



ОСНОВЫ КЛИНИЧЕСКОЙ ФАРМАКОДИНАМИКИ И КЛИНИЧЕСКОЙ ФАРМАКОКИНЕТИКИ ДЛЯ РАЦИОНАЛЬНОЙ ТЕРАПИИ.

Врач - клинический фармаколог, доцент по специальности клиническая фармакология
к.м.н. Акулина Ирина Владимировна

Врач, который неумело использует лекарства – самый опасный экологический фактор для пациента

академик Б.Е. Вотчал



КЛИНИЧЕСКАЯ ФАРМАКОЛОГИЯ стала важной основой рационального применения лекарств в начале XXI века.

что связано с:

- появлением газовой и жидкостной хроматографии для быстрого и точного определения концентрации препаратов в биологических жидкостях;

-созданием совершенной вычислительной техники;

-разработки методов математического моделирования фармакокинетических процессов.



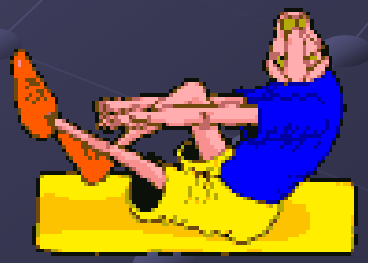
Рациональное применение лекарств

Качество жизни

Комплексный медико-социальный показатель, характеризующий физические, социальные и эмоциональные стороны самочувствия больного, а также психологические, познавательные и специальные способности







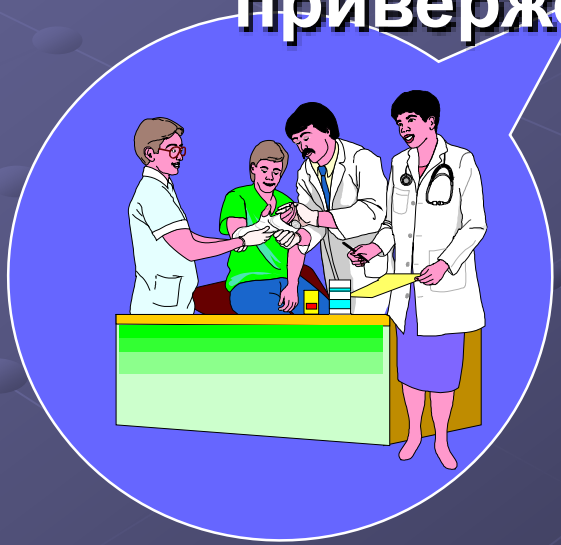
Рациональное применение лекарств



Комплайенс



Готовность больного выполнять рекомендации врача, или приверженность больного к лечению





На исполнительность пациента, его приверженность к лечению, могут повлиять следующие факторы:

- **возраст, уровень образования больного и эмоциональное состояние больного; частота дозирования** (обычно соотношение «частота приема/ исполнительность» имеет четкую обратно пропорциональную зависимость: чем чаще прием лекарственного средства, тем ниже исполнительность пациента)
- **количество принимаемых за сутки таблеток** (необходимость приема большого количества таблеток препарата не только не удобно для пациента, но и может поколебать его доверие и к препарату и к лечащему врачу и даже стать причиной отказа от лечения)

На исполнительность пациента, его приверженность к лечению, могут повлиять следующие факторы:

- **лекарственная форма принимаемого препарата** (нередко лекарственная форма не может скрыть неприятный вкус препарата или неудобна для приема)
- **быстрота наступления ожидаемого эффекта** при приеме препарата
- **ограничения при приеме препарата** (например, невозможность управлять автомобилем, употреблять определенную пищу и др.)
- **побочные эффекты лечения** (зачастую пациенты отказываются от приема назначенных им препаратов из-за неприятных ощущений, вызванных последними: запоры, тошнота и др.)

На исполнительность пациента, его приверженность к лечению, могут повлиять следующие факторы:

- **полнота и доступность информации о препарате**
- **цена препарата и стоимость всего курса лечения**
- **количество одновременно принимаемых препаратов (одновременное назначение большого числа препаратов резко снижает исполнительскую дисциплину пациента; в таком случае целесообразно рекомендовать комплексные комбинированные препараты)**

Лекарственный анамнез

- Знание лекарств, которые пациент принимал в прошлом или принимает в настоящее время, необходимо для планирования лечения в будущем
- Эффекты лекарств могут быть причиной возникновения того или иного симптома и препятствовать правильной диагностике
- Лекарства могут маскировать клинические симптомы
- Лекарственные препараты могут влиять на результаты клинико-лабораторного обследования
- История применения препарата больными позволяет расширить знания о препарате

КЛИНИЧЕСКАЯ ФАРМАКОЛОГИЯ

Включает разделы:

- Фармакодинамику, изучающую механизм, локализацию действия, фармакологические эффекты
- Фармакокинетику, изучающую движение ЛС в организме (процессы всасывания, распределения, биотрансформации и выделения)
- Проводит оценку эффективности и безопасности ЛС
- Изучает влияние различных состояний (*возраста, беременности, сопутствующих заболеваний* и т.д.) на чувствительность к ЛС, *ВЗАИМОДЕЙСТВИЕ* различных препаратов при их совместном применении, *ВЛИЯНИЕ ПИЩИ НА фармакокинетику* и действие ЛС.

ФАРМАКОДИНАМИКА

(механизм действия и фармакологические эффекты)

Большинство ЛС оказывают свое действие путем изменения деятельности физиологических систем различных клеток организма, вызывая фармакологические эффекты (усиление, ослабление или стабилизацию филогенетически детерминированных биологических реакций).

Специфичность эффекта ЛС обусловлено его взаимодействием с клеточными структурами, обладающими определенными биологическими свойствами.

Основные механизмы действия лекарств

- Влияние на нейровегетативные или клеточные рецепторы
- Активирование или ингибирование ферментов
- Изменение концентрации ионов в клетке и трансмембранного потенциала
- Прямые физико-химические реакции с веществами организма

Расшифрованы молекулы-мишени ЛС

1. Ионные каналы;
2. Неспецифические белки и липиды
3. Рецепторы:
   - Мембранные (рецепторы I – III типов);
   - Внутриклеточные (рецепторы IV типа);
   - Иммуноглобулиновые;
4. Ферменты
5. Неорганические соединения (HCl, металлы);
6. На чужеродных организмах (микроорганизмы).

Рецепторы

- **это сложные макромолекулярные структуры, избирательно чувствительные к определённым химическим соединениям (лигандам)**

Изучены четыре типа рецепторов

1 тип. *Рецепторы - ионные каналы*
(н-холинорецептор, ГАМК-рецепторы и др.);

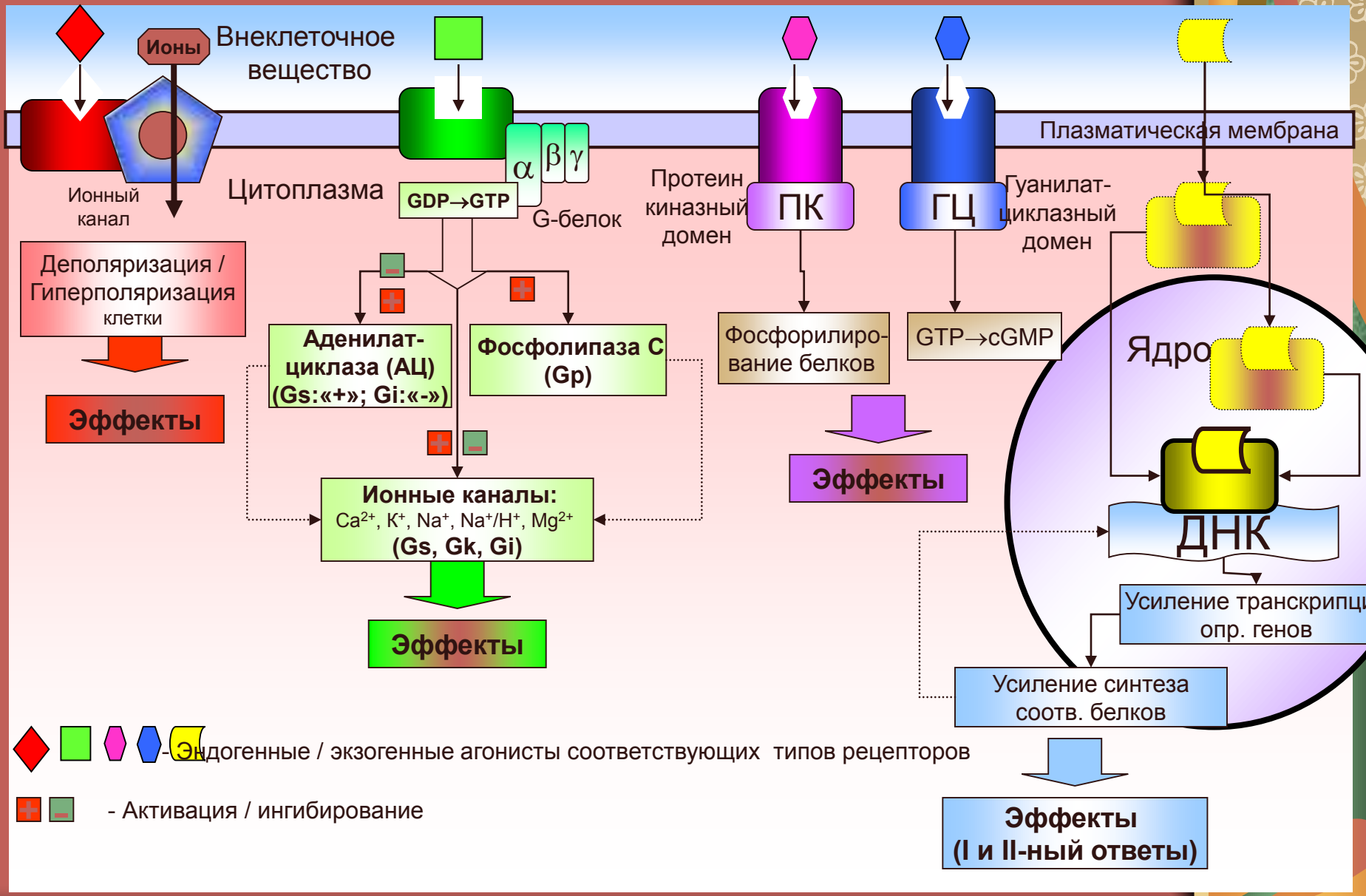
2 тип. *Рецепторы, сопряженные с G-белками*
(адренорецепторы, дофаминовые рецепторы и др.);

3 тип. *Рецепторы с тирозинкиназной активностью*
(рецепторы инсулина, предсердного Na-уретического пептида, факторов роста и др.);

4 тип. *Внутриклеточные рецепторы*
(рецепторы стероидных гормонов).



Четыре типа рецепторов: механизмы передачи сигнала.



Главные характеристики рецепторов

- Число, или концентрация (Вмакс)
- Связывающая способность, или сродство, аффинность – величина, обратная константе диссоциации комплекса «лиганд-рецептор» (Кд)

Возрастные особенности клеточной рецепции

- β-адренорецепторы
- рецепторы к АДГ
- рецепторы к ренину и альдостерону
- глюкокортикоидные рецепторы
- инсулиновые рецепторы

Лиганды
(определённые химические соединения)

- **Агонисты**
- **Антагонисты**
  - а) конкурентные
  - б) неконкурентные


I тип рецепторов
II тип рецепторов
III тип рецепторов
IV тип рецепторов
ЛОБЕЛИН
ДОБУТАМИН
ИНСУЛИН
АЛЬДОСТЕРОН
агонист
агонист
агонист
агонист
н-холино-рецептор
β1-адрено-рецептор
Инсулиновый рецептор
Альдостероновый рецептор
антагонист
антагонист
антагонист
антагонист
ГАНГЛИО-БЛОКАТОРЫ
МЕТОПРОЛОЛ
НЕ ИЗВЕСТНО
СПИРОНО-ЛАКТОН

- КЛИНИЧЕСКАЯ ФАРМАКОКИНЕТИКА - раздел клинической фармакологии, изучающий пути поступления ЛС в организм человека, их распределение, биотрансформацию, выведение и зависимость действия ЛС от их фармакокинетики.

