

Судьба ксенобиотиков в организме: подходы к управлению процессом



Шустов Евгений Борисович,
главный научный сотрудник НКЦТ ФМБА России,
доктор медицинских наук профессор
лауреат Государственной премии Российской
Федерации в области науки и техники

Основные понятия

- **Фармакология – наука о взаимодействии лекарств и организма** (от греч. Pharmakon – лекарство, яд и logos – учение, наука).

Основные задачи фармакологии:

- совершенствование лекарственных средств в уже известных классах соединений;
- изыскание лекарственных средств с принципиально новыми механизмами действия и точками приложения в организме;
- получение синтетических (биосинтетических, генноинженерных) аналогов гормонов, медиаторов, тканевых регуляторов обмена;
- создание подходов к персонализированной медицине (выявление генных маркеров эффективности и безопасности лекарств, генных регуляторов отдельных биологических функций и биотрансформации лекарств и др.);
- анализ и освоение многовекового опыта народной медицины (в том числе – фитотерапии).

Фармакология как научная и учебная МЕДИЦИНА

Как учебная дисциплина:

- Общая рецептура и учение о лекарственных формах
- Общая фармакология
- Базисная фармакология
- Клиническая фармакология
- Частная фармакология
- Фармакологическое консультирование и опека

Как научная дисциплина

- Экспериментальная фармакология
- Клиническая фармакология
- Молекулярная фармакология
- Персонафицированная фармакология

Основные понятия:

Лекарственные средства - вещества или их комбинации, вступающие в контакт с организмом человека или животного, проникающие в органы, ткани организма человека или животного, применяемые для профилактики, диагностики, лечения заболеваний, реабилитации, для сохранения, предотвращения или прерывания беременности и полученные из крови, плазмы крови, из органов, тканей организма человека и животного, растений, минералов методами синтеза или с применением биологических технологий. К лекарственным средствам относятся фармацевтические субстанции и лекарственные препараты.

- ▶ **Фармацевтическая субстанция** - лекарственное средство в виде одного или нескольких обладающих фармакологической активностью действующих веществ вне зависимости от природы происхождения, которое предназначено для производства, изготовления лекарственных препаратов и определяет их эффективность.
- ▶ **Лекарственные препараты** - лекарственные средства в виде лекарственных форм, применяемые для профилактики, диагностики и лечения заболеваний, реабилитации, для сохранения, предотвращения или прерывания беременности.

Основные понятия:

➤ **Лекарственная форма** – удобная для практического применения форма, придаваемая лекарственному средству для получения необходимого эффекта.

Лекарственные формы классифицируются:

По агрегатному состоянию

➤ твердые, мягкие, жидкие, газообразные

По применению

➤ для приема во внутрь, для наружного применения, для местного применения, для инъекционного применения, для ингаляционного применения, для введения в естественные полости

По типу высвобождения

➤ с обычным высвобождением, с модифицированным высвобождением

По сложности состава

➤ Простые (однокомпонентные), поликомпонентные, наборы, терапевтические системы

Основные понятия:

- **Международное непатентованное наименование** лекарственного средства (МНН) - наименование действующего вещества фармацевтической субстанции, рекомендованное Всемирной организацией здравоохранения.
- **Группировочное наименование** - наименование лекарственного препарата, не имеющего международного непатентованного наименования, или комбинации лекарственных препаратов, используемое в целях объединения их в группу под единым наименованием, исходя из одинакового состава действующих веществ
- **Торговое наименование** - наименование лекарственного препарата, присвоенное его разработчиком, держателем или владельцем регистрационного удостоверения. Оно является коммерческой собственностью фармацевтической фирмы, производящей лекарство, эти названия патентуются. Один и тот же препарат, производимый различными фирмами, может иметь множество торговых названий.

Основные понятия:

- **Ингредиент** – составная часть смеси нескольких веществ, вспомогательное корригирующее лекарственное вещество или наполнитель; входит в состав сложной лекарственной композиции.
- **Комбинированные лекарственные средства** – лекарственные средства, которые содержат в одной лекарственной форме больше одного действующего вещества в фиксированных дозировках.
- **Лекарственное растительное сырье** – свежие или высушенные растения либо их части, используемые для производства лекарственных средств.
- **ОТС-препараты** (англ. over-the-counter drugs, OTC drugs; лекарства, лежащие на прилавке) – обозначение лекарственных средств, отпускаемых в аптеках без рецепта врача, безрецептурные препараты.
- **Дозировка** – содержание одного или нескольких действующих веществ в количественном выражении в соответствии с лекарственной формой, или количество высвобождаемого из лекарственной формы действующего вещества за единицу времени.



Пути проникновения ксенобиотика в организм

- Пероральный (пища, вода, прием лекарственного средства)
- Ингаляционный (вдыхаемый воздух, пары летучих соединений, газы, ингаляционное поступление лекарственных средств)
- Через слизистые оболочки глаз, носа, ротовой полости
- Чрезкожный (нелетучие липофильные технические жидкости, органические растворители, лекарственные средства в трансдермальных формах)
- Путем повреждения кожных покровов (яды змей, жалящих насекомых и членистоногих, инъекционное поступление)

ПУТИ ВВЕДЕНИЯ ЛЕКАРСТВЕННЫХ СРЕДСТВ

- ▶ **Энтеральные** пути введения: пероральные, сублингвальный, ректальный, зондовый
- ▶ **Парэнтеральные** пути введения: инъекционные (с повреждением кожных покровов) и неинъекционные
 - ▶ **Инъекционные** пути введения: внутривенный (капельный и болюсный), внутримышечный, подкожный, внутриартериальный, эндолимфатический, внутрикостный, эпидуральный, субдуральный, внутрисуставной, плевральный, внутрибрюшинный, субарахноидальный, внутрисердечный, в пазухи носа
 - ▶ **Неинъекционные** пути введения: ингаляционный, инстилляционный (закапывания и орошения слизистых оболочек глаз, носа, глотки, гортани, уретры), накожный, трансдермальный, в естественные полости (ротовая полость, мочевого пузыря, влагалище), раневые карманы и вскрытые полости (во время полостных операций)

Этапы фармако- или токсикокинетики

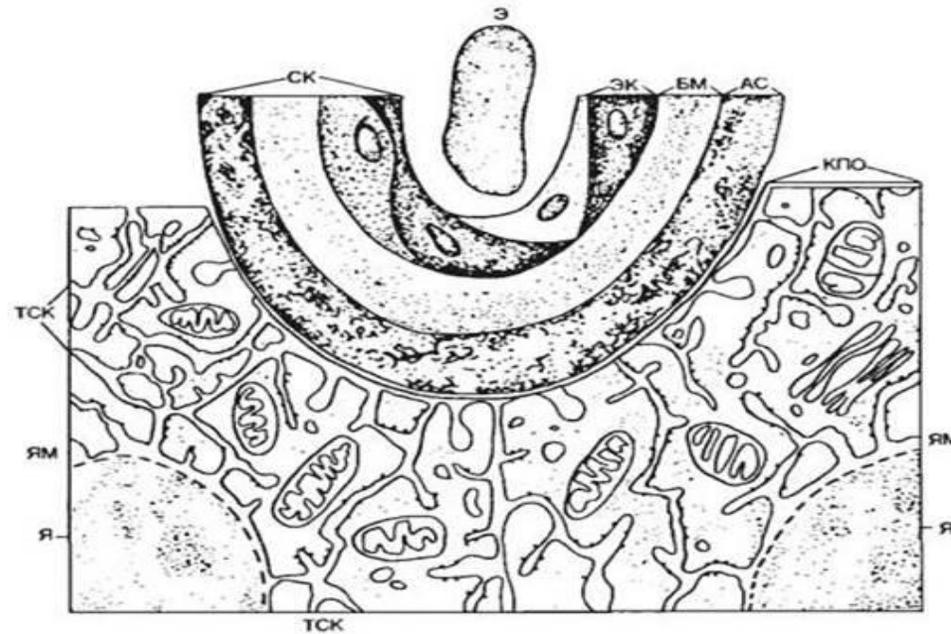
- Резорбция (механизмы проникновения через биологические барьеры, особенности всасывания вещества из места его введения)
- Распределение по организму, формирование тканевых и плазменных депо
- Метаболические превращения (биотрансформация) веществ в организме
- Экскреция (выведение) веществ и их метаболитов из организма

