

Фармакокинетика лекарственных средств

**Доцент кафедры факультетской терапии с
курсами эндокринологии, клинической
фармакологии, профессиональных болезней
ФГБОУ ВО РязГМУ Минздрава России
к.м.н. Заигрова Н.К**

Фармакодинамика ЛС

- ДОЗА (разовая, суточная, курсовая)
- Афинность
- Основной и неосновной эффекты
- Селективность

Пути введения ЛС

- Энтеральный

(сублингвальный, буккальный, пероральный, ректальный)

Параэнтеральный (внутрисосудистый, внутримышечный, интрататекальный, ингаляционный, при электрофорезе и др.)

Основные ФК параметры

- **Константы скорости элиминации (K_{e1}), абсорбции (K_a) и экскреции (K_{ex})** характеризуют соответственно скорость исчезновения препарата из организма путем биотрансформации и выведения, скорость поступления из места введения в кровь и скорость выведения с мочой, калом, слюной - . др.

Основные ФК параметры

- **Период полувыведения ($T_{1/2}$)** — время, необходимое для уменьшения вдвое концентрации препарата в крови, зависит от константы скорости элиминации ($T_{1/2} = 0,693 / K_{e1}$).
- **Период полуабсорбции ($T_{1/2a}$)** — время, необходимое для всасывания половины дозы препарата из места введения в кровь, пропорциональна константе скорости абсорбции ($T_{1/2a} = 0,693 / K_a$).

Основные ФК параметры

- **Период полураспределения ($T_{1/2a}$)** — время, необходимое для достижения концентрации препарата в крови, равной 50 % от равновесной, т.е. при наличии равновесия между кровью и тканями.
- **Кажущаяся начальная концентрация (C_0)** — концентрация препарата, которая была бы достигнута в плазме крови при внутривенном его введении при, мгновенном распределении по органам и тканям.

- Объем распределения (V_d) препарата отражает степень его захвата тканями из плазмы крови и выражается формулой $V_d = D/C_0$ — условный объем жидкости, в котором нужно растворить всю попавшую в органы дозу препарата (D), чтобы получилась концентрация, равная кажущейся начальной концентрации в сыворотке крови (C_0).
- Доза нагр. = $V_d * C$
- Доза под. = $Cl * C_{ss}$
- $C_{ss} = 1,44 * F * \text{Доза} * T_{1/2} / V_d$

Основные ФК параметры

Основные ФК параметры

- Общий клиренс препарата показывает скорость очищения организма от лекарственного препарата. Выделяют почечный (Cl_r) и внепочечный (Cl_{er}) клиренсы, которые отражают выведение лекарственного вещества соответственно с мочой и другими путями (прежде всего с желчью). Общий клиренс определяется суммой почечного и внепочечного клиренса.
- $Cl_r = \text{Доза} / AUC$

Основные ФК параметры

- Абсолютная биодоступность (f) — часть дозы препарата (в %), которая достигла системного кровотока после внесосудистого введения. Общая биодоступность — часть принятой внутрь дозы препарата, которая достигла системного кровотока в неизмененном виде и в виде метаболитов, образовавшихся в процессе всасывания в результате так называемого пресистемного метаболизма, или «эффект первичного прохождения».

- Биодоступность является также одним из существенных параметров, применяемых в фармакокинетике, учитываемых при расчете режима дозирования для путей введения лекарственных средств, отличающихся от внутривенного.
- Биодоступность - количество терапевтически активного вещества, которое достигло системного кровотока и стало доступно в месте приложения его действия.

Биодоступность:

- абсолютная
- относительная

Абсолютная биодоступность

Это отношение биодоступности, определенной в виде площади под кривой «концентрация-время» (ППК) активного лекарственного вещества в системном кровотоке после введения путем, иным, чем внутривенный (перорально, ректально, чрезкожно, подкожно), к биодоступности того же самого лекарственного вещества, достигнутой после внутривенного введения. Количество лекарственного вещества, всосавшегося после не внутривенного введения, является лишь долей от того количества лекарства, которое поступило после его внутривенного введения.

Абсолютная биодоступность

$$F = \frac{[\text{ППК}]_{\text{по}} * \text{ДОЗА}_{\text{в/в}}}{[\text{ППК}]_{\text{вв}} * \text{ДОЗА}_{\text{п/о}}}$$

ППК – кривая «концентрация-время»

ВВ – внутривенное введение препарата

ПО – пероральное введение препарата

Лекарство, введенное внутривенным путем, имеет величину биодоступности, равную 1 ($F=1$), тогда как лекарственное вещество, введенное другими путями, имеет величины абсолютной биодоступности меньше единицы.

Относительная биодоступность

Это ППК определенного лекарства, сравниваемая с другой рецептурной формой этого же лекарства, принятой за стандарт, или введенной в организм другим путем. Когда стандарт представляет внутривенно введенный препарат, мы имеем дело с абсолютной биодоступностью.

Относительная биодоступность

Для определения относительной биодоступности могут использоваться данные об уровне содержания лекарственного вещества в крови или же его экскреции с мочой после однократного или многократного введения. Достоверность полученных результатов значительно увеличивается при использовании перекрестного метода исследования, так как при этом устраняются различия, связанные с влиянием физиологического и патологического состояния организма на биодоступность лекарственного вещества.

Индивидуальные вариации различий в метаболизме

- **Возраст.** Как общее правило, лекарственные средства метаболизируются медленнее во время внутриутробного развития, новорожденными и в гериатрических группах.
- **Фенотипические различия,** энтерогепатическое кровообращение, диета, пол.
- **Болезненное состояние,** например, печеночная недостаточность, слабая деятельность почек.

Факторы, определяющие биодоступность.

Абсолютная биодоступность некоторого лекарственного средства, введенная несосудистым путем, обычно меньше единицы ($F < 1,0$). Разные физиологические факторы уменьшают биодоступность лекарств до их попадания в системный кровоток.

Факторы, определяющие биодоступность.

К числу таких факторов относятся:

- **физические свойства** лекарственного средства, в частности, гидрофобность, степень диссоциации на ионы, растворимость),
- **лекарственные формы** препарата (немедленное высвобождение, применение вспомогательных веществ, методы производства, измененное — замедленное, удлиненное или длительное высвобождение,
- введено ли лекарственное средство **натощак** **или после приема пищи,**

Факторы, определяющие биодоступность.

- различия в течение суток,
- скорость опорожнения желудка,
- индуцирование/ингибирование другими лекарственными средствами или пищей:
 - а) взаимодействие с другими лекарствами (антацидами, алкоголем, никотином),
 - б) взаимодействие с отдельными продуктами питания (грейпфрутовый сок, помело, клюквенный сок).

Факторы, определяющие биодоступность.

- **белки-переносчики**, субстрат для белка-переносчика (напр., Р-гликопротеин).
- **состояние желудочно-кишечного тракта**, его функция и морфология.

Всасывание

- свойственная растворимым в липидах лекарственным веществам (липофильным); фильтрация, характерная для растворимых в воде лекарственных веществ (гидрофильных); некоторые лекарственные средства всасываются путем активного транспорта. Всасывание лекарственных веществ, являющихся электролитами, зависит от степени их ионизации: диффузии подвергаются электролиты, находящиеся в недиссоциированном на ионы состоянии, диссоциация на ионы прекращает процесс диффузии, но при этом возможно всасывание путем фильтрации.
- -Активный транспорт
- -пиноцитоз (инвагинация мембран)

Факторы, влияющие на всасывание

- рН среды ЖКТ
- Прием пищи
- Прием других лекарств
- Лекарственная форма
- Липофильность
- Моторика ЖКТ

Пресистемный метаболизм

- После прохождения через стенку желудка и/или кишечника лекарственный препарат поступает в портальный кровоток и печень. Некоторые лекарственные вещества под влиянием ферментов печени подвергаются значительным изменениям («эффект первичного прохождения», first pass metabolism). Именно поэтому, а не вследствие плохой абсорбции для получения терапевтического эффекта дозы некоторых препаратов при приеме их внутрь должны быть значительно больше, чем при внутривенном введении. Биотрансформацию вещества при первичном прохождении через печень в процессе всасывания называют пресистемным метаболизмом.

ЛС, подвергаенные пресистемному метаболизму

Алпренолол

Лабетолол

Папаверин

Амитриптилин

Лидокаин

Пентазоцин

Верапамил

Лоркаинид

Пентоксифиллин

Распределение ЛС

- Характер распределения лекарственного средства определяется растворимостью его в липидах, степенью связывания с белками плазмы крови, интенсивностью регионарного кровотока и другими факторами. Большая часть лекарственного вещества в первые минуты после всасывания попадает в те органы и ткани, которые наиболее активно кровоснабжаются (скорость перфузии более 1 мл/мин) — почки, легкие, надпочечники, щитовидная железа, печень, сердце, мозг, селезенка (скорость перфузии 0,1-1 мл/мин). Медленнее происходит насыщение лекарственным препаратом мышц, слизистых оболочек, кожи и жировой ткани, костей (скорость перфузии менее 0,1 мл/мин). Для достижения терапевтических концентраций лекарственных веществ в этих тканях требуется от нескольких минут до нескольких часов.

Распределение ЛС

- скорость его диффузии в различные ткани. Легко и быстро происходит диффузия в интерстициальную ткань. Капилляры хорошо проницаемы и для водорастворимых, и для жирорастворимых веществ, поэтому водорастворимые препараты (например стрептомицин), которые плохо всасываются из кишечника, вводят парентерально. Они хорошо проникают во внеклеточные области, но не оказывают действия на ЦНС и другие органы, попасть в которые вещество может только преодолев мембранные барьеры.

