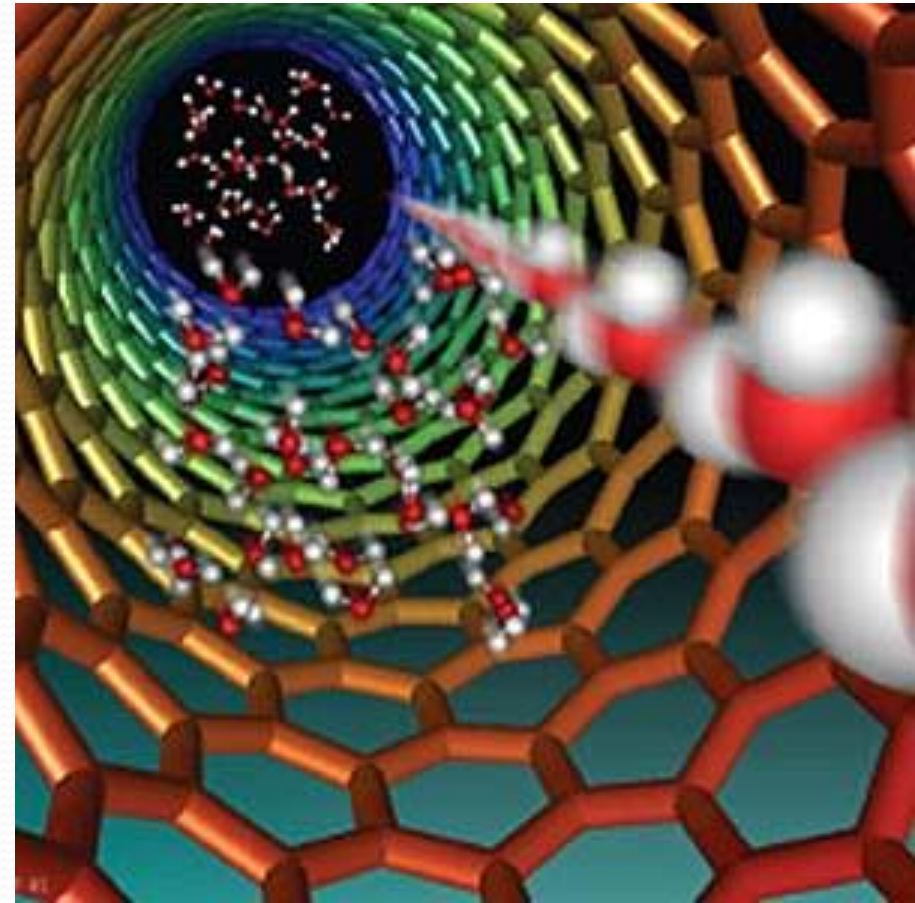


# **Клиническая фармакокинетика**

Фармакокинетика – раздел  
клинической  
фармакологии, изучающий  
движение ЛС в организме  
человека.



**Отражением фармакокинетики ЛС считается его концентрация в плазме крови, которая чаще всего напрямую связана с концентрацией ЛС в области молекул мишеней. Концентрация ЛС в большинстве случаев связана с фармакологическими эффектами ЛС.**

**Фармакокинетические параметры, описывающие изменение концентрации ЛС в плазме крови, могут быть использованы для индивидуализации выбора ЛС и их режимов дозирования для обеспечения максимального эффективного и безопасного лечения.**

**Для ряда препаратов существует возможность проведение терапевтического лекарственного мониторинга – изучение концентрации ЛС в плазме крови пациента, при этом врач должен уметь скорректировать дозу ЛП в зависимости от получаемых результатов.**

# **Фармакокинетическая кривая (кривая «концентрация-время»)**

**Фармакокинетическая кривая описывает движение ЛС и дает представление для врача о «судьбе» ЛС в организме больного, что позволяет прогнозировать фармакологические эффекты и выбирать оптимальный режим дозирования ЛС**

# **Особенности фармакокинетики при различных путях введения ЛП**

**Характер фармакокинетической кривой зависит от пути введения ЛП. Выбор врачом пути введения ЛП определяется несколькими факторами:**

- 1. Временем, необходимым для достижения поставленных целей лечения;**
- 2. Сопутствующими заболеваниями;**
- 3. Необходимостью создания высоких концентраций препарата в органах-мишенях для повышения эффективности лечения и низких концентраций в крови для снижения риска системных НПР;**
- 4. Удобством пациента.**

# **Особенности фармакокинетики пероральных**

**ЛП**

**Многие пероральные ЛП выпускаются с модифицированным высвобождением ЛС. После проглатывания в кишечнике из данных лекарственных форм медленно высвобождается ЛС, что обеспечивает медленное всасывание и «нарастание» концентрации ЛС в плазме крови, а также ее удержание на определенном уровне в течение длительного времени и более длительный фармакологический эффект.**



**Применение ЛП с модифицированным высвобождением позволяет снизить кратность приема ЛП до 1-2 раз в сутки, что существенно повышает приверженность пациента к назначению врача.**

# Лекарственные формы модифицированным

1. Модифицированный тип – это форма, содержащая полимерную матрицу, в которую включены гранулы ЛС. В зависимости от конструкции матрицы формы матриксного типа могут быть в виде таблеток ретард и так называемых дурул.

**Таблетки ретард представляют собой форму, в которой гранулы ЛС окружены растворимой в воде полимерной матрицей, а при попадании в кишечник матрица начинает послойно растворяться, что приводит к порционному высвобождению ЛС.**

**Дурулы представляют собой форму, в которой ЛС включено в каркас из нерастворимой матрицы. При этом высвобождение ЛС в кишечнике происходит путем вымывания из этой конструкции.**

**2. Резервуарный тип представлен так называемой гастроинтестинальной терапевтической системой (GITS). Внутри таблетки GITS с осмотической системой высвобождения нифедипина под кишечнорастворимой оболочкой находится контейнер с гранулами ЛС, а под ним – осмотически активная матрица.**

**Когда таблетка попадает в кишечник, в матрицу попадает вода, она набухает и постепенно выдавливает гранулы ЛС из контейнера.**

**При назначении ЛП в форме с модифицированным высвобождением пациент не должен допустить нарушение целостности ЛП (нельзя ломать, дробить, раскусывать, разжевывать, стирать в порошок).**

## **Это опасно по причинам:**

- 1. ЛП становится короткодействующим, и его применение не способно пролонгировать фармакологические эффекты, как ожидалось от его применения;**
- 2. Больной может получить сразу большую дозу короткодействующего ЛП, иногда превышающую в несколько раз допустимую**



# **Как врачу интерпретировать информацию из раздела**

**Для того чтобы правильно использовать  
информацию о ЛП из раздела  
«Фармакокинетика» инструкции и ТКФС,  
необходимо понимать клиническое значение  
каждого из представленных  
фармакокинетических параметров.**

# **Общие положения о клиническом значении фармакокинетических параметров**

**В начале раздела обычно дается характеристика всасывания при пероральном пути введения ЛС, при этом указывается доля препарата, которая подвергается всасыванию.**

**В некоторых инструкциях и ТКФС дается качественная характеристика полноты всасывания (например, «абсорбция высокая», «абсорбция полная» или «плохо абсорбируется при приеме внутрь»). Если ЛС плохо всасывается после приема внутрь, то необходимо выбрать другие пути**