Пути проникновения веществ через гистогематические барьеры

- Гистогематические барьеры – структуры, разделяющие ткань и кровяное русло, и обеспечивающие строго избирательный обмен между ними с целью дополнительной защиты ткани от воздействия циркулирующих в крови химических веществ, и обеспечивающих поступление в орган необходимых для него питательных веществ и иных метаболитов
- Примерами гистогематических барьеров являются гематоэнцефалический, плацентарный, гематоовариальный, гематотестикулярный, гематоофтальмический, аэрогематический, молочных желез и др.
- В состав барьера входят: стенка капилляра, эндотелий, клеточные мембраны, межуточное вещество.

Структура гистогематического барьера

12



Структура гистогематических барьеров (по Я. А. Росину).

СК — стенка капилляра;

ЭК — эндотелий кровеносного капилляра;

БМ — базальная мембрана; АС — аргирофильный слой;

КПО — клетки паренхимы органа;

ТСК — транспортная система клетки (эндоплазматическая сеть);

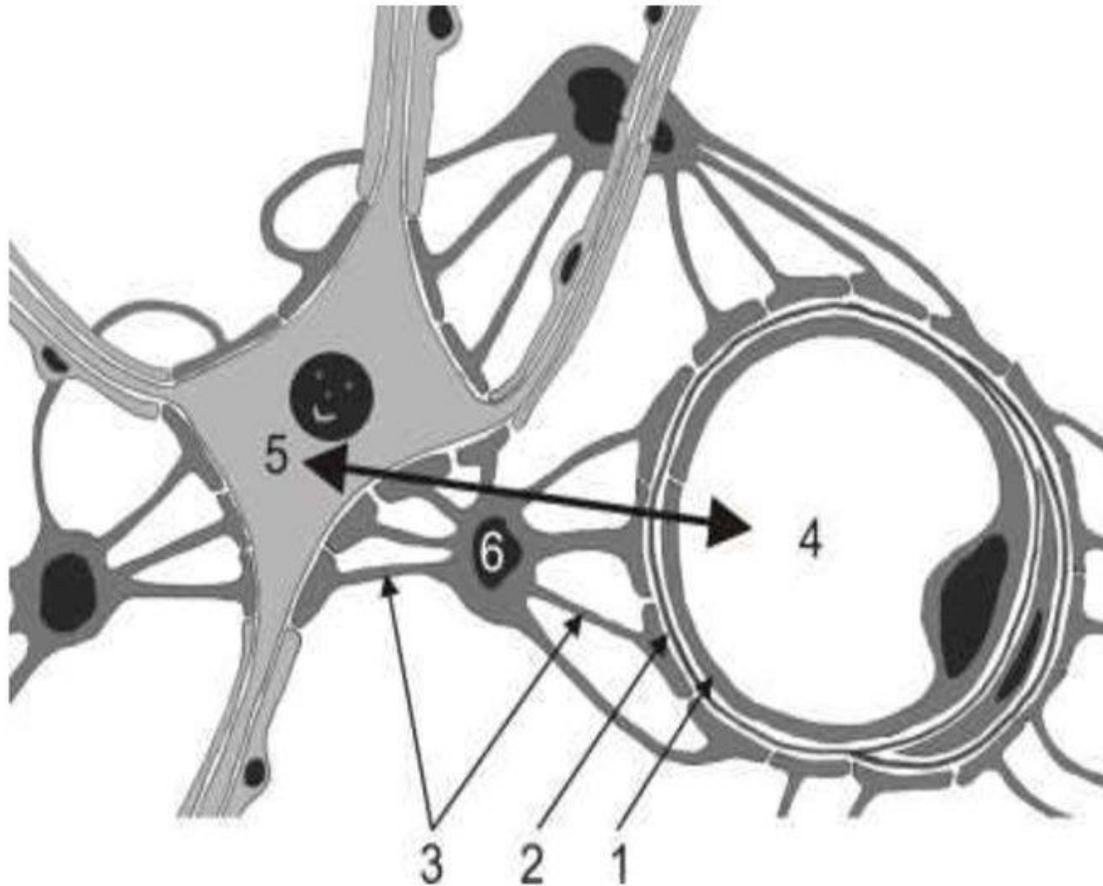
ЯМ — ядерная мембрана; Я — ядро; Э — эритроцит.

*К высокопроницаемым
гистогематическим барьерам
относятся*

*барьеры в печени,
костном мозге,
кишечнике, почках*

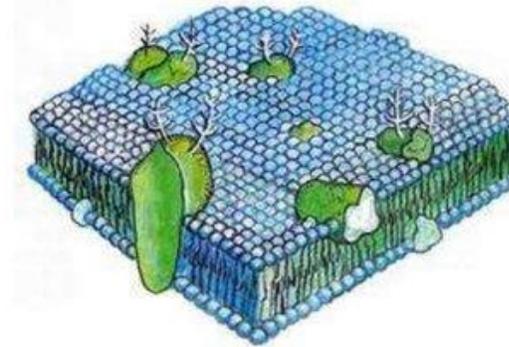
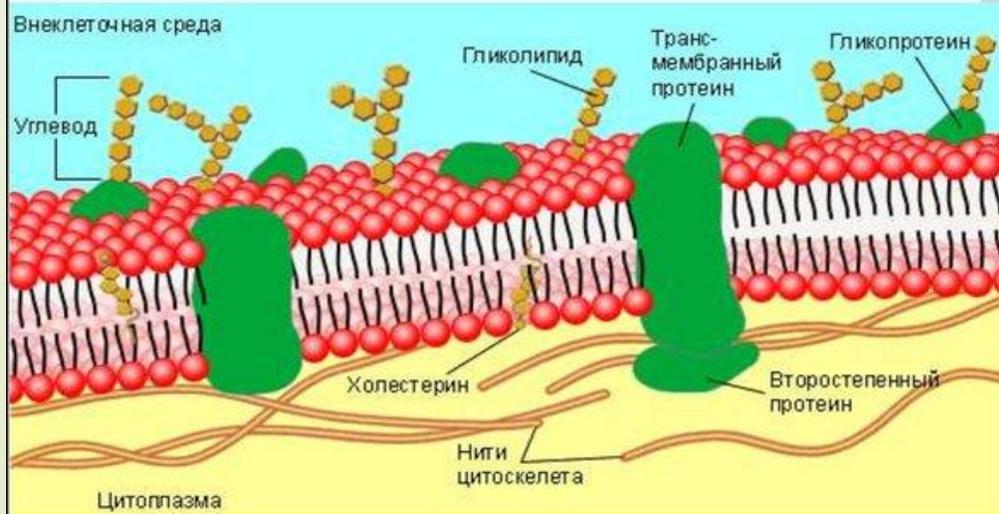
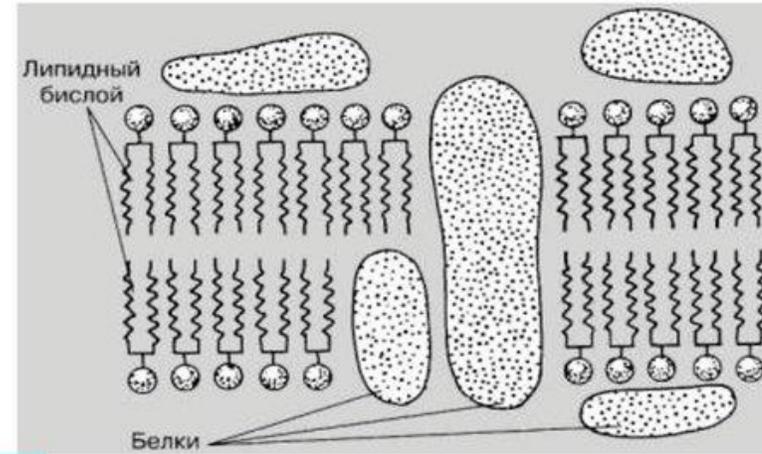
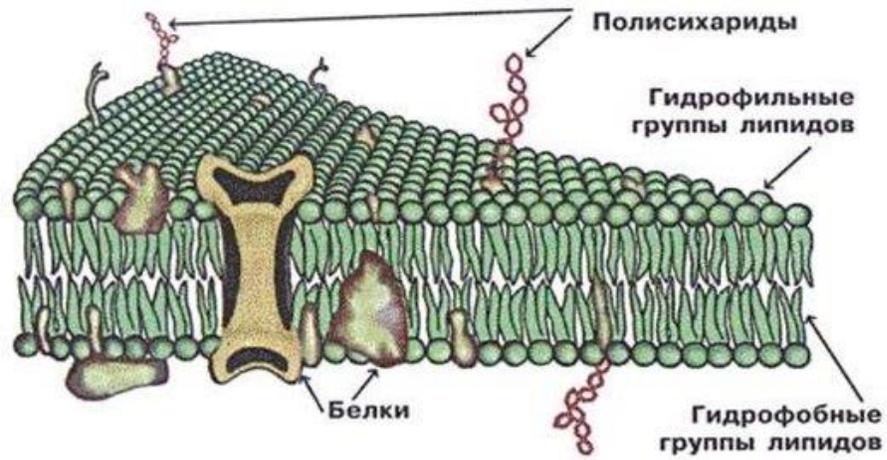


