

**Казахский Национальный Университет им. Аль-Фараби
Биологический факультет
Кафедра Молекулярной биологии и генетики**

Дисциплина «Фармакогенетика»

Лекция 4.

**Фармакокинетика липофильных и
гидрофильных лекарственных средств
в организме.**

**Лектор: Амирова Айгуль Кузембаевна
Ассоциированный профессор
Кандидат биологических наук**



Контрольные вопросы:

- 1. Основные механизмы всасывания лекарственных средств.**
- 2. Фазы биотрансформации и транспортеров лекарственных средств.**
- 3. Генетические основы индивидуальной чувствительности к лекарствам.**
- 4. Моногенный и полигенный контроль эффектов лекарственных средств.**
- 5. Клиническое значение полиморфизма генов.**
- 6. Фармакодинамика лекарственных средств.**

Цель занятия: Ознакомление с фармакокинетикой липофильных и гидрофильных лекарственных средств в организме.

ФАРМАКОКИНЕТИКА ЛИПОФИЛЬНЫХ И ГИДРОФИЛЬНЫХ ЛЕКАРСТВЕННЫХ СРЕДСТВ В ОРГАНИЗМЕ

Липофильные ЛС, обычно, хорошо всасываются, однако, проникнув в энтероциты они могут вновь «выбрасываться» в просвет кишечника гликопротеином-Р.

Все же попав в энтероциты, а затем и в гепатоциты липофильные ЛС подвергаются биотрансформации до гидрофильных метаболитов, которые либо попадают в системный кровоток, либо активно секретируются в желчь транспортерами органических анионов и катионов.

(энтероциты (лат. enterocytus) — общее название ряда клеток эпителия кишечника).

Находясь в гепатоцитах, не метаболизированные липофильные ЛС, также способны активно секретироваться в желчь с помощью гликопротеина-Р.

Кроме того липофильные ЛС могут обойти описанные выше процессы и достигнуть системного кровотока, однако их проникновение в ткани затруднено функционированием гликопротеина-Р эндотелиоцитов кровеносных сосудов: ЛС, попав в эндотелиоцит, вновь «выбрасывается» гликопротеином-Р в просвет сосуда.

Не метаболизовавшиеся **липофильные ЛС** способны активно секретироваться в проксимальных почечных канальцах в мочу гликопротеином-Р.

Гидрофильные метаболиты ЛС легко фильтруются в почечных клубочках, и, кроме того, могут активно секретироваться в проксимальных почечных канальцах в мочу транспортерами органических анионов и катионов.

Гидрофильные ЛС плохо всасываются в кишечнике.

Все же всосавшись, **гидрофильные ЛС** плохо проникают через мембраны гепатоцитов путем простой диффузии, поэтому они активно транспортируются в гепатоциты транспортерами органических анионов и катионов.

В гепатоцитах, **гидрофильные ЛС** слабо метаболизируются, и, как правило, в неизмененном виде могут активно секретироваться в желчь также транспортерами органических анионов и катионов.

Однако, достигнув системного кровотока, гидрофильные ЛС, плохо проникают в ткани, фильтруются в почечных клубочках, и, кроме того, могут активно секретироваться в проксимальных почечных канальцах в мочу транспортерами органических анионов и катионов.

Фармакологический эффект

Фармакологический эффект зависит от дозы ЛС. Чем выше доза ЛС, тем более выраженный (до определённого предела) эффект регистрируют.

Однако эта связь - не всегда прямая и однозначная, поскольку непосредственное воздействие на чувствительные к ЛС рецепторы оказывает только связавшееся с ним ограниченное количество вещества.

Это объясняет **наличие тесной взаимосвязи между фармакодинамикой ЛС и их фармакокинетикой.**

Взаимосвязь фармакодинамики и фармакокинетики ЛС

Фармакологический эффект

При внутривенном введении, фаза всасывания отсутствует, и, следовательно, величину первичного эффекта определяет концентрация препарата в области чувствительных к нему рецепторов.

