

**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.**

Амирова Айгуль Кузембаевна
Ассоциированный профессор
Кандидат биологических наук
aigul_amir@mail.ru



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

Основные вопросы:

1. Фармакокинетика липофильных и гидрофильных лекарственных средств в организме.
2. Взаимосвязь фармакодинамики и фармакокинетики ЛС.
3. Терапевтический диапазон.
4. Терапевтический лекарственный мониторинг.
5. Причины выполнения терапевтического лекарственного мониторинга.

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).

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» метаболизаторы (замедленное ацетилирование)

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 (LD_{50}/ED_{50}). 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.

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.**

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

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).

Вопросы для контроля изучаемого материала:

- 1. Фармакокинетика липофильных и гидрофильных лекарственных средств в организме.**
- 2. Взаимосвязь фармакодинамики и фармакокинетики ЛС.**
- 3. Терапевтический диапазон.**
- 4. Терапевтический лекарственный мониторинг.**
- 5. Причины выполнения терапевтического лекарственного мониторинга.**

Рекомендуемый список литературных источников

1. Мустафин Р.Н., Гилязова И.Р., Тимашева Я.Р., Хуснутдинова Э.К. Основы фармакогенетики: учеб. пособие: /Уфа: ФГБОУ ВО БГМУ Минздрава России, 2020. - 116 с.
2. Бочков, Н.П. Клиническая генетика: учебник / Н.П. Бочков, В.П. Пузырев, С.А. Смирнихина; под ред. Н.П. Бочкова. — 4-е изд., доп. и перераб. - Москва: ГЭОТАР-Медиа, 2018. - 592 с.
3. Прокофьева, Д.С. Фармакогенетика: учебное пособие / Д.С. Прокофьева, А.Х. Нургалиева, Д.Д. Надыршина, Э.К. Хуснутдинова. - Уфа: РИЦ БашГУ, 2017. - 100 с.
4. Allocati, N. Glutathione transferases: substrates, inhibitors and pro-drugs in cancer and neurodegenerative diseases / N. Allocati, M. Masulli, C. Di Ilio, L. Federici // Oncogenesis. - 2018. - Vol. 7(1). - P. 8–8. doi:10.1038/s41389-017-0025-3
5. Боброва, О.П. Значение полиморфизма гена MDR1 для индивидуализации анальгетической терапии в онкологии / О.П. Боброва, Н. Шнайдер, Д. Сычёв, М. Петрова Фармакогенетика и фармакогеномика. - 2017.- № 1. — С. 25–29.



СПАСИБО ЗА ВНИМАНИЕ!