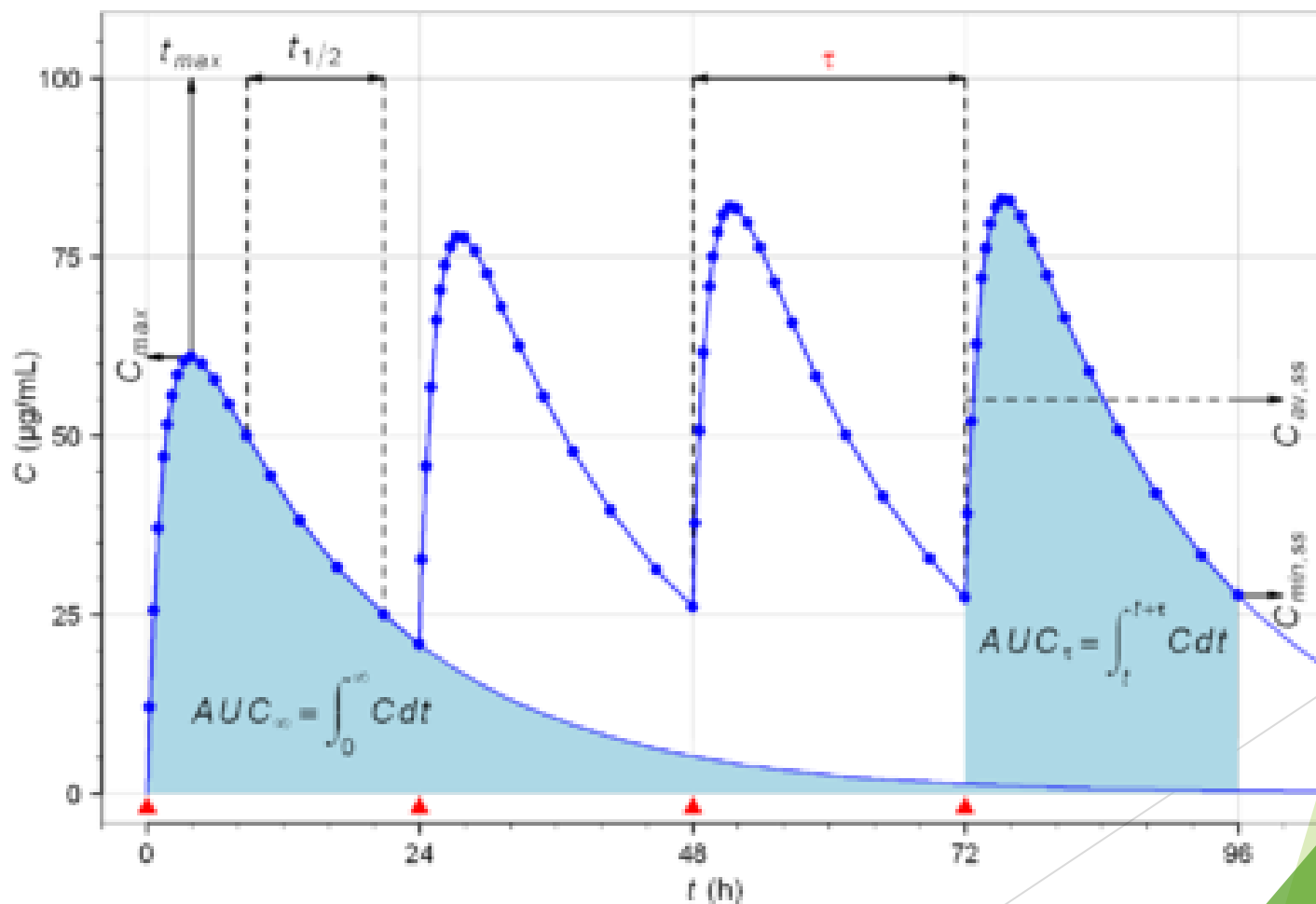
Пути выведения	Механизмы выведения	Лекарственные средства
С мочой	Клубочковая фильтрация, активная канальцевая секреция	Большинство лекарственных средств в свободной форме
С жёлчью	Активный транспорт, пассивная диффузия, пиноцитоз	Дигитоксин, пенициллины, тетрациклины, стрептомицин, хинин, стрихнин, четвертичные аммониевые соединения
Через кишечник	Пассивная диффузия, жёлчная секреция без рециклирования	Доксициклин, ионизированные органические кислоты
Со слюной	Пассивная диффузия и активный транспорт	Пенициллины, сульфаниламиды, салицилаты, бензодиазепины, этанол
Через лёгкие	Пассивная диффузия	Средства для ингаляционного наркоза, иодиды, камфора, этанол, эфирные масла
С потом	Пассивная диффузия	Некоторые сульфаниламиды
С молоком	Пассивная диффузия и активный транспорт	Непрямые антикоагулянты, антибиотики, тиамазол (мерказолил*), соли лития, карбамазепин

