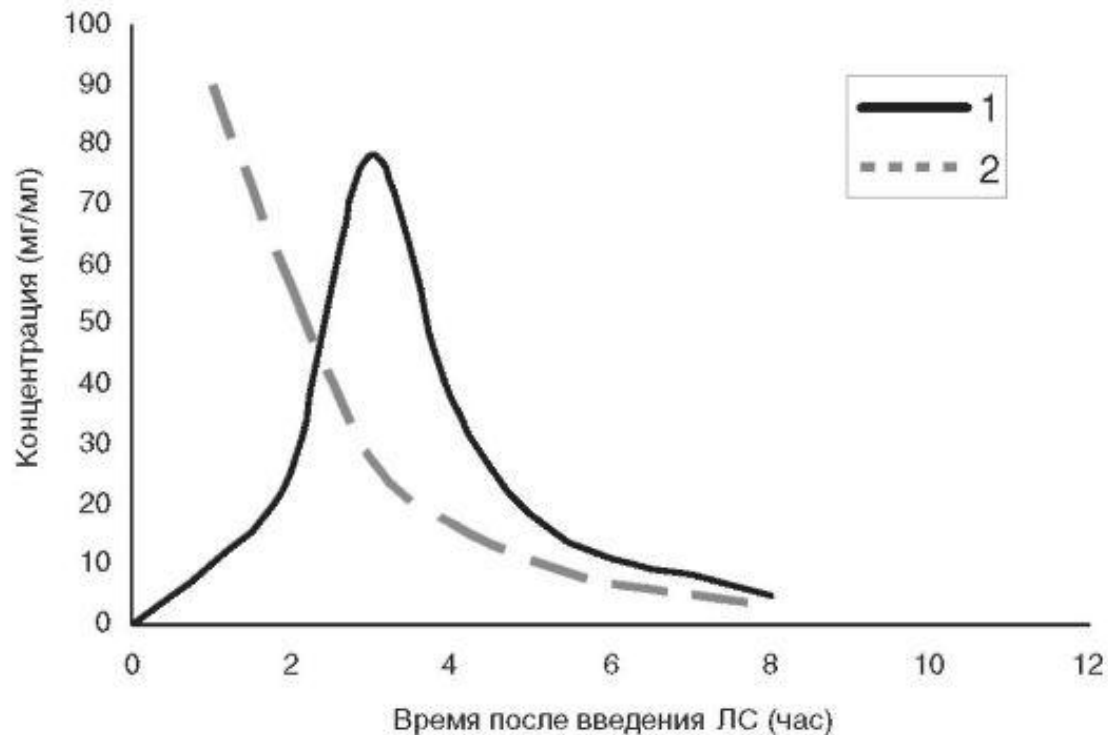


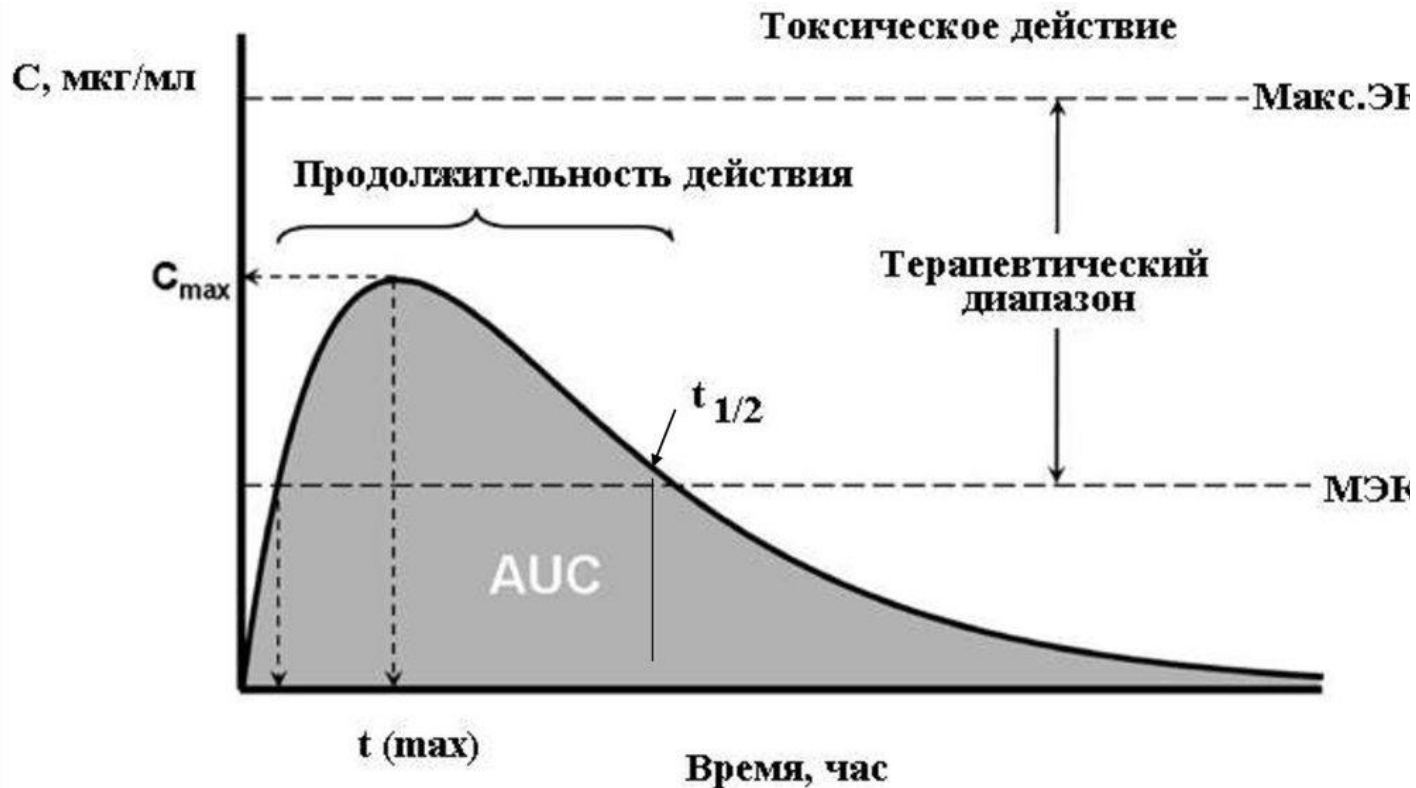
Рязанский государственный медицинский университет им. акад. И.П. Павлова

кафедра фармакологии с курсом фармации ФДПО



Клиническая фармакокинетика

Фармакокинетическая кривая



C_{max} – максимальная концентрация

T_{max} – время достижения C_{max}

Площадь под фармакокинетической кривой концентрация-время (Area under curve, AUC) – показывает общее количество лекарственного вещества, попавшего в системный кровоток

$T_{1/2}$ - время, необходимое для снижения концентрации в плазме крови на 50%

Объем распределения

$$V_d = \frac{\text{доза лекарства, мг}}{\text{концентрация в плазме, мг/л}}$$

Нагрузочные дозы

- Введение большой начальной, или нагрузочной, дозы проводится в случае необходимости быстрого достижения целевых концентраций ЛС в области мишени. Это актуально для препаратов с большим объемом распределения, активно проникающих в органы и ткани, вследствие чего концентрация их в кровотоке после первых введений минимальна.
- Доза нагр = $V_d \times C$ где C - желаемая концентрация ЛС.

Задача

- Пример расчета нагрузочной дозы ЛС. В отделение кардиореанимации поступает пациент 54 лет, массой 70 кг, с жалобами на внезапно возникшее сердцебиение, чувство страха, слабость. При осмотре больной в сознании, бледен, ЧСС составляет 154 в мин., пульс 123 в мин., тоны сердца аритмичные, АД 105/70 мм рт.ст. На ЭКГ - мерцательная аритмия. Поставлен диагноз «пароксизм мерцательной аритмии», принято решение провести медикаментозную кардиоверсию путем введения амиодарона. Известно, что [амиодарон](#) характеризуется большим объемом распределения (см. ТКФС), поэтому перед врачом стоит задача определить нагрузочную дозу препарата.