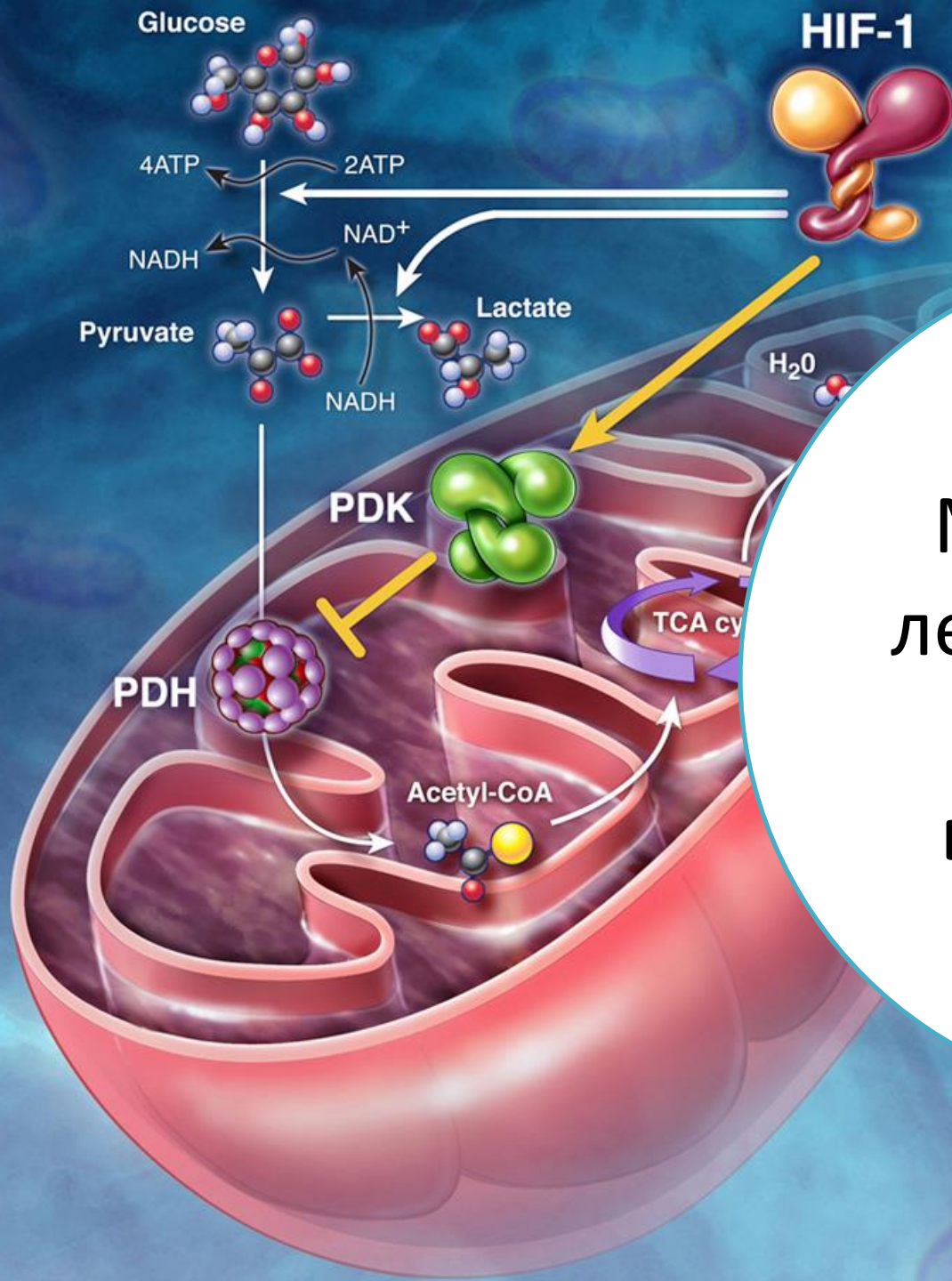
Распределение ЛС

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

Связывание ЛС с белками плазмы крови

- Степень связывания с белками плазмы влияет на объем распределения] лекарственного вещества, что в клинике выражается скоростью наступления терапевтического эффекта. Так, лекарственные вещества, имеющие невысокую степень связывания с белками плазмы ($< 50\%$), быстро распределяются в организме, вызывая быстрое наступление эффекта; но также быстро лекарственные вещества элиминируются и эффект сохраняется непродолжительное время. И наоборот.

Белок плазмы	Условия	Результат
Альбумин	Цирроз печени Ожоги Нефротический синдром Тяжелая почечная недостаточность Беременность	Снижение концентрации
Кислый гликопротеин	Острый инфаркт миокарда Хирургические вмешательства Травмы Трансплантация органов Ревматоидный артрит Болезнь Крона Опухоли	Увеличение концентрации



Метаболизм
лекарственных
веществ
в организме

Цитохром Р-450 зависимое окисление
АРОМАТИЧЕСКОЕ ГИДРОКСИЛИРОВАНИЕ <i>Фенобарбитал Пропранолол Дифенин Амфетамин Варфарин</i>
ОКИСЛИТЕЛЬНОЕ N-ДЕЗАЛ- КИЛИРОВАНИЕ <i>Морфин</i>
P-450 НЕЗАВИСИМОЕ ОКИСЛЕНИЕ <i>Адреналин</i>
Восстановление
<i>Преднизолон Налоксон</i>
Гидролиз
<i>Новокаин Аспирин Лидокаин</i>

Индукция ферментов

Некоторые средства усиливают синтез ферментов (барбитураты)

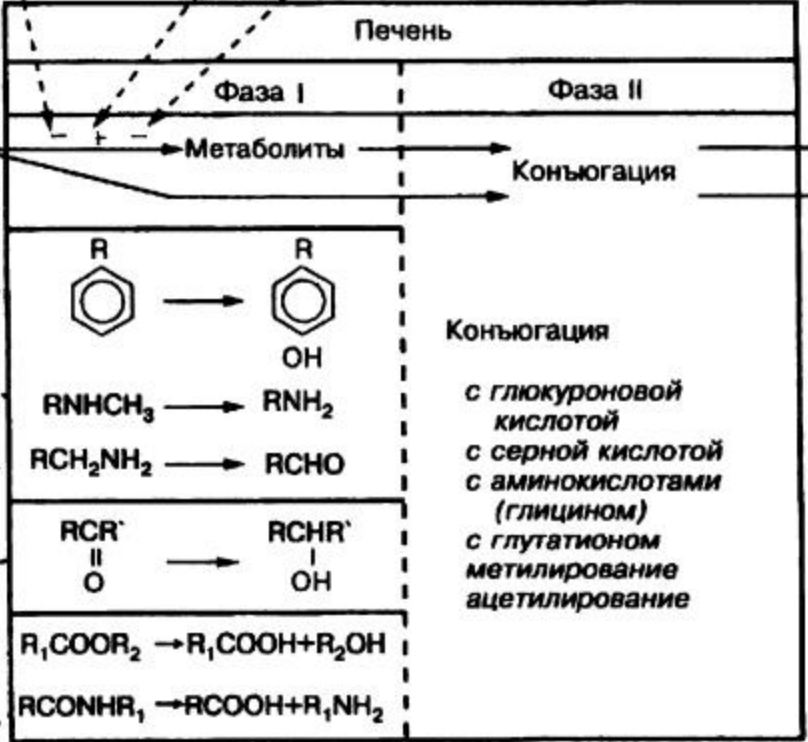
Усиление метаболизма других лекарственных средств
*Варфарина
Пероральных контрацептивов*

Фармакогенетика
Иногда отмечается генетически обусловленное снижение активности ферментов (например, медленное ацелирование)

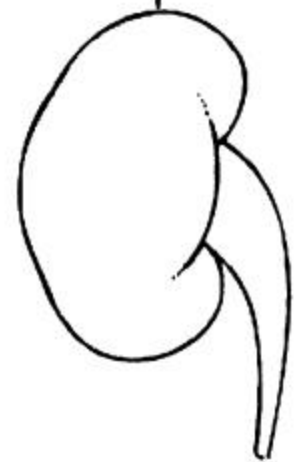
Некоторые средства ингибируют ферменты (циметидин, этанол)

Угнетение метаболизма лекарственных средств (например, варфарина)

Лекарство (липофильное)



Метаболиты (гидрофильные)



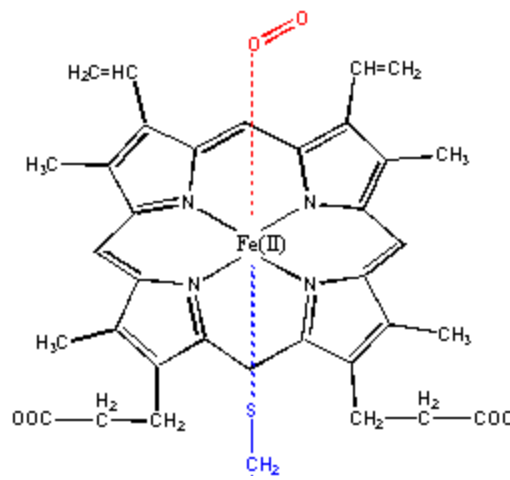
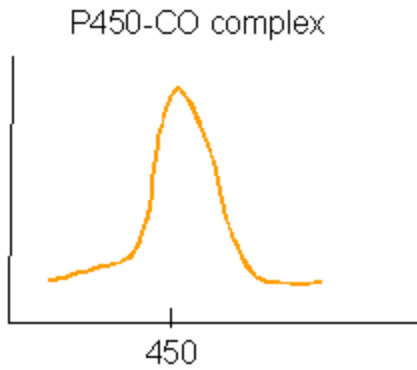
Почечная экскреция

Абсорбция

Метаболизм первого прохождения

При пероральном применении все лекарства до поступления в системный кровоток проходят через печень

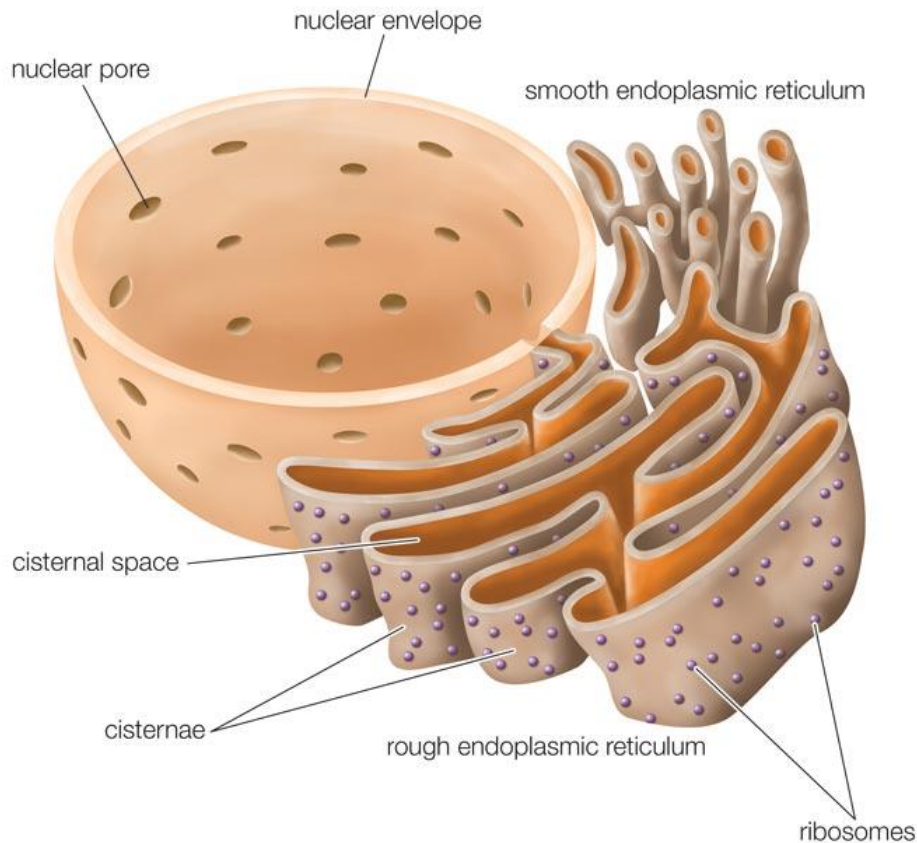
Некоторые лекарства при пероральном применении не активны (лидокаин, нитроглицерин)