**Исключением считаются случаи, когда ЛС должно действовать непосредственно в просвете желудка или кишечника (например, кишечные антисептики), тогда ЛС должно плохо всасываться, что обеспечивает низкий риск развития системных НПР.**

**Биодоступность ЛС представляет собой долю ЛС (в процентах), достигшего системного кровотока при внесосудистом пути введения. Биодоступность в инструкциях и ТКФС обычно указывается в процентах, при этом ее значение может существенно отличаться от характеристики полноты всасывания (например, у верапа-мила абсорбция составляет 95%, а биодоступность 10—20%).**

**Это связано с тем, что биодоступность может быть низкой не только в связи с плохим всасыванием, но и с метаболизмом в печени при первом прохождении ЛС по системе воротной вены. При низкой биодоступности, обычно используют не пероральный, а другие пути введения ЛС.**

**Кроме того, зная биодоступность можно объяснить различия в рекомендованных дозах ЛС при разных путях введения (например, разовая доза верапамила для перорального введения составляет 40—60 мг, а при внутривенном — 5—10 мг).**



**При выборе ЛС у лактирующих женщин  
следует отдавать предпочтение ЛС с низкой  
биодоступностью при приеме внутрь.**



**Время наступления максимальной концентрации ( $T_{max}$ ) имеет большое клиническое значение для ЛС с быстрым развитием фармакологических эффектов (антигипертензивные ЛС, антиангинальные ЛС).**

**Для таких ЛС время наступления  
максимальной концентрации  
обычно совпадает со временем  
развития максимально  
выраженного фармако-логического  
эффекта**

**Это значит, что подобные ЛС должны быть назначены таким образом, чтобы время наступления максимальной концентрации совпадало с прогнозируемым временем максимально выраженного патологического процесса.**

**ЛП в форме с модифицированным высвобождением время наступления максимальной концентрации, как правило, более длительное, чем у короткодействующих форм. При назначении ЛС лактирующей женщине следует разводить кормление ребенка со временем наступления максимальной концентрации: оптимально перед очередным приемом ЛП.**

**Связь с белками плазмы крови указывается в процентах.**

**При высокой степени связи ЛС с белками плазмы крови (более 90%) при наличии у больного гипопротейнемии или гипоальбуминемии следует начинать лечение с минимальной дозы подобного ЛС.**

**Ряд ЛС (фибраты, НПВС, сульфаниламиды) может вытеснять из связи с белками плазмы крови другие ЛС, что особенно значимо также для ЛС, которые связываются с белками плазмы крови более чем на 90%, при этом следует избегать подобных потенциально опасных комбинаций из-за высокого риска развития НПР.**

**Объем распределения ( $V_d$ ) — это гипотетический объем жидкости организма, необходимой для равномерного распределения всего количества ЛС (введенной дозы) в концентрации, аналогичной концентрации в плазме крови.**

**Объем распределения характеризует способность препарата распределяться в тканях: чем больше объем распределения, тем лучше препарат распределяется в тканях.**

При большом объеме распределения для быстрого достижения терапевтических значений концентраций в плазме крови необходимо применение нагрузочной дозы.



**При большом объеме распределения ЛС в случаях его передозировки, как правило, малоэффективными становятся экстракорпоральные методы детоксикации (гемосорбция и т.д.), так как ЛС в основном находится в тканях, а не в крови.**

**Период полувыведения - время, необходимое для снижения концентрации ЛС в плазме крови на 50%.  
С помощью периода полувыведения, как правило, можно предсказать кратность применения ЛС.**

**Как правило, при курсовом применении ЛС через 4—5 периодов полувыведения наступает равновесное состояние (устанавливается равновесная концентрация —  $C_{ss}$ ), при котором процессы поступления ЛС в организм больного и элиминации сравниваются, что соответствует наступлению стабильного фармакологического эффекта.**

**Вот почему период полувыведения может быть использован для прогнозирования времени наступления максимально стабильного фармакологического эффекта. Кроме того, после отмены ЛС обычно он не обнаруживается в организме больного через 4—5 периодов полувыведения, а значит, именно через этот промежуток времени можно ожидать полное прекращение действия ЛС.**

**Биотрансформация ЛС в инструкции и ТКФС может формулироваться поразному: «быстро метаболизируется печенью до неактивных метаболитов» или «практически не подвергается метаболизму». При этом, если указывается, что препарат метаболизируется в печени, то необходима коррекция дозы при нарушениях ее функции, особенно если ЛС имеет «эффект первого прохождения» через печень, которым обладают ЛС с высоким печеночным клиренсом.**

**При применении ЛС у лактирующих женщин следует избегать применения ЛС, у которых имеются активные метаболиты. В инструкции и ТКФС может быть указано, каким изоферментом цитохрома Р-450 метаболизируется ЛС (наиболее важные: СУР3А4, СУР2D6, СУР2С9, СУР2С19, СУР1А2).**


**Если ЛС метаболизируется генетически полиморфным изоферментом цитохрома Р-450 (СУР2D6, СУР2С9, СУР2С19), то это значит, что части пациентов (носителям полиморфизмов соответствующих генов) необходимо применение данных ЛС в минимальных дозах из-за генетически детерминированного снижения метаболизма ЛС.**

Под термином «экскреция ЛС», наиболее часто понимают процесс выведения ЛС или его метаболитов из организма.

Информация об экскреции ЛС в инструкции и ТКФС часто представлена в виде долевого распределения вклада органов в этот процесс.



В случае если ЛС экскретируется с желчью в неизмененном виде, то следует избегать применения таких ЛС у больных с обструкцией желчевыводящих путей. Необходимо корректировать дозу ЛС (проводить расчет дозы ЛС с учетом клиренса креатинина), если ЛС имеет узкий терапевтический диапазон и выводится почками в неизмененном виде более чем на 50%.



Если указано, что ЛС способно проникать в грудное молоко, то следует избегать его применения у лактирующих женщин.

- **Указание на хорошее проникновение ЛС, что прежде всего относится к антимикробным ЛС (антибактериальные, противовирусные), через плацентарный барьер может быть показанием к применению ЛС для лечения или профилактики внутриутробной инфекции.**

- **Если нет необходимости воздействия на плод, то при выборе ЛС у беременных следует избегать применения ЛС, хорошо проникающих через плацентарный барьер.**

# Расчет нагрузочной

## ДОЗЫ

**Введение большой начальной, или нагрузочной дозы производится в случае необходимости быстрого достижения целевых концентрация ЛС в области мишени. Это актуально для препаратов с большим объемом распределения, активно проникающих в органы и ткани, вследствие чего концентрация их в кровотоке после первых введений минимальна.**

$$\text{Доза}_{\text{нагр}} = V_d * C$$

Где  $C$  – желаемая  
концентрация ЛС



# **Терапевтический лекарственный мониторинг**

**Терапевтический лекарственный мониторинг (ТЛМ) – это контроль над концентрацией ЛС в плазме крови с целью подбора индивидуального режима дозирования препарата. Проводится для повышения эффективности и безопасности фармакотерапии.**

**Конечная цель ТЛМ – это создание минимальной эффективной концентрации препарата в крови путем подбора дозы ЛС.**



# ТЛМ используется в случаях:

- ЛС обладает узким терапевтическим диапазоном;
- Невозможно достичь терапевтического эффекта, используя известные механизмы дозирования препарата;
- Эффективность и безопасность ЛС сложно оценить клиническими методами;

# ТЛМ используется в случаях:

- Содержание ЛС в крови достоверно коррелирует фармакологическими эффектами ЛС, в том числе и с НПР;
- Под влиянием индивидуальных особенностей пациента или патологии изменена фармакокинетика ЛС, снижена эффективность лечения или повышен риск НПР;
- ЛС назначают длительно, в том числе и пожизненно.