Решение

1. Обратиться к разделу «Фармакокинетика» ТКФС. Оттуда мы узнаем, что V_d амиодарона после однократного внутривенного введения составляет 17 л/кг, а терапевтическая концентрация в сыворотке крови составляет 1-2,5 мг/л, т.е. минимальная эффективная концентрация равна 1 мг/л.

2. Рассчитываем нагрузочную дозу:

$V_{нагр} = V_d \times C_{желаемая} = 17 \text{ л/кг} \times 70 \text{ кг} \times 1 \text{ мг/л} \times 0,5 = 594 \text{ мг}$ т.е. приблизительно 600 мг.

Задача

- Женщина 65 лет обратилась с жалобами на тошноту и рвоту, головную боль, головокружение в течение 2-3 мес, изменение цветового зрения - предметы кажутся ей желтыми. В анамнезе хроническая сердечная недостаточность, по поводу чего пациентка принимала ДИГОКСИН 0,25 мг/сут. При обследовании выявлена брадикардия (ЧСС 49 в мин), АВ-блокада II степени, частая желудочковая экстрасистолия, гипокалиемия (уровень калия в плазме - 3,0 ммоль/л). Минимальная равновесная концентрация дигоксина в крови составила 2,5 мкг/л.

Задача

Диагностирована гликозидная интоксикация. Проведено лечение. Далее перед лечащим врачом стоит задача рассчитать оптимальную поддерживающую дозу дигоксина для данной пациентки. Для этого необходимо:

1. Определить желаемую концентрацию дигоксина. Обратимся в раздел «Фармакокинетика» ТКФС, откуда мы узнаем, что терапевтический диапазон дигоксина составляет 0,8-1,6 мкг/л. Желаемая концентрация, как правило, составляет середину терапевтического диапазона, т.е. 1,2 мкг/л.

2. Решить пропорцию:

- прежняя доза - измеренная концентрация
нужная доза - желаемая концентрация
- Отсюда:
- при дозе 0,25 мг концентрация составляла 2,5 мкг/л при дозе X мг концентрация должна составить 1,2 мкг/л $X = 0,25 \times 1,2 / 2,5 = 0,12$.
- Таким образом, оптимальная поддерживающая доза для данной пациентки составляет 0,12 мг в сутки.

Корректировка дозы в зависимости от функции печени

- Печень считается важнейшим органом, где происходят метаболизм ЛС, поэтому патология печени может вызвать разнообразные изменения фармакокинетики ЛС, а следовательно, повлиять на его эффективность и безопасность.
- Итак, элиминация ЛС в печени осуществляется двумя основными путями:
 - пресистемный метаболизм (или «эффект первого прохождения»);
 - так называемый «печеночный клиренс» - извлечение и инактивация ЛС из системного кровотока гепатоцитами.
- К основным факторам, влияющим на метаболизм в печени, относятся активность печеночных ферментов (емкость ферментных систем) и объем печеночного кровотока.

Корректировка дозы в зависимости от функции печени

Необходимо:

1. Определить, в какой степени ЛС метаболизируется и элиминируется печенью, т.е. нужна или нет коррекция дозы. Как правило, о высоком печеночном клиренсе свидетельствуют высокие значения показателя первого прохождения через печень и низкая биодоступность (<40%). К таким ЛС относятся антидепрессанты, наркотические анальгетики, статины, антипсихотики, блокаторы медленных кальциевых каналов, нитраты, многие β -адреноблокаторы, поэтому, если вы встретили в инструкции к ЛС фразу «обладает эффектом первого прохождения», дозу ЛС нужно снизить. Однако необходимо помнить, что ЛС может метаболизироваться в печени и не обладать «эффектом первого прохождения». Тогда в ТКФС можно встретить примерно следующую формулировку: «метаболизируется до неактивных метаболитов в печени», отсюда следует, что при патологии печени дозу такого ЛС также необходимо снизить.