Если рецепторы локализованы в органах, интенсивно снабжаемых кровью, то поступление ЛС к месту его действия происходит достаточно быстро. При этом содержание ЛС в месте предполагаемого воздействия пропорционально его концентрации в плазме крови.

Однако многие вещества медленно достигают органов (где производят необходимый эффект), поэтому концентрация ЛС в месте его действия и в плазме крови в начале и середине фазы распределения существенно различается. Постепенно это соотношение изменяется, а к концу фазы распределения определяют равновесие концентраций ЛС в плазме крови и в соответствующем органе.

Считают, что в этот период содержание препарата в плазме крови действительно отражает его фармакологический эффект.

Содержание ЛС в организме зависит не только от дозы, его определяют процессы всасывания и распределения, биологической трансформации и выведения. Цепочка включения биологических реакций характеризует **фармакодинамические этапы взаимодействия вещества и организма.**

При этом при повышении концентрации, ЛС может производить не только требуемый эффект (на определенный орган), но и действовать на другие молекулы-мишени, вызывая развитие **нежелательных лекарственных реакций.**

Нежелательные реакции на лекарства (НЛР)

- 1) Толерантность (отсутствие эффекта несмотря на увеличение дозы)
- 2) Повышенная чувствительность (эффект передозировки при нормальной дозе) – токсический эффект
- 3) Парадоксальная (нетипичная) реакция – неожиданные, исходя из механизма действия препарата, эффекты (осложнения)

Токсический эффект

- Изониазид при лечении туберкулеза
- Стандартная доза – выведение из организма в норме в течение 2 часов
- Токсический эффект (как при передозировке) - при медленном выведении (3-10 часов)
- Механизм выведения – ацетилирование с помощью N-ацилтрансферазы
- Мутация NAT2 – «медленные» метаболитаторы (замедленное ацетилирование)