- При проведении ТЛМ чаще всего оценивают значения минимальной или максимальной равновесной концентрации ЛС в плазме крови.

- **Минимальная равновесная концентрация ( $C_{ss \text{ min}}$ ) – это концентрация ЛС в плазме крови на фоне курсового его применения, при заборе крови перед очередным приемом ЛС.**

- **Максимальная равновесная концентрация ( $C_{ss \max}$ ) – это концентрация ЛС в плазме крови на фоне курсового его применения, при заборе крови через интервал времени после приема ЛС, соответствующий предполагаемому времени наступления максимальной концентрации.**

- **Равновесная концентрация препарата обычно достигается через 4-5 периодов полувыведения, поэтому забор крови для проведения ТЛМ необходимо проводить через данный промежуток времени.**

# **Как проводить коррекцию доз при нарушениях функции печени?**

- **Патология печени может вызвать разнообразные изменения фармакокинетики ЛС, а следовательно, повлиять на его эффективность и безопасность.**

## Элиминация лекарственных средств

- 1. Пресистемным метаболизмом («эффект первого прохождения»);**
- 2. Печеночный клиренс – извлечение и инактивация ЛС из системного кровотока гепатоцитами.**



**К основным факторам, влияющим на метаболизм печени, относятся активность печеночных ферментов и объем печеночного кровотока.**



**◎ В обычной практике дать точную оценку этим показателям невозможно. Поэтому необходимо:**

- 1. Определить, в какой степени ЛС метаболизируется и элиминируется, т.е. нужна или нет коррекция дозы.**

**Как правило, о высоком печеночном клиренсе свидетельствуют высокие значения показателя первого прохождения через печень и низкая биодоступность (<40%).**

**Необходимо помнить, что ЛС может метаболизироваться в печени и не обладать «эффектом первого прохождения». Тогда в ТКФС можно встретить примерно следующую формулировку: «метаболизируется до неактивных метаболитов в печени», следует, что при патологии печени дозу такого препарата необходимо снизить.**

**2 Рассмотреть возможность  
использование ЛС с аналогичными  
фармакологическими эффектами,  
не подвергающемся метаболизму в  
печени.**

**Если альтернатива невозможна, необходимо провести коррекцию дозы ЛС. С этой целью определяют степень снижения функции печени.**

**3.1. коррекция дозы ЛС при заболеваниях печени, основанная на оценки степени нарушения функции по шкале Чайлда-Пью.**

# Шкала для оценки нарушения функции печени Чайлда-Пью

Параметр	Баллы		
	1	2	3
<u>Асцит</u>	Нет	Мягкий, легко поддается лечению	Напряженный, плохо поддается лечению
<u>Энцефалопатия</u>	Нет	Легкая (I—II)	Тяжелая (III—IV)
<u>Билирубин</u> , мкмоль/л(мг%)	менее 34 (2,0)	34—51 (2,0—3,0)	более 51 (3,0)
<u>Альбумин</u> , г	более 35	28—35	менее 28
<u>ПТВ</u> , (сек) или ПТИ (%)	1—4 (более 60)	4—6 (40—60)	более 6 (менее 40)
Питание	Хорошее	Среднее	Сниженное

**Коррекция дозы ЛС, метаболизирующихся в печени, осуществляется:**

- **Класс А (5-6 баллов) – компенсированный цирроз коррекции не требуется;**
- **Класс В (7-9 баллов) – компенсированный цирроз снизить дозу ЛС на 25%;**
- **Класс С (10-15 баллов) декомпенсированный цирроз снизить дозу ЛС на 50% (для ЛС без «эффекта первого прохождения») и на 75% для ЛС с «эффектом первого прохождения»).**



**3.2. Коррекция дозы ЛС при заболеваниях печени, основанная на оценке белоксинтезирующей функции (по уровню альбумина плазмы крови).**

**Если концентрация альбумина в сыворотке крови меньше чем 30 г/л, то дозу уменьшают на 50% для ЛС, обладающих «эффектом первого прохождения», и на 25% для ЛС не обладающих «эффектом первого прохождения».**

# Как проводить коррекцию дозы при нарушении функции почек?

- Поскольку уремические токсины нарушают связывание ЛС с белками плазмы и процессы метаболизма в печени, назначение любого ЛС требует особой осторожности.

- **Важным фармакокинетическим параметром, на который следует обратить внимание при расчете дозы, становится доля препарата, выводимая почками в неизменном виде или в виде активных метаболитов (так называемая почечная фракция  $f_u$ ).**

Именно с помощью этого показателя рассчитывается доза ЛС при почечной недостаточности, что необходимо при применении:

- ЛС с узким терапевтическим диапазоном, которые выводятся почками в неизменном виде более чем на 50%;
- ЛС, не считающихся ЛС с узким терапевтическим диапазоном, которые выводятся в неизменном виде более чем на 75%.

- **Показатель клиренса креатинина рассчитывают по формуле Кокрофта-Гаулта:**

**$Cl_{\text{креатинина}} = (140 - \text{возраст}) * \text{масса тела} / \text{концентрация креатинина плазмы} * 50$**

- **Следует отметить, что при почечной недостаточности происходит увеличение периода полувыведения многих ЛС и в результате их кумуляция в организме, поэтому требуется изменение не только дозы, но и кратности введения препаратов.**

# ОСНОВНЫЕ ВОПРОСЫ ФАРМАКОКИНЕТИКИ

- Пути введения ЛС
- Всасывание ЛС
- Биодоступность ЛС
- Распределение ЛС
- Связывание ЛС с белками крови и тканей
- Выведение ЛС
- Кинетика метаболитов
- Зависимость фармакокинетики от дозы и времени
- Режимы дозирования ЛС
- Биоэквивалентность ЛС



**От пути введения ЛС во многом зависит возможность попадания его в место действия (например, в очаг воспаления), а также эффективность лечения в целом. Все пути введения имеют определенные преимущества и недостатки, знание которых необходимо для того, чтобы добиться оптимального терапевтического эффекта при различной патологии.**

# Общая схема фармакокинетических процессов лекарственных веществ

- Чаще всего лекарства вводят энтерально:
- Внутрь (per os);
- Сублингвально;
- Буккально;
- Ректально (per rectum)/
- Достоинством такого способа введения является его удобство (не требуется помощи медицинского персонала), а также сравнительная безопасность и отсутствие осложнений, характерных для парентерального применения. ЛС, вводимые энтерально, могут оказывать как местное (некоторые противомикробные, противогрибковые и противоглистныe средства), так и системное действие.