Корректировка дозы в зависимости от функции печени

2. Рассмотреть возможность использования ЛС с аналогичными фармакологическими эффектами (из той же фармакологической группы), не подвергающемуся метаболизму в печени. Например, если необходимо назначить β -адреноблокатор пациенту с циррозом печени, то в данном случае предпочтение надо отдать препарату, который не метаболизируется в печени, т.е. атенололу. Следует учитывать, что некоторые ЛС, метаболизирующиеся в печени, гепатотоксичны, при этом лучше по возможности избегать использования подобных ЛС у лиц с патологией печени.

Корректировка дозы в зависимости от функции печени

3. Если альтернатива невозможна, необходимо провести коррекцию дозы ЛС. С этой целью определяют степень снижения печеночной функции. Как было отмечено выше, на работу печени оказывают влияние множество различных факторов, трудно поддающихся интегральной оценке, также необходимо помнить, что уровень билирубина и активности печеночных ферментов (АЛТ, АСТ) указывает на повреждение ткани печени, а не на степень снижения ее функции. В настоящее время не существует универсального критерия для оценки функции печени, доступного в клинической практике, поэтому для решения данной задачи предлагается несколько подходов.

Корректировка дозы в зависимости от функции печени

Таблица 2.8. Шкала для оценки нарушения функции печени Чайлда-Пью

Признак	Баллы		
	1	2	3
Билирубин, мкмоль/л	<34	34-51	>51
Альбумин, г/л	>35	35-28	<28
Протромбиновое время, %	>60	60-40	<40
Асцит	нет	Умеренный	Тяжелый
Энцефалопатия	нет	Умеренная	Тяжелая

Коррекция дозы ЛС, метаболизирующихся в печени, осуществляется следующим образом:

- класс А (5-6 баллов) - компенсированный цирроз - коррекции дозы не требуется;
- класс В (7-9 баллов) - компенсированный цирроз - снизить дозу ЛС на 25%;
- класс С (10-15 баллов) - декомпенсированный цирроз - снизить дозу ЛС на 50% (для ЛС без «эффекта первого прохождения») и на 75% (для ЛС с

Корректировка дозы в зависимости от функции печени

Коррекция дозы ЛС при заболеваниях печени, основанная на оценке белоксинтезирующей функции (по уровню альбумина плазмы крови). Если концентрация альбумина в сыворотке крови меньше чем 30 г/л, то дозу уменьшают на 50% для ЛС, обладающих «эффектом первого прохождения», и на 25% для ЛС, не обладающих «эффектом первого прохождения».

Пример

- Необходимо рассчитать поддерживающую дозу метилпреднизолона для пациента 45 лет, страдающего аутоиммунным циррозом печени и гемолитической анемией. У пациента при осмотре сознание ясное, кожные покровы желтушны, умеренный асцит. При обследовании выявлено: гемоглобин 91 г/л, гематокрит 30%, билирубин 60 мкмоль/л, альбумин 31 г/л, протромбиновое время 48%.

Пример

- Для решения задачи обратимся к разделам «Фармакокинетика» и «Режим дозирования» ТКФС, откуда мы узнаем, что препарат метаболизируется в печени, а поддерживающая доза составляет 4-12 мг в сутки, т.е. средняя поддерживающая доза для лиц с нормальной функцией печени - 8 мг в сутки.
- Определяем функцию печени по шкале Чайлда-Пью:
 - энцефалопатии нет (ясное сознание) - 1 балл;
 - умеренный асцит - 2 балла;
 - билирубин 60 мкмоль/л - 3 балла;
 - альбумин 31 г/л - 2 балла;
 - протромбиновое время 48% - 2 балла;
 - всего 10 баллов, что соответствует классу С (декомпенсированный цирроз).