Токсический эффект

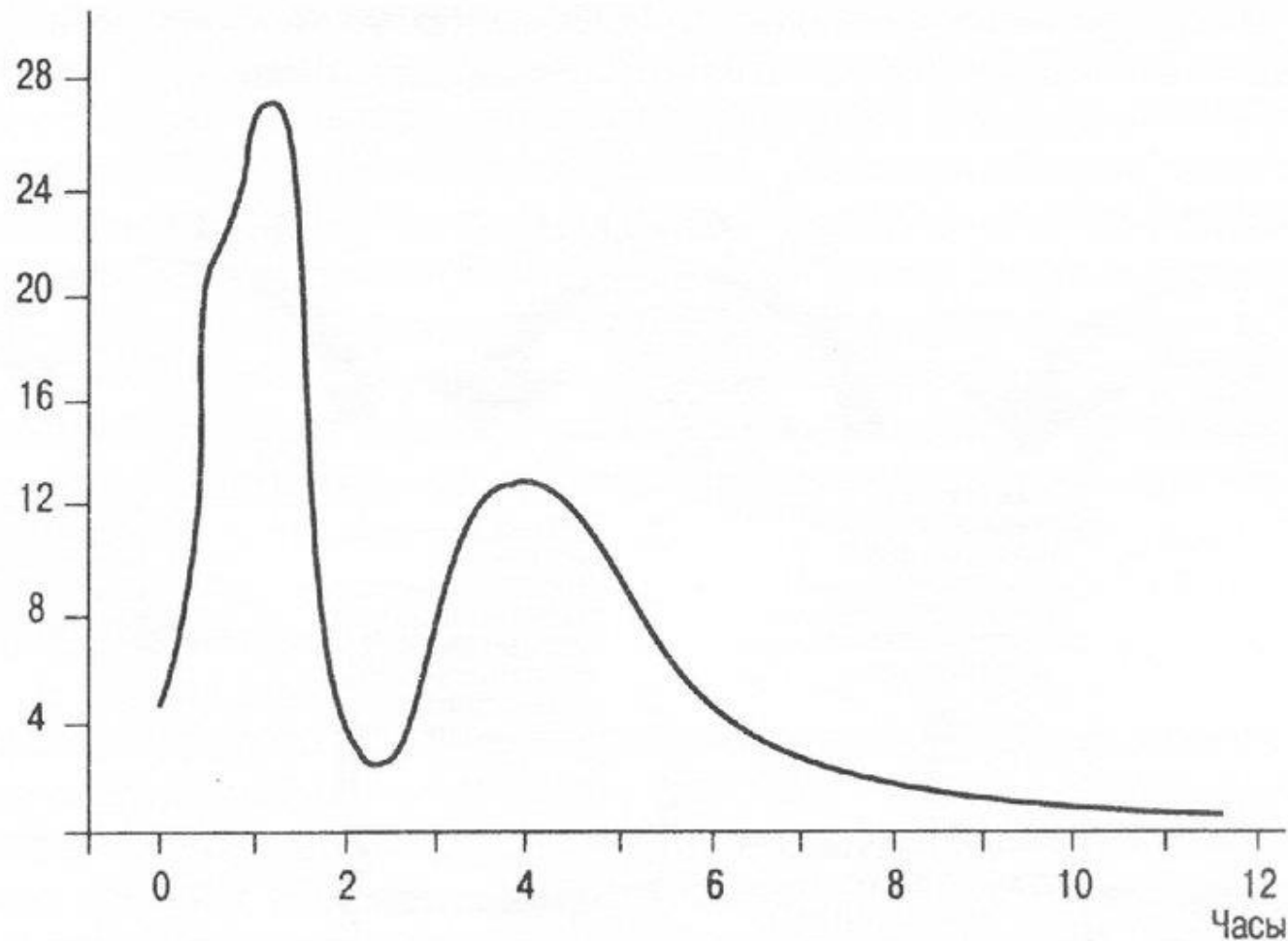
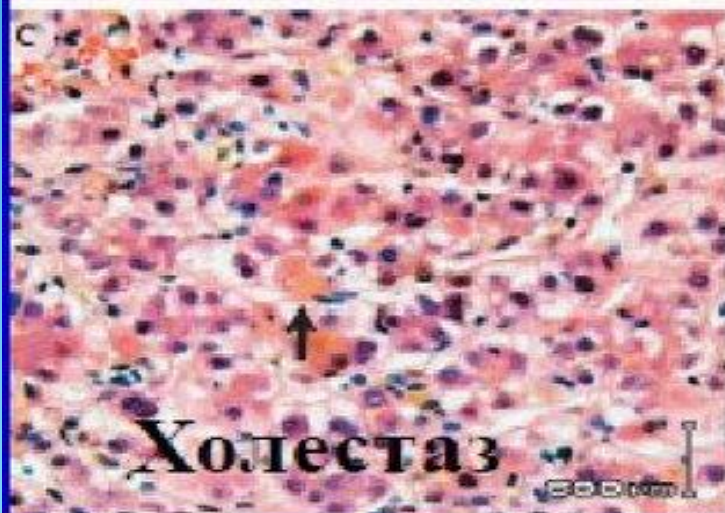
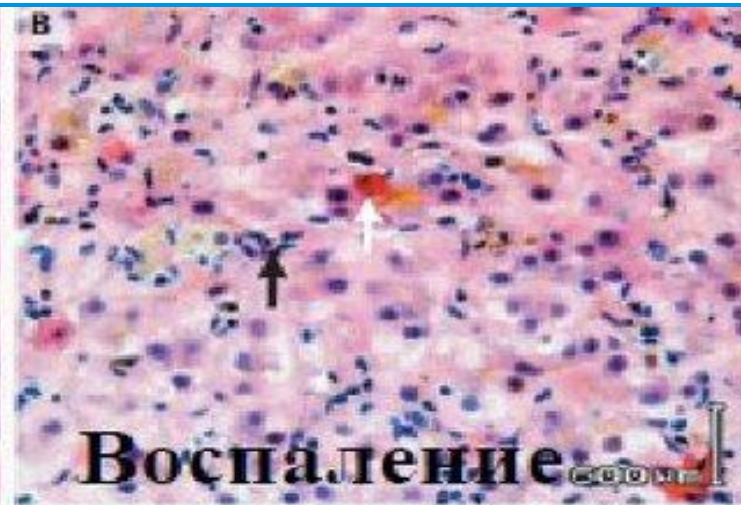
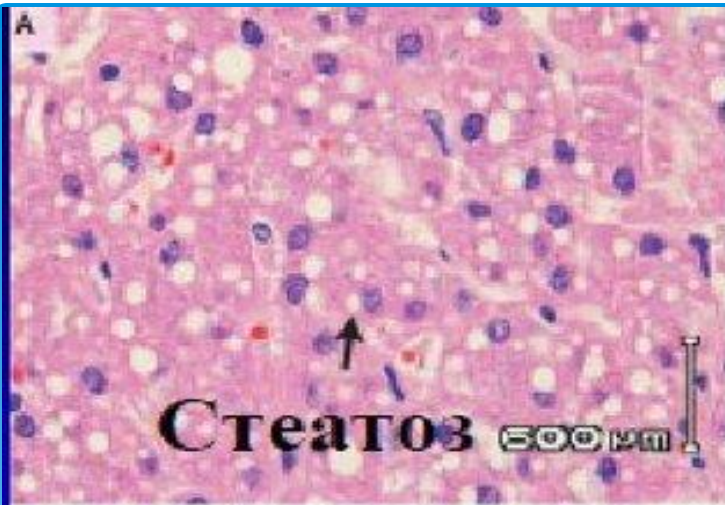