Основные фармакокинетические параметры

- ▶ **Биодоступность** — часть дозы ЛС (в %), достигшая системного кровотока после внесосудистого введения (в этом случае не всё количество препарата достигает системного кровотока).
- ▶ **Биоэквивалентность** (относительная биодоступность) — соотношение количества ЛС, поступившего в системное кровообращение при применении его в различных лекарственных формах или лекарственных препаратах, выпускаемых различными фирмами. Два лекарственных препарата биоэквивалентны, если они обеспечивают одинаковую биодоступность ЛС.
- ▶ **Константа скорости всасывания** - параметр, который характеризует скорость поступления ЛС из места введения в кровь
- ▶ **Период полуабсорбции** - время, необходимое для всасывания из места введения в кровь $\frac{1}{2}$ введенной дозы (ч, мин).
- ▶ **Время достижения максимальной концентрации**- это время, за которое достигается максимальная концентрация ЛС в крови (ч, мин).
- ▶ **Объем распределения (Кажущийся)** — гипотетический объем жидкости организма, необходимый для равномерного распределения всего количества ЛС (введенной дозы) в концентрации, аналогичной таковой в плазме крови.
- ▶ **Константа скорости элиминации** — процент снижения концентрации вещества в крови в единицу времени (отражает долю препарата, выводимую из организма за единицу времени)
- ▶ **Период полувыведения ($T_{1/2}$)** — время, необходимое для снижения концентрации препарата в крови на 50% в результате элиминации. Практически за один $T_{1/2}$ из организма выводится 50% ЛС, за два периода — 75%, за 3 периода — приблизительно 90% и т.д.
- ▶ **Клиренс** — объем плазмы или крови, полностью освобождающийся от ЛС в единицу времени. Этот показатель количественно характеризует выведение препарата и выражается в мл/мин или л/ч.

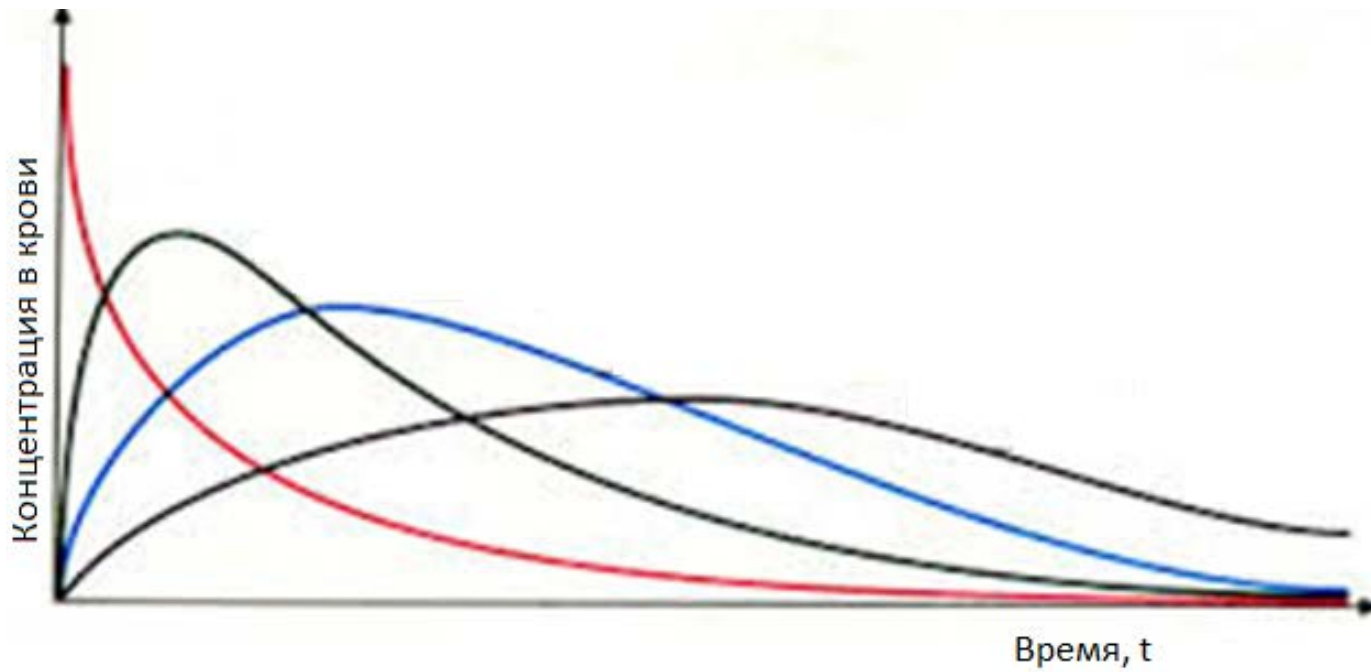
Концентрация-Время

Площадь под кривой “концентрация – время” (Area Under Curve) — площадь фигуры, ограниченной фармакокинетической кривой и осями координат. AUC - интегральный фармакокинетический показатель. Величина AUC связана с другими фармакокинетическими параметрами.