Гематоэнцефалический барьер



- 1 - эндотелий капилляра, между эндотелиальными клетками имеются плотные контакты
- 2 - базальная мембрана капилляра
- 3 - ножки астроцита, обхватывающие и капилляры, и нейроны
- 4 - просвет капилляра
- 5 - нейрон
- 6 - астроцит

Строение клеточной мембраны



Пути проникновения лекарственных веществ через мембраны (барьеры)

- **Диффузионный транспорт.** По этому механизму через клеточные мембраны проникают липидорастворимые неполярные вещества (спирты, бензол, диэтиловый эфир, дихлорэтан, ацетон, фторотан, барбитураты, а также неионизированные молекулы, представляющие собой органические соли ...). Эти вещества в силу липидорастворимости легко растворяются в липидной основе мембран и перемещаются внутрь клетки по градиенту концентрации. Более того, растворяясь в липидах мембран, они могут менять ее свойства, нарушая ее вязкость, текучесть, толщину слоя, нарушая тонкокоординированное взаимодействие плавающих в ней белков. Скорость транспорта зависит от степени растворимости вещества в липидах и градиента концентрации по обе стороны мембраны.

Пути проникновения лекарственных веществ через мембраны (барьеры)

17

- **Фильтрационный транспорт.** В числе белков клеточных мембран встречаются особые белки – порины, формирующие структуру гидрофильных пор, через которые в клетку проникает вода. С током воды также через такие поры могут проникать низкомолекулярные незаряженные водорастворимые соединения типа сахаров. Направление движения и его скорость зависят от плотности расположения пор (отличаются в разных тканях), градиента концентрации веществ и скорости конвекции воды. Скорость конвекции воды зависит от ее температуры.

Пути проникновения лекарственных веществ через мембраны (барьеры)

18

- **Облегченный транспорт.** Осуществляется с помощью специальных белков-переносчиков (пермеазы), избирательно связывающихся с переносимым веществом на внешней стороне мембраны, затем при смене конформации протаскивая его на внутреннюю сторону мембраны, где и происходит освобождение переносчика, после чего он вновь меняет конформацию с переходом в исходное состояние. Такая циклическая работа переносчика осуществляется по направлению градиента концентрации переносимого вещества (при возникновении избытка во внутриклеточной среде происходит обращение транспорта на выкачивание из клетки). Скорость переноса молекул для облегченного транспорта существенно превышает скорость простой диффузии по градиенту концентрации. Путем облегченного транспорта могут переноситься жизненно важные для клетки вещества (глюкоза, аминокислоты, витамины, микроэлементы) и их аналоги.
- Синтез пермеаз регулируется механизмами генетической экспрессии, гормонами

Пути проникновения лекарственных веществ через мембраны (барьеры)