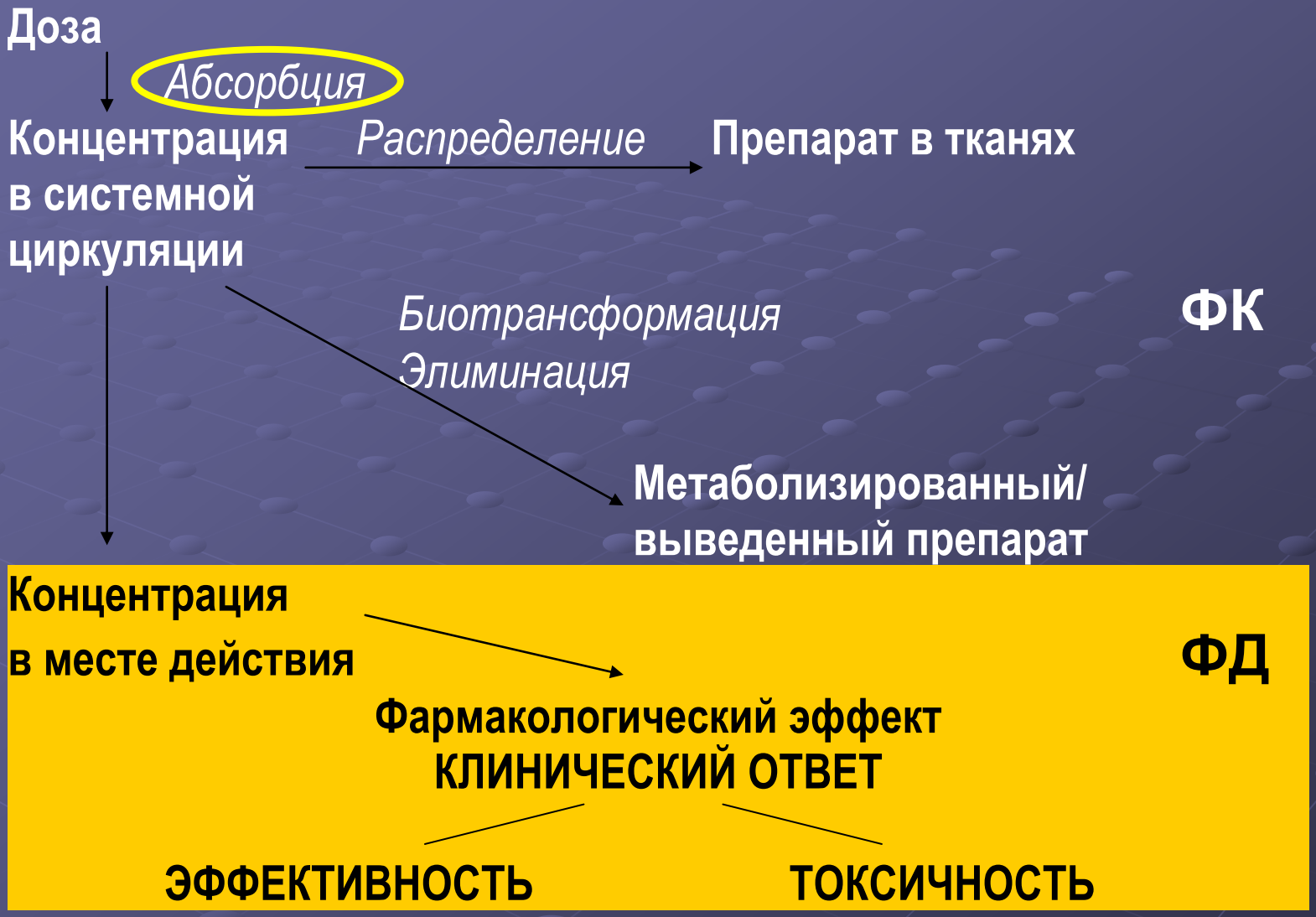
КФ установлено, что концентрация ЛС в плазме зависит от …




Доза
Абсорбция
Концентрация в системной циркуляции
Распределение
Препарат в тканях
Биотрансформация
Элиминация
ФК
Метаболизированный/ выведенный препарат
Концентрация в месте действия
ФД
Фармакологический эффект
КЛИНИЧЕСКИЙ ОТВЕТ
ЭФФЕКТИВНОСТЬ
ТОКСИЧНОСТЬ

Основные понятия

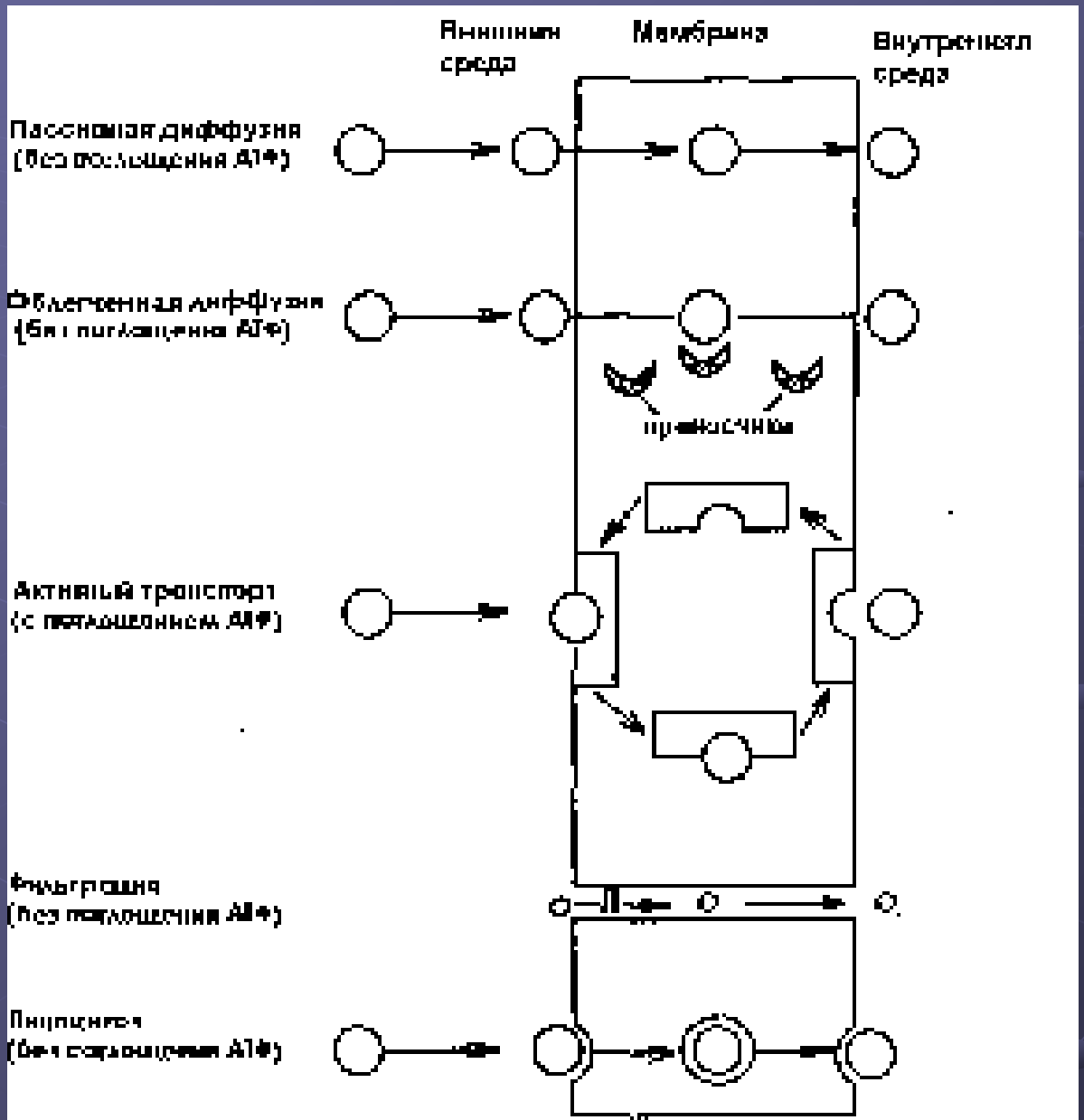
- Фармакокинетическая кривая
- Площадь под фармакокинетической кривой AUC
- Биодоступность F
- Объем распределения V_D
- Максимальная концентрация C max
- Время достижения максимальной концентрации
- Равновесная концентрация Css
- Клиренс CL, пути выведения
- Константы скорости элиминации ($К_{el}$), абсорбции ($К_a$) и экскреции ($К_{ex}$)
- Период полувыведения T1/2


Доза
Абсорбция
Концентрация в системной циркуляции
Распределение
Препарат в тканях
Биотрансформация
Элиминация
ФК
Метаболизированный/ выведенный препарат
Концентрация в месте действия
ФД
Фармакологический эффект
КЛИНИЧЕСКИЙ ОТВЕТ
ЭФФЕКТИВНОСТЬ
ТОКСИЧНОСТЬ

I ЭТАП. ВСАСЫВАНИЕ(АБСОРБЦИЯ) ЛС

- Процесс поступления ЛС из места введения в кровеносную и/или лимфатическую систему.

Проникновение лекарств – механизмы всасывания



- При всасывании ЛС обычно преобладает один из перечисленных механизмов.
- В ротовой полости и желудке действуют пассивная диффузия и фильтрация
- В тонком кишечнике все механизмы.
- В толстом кишечнике и прямой кишке- пассивная диффузия, фильтрация и пиноцитоз.

При в/мышечном введении абсорбция ЛС зависит от его pH и растворимости в воде. Хорошо растворимые ЛС быстро попадают в межклеточную жидкость, а затем и в кровь.

- Существует зависимость скорости всасывания от места инъекции (лидокаин быстрее всасывается после введения в дельтовидную мышцу, чем в большую ягодичную).

- Иногда медленное всасывание жирорастворимых ЛС (ретаболил) целенаправленно используют для ↑ длительности их действия.

При подкожном введении быстро всасываются водорастворимые вещества и медленно - масляные растворы.

- Подкожный путь введения не используется при шоке!!!

Энтеральный путь

- Наиболее удобен и относительно безопасен, но всасывание зависит от многих факторов:
- Физико-химических свойств ЛС и лекарственной формы (водо- и жирорастворимость, константа диссоциации, молекулярная масса
- Состояние ЖКТ (объем и скорость чревного кровотока (при ХСН ↓ всасывание дигоксина, диуретиков)
- ФКК факторов (метаболизма ЛС под воздействием кишечной флоры; метаболизм в стенке кишечника)
- Взаимодействия ЛС с содержимым желудка и кишечника.

- При назначении ЛС, являющихся слабыми органическими основаниями (эритромицин, хинидин, теофиллин) и ионизирующимися в кислой среде желудка необходимо учитывать pH желудочного сока и назначать их *натощак.*
- У больных с ↑ кислотностью желудочного сока вследствие спазма пилорического отдела замедляется опорожнение желудка и следовательно замедляется всасывание ЛС.
- В этом случае надо запивать ЛС большим количеством воды или минеральную воду перед приемом ЛС.

- Компоненты желчи способствуют растворению липофильных препаратов, оболочек, капсул, таблеток с кишечнорастворимым покрытием.
- Желчные кислоты способствуют эмульгированию липофильных веществ, всасывающиеся через липофильные мембраны быстрой пассивной диффузией.
- Соли желчных кислот могут образовывать с некоторыми ЛС нерастворимые комплексы (нистатин, полимиксин), что сопровождается снижением их биодоступности.

ВЛИЯНИЕ ПИЩИ НА ВСАСЫВАНИЕ ЛС

Замедление	Уменьшение	Увеличение
ДИГОКСИН	ТЕТРАЦИКЛИНЫ	МЕТОПРОЛОЛ
НИТРОСОРБИД		СПИРОНОЛАКТОН
ФУРОСЕМИД		ВЕРАПАМИЛ
МЕТРОНИДОЗОЛ		

Взаимодействие пищи с ЛС в кишечнике:

- Пища препятствует контакту ЛС с эпителием кишечника
- Пища может взаимодействовать с ЛС (хелатные комплексы - тетрациклины + Ca^{++} (молоко, молочные продукты) или + Mg^{++}, Fe^{++}).

- Замедление всасывания может привести к ослаблению эффекта, если ЛС имеет небольшой Т1/2 (фуросемид).
- ЛС при длительном приеме могут нарушать всасывание некоторых ингредиентов пищи и вызывать патологические состояния.
  Например, гормональные пероральные контрацептивы нарушают всасывание фолиевой, аскорбиновой кислот, рибофлавина, а оральные антикоагулянты - витамина К.

В конце XX века установлено, что активность транспортеров ЛС влияют на их концентрацию

ТРАНСПОРТЕР ОЛИГОПЕПТИДОВ PEPT-1

- Кишечник

ГЛИКОПРОТЕИН-Р (P-gp)

- Кишечник
- Печень
- Почки
- ГЭБ

ТРАНСПОРТЕРЫ ОРГАНИЧЕСКИХ АНИОНОВ (OATP-C, OAT-1)

- Печень
- Почки

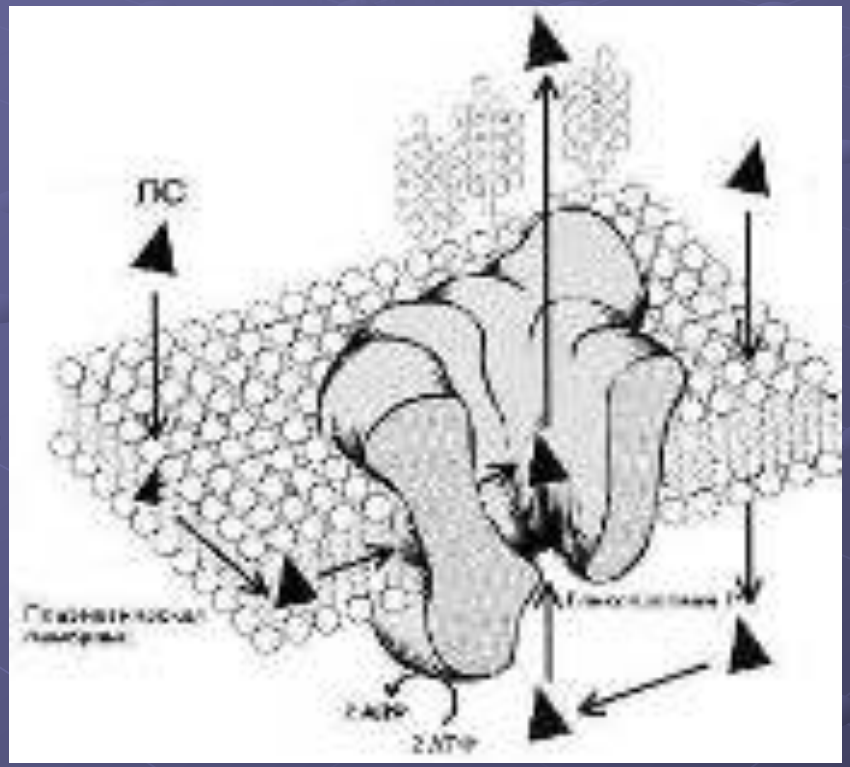
ТРАНСПОРТЕРЫ ОРГАНИЧЕСКИХ КАТИОНОВ (OCT-1)

- Почки

Marzolini et al., 2004

Проникновение лекарств

Гликопротеин-Р (Р = permeability = проницаемость (Р-gp)- мембранный белок транспортер, «выкачивающий» липофильные ЛС из клетки как «вакуумная помпа»



Гликопротеин-Р- «таможенник» организма человека

- Р-gp снижают всасывание лекарственных препаратов в тонкой кишке, а также через каналикулярные мембраны гепатоцитов, а также *усиливает процессы выведения* препаратов *в проксимальных почечных канальцах*.
- Р-gp оказывает влияние на биодоступность многих препаратов при пероральном приеме.
- Р-gp обеспечивают врожденную резистентность организма к действию лекарств.