Рис. 7.3. Распределение индивидов по скорости ацетилирования изониазида. По оси абсцисс — время после введения; по оси ординат — число лиц.

Гепатотоксичность изониазида ассоциирована с полиморфизмами гена NA2 (генотип «медленного ацетилирования»)



Hepatocellular (Elevated ALT)	Mixed (Elevated ALP + Elevated ALT)	Cholestatic (Elevated ALP + TBL)
Acarbose	Amitriptyline	Amoxicillin-clavulanic acid
Acetaminophen	Azathioprine	Anabolic steroids
Allopurinol	Captopril	Chlorpromazine
Amiodarone	Carbamazepine	Clopidogrel
Baclofen	Clindamycin	Oral contraceptives
Bupropion	Cyproheptadine	Erythromycins
Fluoxetine	Enalapril	Estrogens
HAART drugs	Flutamide	Ibuprofen
Herbals: kava kava and ginseng	Nitrofurantoin	Mirtazapine
Isoniazid	Phenobarbital	Phenothiazines
Retenamide	Phenytoin	Terbinafine
Lisinopril	Sulfonamides	Tricyclics
Losartan	Trazedone	
Methotrexate	Trimethoprim-sulfamethoxazole	
NSAIDs	Verapamil	
Omeprazole		
Paroxetine		
Pyrazinamide		
Rifampin		
Risperidone		
Sertraline		

THE NEW ENGLAND JOURNAL OF MEDICINE

REVIEW ARTICLE

CURRENT CONCEPTS

Drug-Related Hepatotoxicity

У медленных ацетиляторов
чаще наблюдаются
полиневриты за счет
накопления изониазида

У быстрых ацетиляторов чаще
наблюдается лекарственный
гепатит за счет накопления
изониазида

ИЗОНИАЗИД

NAT2

CYP2E1

**ИЗОНИКОТИНОВАЯ
КИСЛОТА**

АЦЕТИЛГИДРАЗИН



Толерантность

Витамин D-резистентный рахит (семейная гипофосфатемия)

- Нет ответа на витамин D из-за снижения реабсорбции фосфатов в канальцах почек
- Наследственное заболевание с доминантным геном, который несет X-хромосома



Парадоксальная реакция

Злокачественная гипертермия

- Температура до 44С, тахикардия, гипоксия
- Провоцирующие факторы – некоторые ингаляционные анестетики (фторотан, этиловый эфир, метоксифлуран), мышечные релаксанты
- Обуславливает около 60% смертности из-за остановки сердца при наркозе
- Причина – мутации в генах кальциевых каналов (MHS1 – MHS6)

