

С.Ж.АСФЕНДИЯРОВ АТЫНДАҒЫ
ҚАЗАҚ ҰЛТТЫҚ МЕДИЦИНА
УНИВЕРСИТЕТІ



КАЗАХСКИЙ НАЦИОНАЛЬНЫЙ
МЕДИЦИНСКИЙ УНИВЕРСИТЕТ ИМЕНИ
С.Д.АСФЕНДИЯРОВА

ТЕМА: ПАРАМЕТРЫ ФАРМАКОКИНЕТИКИ



Дайындаған: Кенжеева М

Курс: 6

Тобы: 604-1к

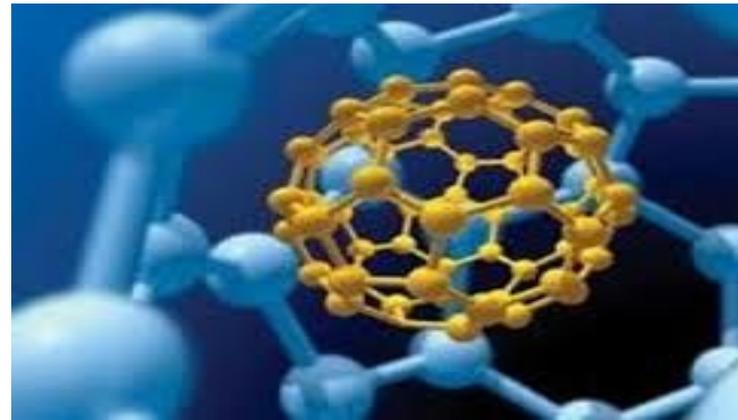
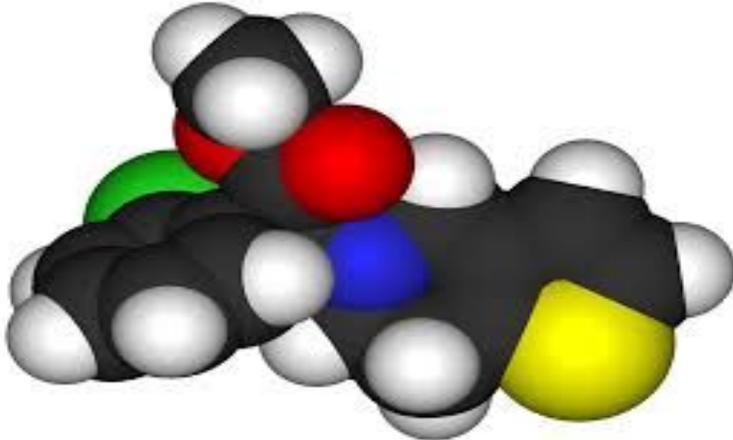
Факультет: Терапия

Тексерген: Кайырбеков А.К



ФАРМАКОКИНЕТИКА

- **Фармакокинэтика** (от [др.-греч.](#) φάρμακον — лекарство и κίνησις — движение) — раздел фармакологии, изучающий кинетические закономерности химических и биологических процессов, происходящих с лекарственным средством в организме млекопитающего.
- Фармакокинетику не следует путать с [фармакодинамикой](#); говорят, что фармакокинетика — это наука о химических превращениях лекарства в организме, тогда как фармакодинамика — это наука о механизме действия лекарства на организм.



Что организм
пациента делает с
лекарством?

Что лекарство
делает с
организмом
пациента?

ФАРМАКИКИНЕТИКА

ФАРМАКОДИНАМИКА

ФАРМАКОЛОГИ-
ЧЕСКИЙ ОТВЕТ

Всасывание
Распределение
Биотрансформация
Выведение

Механизм действия
Локализация действия
Виды действия

Эффективность
Безопасность

Фармакокинетика изучает кинетику всасывания и распределения лекарственного вещества.

Всасывание

Распространение

Элиминация

Распределение

Экскреция

Метаболизм



Зачем нужно знать параметры фармакокинетики и режим дозирования?