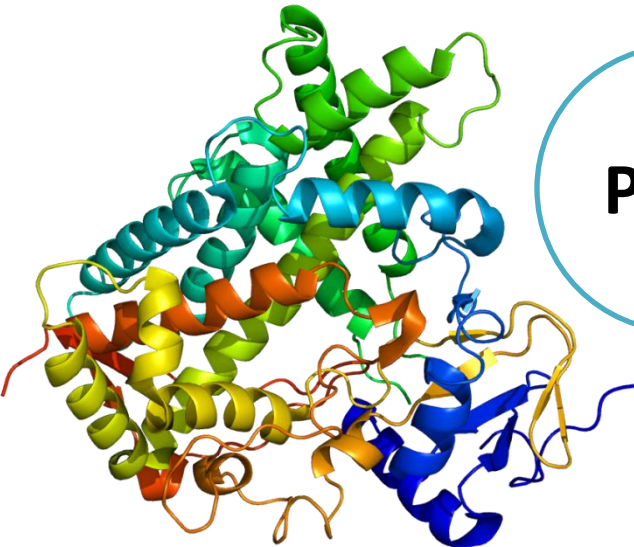


Cytochrome P450 -

гемитиолатный фермент P450

Endoplasmic reticulum

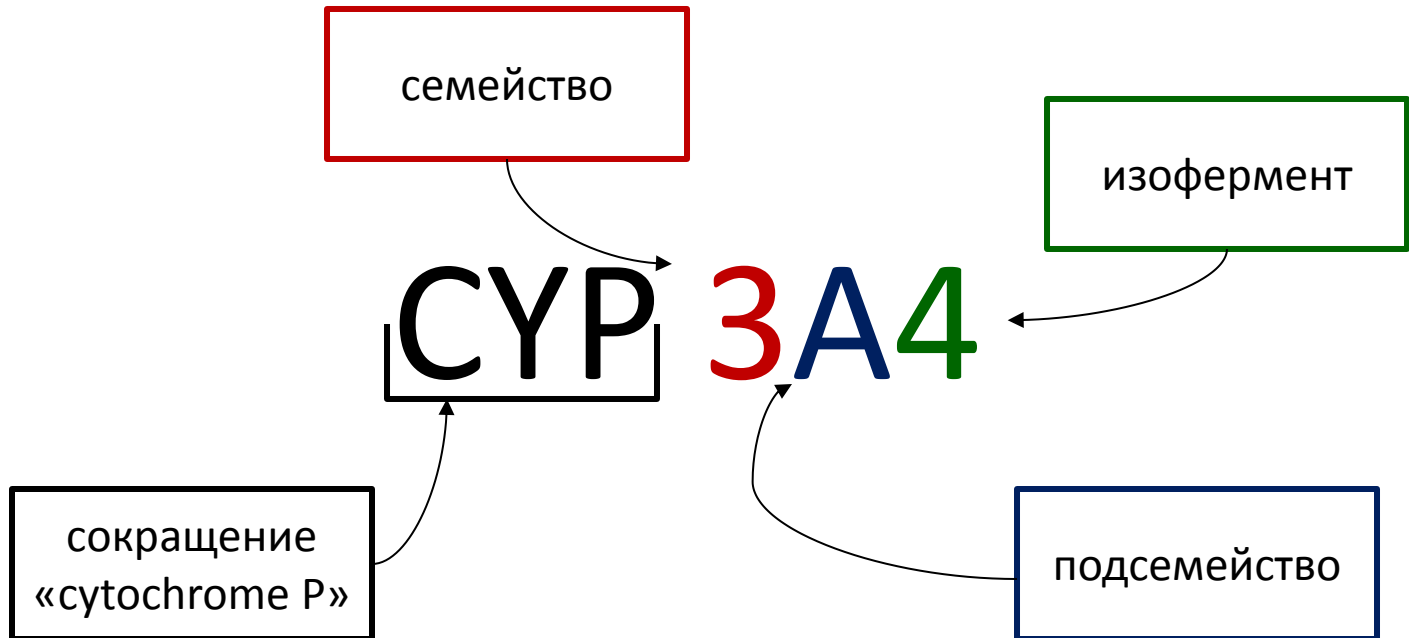


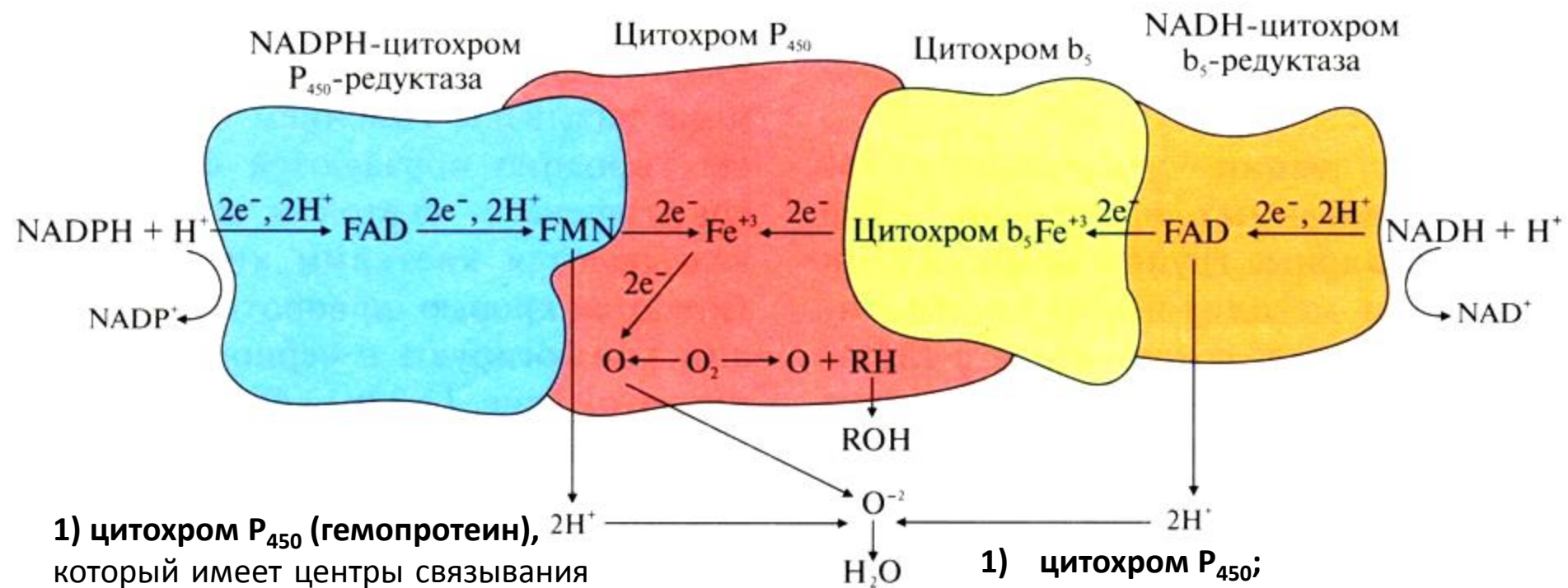


P450

Выделяют 3 семейства, которые обозначают римскими цифрами: I, II, III соответственно

Маркировка отдельных изоферментов





1) цитохром P₄₅₀ (гемопроtein), который имеет центры связывания для O₂ и гидрофобного субстрата и обладает широкой субстратной специфичностью;

2) фермент NADPH-цитохром P₄₅₀-редуктазу, содержащий коферменты FAD и FMN;

3) NADPH+H⁺ – донор e⁻ и H⁺ в этой электрон-транспортной цепи;

4) O₂

1) цитохром P₄₅₀;

2) фермент NADH-цитохром b₅-редуктазу, коферментом которой является FAD;

3) цитохром b₅ – гемопроtein, переносящий e⁻ от NADH-цитохром b₅-редуктазы на цитохром P₄₅₀;

4) NADH + H⁺ – донор e⁻ и H⁺;

5) O₂.