# Пути введения ЛС

- При парентеральных путях введения ЛС доставляется в организм, минуя пищеварительный тракт:
- Внутривенно;
- Внутриартериально;
- Внутримышечно;
- Подкожно;
- Интратекально (эндолюмбально, интравентрикулярно, внутрибрюшинно, внутриплеврально, в полость абсцесса и т.д.);

# Пути введения ЛС

- Перидурально;
- Местно (накожно, субконъюнктивально, интраназально и т.д.);
- Ингаляционно.
- Разработаны также лекарственные формы, предназначенные для хронического введения с помощью имплантируемых дозаторов и помп.

- При лечении заболеваний внутренних органов перорально следует назначать ЛС, которые хорошо всасываются слизистой оболочкой желудка или кишечника. Если необходимо создать высокую концентрацию препарата в ЖКТ, наоборот, используют ЛС которые плохо всасываются, что позволяет получить необходимый местный эффект при отсутствии системных побочных реакций.
- Например, прием внутрь аминогликозидных антибиотиков с целью деконтаминации кишечника; применение невсасывающихся антацидов.
- При тяжелом течении некоторых заболеваний, например дизентерии, желательна, чтобы концентрация ЛС была высокой как в просвете кишечника, так и в крови

**Внутри ЛС вводят в форме растворов, порошков, таблеток, капсул, пилюль. Чтобы предотвратить раздражающее действие некоторых лекарств на слизистую оболочку желудка, используют таблетки, покрытые пленками, устойчивые к действию желудочного сока, но распадающиеся в щелочной среде кишечника.**

## **Прием внутрь через рот (peros)**

- **Недостатками перорального пути введения ЛС при необходимости получения системного эффекта являются:**
- **Относительно медленное наступление терапевтического эффекта;**
- **Возможность больших индивидуальных различий в скорости и полноте всасывания;**
- **Влияние пищи и других ЛС на всасывание;**

# Прием внутрь через рот (peros)

- Невозможность применения лекарств, плохо абсорбирующихся слизистой оболочкой желудка и кишечника (например, стрептомицина), разрушающихся в просвете желудка и кишечника (инсулин, окситоцин и т.д.) либо при прохождении через печень (гормоны), а также веществ, оказывающих сильное раздражающее действие на слизистую ЖКТ;
- Невозможность (или неудобство) ввода ЛС через рот при рвоте, желудочно-кишечном кровотечении и бессознательном состоянии больного.



● **Рекомендации.** Следует помнить, что некоторые таблетки и капсулы в случае их приема больными в положении лежа могут задерживается в пищеводе и вызывать его изъязвление, особенно у пожилых людей, у которых нарушена перистальтика. Для профилактики этого осложнения таблетки и капсулы следует запивать большим количеством воды.

● **Имеются специальные лекарственные формы** для приема внутрь, обеспечивающие постепенное, замедленное высвобождение действующего вещества в ЖКТ, что позволяет пролонгировать терапевтическое действие препаратов. В основе их создания лежат специальные технологии, обеспечивающие замедленное высвобождение лекарственного вещества с постоянной скоростью в течение длительного времени (slow release, extended release).

# Прием внутрь через рот (peros)

- Ретардные лекарственные формы не подлежат дроблению, если отсутствует разделительная полоска, так как при этом утрачиваются их свойства. С помощью различных технологий ретардирования созданы четыре лекарственные формы пролонгированного действия:
- Таблетки ретард (slow release, extended release) с послойным содержанием вещества и биополимера 12 и 24-часового действия разработаны для: антагонистов кальция (нифедипин SR, фелодипин ER, дилтиазем SR), теофиллина, индапамида, НПВС (диклофенак), нитратов (изосорбида динитрат, изосорбида мононитрат), пентоксифиллина, хинидина (хинидин сульфат), новокаинамида (прокаинамида гидрохлорид),  $\beta$ -адреноблокаторов (метапролол, окспренолол);

# Сублингвальное и зашеечное (буккальное)

## введение

- Слизистая оболочка ротовой полости имеет обильное кровоснабжение, поэтому всасывающие через нее вещества быстро попадают в системный кровоток и начинают действовать.
- При сублингвальном применении ЛС не подвергается воздействию желудочного сока и не биотрансформируется, так как попадает в системный кровоток, минуя печень. Особенно часто сублингвально применяют нитроглицерин для купирования приступов стенокардии, а также нифедипин и клофелин при гипертензивных кризах.

# Сублингвальное и зашеечное (буккальное) введение

- **Рекомендации.** При внутривенном следует держать под языком до полного рассасывания. **Проглатывание нерастворившейся части лекарства со слюной снижает эффективность** этого пути введения лекарства. **При частом сублингвальном применении ЛС возможно раздражение слизистой оболочки ротовой полости.**

# Сублингвальное и защечное (буккальное)

- Другой разновидностью введения ЛС через слизистую оболочку полости рта является защечный (буккальный способ). Для этого используют специальные лекарственные формы, которые, с одной стороны, обеспечивают быстроту всасывания в полости рта, а с другой, позволяют пролонгировать всасывание с целью увеличения продолжительности действия препарата.
- Примером может служить тринитролонг – буккальная лекарственная форма нитроглицерина, представляющая собой пластинку из биополимерной основы, которую наклеивают на слизистую оболочку десны или щеки.

# Ректальное введение

- Прямая кишка имеет густую сеть кровеносных и лимфатических сосудов. Поэтому многие лекарственные вещества (особенно неионизированные жирорастворимые соединения) хорошо всасываются с поверхности ее слизистой оболочки. Вещества, абсорбирующийся в нижней части прямой кишки, через нижние геморроидальные вены попадают в системный кровоток, минуя печень.
- Ректально вводят свечи (ректальные суппозитории) и жидкости при помощи клизм. Этот путь введения ЛС используют для получения как местного (например, при язвенном колите), так и системного эффекта.

# Ректальное введение

- К недостаткам этого пути относят выраженные индивидуальные колебания скорости и полноты всасывания препаратов, затруднения психологического характера и неудобства применения (на работе, в путешествии и т.д.)
- Рекомендации. Ректальное введение препаратов позволяет избежать раздражения слизистой желудка. Кроме того, таким образом можно применять ЛС случаях, когда затруднено или неосуществимо их введение per os (тошнота, рвота, спазм или непроходимость пищевода).

# Внутривенное введение

- Внутривенное введение лекарственного вещества обеспечивает быстрое наступление эффекта, точное дозирование, быстрое прекращение поступления препарата в кровяное русло при возникновении побочных реакций; возможность введения веществ, которые не всасываются из ЖКТ или раздражают его слизистую оболочку.
- Время кровотока от вен верхних конечностей до языка составляет  $13 \pm 3$  секунд. Для большинства ЛС время введения, равное 4-5 таким циклам, достаточно для равномерного растворения препарата в крови. Таким образом, внутривенное введение позволяет значительно ускорить наступление терапевтического эффекта препарата.