ЭНТЕРОЦИТЫ

«Выкачивание» ЛС в просвет кишечника-снижение биодоступности

ЭНДОТЕЛИОЦИТЫ ГИСТО-ГЕМАТИЧЕСКИХ БАРЬЕРОВ

«Выкачивание» ЛС в просвет сосуда-предотвращение проникновения в ЦНС и через плаценту в плод

ФУНКЦИИ ГЛИКОПРОТЕИНА-Р



Активная секреция ЛС в первичную мочу

ЭПИТЕЛИОЦИТЫ ПРОКСИМАЛЬНЫХ ПОЧЕЧНЫХ КАНАЛЬЦЕВ

Активная секреция ЛС в желчь

ГЕПАТОЦИТЫ

Проникновение лекарств

- ***Субстраты P-gp***

  антрациклины (Доксорубицин, Даунорубицин), алкалоиды (Винкристин, Винбластин), токсины (Этопоцид, Тенипозид), иммунодепрессанты (Циклоспорин А), сердечные гликозиды (Дигоксин), противовирусные (Индинавир, Ритонавир), блокаторы кальциевых каналов (Верапамил), антагонисты кальмодулина (Трифлуоперазин), Колхицин, Эверолимус, Сиролимус, Фексофенадин, Дабигатрана этексилат, Иматиниб, Ситаглиптин, Талинолол

- Большинство из перечисленных веществ могут быть не только субстратами, но и ингибиторами в реакциях взаимодействия с лекарством
- Если с помощью P- gp осуществляется перенос двух ЛС, они могут конкурировать за этот переносчик. Это может приводить к усилению всасывания препаратов при пероральном приеме, снижению их выведения через печень или почки либо нарушению их распределения в тканях, где экспрессирован этот белок.

В конце XX века установлено, что активность транспортеров ЛС влияют на их концентрацию

ТРАНСПОРТЕР ОЛИГОПЕПТИДОВ PEPT-1

- Кишечник

ГЛИКОПРОТЕИН-Р (P-gp)

- Кишечник
- Печень
- Почки
- ГЭБ

ТРАНСПОРТЕРЫ ОРГАНИЧЕСКИХ АНИОНОВ (OATP-C, OAT-1)

- Печень
- Почки

ТРАНСПОРТЕРЫ ОРГАНИЧЕСКИХ КАТИОНОВ (OCT-1)

- Почки

Marzolini et al., 2004

Функция транспортеров органических анионов - выведение гидрофильных ЛС и метаболитов (статины, метотрексат и др.)



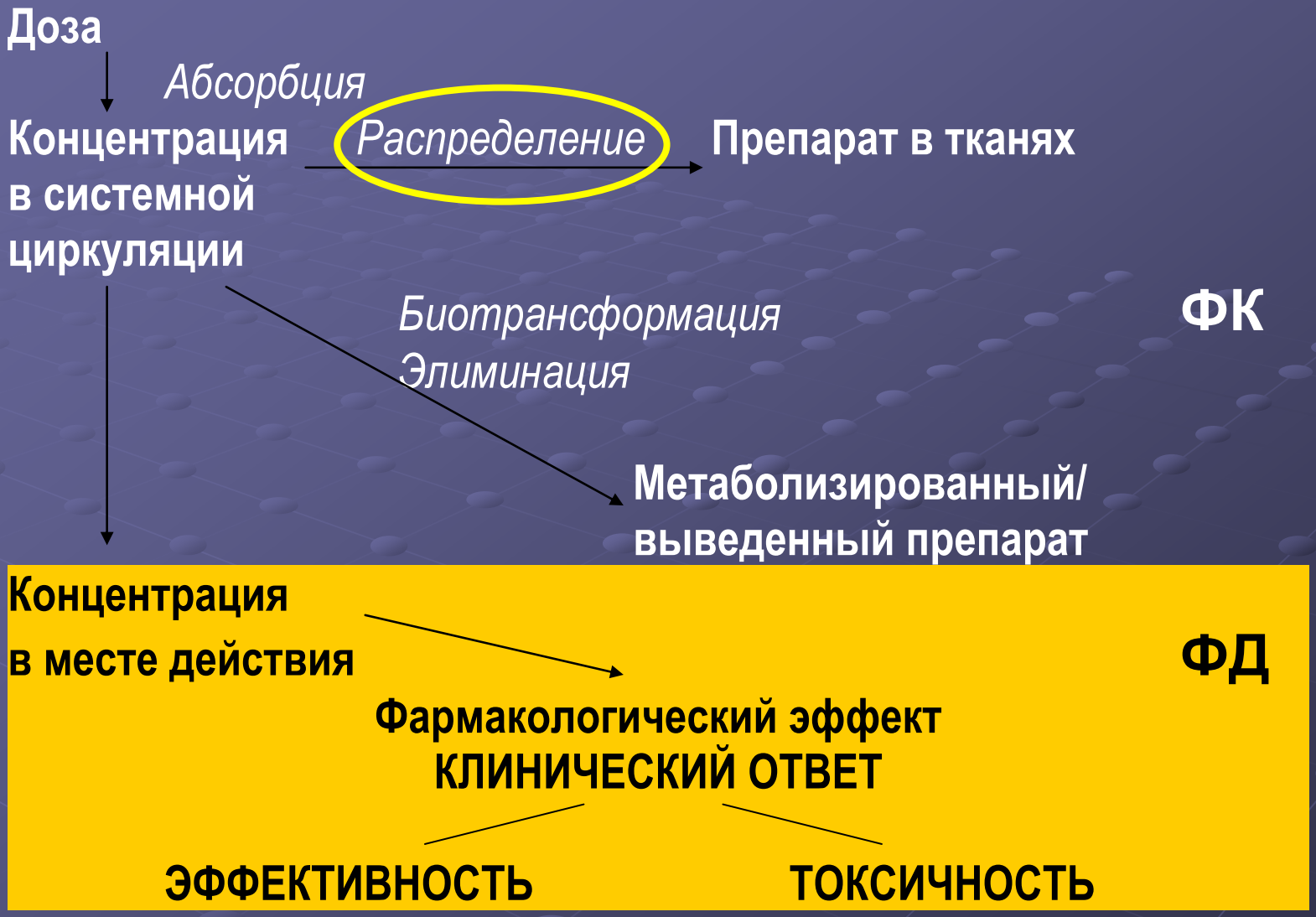
Биодоступность (F,%)

- доля (%) неизмененного лекарства, попавшего в системную циркуляцию, по отношению к введенной дозе.

- Определяется:

- степенью абсорбции: f (%) (дигоксин - 70%, бактериальный метаболизм)

- пресистемной элиминацией: ER – extraction ratio - степень экстракции


Доза
Абсорбция
Концентрация в системной циркуляции
Распределение
Препарат в тканях
Биотрансформация
Элиминация
ФК
Метаболизированный/ выведенный препарат
Концентрация в месте действия
ФД
Фармакологический эффект
КЛИНИЧЕСКИЙ ОТВЕТ
ЭФФЕКТИВНОСТЬ
ТОКСИЧНОСТЬ

II ЭТАП. РАСПРЕДЕЛЕНИЕ В ОРГАНИЗМЕ

- Основной результат распределения - поступление ЛС к месту своего действия (к биофазе), где оно связывается со специфическими рецепторами.
- В органе-мишени молекулы ЛС могут:

- связываться со специфическими рецепторами;
- связываться с неспецифическими рецепторами, белками тканей;
- оставаться в свободной растворенной форме ;
- возвратиться в плазму крови в неизмененном виде;
- подвергнуться биотрансформации;
- экскретироваться в неизмененном виде.

Распределение ЛС

- Характер распределения ЛС определяется его кислотно-основными свойствами, растворимостью в липидах, степенью связывания с белками плазмы крови, с другими тканями, интенсивностью регионарного кровотока и другими факторами.
- Если сродство ЛС к белкам и жирам тканей выше, то концентрация его в плазме низкая, а в тканях высокая.
- Большая часть ЛС в первые минуты после всасывания попадает в органы и ткани с активным кровоснабжением - сердце, печень, почки, головной мозг.
- Медленнее происходит насыщение мышц, слизистых, кожи и жировой ткани (от нескольких минут до нескольких часов).

Состояние гемодинамики- определяющий фактор при распределении ЛС.

- В первые минуты после поступления ЛС в системный кровоток большая часть его попадает наиболее активно перфузируемые (сердце, печень, почки, головной мозг).

  При шоке, ХСН кровоснабжение головного мозга и миокарда уменьшено в меньшей степени.

  Замедление клубочковой фильтрации и печеночного кровотока - в результате концентрация ЛС после в/в ведения ↑.

- Для схематического описания ФКК организм условно представляют в виде одной или нескольких камер, где равномерно распределяется ЛС.
- За центральную камеру принимают кровь и хорошо кровоснабжаемые органы (сердце, мозг, легкие, печень, почки, эндокринные железы), за периферическую – менее интенсивно кровоснабжаемые органы и ткани (мышцы, кожа, жировая ткань).

Объем распределения Vd

характеризует степень захвата ЛС тканями из плазмы (сыворотки) крови.

$$Vd = \frac{\text{Доза}}{C_0},$$

- V d – объем распределения
- доза – доза ЛС, поступившая в кровь
- C_0 – начальная концентрация ЛС в крови.

Объём распределения используют при подборе режима дозирования для расчёта НД (нагрузочная доза), требуемой для достижения необходимой концентрации препарата в крови:

$$НД = Vd \cdot C,$$

где *C* - эффективная концентрация ЛС в крови.



V_d=3-4 л, то все лекарство распределено в крови;

V_d= 4-14 л, то все лекарство распределено во внеклеточной жидкости;

V_d=14-42 л, то все лекарство приблизительно равномерно распределено в организме;

V_d>42 л, то все лекарство находится преимущественно во внеклеточном пространстве.

Физические объемы (л/кг массы тела) компартментов организма:

Вода:

- **- кровь 0.08 л/кг (5.6 л/70кг)**
- **- плазма 0.04 л/кг (3 л/70кг) – ЛС, связанные с белками, очень крупные молекулы (бутадион, дифенин, дикумарин, гепарин – 4 л/70кг)**
- **- внеклеточная вода 0.2 л/кг (12 л/70кг) – ЛС, крупные водорастворимые молекулы:** бромид, йодиды, тиоцианат, **маннитол, варфарин – 9.8 л/70кг, фуросемид – 7.7 л/70 кг**
- **- вся вода организма 0.6 л/кг (42 л/70кг;** ***0.5 л/кг – женщина с ожирением; 0.7 л/кг – молодой мужчина*****) – ЛС, маленькие водорастворимые молекулы: этанол – 38 л/кг**

Жировая ткань – 0.2-0.35 л/кг – ЛС – высоко жирорастворимые молекулы: флуоксетин 2500 л/70кг; хлорохин 13000 л/70кг

Кости – 0.07 л/кг – определенные ионы – Pb, F.

- От Vd зависит эффективность гемодиализа при отравлении. Если Vd большой (например, у трициклических антидепрессантов ; у дезипрамина он превышает 1500 л), то даже применение диализаторов с высоким клиренсом не может существенно ускорить процесс выведения отравляющего вещества.

Степень связывания с белками крови

- ЛС в связи с белком неактивно («депо»)
- Целый ряд ЛС имеют высокое сродство к белкам плазмы крови. При этом ЛС — слабые кислоты связываются с альбумином, а ЛС — слабые основания— с кислым α1-гликопротеином.
- Риск конкурентного вытеснения ЛС из связи с белком др. ЛС с более высокой степенью связывания (клофибрат, салицилаты, фенилбутазон, оксифенилбутазон и индометацин, мелоксикам вытесняют из комплекса с белком варфарин и фенитоин)
- Уменьшение связывания с белками с 98 до 96% ведет к увеличению концентрации свободной формы в 2 раза

Степень связывания с белками крови

связывание с белками может уменьшаться:

- - при заболеваниях печени, почек, сепсисе, ожогах, белковом голодании (уменьшается синтез или увеличивается потеря белка);

При высокой степени связывания ЛС с белками крови (>90% - *аминазин, варфарин, пропранолол, ТЦА, фенитоин, фуросемид*) необходимо снижение дозировки при гипоальбуминемии (менее 33 г/л) пропорционально степени снижения концентрации белков крови

Указанные ЛП не применять при выраженной гипоальбуминемии (при хронических заболеваниях почек и печени, ХСН), т.к. приводет к увеличению свободной фракции ЛС плазме крови ;

- - при повышении в крови уровня билирубина, остаточного азота, жирных кислот или одновременном введении нескольких препаратов (одно лекарство вытесняет другое из связи с белком);
- - у недоношенных новорожденных, новорожденных и пожилых людей (онтогенетически обусловленный низкий уровень белка).