Парадоксальная реакция

Злокачественная гипертермия

- Температура до 44С, тахикардия, гипоксия
- Провоцирующие факторы – некоторые ингаляционные анестетики (фторотан, этиловый эфир, метоксифлуран), мышечные релаксанты
- Обуславливает около 60% смертности из-за остановки сердца при наркозе
- Причина – мутации в генах кальциевых каналов (MHS1 – MHS6)

Примеры фармакодинамических эффектов ЛС, наблюдаемых при приёме различных концентраций ЛС (исключены FDA из регистрационного списка вследствие высокой вероятности развития опасных для жизни нежелательных лекарственных реакций, особенно при употреблении больших доз данных препаратов) приведены в табл. 3-1.

Таблица 3-1. Фармакодинамические эффекты различных доз некоторых лекарственных средств (регистрировали различные концентрации веществ в плазме крови)

ЛС	Фармакодинамические эффекты, регистрируемые при использовании терапевтических доз ЛС	Фармакодинамические эффекты, наблюдаемые при использовании высоких доз (выше верхней границы терапевтического диапазона) ЛС
Астемизол Терфенадин	Антиаллергическое действие за счёт блокады H_1 -гистаминовых рецепторов	Проаритмогенное действие в результате блокады калиевых каналов проводящей системы сердца
Цизаприд	Прокинетическое действие	Проаритмогенное действие вследствие блокады калиевых каналов проводящей системы сердца
Церивастатин	Гиполипидемическое действие вследствие блокады ГМГ-КоА-редуктазы в печени	Рабдомиолиз за счёт угнетения синтеза убихинона в поперечно-полосатой мускулатуре

Полагают, что начало действия ЛС совпадает с моментом достижения такой его концентрации, при которой наблюдают **величину максимального эффекта, равную 50% (ЕД50)**.

Интервал концентраций лекарственного вещества от минимальной терапевтической дозы до такого количества препарата, при котором отмечают появление первых признаков положительного действия, называют **терапевтическим диапазоном** (коридор безопасности или терапевтическое окно).

Отношение величин верхней и нижней границ терапевтического диапазона представляет терапевтическую широту ЛС, средним терапевтическим уровнем можно считать середину терапевтического диапазона.

Чем шире терапевтический диапазон, тем реже отмечают развитие побочных эффектов ЛС и тем большую возможность изменения дозы препарата имеет врач (например, при назначении фуросемида или бензилпенициллина).

Терапевтический индекс – показатель, равный отношению средней летальной и средней терапевтической дозы (LD50/ED50). Чем больше величина терапевтического индекса, тем безопаснее ЛС.

Основная задача фармакокинетики и фармакодинамики заключается в составлении обоснованных рекомендаций в отношении режимов назначения ЛС, величины поддерживающих доз и периодичности приема.

Фармакодинамические эффекты различных доз некоторых лекарственных средств

Лекарственное средство	Фармакодинамические эффекты, регистрируемые при использовании терапевтических доз ЛС	Фармакодинамические эффекты, наблюдаемые при использовании высоких доз (выше верхней границы терапевтического диапазона) ЛС
Астемизол Терфенадин	Антиаллергическое действие за счет блокады H1-гистаминовых рецепторов	Проаритмогенное действие в результате блокады калиевых каналов проводящей системы сердца
Цизаприд	Прокинетическое действие	Проаритмогенное действие вследствие блокады калиевых каналов проводящей системы сердца
Церивастатин	Гиполипидемическое действие вследствие блокады ГМК-КоА-редуктазы в печени	Рабдомиолиз за счет угнетения синтеза убихинона в поперечно-полосатой мускулатуре

После однократного приема препарата регистрируют постепенное увеличение концентрации ЛС в плазме крови.

После достижения максимального значения, отмечают снижение концентрации лекарственного вещества в крови.

Выраженный терапевтический эффект возникает только при установлении концентрации ЛС в плазме крови в пределах терапевтического диапазона.

