

1.1. Клінічна фармакокінетика

Клінічна фармакокінетика вивчає, «як організм впливає на лікарський засіб». Знання клінічної фармакокінетики лікарських засобів критично важливі для ефективної та безпечної фармакотерапії.

Шляхи введення лікарських засобів

Ентеральний шлях (*per os*) передбачає пероральне введення лікарських засобів, тобто через травний канал.

Перевагою перорального способу введення препаратів є те, що він найбільш зручний і прийнятний, оскільки не потрібно забезпечувати стерильність під час введення. Лікарський засіб поступово потрапляє в кровоносну систему, що дає змогу уникнути швидкого зростання його концентрації в крові та зменшує ризик побічних ефектів. Такий спосіб введення використовується як для місцевої, так і для системної дії лікарських засобів.

Недоліки перорального способу введення лікарських засобів: вартість швидкості всмоктування, подразнення слизової оболонки, значний метаболізм у печінці (ефект першого проходження), який може відбуватись до того, як лікарський засіб досягне місця дії, непридатність у надзвичайних ситуаціях (переважно з огляду на затримку початку дії), не підходить для пацієнтів у непритомному стані або з низькою прихильністю до лікування, обмеження щодо лікарських засобів, які руйнуються ферментами травного каналу (інсулін, гормони гіпофіза) або кислотністю шлунка (бензилпеніцилін).

Переваги сублінгвального шляху введення лікарських засобів: швидкість всмоктування та ефекту, наприклад, при застосуванні

тригліцерату гліцерилу при стенокардії ефект можна припинити, виплюнувши препарат. **Недоліками** цього шляху введення є подразнення слизової оболонки ротової порожнини, надмірне слиновиділення та незручність при частому використанні.

Ректальний шлях введення лікарських засобів має свої **переваги**: лікарські засоби, які можуть спричинити подразнення шлунка, вводяться у вигляді свічок (наприклад індометацин); підходить у випадку блювання, пошкодження чи хвороби ротової порожнини та стравоходу або коли пацієнт не може ковтати; застосовується для місцевого ефекту (наприклад, при проктиті або коліті та для евакуації з кишок). **Недоліками** ректального шляху введення лікарських засобів є ризик місцевого запалення та психологічний дискомфорт пацієнта.

Парентеральний шлях передбачає внутрішньовенні, внутрішньом'язові, підшкірні, внутрішньошкірні, внутрішньоартеріальні, внутрішньосуглобові, внутрішньочеревні, внутрішньосерцеві, інтра-текальні ін'єкції та введення препарату в кістковий мозок. Він має такі **переваги**: лікарський засіб швидше досягає місця дії, що важливо в екстрених випадках, особливо коли пацієнт у непритомному стані; лікарський засіб легше дозувати; підходить для лікарських засобів, які не всмоктуються із травного каналу або мають подразнювальну дію. **Недоліками** є необхідність забезпечення стерильності, більший ризик побічних ефектів і подразнення в місці ін'єкції.

Перевага інгаляційного шляху: лікарські засоби у вигляді газів або аерозолів можна швидко вводити або виводити. Його **недоліки**: для введення лікарських засобів потрібен спеціальний апарат; лікарський засіб не повинен викликати подразнення дихальних шляхів.

Перевага трансдермального шляху: висока локальна концентрація може бути досягнута без значних системних ефектів. **Недоліки**: може відбутися абсорбція, особливо при руйнуванні тканин, що призводить до системних порушень.

Етапи фармакокінетики

Виділяють чотири етапи фармакокінетики лікарського засобу: всмоктування (абсорбція), розподіл, метаболізм (біотрансформація), виведення (рис. 1.1).



Рис. 1.1. Етапи фармакокінетики лікарського засобу

Абсорбція лікарських засобів

Абсорбція (всмоктування) — це процес проникнення (поглинання) лікарських засобів, тобто переміщення молекул лікарського засобу через різні клітинні бар'єри в організмі від місця введення до всмоктування у кров і лімфу. Розрізняють чотири основні механізми абсорбції лікарських засобів: пасивна дифузія, фільтрація, транспорт, опосередкований носієм (полегшена дифузія та активний транспорт), піноцитоз (рис. 1.2).

Пасивна дифузія — найважливіший механізм поглинання ліпофільних сполук, який полягає у проходженні молекул неіонізованої частини лікарського засобу шляхом дифузії через ліпідну мембрану. Пасивна дифузія залежить від розміру та заряду молекули, коефіцієнта розподілу «ліпіди — вода» і градієнта концентрації.