# **Внутривенное введение**

- **Рекомендации. При внутривенном введении ЛС следует соблюдать осторожность, так как попадание лекарственного вещества в околовенозное пространство может вызвать сильное раздражение тканей, вплоть до некроза. При длительном использовании этого способа введения ЛС возможно развитие венозного тромбоза. Внутривенные инъекции являются также основным путем инфицирования вирусами гепатита В и ВИЧ.**

# Внутриартериальное введение

- Для лечения некоторых заболеваний (печени, конечностей, сердца) лекарственные вещества, которые быстро метаболизируются или связываются тканями, вводят в артерию.
- Например, интракоронарное введение тромболитиков или интракаротидное введение антибиотиков.
- При этом высокая концентрация препарата создается только в соответствующем органе, а системного действия удастся избежать.
- Рекомендации. Следует помнить, что возможный тромбоз артерии является значительно более серьезным осложнением, чем тромбоз вены.

# Внутримышечное введение

- При внутримышечном введении препарата обеспечивается относительно быстрое наступление эффекта (растворимые лекарственные вещества всасываются в течение 10-30 мин).
- Таким образом, можно применять ЛС, оказывающие умеренное раздражающее действие, а также депо-препараты. Объем вводимого вещества не должен превышать 10 мл. После внутримышечного введения препаратов могут появиться местная болезненность и даже абсцессы.

# Внутримышечное введение

- **Рекомендации.** Не следует делать инъекции вблизи нервных стволов, так как раздражающие вещества могут повреждать нервные волокна, в результате чего появляются сильные боли, а иногда парез мышц. Опасным может оказаться случайное попадание иглы в кровеносный сосуд.

# **Ингаляционное введение**

- **При ингаляционном введении лекарственные вещества быстро всасываются и оказывает как местное, так и системное действие в зависимости от степени их липофильности.**
- **Ингаляционное введение ЛС позволяет ускорять время всасывания, обеспечивать избирательность действия на дыхательную систему, вводить газообразные и летучие вещества.**

# **Ингаляционное введение**

- **Ингаляционные лекарственные вещества вводят в виде:**
- **Аэрозолей ( $\beta$ 2-адреномиметики, кортикостероиды, антибиотики);**
- **Газов (летучие анестетики). Ингаляционный способ введения является единственной возможностью применения газообразных ЛС (эфир для наркоза, фторотан);**
- **Порошков (хромогликаты, кортикостероиды).**

# **Ингаляционное введение**

- **Достижение того или иного результата зависит от степени проникновения лекарственного вещества в бронхиальном дереве (бронхи, бронхиолы, альвеолы). Ингаляционное введение может ускорять всасывание, если частицы препарата будут проникать в наиболее дистальные отделы бронхиального дерева, т.е. в альвеолы, где всасывание происходит через тонкие стенки альвеол и имеет большую площадь.**
- **Например, нитроглицерин при ингаляционном введении поступает непосредственно в системный кровоток, в отличие от энтерального способа введения.**

# **Ингаляционное введение**

- Для достижения избирательного действия ЛС на дыхательную систему, например, при лечении бронхиальной астмы, необходимо распределение основной
- Массы лекарственного препарата в бронхах среднего и мелкого калибра. Вероятность системных эффектов зависит от количества вещества, попавшего в общий кровоток. Для ингаляционного введения применяются специальные системы доставки:
- Дозируемый аэрозольный ингалятор, содержащий газ-пропеллент;
- Ингалятор для введения сухого порошкообразного вещества, активируемый дыханием (турбухйлер);
- Небулайзер.



# Ингаляционное введение

- Поступление ЛС при этом зависит от размера частиц препарата, техники ингалирования и объемной скорости входа. При применении большинства аэрозольных ингаляторов в дыхательную систему попадает не более 20-30% общей дозы лекарственного вещества (респирабельная фракция). Остальная часть препарата задерживается в полости рта и глотки, а затем проглатывается, определяя развитие системных эффектов, чаще нежелательных.

## **Ингаляционное введение**

- **Последние технологии создания ингаляционных форм доставки – порошковые ингаляторы – позволяют увеличить респирабельную фракцию препарата до 30-50%. Порошковые ингаляторы основаны на создании турбулентных потоков, которые сильной струей воздуха размельчают крупные частицы сухого лекарственного вещества, в результате чего они лучше достигают дистальных отделов дыхательных путей.**

# **Ингаляционное введение**

- **Преимуществом порошковых ингаляторов является отсутствие газа пропеллента, негативно сказывающегося на окружающей среде. Ингаляторы для введения сухого порошкообразного вещества разделяются по способам использования лекарства – оно либо встроено в ингалятор, либо прилагается к ингалятору в виде специальной лекарственной формы.**

# **Ингаляционное введение**

- **Ингаляторы, активируемые дыханием (турбухйлеры), облегчают поступление лекарственного вещества в дыхательные пути, так как не требуют координирования входа и нажатия на баллончик ингалятора; лекарство поступает в дыхательные пути при вдохе меньшего усилия, что увеличивает эффект от лечения.**
- **Другой путь повышения респирабельной фракции при использовании ингаляторов заключается в применении вспомогательных устройств типа спейсеров и небулайзеров.**

# **Ингаляционное введение**

- **Ингаляционным путем невозможно применение раздражающих лекарственных веществ. При использовании газообразных веществ прекращение ингаляции ведет к быстрому прекращению их действия.**
- **Рекомендации. Следует помнить о возможном действии ингалируемых лекарственных препаратов, например, средств для наркоза, на окружающих людей. Кроме того, при ингаляциях лекарственные вещества поступают сразу в левые отделы сердца через легочные вены и могут оказать кардиотоническое действие.**

# Трансдермальное введение

- **Нанесение ЛС на поверхность кожи или слизистых оболочек используется для получения локального эффекта. Однако некоторые вещества при нанесении их на слизистые оболочки носа, глаз и даже кожу могут всасываться и оказывать системное действие.**
- **Например, длительное применение мазей с глюкокортикоидами приводит к возникновению у больного побочных реакций, подобных таковым при пероральном применении этих препаратов.**

# Трансдермальное введение

- В последние время разработаны особые трансдермальные лекарственные формы, которые фиксируются клейким веществом на коже (пластыри, диски) и обеспечивают медленное и длительное всасывание ЛС, за счет чего увеличивается продолжительность его действия. Эти трансдермальные системы позволяют контролировать дозирование лекарственных веществ путем регулирования площади пластыря или диска.
- Таким путем вводят, например, нитроглицерин и скополамин.

# Трансдермальное введение

- Осмо-Адалат: пример желудочно-кишечной терапевтической системы
- Необходимость в ретардных лекарственных препаратах, имеющих прямую связь между концентрацией ЛВ в крови и фармакологическим эффектом. Резкие колебания максимальной и минимальной концентрации ЛВ в течение междозового интервала могут быть причиной развития неблагоприятных эффектов или недостаточной эффективности; такие препараты должны иметь достаточную «остаточную» концентрацию в конце интервала дозирования.



