

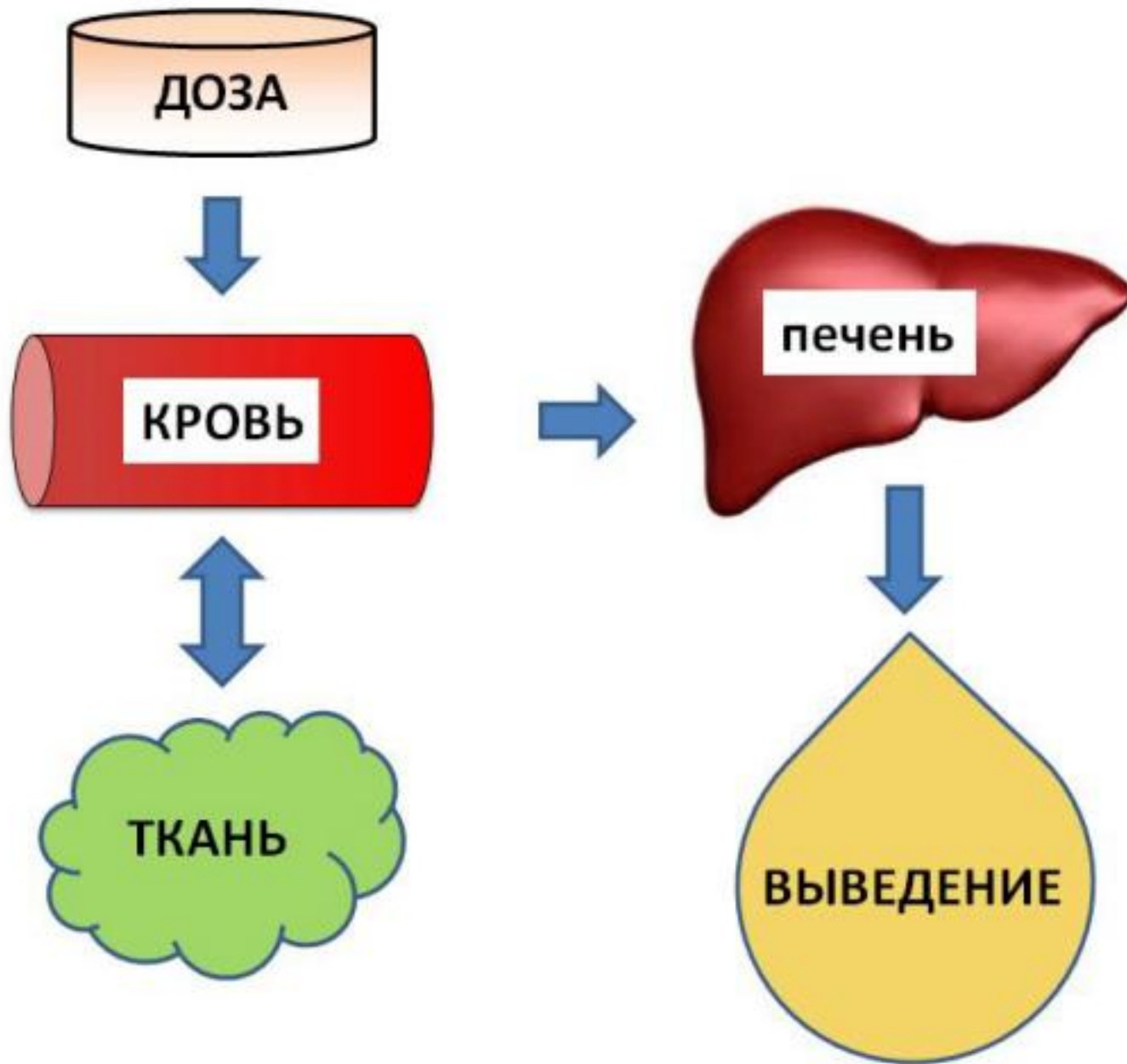
Фармакокинетика И фармакодинамика

**Витебский государственный медицинский университет
Кафедра общей и клинической фармакологии
с курсом ФПК и ПК
ЛЕКЦИЯ
для студентов
III курса лечебного факультета**

2024

- **Фармакокинетика** – (греч. **pharmakon** – лекарство, **kinetikos** – движущий) раздел фармакологии, предметом которого является **изучение процессов всасывания, распределения, связывания, биотрансформации и выведения лекарственных веществ из организма.**
- **«Фармакокинетика – это все то, что делает организм с лекарственным веществом».**

«Судьба» лекарства



1. Высвобождение из лекарственной формы

- Скорость высвобождения уменьшается в ряду:



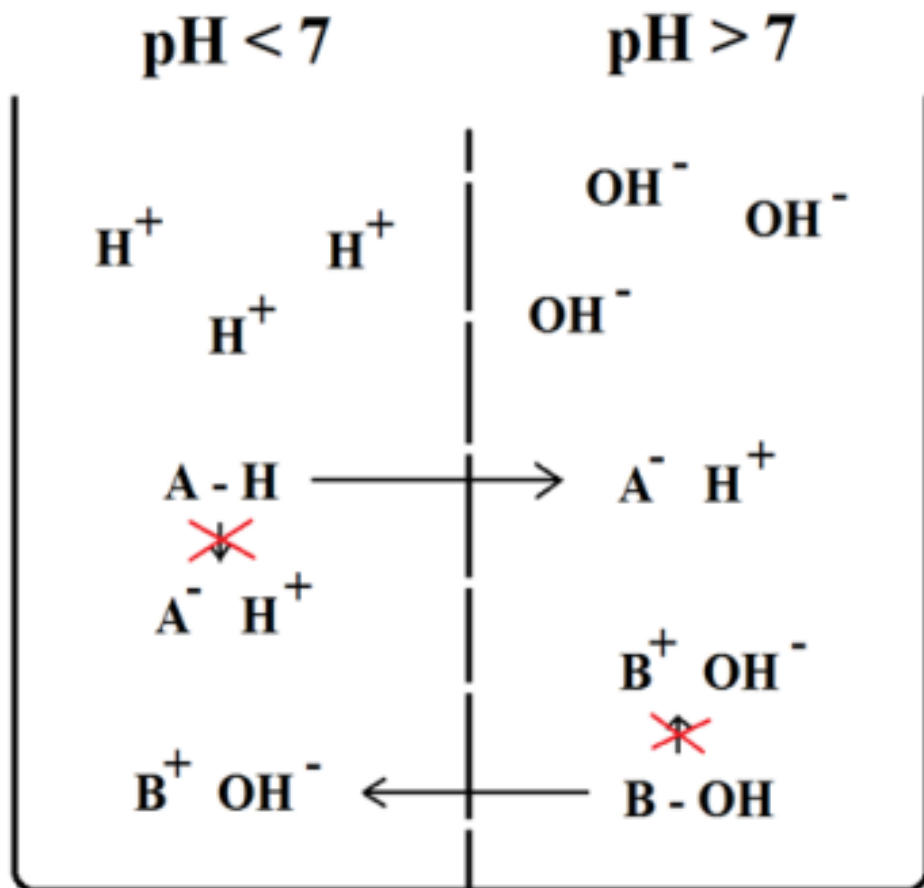
Фармакокинетика

- 
- Всасывание лекарства

1 Способность всасываться

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

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



Основные пути введения ЛС

**Энтеральные
способы введения**

- Пероральный
- Трансбуккальный
- Сублингвальный
- Ректальный

**Парентеральные
способы введения**

- Внутривенный
- Внутримышечный
- Подкожный
- Инtrateкальный

**Другие способы
введения**

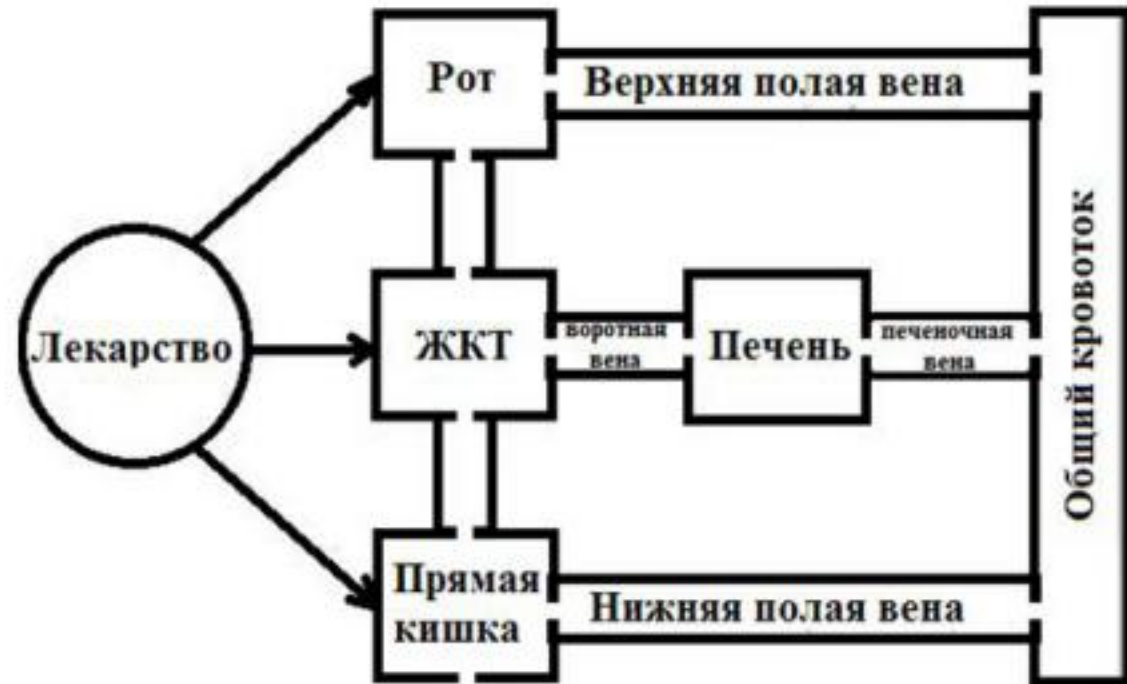
- Ингаляционный
- Интраназальный
- Трансдермальный
- Местный

1

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

Энтеральные пути введения



метаболизм первого прохождения
(пресистемный метаболизм)

Пресистемный метаболизм (эффект «первого прохождения»)

- На эффекте первого прохождения основано действие *пролекарств*.