19

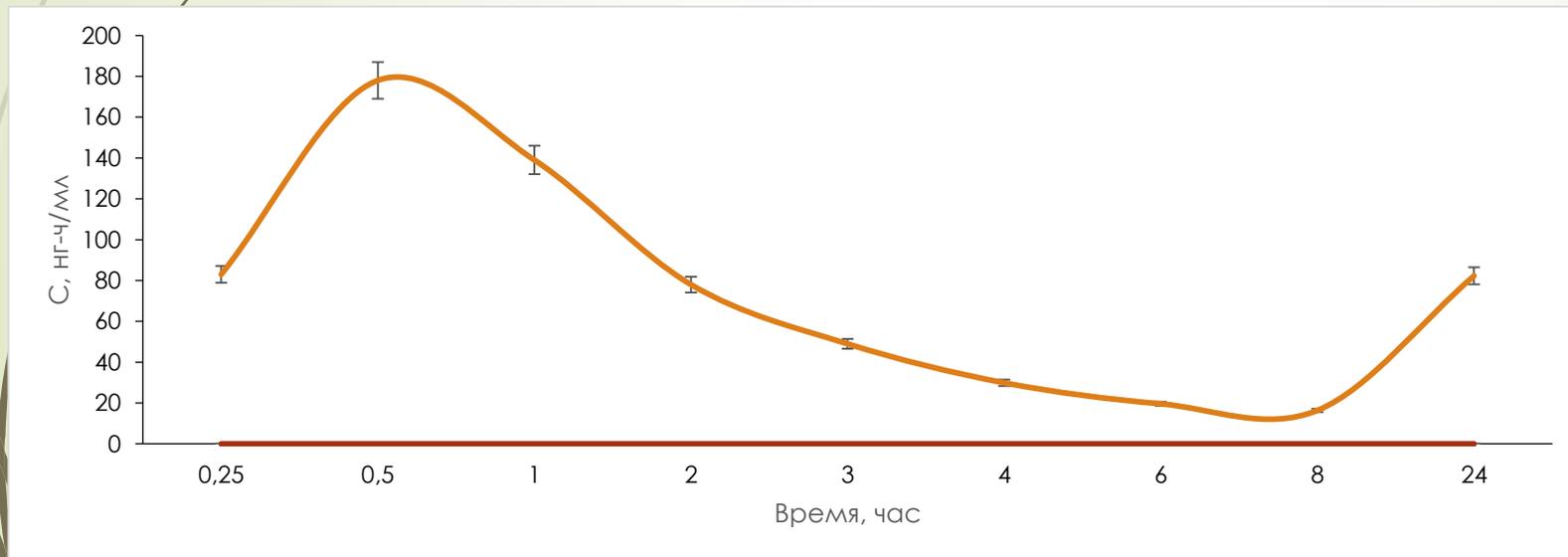
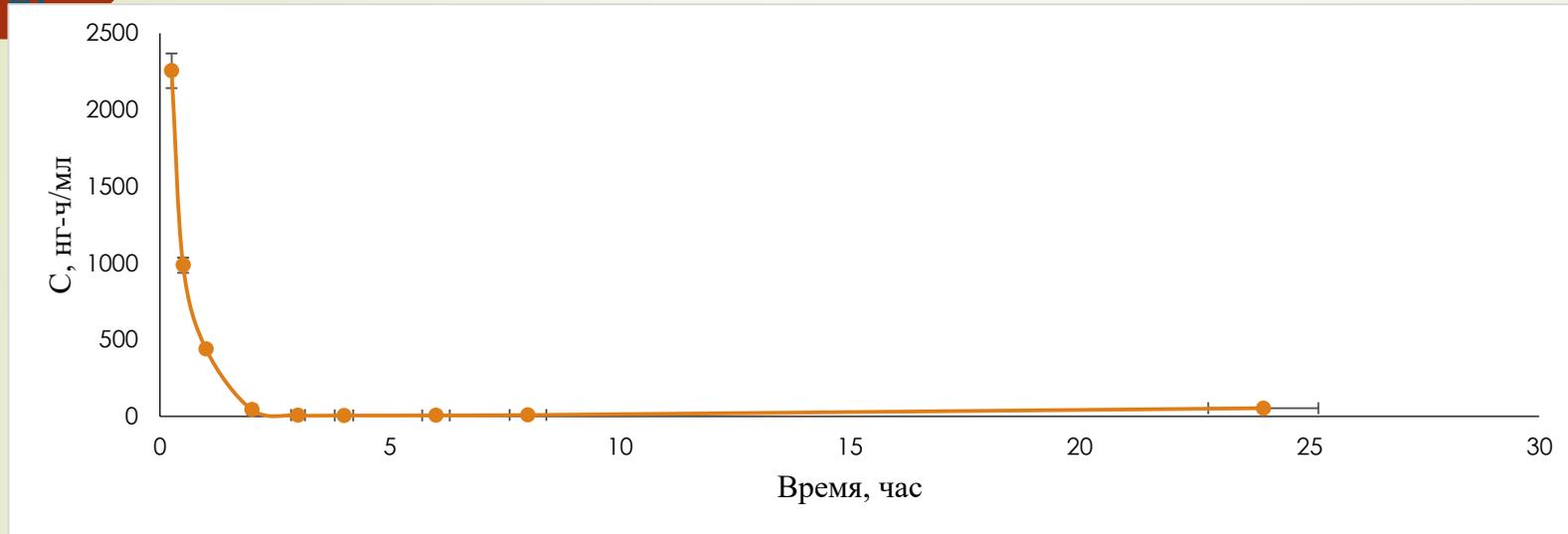
- **Активный транспорт.** Отличается тем, что осуществляется против концентрационного или электрохимического градиента с затратой энергии АТФ. При этом белки-переносчики обладают АТФазной активностью. Таким транспортом внутрь клетки переносятся некоторые аминокислоты, азотистые основания (пурины и пиримидины), их производные и аналоги. Активный транспорт чаще работает не на поступление извне, а на выкачивание из клетки ионов и некоторых сигнальных молекул, действие которых должно быстро прекратиться.
- Скорость транспорта определяется количеством АТФаз, их конформацией, а также наличием доступных источников энергии (АТФ). При гипоксии активность активного транспорта резко снижается.
- Активные центры АТФаз содержат высокореакционные SH-группы (угнетаются тяжелыми металлами, лекарственными средствами, разблокируются донаторами SH-групп)

Пути проникновения лекарственных веществ через мембраны (барьеры)

- **Пиноцитоз.** Суть механизма переноса состоит в том, что переносимое крупномолекулярное вещество контактирует с внешней мембраной и этот участок мембраны прогибается внутрь, края углубления смыкаются, формируя пузырек с транспортируемым веществом. Он отшнуровывается от внешнего слоя фосфолипидов мембраны и переносится к внутреннему слою конвекционным потоком, затем встраивается во внутренний слой фосфолипидов с раскрытием полости пузырька внутрь клетки. Таким способом внутрь клетки способны проникать пептиды, протеины, нуклеиновые кислоты, вирусы, генные конструкции.
- Пиноцитоз, направленный во внеклеточную среду, называется экзоцитозом
- Гликопротеин, в зоне которого формируется пиноцитозный пузырек, может быть заблокирован специфическими к нему антителами, или высокоаффинными лигандами

Фармакокинетическая кривая

21



Зависимость фармакокинетических процессов от дозы

В большинстве случаев для лекарственных средств, как и других ксенобиотиков, скорость процессов всасывания, метаболизма и выведения пропорциональны его количеству (дозе, концентрации). Кинетику таких соединений принято называть кинетикой первого порядка (чем больше доза, тем быстрее всасывание и биотрансформация, скорость выведения не постоянна, но период полувыведения постоянный, за единицу времени выводится одинаковая доля вещества).

Если элиминация препарата не подчиняется кинетике первого порядка и представляет собой линию (кинетика нулевого порядка), то это свидетельствует о наличии фазы насыщения ферментов метаболизма (например, алкоголь, фенитоин, НПВС в высоких дозах) или повреждении органа выведения (почек). При этом за единицу времени выводится одно и то же количество вещества.

Фармакокинетические модели

- Препарат равномерно распределяется по плазме крови и тканям, его фармакокинетика соответствует кинетике первого порядка – однокамерная модель
- Препарат неравномерно распределяется в организме (более быстро – плазма крови и органы с интенсивным кровотоком, более медленно – в других органах (кожа, мышцы, кишечник, жировая клетчатка, эритроциты), из которых медленно повторно попадает в кровь – двухкамерная модель
- Для препарата возможна длительная задержка в какой-либо отдельной ткани (чаще – в костной) – трехкамерная модель

Фаза всасывания

Основные количественные характеристики фазы всасывания лекарственного препарата:

- временные (время от введения препарата до начала роста концентрации на фармакокинетической кривой; продолжительность периода резорбции)
- потоковые (скорость резорбции мг/мин, мг/час, угол наклона восходящей части фармакокинетической кривой)
- биодоступность (полнота резорбции) – как отношение всосавшейся дозы (площадь под графиком на этапе всасывания) к введенной дозе препарата

Всасывание в ЖКТ ксенобиотиков, являющихся солями: желудок (кислая среда)

25

- Соли, образованные **сильным основанием и слабой органической кислотой** (*натрия салицилат, натрия тиопентал, бензилпенициллин-натрий* и т.д.) в кислой среде желудка диссоциирует с образованием неионизированной (незаряженной) кислоты, являются липотропными и **ХОРОШО ВСАСЫВАЮТСЯ**. Замедлить всасывание можно при снижении кислотности желудочного содержимого (антациды, сода, молоко, ингибиторы секреции соляной кислоты), а ускорить – повышая кислотность среды (цитрамон – лимонная кислота). Оптимальный прием для лекарств – после еды.
- Соли, образованные **слабым основанием и сильной кислотой** (*атропина сульфат, оксипиримидина сукцинат, бензимидазола гидробромид, железа ацетат* и др.) в кислой среде желудка ионизированы, имеют заряд и **НЕ ВСАСЫВАЮТСЯ**
- Соли, образованные **сильным основанием и сильной кислотой** (*натрия хлорид, магния сульфат, гентамицина сульфат* и т.д.) всегда ионизированы и в желудке **НЕ ВСАСЫВАЮТСЯ**.