# Трансдермальное введение

- **Наибольшее клиническое значение имеют ретардные формы гипотензивных препаратов, в частности антагонистов кальция. Короткодействующие лекарственные формы антагонистов кальция характеризуется значительными колебаниями их концентрации в плазме крови в течение интервала дозирования и небольшой продолжительностью гипотензивного эффекта (не более 6 ч), что требует частого 3-4кратного дозирования. Кроме того, быстрое нарастание концентрации антагонистов кальция в крови сопровождается резкой вазодилатацией, в ответ на которую в организме происходит активация стрессовых систем, в первую очередь симпатoadреналовой, что вызывает ряд неблагоприятных эффектов (головная боль, головокружение, рефлекторная тахикардия, резкая гиперемия).**

# Трансдермальное введение

- С другой стороны, короткая продолжительность их действия означает наличие бесконтрольного периода в ранние утренние часы, что опасно развитием различных сердечно-сосудистых осложнений (инсульта, инфаркта миокарда и др.). Поэтому важно, чтобы продолжительность действия гипотензивного препарата составляла не менее 24 ч. Ретардные лекарственные формы, особенно лекарственные терапевтические системы (Осмо-Адалат), позволяют обеспечивать контроль уровня АД на протяжении суток при однократном приеме, улучшить переносимость ввиду отсутствия резкого изменения концентрации в плазме и плавного развития гемодинамических эффектов, и улучшить приверженность лечению больных. Например, частота побочных эффектов Осмо-Адалата в сравнении с нифедипином уменьшается в 3 раза (10% и 33% соответственно).

# **Всасывание лекарственных средств**

- **Всасывание – процесс поступления лекарственного вещества из места введения в кровь.**
- **Всасывание зависит от пути введения и лекарственной формы, растворимости лекарственного вещества в липидах и скорости кровотока в месте введения. Прохождение большинства лекарств через слизистую оболочку ЖКТ определяется их растворимостью в липидах и ионизацией. Естественно, что при внутривенном и внутриартериальном введении о всасывании говорить не приходится – лекарство сразу и полностью попадает в системный кровоток.**

## **Основные механизмы всасывания:**

- **Пассивная диффузия, свойственная липофильным (растворимым в липидах) лекарственным веществам;**
- **Фильтрация, характерная для гидрофильных (растворимых в воде) лекарств;**
- **Некоторые вещества всасываются путем активного транспорта.**

# Показатели всасывания

- **Полнота всасывания – количество (в%) всосавшегося вещества.**
- **Время достижения максимальной концентрации ( $T_{max}$ )-скорость всасывания лекарственного вещества и скорость наступления терапевтического эффекта.**
- **Константа скорости абсорбции ( $K_a$ )-скорость поступления препарата в кровь из места введения.**
- **Период полуабсорбции ( $T_{1/2a}$ )-время, необходимое для поступления в кровеносное русло половины дозы препарата из места введения; обратно пропорционально константе скорости абсорбции ( $T_{1/2a} = 0,693/K_a$ ).**

# Факторы, влияющие на всасывание ЛС

- **Всасывание лекарственных средств, являющихся слабыми электролитами, зависит от степени их ионизации: диффузии подвергаются молекулы, находящиеся в недиссоциированном состоянии; диссоциация на ионы прекращает процесс диффузии, но при этом возможно всасывание путем фильтрации. Поэтому степень и механизм всасывания для электролитов определяется рН среды, в которую они попадают.**

# **Факторы, влияющие на всасывание ЛС**

- **В различных отделах ЖКТ рН имеет разные значения – около 2 в желудке, в двенадцатиперстной кишке – 4-8,5, в нижних отделах толстой кишки – 8, что определяет способность разных лекарств всасываться в том или ином отделе ЖКТ. Кислоты легче всасываются в желудке, а основания – в тонкой или толстой кишке.**
- **Под действием кислой среды желудка некоторые ЛС (например, бензилпенициллин и эритромицин) могут разрушаться.**

## **Факторы, влияющие на всасывание ЛС**

- **На всасывание ЛС оказывают действие различные процессы в ЖКТ: ферменты ЖКТ, которые способны инактивировать белки и полипептиды (АКТГ, вазопрессин, инсулин и т.д.), а также некоторые другие вещества (прогестерон, тестостерон, альдостерон).**
- **Соли желчных кислот в свою очередь могут ускорить всасывание ЛС или замедлить его при образовании нерастворимых соединений.**
- **На всасывание влияют также моторика ЖКТ, объем и состав пищи, количество принимаемой жидкости, интервал времени между едой и приемом препаратов.**
- **Так молоко нарушает всасывание тетрациклинов, ампициллина и амоксициллина.**



# Пресистемный метаболизм

- После прохождения через стенку желудка и/или кишечника лекарственное вещество поступает в кровоток портальной системы и печень. Некоторые вещества, попадая в печень, под влиянием ее ферментов подвергаются значительным изменениям

# Пресистемный метаболизм

- Биотрансформацию вещества при первичном прохождении через печень в процессе всасывания называют пресистемным метаболизмом или эффектом первичного прохождения (first pass metabolism). Интенсивность пресистемного метаболизма зависит от скорости печеночного кровотока.
- Наиболее важные ЛС с высокой степенью пресистемного метаболизма – антагонисты кальция, липофильные  $\beta$ -адреноблокаторы, нитраты, ингибиторы АПФ.

# Пресистемный метаболизм

- **Рекомендации.** Для преодоления пресистемного метаболизма лекарств необходимо изменение режимов дозирования: увеличение разовой дозы препарата и сокращение интервалов между приемами.
- На эффекте первичного прохождения основано действие пролекарств (pro-drugs)- веществ, которые, подвергаясь пресистемному метаболизму, превращаются в активные вещества, вызывающие фармакологические эффекты.

## **Биодоступность лекарственных средств**

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

# Основные показатели биодоступности

- **Абсолютная биодоступность ( $f$ )-часть дозы препарата (в %), которая достигла системного кровотока после вне сосудистого введения.**
- **Относительную биодоступность ( $f'$ ) – определяют с целью сравнения биодоступности двух лекарственных форм для вне сосудистого введения.**

# Основные показатели биодоступности

- На биодоступность ЛС влияют следующие факторы:
- Путь введения ЛС;
- Индивидуальные особенности организма больного, состояние его ЖКТ, сердечно-сосудистой системы, печени, почек;
- Биофармацевтические факторы (лекарственная форма, ее состав, особенности технологии производства препарата).

# Основные показатели биодоступности

- При внутривенном введении лекарство полностью попадает в кровеносное русло и его биодоступность равна 100%.
- При использовании других путей введения (пероральный, внутримышечный, подкожное введение и др.) лекарство должно пройти через ряд мембран клеток (слизистой оболочки желудка, печени, мышц и т.д.), при этом только часть его попадает в системный кровоток и биодоступность почти никогда не достигает 100%

# Основные показатели биодоступности

- **Биофармацевтические факторы особенно важны для пероральных форм в виде таблеток, капсул. Как правило, вспомогательные вещества (наполнители, полимерные пленки, сахара и т.п.), входящие в состав лекарственного препарата, индифферентны и не оказывают какого-либо фармакологического действия, но иногда они влияют на биодоступность препарата. Для прессования таблеток и наполнения капсул используют вещества, которые могут отрицательно повлиять на скорость растворения действующего вещества. Его растворению может препятствовать низкая диспергирующая способность частиц наполнителя, а их дезагрегации способствует поверхностно-активные или другие вещества, влияющие на электростатические свойства частиц.**



# Основные показатели биодоступности

● Технология грануляции порошков на фармацевтических заводах также влияет на характер высвобождения действующего вещества из лекарственной формы. Немаловажное значение для биодоступности препаратов имеют характер и состав покрытия таблеток и капсул. Препарат Флемоксин солютаб: пример увеличения биодоступности амоксициллина.