3 «Пролекарство» («prodrug») –

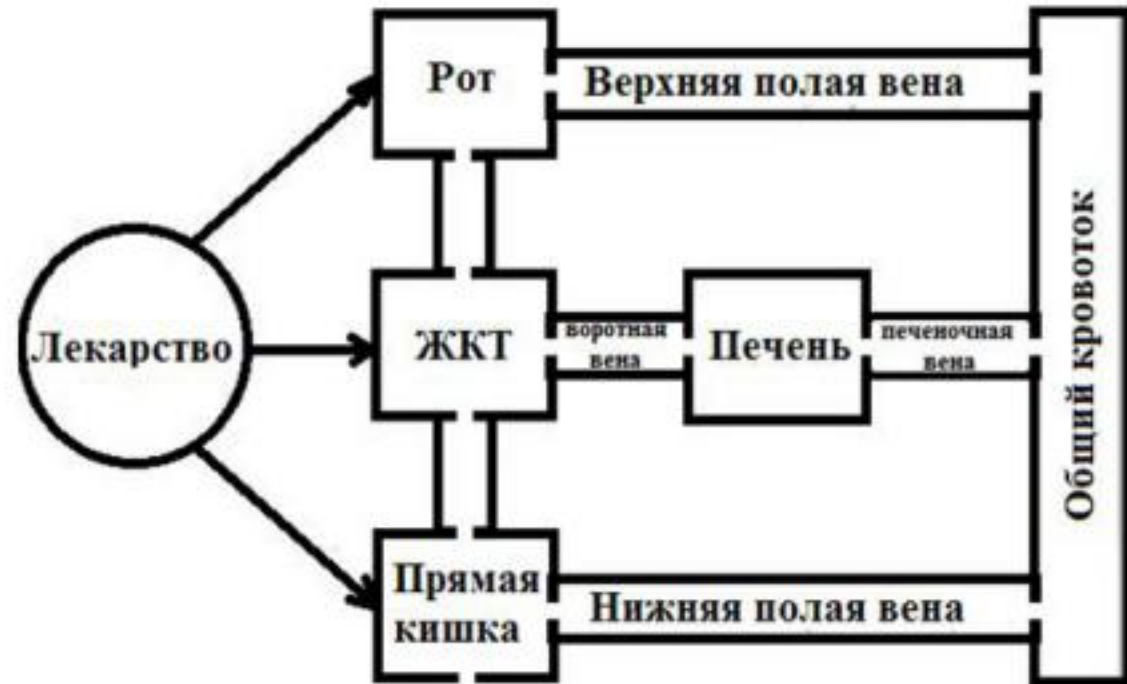
- химически модифицированная форма лекарственного средства, которая в биологических средах в результате метаболических процессов превращается в само лекарственное средство.
- вещество, оказывающее специфический эффект после превращения в организме в активное лекарство.

Примеры: преднизон, лоратадин

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

Энтеральные пути введения



метаболизм первого прохождения
(пресистемный метаболизм)

Дуоденальное и ректальное введение

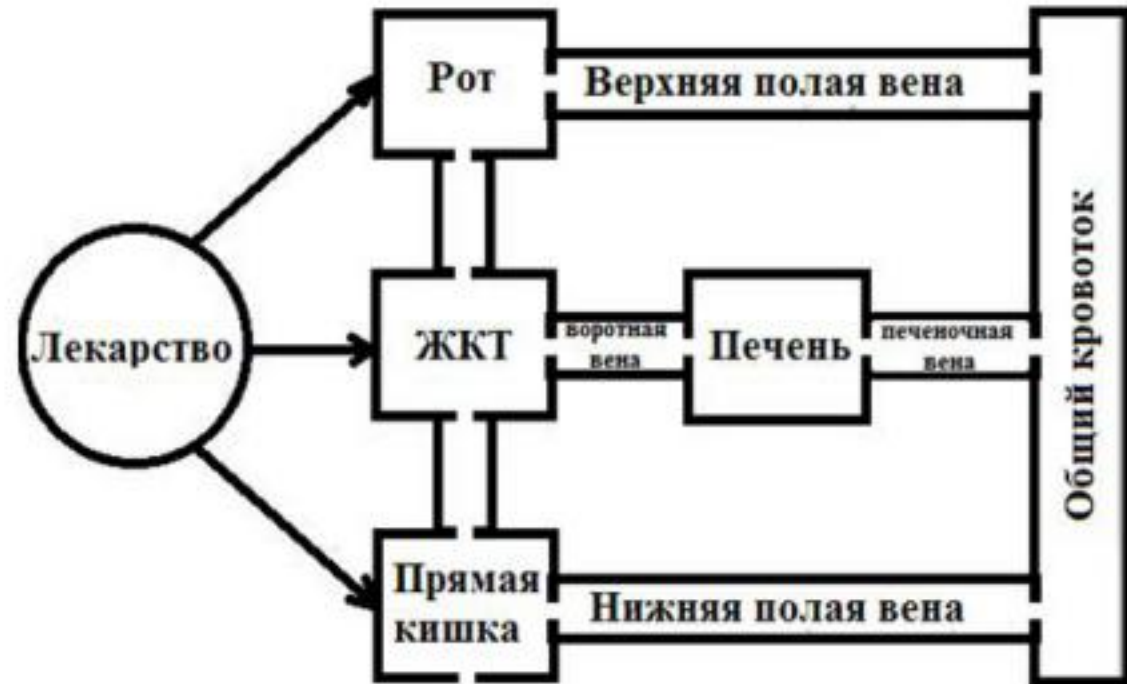
Дуоденальное введение:

- 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%

Энтеральные пути введения



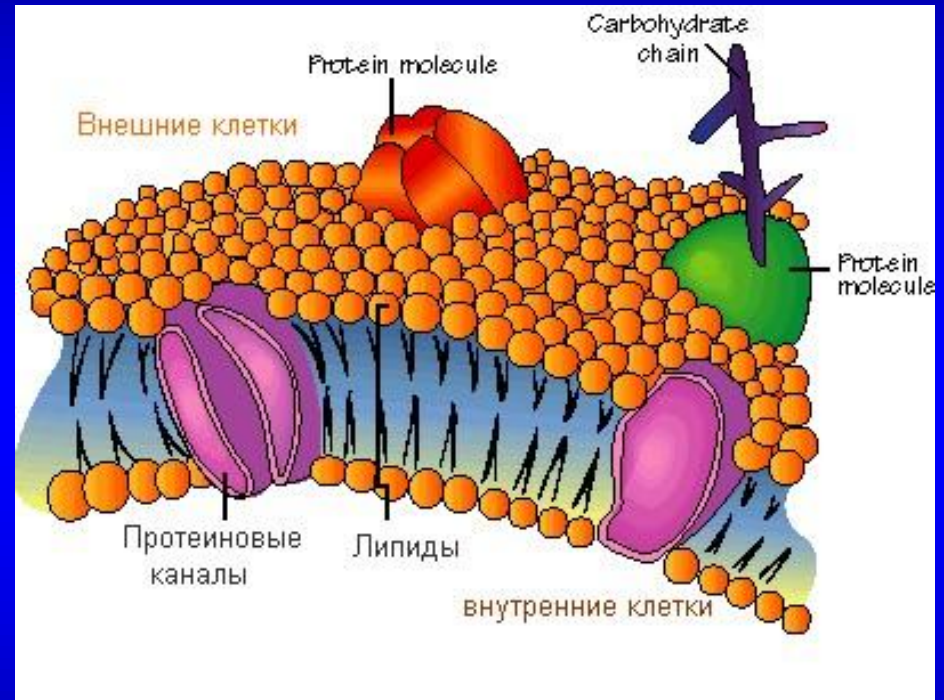
метаболизм первого прохождения
(пресистемный метаболизм)

Всасывание

- **процесс поступления лекарственного вещества из места введения в системный кровоток.**

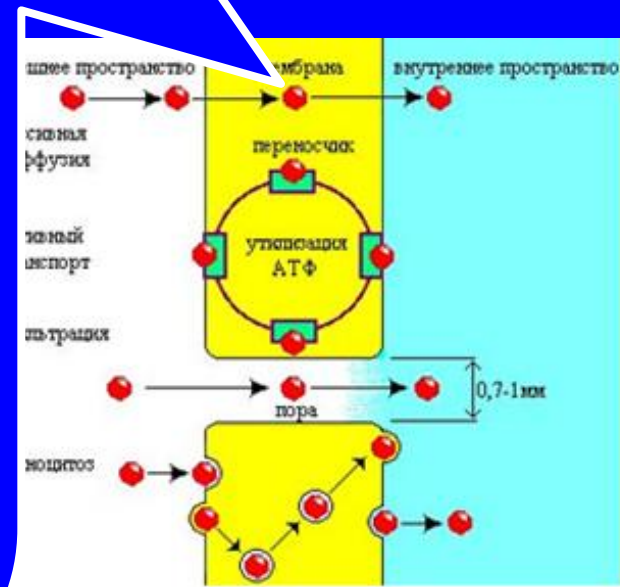
Механизмы всасывания

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



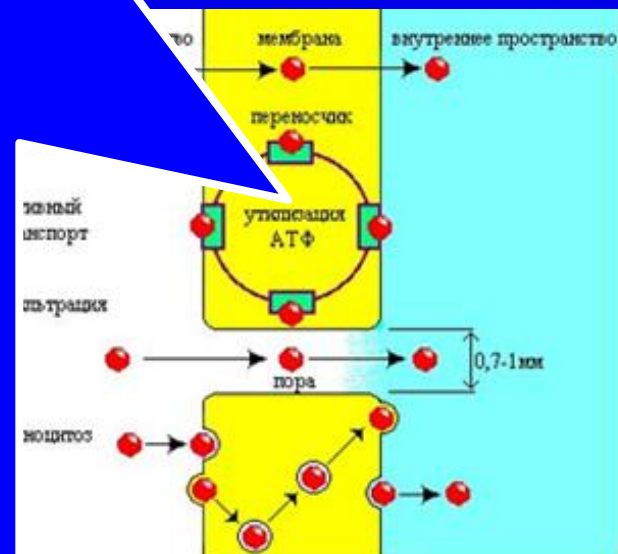
Пассивная диффузия

- Основной механизм (не требует энергии);
- Лучше всасываются жирорастворимые ЛС;
- Тонкая кишка (основной путь);
- Толстая и прямая кишка (дополнительный путь).



Активный транспорт

- Энергетически затраты (обычно против градиента концентрации);
- Кишечник (основной путь);
- Транспортёры олигопептидов (PEPT1 и PEPT2);
- Всасывание ЛС, в химической структуре которых имеются остатки аминокислот (β -лактамы, антибиотики, ингибиторы АПФ, валацикловир и др.).



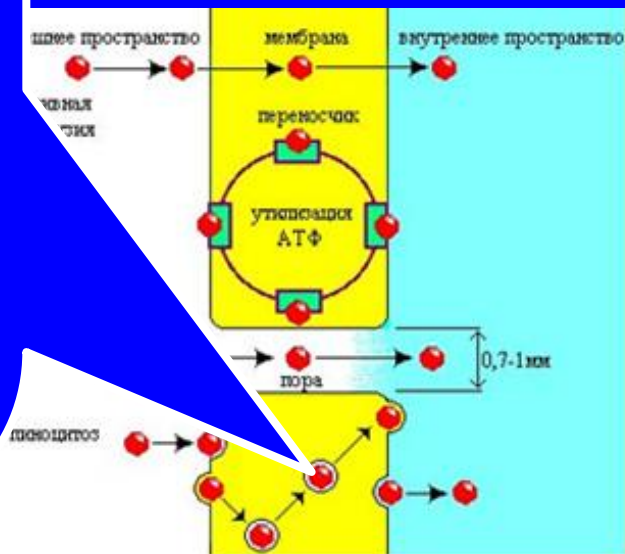
Фильтрация через поры

- Диаметр поры от 0,7 мкм до 1 мкм;
- «Окно всасывания» в тонкой кишке;
- Фильтруются через поры фуросемид и атенолол;
- ЛС фильтрующиеся через поры не подходят для выпуска в виде форм с замедленным высвобождением.



Пиноцитоз

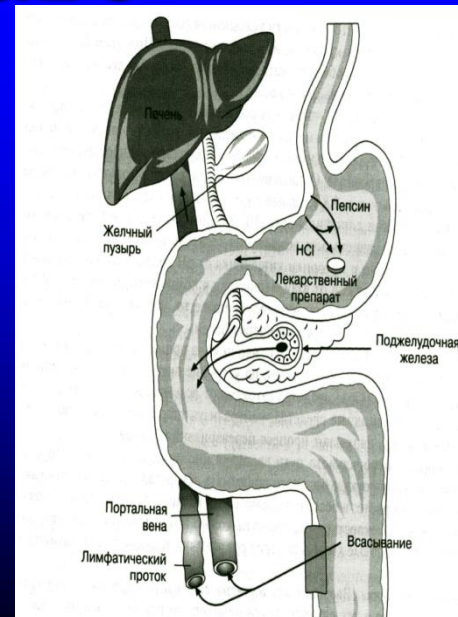
- Механизм всасывания, в процессе которого микроскопические частицы поглощаются клеточной мембраной;
- Не играет важной роли во всасывании ЛС;
- Имеет определенное отношение к захвату макромолекул.