Эффект сохраняется до тех пор, пока кривая, отражающая зависимость концентрации ЛС от времени, не опустится ниже минимального терапевтического значения.

Таким образом, чем дольше концентрацию лекарственного вещества поддерживают в пределах терапевтического диапазона, тем **продолжительнее будет фармакологический эффект.**

Простейший **способ продления фармакологического действия препарата** – увеличение дозы лекарственного вещества (в пределах регламентированных инструкцией колебаний).

Однако возможности этого способа ограничены: при использовании дозы ЛС, превышающей значение верхней границы терапевтического диапазона, нередко отмечают **возникновение побочных эффектов**.

Следовательно, величину первичного эффекта определяет концентрация ЛС в области чувствительных к нему рецепторов и их состояние.

Если рецепторы распложены в органах, интенсивно перфузируемых кровью, а обмен ЛС между органом и кровью происходит достаточно быстро, то, концентрация препарата в области рецепторов будет пропорциональна его концентрации в плазме крови.

При этом величина фармакологического эффекта также пропорциональна концентрации ЛС в плазме крови.

В свою очередь, концентрация ЛС в плазме крови, как правило, зависит от введенной дозы.

В некоторых случаях наблюдают значительные индивидуальные различия чувствительности к ЛС, причем средние значения границ терапевтического диапазона не имеют большого значения для индивидуализации терапии.

К таким ЛС относят многие β -адреноблокаторы.

Образование активных метаболитов – еще один фактор, нередко осложняющий выбор дозы для установления терапевтического диапазона.

В данном случае необходимо определить концентрацию в плазме крови не только лекарственных веществ, но также и метаболитов.

Однако эффекты метаболитов нередко отличаются от действия исходного ЛС; это осложняет процедуру анализа границ терапевтического диапазона.

Знание границ терапевтического диапазона и фармакокинетических параметров ЛС позволяют рассчитать режим его дозирования, обеспечивающий поддержание средней концентрации препарата в необходимых пределах.

Например, нередко у пациента регистрируют значительное снижение клиренса (по сравнению с его средним значением в популяции) ЛС. Такому больному назначают пропорционально более низкую поддерживающую дозу препарата (для предотвращения развития побочных эффектов).

Клиренс в фармакологии, токсикологии и медицине — показатель скорости очищения биологических жидкостей или тканей организма.

В то же время при укорочении периода полувыведения ЛС следует обеспечить более частый прием препарата, в противном случае лечение может быть неэффективным.

При многократном применении ЛС через 5-7 периодов полувыведения регистрируют **стационарную концентрацию вещества.**

Контроль стационарной концентрации у конкретного пациента называют **терапевтическим лекарственным мониторингом.**

При значительном отклонении данного показателя от терапевтического уровня производят индивидуальную коррекцию дозы ЛС. Цель проведения терапевтического лекарственного мониторинга – повышение эффективности и безопасности применения ЛС.

Причины выполнения терапевтического лекарственного мониторинга.

Выделяют следующие причины выполнения терапевтического лекарственного мониторинга:

- узкая терапевтическая широта ЛС;**
- невозможность достижения терапевтического эффекта при использовании известных схем дозирования препаратов;**

- эффективность и безопасность лекарственного вещества сложно оценить с помощью клинических методов;**
- уровень ЛС в плазме крови достоверно коррелирует с эффектами препарата;**
- концентрация препарата в плазме крови свидетельствует о повышении вероятности возникновения нежелательных лекарственных реакций;**

- при наличии индивидуальных особенностей пациента или патологии наблюдают изменение фармакокинетики ЛС, снижение эффективности лечения, а также повышение риска развития нежелательных лекарственных реакций;**
- необходимость длительного применения лекарства.**

Использование аминогликозидов при почечной недостаточности или назначение новокаинамида (как препарата с узким терапевтическим диапазоном).

Если в процессе лечения необходимо использовать **пролекарства**, то терапевтический лекарственный мониторинг не выполняют (как правило, фармакологические эффекты пролекарств не зависят от их концентрации).