Всасывание в ЖКТ ксенобиотиков, являющихся солями: двенадцатиперстная кишка (щелочная среда)

26

- Соли, образованные **сильным основанием и слабой органической кислотой** (натрия салицилат, натрия тиопентал, бензилпенициллин-натрий и т.д.) в слабощелочной среде среде кишечника диссоциирует с образованием ионизированной кислоты, не являются липотропными и **НЕ ВСАСЫВАЮТСЯ**.
- Соли, образованные **слабым основанием и сильной кислотой** (оксипиримидина сукцинат, бензимидазола гидробромид, железа ацетат и др.) в слабощелочной среде кишечника диссоциируют с образованием не ионизированного основания, не имеющего заряд, липотропного, и **ХОРОШО ВСАСЫВАЮТСЯ**. Оптимальный прием – за 30-40 мин до еды, запивать щелочными минеральными водами. В крови (pH=7.4) они частично ионизированы, неионизированная фракция легко проникает в ткани.
- Соли, образованные **сильным основанием и сильной кислотой** (натрия хлорид, магния сульфат, гентамицина сульфат и т.д.) всегда ионизированы и в кишечнике **НЕ ВСАСЫВАЮТСЯ**.

Особенности всасывания лекарственных средств при сублингвальном и ректальном путях введения

- ▶ При **сублингвальном** (транsbуккальном) пути введения всасывания возможно только для низкомолекулярных соединений с высоким уровнем липотропности. Препарат не должен обладать негативными органолептическими свойствами (вкус, запах), не оказывать раздражающее действие на слизистых. Всасывание идет в венозную и лимфатические сети полости рта, в системный кровоток препарат попадает минуя печень, не разрушаясь в ней при первом прохождении (феномен пресистемной элиминации)
- ▶ При **ректальном** пути введения всасывание возможно для низкомолекулярных неионизированных соединений, а также гидрофильных неионизированных крупномолекулярных соединений (через межклеточные поры). Могут всасываться аминокислоты, пептиды. Всасывание осуществляется в бассейн геморроидальных вен, из которых верхняя связана сетью анастомозов с сосудами печени. Поэтому при ректальном пути введения препарат НЕ ДОЛЖЕН вводиться глубоко.

Особенности инъекционного пути введения

- ▶ При **внутривенном** пути введения препарат практически сразу и полностью поступает в кровь. Скорость резорбции препарата определяется скоростью внутривенного введения (особенно важно – при внутривенном капельном пути введения).
- ▶ При **внутримышечном** пути введения резорбция начинается в пределах 5 – 15 минут в зависимости от места введения, и продолжается примерно час при использовании водных растворов, 2-3 часа – масляных, 6 и более часов – при использовании суспензий. Скорость резорбции зависит от интенсивности кровотока в мышцах, и может быть повышена при локальном нагреве (грелка) или снижена при охлаждении (лед) места введения.
- ▶ При **подкожном** пути введения резорбция начинается в пределах 20 – 30 минут и продолжается на протяжении 3 – 12 часов. Скорость резорбции зависит от степени рыхлости подкожной клетчатки и практически не регулируется.

Особенности других парэнтеральных путей введения

- При **ингаляционном** пути введения скорость резорбции зависит от создаваемого парциального давления вдыхаемого газа и продолжается весь период его вдыхания. Этот путь введения, как и внутривенный капельный путь введения, обеспечивает максимально высокий уровень управляемости концентрацией лекарственного вещества в крови.
- При **трансдермальном** пути введения резорбция начинается спустя 15 минут после контакта лекарства с кожей и продолжается весь период контакта с кожей (до 3 суток) + 20-30 минут после его прекращения (вымывание из слоев кожи).
- При **интраназальном** пути введения возможно всасывание низкомолекулярных неполярных соединений и низкомолекулярных пептидов. При этом всасывание осуществляется преимущественно через оболочки обонятельного нерва, препараты быстро оказываются в ликворе, их проникновение не зависит от состояния ГЭБ.

Фаза распределения

- При внутривенном струйном введении распределение препарата по организму происходит в 2 этапа: а) распределение в органы максимальной васкуляризации (сердце, мозг, легкие, почки), которые принимают на себя первый фармакологический (и токсический) удар; б) в течение последующих 6 – 10 минут происходит перераспределение лекарств по всей водной фазе организма, включая органы с замедленным кровотоком (скелетные мышцы, кишечник, подкожная клетчатка, печень и др.). Концентрация препаратов в тканях выравнивается.
- При других путях введения (подкожном, внутримышечном, внутрь) первый этап практически не выражен, так как резорбция и распределение препарата идет практически параллельно.

Фаза распределения

31

- Вещества с высокой липофильностью поглощаются жировой тканью, создавая в ней депо препарата, которое отдает препарат обратно в кровоток по мере снижения его концентрации в плазме крови. Например, 70% введенного тиопентала оказывается в жировом депо и медленно возвращается в кровь, обуславливая постнаркозную депрессию.
- При попадании в кровоток основная масса лекарственных средств связывается с белками плазмы (альбумины) и эритроцитами. Связанные с белками фракции препарата не проникают в ткани и лишены фармакологического действия. В результате увеличения доли несвязанного с белками препарата (вытеснение другим препаратом) его активность возрастает вплоть до развития токсического действия. Причем чем выше степень связи с белками плазмы, тем более значимым это может быть. Например, диазепам, фуросемид, варфарин на 99% связываются с белками плазмы. Свободная фракция составляет 1%. При снижении доли связанного препарата всего на 1% свободная фракция составит 2% от введенной дозы, что эквивалентно повышению дозы препарата в 2 раза.

Фаза распределения

32

- Свободная фракция препарата из сосудистого русла и распределяется по всей водной фазе организма. Общий объем водной фазы велик и составляет примерно 70% массы тела (уменьшается при ожирении и в старческом возрасте). Он включает 3 сектора – внутрисосудистый (5%), межклеточный (15%) и внутриклеточный (50% от массы тела).
- Количественной характеристикой распределения лекарства по организму является объем распределения (условный объем, в котором должна быть равномерно распределена введенная доза препарата, чтобы получилась определяемая его концентрация в крови). Если препарат полностью удерживается в сосудистом русле, то его объем распределения минимален и равен 0,04 л/кг (или 2,8 л/70 кг массы). Чем выше объем распределения, тем не равномернее распределение препарата по тканям. Для многих препаратов объем распределения превышает физически возможный (более объема тела), что означает преимущественное содержание препарата в тканях, а не в крови. Например, сердечный гликозид дигоксин имеет объем распределения 440 л/70 кг.

Фаза распределения

33

- Для препаратов с высоким уровнем тканевого распределения возможно формирование тканевого депо не только в жировой ткани. Гентамицин может определяться в эндолимфе внутреннего уха до 3 месяцев после завершения приема препарата, а в корковой зоне почек – несколько недель, что обеспечивает риск развития ото- и нефротоксичности препарата.
- В ряде случаев такие тканевые резервы препарата связаны с изменениями pH в тканях, в силу чего молекула препарата может стать более ионизированной и хуже проходить гистогематический барьер. Так, грудное молоко, секрет простаты имеют pH в диапазоне 6,4 – 7,4, следовательно, в них будут накапливаться органические основания. Моча при воспалительных заболеваниях имеет pH близкий к 5, а влагалищный секрет, слизь гайморовых пазух при воспалении – pH в диапазоне 3,4 – 4,2, что способствует накоплению в них некоторых антибиотиков – органических оснований (олеандомицина фосфат, доксициклина гидрохлорид). Такие препараты как азитромицин, левофлоксацин избирательно захватываются макрофагами (что обеспечивает их более высокую концентрацию в тканях при воспалении бронхов, плевры, брюшины, воздухоносных пазух).