Связывание с белками:

БЕЛКИ	ЛЕКАРСТВЕННЫЕ СРЕДСТВА
АЛЬБУМИНЫ	ПЕНИЦИЛЛИНЫ
ЛИПОПРОТЕИНЫ	АМИНАЗИН, ТЕТРАЦИКЛИНЫ
КИСЛЫЙ ά1-ГЛИКОПРОТЕИН	ДИПИРИДАМОЛ, ЛИДОКАИН, ВЕРАПАМИЛ, ДИЗОПИРАМИД
γ-ГЛОБУЛИНЫ	КОДЕИН, МОРФИН
ЭРИТРОЦИТЫ	АМИНАЗИН

- При большем сродстве ЛС к тканевым белкам их концентрация в крови ниже, чем в тканях.

Так, диклофенак, бутадион имеют высокое сродство к белкам синовиальной жидкости, поэтому через 12ч после приема высокие концентрации препаратов обнаруживают в воспаленном суставе при низком содержании в плазме крови.

В асцитической жидкости создаются высокие концентрации цефалоспоринов, которые связываются с экстраваскулярными белками, поэтому их назначают при асцит-перитоните.

- *Гипоальбуминемия* имеет место при хронических заболеваниях почек и печени, ХСН и приводит к увеличению свободной фракции ЛС плазме крови.

У больных со сниженной функцией почек % связывания с альбумином кислых ЛС (БУТАДИОН, ФЕНИТОИН, САЛИЦИЛАТЫ) меньше, чем у здоровых, также снижается связывание морфина, папаверина, пропранолола, триамтерена.

- Повышение концентрации кислых гликопротеинов при острых воспалительных заболеваниях, ОИМ приводит к ↑ связывания и ↓ эффективности ЛС, являющихся основаниями (дипиридамол, дизопирамид, верапамил, лидокаин, пропранолол).

- Конкурентное действие на степень связывания оказывают эндогенные субстраты, накапливающиеся при различных заболеваниях (жирные кислоты, билирубин). *Билирубин вытесняет варфарин* из связи с белком – при снижении связи с 98% до 96% концентрация варфарина повышается на 100%, поэтому возможны *геморрагические осложнения!!!*

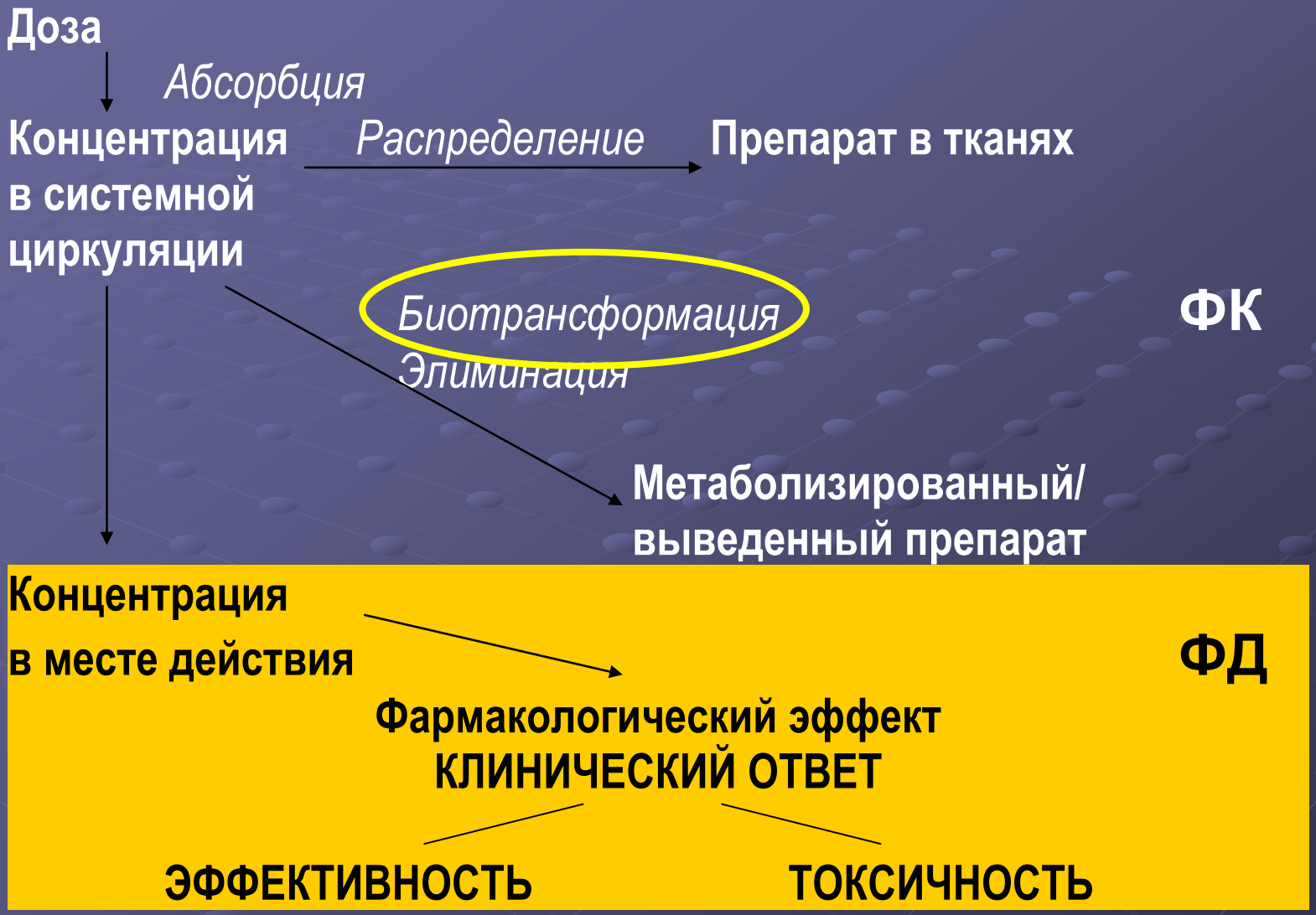
- **Практическое значение имеет нарушение связи с белком только тех ЛС, у которых этот показатель больше 85%.**

Так, ↓ связанной с белками части препарата (дигитоксина) с 98% до 96% означает ↑ концентрации его свободной фракции в крови в 2 раза.

ВОДО- И ЖИРОРАСТВОРИМОСТЬ ЛС

- Водорастворимые вещества не проникают через ГЭБ.
- Жирорастворимые ЛС быстро распределяются по всему организму, одинаково хорошо проникая в клетку и внеклеточные пространства, ГЭБ.

Липофильные БАБ (БИСОПРОЛОЛ, МЕТОПРОЛОЛ, КАРВЕДИЛОЛ) проникают через ГЭБ и оказывают антифибриллярное действие, т.к. связываются с центральными β1-адренорецепторами и ↑ тонус блуждающего нерва.


Доза
Абсорбция
Концентрация в системной циркуляции
Распределение
Препарат в тканях
Биотрансформация
Элиминация
ФК
Метаболизированный/ выведенный препарат
Концентрация в месте действия
ФД
Фармакологический эффект
КЛИНИЧЕСКИЙ ОТВЕТ
ЭФФЕКТИВНОСТЬ
ТОКСИЧНОСТЬ

III ЭТАП ФК - ЭЛИМИНАЦИЯ

- Фармакологически активные органические молекулы чаще липофильны и остаются неионизированными при физиологических значениях pH. Эти ЛС обычно связаны с белками плазмы, плохо фильтруются в почечных клубочках и одновременно легко реабсорбируются в почечных канальцах.

- Система метаболизма, или биотрансформации, направлена на повышение растворимости молекулы лекарственного препарата (повышение гидрофильности), что способствует выведению его из организма с мочой. Иными словами, липофильные лекарственные препараты превращаются в гидрофильные и, следовательно, более легко выводимые соединения.

III ЭТАП ФКК - ЭЛИМИНАЦИЯ

МЕТАБОЛИЗМ ЛС:

Различают пресистемную и системную элиминацию.

Пресистемная осуществляется при первом прохождении ЛС через стенку кишечника, печень, легкие до его поступления в систему кровообращения.

После перорального приема ЛС начинают метаболизироваться в стенке кишечника, где описаны все реакции I фазы биотрансформации несинтетические и реакции II фазы - синтетические.

НЕСИНТЕТИЧЕСКИЕ РЕАКЦИИ МЕТАБОЛИЗМА ЛС

1. Реакции, катализируемые микросомальными ферментами эндоплазматического ретикулума **(Цитохром P450 – CYP, Флавин-монооксигеназы - FMO3)**
2. Ферментами, локализованными в других местах.

Основные реакции метаболизма ксенобиотиков:

ФАЗА I

Окисление/Восстановление/Гидролиз

СИНТЕТИЧЕСКИЕ РЕАКЦИИ

- Основные реакции метаболизма ксенобиотиков

ФАЗА II

Конъюгация с эндогенными субстратами (глюкуроновая кислота, сульфат, глицин, глутатион, глутамин),

Ацетилирование

Метилирование

ТИП РЕАКЦИЙ	ЛС
РЕАКЦИИ I ФАЗЫ	
ОКИСЛЕНИЕ АРОМАТИЧЕСКОЕ ГИДРОКСИЛИРОВАНИЕ N-ДЕЗАЛКИЛИРОВАНИЕ S-ДЕЗАЛКИЛИРОВАНИЕ	ЛИДОКАИН МОРФИН БАРБИТУРАТЫ
ВОССТАНОВЛЕНИЕ Восстановление нитрогруппы Восстановление карбоновых кислот	НИТРАЗЕПАМ ПРЕДНИЗОЛОН
ГИДРОЛИЗ Эфирный гидролиз Амидный	АЦЕТИЛСАЛИЦИЛОВАЯ КИСЛОТА ЛИДОКАИН, НОВОКАИНАМИД
РЕАКЦИИ II ФАЗЫ	
КОНЪЮГАЦИЯ С ГЛЮКУРОНОВОЙ КИСЛОТОЙ	СУЛЬФАНИЛАМИДЫ

- После завершения синтетической реакции молекула ЛС становится более полярной и, следовательно, легче выводится из организма.

Бактериями кишечника вырабатываются ферменты, которые метаболизируют метотрексат, леводопу, допамин.

- Далее ЛС поступает в кровь мезентеральной системы, проходит через печень, где подвергается частичному метаболизму и только после этого поступает в системный кровоток.

Т.О., ЛС еще до поступления в системный кровоток могут метаболизироваться в эпителии ЖКТ и в печени. Этот процесс, называемый *«эффектом первого прохождения» или пресистемным метаболизмом,* он ↓ биодоступность многих ЛС.

ЛС, ОБЛАДАЮЩИЕ «ЭФФЕКТОМ ПЕРВОГО ПРОХОЖДЕНИЯ» ЧЕРЕЗ ПЕЧЕНЬ

- Ацетилсалициловая кислота
- Верапамил
- Лидокаин
- Метопролол
- Морфин
- Органические нитраты

СИСТЕМНАЯ ЭЛИМИНАЦИЯ (БИОТРАНСФОРМАЦИЯ И ЭКСКРЕЦИЯ)
Биотрансформация

- Изменение фармакологической активности ЛС в результате метаболизма может проходить по следующим направлениям:
- фармакологически активное вещество превращается в фармакологически неактивное (это характерно для большинства лекарственных препаратов);
- фармакологически активное вещество на первом этапе превращается в другое фармакологически активное вещество, т. е. имеет активные метаболиты (**терфенадин** → фексофенадин).
- Фармакологически неактивные вещества, превращающиеся в организме в фармакологически активные вещества, называют пролекарствами (эналаприл → эналаприлат, кодеин 2D6→ морфин).

СИСТЕМНАЯ ЭЛИМИНАЦИЯ (БИОТРАНСФОРМАЦИЯ И ЭКСКРЕЦИЯ)

- Биотрансформация происходит преимущественно в печени в 2 этапа: I ФАЗА -
- **Основные ферменты системы биотрансформации ЛС - изоферменты цитохрома Р – 450*** *-зависимая монооксигеназа*, англ. *Cytochrome P450*, **CYP**) — общее название ферментов семейства Р450, **локализованные в гепатоцитах участвуют в окислительном взрыве.**



* - класс гемопротеинов, относятся к цитохромам типа b.

Цитохром Р450, связанный с монооксидом углерода, имеет максимум поглощения света при длине волны 450 нм, что определило его название.