Закон дифузії Фіка: пасивний потік (F) неіонізованих молекул через ліпідну мембрану прямо пропорційний градієнту концентрації ($C_1 - C_2$), площі, на якій відбувається дифузія (A), і коефіцієнту проникності (P), обернено пропорційний товщині дифузійного шляху (T):

$$F \text{ (молекули за одиницю часу)} = (C_1 - C_2) \times A \times P/T.$$

Коефіцієнт проникності прямо пропорційний температурі, обернено пов'язаний з розміром молекули. Лише в неіонізованій формі лікарський засіб може значною мірою дифундувати через біологічні

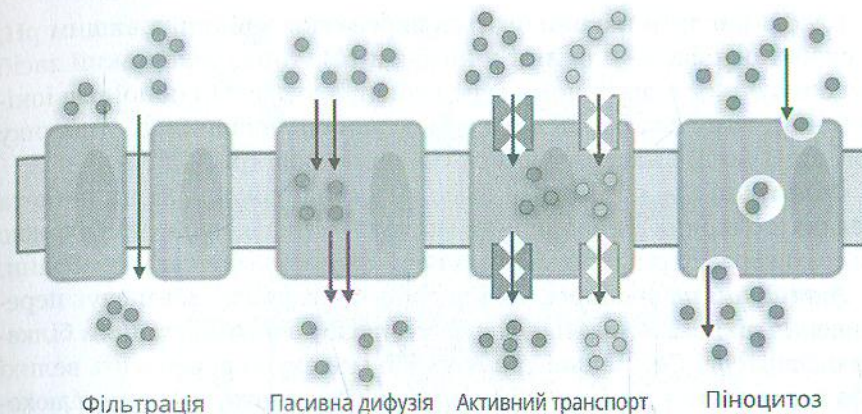
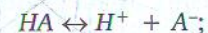


Рис. 1.2. Механізми всмоктування лікарських засобів

мембрани. Багато лікарських засобів є або слабкими кислотами, або слабкими основами (лугами).

Ступінь іонізації слабкої кислоти або слабкої основи визначається рК препарату та рН середовища за **рівнянням Гендерсона — Гассельбальха**.

Для слабкої кислоти А:



$$pH = pK + \log[A^-]/[HA] \text{ і } \log[HA]/[A^-] = pH - pK,$$

де HA — концентрація протонованої або неіонізованої форми кислоти, а A^- — концентрація іонізованої або непротонованої форми.

Для слабкої основи В:



$$pH = pK + \log[B]/[BH^+] \text{ і } \log[BH^+]/[B] = pH - pK,$$

де BH^+ — концентрація протонованої форми основи, а B — концентрація непротонованої форми.

У випадку, якщо рК лікарського засобу дорівнює рН навколишнього середовища, відбувається 50%-ва іонізація, тобто буде однакова кількість іонізованих і неіонізованих форм. Нижчий рК характеризує сильнішу кислоту, а вищий рК відповідає сильнішій основі.

Лікарські засоби з різними значеннями рК дифундують через мембрану з різною швидкістю. рН біологічної рідини, в якій розчинений лікарський засіб, впливає на ступінь іонізації і, отже, на швидкість його дифузії.

Слабкі кислоти накопичуються переважно в рідині з вищим рН, а слабкі основи — в рідині з нижчим рН, тобто лікарський засіб накопичується в рідинному середовищі, в якому він найбільш іонізований, тому слабкі кислоти всмоктуються, наприклад, у шлунку (рН від 1 до 2) і накопичуються у плазмі крові (рН від 7,4).

Фільтрація — проходження молекул (наприклад, води, іонів та деяких полярних і неполярних молекул з низькою молекулярною масою) через пори або канали (наприклад у клубочках) мембрани.

Активний транспорт, як і *полегшена дифузія*, забезпечує переміщення лікарського засобу через мембрану з використанням білка-транспортера. Спеціальні транспортні молекули переносять великі або нерозчинні в ліпідах речовини (амінокислоти, пептиди, глюкозу), необхідні для функціонування клітини. Цей процес може бути *насиченим*.

Якщо *полегшена дифузія* — це рух, який керується градієнтом концентрації, для якого не потрібна енергія, то активний транспорт — це рух проти градієнта концентрації (активний процес), який потребує енергії, що генерується Na^+/K^+ -АТФазою.