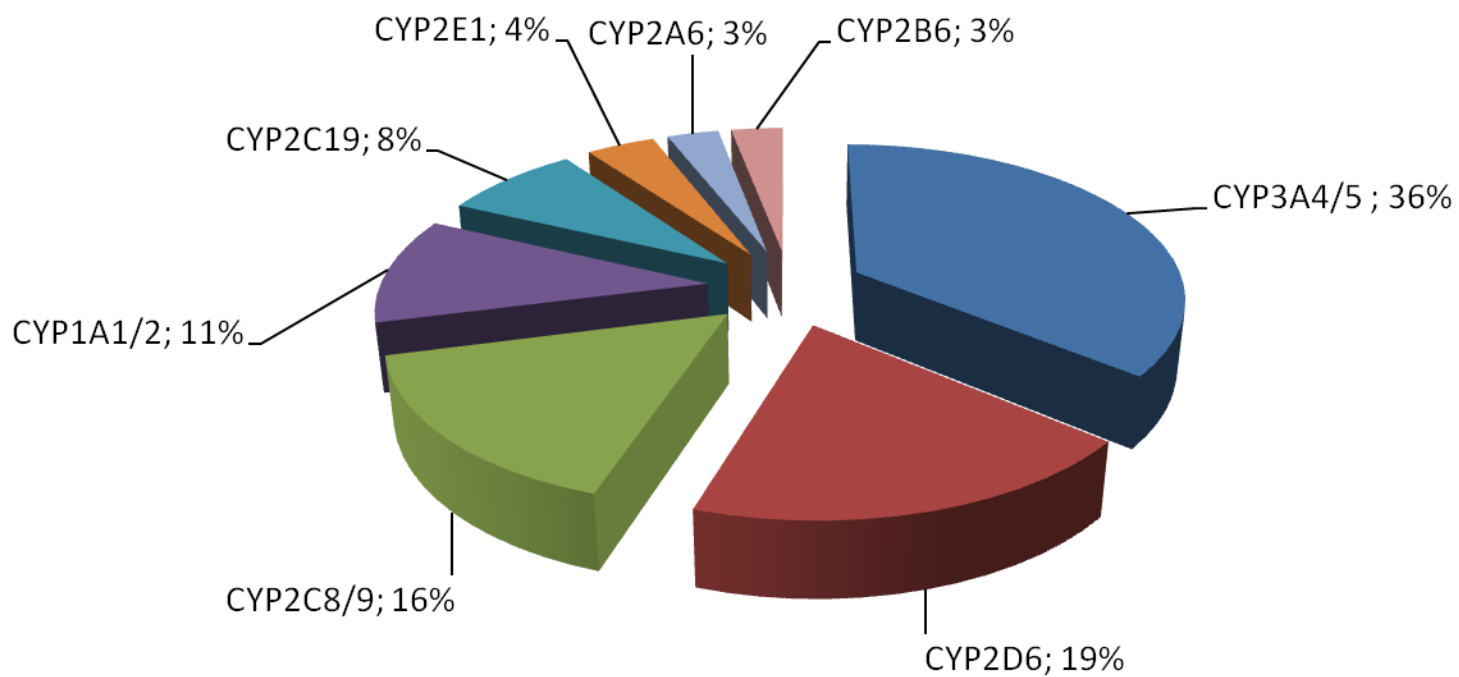
Появление в молекулах субстратов полярных групп в результате микросомального окисления повышает гидрофильность веществ и обеспечивает возможность их вступления в реакции конъюгации

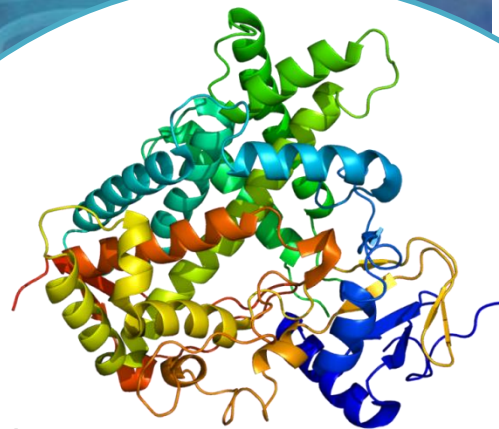
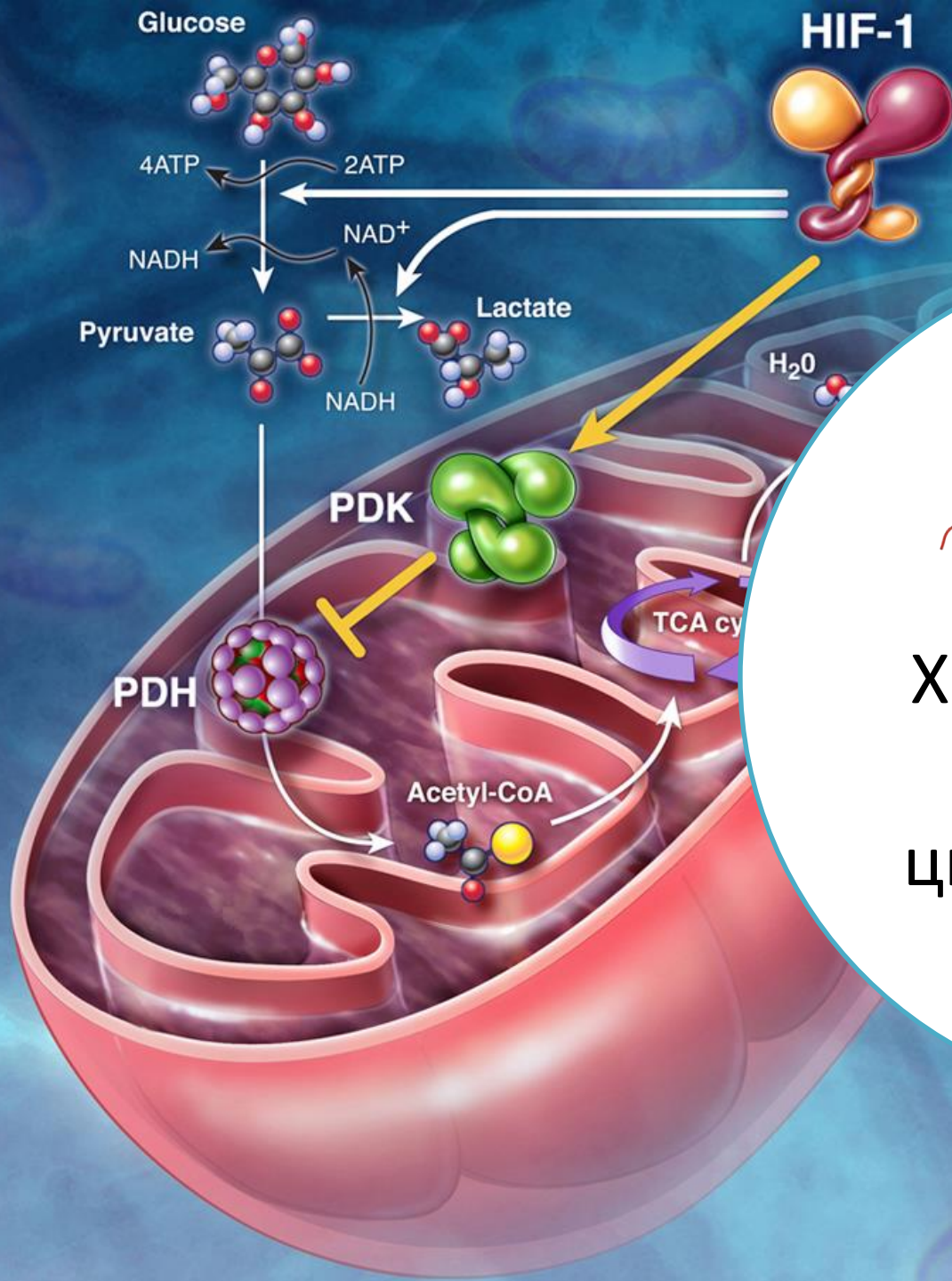




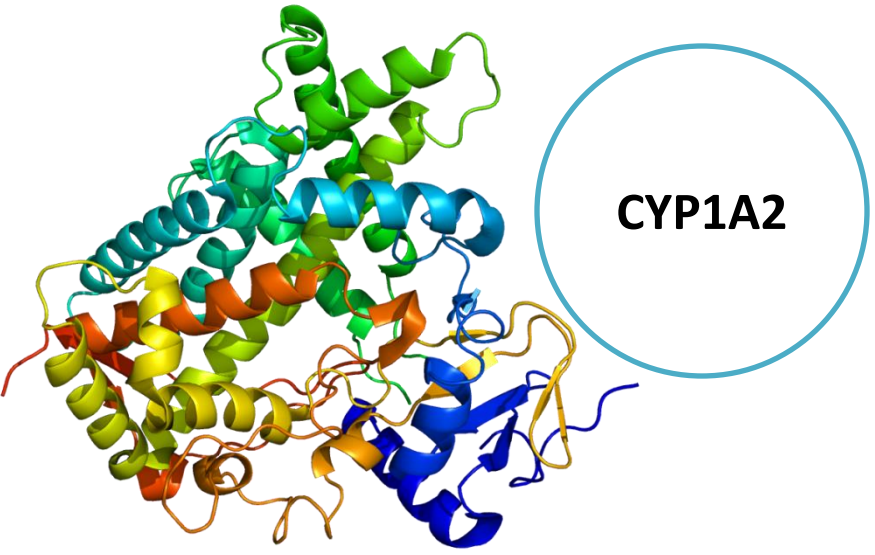
Среди около 30 встречающихся у человека изоферментов наибольший вклад в метаболизм ксенобиотиков вносят

CYP1A2, CYP2C9, CYP2C19, CYP2D6, CYP2E1, CYP3A4/5 и, в некоторой мере, CYP2A6 и CYP2B6.