# Основные показатели биодоступности

- Биодоступность можно увеличить за счет совершенствования лекарственной формы препарата и его фармацевтических свойств. Как уже говорилось, биодоступность ЛС может изменяться при различных физиологических и патологических состояниях (старение, заболевания печени, сердечная и почечная недостаточность, генетические дефекты метаболизирующих ферментов и др.). Снижение биодоступности для отдельных лекарств наблюдается при приеме пищи (особенно жирной или богатой углеводами), усилении активности метаболизирующих ферментов.
- Повышение биодоступности и, следовательно, увеличение концентрации и общего содержания препарата в организме может происходить за счет снижения его метаболизма при эффекте первичного прохождения.

# Основные показатели биодоступности

- Так, хорошо растворимая таблетка амоксициллина (Флемоксин солютаб) позволяет увеличить его биодоступность за счет более быстрого всасывания и более высоких концентраций в крови, повышения показателя "площадь под кривой концентрация-время».
- Лучшая биодоступность этой лекарственной формы позволяет достичь наиболее хороших результатов при лечении инфекций дыхательных путей, эрадикации *H. pylori* на фоне снижения неблагоприятных эффектов со стороны желудочно-кишечного тракта.

# **Распределение лекарственных средств**

- **Распределение лекарственных средств - это накопление и проникновение лекарственного вещества в различные ткани, органы и жидкие среды организма. Степень накопления лекарственного вещества в тканях определяет в конечном счете выраженность фармакодинамического эффекта.**
- **Показатели распределения;**

# Распределение лекарственных средств

- Кажущаяся начальная концентрация ( $C_0$ ) - концентрация препарата, которая была бы достигнута в плазме крови при внутривенном его введении и мгновенном распределении по органам и тканям.
- Максимум (пик) концентрации лекарственного вещества в крови ( $C_{max}$ ) - максимальная концентрация лекарственного вещества в системном кровотоке после парентерального или перорального введения.

# Распределение лекарственных средств

- **Стационарная (равновесная) концентрация ( $C_{ss}$ )** – концентрация препарата, которая установится в плазме крови при поступлении его в организм с постоянной скоростью. При прерывистом введении (приеме) ЛС через одинаковые промежутки времени в одинаковых дозах выделяют максимальную ( $C_{ss \max}$ ) и минимальную ( $C_{ss \min}$ ) равновесные концентрации.
- **Объем распределения препарата ( $V_d$ )** – это степень его захвата тканями из плазмы крови. Объем распределения описывается формулой:  $V_d = D / C_0$ , где  $V_d$  – условный объем жидкости, в котором нужно растворить всю попавшую в организм дозу препарата ( $D$ ), чтобы получилась концентрация, равная кажущейся начальной концентрации в сыворотке крови ( $C_0$ ).

# Факторы, влияющие на распределение ЛС

- После попадания в системный кровоток лекарственное вещество распределяется по различным органам и тканям организма.
- Характер распределения лекарственного средства определяется сочетанием нескольких факторов, в том числе:
  - Интенсивностью регионарного кровотока;
  - Степенью связывания ЛВ с белками плазмы крови и тканевыми структурами;
  - Растворимостью ЛВ в липидах.
  - Знание объема распределения ( $V_d$ ) лекарственного средства в организме помогает при выборе пути введения и дозирования препарата

# **Лекарственные средства с маленьким объемом распределения**

- **Большая часть лекарственного средства в первые минуты после всасывания попадает в те органы и ткани, которые наиболее активно кровоснабжаются:**
- **Почки, легкие, мозг, надпочечники, щитовидная железа (скорость перфузии – более 1 мл/мин);**
- **Печень, сердце, селезенка (скорость перфузии – 0,1 – 1 мл/мин);**
- **Затем в менее интенсивно кровоснабжаемые органы:**
- **Мышцы, слизистые оболочки, кожа и жировая ткань, кости (скорость перфузии – менее 0,1 мл/мин).**



# Факторы, влияющие на распределение ЛС

- Для достижения терапевтических концентраций лекарственного средства в тканях с низкой (менее 0,1 мл/мин) скоростью перфузии требуется от нескольких минут до нескольких часов.

- **Важным фактором, определяющим распределение лекарственного средства, является скорость его диффузии в различные ткани. Легко и быстро происходит диффузия в интерстициальную ткань. Капилляры хорошо проницаемы и для гидрофильных, и для липофильных веществ, поэтому водорастворимые лекарства (например, стрептомицин), которые плохо всасываются из кишечника, вводят парентерально.**
- **Гидрофильные ЛС имеют маленький объем распределения – менее 0,2 л/кг, липофильные – большой (более 0,2 л/кг).**

## Связывание лекарственных средств с белками крови и тканей

● Многие лекарственные средства обладают выраженным физико-химическим сродством к различным белкам плазмы крови, прежде всего к альбуминам. Связывание их с белками плазмы приводит к снижению концентрации вещества в тканях и месте действия, так как только свободный (не связыванный) препарат проходит через мембраны. Вещество, находящееся в комплексе с белком, лишено фармакологической активности. Свободная и связыванная фракции лекарственного средства находятся в состоянии динамического равновесия: по мере уменьшения концентрации свободной фракции в плазме крови, вследствие ее распределения, вещество высвобождается из связи с белком.

# Связывание лекарственных средств с белками крови и тканей

- Степень связывания с белками плазмы влияет на объем распределения лекарственного средства, а, следовательно, на скорость наступления терапевтического эффекта:
- Так, ЛС, характеризующиеся невысокой степенью связи с белками плазмы ( $< 50\%$ ), быстро распределяются в организме и очень скоро дают терапевтический эффект; но также быстро элиминируется, поэтому эффект сохраняется непродолжительное время;
- ЛС, обладающие высокой степенью связи с белками плазмы ( $>90\%$ ), наоборот, крайне медленно накапливаются в тканях, поэтому терапевтическая концентрация создается долго, и эффект наступает постепенно. Такие ЛС медленно элиминируются из организма, обеспечивая длительное удержание терапевтического эффекта.

# Связывание лекарственных средств с белками крови и тканей

- Наиболее часто лекарственные средства связываются с альбуминами, но возможна связь и с другими белками – кислым  $\alpha$   $\square$ -гликопротеином, липопротеинами, глобулинами. Нарушение связывания наблюдается при снижении концентрации альбуминов в крови (гипоальбуминемия) и связывающей способности белков крови при некоторых заболеваниях печени и почек.
- Даже снижение уровня альбуминов в крови до 30 г/л (в норме 33-55 г/л) может привести к значительному повышению содержания свободной фракции фенитоина. Клинически значимое повышение уровня свободной фракции фуросемида происходит при снижении количества альбумина до 20 г/л.

# Связывание лекарственных средств с белками крови и тканей

- Степень связи с белками плазмы может изменяться при различных патологических состояниях. Наибольшее клиническое значение это может иметь для ЛС, связывающихся с белками крови более чем на 90%, даже незначительное нарушение связывания с белком может существенно изменять концентрацию свободной фракции лекарственного средства и влиять на выраженность эффекта (таб.6).
- Рекомендации. Осведомленность о степени связывания лекарственного средства с белками плазмы помогает рационально выбирать препарат в неотложных ситуациях, когда требуется получить немедленный эффект, а также определить сроки наступления терапевтического эффекта.