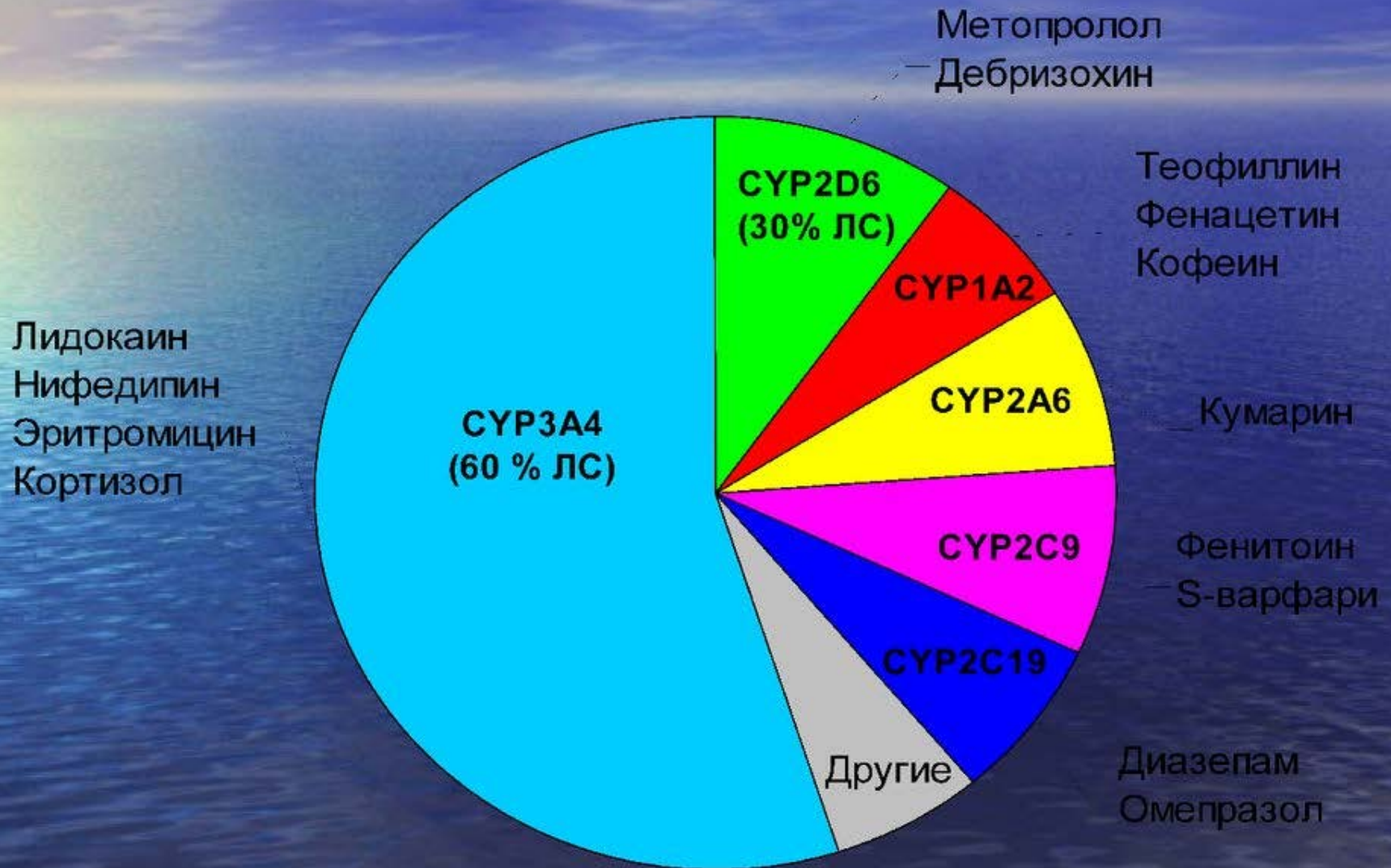


Концентрация-Время

Величина AUC критически зависит от формы введения.
Одно и то же вещество имеет разные профили AUC.



Вклад различных изоферментов цитохрома Р-450 в метаболизм ЛС



Механизм взаимодействия оральных контрацептивов со зверобоем

ЗВЕРБОЙ
ИНДУКТОР CYP3A4

УСИЛЕНИЕ
БИОТРАНСФОРМАЦИИ
«ПРОГЕСТИНОВОГО»
КОМПОНЕНТА

СНИЖЕНИЕ
КОНЦЕНТРАЦИИ
«ПРОГЕСТИНОВОГО»
КОМПОНЕНТА
В ПЛАЗМЕ

ОТСУТСТВИЕ
КОНТРАЦЕПТИВНОГО
ЭФФЕКТА