При **піноцитозі** молекула лікарського засобу поглинається клітинною мембраною, а в самій клітині новоутворені бульбашки відщеплюються від мембрани. Лікарський засіб вивільняється при розпаді мембрани везикули. За допомогою *екзоцитозу* препарат видаляється з клітини.

Ступінь абсорбції суттєво впливає на такі важливі параметри фармакокінетики лікарського засобу, як *площа під кривою концентрації лікарського засобу в крові з часом та біодоступність*.

Площа під кривою (AUC) концентрації лікарського засобу в крові з часом пропорційна дозі та ступеню біодоступності лікарського засобу, якщо він виводиться елімінацією першого порядку.

Біодоступність — це відсоток лікарського засобу, який надходить у системний кровообіг. При внутрішньовенному введенні біодоступність вважається рівною одиниці або 100 %. При пероральному введенні біодоступність може бути меншою за 100 % (так, лише 70 % дози дигоксину та 14 % дози аторвастатину досягає системного кровообігу).

Зменшення біодоступності відбувається внаслідок *пресистемного метаболізму* з двох основних причин — неповна абсорбція в кишках та ефект першого проходження через печінку. Інші фактори, що впливають на біодоступність, — розчинність лікарського засобу, хімічна нестабільність, характер складу препарату та особливості харчування.

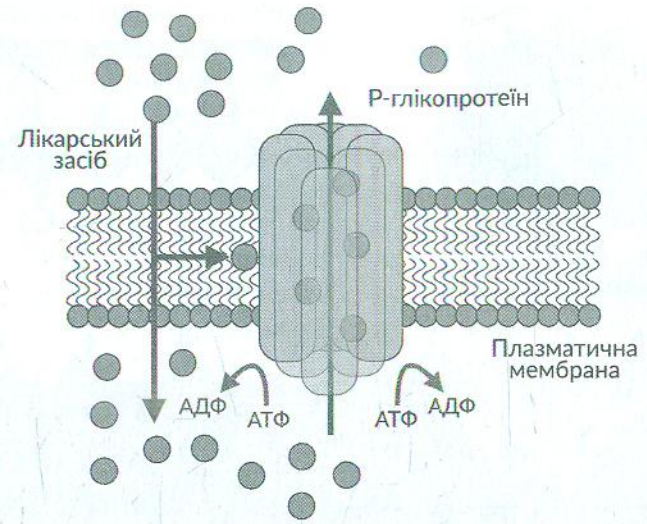


Рис. 1.3. Механізми «ефлюксу» лікарських засобів під впливом Р-глікопротеїну

Деякі лікарські засоби (наприклад аторвастатин) частково метаболізуються ізоферментом СYP3A4 вже у стінці кишок. Після всмоктування в кишках лікарський засіб потрапляє в печінку через систему ворітної вени. Печінка може частково його метаболізувати і виводити з жовчю, після чого він може знову потрапити в кишки (ентерогепатична рециркуляція).

Вплив першого проходження через печінку може значно знизити біодоступність лікарського засобу (наприклад ніфедипіну), чого можна уникнути, застосовуючи сублінгвальні таблетки або парентеральний шлях введення.

Лікарські засоби (наприклад дигоксин) можуть частково «виштовхнутись» з ентероцитів Р-глікопротеїном. Цей транспортер використовує енергію АТФ і активно «викидає» дигоксин з ентероциту назад у просвіт кишок (рис. 1.3). Зниження активності Р-глікопротеїну, наприклад під дією верапамілу, може спричинити істотне збільшення біодоступності дигоксину.

У наш час відомо про більш ніж 400 транспортерів лікарських засобів (рис. 1.4). *ABC (АТФ-зв'язувальні касети)* — це велике сімейство транспортерів лікарських засобів, пов'язаних з АТФ, включно з Р-глікопротеїном (кодується геном *MDR1*), який вперше був виявлений у резистентних до лікарських засобів неопластичних