Параметры фармакокинетики и режим дозирования определяют:

- Уровень лекарственного вещества в организме в любой момент времени**
- Сколько времени необходимо для достижения постоянного уровня лекарственного вещества в организме при повторных введениях**
- Сколько времени требуется для полного выведения лекарственного вещества из организма**

ОСНОВНЫЕ ФАРМАКОКИНЕТИЧЕСКИЕ ПАРАМЕТРЫ

Cl Клиренс (мл/с, л/мин)

T_{1/2} Период полувыведения
(сек, мин, час)

C_{ss} Равновесная концентрация
(мкг/мл, мг/л)

Vd Кажущийся объем распределения (л)

F Биодоступность (%)

ОСНОВНЫЕ ФАРМАКОКИНЕТИЧЕСКИЕ ПАРАМЕТРЫ

C_{\max} Максимальная концентрация ЛС

C_{\min} Минимальная концентрация ЛС

t Время от момента приема ЛС

t_{\max} Время достижения максимальной
концентрации ЛС

ПФК
(AUC) Площадь под фармакокинетической
кривой “концентрация ЛС - время”
(AUC – area under curve)

Параметр	Ед. измерения	Клиническое значение
Период полувыведения ($T_{1/2}$)	ч (реже мин, дни)	Служит для определения промежутка времени, необходимого для достижения равновесной концентрации (обычно 3–5 периодов полувыведения)
Объём распределения (V_d)	л (л/кг)	Служит для подбора нагрузочной дозы, необходимой для создания эффективной концентрации в плазме
Клиренс (Cl)	л/ч (л/ч/кг) мл/ч (мл/ч/кг) л/мин (л/мин/кг) мл/мин (мл/мин/кг)	Служит для подбора поддерживающей дозы, позволяющей достичь равновесной концентрации в крови. Клиренс более пригоден для оценки выведения ЛС, чем период полувыведения
Равновесная концентрация (C_{ss})	мкг/мл (мг/л) нг/мл (мкг/л)	На фоне равновесной концентрации обычно развивается стабильный клинический эффект ЛС
Время наступления максимальной концентрации (T_{max})	ч мин	Служит для прогнозирования времени, через которое развивается максимальный фармакологический эффект ЛС
Биодоступность (F)	%	Служит для подбора дозировки ЛС для перорального приёма

ОСНОВНЫЕ КЛИНИЧЕСКИ ЗНАЧИМЫЕ ФАРМАКОКИНЕТИЧЕСКИЕ ПАРАМЕТРЫ

- **Наиболее важные фармакокинетические параметры при выборе режима дозирования**

**клиренс (мера способности организма
элиминировать ЛС)**

**объём распределения (мера кажущегося пространства в
организме, способного вместить ЛС).**

- Объём *распределения* Vd (л, л/кг) - гипотетический объём жидкости организма, необходимый для равномерного распределения всего количества ЛС (введённой дозы) в концентрации, аналогичной концентрации в плазме крови.

где C_0 - начальная концентрация препарата в крови.

$$Vd = \frac{\text{Доза}}{C_0}, \quad (1-1)$$

- При внутривенном введении: Высокие значения объёма распределения свидетельствуют о том, что препарат активно проникает в биологические жидкости и ткани. Если препарат активно связывается, например, жировой тканью, его концентрация в крови может практически мгновенно стать очень
- низкой, а объём распределения достигнет нескольких сотен литров, превысив реальный объём жидкостей организма. В связи с этим его ещё называют «кажущийся объём распределения».

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

$$\text{НД} = Vd \cdot C, \quad (1-2)$$

- где C - эффективная концентрация ЛС в крови.

- **Общий клиренс Cl** (мл/мин, л/ч) - объём плазмы или крови, который полностью очищается от препарата за единицу времени. В рамках линейной модели:

$$Cl = Vd \cdot kel = \frac{\text{Доза}}{AUS} \quad (1-3)$$

- В связи с тем, что основные пути выведения - почки и печень, общий клиренс представляет собой сумму почечного и печёночного клиренсов. Под печёночным клиренсом подразумевают метаболический клиренс в печени и выведение препарата с желчью

- **Константа скорости элиминации kel** ($ч^{-1}$) - процент снижения концентрации вещества за единицу времени (отражает долю препарата, выводимую из организма за единицу времени).
- Общий клиренс, объём распределения и константа элиминации связаны между собой уравнением:

$$Cl = Vd \cdot kel. \quad (1-4)$$

- **период полувыведения $T_{1/2}$** (ч) - время, необходимое для снижения концентрации в плазме крови на 50%:

$$T_{1/2} = \frac{0,693}{kel}. \quad (1-5)$$

- Практически за один период полувыведения из организма выводится 50% ЛС, за два периода - 75%, за три периода - около 87% и т.д.