Факторы, влияющие на всасывание ЛС в ЖКТ

I. Характеристика ЛС

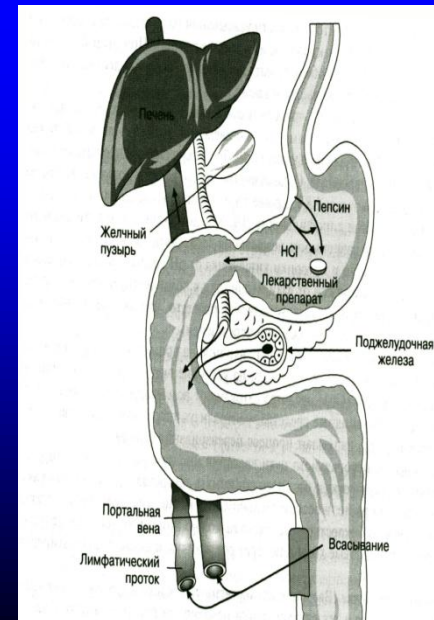
- Время дезинтеграции таблетки;
- Время растворения;
- Наличие примесей в составе таблетки или оболочке;
- Метаболизм ЛС кишечной микрофлорой.



Факторы, влияющие на всасывание ЛС в ЖКТ

II Характеристика пациента

- рН в просвете желудка и кишечника;
- время опорожнения желудка;
- время прохождения пищи через кишечник;
- площадь поверхности ЖКТ;
- заболевания ЖКТ;
- кровоток в кишечнике.



Факторы, влияющие на всасывание ЛС в ЖКТ

III Присутствие в ЖКТ других субстанций

- Лекарственные средства;**
- Пища.**

- **Биодоступность ЛС** – часть принятой внутрь дозы ЛС, которая достигла системного кровотока в неизмененном виде и в виде активных метаболитов, образовавшихся в процессе всасывания и в результате пресистемного метаболизма.

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»

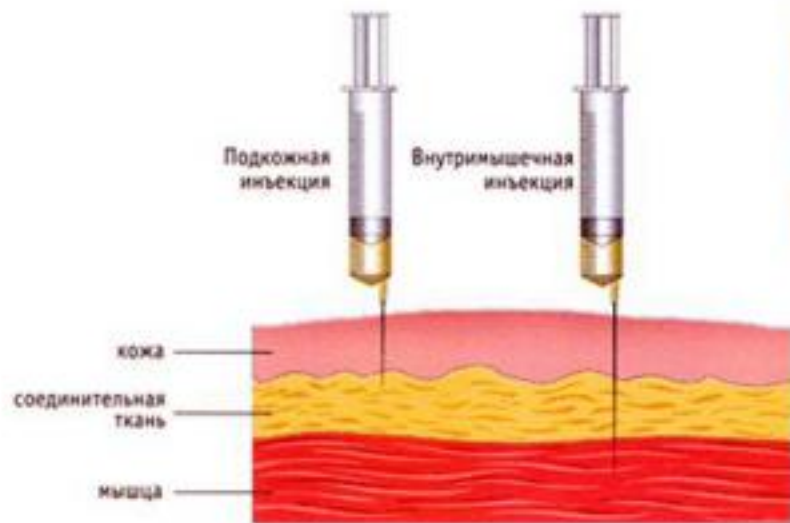
При внутривенном введении биодоступность = 100%

Факторы, влияющие на биодоступность

- **Путь введения;**
- **Индивидуальные особенности организма пациента, состояние ЖКТ, сердечно-сосудистой системы, печени, почек;**
- **биофармацевтические факторы (лекарственная форма, ее состав, особенности технологии производства).**

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



• Методы определения концентрации в крови



• Фармакодинамика

Распределение ЛС

- **Распределение ЛС – это накопление и проникновение лекарственного вещества в различные ткани, органы и жидкие среды организма. Степень накопления ЛС в тканях определяет в конечном счете выраженность фармакодинамического эффекта.**

Факторы, влияющие на распределение

- **Интенсивность регионарного кровотока;**
- **Степень связывания ЛС с белками плазмы крови и тканевыми структурами;**
- **Растворимость ЛС в липидах.**

Факторы, влияющие на распределение

- **Гидрофильные ЛС хорошо распространяются только во внеклеточном пространстве, но не проникают в органы, ограниченные гистогематическими барьерами.**

Факторы, влияющие на распределение

- **Липофильные ЛС быстро распределяются по всему организму, одинаково хорошо проникая во внеклеточные и внутриклеточные области.**

Распределение ЛС в организме

- I фаза (кровоток): ЛС поступает в орган с хорошим кровоснабжением (почки, легкие, мозг, сердце, печень);
- II фаза (связь с белками):
- Альбумин (ЛС-кислоты);
- A1 – кислый гликопротеин (ЛС – основания).

Связывание ЛС с белками крови и тканей

- **Активностью обладает несвязанная фракция ЛС;**
- **Связывание зависит от концентрации белков;**
- **Связывание является неселективным;**

Связывание ЛС с белками крови и тканей

- **ЛС могут вытесняться эндогенными веществами и другими ЛС;**
- **При вытеснении ЛС из связи с белками – усиление эффекта, риск развития нежелательных реакций.**

Связывание ЛС с белками крови и тканей

- **ЛС, характеризующиеся невысокой степенью связывания с белками плазмы (<50%), быстро распределяются в организме и очень скоро дают терапевтический эффект; быстро элиминируются; эффект сохраняется непродолжительное время;**

Связывание ЛС с белками крови и тканей

- **ЛС, обладающие высокой степенью связывания с белками плазмы (>90%), медленно накапливаются в тканях, долго создают терапевтические концентрации, эффект наступает постепенно; элиминируются медленно, обеспечивая длительное удержание терапевтического эффекта.**

2

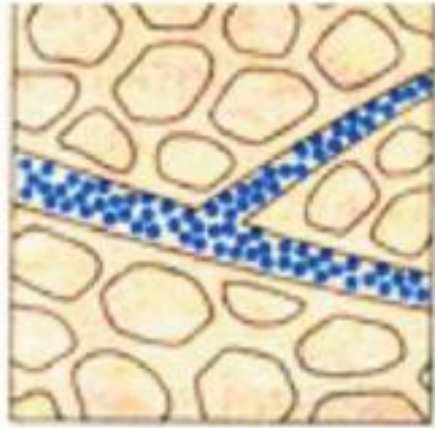
Объем распределения

(кажущийся объем распределения)

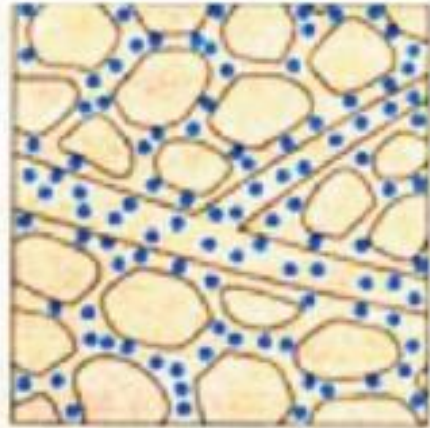
- гипотетический объем жидкости, который необходим для создания концентрации в нем, равной таковой в плазме крови в конце внутривенного введения определенной дозы вещества при условии равномерного и мгновенного распределения лекарственного вещества во всех частях организма

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

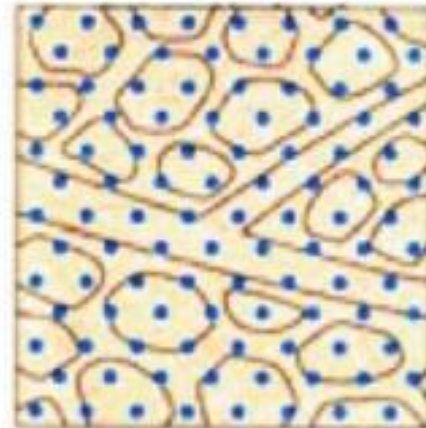
2 Практическая значимость объема распределения



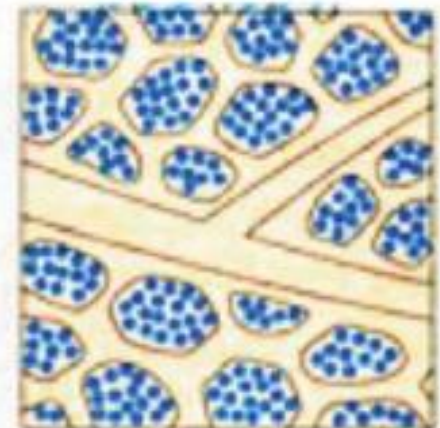
$Vd = 4 \text{ л}$



$Vd = 15$



$Vd = 40$



$Vd > 40$

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

$Vd * Ct$ (средняя терапевтическая доза)

Выведение ЛС

- Выведение (элиминация) – процесс удаления ЛС из организма, который включает в себя его нейтрализацию (биотрансформацию или метаболизм) и собственно экскрецию.