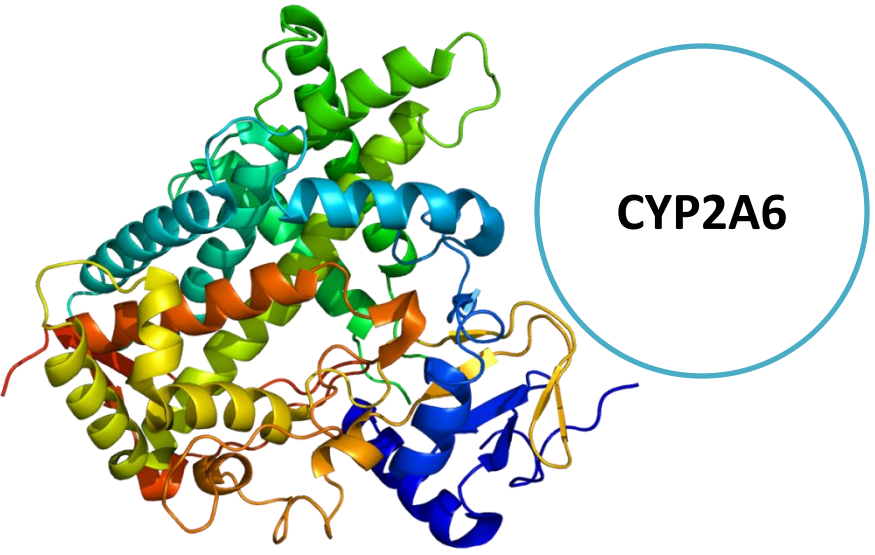




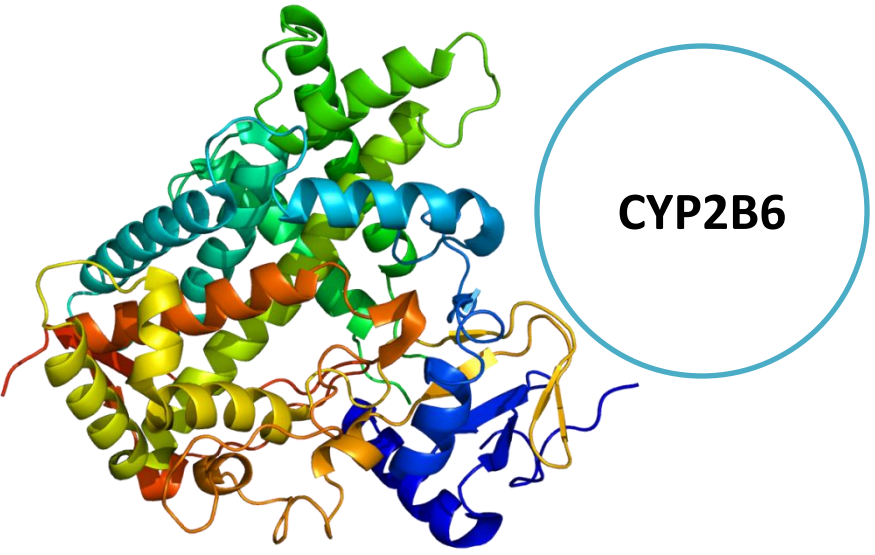
Характеристика
изоформ
цитохрома P450



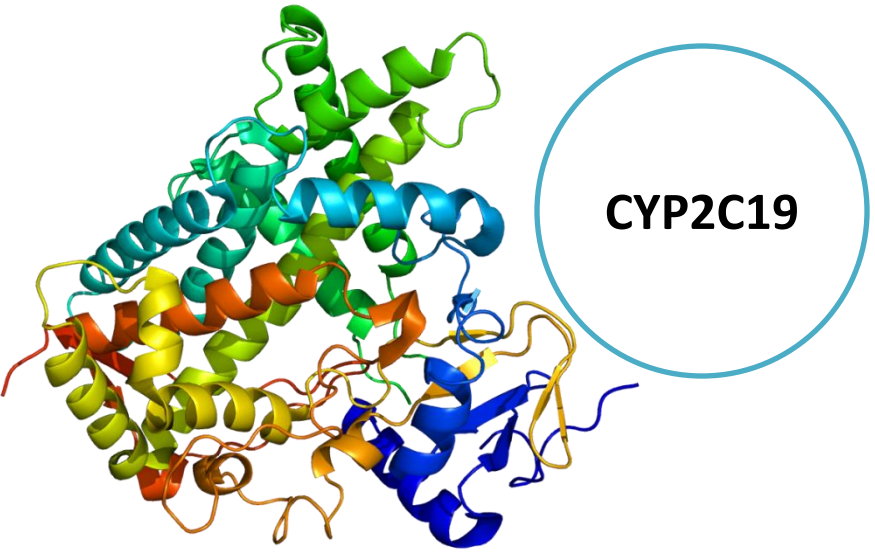
Локализация	печень
Окисляемые лекарственные средства	см. табл.
Маркерные субстраты для фенотипирования	фенацитин, антипирин и кофеин



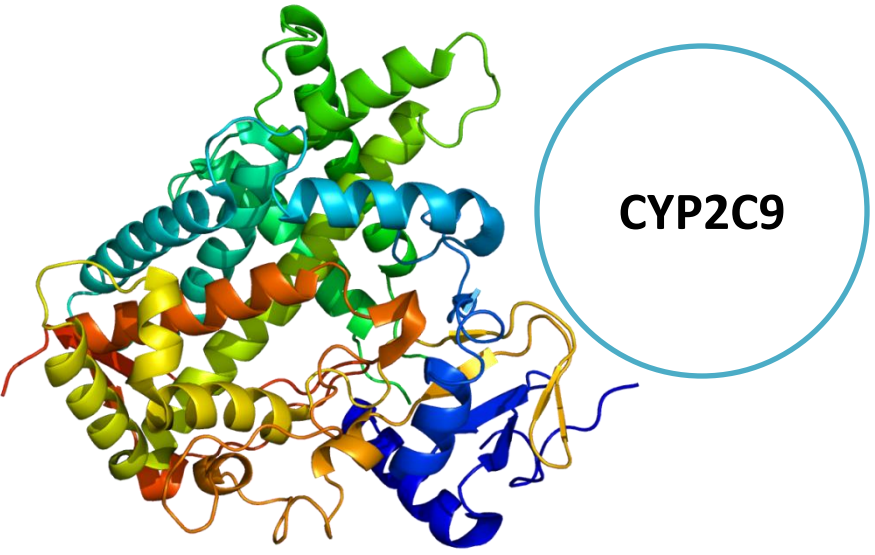
Локализация	печень
Окисляемые лекарственные средства	кумарин, циклофосфамид, никотин, котинин Биоактивация компонентов табачного дыма (нитрозаминов)
Маркерные субстраты для фенотипирования	



Локализация	печень
Окисляемые лекарственные средства	циклофосфамид, тамоксифен, тестостерон, бензпирен, фенантрен...
Маркерные субстраты для фенотипирования	S-метенитоин



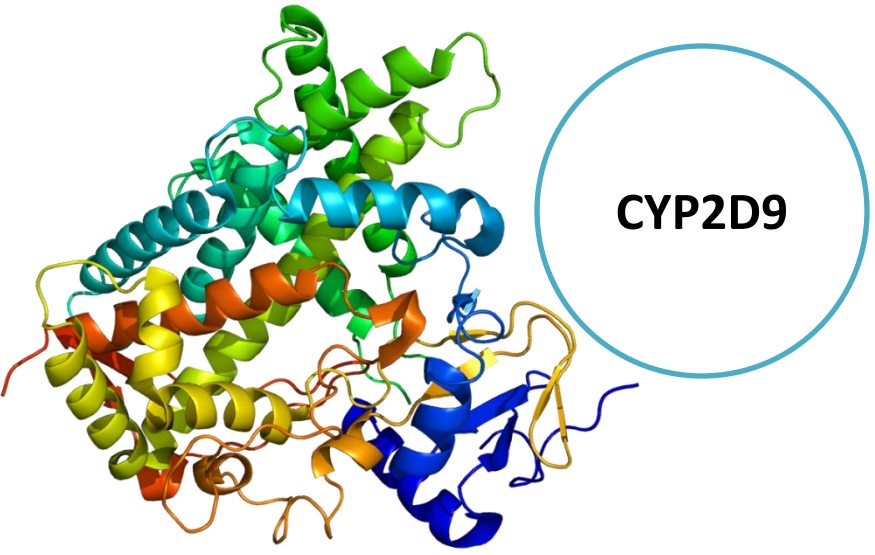
Локализация	печень
Окисляемые лекарственные средства	диазепам, гексобарбитал, омепразол, пропранолол...
Маркерные субстраты для фенотипирования	прогуанил



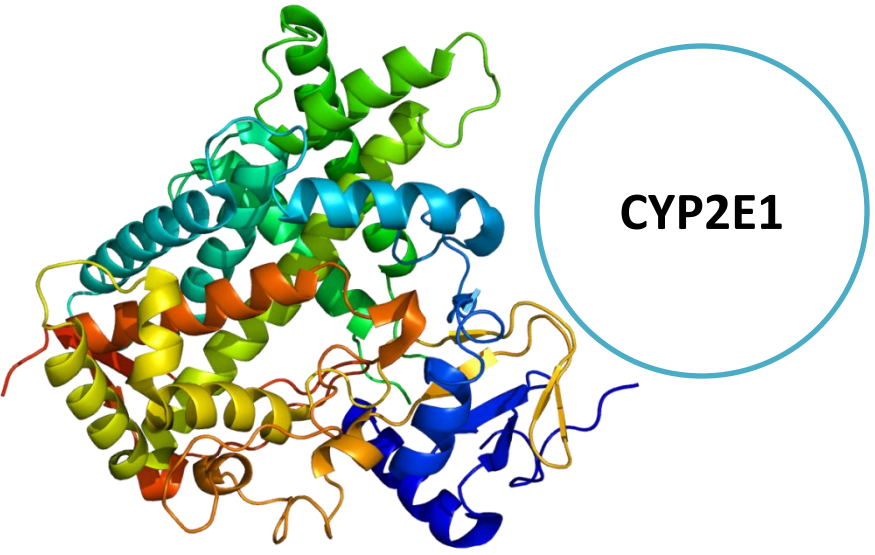
Локализация	печень
Окисляемые лекарственные средства	см. табл.
Маркерные субстраты для фенотипирования	



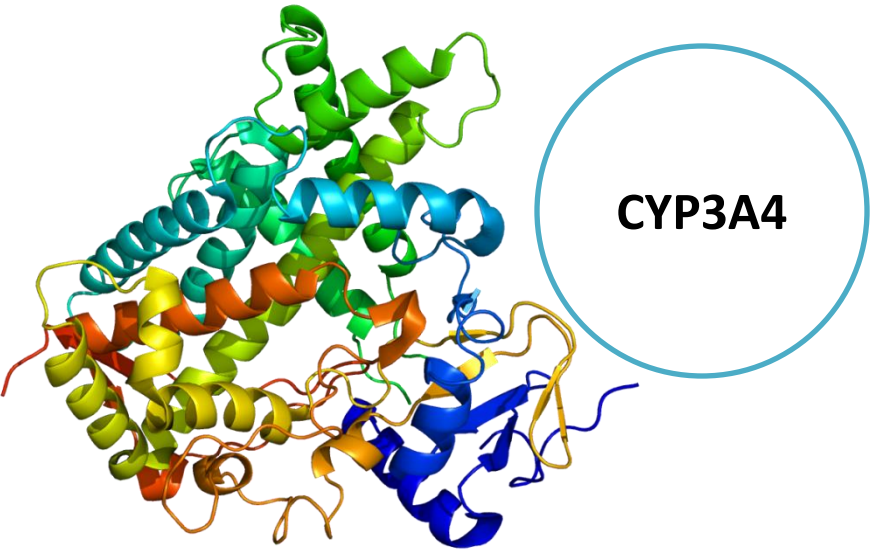
Совместное применение лекарств-субстратов и его ингибиторов приводит к усилению или возникновению побочных эффектов.



Локализация	печень
Окисляемые лекарственные средства	20% всех известных препаратов, в том числе нейролептики, антидепрессанты, β -АБ
Маркерные субстраты для фенотипирования	дексометорфан, дебризохин



Локализация	печень
Окисляемые лекарственные средства	см. табл.
Маркерные субстраты для фенотипирования	хлорзоксазон



Локализация	печень, ЖКТ
Окисляемые лекарственные средства	60% всех известных препаратов
Маркерные субстраты для фенотипирования	лидокаин*, дапсон, эритромицин, нифедипин, кортизол

*Лидокаиновый тест – наиболее чувствительный и специфический, который характеризует функциональное состояние печени при острых и хронических заболеваниях, а также при синдроме системного воспалительного ответа.