Биотрансформация ксенобиотиков

34

- Стратегическое значение биотрансформации состоит в переводе чужеродного и потенциально опасного для организма вещества в достаточно водорастворимое, чтобы быстрее его вывести с мочой, желчью, потом. Эта цель достигается переводом молекулы в более полярные, более ионизированные, менее липофильные, хуже связывающиеся с белками плазмы и тканей, хуже проникающие через биологические барьеры, не реабсорбирующиеся в почках и кишечнике. Процесс осуществляется ферментативным путем, для чего используются метаболические системы, сложившиеся в организме для обезвреживания ксенобиотиков – чужеродных для организма веществ, не относящихся к категории полезных компонентов пищи.
- На субклеточном уровне эти ферменты могут находиться в эндоплазматическом ретикулуме, митохондриях, цитозоле, лизосомах и даже в ядре клетки или на плазматической мембране. Биотрансформация лекарств почти исключительно (на 90 – 95%) осуществляется в микросомальном аппарате эпителиальных клеток печени.

Биотрансформация ксенобиотиков

35

1 фаза биотрансформации – химическая модификация (окисление, восстановление, гидролиз). Происходит за счёт присоединения или освобождения функциональных групп: гидроксильных (-OH), сульфгидрильных (-SH) или аминогрупп (-NH₂) в результате чего ксенобиотик становится более гидрофильным. Основной вклад в обмен ксенобиотиков вносит эндоплазматическая сеть. Поскольку фракцию, полученную при дифференциальном центрифугировании клеточных гомогенатов и богатую эндоплазматической сетью, называют «микросомами», часто говорят о микросомальном и немикросомальных путях метаболизма. Вне микросом обмен может проходить в лизосомах, пероксисомах, митохондриях, цитозоле.

- **Микросомальное окисление** — совокупность реакций I фазы биотрансформации ксенобиотиков и эндогенных соединений, катализирующихся ферментными системами мембран эндоплазматического ретикулума гепатоцитов при участии цитохрома P₄₅₀
- Микросомальные ферменты катализируют реакции С-гидроксилирования, N-гидроксилирования, O-, N-, S-дезалкилирования, окислительного дезаминирования, сульфоокисления и эпоксидирования.

Основные реакции биотрансформации

36

лекарственных веществ: окисление

- Окисляющие ферменты (оксидазы) чаще атакуют боковые цепочки молекул. Активность оксидаз требует присутствия как восстанавливающего агента (НАДФ-Н), так и молекулярного кислорода.
- Существует два принципиальных типа окисления субстратов в печени – с участием и без участия специфического акцептора электронов – цитохрома Р450, который содержит железосодержащий гемопорфириновый комплекс. Кофакторами в этой реакции окисления выступают витамины В2, В6. Скорость протекания реакции микросомального окисления лимитирует донор электронов НАДФ-Н, образующийся в основном энергетическом каскаде окисления в митохондриях и при окислении фруктозы.
- Основная масса лекарственных средств окисляется в реакциях микросомального окисления с участием цитохрома Р450 (пропранолол, фенобарбитал, фенилбутазон, варфарин, этинилэстрадиол, ибупрофен, дигитоксин, морфин, кофеин, кодеин, парацетамол, никотин, циметидин, тиоридазин, хлорпромазин, диазепам, тиопентал и др.)
- По цитохром-Р450 независимому пути могут окисляться такие лекарственные препараты, как amitриптилин, дезипрамин, тиамазол, пропильтиоурацил, адреналин, эфедрин, этиловый спирт.

Основные реакции биотрансформации лекарственных веществ: окисление

37

- ▶ Синтез ферментов биотрансформации ксенобиотиков часто индуцируется самими ксенобиотиками, что обеспечивает положительную обратную связь в системе регуляции. Так, например, ген *CYP 1A1* кодирует фермент CYP1A1, катализирующий окисление многих ксенобиотиков, включая ароматические углеводы. Рецептор ароматических углеводородов (AhR) находится в цитоплазме, в комплексе с HSP90 и AIP. При связывании с рецептора с ароматическим углеводородом происходит диссоциация AhR от HSP90 и AIP, после чего он связывается со своим ядерным переносчиком (Arnt), происходит проникновение в ядро и связывание гетеродимера AhR/Arnt с диоксин-регулируемым энхансером (DRE), что вызывает активацию транскрипции *CYP 1A1*. По подобному механизму происходит индукция целого ряда генов: *CYP1A2*, *CYP1B1* и др.

Метаболическая трансформация ксенобиотиков

38

- ▶ Индивидуальная скорость биотрансформации одного и того же ксенобиотика у разных людей может варьировать в 6 и более раз. Это зависит как от состояния печени (при раке печени, гепатитах и циррозе печени резко снижается), так как и от состояния кровообращения (при сердечной недостаточности снижается кровоток через печень), активности щитовидной железы (при гиперфункции биотрансформация лекарств усиливается, при гипотиреозе – замедляется) и обеспеченности организма витаминами и активными метаболитами для конъюгации. Кроме того, на скорость биотрансформации влияют генетические факторы, определяющие количество и активность ферментов микросомального окисления (в связи с этим ведется поиск генных маркеров биотрансформации).
- ▶ Зависит от пищевых продуктов, употребляемых людьми (брокколи, кейл, микрозелень редиса, дайкона содержит сульфорафан, угнетающий активность ферментов биотрансформации ароматических углеводов и стероидов; грейпфрутовый сок индуцирует синтез многих ферментов микросомального окисления, что ведет к ускоренному разрушению лекарств)

Фармакогенетика и биотрансформация: популяционная фармакология

Изофермент	Генотип биотрансформации	Основные препараты	Этнические группы на территории России			
			русские	татары	калмыки	чечены
CYP1A2	быстрый	Стероидные гормоны, контрацептивы, кофеин, антидиабетические, проканцерогены	36	50	51	42
	медленный		64	50	49	58
CYP2C19	быстрый	Омепразол и его аналоги	72	80	62	82
	медленный		23	20	38	18
CYP2D6	быстрый	Метопролол, флекаинид, антидепрессанты, галоперидол, симвастатин, трамадол, кодеин	78	68	88	66
	медленный		22	32	12	34

Фармакогенетика и биотрансформация: персонафицированная фармакология

- Фармакогенетические тесты на аллели быстрого и медленного метаболизма варфарина (противосвертывающее средство), барбитуратов и производных вальпроевой кислоты (противоэпилептического средства), антидепрессантов, нейролептиков, противоаритмических, противотуберкулезных, противодиабетических средств, цитостатиков и др.
- Фармакогенетические тесты на аллели транспортеров анионов (феномен полирезистентности к цитостатикам, антибиотикам, противовирусным средствам и др.)

Взаимодействие лекарственных средств на этапе биотрансформации

- **Индукция биотрансформации** – зиксорин, барбитураты, кордиамин, гризеофульвин, фенилбутазон, фенитоин, рифампин, карнитин
- **Ингибирование биотрансформации** - циметидин, хлорамфеникол, эритромицин, аллопуринол, изониазид, кетоконазол, нортриптилин, оральные контрацептивы

Другие реакции биотрансформации лекарственных веществ

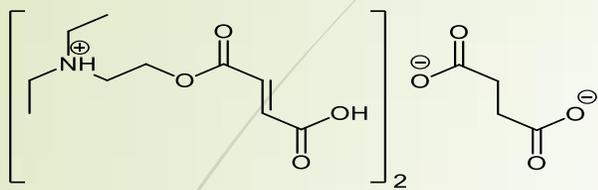
- Восстановление – сравнительно редкий путь биотрансформации лекарств, характерный для препаратов стероидной природы и некоторых нитросоединений, осуществляется с участием ферментов редуктаз. Таким путем осуществляется биотрансформация хлорамфеникола, клоразепама, налоксона.
- Гидролиз – путь инактивации эфирных и амидных соединений, идущих с участием ферментов эстераз и амидаз. Таким путем происходит биотрансформация новокаина, дитилина, аспирина, клофибрата, лидокаина и индометацина.