Фармакокинетика



- Всасывание лекарства

- Распределение лекарства

- Метаболизм лекарства

- Экскреция лекарства

Биотрансформация (метаболизм)
– процесс химического
изменения ЛС в организме

метаболизм

трансформация



конъюгация

ПЕРВАЯ ФАЗА МЕТАБОЛИЧЕСКОЙ РЕАКЦИИ

ВТОРАЯ ФАЗА МЕТАБОЛИЧЕСКОЙ РЕАКЦИИ

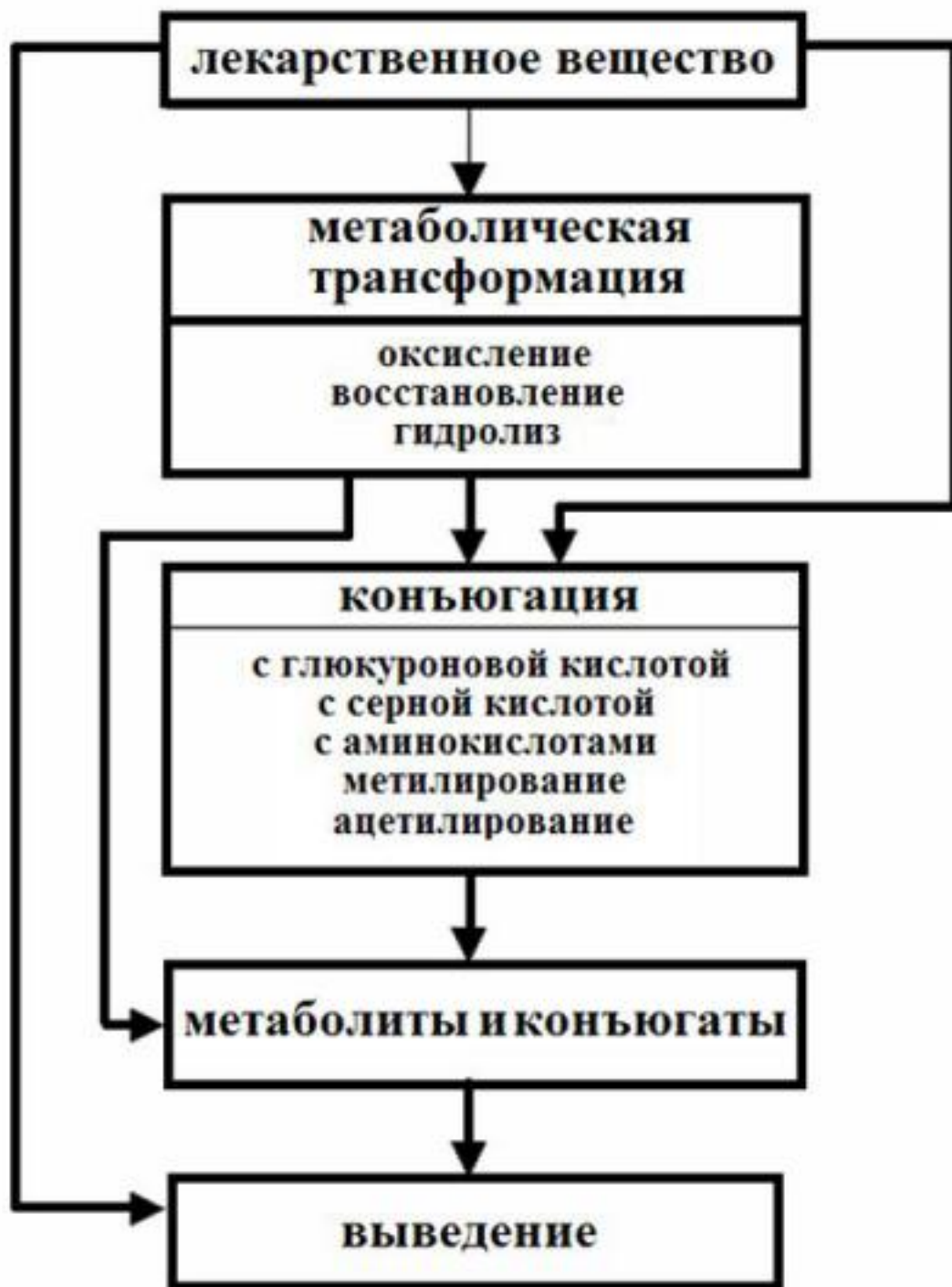
метаболиты

конъюгаты

ПЕЧЕНЬ



3



**В зависимости от способности
ЛС влиять на активность
микросомальных ферментов
их разделяют на 2 типа.**

- **Вещества – ингибиторы метаболизма, снижающие активность микросомальных ферментов.**
- **Вещества – индукторы метаболизма, повышающие активность микросомальных ферментов.**

ЛС, взаимодействующие с ферментами Цитохром Р-450

| Enzyme | Substrates | Inhibitors | Inducers |
|---------------|--|---|---|
| CYP3A4 | Amiodarone Benzodiazepines Caffeine Ca-channel blockers Clarithromycin Enalapril Estrogen Fentanyl Lansoprazole Lidocaine Omeprazole (S)-Omeprazole Prednisone Statins (R)-Warfarin | Amiodarone Cimetidine Ciprofloxacin Clarithromycin Diltiazem Erythromycin Metronidazole Omeprazole (S)-Omeprazole Sertraline Verapamil Grapefruit juice Parsley Selderey | Carbamazepine Dexamethasone Isoniazid Phenobarbital Phenytoin Prednisone Rifampin Tutsan |

Индивидуальная вариабельность метаболизма

- **Генетические факторы;**
- **Возраст (новорожденные, пожилые);**
- **Сопутствующие заболевания;**
- **Влияние других ЛС;**

Фармакокинетика



- Всасывание лекарства

- Распределение лекарства

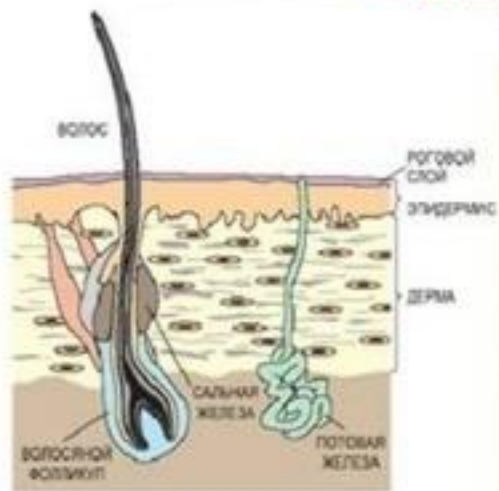
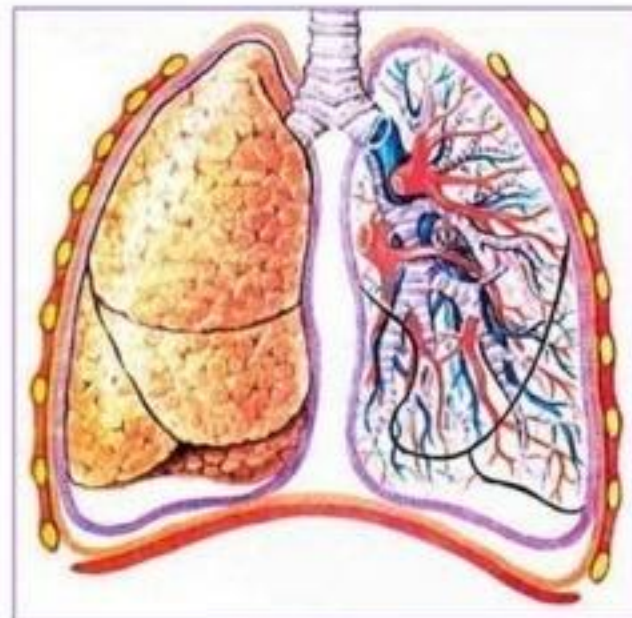
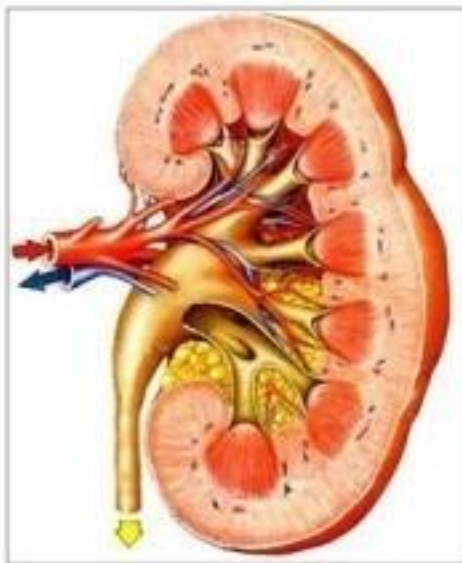
- Метаболизм лекарства

- Выведение лекарства

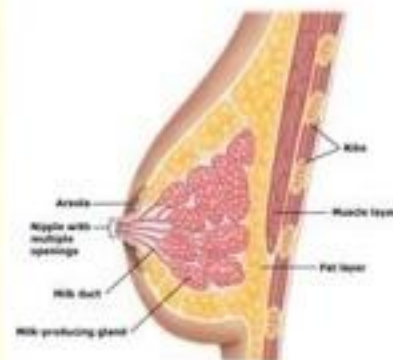
Экскреция

- **Процесс выведения из организма лекарственных средств или их метаболитов без дальнейших изменений химической структуры.**

Пути выведения ЛВ



Слюнные железы



Экскреция через почки

1. Клубочковая фильтрация;
2. Канальцевая реабсорбция:
зависит от рН мочи (\uparrow рН мочи \uparrow экскрецию слабых кислот - фенобарбитала, аспирина и др.);
3. Канальцевая секреция: пример – пенициллины, энергозависимый процесс, блокируемый метаболитическими ингибиторами (пробенецид, этамид).

ВЛИЯНИЕ pH МОЧИ НА РЕАБСОРБЦИЮ

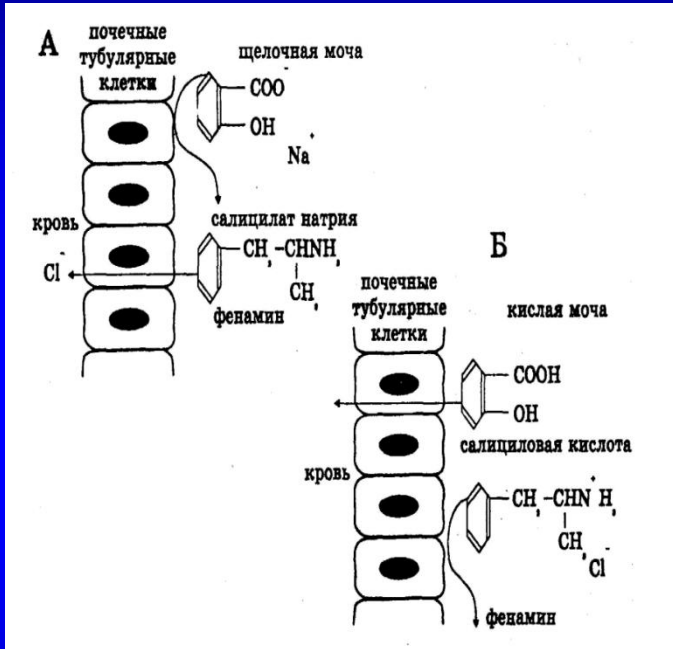


Рис.10 Из: Каркищенко Н.Н. и соавт., Фармакокинетика, Ростов н/Д, 2001

- **Кислая реакция мочи (↓ pH) способствует экскреции слабых оснований (например алколоидов 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 pH мочи).** В таких случаях назначают хлорид аммония.

