

# КЛИНИЧЕСКАЯ ФАРМАКОЛОГИЯ

Под редакцией акад. РАМН, проф. В.Г. Кукеса

---

**УЧЕБНИК**

4-е издание,  
переработанное и дополненное

Рекомендовано Учебно-методическим объединением  
по медицинскому и фармацевтическому  
образованию вузов России в качестве учебника  
для студентов медицинских вузов



**Москва**  
ИЗДАТЕЛЬСКАЯ ГРУППА  
**«ГЭОТАР-Медиа»**  
**2013**

# Глава 1

## Клиническая фармакокинетика

Клиническая фармакокинетика — раздел клинической фармакологии, изучающий пути введения, биотрансформацию, связь с белками крови, распределение ЛС и выведение их из организма человека, в частности больного. Главная задача клинической фармакокинетики — повышение эффективности и безопасности (снижение побочных эффектов) лекарственной терапии. К основным фармакокинетическим процессам относят всасывание, метаболизм (биотрансформация), распределение и выведение. Эти процессы проходят с участием различных белков: транспортных, белков плазмы крови, ферментов биотрансформации. От их функционирования зависит концентрация ЛС в плазме крови, а влияние на них различных факторов может в конечном счёте изменить фармакологический ответ. Следовательно в настоящее время современные знания в области клинической фармакокинетики позволяют врачу «управлять судьбой ЛС в организме больного», осуществляя максимально эффективную и безопасную терапию.

### 1.1. РОЛЬ ТРАНСПОРТЁРОВ ЛЕКАРСТВЕННЫХ СРЕДСТВ В ФАРМАКОКИНЕТИЧЕСКИХ ПРОЦЕССАХ

В настоящее время стало ясно, что в процессах всасывания, распределения и выведения ключевую роль играют транспортные белки — «транспортёры», система которых сформировалась в процессе эволюции, для переноса нутриентов, эндогенных соединений и ксенобиотиков. Большое количество ЛС — субстраты данных транспортёров, поэтому их ещё называют транспортёрами ЛС. В фармакокинетике ЛС транспортёры выполняют следующие функции в зависимости от расположения.

- При локализации в энтероцитах:
  - «выброс» ЛС в просвет кишечника: гликопротеин Р (Р-gr, MDR1), протеин резистентности рака груди (BCRP), протеин 2, ассоциированный со множественной лекарственной устойчивостью (MRP2);
  - всасывание ЛС: транспортёр I олигопептидов (PEPT1), полипептид В, транспортирующий органические анионы (OATP-B или OATP2B1).
- При локализации в гепатоцитах:

- захват ЛС из крови: полипептиды А, В и С, транспортирующие органические анионы (ОАТР-А или ОАТР1В3, ОАТР-В или ОАТР2В1, ОАТР-С или ОАТР1В1), протеины 1, 3 и 4, ассоциированные со множественной лекарственной устойчивостью (MRP1, MRP3, MRP4);
- активная секреция ЛС в жёлчь: гликопротеин Р (MDR1), протеин 2, ассоциированный со множественной лекарственной устойчивостью (MRP2), протеин резистентности рака груди (BCRP).
- При локализации в эпителиоцитах проксимальных почечных канальцев:
  - захват ЛС из крови: транспортёры органических анионов 1, 2, и 3 (OAT1, OAT2 и OAT3);
  - активная секреция в мочу: гликопротеин Р (MDR1), транспортёр органических анионов 4 (OAT4), протеины 2 и 4, ассоциированные со множественной лекарственной устойчивостью (MRP2, MRP4);
  - реабсорбция ЛС: транспортёры 1 и 2 олигопептидов (PEPT1, PEPT2), протеин 1, ассоциированный со множественной лекарственной устойчивостью (MRP1).
- При локализации в эндотелиоцитах гематоэнцефалического барьера (ГЭБ) транспортёры осуществляют «выброс» ЛС в просвет сосуда, не допуская их проникновения в центральную нервную систему (ЦНС), — гликопротеин Р (MDR1).