Фаза 2 процесса биотрансформации

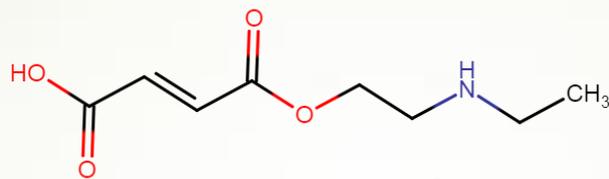
43

- **Конъюгация** – реакция биотрансформации, связанная с присоединением предварительно активированного (имеется макроэргическая связь от АТФ) гидрофильного метаболита. Конъюгация осуществляется при участии переносящих ферментов – трансфераз. Основными гидрофильными молекулами, с которыми осуществляется конъюгация, являются *УДФ-глюкуроновая кислота* (морфин, парацетамол, диазепам, сульфатазол, дигоксин), *ацетил-коэнзим А* (сульфонамиды, изониазид, клоназепам, мескалин), *глутатион* (этакриновая кислота, бромбензол), *S-аденозилметионин* (дофамин, адреналин, гистамин), *фосфоаденозил-глицин* (эстрон, гидроксикумарин, метилдофа).
- **Ацетилирование** - ключевой фермент – N-ацетилтрансфераза. У человека известно 5 изоформ фермента, из которых NAT1 и NAT2 участвуют в метаболизме ксенобиотиков, в т.ч. канцерогенных ариламинов, NAT3 участвует в синтезе меланотонина из серотонина, а также биотрансформации смол табачного дыма, NAT4 – регулирует активность адгезии, в том числе – метастазирования опухолевых клеток, функция NAT5 у человека пока не идентифицирована

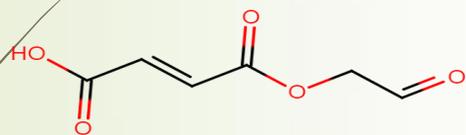
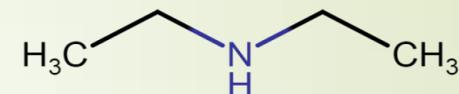
Компьютерное моделирование возможного метаболизма (программы Metabolizer ChemAxon, «PALLAS 3.00»)



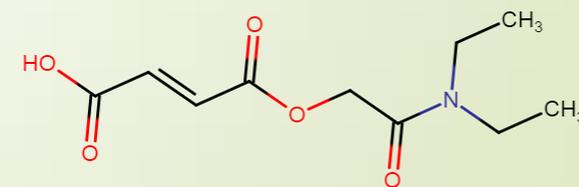
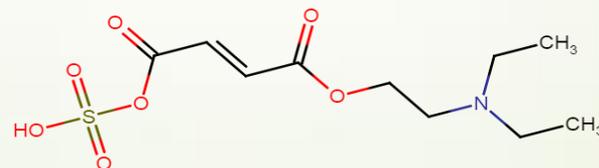
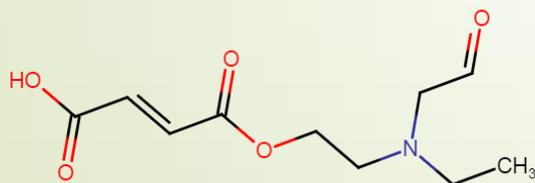
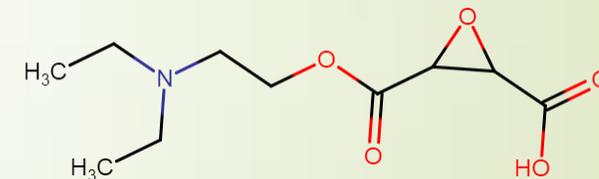
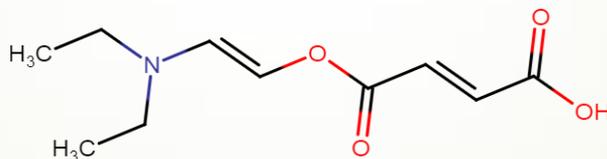
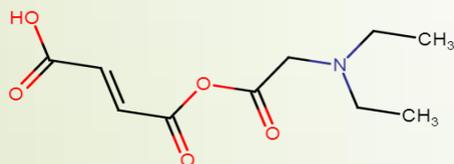
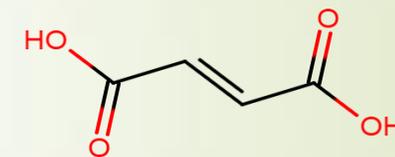
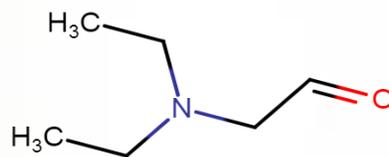
Исходное соединение



*1



*2

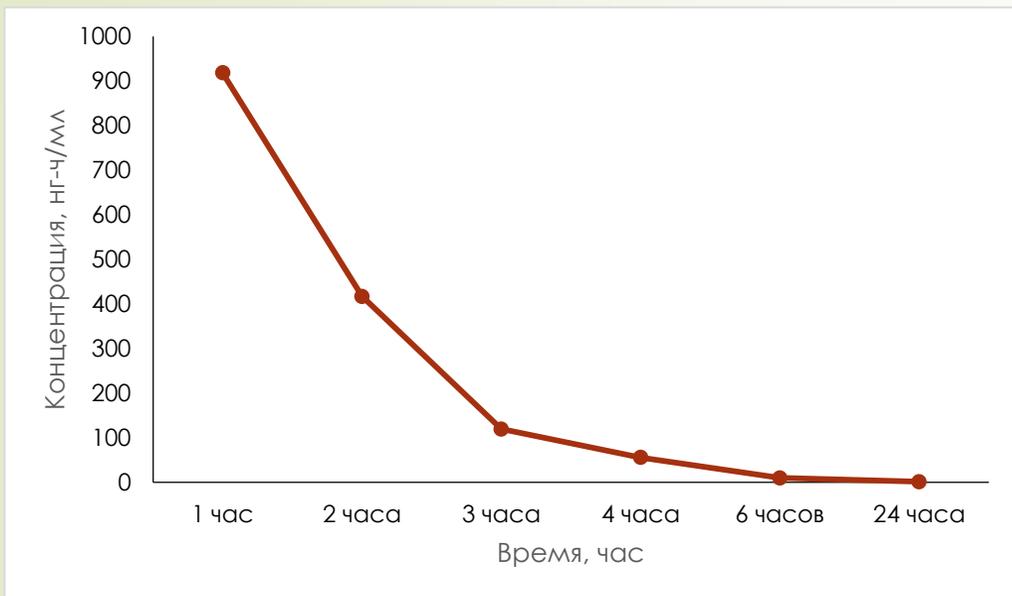


Роль изучения биотрансформации лекарственных средств в развитии фармакологии

- **Изучение путей метаболизма, направленных на исключение образования токсичных метаболитов** (фенацетин заменен на парацетамол)
- **Поиск конечных активных метаболитов** (оксазепам – конечный метаболит с более короткой длительностью, без следового эффекта заторможенности)
- **Пролекарства** – исходно мало активное (и безопасное) соединение, которое при биотрансформации превращается в активное соединение (ванцикловир, пивампициллин, эналаприл, симвастатин, фторурацил и др.)