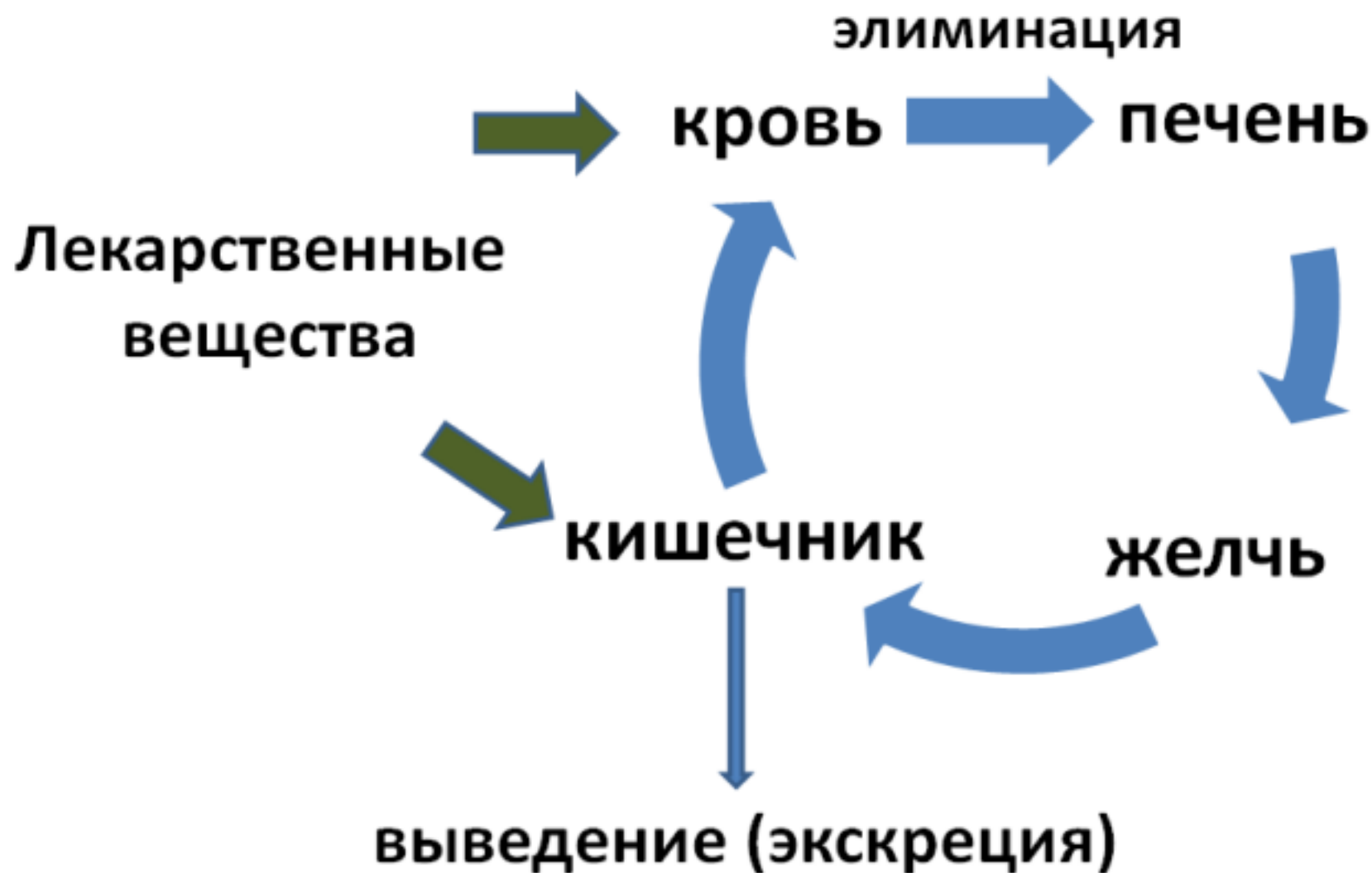
- **Щелочная реакция мочи (↑ pH) способствует экскреции слабых кислот. Если необходимо повысить экскрецию слабых кислот, назначают натрия гидрокарбонат и другие ЛС, сдвигающие реакцию мочи в щелочную сторону (повышают pH мочи).**

Например, в/в введение натрия гидрокарбоната используют для ускоренного выведения барбитуратов или ацетилсалициловой кислоты в случае их передозировки.

Через почки выделяются:

- низкомолекулярные водорастворимые (гидрофильные) вещества – циркулируют в крови и не связаны с белками крови, легко проходят через почечный фильтр и практически не реабсорбируются в канальцах.
- липофильные вещества – проникают в мочу путем диффузии, могут реабсорбироваться в почечных канальцах и снова поступать в кровь.
- некоторые лекарственные вещества – секретируются в мочу эпителием проксимальных канальцев.

Энтеро-гепатическая циркуляция



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:

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

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

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

Фармакодинамика

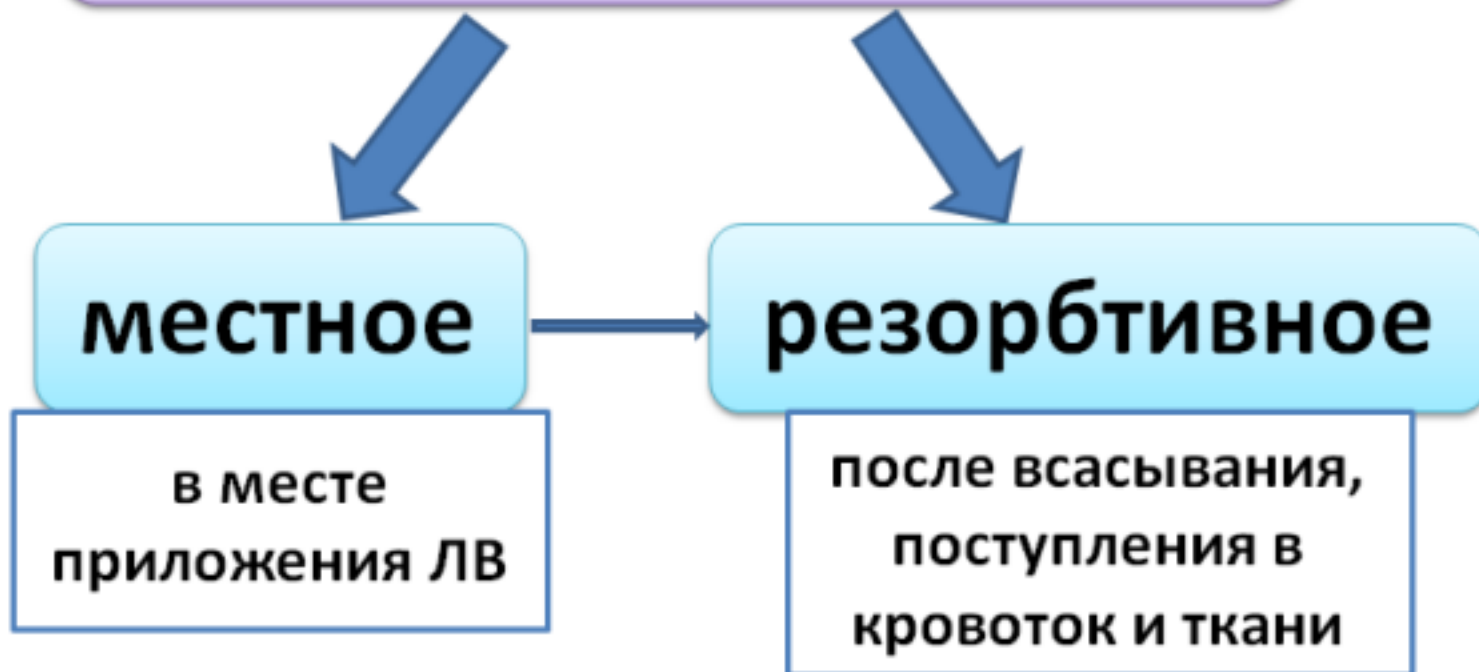
- **Фармакодинамика** – (греч. **pharmakon** – лекарство, **dynamis** – сила, возможность, способность) раздел клинической фармакологии, изучающий совокупность эффектов лекарственных средств (желаемых и побочных) и механизмы их развития.
- «**Фармакодинамика** – это все то, что делает лекарственное средство в организме».

Фармакодинамика

- Действие лекарственных веществ



ДЕЙСТВИЕ ЛЕКАРСТВЕННОГО ВЕЩЕСТВА ПО ЛОКАЛИЗАЦИИ



Зависит от пути введения и способности проникать через барьеры

Действие ЛВ на организм:

- **Прямое** – реализуется на месте непосредственного контакта вещества с тканью
- **Непрямое** - обусловлено действием ЛВ на органы или системы через другие органы и системы организма
- **Рефлекторное** – вещества влияют на рецепторы, локализованные на поверхности тела, либо во внутренних структурах организма, и эффект проявляется изменением состояния либо соответствующих нервных центров, либо исполнительных органов

Миметическое действие - действие, имитирующее эффект введения эндогенного медиатора

Миметики:

- **прямые** (приводят к схожему эффекту эндогенного лиганда через рецепторы) = **агонисты**
- **непрямые** (приводят к увеличению концентрации эндогенного медиатора)

Литическое действие – эффект снижения активности эндогенного медиатора

Литики:

- **прямые** (приводят к снижению эффекта эндогенного лиганда через рецепторы) = **антагонисты, блокаторы**
- **непрямые** (приводят к снижению концентрации эндогенного медиатора)

**ВЕЩЕСТВА, ВЛИЯЮЩИЕ НА
АДРЕНЕРГИЧЕСКИЕ СИНАПСЫ**

**СТИМУЛИРУЮЩИЕ
СИНАПСЫ**

АДРЕНОМИМЕТИКИ

СИМПАТОМИМЕТИКИ

**БЛОКИРУЮЩИЕ
СИНАПСЫ**

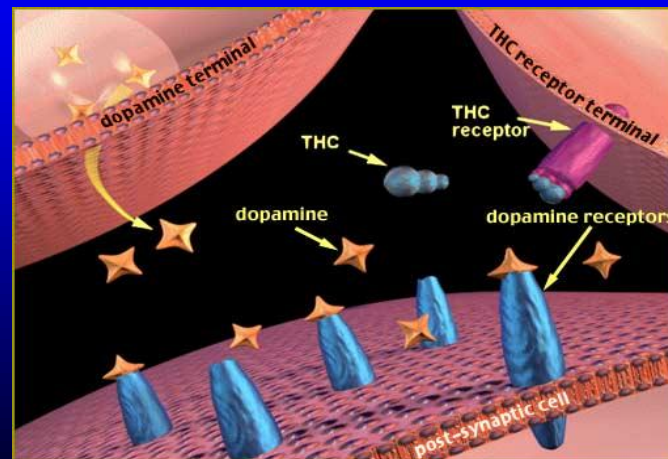
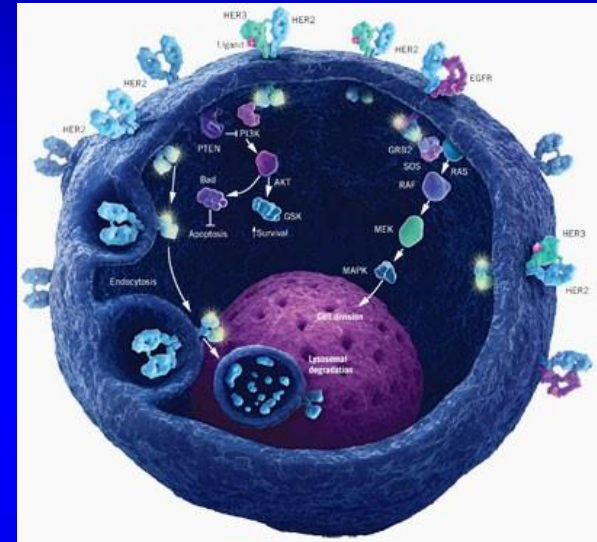
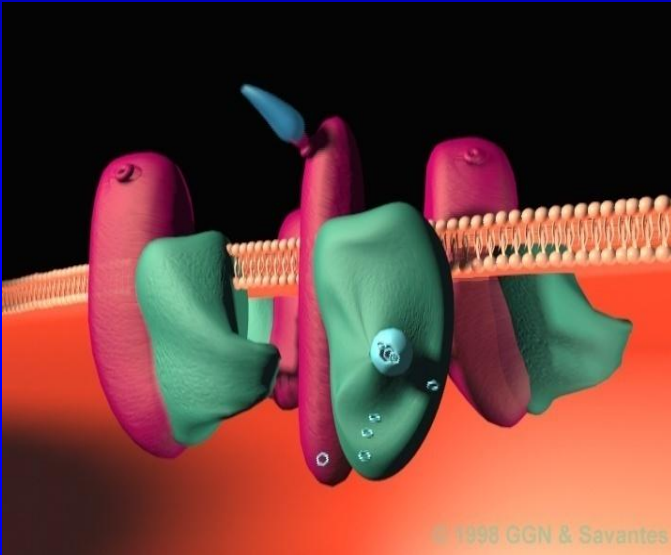
АДРЕНОБЛОКАТОРЫ

СИМПАТОЛИТИКИ

Механизм действия ЛС

- Воздействие на специфические рецепторы;
- Влияние на активность ферментов;
- Физико-химическое действие на мембраны клеток;
- Прямое химическое (цитотоксическое) воздействие.