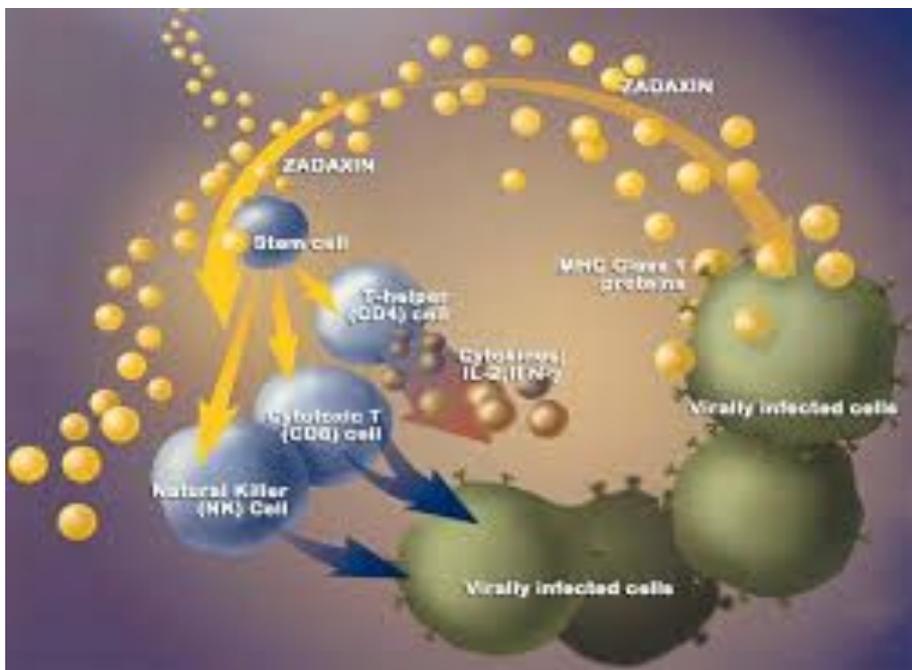


Зависимость между периодом полуэлиминации и константой скорости элиминации важна для выбора интервала между дозами, а также для определения промежутка времени, необходимого для достижения равновесной концентрации (обычно $5-7 T_{1/2}$) при многократном введении ЛС.



- 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***. В результате концентрация ЛС колеблется в пределах средней величины с определёнными максимальными (***Cssmax***) и минимальными значениями (***Cssmin***) концентрации препарата.



- На практике равновесную концентрацию ЛС можно вычислить по концентрации данного препарата после однократного введения:

$$C_{ss} = \frac{1,4 \cdot F \cdot \text{Доза} \cdot T_{1/2}}{Vd \cdot \tau}, \quad (1-6)$$

- где τ - интервал времени между дозами.
- При расчёте дозы, необходимой для поддержания нужной концентрации ЛС в крови, так называемой поддерживающей дозы, используют значение клиренса:

$$\text{Доза}_{\text{под}} = Cl \cdot C_{ss}. \quad (1-7)$$

При внесосудистом введении препарата по естественным причинам не всё его количество достигает системного кровотока.

-

- Биодоступность F (%) - часть дозы препарата, достигшая системного кровотока, после его внесосудистого введения.
- Биодоступность 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

$$F = \frac{AUC(\text{внесосудистый}) \cdot D(\text{в/в})}{AUC(\text{в/в}) \cdot D(\text{внесосудистый})}. \quad (1-8)$$

- Когда сравнивают два внесосудистых пути введения, то говорят об относительной биодоступности (подробнее см. раздел «*Исследования биоэквивалентности*»).

- Используя приведённые выше формулы, получаем:

$$\begin{aligned} \text{скорость введения (инфузии)} &= Cl \cdot \text{целевую концентрацию} = \\ &= 2,8 \text{ л/ч/70 кг} \cdot 10 \text{ мг/л} = 28 \text{ мг/ч/70 кг}; \end{aligned}$$

$$\text{поддерживающая доза} =$$

$$\text{скорость введения} / F \cdot \text{интервал между приёмами} = \quad (1-9)$$

$$= 28/0,96 \cdot 12 = 349,99 \text{ мг};$$

$$= 28/0,96 \cdot 8 = 233,33 \text{ мг};$$

$$= 28/0,96 \cdot 24 = 699,99 \text{ мг}. \quad (1-10)$$

- Таким образом, таблетка (капсула), содержащая дозу приблизительно 350 мг, может быть прописана для приема через 12 ч. Если используют восьмичасовой интервал, то доза должна быть около 233 мг, а при 24-часовом интервале - 700 мг.