ИЗОФЕРМЕНТЫ ЦИТОХРОМА P450
Т Е Р М И Н О Л О Г И Я

CYP1A2 CYP3A CYP2C9 CYP2C19 CYP2D6 CYP2E1 - НОМЕНКЛАТУРА http://drnelson.utmem.edu/ CytochromeP450.html, состоит из:

– ПРИМЕР CYP2D6:

CYP = цитохром P450 = суперсемейство

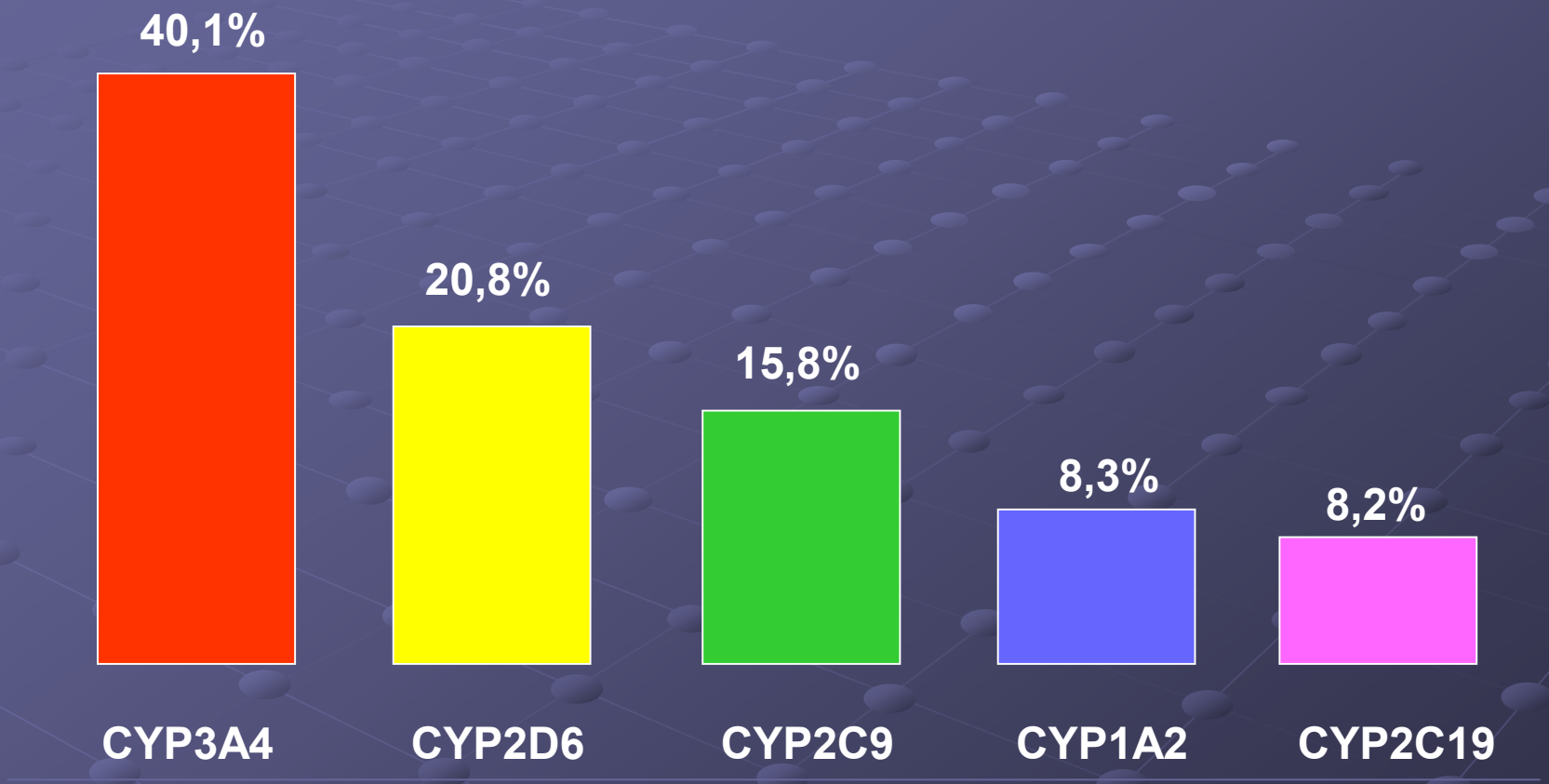
2 = генетическое семейство

D = генетическое подсемейство

6 = специфический ген

NB! ГЕНЕТИЧЕСКАЯ НОМЕНКЛАТУРА, НЕ СВЯЗАНА С ФУНКЦИОНАЛЬНОЙ АКТИВНОСТЬЮ !

Установлен вклад различных изоферментов цитохрома Р-450 в метаболизм ЛС



Кукес В.Г. 2001

ГЕНЕТИЧЕСКИЙ ПОЛИМОРФИЗМ

ГЕНОТИПЫ - ФЕНОТИПЫ:

- **БМ - быстрый метаболизатор *(сильный)*- 75-85% - гомозиготы или гетерозиготы дикого типа или нормальной активности**
- **ММ - медленный метаболизатор *(слабый)* – 5-10% - аутосомно-рецессивный признак, определяющийся присутствием 2-х мутантных аллелей**
- **СБМ – сверх быстрый метаболизатор – 1-10% - носители удвоенных или множественно удвоенных активных генов**

ЗНАЧИМОСТЬ МЕТАБОЛИЗМА В ПЕЧЕНИ

- **обычно лекарственные взаимодействия реализуются на уровне ферментов системы ЦИТОХРОМА Р450** ***НЕКОТОРЫЕ ИЗ КОТОРЫХ МОГУТ ОТСУТСТВОВАТЬ (ГЕНЕТИЧЕСКАЯ ДЕТЕРМИНИРОВАННОСТЬ)***
- **40% реакций лекарственного метаболизма, зависимых от цитохрома Р450, осуществляется полиморфными ферментами, что может количественно и качественно изменить, усилить или ослабить (отменить) метаболизм ЛС.**
- генетический полиморфизм реакций биотрансформации является весомой причиной проявления побочных и токсических эффектов лекарств с одной стороны, или причиной их полной или частичной неэффективности - с другой стороны.
- большое социальное и медицинское значение разработки новых методов оптимизации фармакотерапии с учетом полиморфизма реакций биотрансформации лекарственных средств.

Субстраты, индукторы и ингибиторы CYP3A4



- Скорость ингибирования зависит от фармакокинетических свойств «конфликтующих» ЛП. Если ингибитор, и лекарство-субстрат имеют короткий период полураспада (например, циметидин и ингибитор его метаболизма – теофиллин), взаимодействие окажется максимальным на 2–4-й день. Столько же времени потребуется для прекращения эффекта взаимодействия.

В случае одновременного применения варфарина и амиодарона для прекращения ингибиторного эффекта на уровне CYP 2C9 потребуется 1мес и более, что связано с длительным периодом полураспада амиодарона.

- В клинической практике иногда создаются условия, позволяющие целенаправленно использовать этот феномен. Антиретровиручный ЛП саквинавир имеет очень низкую биодоступность (всего 4%), что связано с его интенсивным метаболизмом цитохромом CYP 3A4. Одновременное введение родственного препарата ритонавира, подавляющего активность цитохрома, приводит к 50-кратному повышению плазменной концентрации саквинавира, что позволяет достичь терапевтического эффекта.

- С одной стороны, индукторы цитохромов уменьшают эффективность лекарств-субстратов.
- Однако внезапная отмена лекарства-индуктора (или прекращение воздействия индуктора из окружающей среды) может неожиданно привести к сильному повышению плазменной концентрации препарата, который ранее интенсивно метаболизировался.

Пример: курильщики, привыкшие к постоянному употреблению кофе, решают внезапно бросить курить, в результате чего снижается активность CYP 1A2, а в плазме крови повышается концентрация кофеина. Это может усугублять выраженность синдрома отмены: головную боль и возбуждение.

- В процессе этапа биотрансформации небольшая часть некоторых соединений может превратиться *в реактивные метаболиты(РМ), утратившие первоначальную активность, но обладающие способностью быстро вступать во взаимодействие с биологически активными группами эндогенных веществ и образовывать с ними прочные соединения.*

ИТОГ ВЗАИМОДЕЙСТВИЯ РМ

- С нуклеиновыми кислотами : канцерогенность, мутогенность, тератогенность введенного вещества
- С ферментами клеток: нарушение их функции и даже гибель - некроз клетки
- С белками тканей: образование сложных антигенов.

РЕАКТИВНЫЕ МЕТАБОЛИТЫ

ЭПОКСИДЫ	N-ОКСИДЫ
ФЕНОБАРБИТАЛ КАРБАМАЗЕПИН ДИФЕНИН БЕНЗПИРЕН, содержащийся в дыме табака	ДИМЕДРОЛ ФЕНАМИН ТРИМЕТОПРИМ ФЕНОТИАЗИНЫ

II ЭТАП биотрансформации

включает в себя

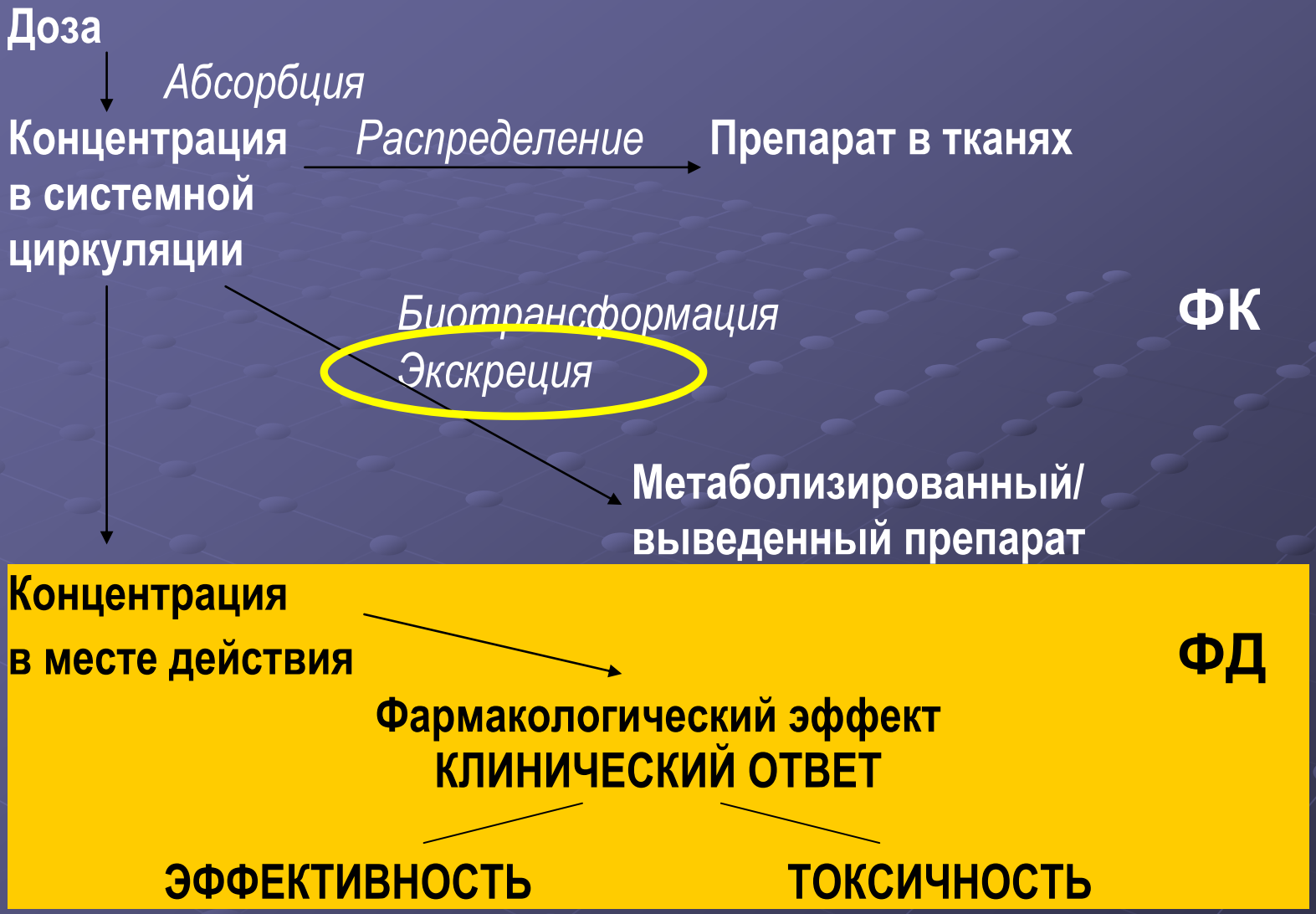
конъюгацию,

ацетилирование,

метилирование.

На биотрансформацию ЛС в организме влияет множество факторов:

- Возраст
- Пол
- Внешняя среда
- Курение
- Характер питания
- Взаимодействие ЛС.


Доза
Абсорбция
Концентрация в системной циркуляции
Распределение
Препарат в тканях
Биотрансформация
Экскреция
ФК
Метаболизированный/ выведенный препарат
Концентрация в месте действия
ФД
Фармакологический эффект
КЛИНИЧЕСКИЙ ОТВЕТ
ЭФФЕКТИВНОСТЬ
ТОКСИЧНОСТЬ

КЛИРЕНС – CL:

это условный объем крови (плазмы), который полностью очищается от лекарства за единицу времени.