Метаболизм и взаимодействие лекарственных средств на уровне цитохрома Р450





метаболизируются
с помощью
фермента,
не изменяя его
активности

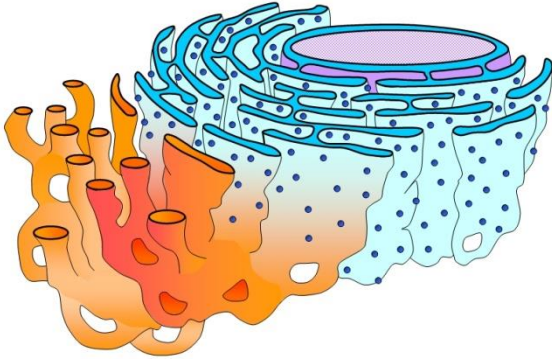
снижают
активность
фермента

повышают
активность
фермента

могут метаболизироваться
этим или другим путём

Индукция ферментов

абсолютное увеличение их количества и активности вследствие воздействия на них определённого химического соединения, в частности, ЛС.



Сопровождается гипертрофией ЭПР



Один и тот же индуктор может повышать активность фермента у различных индивидуумов от **15** до **100** раз

Механизмы индукции

Непосредственное воздействие молекулы-индуктора на регуляторную область гена, ответственного за синтез данного фермента. Характерен для *аутоиндукции* (увеличение активности фермента, метаболизирующего КБ, происходит под действием самого КБ. Носит адаптивный характер.

ПРИМЕР: фитонцид чеснока – диалил сульфид, барбитураты

Стабилизация молекулы изофермента вследствие образование комплекса с некоторыми ксенобиотиками (этанол, ацетон).

ПРИМЕР: индукция CYP2E1 при голодании и СД (индукторы – кетоновые тела).

Взаимодействие молекулы индуктора со специфическими рецепторами – регуляторами транскрипции (CYP1A1, CYP3A4, CYP2B6)

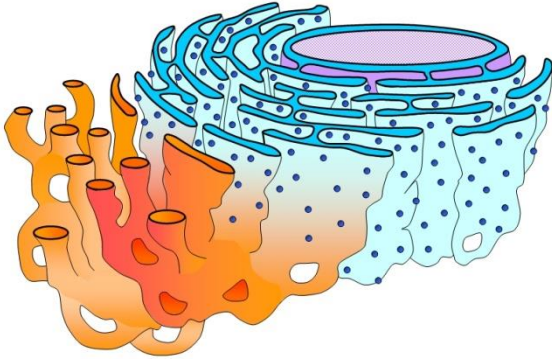


Индукция ферментов ведёт к ускорению метаболизма соответствующих ЛС и, как правило, снижение их фармакологической активности.

При отмене индуктора ферментов, метаболизирующих ЛС, дозу сочетаемого ЛС следует снижать, т.к. происходит увеличение его концентрации в плазме крови.

Ингибирование ферментов

угнетение функциональной активности ферментов
метаболизма ЛС



Механизмы ингибирования

Связывание с геном, регулирующим синтез определённых изоферментов цитохрома P450

ПРИМЕР: циметидин, флуоксетин, омепразол

Прямая инактивация изоферментов цитохрома P450 (гастоден) и угнетение взаимодействие цитохрома P450 с НАДФ-Н⁺- цитохром P450-редуктазой (флавоноиды)

Метаболическая конкуренция. Некоторые препараты, обладающие высоким аффинитетом (сродством) к определённым ферментам (верапамил, нифедипин, исрадипин, хинидин), ингибируют метаболизм препаратов с более низким аффинитетом к этим ферментам



Снижение активности ферментов метаболизма ЛС под действием соответствующих ингибиторов, ведёт к повышению концентрации в крови ЛС – субстратов данных ферментов и удлинению их периода полувыведения, что является причиной развития нежелательных лекарственных реакций

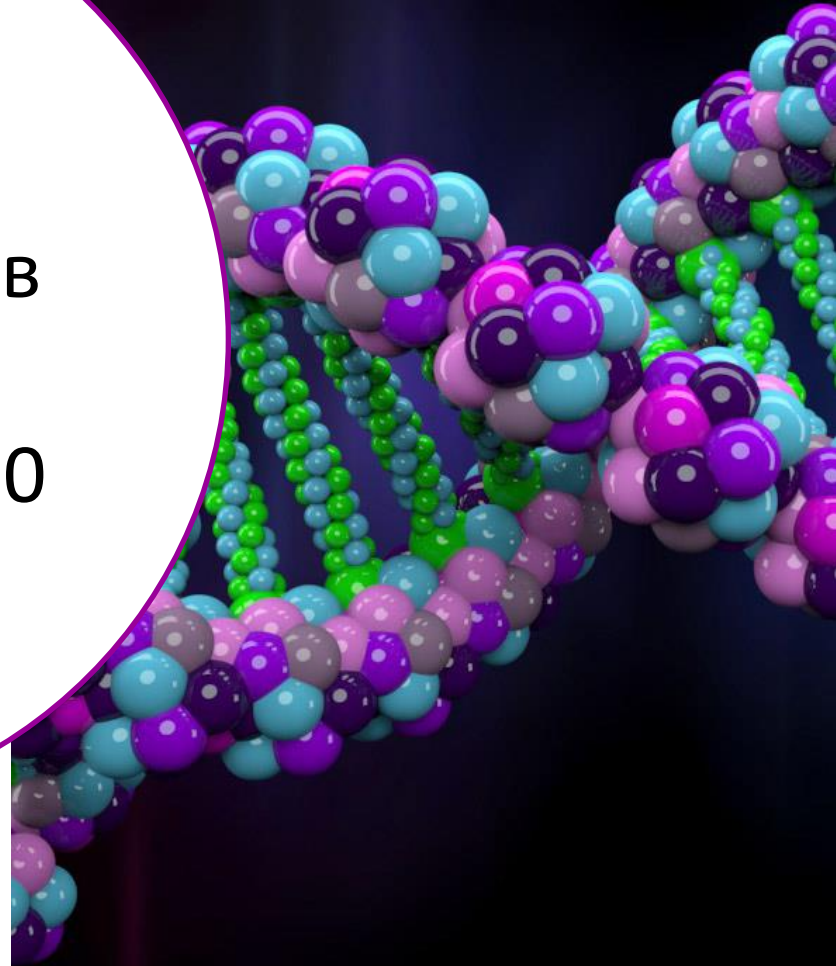
Субстраты, индукторы и ингибиторы клинически значимых изоформ цитохрома P450

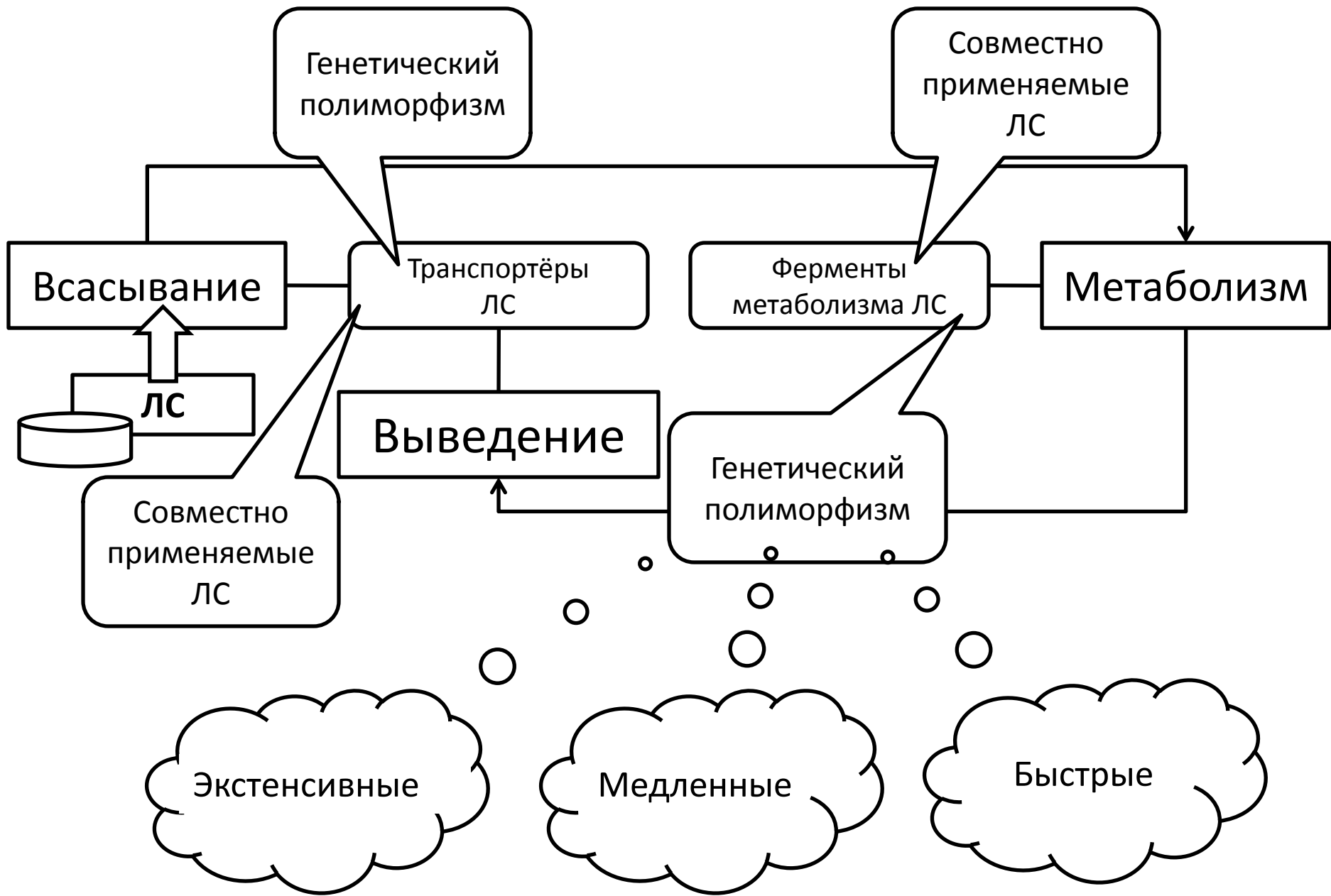
Изоформа цитохрома P450	Субстрат	Индуктор	Ингибитор
CYP3A4\5	Диклофенак, Азитромицин, Эритромицин, Кортизон, Гестоден, Аторвастатин, Доксорубицин, Галоперидол, Амлодипин...	Токоферол, Зверобой, Дексаметазон, Карбамазепин, Рифампин, Сульфипиразон...	Кетоконазол, Итраконазол, Метронидазол, Имидазол, Продукты биотрансформации эритромицина и диклофенака, Индинавир...
CYP2C9	S-варфарин, Диклофенак, Ибупрофен, Аценокумарол, Гексобарбитал...		Амиодарон, Анастрозол, Дисульфирам, Изониазид...
CYP2C19	R-варфарин, S- мефенитоин, Вальпроевая к-та, Дронабинол, Индометацин	Карбамазепин, Преднизон...	Кетоконазол, Пароксетин, Ритонавир,