Воздействие на специфические рецепторы



Рецепторы

- это активные группировки макромолекул субстратов, с которыми взаимодействует вещество

- воспринимающий аппарат клетки, который специфически взаимодействует с лигандом и вызывает физиологический ответ клетки-мишени

Рецепторы – динамическая структура

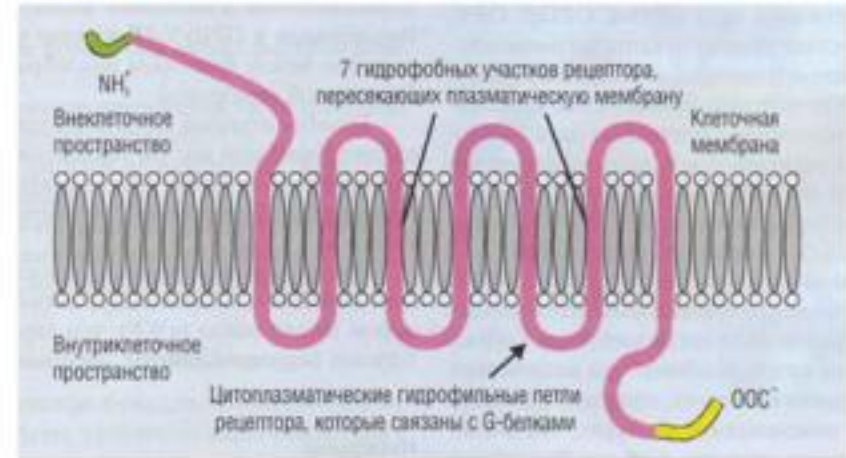
Синтез и распад рецепторов подвержены изменениям

Количество рецепторов на мембране и в цитозоле может варьировать в зависимости от дифференцировки ткани, гормонального фона, введения в организм лекарственных веществ

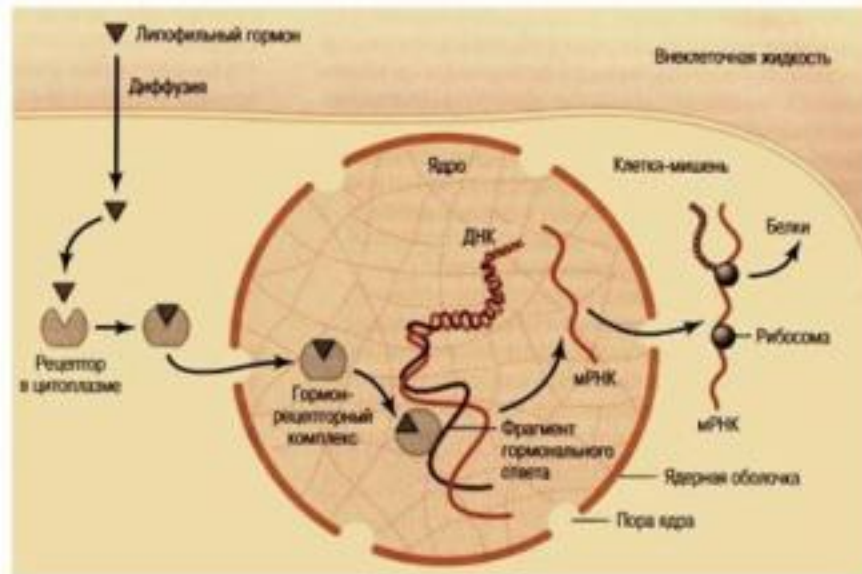
1

Типы рецепторов (по локализации)

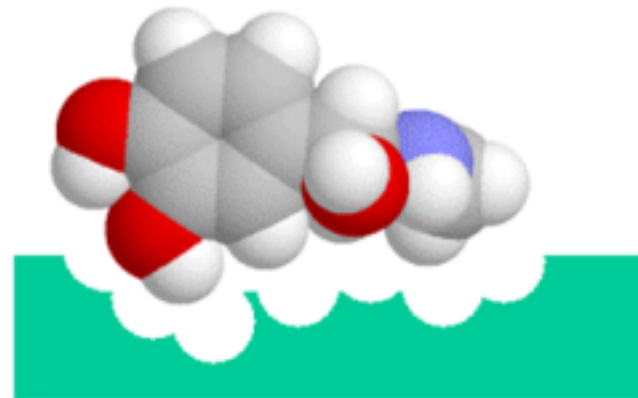
- **мембранные**
(трансмембранные)



- **внутриклеточные**
(цитозольные,
ядерные)



- **Аффинитет** к рецептору - сродство вещества к рецептору, приводящее к образованию с ним комплекса
- **Внутренняя активность** лиганда - способность вещества при взаимодействии с рецептором стимулировать его и вызывать тот или иной эффект



1

ЛИГАНДЫ

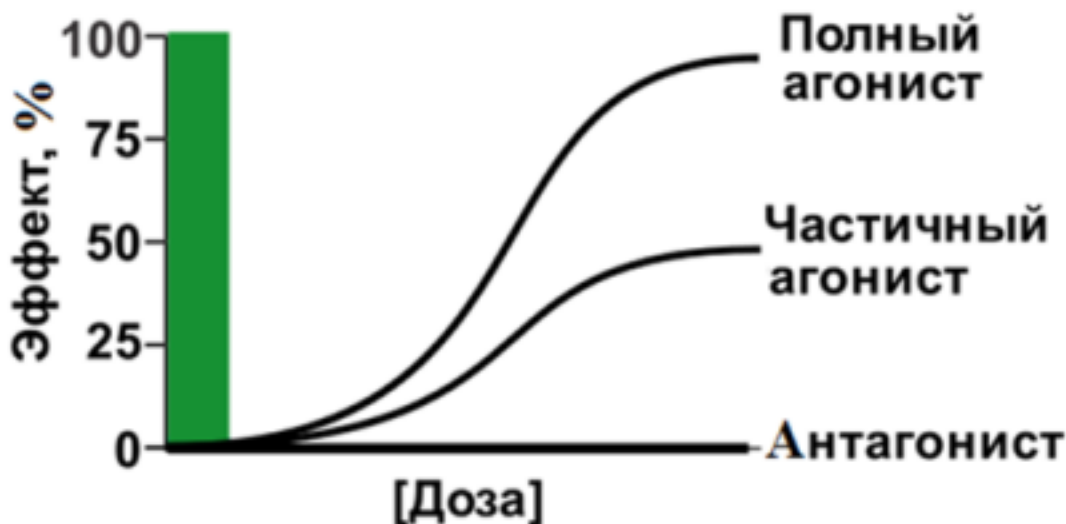
агонисты

частичные агонисты

антагонисты

агонисты-антагонисты

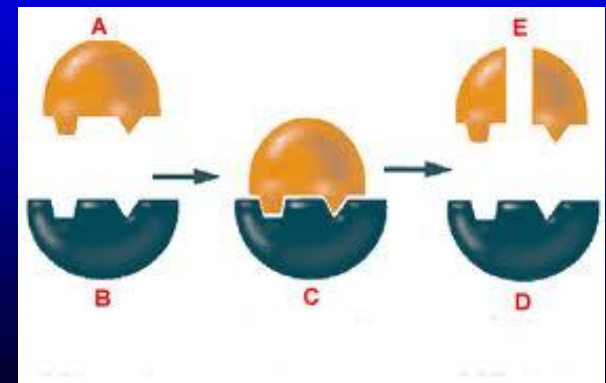
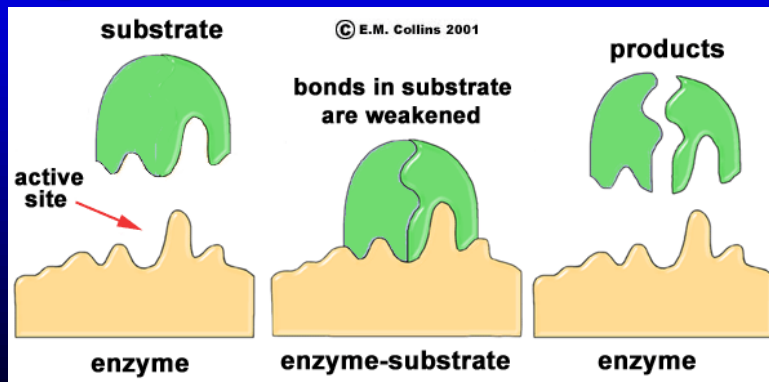
Биологические эффекты лигандов



Подтипы рецепторов – отличаются по специфичности взаимодействия с рядом агонистов и/или антагонистов

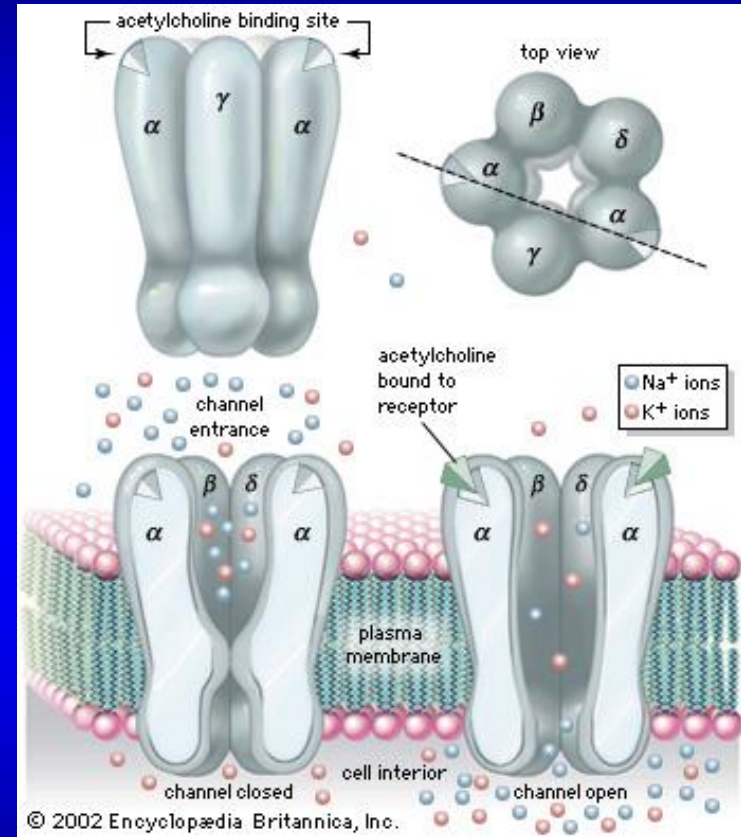
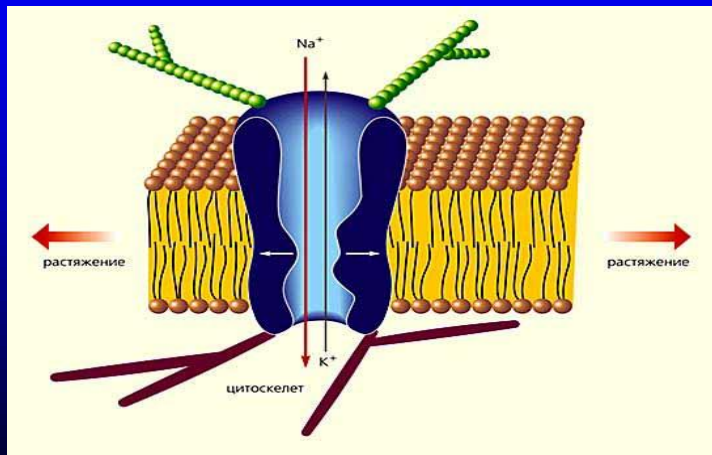
Влияние на активность ферментов

- ЛС могут стимулировать или ингибировать ферменты, взаимодействуя с ними с разной силой, обратимо или необратимо, что характеризует выраженность и продолжительность фармакологического эффекта.