# Выведение лекарственных средств

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

# Параметры выведения (элиминации)

- **Константа скорости элиминации ( $K_{el}$ )** – скорость исчезновения препарата из организма путем биотрансформации и выведения.
- **Период полувыведения ( $T_{1/2}$ )** – время, необходимое для уменьшения вдвое концентрации препарата в плазме крови, зависит от константы скорости элиминации ( $T_{1/2} = 0,693/K_{el}$ ).
- **Общий клиренс лекарственного средства ( $Cl_t$ )** – объем плазмы крови, очищаемой от лекарств за единицу времени (мл/мин) за счет выведения почками, печенью и т.д. Общий клиренс представляет собой сумму почечного и печеночного клиренса.

# Параметры выведения (элиминации)

- **Внепочечный клиренс (Cler)** – выведение лекарства другими путями (прежде всего с желчью).
- **Константа скорости экскреции (Kex)** – скорость выведения препарата с мочой, калом, слюной



# Биотрансформация

- Биотрансформация (метаболизм) – комплекс физико-химических и биохимических превращений ЛС, в процессе которых образуются полярные водорастворимые вещества (метаболиты), способные выводиться из организма. В большинстве случаев метаболиты ЛС менее биологически активны и менее токсичны, чем исходные соединения. Однако биотрансформация в организме некоторых веществ приводит к образованию более активных по сравнению с ними метаболитов.
- Печень является основным органом, где происходит метаболизм лекарственных веществ. Кроме того, отдельные вещества могут подвергаться биотрансформации в почках (например, имипенем), плазме крови и других тканях (например, в стенке кишечника

# Биотрансформация

- Различают два типа реакций метаболизма ЛС в организме:
- Несинтетические, к которым относят:
  - микросомальные – реакции, катализируемые ферментами эндоплазматического ретикулума;
  - немикросомальные – реакции, катализируемые ферментами другой локализации. К несинтетическим реакциям относят окисление, восстановление и гидролиз.

# Биотрансформация

- Синтетические, в основе которых лежит конъюгация ЛС с эндогенными субстратами или некоторыми химическими группировками (глюкуроновая кислота, сульфаты, глицин, глутатион, метильные группы и др.). в конъюгации участвует многие ферменты (например, глюкуронилтрансфераза, сульфотрансфераза, метилтрансфераза). После завершения реакции молекула препарата становится более полярной и, следовательно, легче выводится из организма.

# Биотрансформация

- В зависимости от способности ЛС влиять на активность микросомальных ферментов их разделяют на:
- Вещества-ингибиторы метаболизма, снижающие активность микросомальных ферментов;
- Вещества-индукторы метаболизма, повышающие активность микросомальных ферментов.

# Биотрансформация

- Индукторы усиливают не только метаболизм лекарственных веществ в печени, но и их выведение с желчью. Причем ускоряется метаболизм не только вводимых вместе с ними препаратов, но и самых индукторов

# Биотрансформация

- Немикросомальная биотрансформация ЛС происходит главным образом в печени, но может осуществляться также в плазме крови и других тканях.
- Хотя немикросомальные ферменты участвуют в биотрансформации небольшого числа лекарственных веществ, они все же играют важную роль в метаболизме. Все виды конъюгации (исключая глюкуронидную), восстановления и гидролиза лекарственных веществ катализируются немикросомальными ферментами. Такие реакции вносят вклад в биотрансформацию ряда распространенных ЛС, в том числе ацетилсалициловой кислоты и сульфаниламидов.

# Биотрансформация

- При пероральном применении ЛС, всасывающиеся слизистой оболочкой кишечника, поступают сначала в портальную систему, а лишь затем в системный кровоток. Многочисленные интенсивные реакции метаболизма (почти все известные синтетические и несинтетические реакции) протекают уже в стенке кишечника. Например, изадрин подвергается конъюгации с сульфатами, гидралазин – ацетилированию. Некоторые ЛС метаболизируются неспецифическими ферментами (пенициллины, аминазин) или бактериями кишечника (метотрексат, леводопа), что может иметь клиническое значение. Так, у некоторых больных абсорбция аминазина снижена до минимума вследствие значительного его метаболизма в кишечнике.

# Печеночный клиренс

- Основными физиологическими факторами, влияющими на печеночный клиренс, являются:
- Состояние печени;
- Объем притекающей крови;
- Скорость печеночного кровотока;



# Печеночный клиренс

- **Функциональная способность соответствующих ферментов.**

**Например, клиренс лидокаина, который интенсивно метаболизируется ферментами печени, зависит прежде всего от скорости его доставки к печени, т.е. от объема притекающей крови и скорости кровотока. Поэтому при уменьшении печеночного кровотока в результате застойной сердечной недостаточности клиренс лидокаина снижается. С другой стороны, клиренс фенотиазинов зависит в основном от функционального состояния ферментов. Поэтому при поражении гепатоцитов клиренс фенотиазинов резко снижается и, соответственно, значительно возрастает их концентрация в крови.**

- **ЛС с высоким печеночным клиренсом (flow limited drugs), для которых характерна высокая степень экстракции гепатоцитами из крови. Способность печени метаболизировать эти ЛС зависит от скорости кровотока;**
- **ЛС с низким печеночным клиренсом (capacity limited drugs), у которых печеночный клиренс зависит не от скорости кровотока, а от емкости ферментных систем печени, метаболизирующих данные препараты.**
- **Такие препараты могут обладать высокой (дифенин, хинидин, толбутамид) или низкой степенью связывания с белками (теофиллин, парацетамол, левомецетин). Их метаболизм зависит прежде всего от степени их связывания с белками.**

## Биотрансформация лекарственных средств

- На биотрансформацию ЛС в организме также влияют возраст, пол, окружающая среда, характер питания, заболевания и т.д. Все ЛС, вводимые внутрь, разделяют на две группы

# Пути выведения

- Выведение лекарственных веществ из организма осуществляется несколькими путями в зависимости от растворимости веществ в липидах или воде:
- Почечная экскреция – основной путь выведения (элиминации);
- Печеночная экскреция – экскреция лекарственных веществ и их метаболитов с желчью;
- Другие пути (выведение ЛВ с выдыхаемым воздухом , потом, слюной и слезной жидкостью)

- Другие пути выведения или внепочечный метаболизм не имеют существенного значения и при расчете общего клиренса во внимание обычно не принимаются.

Например, почечный клиренс циметидина составляет около 600 мл/мин, печеночный – 200 мл/мин и 10 мл/мин; следовательно, общий клиренс равен 810 мл/мин. О выведении лекарственного вещества из организма судят по  $T_{1/2}$ : за один  $T_{1/2}$  из организма выводится 50% вещества, за два – 75%, за три- 90%.  $T_{1/2}$  служит главным образом для определения интервала дозирования лекарственного препарата и промежутка времени, необходимого для достижения равновесной его концентрации в крови (это обычно 3-5  $T_{1/2}$ ).



● Спасибо за внимание!!!