- ***CL= V(э)/C (л/ч),***

где (Vэ) скорость элиминации лекарства из организма, (С) - его концентрация в плазме

- **CL = Cu/Cp * V**,

где Cu – концентрация ЛС в моче, Ср – концентрация ЛС в плазме, V-скорость образования мочи

- В рамках линейной модели:

$$Cl = Vd \cdot kel = \frac{\text{Доза}}{AUC}.$$

КЛИРЕНС – CL:

Общий клиренс, объём распределения и константа элиминации связаны между собой уравнением:

- $Cl = V_d \times K_{el} = D/AUC = V_d \times 0{,}693/T_{1/2}$

- $CL_{почечный} = V_{эл\text{-}почками}/C;$

- $CL_{печеночный} = V_{эл\text{-}печенью}/C;$

- $CL_{др.} = V_{эл\text{-}др.}/C;$

- $CL_{общий} = CL_{почечный} + CL_{печен} + CL_{др...}$

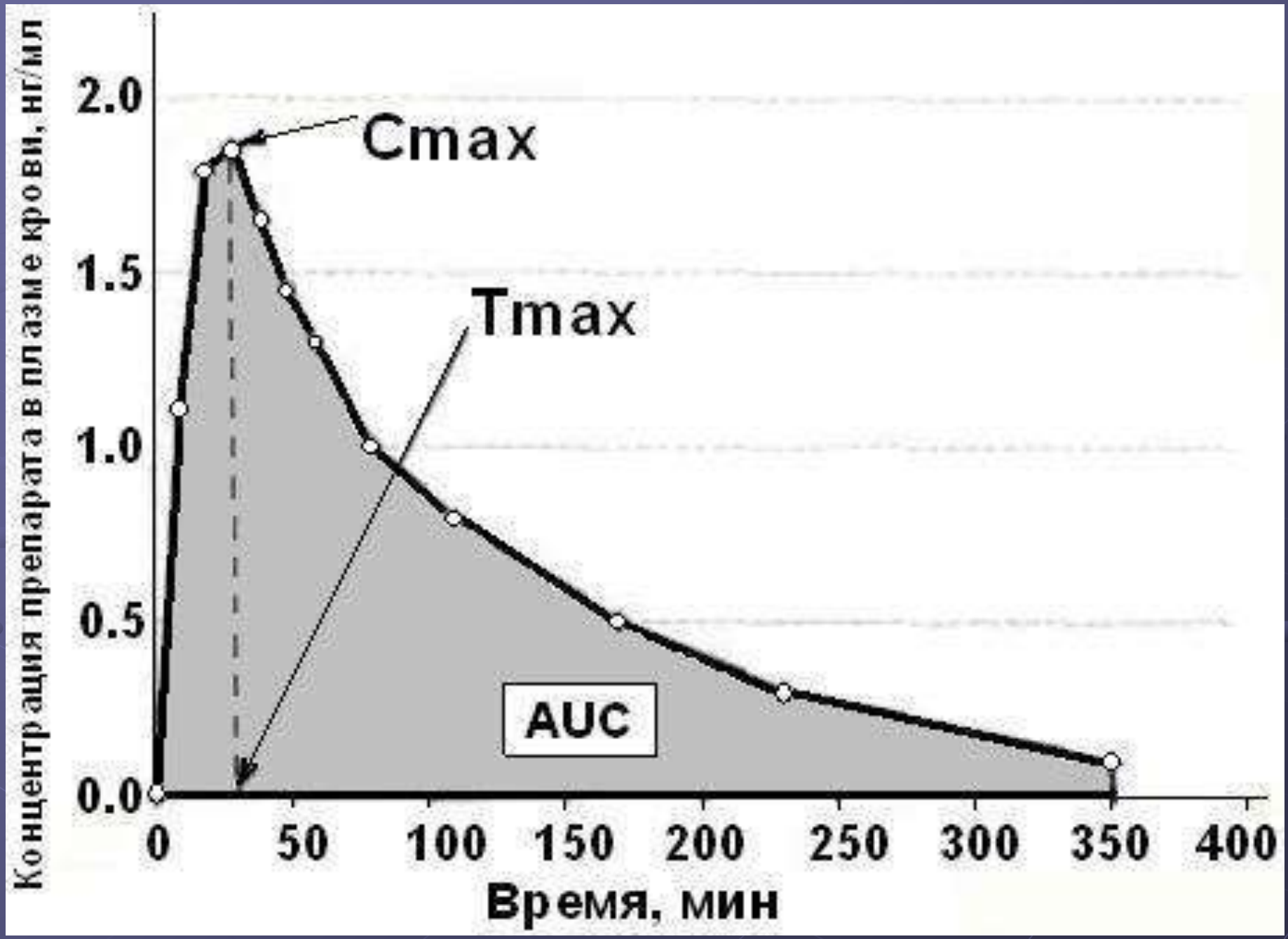
КЛИРЕНС – CL:

Большинство ЛС: CL – постоянная величина в рамках клинически значимых концентраций в крови (плазме), **т.е. элиминация ненасыщаема: прямая пропорциональная зависимость скорости элиминации (V_m) и концентрации – Элиминация первого порядка:**

- **V_m (мг/час) = CL(л/час) x C(мг/л)**

При однократном введении и кинетике первого порядка:

- **CL = Доза/AUC**


Концентрация препарата в плазме крови, нг/мл
2.0
1.5
1.0
0.5
0.0
Cmax
Tmax
AUC
0
50
100
150
200
250
300
350
400
Время, мин

КЛИРЕНС – CL:

Насыщаемая элиминация: при высоких дозах лекарства скорость элиминации перестает увеличиваться с ростом концентрации и становится постоянной, достигается насыщение.

- В этой ситуации дозировка превышает возможности элиминации, равновесие между введением и выведением лекарства нарушается, и оно накапливается в организме.
- Опасность передозировки: фенитоин, этанол, аспирин.

Печеночный клиренс

- **ЛС 1 группы** (с высоким печеночным клиренсом): характерна высокая степень экстракции гепатоцитами из крови. Метаболизм зависит от скорости кровотока.

- **АСК, алпренолол, лабеталол, пропранолол, амитриптилин, дезипрамин, имипрамин, изониазид, лидокаин, меперидин, морфин, пентазоцин, пропоксифен, верапамил…**

- **ЛС 2 группы** (с низким печеночным клиренсом): Печеночный клиренс определяется сохранностью метаболической функции печени (уровень сывороточного альбумина и ПТИ), зависит не от скорости кровотока, а от емкости ферментативных систем печени, метаболизирующих данные препараты (карбамазепин, дифенин, варфарин, дигитоксин, аминазин, хинидин)

РАВНОВЕСНАЯ КОНЦЕНТРАЦИЯ (Css)

Если ЛС вводят в постоянной дозе через фиксированные интервалы времени, меньшие, чем время элиминации препарата, то его концентрация в крови возрастает, а затем наступает период, когда в каждом интервале между приёмом очередных доз ЛС количество всасывающегося препарата равно количеству элиминируемого. Это состояние называется «стационарное», или *Steady state*, а концентрация, достигнутая при этом, - «стационарная» (реже - «равновесная»), - *Css*.

состояние, когда количество абсорбируемого препарата равно количеству выводимого.

При установлении стационарной концентрации проявляется в полном объёме клинический эффект препарата. Чем короче период полувыведения соединения, тем скорее достигается равновесная концентрация и тем выраженнее будут её колебания.

На практике **Css** ЛП вычисляют по концентрации данного ЛП после однократного введения:

$$C_{ss} = \frac{1{,}4 \cdot F \cdot \text{Доза} \cdot T_{1/2}}{Vd \cdot \tau}$$

где τ - интервал времени между дозами.

Равновесие (SS): скорость дозирования ($V_{дозы}$) = скорость элиминации ($V_{эл}$) = Доза под = CL x C (или Css)

При F < 100%, V дозирования = (CL x C)/F

Биодоступность *F* (%) - часть дозы препарата, достигшая системного кровотока, после его внесосудистого введения. **F** бывает абсолютной и относительной, и определяют её как отношение значений «площади под кривой» *(AUC*). Когда данные о внесосудистом введении препарата сравнивают с данными того же препарата при его внутривенном введении, то получают абсолютную биодоступность:

$$F = AUC(\text{внесосудистый}) \cdot D(\text{в/в}) \,/\, AUC(\text{в/в}) \cdot D(\text{внесосудистый}).$$

- **Загрузочная (вводная) доза (ВД)** – количество вводимого ЛС, которое заполняет весь объем распределения организма в действующей (терапевтической) концентрации:
- ВД = (Css * Vd)/F или ВД = D x KF (фактор кумуляции)

- **Поддерживающая доза (ПД)** – систематически вводимое количество ЛС, которое компенсирует потери ЛС с клиренсом:
  - ПД = (Css * CL * ΔT)/F = Vдозир-я * DI (интервал дозирования)

- **С – целевая концентрация = C_{ss}:**

Дигоксин – 2 нг/мл – при фибрилляции предсердий;
1 нг/мл – при сердечной недостаточности.

- Если скорость всасывания ЛС высока по сравнению с распределением (это почти всегда верно при в/в болюсном введении), концентрация ЛС в плазме после введения нагрузочной дозы, рассчитанной с помощью кажущегося V_D, может быть существенно выше необходимой → риск токсического действия (у противоаритмических средств, таких как лидокаин).
- **скорость введения: решающее значение** для предупреждения избыточных концентраций лекарства, поэтому медленное внутривенное введение (в течение минут, а не секунд) почти всегда более предпочтительно.
- При в/в дозировании теофиллина начальные инъекции должны проводиться в течение 20 минут

Общее правило: во избежание токсических проявлений скорость в/в введения д.б. МИНИМАЛЬНОЙ!

- Врачу необходимо подобрать скорость инфузии теофиллина, а также дальнейшую дозу для поддержания эффективной концентрации при приёме препарата через 12 ч, 8 ч, 1 раз в сутки.

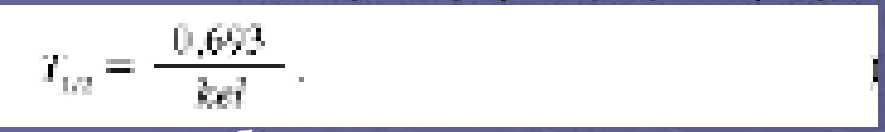
  Известно, что клиренс теофиллина составляет 2,8 л/ч на 70 кг, целевая (эффективная) концентрация - 10 мг/л, биодоступность препарата составляет 0,96.

- Используя приведённые выше формулы, получаем:

скорость введения (инфузии) = *Cl* · целевую концентрацию =
= 2,8 л/ч/70 кг · 10 мг/л = 28 мг/ч/70 кг;
поддерживающая доза =
скорость введения / *F* · интервал между приёмами =
= 28/0,96 · 12 = 349,99 мг;
= 28/0,96 · 8 = 233,33 мг;
= 28/0,96 · 24 = 699,99 мг.

$T_{1/2}$ - период полувыведения

это время, необходимое для снижения концентрации ЛС в крови в 2 раза (за счет биотрансформации, экскреции или же за счет сочетания обоих процессов).



Зависимость между периодом полуэлиминации и константой скорости элиминации важна для выбора интервала между дозами, а также для определения промежутка времени, необходимого для достижения равновесной концентрации (обычно 5-7 *Tl/2*) при многократном введении ЛС.

- **$T_{1/2}$= 0,693x$V_{D(SS)}$ / CL –**

изменяется в зависимости от изменения **V_D и CL;**

- при одновременном уменьшении CL и **V_D** может быть задержка ЛС при неизменном T1/2.
- при СН вследствие уменьшения почечного кровотока снижается клиренс ЛП, а в результате ухудшения микроциркуляции — **V_D**.
- T1/2 не меняется, лекарства могут накапливаться

4-5x$T_{1/2}$ ~ достижение 94% состояния SS

~ время выведения ЛС из организма

~ расчет интервала дозирования, кратности

- через 4-5 t ½ - Контроль эффективности терапии - увеличивать дозу или менять препарат при неэффективности
- через 4-5 t ½ - исчезновение большинства нежелательных эффектов (кроме аллергических)

Экскреция (**выведение с желчью**)

- **Выведение с желчью** (ионизированные и высокополярные молекулы) обратно не всасываются и в виде метаболитов либо в неизменном виде пассивно или с помощью активных транспортных систем поступают в желчь, выводятся из организма с калом.
- Именется зависимость от молекулярной массы соединений, их химической природы (в **основном липофильные молекулы)**, состояния гепатоцитов и желчевыводящих путей, интенсивности связывания ЛС с клетками печени. Так малополярные соединения, растворимые в липидах, реабсорбируются из кишечника в кровь, поддерживая в ней и тканях свою концентрацию и затем вновь экскретируются с желчью(энтерогепатическая циркуляция).
- С желчью выделяется ампициллин, цефазолин (применяются для лечения холецистита).

Экскреция (**выведение с молоком**)

- *Концентрация ЛС в молоке может быть равной или даже выше чем в крови матери.*
- Даже малые концентрации ЛС в молоке матери могут вызывать разнообразные аллергические реакции у грудных детей.
- Грудное вскармливание необходимо прекратить, если матери назначены препараты лития, цитостатики, противоопухолевые, фторхинолоны и др.

Экскреция (выведение через почки)

Механизмы почечного клиренса и их характеристика:

- 1. **Фильтрация**: ЛС, выделяемое только фильтрацией {инсулин} будет иметь клиренс, равный СКФ (125-130 мл/мин).

  Определяется: почечным кровотоком, несвязанной фракцией ЛС и фильтрационной способностью почек.

  Большинство ЛП имеет низкие молекулярные массы до 5000Д, и поэтому свободно фильтруется от плазмы в клубочке.
- 2. **Активная секреция**: ЛП, выделяемый фильтрацией и полной секрецией {парааминогиппуриевая кислота}, имеет клиренс, равный почечному плазменному клиренсу (650 мл/мин).