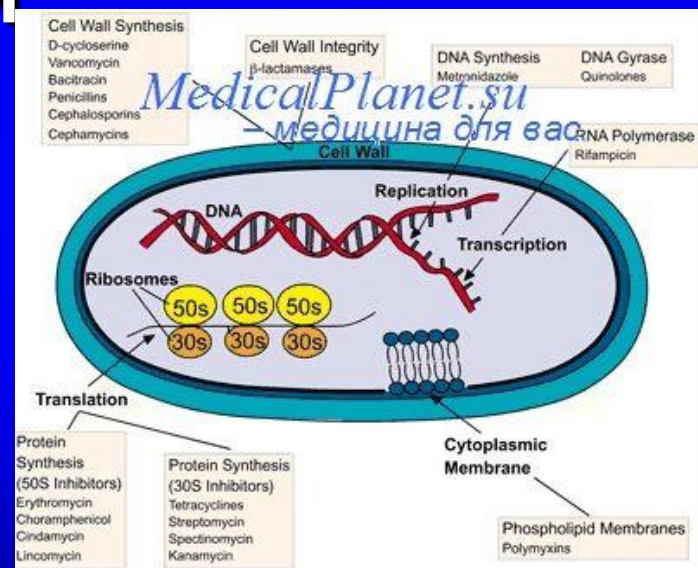
Физико-химическое действие на мембраны клеток

- ЛС изменяют трансмембранный электрический потенциал вследствие влияния на трансмембранный транспорт ионов.



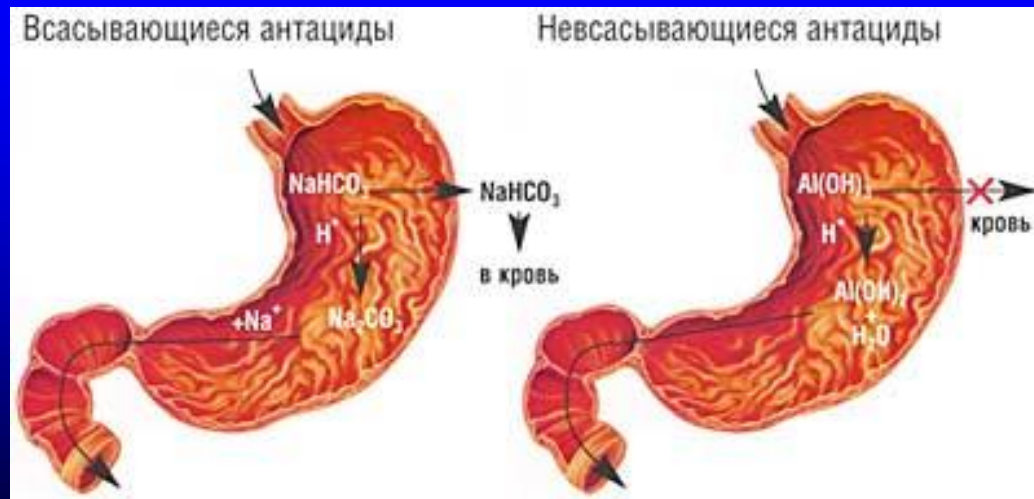
Прямое химическое (цитотоксическое) воздействие

- ЛС непосредственно взаимодействуют с небольшими молекулами внутри клеток или внутриклеточными структурами, приводя к нарушению жизнедеятельности клеток.



Прямое химическое взаимодействие

- Некоторые ЛС оказывают эффекты, не изменяя клеточную функцию и не связываясь с рецепторами.



Прямое химическое взаимодействие

- Пример: большинство антацидов уменьшают желудочную кислотность через простые химические реакции; антацидные ЛС - основания, которые при химическом взаимодействии с кислотами, образуют нейтральные соли.
- Пример: действие холестирамина (секвестранта желчных кислот) основано на связывании желчных кислот в ЖКТ.

Фармакодинамика



• Действие лекарственных веществ

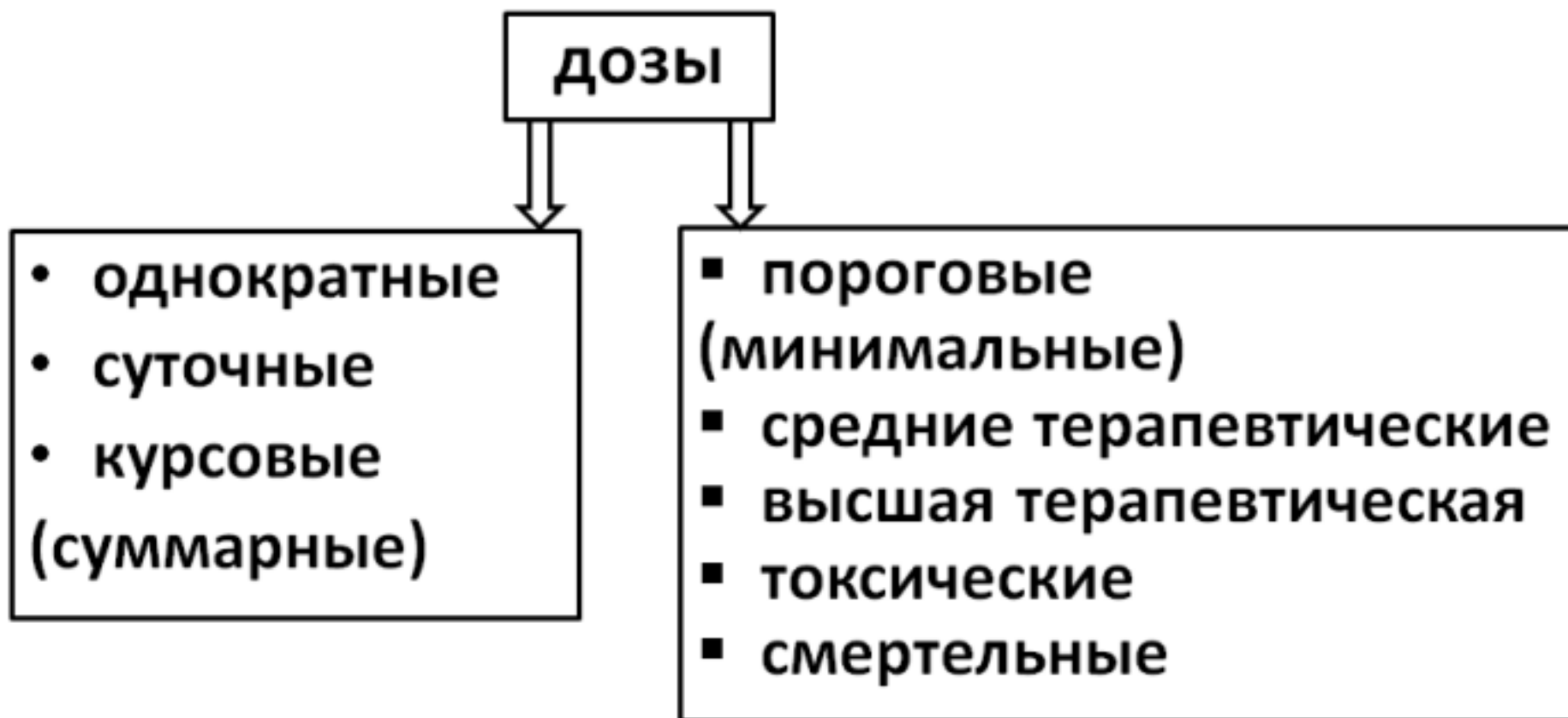


• Влияние доз и концентраций на эффекты



Дозы

Доза – это определенное количество ЛВ, выраженное в единицах массы, объемных или условных (биологических) единицах, вводимое в организм для лечения, диагностики или профилактики заболеваний



2

Ударная доза (knock-out) –

это высшая разовая доза, назначаемая больному для создания максимальной концентрации ЛВ в плазме крови или органе-мишени

Поддерживающая доза - доза, с помощью которой можно поддерживать плазменную и тканевую концентрацию ЛВ, восполняя убыль препарата в процессе элиминации

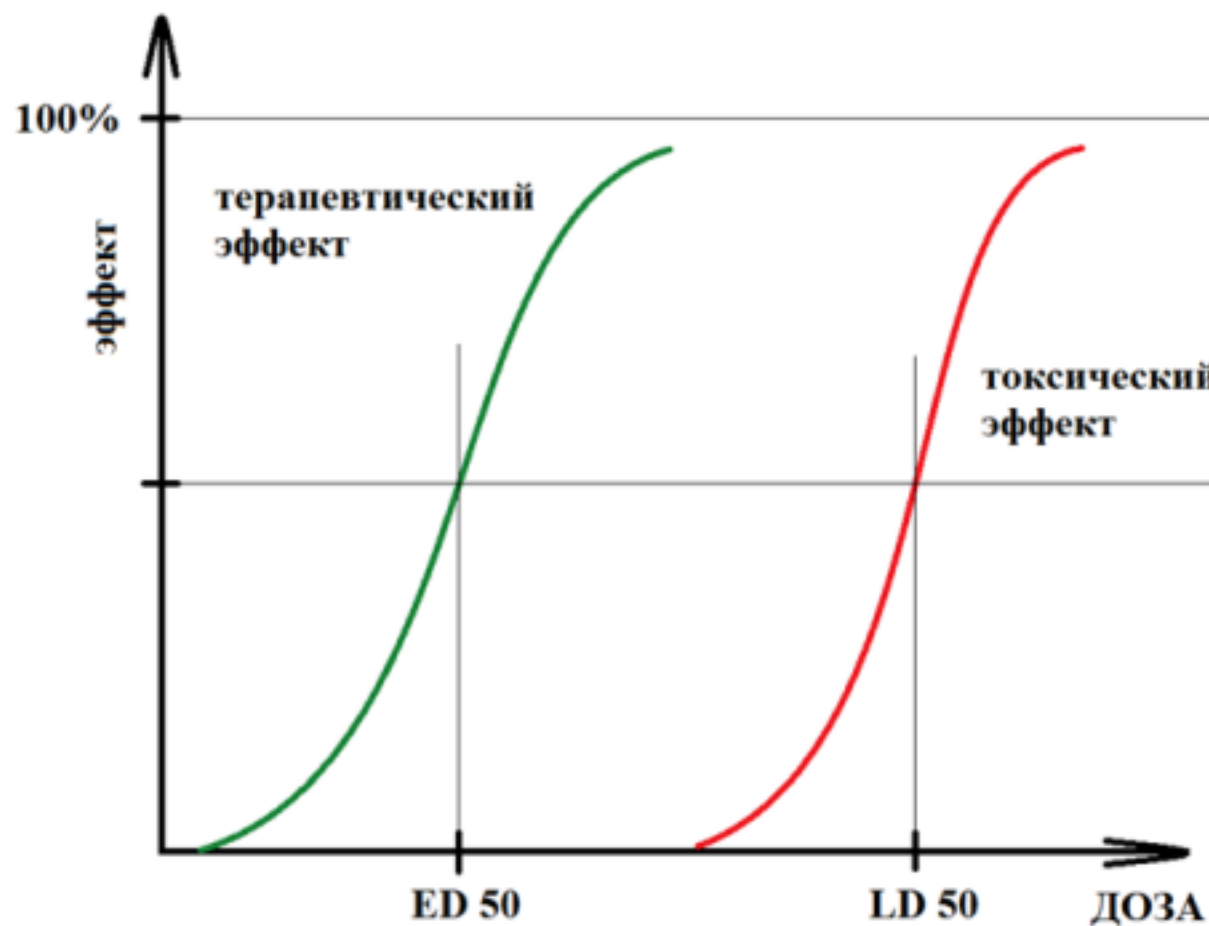
ED50 (**E**ffective **D**ose **50%**, полуэффективная доза) – доза вещества, которая вызывает нужный терапевтический эффект у 50% больных