Например, нуклеозидные ингибиторы обратной транскриптазы трансформируются в активную форму путем внутриклеточного фосфорилирования.

Внутриклеточная концентрация активной формы вещества напрямую влияет на фармадинамику препарата, но техническая возможность мониторинга в массовом порядке в настоящий момент невозможна.

Материалом для терапевтического лекарственного мониторинга обычно служит **цельная кровь** или **ее плазма**.

Если получение крови затруднено, то для определения несвязанной фракции препарата используют **слюну**.

На результаты исследований, несомненно, влияет **время получения материала**, в том числе **интервалы между точками забора**.

При анализе важно установить взаимоотношение между эффектами препарата и его концентрацией в плазме крови.

Уровень C_{\min} некоторых препаратов измеряют по точкам в конце интервала дозирования (противоэпилептические средства), для антибиотиков определяют пиковые значения и время их нахождения в области, расположенной выше минимальной ингибирующей концентрации.

Правильное время забора образцов – очень важный практический пункт терапевтического лекарственного мониторинга, так как неверный расчет приводит к возникновению ошибок в анализе и снижению эффективности данного метода.

При длительном лечении образцы крови получают с момента достижения равновесной концентрации препарата, то есть по прошествии примерно четырех периодов полувыведения.

В общем, минимальную концентрацию (trough) измеряют в образце, полученном за полчаса до введения следующей поддерживающей дозы.

Конечная цель терапевтического лекарственного мониторинга – создание минимальной эффективной концентрации препарата в крови путем подбора дозы.

Очень трудно правильно скорректировать дозу лекарственного вещества без терапевтического лекарственного мониторинга, особенно при проведении длительной терапии с использованием, например, иммуносупрессантов (или при лечении больных, которым постоянно производят гемодиализ).

«Слепой» подбор препарата (с узким терапевтическим диапазоном) повышает вероятность возникновения нежелательных лекарственных реакций (в особенности у больных с нарушением функций печени и почек) и делает терапевтический лекарственный мониторинг незаменимой для подбора адекватного режима дозирования процедурой.

Правильное применение терапевтического лекарственного мониторинга представляет не просто механическое измерение концентрации ЛС.

Терапевтический лекарственный мониторинг подразумевает проведение динамического наблюдения, начиная с введения первой дозы препарата, а также оценку результатов исследований (с учетом конкретного заболевания), индивидуальных особенностей и сопутствующей терапии.

При интерпретации данных необходимо принимать во внимание соотношение времени забора образцов и дозы препарата, достижение равновесной концентрации и наблюдаемые на фоне лечения клинические эффекты.

По результатам терапевтического лекарственного мониторинга проводят подбор дозы, позволяющей получить оптимальное соотношение эффективности и безопасности.

Пациенту с нарушениями функций почек необходимо назначать только полностью (или, в крайнем случае, большей частью) выводящиеся с мочой в неизменном виде лекарства.

Применение других препаратов (даже в терапевтической дозе) может привести к накоплению лекарственных веществ в организме и развитию токсических реакций.

Поэтому при снижении **креатининового клиренса** необходимо уменьшить дозу ЛС, чтобы равновесные концентрации применяемого препарата в крови больного, страдающего почечной недостаточностью и в крови пациента с нормальной функцией почек, выровнялись.

Режим дозирования ЛС при снижении клиренса креатинина разработан практически для всех препаратов и указан в соответствующих справочниках и инструкциях к применению.

Clearance – "очищение", т. е. очищение от креатинина, его выведение) – количество крови, которое почки могут очистить от креатинина за одну минуту.

У здорового молодого человека он составляет около 125 мл в минуту, это значит, что его почки каждую минуту очищают от креатинина 125 мл крови.

Креатинин — конечный продукт креатин-фосфатной реакции. Креатинин образуется в мышцах и затем выделяется в кровь.

Креатинин участвует в энергетическом обмене мышечной и других тканей.