Субстраты, индукторы и ингибиторы клинически значимых изоформ цитохрома P450

Изоформа цитохрома P450	Субстрат	Индуктор	Ингибитор
CYP2D6	Амфетамин, Буфуролол, Венфлаксин, Дебризохин, Доксепин, Морфин...		Амиодарон, Бупиприон, Галоперидол, Дезипрамин, Доксорубицин, Кокаин, Метадон...
CYP1A2	Амитриптилин, Ацетоминофен, Галоперидол, Дезипрамин, Диазепам, Золмитриптан...	Албендазол, Бета- нафтофлавон, Интерферон, Инсулин, Метилхолантрен, Никотин, Омепразол, Фенитоин...	Амиодарон, Дилтиазем, Кларитромицин, Мексилетин, Метотрексат, Эритромицин...
CYP1A1	Бензопирен		

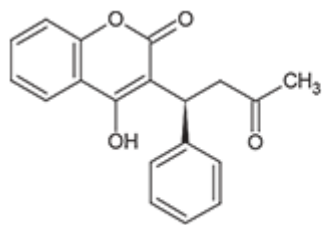
Генетический
полиформизм в
системе
цитохрома P450



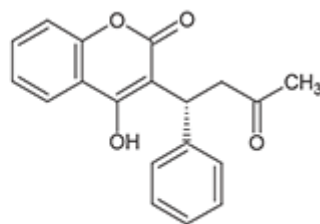


Рекомендации FDA по величинам поддерживающих доз для варфарина в зависимости от носительства полиморфизмов

VKORC1	CYP2C9					
	*1/*1	*1/*2	*1/*3	*2/*2	*2/*3	*3/*3
GG	5-7	5-7	3-4	3-4	3-4	0,5-2,0
GA	5-7	3-4	3-4	3-4	0,5-2,0	0,5-2,0
AA	3-4	3-4	0,5-2,0	0,5-2,0	0,5-2,0	0,5-2,0



(R)-(+)-Warfarin



(S)-(-)-Warfarin



Фармакогенетический тест -

это процесс выявления конкретных полиморфизмов генов, влияющих на фармакологический ответ.

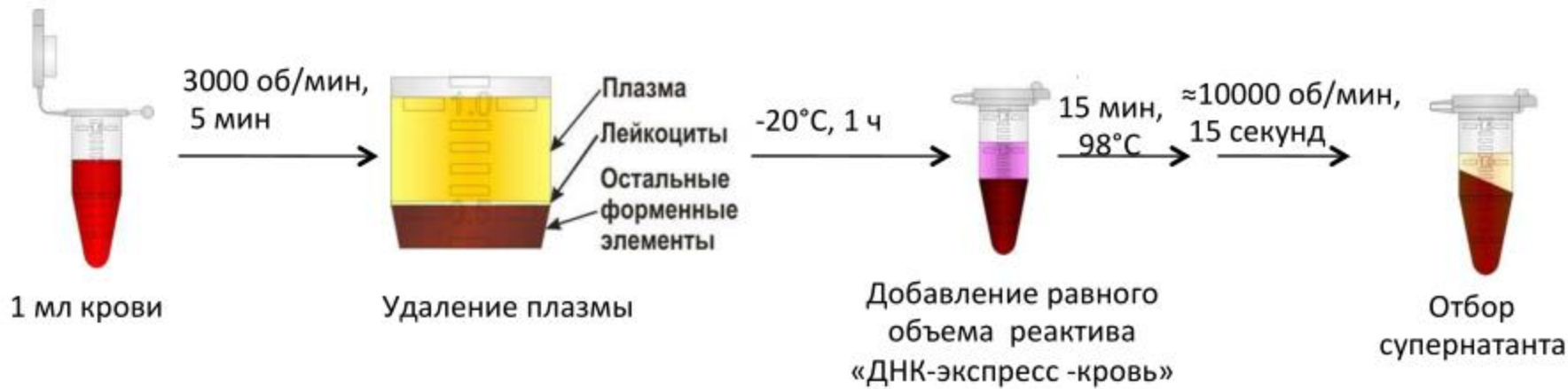
Показания:

Длительное применение ЛС с большим спектром и выраженностью НПР (в том числе и ЛС с узким терапевтическим диапазоном), особенно у больных с высоким риском развития НПР

Наличие семейного анамнеза по развитию НПР.

Применение ЛС , эффективных у ограниченного числа больных, особенно дорогостоящих ЛС.





5 мкл супернатанта

Система Норма

Тaq-полимераза

Разбавитель

10^x реакционная смесь Норма



5 мкл супернатанта

Система Патология

Тaq-полимераза

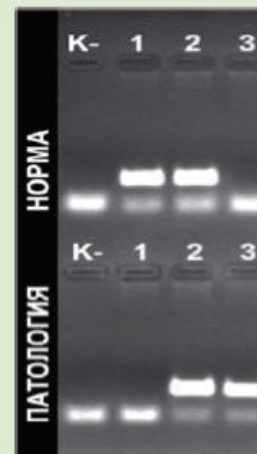
Разбавитель

10^x реакционная смесь Патология



SNP-экспресс

Электрофоретическая схема детекции



К- Отрицательный контроль

1 Нормальная гомозигота

2 Гетерозигота

3 Мутантная гомозигота

Фармакогенетические тесты, рекомендуемые для использования в клинической практике

Определение полиморфизма
генов CYP2C9 (аллельные варианты
CYP2C9*2 и CYP2C9*3) и
VKORC1 (полиморфный маркер G3673A)

Показания к исследованиям

Больные, которым показан прием оральных
антикоагулянтов (варфарина, аценокумарола)

Клиническое значение

Результаты фармакогенетического тестирования
позволяют осуществить персонализированный
выбор начальной дозы варфарина или
аценокумарола, что ускоряет подбор дозы для
достижения целевых значений МНО, снижает
риск кровотечений и чрезмерной
гипокоагуляции



Фармакогенетические тесты, рекомендуемые для использования в клинической практике

Определение полиморфизмов гена CYP2D6

(аллельные варианты CYP2D6*4, CYP2D6*10,
копии функциональных аллелей CYP2D6*1,
CYP2D6*2)

Показания к исследованиям

Больные, которым показан длительный прием антидепрессантов или антипсихотических средств (нейролептиков) с высоким риском развития нежелательных реакций

Клиническое значение

Результаты фармакогенетического тестирования позволяют осуществить персонализированный выбор антидепрессантов и антипсихотических средств (нейролептиков) и их доз, что снижает риск развития нежелательных реакций



Фармакогенетические тесты, рекомендуемые для использования в клинической практике

Определение полиморфизмов
гена CYP2D6

(аллельные варианты CYP2D6*4, CYP2D6*10)

Показания к исследованиям

Дети с синдромом дефицита концентрации
внимания с гиперактивностью, которым
планируется назначения атомоксетина

Клиническое значение

Результаты фармакогенетического тестирования
позволяют прогнозировать развитие
нежелательных реакций и более тщательно
контролировать безопасность терапии



Фармакогенетические тесты, рекомендуемые для использования в клинической практике

Определение полиморфизма гена
CYP2C19 (аллельный вариант CYP2C19*2)

Показания к исследованиям

* Больные с грибковыми заболеваниями, которым показано применение вориконазола

** Больные, которым планируется применение клопидогрела

Клиническое значение

* Результаты фармакогенетического тестирования позволяют прогнозировать развитие нежелательных реакций и более тщательно контролировать безопасность терапии вориконазолом

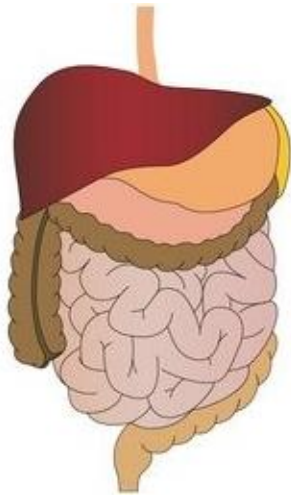
** Результаты фармакогенетического тестирования позволяют осуществить персонализированный выбор нагрузочной и поддерживающей дозы клопидогрела, что позволяет повысить эффективность лечения



Выведение ЛС



Основные пути выведения ЛС



Со слюной

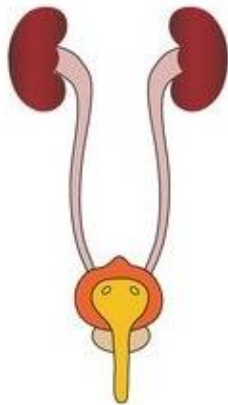
Активный транспорт,
пассивная диффузия

С жёлчью

Активный транспорт, пассивная
диффузия, пиноцитоз

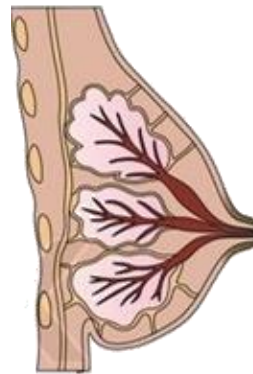
Через кишечник

Пассивная диффузия, жёлчная
экскреция без рециклирования



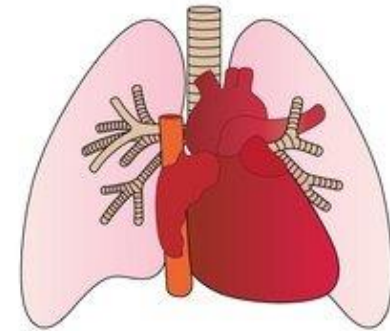
С мочой

Клубочковая фильтрация
Активная канальцевая секреция



С молоком

Активный транспорт,
пассивная диффузия



Через лёгкие

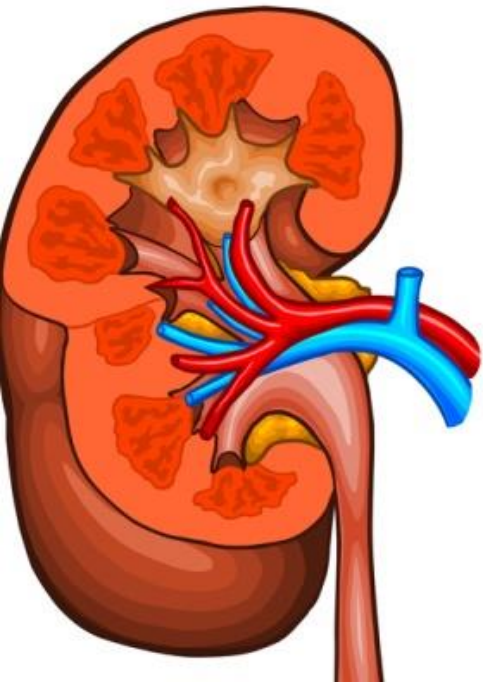
Пассивная диффузия

Клиническое значение почечного пути выведения

Скорость почечной экскреции ЛС зависит от объёма распределения и степени связывания с белками плазмы крови.