EC50 (**E**ffective **C**oncentration **50%**, полумаксимальная эффективная концентрация) – концентрация лекарства при которой возникает эффект равный половине максимального

LD50 (**L**ethal **D**ose **50%**, среднелетальная доза) – доза вещества, необходимая для того, чтобы погибла половина членов испытываемой популяции

2

TI (Therapeutic Index, ТИ) - показатель широты безопасного действия лекарственного средства



$$TI = \frac{LD\ 50}{ED\ 50}$$

Чем TI выше, тем безопаснее вещество


Фармакодинамика



- Действие лекарственных веществ



- Влияние доз и концентраций на эффекты



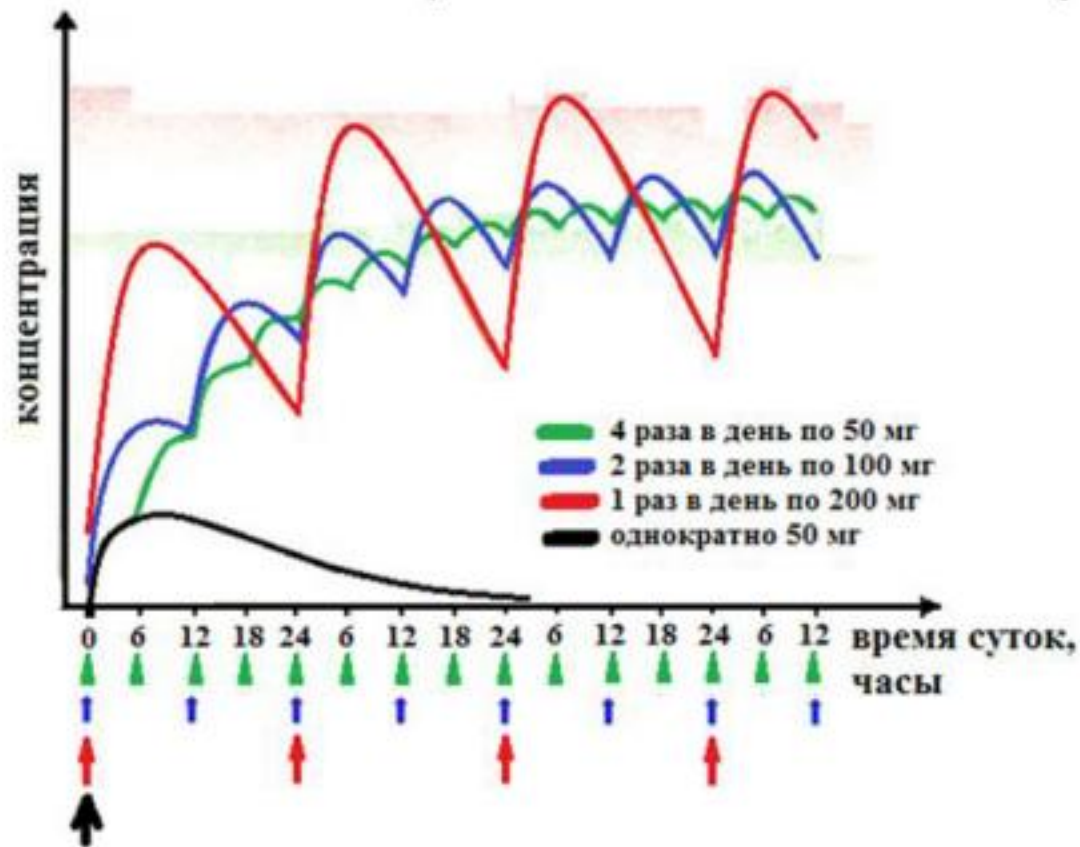
- Повторное и комбинированное применение ЛВ



Повторное применение ЛВ (с увеличением эффекта)

Кумуляция – это накопление в организме ЛВ

- *материальная* (накапливается само ЛВ)
- *функциональная* (накапливается эффект)



2

Повторное применение ЛВ (с уменьшением эффекта)

Привыкание (толерантность) - снижение эффективности ЛВ при их повторном применении => ↑ дозы

- ✓ **тахифилаксия** – крайне быстрое привыкание
- ✓ **зависимость** (психическая/физическая) - непреодолимое стремлением к повторному приему ЛВ
- ✓ синдром **абстиненции** (лишения) – тяжелые состояния при отмене препарата

Причины привыкания:

- угнетение всасывания ЛВ
- ускорение метаболизма ЛВ
- увеличение скорости выведения ЛВ
- **десенситизация рецепторов** (уменьшение чувствительности рецептора при повторных воздействиях ЛВ)
- **снижение количества рецепторов** (в т.ч. интернализацией - путем погружения рецепторов внутрь клеток или снижением экспрессии генов рецепторов)
- **изменение сопряженности** между рецепторами и посредниками и\или эффекторными молекулами

Комбинированное применение ЛВ

Фармакологическое взаимодействие:

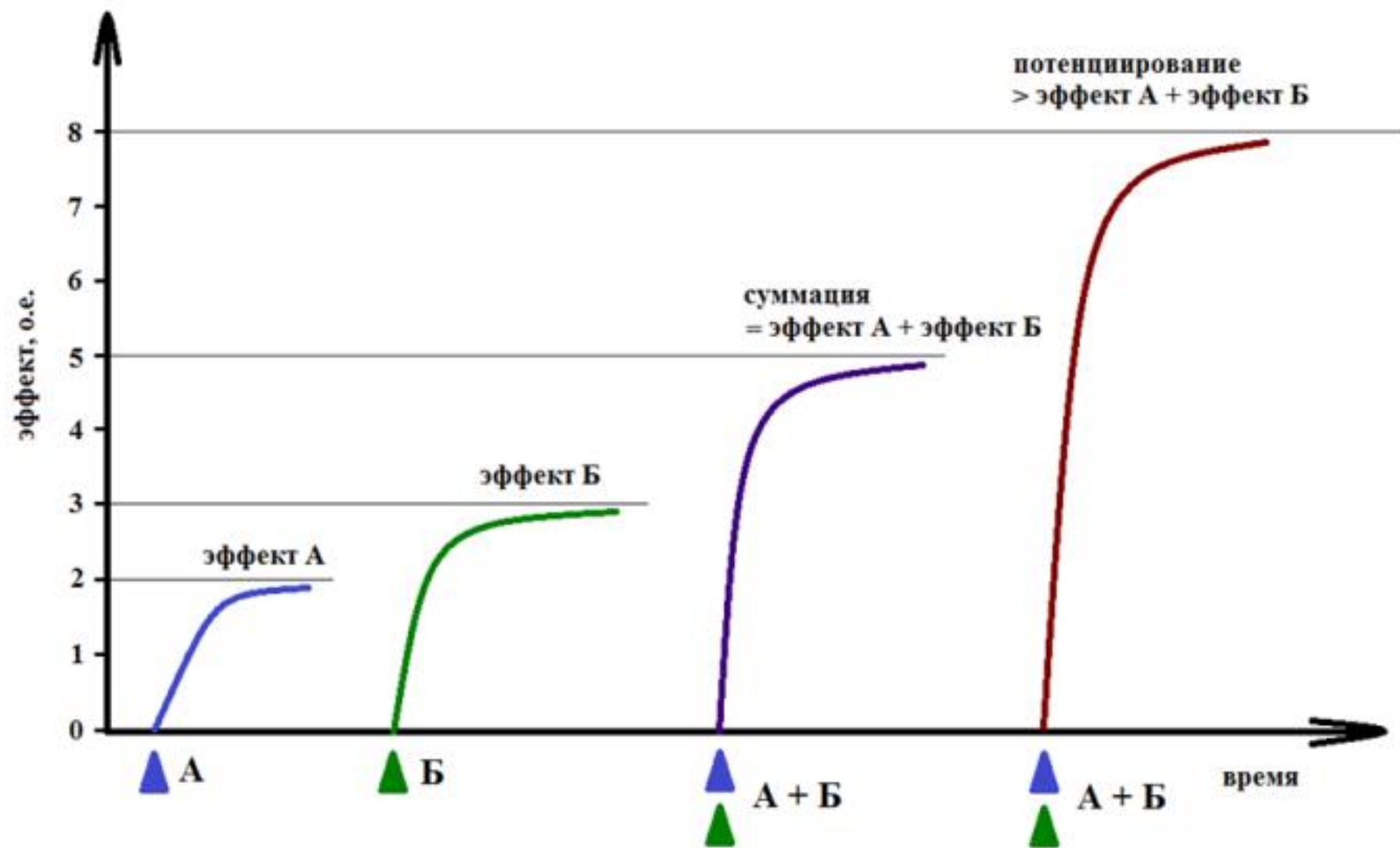
- изменение фармакокинетики ЛВ
- изменение фармакодинамики ЛВ
- химическое и физико-химическое взаимодействие ЛВ в средах организма

Фармацевтическое взаимодействие

3

Изменение фармакодинамики ЛВ

Синергизм ЛВ – взаимодействие веществ с усилением конечного эффекта



Изменение фармакодинамики ЛВ

Антагонизм ЛВ – взаимодействие веществ с уменьшением конечного эффекта


Синергоантагонизм ЛВ – взаимодействие веществ с увеличением одного эффекта и снижением другого

Лекарственная несовместимость - ослабление, потеря, извращение лечебного действия, либо усиление побочного или токсического эффекта лекарственных средств в результате их взаимодействия


Фармакодинамика




- Действие лекарственных веществ



- Влияние доз и концентраций на эффекты



- Повторное и комбинированное применение ЛВ



- Терапевтические, побочные и токсические эффекты

ВИДЫ ЛЕКАРСТВЕННОЙ ТЕРАПИИ

- **Профилактика** (для предотвращения заболевания\симптомов)
- **Этиотропная** (для устранения причины)
- **Патогенетическая** (для воздействия на пути развития заболевания)
- **Симптоматическая** (для купирования симптомов)
- **Заместительная** (для восполнения дефицитных эндогенных лигандов)

Побочные эффекты лекарственных средств

- это нежелательные эффекты, возникающие при применении лекарственных средств в *терапевтических дозах*

Виды:

- первичные
- вторичные

Локализация: нервная система, кровь,, дыхания, пищеварения, почки, эндокринные железы,

Аллергические реакции

Токсические эффекты

- это серьезные нарушения функций органов и систем человека при действии токсического вещества

Причины:

- **передозировка** — случайное или сознательное превышение максимально переносимых доз
- накопление ЛВ в организме
- нарушения метаболизма
- замедленное выведение

- **Тератогенное действие** – это такой эффект, при котором нарушается формирование плода в период его эмбрионального развития и развиваются врожденные уродства
- **Эмбриотоксическое действие** - это способность вещества отрицательно действовать на развивающиеся эмбрионы
- **Фетотоксическое действие** - токсическое действие лекарственных средств на плод в период от 12 недель беременности до родов





- **Мутагенной действие** — способность вещества вызывать повреждения наследственного аппарата клеток
- **Канцерогенное действие** — это способность веществ вызывать развитие злокачественных опухолей

БЛАГОДАРЮ ЗА ВНИМАНИЕ !