На активность транспортёров ЛС могут влиять различные факторы, что приводит к изменению фармакокинетики и, следовательно, фармакодинамики ЛС. В конечном счёте это может привести к развитию нежелательных лекарственных реакций или недостаточной эффективности ЛС. Рассмотрим наиболее важные транспортёры, участвующие в фармакокинетике ЛС.

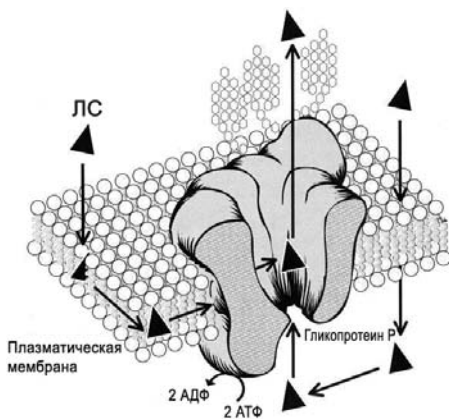
### ГЛИКОПРОТЕИН Р

Гликопротеин Р — продукт гена *MDR1* — представляет собой АТФ-зависимый насос, локализованный на цитоплазматических мембранах различных клеток. Осуществляет выброс во внеклеточное пространство различных ксенобиотиков, в том числе и ЛС (рис. 1-1), общее свойство которых — липофильность. Активность гликопротеина Р изначально изучали в опухолевых клетках, чтобы выяснить механизм резистентности опухолей к цитостатикам. Однако позже доказали, что гликопротеин Р обнаруживают и в нормальных тканях организма человека: в энтероцитах, гепатоцитах, клетках проксимальных почечных канальцев, эндотелиоцитах гистогематических барьеров (гематоэнце-

фалического, гематоовариального, гематотестикулярного и гематоплацентарного). В ЖКТ гликопротеин Р выполняет роль своеобразного насоса, «выкачивающего» ЛС из клетки в просвет кишки. Гликопротеин Р способствует выведению гепатоцитами ксенобиотиков в жёлчь, в эпителии почечных канальцев участвует в активной секреции ксенобиотиков в мочу. Гликопротеин Р эндотелию цитов гистогематических барьеров препятствует проникновению ксенобиотиков в ЦНС, яичники, яички, через плаценту. Таким образом, гликопротеин Р обеспечивает адаптационный механизм, возникший в процессе эволюции для защиты организма от ксенобиотиков, он препятствует всасыванию ксенобиотиков и способствует скорейшему их выведению. Следует отметить, что содержание гликопротеина Р значительно различается у мужчин и женщин: у мужчин количество гликопротеина Р в 2,4 раза больше, чем у женщин. Именно этот феномен лежит в основе половых различий в фармакокинетике ряда ЛС. Например, равновесная концентрация дигоксина (при одинаковой дозе) выше у женщин по сравнению с мужчинами, поэтому гликозидная интоксикация встречается у женщин. Многие широко применяемые ЛС — субстраты гликопротеина Р: сердечные гликозиды, блокаторы медленных кальцевых каналов, ингибиторы ГМГ-КоА-редуктазы (статины), блокаторы  $H_1$ -рецепторов гистамина, макролиды, некоторые цитостатики, противоретровирусные препараты и другие (прил. 1.1, см. ☺). Многие ЛС — субстраты не только гликопротеина Р, но и одновременно изофермента цитохрома Р-450 (СYP3A4).

На активность гликопротеина Р могут влиять следующие факторы:

- применение ЛС, относящихся к индукторам и ингибиторам гликопротеина Р (табл. 1.1; см. главу 5 «Взаимодействие лекарственных средств»);
- использование фитопрепаратов и продуктов питания, компоненты которых также индуцируют или ингибируют гликопротеин Р (см. главу 5 «Взаимодействие лекарственных средств»);



**Рис. 1-1.** Механизм функционирования гликопротеина Р (MDR1): АТФ — аденозинтрифосфат, АДФ — аденозиндифосфат (по Marzolini и соавт., 2004).