  Энергозависимый активный транспорт против градиента концентраций; конкуренция за переносчики между лекарственными веществами. Любое нарушение гемодинамики и дыхания , приводящее к гипоксии и ↓ образованию энергии, угнетает процесс активной канальцевой секреции.
- Определяется: максимальной скоростью секреции, объемом мочи.

Экскреция (выведение через почки)

Механизмы почечного клиренса и их характеристика:

- 3. **Реабсорбция**: значение клиренса между 130 и 650 мл/мин предполагает, что ЛП фильтруется, выделяется, и частично повторно реабсорбируется

  Реабсорбция происходит на протяжении всего почечного канала и зависит от полярности ЛС, реабсорбируются неполярные, липофильные.

  Определяется: величиной pH первичной мочи и ионизацией ЛП.

- Итоговая скорость экскреции ЛС и их метаболитов с мочой определяется балансом фильтрации, канальцевой секреции и реабсорбции.
- Жирорастворимые ЛС в значительной степени подвергаются реабсорбции и имеют низкий почечный клиренс, а ионизированные и полярные ЛС реабсорбируются меньше.

ВЫВЕДЕНИЕ(ЭКСКРЕЦИЯ) ЛС ИЗ ОРГАНИЗМА

Путь выведения	Механизм выведения	Лекарственные средства
С мочой	Клубочковая фильтрация; активная канальцевая секреция	ЛС в несвязанной с белками форме
С желчью	Активный транспорт; пассивная диффузия; пиноцитоз	ПЕНИЦИЛЛИНЫ ТЕТРАЦИКЛИНЫ СТРЕПТОМИЦИН
Через кишечник	Пассивная диффузия; желчная секреция без реабсорбции	ДОКСИЦИКЛИН
Со слюной	Пассивная диффузия; активный транспорт	ПЕНИЦИЛЛИНЫ
Через легкие	Пассивная диффузия	Средства для ингаляционного наркоза
С потом	Пассивная диффузия	Некоторые сульфаниламиды; тиамин
С молоком	Пассивная диффузия; активный транспорт	Антикоагулянты, антибиотики

Выведение с мочой

- Степень ионизации ЛС, являющихся слабыми кислотами и основаниями, определяется кислотностью мочи и объясняет зависимость их почечного клиренса от ее pH.
- Слабые основания лучше ионизируются, медленнее реабсорбируются и быстрее выводятся в кислой среде, а слабые кислоты- в нейтральной или щелочной среде.
- Изменяя pH мочи можно ускорить или замедлить выведение ЛС.

Выведение с мочой

- Ряд щелочных ЛП (например, амфетамины), в значительной степени выводятся с мочой в неизмененном виде, и их действие можно продлить путем сильного ощелачивания мочи.
- Использование щелочного диуреза при тяжелой интоксикации салицилатами или фенобарбиталом (терапевтические дозы антацидов, таких как гидроксид Al и гидроксид Mg, а также бикарбонат Na).
- Диакарб и др. ингибиторы карбоангидразы ощелачивают мочу за счет угнетения реабсорбции бикарбонатов → повышение выведения с мочой Ca, образование камней в почках, усиление остеомаляции, вызванной длительной терапией противоэпилептическими ЛС при одновременном приеме.

ЗАВИСИМОСТЬ СКОРОСТИ ЭКСКРЕЦИИ ЛС ОТ РН МОЧИ

Скорость экскреции выше в щелочной среде	Скорость экскреции выше в кислой среде
ДИАКАРБ, СТРЕПТОМИЦИН, БАРБИТУРАТЫ, САЛИЦИЛАТЫ, НАЛИДИКСОВАЯ КИСЛОТА, БУТОДИОН	КОДЕИН, ХИНИДИН, МОРФИН, НОВОКАИН, НОВОКАИНАМИД

Клиническое значение пути выведения

- С желчью частично выводятся пенициллины и цефалоспорины, поэтому их целесообразно использовать для лечения холецистита и холангита.
- Взаимодействие препаратов на стадии их выведения: возникновение НЛР, как системных, так и в почках.
- Фенилбутазон ↓ выведение оксиацетогексамидина (пероральное сахароснижающее) и вызывает гипогликемию.
- Хлорид аммония (нашатырный спирт) ↓ pH мочи больных, получающих сульфадиазин, приводит к образованию ацетилсульфадиазина, который осаждается в кислой среде и повреждает почки.

Клиническое значение пути выведения

- Пробенецид (противоподагрическое ЛС) подавляет канальцевую секрецию и значительно ↓ выведение пенициллина и др.(амоксициллин, тикарциллин, мезлоциллин), некоторых цефалоспоринов (польза м.б.).
- Диуретики (фуросемид) также ↓ канальцевую секрецию пенициллинов и цефалоридина, удлиняют Т1/2 и ↑их концентрацию в крови.
- Фуросемид ↓ клиренс гентамицина и левомицетина, которые выводятся путем фильтрации в клубочках.
- Большое влияние на скорость почечной экскреции оказывает *возраст больного (у пожилых и детей до 1 года жизни ↓ скорость клубочковой фильтрации).*

Особенности дозирования при нарушении функции почек

- Вначале следует оценить, насколько дозозависимыми являются побочные эффекты данного ЛП;

  * Если ЛП отличается дозонезависимыми побочными действиями, можно использовать обычную схему терапии;

  * Если препарат характеризуется дозозависимыми побочными эффектами, насыщающую дозу ЛП выбирают обычно равной дозе для пациента с ненарушенной функцией почек, а режим поддерживающего дозирования определяют по скорости клубочковой фильтрации.
- При почечной недостаточности клубочковая фильтрация снижается и выведение различных препаратов нарушается, что приводит к увеличению их концентрации в крови.
- Дозу препаратов, которые выводятся с мочой, при прогрессировании уремии следует снизить.

Расчет СКФ по сывороточной концентрации креатинина Скр

- СКФ лучше определять по клиренсу креатинина
  - (для мужчин):

СКФ (мл/мин) = (140-Возраст) х Вес(кг) / 72 х Скр(мг%)

  - Для женщин **х** на 0,85

1 мг / дл креатинина = 88,4 мкмоль / л

- Клиренс в норме и при почечной недостаточности можно рассчитать по следующим уравнениям:

$$Cl_{пн} = Cl_{поч} + Cl_{внепоч};$$

$$Cl_{пн} = Cl_{поч} \times СКФ/100 + Cl_{внепоч}.$$

- метод не подходит при тяжелой почечной недостаточности (Скр более 5 мг%) или быстрых изменениях почечной функции.

Особенности дозирования при нарушении функции почек

Доза (пн) = Доза х (Clпн/Cl),

где Доза (пн), Clпн - соответственно доза и клиренс при почечной недостаточности; Доза, Cl - доза и клиренс при нормальной функции почек (СКФ = 100 мл/мин).

- Коррекция дозы производится по клиренсу, либо по константе скорости элиминации, так как оба эти показателя пропорциональны СКФ .
- Уменьшение дозы (или увеличение интервала дозирования) во столько раз, во сколько раз клиренс или скорость элиминации ниже нормальных.
- *Коррекция режима дозирования ЛС необходима при проведении гемодиализа или перитонеального диализа.*

Фармакокинетический мониторинг

проводится при значительной межиндивидуальной вариации ФК параметров ЛП, приводящей к существенным различиям в конкретных значениях стационарных концентраций в крови пациента.

- При нелинейной кинетике ЛП нет прямой зависимости между дозой ЛП и его концентрацией в крови в пределах терапевтического уровня (например, в случае применения фенитоина);
- При очень узком терапевтическом коридоре (опасность получения нежелательных побочных и токсических проявлений);
- При специфическом контингенте пациентов (беременные и кормящие женщины, лица пожилого возраста, грудные дети и т.д.), у которых фармакокинетические параметры значительно отличаются от обычных известных средних значений;
- При нарушениях функции почек, печени или ЖКТ, влияющих на фармакокинетические параметры;
- При политерапии, когда нельзя исключить взаимовлияния нескольких ЛП и трудно смоделировать процессы, приводящие к нормализации фармакокинетических параметров;
- При сомнении в регулярности приема ЛП пациентом.

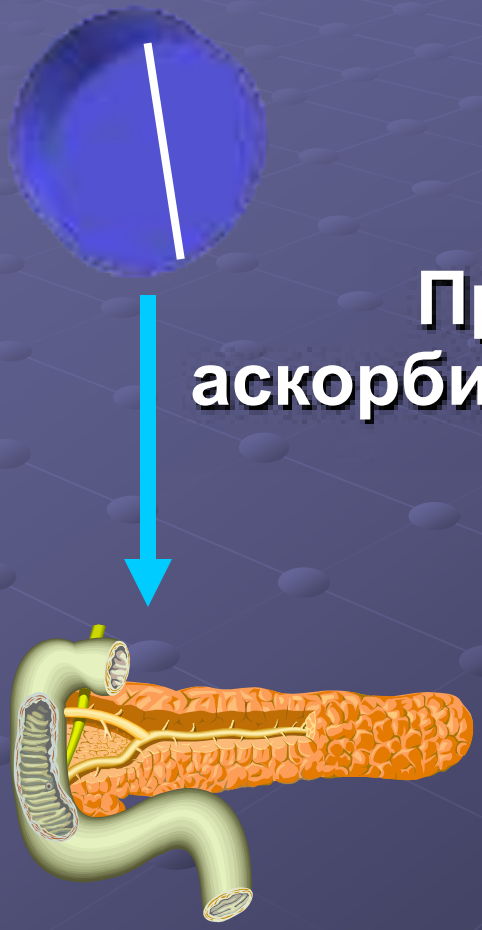
Факторы, влияющие на клиническую эффективность лекарственных препаратов