Выведение лекарственных веществ

46



Выведение препарата с мочой

Выведение лекарственных веществ

47

- Пути выведения лекарственных веществ и их метаболитов: через кишечник с калом, через почки с мочой, через легкие с выдыхаемым воздухом, через кожу с секретом потовых и сальных желез. Основным органом выведения являются почки, в которых реализуется три специфических механизма: клубочковая фильтрация, секреция в начальных отделах почечных канальцев, реабсорбция в дистальных отделах почечных канальцев.
- Процесс освобождения организма от лекарственного вещества путем биотрансформации и выведения называется элиминацией. Количественной характеристикой элиминации обычно является величина $T_{0,5}$ – период полувыведения – время, за которое концентрация его в крови по сравнению с фазой равновесного распределения сократится в 2 раза. Этот показатель позволяет ориентировочно судить о границах сохранения терапевтической концентрации препарата в крови и рассчитывать безопасный, не сопровождающийся накоплением ритм приема (для большинства лекарств накопление препарата не происходит, если интервал между приемами в 1,5 раза превышает $T_{0,5}$).

Выведение лекарственных веществ с мочой

48

- ➔ Секреция лекарственных веществ осуществляется в проксимальных канальцах, имеющих два отдельных групповых механизма активного транспорта – один для органических кислот, второй – для органических оснований. Секреция осуществляется специальным транспортным механизмом в клетках почечного эпителия и осуществляется с затратой энергии, при этом близкие по полярности молекулы могут конкурировать друг с другом за общий групповой переносчик. Так как секреция осуществляется активным транспортом, то в этой зоне возникает локальный минимум концентрации свободного вещества в плазме, что ведет к частичному высвобождению препарата из его плазменного депо.
- ➔ Процесс реабсорбции лекарств в дистальных канальцах осуществляется по градиенту концентрации профильтрованного в первичную мочу липофильного лекарственного вещества (или его неионизированной фракция). Степень реабсорбции зависит от pH мочи (определяет объем неионизированной фракции). В **кислой** моче лекарства – слабые кислоты (барбитураты, сульфаниламиды, бензодиазепины, многие антибиотики) переходят в неионизированную липидорастворимую форму и **реабсорбируются** обратно в кровь (почечный круговорот лекарств). Слабые основания (алкалоиды – морфин, атропин, хинин, тетрациклин) претерпевают дополнительную ионизацию и их **выведение** с кислой мочой усиливается.

Выведение лекарственных веществ с мочой

49

Возможность корректировать скорость выведения лекарств путем изменения рН мочи, что важно с точки зрения борьбы с передозировками лекарств и при отравлениях. Искусственно подщелачивая мочу приемом натрия гидрокарбоната удастся резко (в 5 – 10 раз) увеличить скорость выведения лекарств – слабых кислот. Для ускорения выведения алкалоидов необходимо дополнительно подкислить мочу, что обеспечивается приемом хлорида аммония или фосфатов.

- ▶ Процесс реабсорбции воды и растворенных в ней гидрофильных комплексов резко тормозится при применении мочегонных препаратов, что также используется в борьбе с отравлениями и передозировками лекарств.
- ▶ У больных с почечной недостаточностью выведение лекарств и их метаболитов резко страдает, что может привести при повторных приемах препарата к его накоплению и возможной передозировке. У таких больных обязательно используется особый режим дозирования (более низкие дозы, увеличенный интервал времени между приемами). При наличии альтернатив, предпочтительнее использовать препараты с преимущественно кишечным путем выведения (практически не зависит от степени почечной недостаточности)

Другие пути выведение лекарственных веществ

50

Выведение лекарств через кишечник обычно не имеет практического значения. Таким путем обычно выводятся препараты, плохо всасывающиеся в желудочно-кишечном тракте, и используемые ради их внутрикишечного действия – угнетения патогенной микрофлоры кишечника.

- ▶ Реальное значение имеет способность печени секретировать в составе желчи многие лекарства и их метаболиты, но слабые основания при этом реабсорбируются в тонком кишечнике, слабые кислоты всасываются менее активно, но общая протяженность кишечника позволяет и им реабсорбироваться в значительных количествах. Если вторичное всасывание веществ в кишечнике задержать (энтеросорбенты, солевые слабительные), то **энтеральное выведение лекарств** может существенно возрасти, что также используется в борьбе с отравлениями и передозировками.
- ▶ Выведение через легкие характерно для лекарств, представляющих собой газы или летучие жидкости. Скорость такого выведения пропорциональна объему легочной вентиляции, поэтому при необходимости его усиления больного переводят на искусственное дыхание и форсируют его объем.

Выведение лекарственных веществ

51

- Процесс освобождения организма от лекарственного вещества путем биотрансформации и выведения называется **элиминацией**. Количественной характеристикой элиминации обычно является величина $T_{0,5}$ – период полувыведения – время, за которое концентрация его в крови по сравнению с фазой равновесного распределения сократится в 2 раза. Позволяет ориентировочно судить о границах сохранения терапевтической концентрации препарата в крови и рассчитывать не сопровождающийся накоплением ритм приема (интервал между приемами в 1,5 раза и более превышает $T_{0,5}$).
- Наиболее точной характеристикой элиминации является **общий плазменный клиренс** – условный объем плазмы крови, который полностью очищается от лекарственного вещества за единицу времени (мл/мин, л/час). Для практических целей клиренс должен быть сопоставлен с объемом распределения препарата, что позволяет рассчитывать терапевтическую концентрацию, поддерживающую дозу, ритм введения лекарств.

Выведение лекарственных веществ

52

- Аспирин имеет объем распределения 11 л/70 кг, а его клиренс – 39 л/час. Следовательно, организм полностью очистится от внутривенно введенного аспирина за 0,28 часа или 17 минут, период полувыведения аспирина составит 12 минут.
- Для морфина объем распределения равен 230 л/70 кг, клиренс – 60 л/час, время полного очищения организма от морфина произойдет за 230 минут, период полувыведения морфина – 114 минут.
- Для дигитоксина объем распределения равен 38 л/70 кг, клиренс – 0,234 л/час, время полного очищения организма от дигитоксина составит 162 часа (более 6,5 суток), а его период полувыведения – 6,7 часа.

Схема расчета поддерживающих курсовых доз препаратов

53

Препарат ранитидин. Его эффективная концентрация равна 100 нг/мл (100 мкг/л). Объем распределения препарата – 91 л/70 кг. Для создания такой концентрации в плазме крови человека массой 70 кг необходимо внутривенно ввести $100 \text{ мкг/л} \cdot 91 \text{ л} = 9100 \text{ мкг} = 9,1 \text{ мг}$. Для перорального приема (биодоступность 52%) эквивалентная доза будет равна 17,5 мг.

Для поддержания концентрации препарата скорость его поступления должна быть равна скорости его элиминации = клиренс * целевая концентрация. Клиренс ранитидина 43,8 л/час. Должная скорость поступления ранитидина $43,8 \text{ л/час} \cdot 100 \text{ мкг/л} = 4380 \text{ мкг/час}$ или 4,38 мг/час. Препарат выпускается в таблетках по 150 и 300 мг. При дозе таблетки 150 мг и биодоступности при пероральном приеме 52% такая таблетка сможет поддерживать стабильный целевой уровень концентрации на протяжении $150 \text{ мг} \cdot 0,52 / 4,38 \text{ мг/час} = 17,8 \text{ час}$, при массе тела 80 кг – 15,6 час, при массе тела 90 кг – 13,8 час (при дозе 300 мг – 35, 31 и 27 часов соответственно). Следовательно, оптимальная схема поддержания целевой концентрации препарата – по 1 таблетке 150 мг каждые 12 часов, или по 300 мг – 1 раз в сутки.