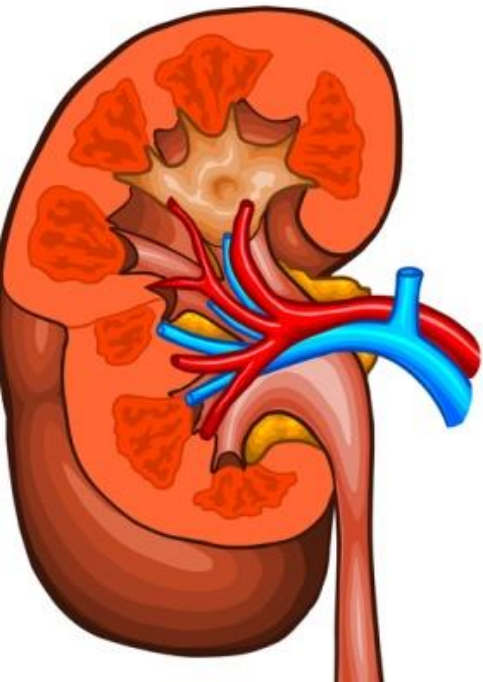
Факторы, определяющие скорость почечной экскреции

- Скорость клубочковой фильтрации.
- рН канальцевой жидкости.
- Величина обратной диффузии неионизированных форм.
- Величина активной канальцевой секреции компонентов.
- Величина активной канальцевой реабсорбции.



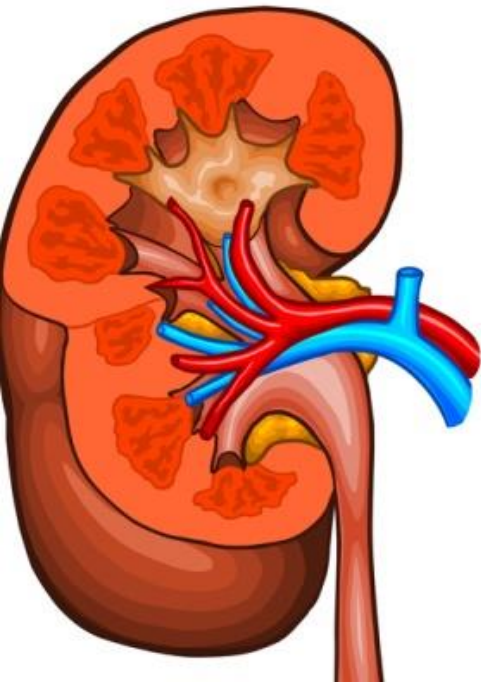
Клиническое значение почечного пути выведения

Нарушение одного из этих процессов может привести к существенным изменениям клинических эффектов того или иного лекарственного вещества. В итоге, количество ЛС, содержащегося в моче, представляет баланс между ультрафильтрацией, реабсорбцией (пассивной или активной) и секрецией. Продолжительность действия и выраженность фармакологического эффекта большинства препаратов определяет функциональный статус почек, так как именно они играют ключевую роль в процессе выведения лекарственных веществ. Нарушение функционирования почек влечёт за собой необходимость корректирования режима дозирования ЛС, с учётом степени почечной дисфункции.



Клиническое значение почечного пути выведения

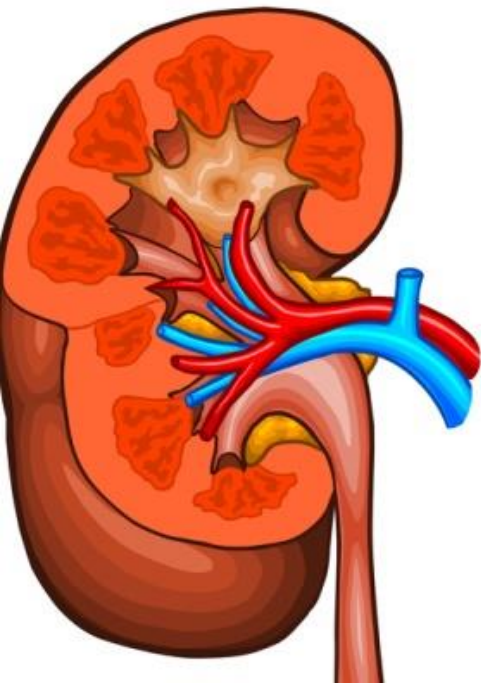
Большое влияние на скорость почечной экскреции оказывает возраст больного. Так, у пожилых людей обнаруживают заметное снижение количества ЛС, активно выделяемых в канальцевом аппарате почек, по сравнению с молодыми. Отмечают также снижение скорости клубочковой фильтрации некоторых ЛС (прокаинамид, клофибрат, пенициллины, метилдопа, СГ). У детей, особенно на первом году жизни, выведение ЛС почками также снижено (по сравнению со взрослыми людьми). Эти особенности необходимо учитывать при выборе препаратов и подборе режима дозирования.



Большое значение придается применению ЛС при нарушении функции почек. При лечении больных, страдающих почечной недостаточностью, дозы многих лекарственных веществ необходимо снижать

Клиническое значение почечного пути выведения

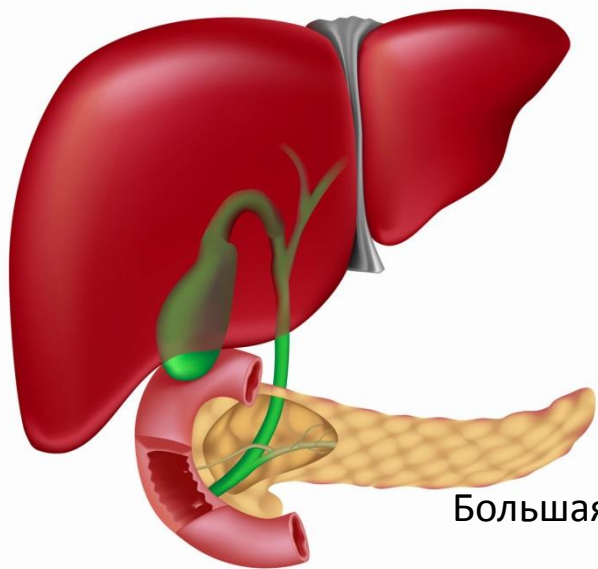
Причины коррекции доз препаратов, используемых при лечении больных с ХБП



- Снижение клубочковой фильтрации, нарушение процессов секреции и реабсорбции приводят к задержке выведения ЛС и их метаболитов, а также к повышению концентрации препаратов в плазме крови.
- Токсичность ЛС или их метаболитов возрастает у больных почечной недостаточностью вследствие нарушения функционального состояния основных систем.
- При почечной недостаточности нередко происходит нарушение метаболизма ЛС, в результате снижается также скорость элиминации.
- У этой группы больных количество лекарственного вещества, связанного с белком плазмы крови, уменьшается. Это приводит к увеличению свободной фракции ЛС.

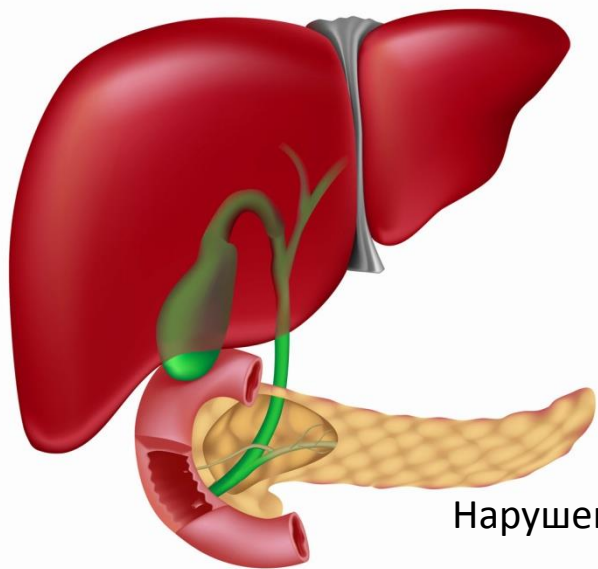
Указанные причины (в том числе при их комбинации) приводят к увеличению числа побочных эффектов ЛС у больных с почечной недостаточностью.

Клиническое значение печёночного пути выведения



Большая часть чужеродных веществ (в том числе и ЛС) полностью или частично метаболизируется печенью. Конъюгация способствует увеличению билиарной секреции молекул путём образования полярного (анионного) центра, а также за счёт увеличения молекулярного веса. Реабсорбция конъюгированных ЛС из гастроинтестинального тракта происходит только после их гидролиза кишечными ферментами (3-глюкоронидаза). Хлорамфеникол, например, секретируется в жёлчь, затем гидролизуется кишечной флорой и снова практически полностью реабсорбируется. Данный путь рециркуляции ЛС - основная причина его токсичности.

Клиническое значение печёночного пути выведения



Нарушение функций печени нередко приводит к изменению секреции жёлчи и, как следствие, к аккумулярованию ряда лекарственных веществ в плазме крови (пробеницид, дигоксин, диэтилэстроген). Иногда регистрируют также усиление печёночной экскреции, например, при длительном использовании фенобарбитала или спиронолактона. В этом случае наблюдают снижение концентрации ЛС в плазме крови за счёт ускорения процессов печёночной элиминации.