Из организма креатинин выводится почками с мочой, поэтому креатинин (его количество в крови) — **важный показатель деятельности почек.**

Содержание креатинина в крови зависит от объёма мышечной массы, поэтому для мужчин норма креатинина, как правило, выше, чем для женщин. Так как объём мышечной ткани быстро не меняется, уровень креатинина в крови — величина достаточно постоянная.

Норма креатинина в крови:

Женщины: 44.0—80.0 мкмоль/л;

Мужчины: 74,0—110,0 мкмоль/л;

Дети до 1 года: 18—35 мкмоль/л;

Дети от 1 года до 14 лет: 27—62 мкмоль/л;

Суточное выведение креатинина с мочой:

у мужчин: 8,8—17,7 ммоль (1,0—2,0 г);

у женщин: 7,1—15,9 ммоль (0,8—1,8 г).

При заболеваниях печени корректируют дозы ЛС, биотрансформирующихся в печени.

Необходимо учитывать, что изменение клиренса ЛС при циррозе или гепатите может уменьшаться или увеличиваться.

Однако степень изменений невозможно рассчитать или предсказать по результатам обычных измерений функций печени.

При значительном снижении печеночного кровотока всегда отмечают уменьшение клиренса ЛС в 2-5 раз.

Поэтому косвенное определение печеночного кровотока позволяет предположить возможный характер изменения клиренса ЛС.

Оценка клинической реакции и определение концентрации лекарственного препарата в плазме крови наиболее достоверный метод оценки степени изменений печени.

При остром и хроническом нарушении кровообращения обнаруживают снижение перфузии кровью тканей, уменьшение кровотока в печени и почках, приводящее к снижению клиренса ЛС и накоплению их в организме.

При заболеваниях печени нередко регистрируют изменение соотношения венозного и артериального обмена (венозный обмен более интенсивный).

Перфу́зия (от лат. perfusio — обливание, вливание) — метод подведения и пропускания крови, кровезамещающих растворов и биологически активных веществ через сосудистую систему органов и тканей организма. Кроме того, перфузией называют кровоснабжение органов в естественных условиях.

Учитывая данный факт, концентрация ЛС в артериальной крови, определяемая в первые дни применения, невысока.

С течением времени отмечают постепенное повышение уровня ЛС (при этом нередко развиваются токсические реакции).

При изучении рецепторов обнаружили степень изменения их функционального состояния в условиях гипоксии, а также невозможность прогнозирования развивающихся фармакологических эффектов препаратов.

Особое внимание необходимо уделить вопросу фармакотерапии болевых синдромов.

При боли наблюдают уменьшение адсорбции веществ и объема венозной крови во внутренних органах; поступление в системное кровообращение ЛС, применяемых внутрь, также снижено, а следовательно, фармакологический ответ может отсутствовать.

При заболеваниях, связанных с развитием гипоальбуминемии при поражении печени и почек, регистрируют снижение связывания ЛС (особенно кислых и нейтральных) и повышение концентрации свободной их фракции.

При этом возрастает вероятность возникновения токсических реакций.

Для предотвращения развития побочных эффектов дозу ЛС, связывающихся с белком в плазме крови более чем на 85%, уменьшают.

Индивидуальные и средние границы терапевтического диапазона некоторых ЛС сравнительно мало отличаются друг от друга.

Это позволяет назначать дозы препаратов в соответствии со значениями средних границ (для индивидуализации терапии).

Определение границ терапевтического диапазона ЛС и оценка средних значений фармакокинетических параметров на стадии разработки препаратов позволяют рассчитать режим дозирования, обеспечивающий поддержание средней концентрации ЛС в пределах значений терапевтического диапазона.

Проблему индивидуализации терапии сводят к расчету режима дозирования в соответствии со значениями фармакокинетических параметров ЛС у конкретных больных.

Таким образом, основная задача фармакокинетики и фармакодинамики заключается в **составлении обоснованных рекомендаций в отношении режимов назначения ЛС, величины поддерживающих доз и периодичности приема.**

Данные рекомендации, как правило, обеспечивают быстрое достижение и длительное поддержание концентрации ЛС в пределах терапевтического диапазона.



СПАСИБО ЗА ВНИМАНИЕ!