Зависимость клинического эффекта от физико-химических свойств лекарства

Аскорбиновая кислота

Аскорбат натрия

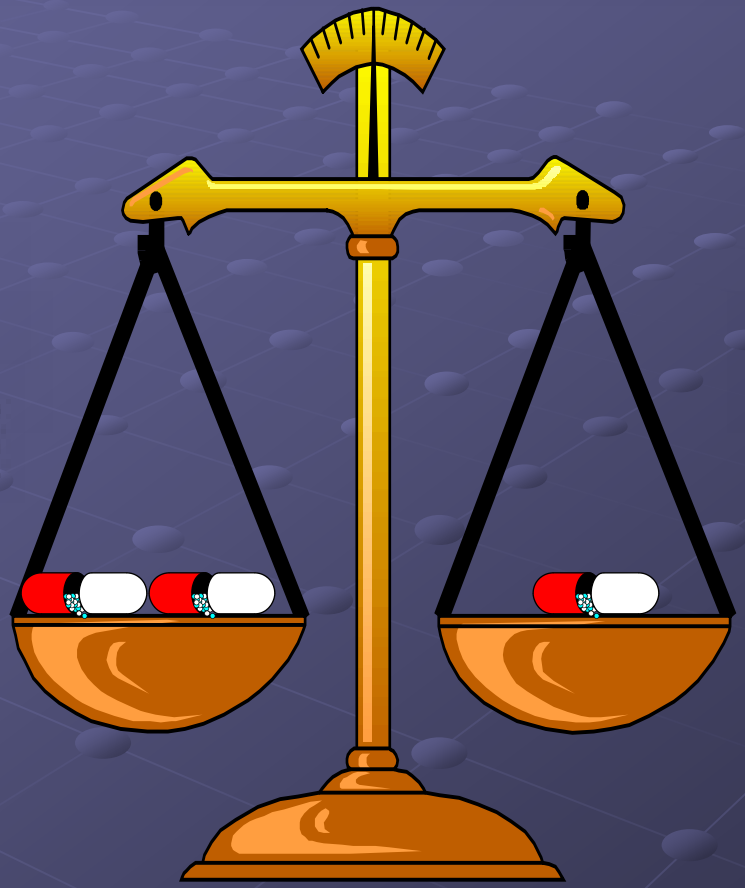
Препараты аскорбиновой кислоты





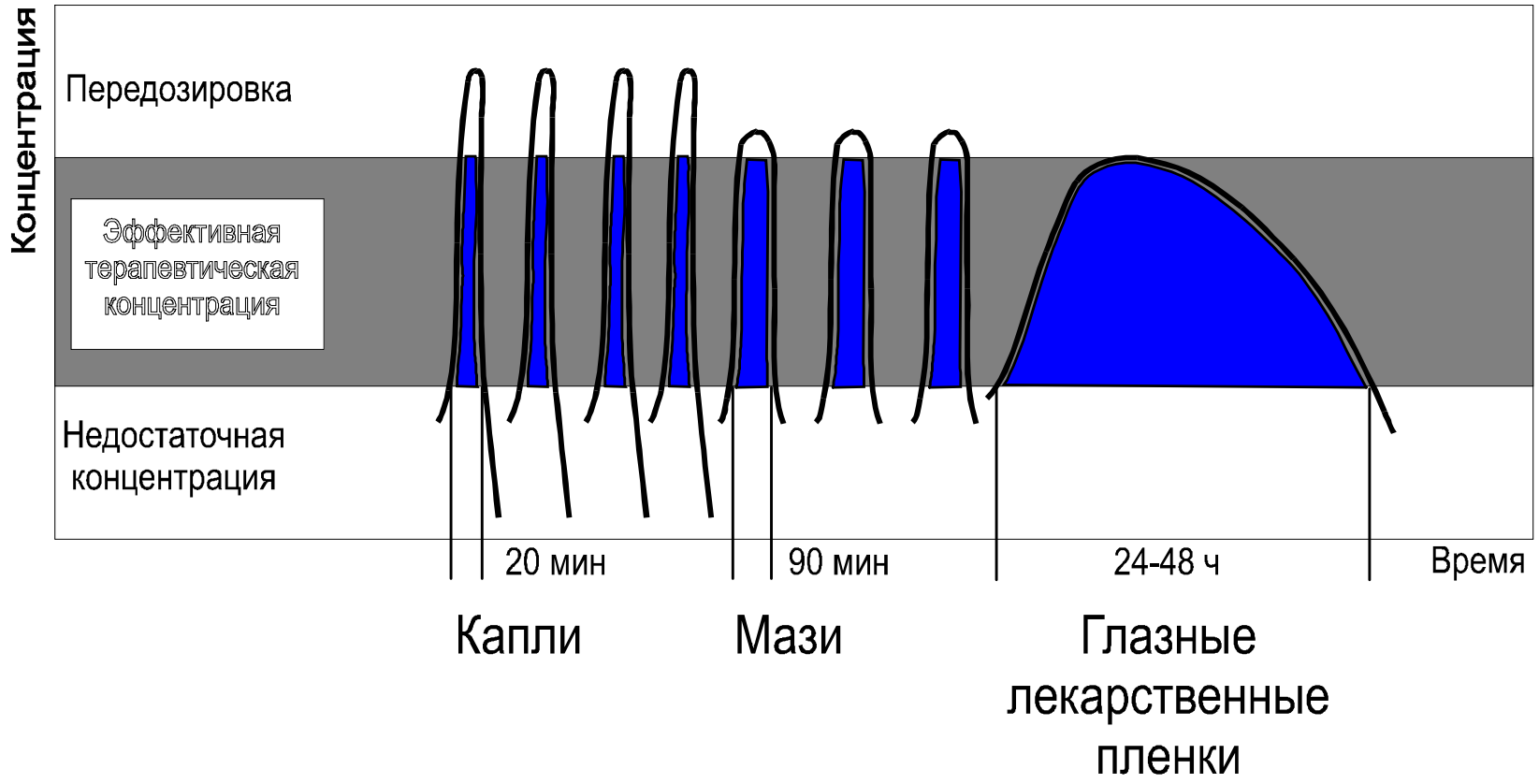
Зависимость клинического эффекта от физико-химических свойств лекарства

D, L – форма левомицетина (синтомицин)



D – форма левомицетина

Зависимость клинического эффекта от лекарственной формы



Зависимость клинического эффекта от индивидуальных особенностей организма

Генотип


Генетический полиморфизм
Генетический полиморфизм
ВСАСЫВАНИЕ
Транспотреры лекарственных средств
Ферменты метаболизма лекарственных средств
МЕТАБОЛИЗМ
ЛС
ВЫВЕДЕНИЕ

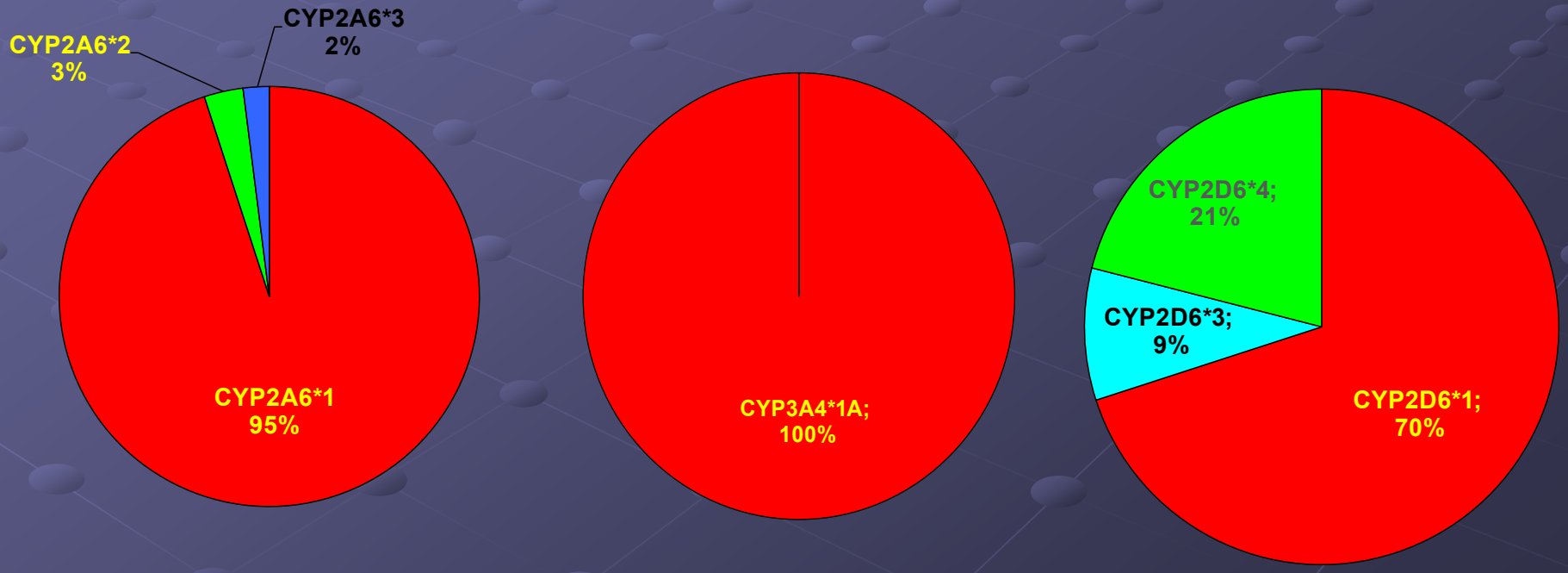
По данным генотипирования

В Европейской и Московской популяциях выявлены:

9 % - «медленных» метаболизаторов CYP2D6

2 % - «медленных» метаболизаторов CYP2A6

0 % - «медленных» метаболизаторов CYP3A4



Генотип

В зависимости от генетических факторов повышается чувствительность к:

- **дикумарину в 10 – 15 раз**
- **бутадиону в 6 – 8 раз**
- **фторотану в 4- 6 раз**







Генотип

«БЫСТРЫЕ» инактиваторы изониазида

период полувыведения сульфаниламидных препаратов короткого действия **1,3 – 3,2** часа

«МЕДЛЕННЫЕ» инактиваторы изониазида

период полувыведения сульфаниламидных препаратов короткого действия **3,6 – 11,6** часа

Генотип

В зависимости от генетических факторов *при лечении β-блокаторами больных ХСН*:

- **больные с двумя Д-аллелями – выживаемость в течение года 75%**
- **больные с одной Д-аллелью – выживаемость 80%**
- **больные без Д-аллели – 98%**



Клиническое наблюдение

- Женщина 62 лет, страдающая постоянной формой мерцательной аритмии
- Для профилактики тромбоэмболических осложнений назначен варфарин 5 мг/сутки
- Через 3 дня отметила носовое кровотечение, кровохарканье, макрогематурию
- По результатам коагулограммы МНО- 8 при исходном 1,2.



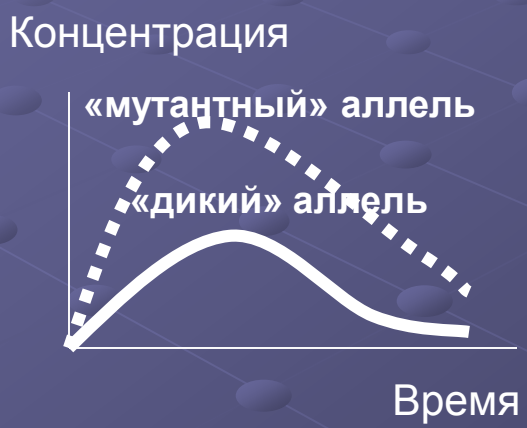
Синячковая сыпь при приеме варфарина

Клиническое наблюдение

У больной выявлено:

ПОВЫШЕНИЕ КОНЦЕНТРАЦИИ ВАРФАРИНА И СНИЖЕНИЕ КОНЦЕНТРАЦИИ ЕГО МЕТАБОЛИТА В ПЛАЗМЕ

УСТАНОВЛЕННО, ЧТО БОЛЬНАЯ ЯВЛЯЕТСЯ ГОМОЗИГОТОЙ ПО «МЕДЛЕННОМУ» АЛЛЕЛЮ *CYP2C9*3*



ВАРФАРИН МЕТАБОЛИЗИРУЕТСЯ CYP2C9

УГНЕТЕНИЕ БИОТРАНСФОРМАЦИИ ВАРФАРИНА

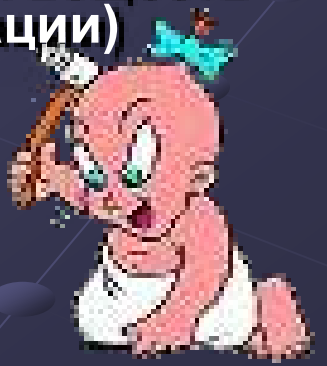
ГЕМОРРАГИЧЕСКИЙ СИНДРОМ

Кукес В.Г., 2004

Возраст

У детей:

- **до 6 мес всасывание лекарств из ЖКТ существенно медленнее, чем у взрослых**
- **pH желудка более щелочное** (более 4,0) **(особенно при грудном вскармливании)** прежде всего, из-за снижения базальной секреции соляной кислоты
- **способность кожи к всасыванию в 3 раза выше, чем у взрослого -** более выраженное системное действие ЛС при их местном применении (процессы как пассивного, так и активного транспорта полностью «созревают» примерно к четвёртому месяцу жизни, скорость всасывания снижена)
- **замедлены процессы биотрансформации в печени** (незрелость)
- **снижена способность белков плазмы крови к связыванию лекарственных веществ**
- **не сформированы системы активного выведения веществ почками (снижена скорость клубочковой фильтрации)**



Возраст



У пожилых лиц:

- **снижается биодоступность большинства лекарств** (повышение значения pH в желудке, уменьшение интенсивности всасывания из просвета кишечника)
- **снижается количество альбуминов в плазме крови, что приводит к уменьшению процесса связывания с белками лекарственных веществ**
- **снижается скорость процессов биотрансформации в печени** (уменьшение массы печени, сокращение количества и активности CYP ферментов)
- **снижается скорость и интенсивность почечного кровотока**
- **изменяется чувствительность большинства рецепторных систем** (уменьшение внутриклеточной жидкости, массы тканей организма, увеличение относительного веса жировой ткани)

Возрастные особенности фармакодинамики и фармакокинетики влияют на дозирование лекарств у детей и людей пожилого возраста

- Федеральный педиатрический формуляр
- Национальное руководство по клинической фармакологии
- «Рациональная фармакотерапия»

Пол

Особенности фармакокинетики у женщин:



- **Влияние беременности:**
- Повышение уровня эндогенных гормонов во время лютеиновой фазы → ослабление перистальтики → повышение всасывания.
- Увеличение объема плазмы крови и межклеточной жидкости может вести к увеличению объема распределения и снижению уровня концентрации препаратов.
- Увеличение минутного объема сердца и снижение уровня альбуминов и гликопротеинов может вызвать снижение уровня концентрации лекарств.

Заболевание почек

- **если основным путем выведения лекарственного средства из организма является экскреция с мочой – почечная недостаточность приводит к замедлению выведения из организма**
- **в этом случае обычная доза препарата может вызвать токсический эффект** (*у больных с ХПН ЛС необходимо назначить в более низких дозах. Коррекция дозирования ЛС необходима при проведении гемодиализа, перитонеального диализа.*)



Заболевание печени

- **снижается клиренс лекарственных средств, выводимых с желчью** (усиливается токсическое влияние многих ЛС на ЦНС и резко возрастает % энцефалопатий. Поэтому при заболеваниях печени некоторые ЛС противопоказаны или их следует применять с осторожностью: барбитураты, наркотические анальгетики, ингибиторы МАО, фенотиазины, андрогенные стероиды)
- **за счет порто-ковального шунтирования повышается концентрация в крови неметаболизированных лекарственных веществ** (Т1/2↑ у лидокаина, верапамила, пропранолола)
- **снижается активность биотрансформации**
- **за счет гипоальбуминемии уменьшается связывание лекарств с белками плазмы крови**



Сердечная недостаточность

- **минутный объем сердца перераспределяется таким образом, чтобы сохранить приток крови к сердцу и головному мозгу – концентрация лекарственных веществ в области этих органов значительно повышается**



Зависимость клинического эффекта от внешних факторов

Хронофармакология

При лейкозах, интенсивное деление раковых клеток наблюдается в **20** часов

Назначая цитостатические препараты, следует рассчитывать время введения так, чтобы именно на это время приходилась максимальная концентрация препарата в крови



Хронофармакология

Максимальная чувствительность к анестетикам в стоматологии наблюдается в 14-15 часов



Именно в это время следует удалять зубы

Хронофармакология



Максимальная токсичность транквилизаторов отмечается в наиболее активное время суток,

минимальная – ночью



Клиническая селективность действия лекарств: терапевтические и побочные эффекты

- Ни одно лекарство не вызывает только один специфический эффект
- Отнесение определенного эффекта лекарства к терапевтическому или побочному зависит от клинического контекста применения лекарства

Клиническая селективность действия лекарств

Беротек -
расширяет бронхи



Фенотерол - β_2-адреномиметик



Партусистен –
расслабляет матку

Назначение лекарства больному – уникальный, никогда неповторимый эксперимент



академик Б.Е. Вотчал