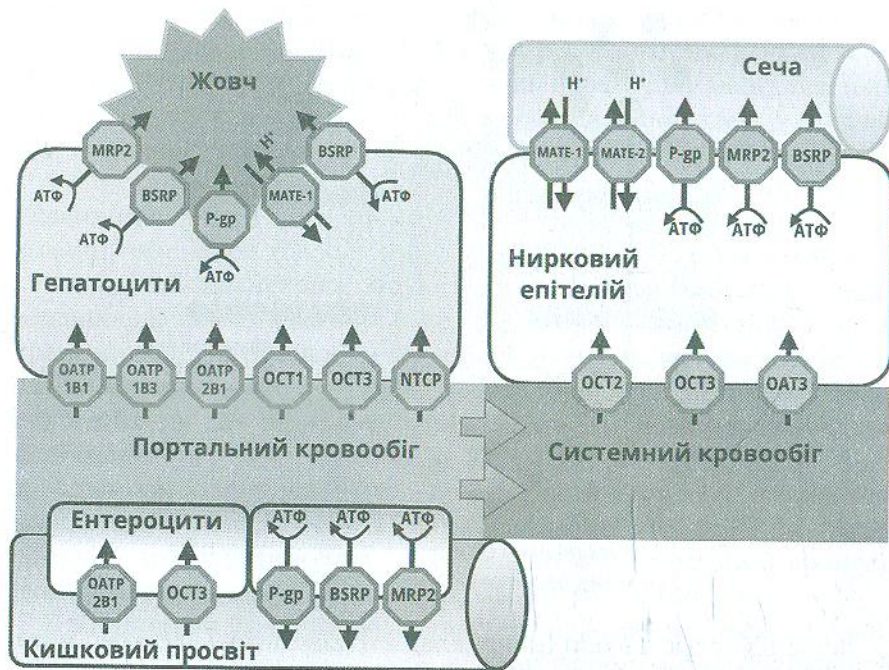


Рис. 1.4. Транспортери лікарських засобів

клітинах, але вони також містяться на апікальній поверхні ентероцитів, гепатоцитів, клітин гематоенцефалічного бар'єра та гематотестикулярного бар'єра, епітеліальних клітин ниркових каналців. Транспортери цього сімейства відіграють важливу роль у виведенні деяких лікарських засобів або їх метаболітів із сечею та жовчю. Сімейство розчинних носіїв (SLC) використовує іонні градієнти і відіграє важливу роль у поглинанні нейромедіаторів.

Розподіл лікарських засобів

Розподіл лікарського засобу визначає місце його поширення після всмоктування, наприклад, обмежується плазмою, лише позаклітинною та внутрішньоклітинною рідиною або певними органами, такими як мозок чи плацента.

Фактори, що впливають на розподіл:

- фізичні та хімічні характеристики лікарського засобу, молекулярна маса, наприклад, розподіл високомолекулярного декстрану в основному обмежений плазмою;

- іонізація, наприклад, неіонізовані препарати легко переміщуються через більшість біологічних мембран, включно з гематоенцефалічним бар'єром;
- проникність капілярів (у різних тканинах вона сильно варіює). Наприклад, у мозку клітини ендотелію капілярів безперервні і не мають щілинних з'єднань, а тому лише ліпофільні (неіонізовані) лікарські засоби можуть проходити через гематоенцефалічний бар'єр. У печінці та селезінці значна частина базальної мембрани оголена великими розривними капілярами (її можуть перетинати великі білки плазми);
- кровообіг: постачання крові до мозку, печінки та нирок більше, ніж до скелетних м'язів та жирової тканини. Більше лікарських засобів доставляється до ділянок із більшим кровопостачанням;
- зв'язування лікарських засобів із білками плазми: деякі лікарські засоби можуть зворотно зв'язуватися з різними білками плазми, наприклад, альбуміном і глобуліном. Зв'язані й вільні фракції лікарських засобів досягають рівноваги. Лише вільні лікарські засоби виявляють біологічну дію, зв'язані залишаються у судинному просторі, не розпадаються та не виводяться;
- тканинна спорідненість: деякі лікарські засоби накопичуються у певних тканинах, що мають специфічні лікарські рецептори, наприклад, йод у щитоподібній залозі чи хлорохін у печінці.

Важливими параметрами фармакокінетики лікарських засобів, які відображають їх розподіл, є відсоток зв'язку із білками плазми крові (важливо проводити терапевтичний моніторинг лікарських засобів, які більше ніж на 90 % зв'язуються із білками плазми) та об'єм розподілу.

Об'єм розподілу (V_d) — це гіпотетичний об'єм рідини організму, необхідний для рівномірного розподілу всієї уведеної дози у концентрації, аналогічній початковій концентрації у плазмі крові. Цей показник визначається за формулою

$$V_d = D/C_0,$$

де D — доза навантаження; C_0 — концентрація в крові одразу після введення лікарського засобу.

Можна вважати, що об'єм розподілу — це кількісна оцінка тканинної локалізації лікарського засобу, оскільки значний V_d (наприклад 400 л для амідарону) може свідчити про високу ліпофільність лікарського засобу та здатність швидко переходити із системного