Пример

- Следовательно, среднюю поддерживающую дозу метилпреднизолона для лиц с нормальной функцией печени необходимо уменьшить на 50-75%. Поскольку [метилпреднизолон](#) не обладает «эффектом первого прохождения», уменьшим дозу на 50%.
- Доза поддерж. = 8 мг - (8 мг x 0,5) = 4 мг.
- Коррекция дозы ЛС с «эффектом первого прохождения» при заболеваниях печени с учетом биодоступности ЛС:
- Доза = Доза здорового x биодоступность / 100%.

Пример

- Приведем пример расчета дозы ЛС с «эффектом первого прохождения» при нарушении функции печени. Необходимо рассчитать суточную дозу галоперидола для пациента с шизофренией и острым вирусным гепатитом, если суточная доза для пациента с нормальной функцией печени составляет 10 мг.
- Обратимся к разделу «Фармакокинетика» ТКФС, откуда узнаем, что биодоступность галоперидола при приеме внутрь составляет 60%, отсюда:
- Доза = $10 \text{ мг} \times 60\% / 100\% = 6 \text{ мг}$.

Корректировка дозы в зависимости от функции почек

- Почки, так же как и печень, играют большую роль в фармакокинетике ЛС. Рассматривая назначение ЛС пациентам с поражением почек, необходимо выделять заболевания, сопровождающиеся снижением почечной функции, т.е. протекающие с почечной недостаточностью и без таковой. В обоих случаях необходимо избегать назначения потенциально нефротоксичных препаратов. Однако если у пациентов с почечной недостаточностью следует избегать применения ЛС, выводящихся почками в неизменном виде, то в некоторых случаях заболевания почек с неизменной функцией, напротив, назначают препараты, выводящиеся с мочой (например, использование уросептиков при пиелонефрите).

Корректировка дозы в зависимости от функции почек

Как указывалось выше, важным фармакокинетическим параметром, на который следует обратить внимание при расчете дозы, становится доля препарата, выводимая почками в неизменном виде или в виде активных метаболитов (так называемая почечная фракция - f_u). Именно с помощью этого показателя рассчитывается доза ЛС при почечной недостаточности, что необходимо при применении:

- ЛС с узким терапевтическим диапазоном, которые выводятся почками в неизменном виде более чем на 50%;
- ЛС, не считающихся ЛС с узким терапевтическим диапазоном, которые выводятся в неизменном виде более чем на 75%;

Для расчета дозы ЛС в первую очередь необходимо оценить почечную функцию. Для этого рассчитывают показатель клиренса креатинина по формуле Кокрофта-Гаулта с учетом массы тела, возраста и пола больного.

Оценка скорости клубочковой фильтрации

Формула Кокрофта-Голта (мл/мин)

$$\text{СКФ} = \frac{88 \cdot (140 - \text{возраст, годы}) \cdot \text{масса тела, кг}}{72 \cdot \text{Кр сыворотки, мкмоль/л}}$$

$$\text{СКФ} = \frac{(140 - \text{возраст, годы}) \cdot \text{масса тела, кг}}{72 \cdot \text{Кр сыворотки, мг/дл}}$$

для женщин результат умножают на 0,85.

Формула MDRD (мл/мин/1,73 м²)

$$\text{СКФ} = 186 \cdot (\text{Кр сыворотки, мг/дл})^{-1,154} \cdot (\text{возраст, годы})^{-0,203}$$

для женщин результат умножают на 0,742;

для лиц негроидной расы результат умножают на 1,210

Далее необходимо решить пропорцию:

$$\frac{\text{доза желаемая}}{\text{доза в норме}} = \frac{|(1 - fu) + fu \times \text{Cl креатинина, мл/с}|}{1,5}$$

Пример

- Необходимо определить рациональный режим дозирования антибактериального препарата левофлоксацина для пациентки с пневмонией и хроническим гломерулонефритом 48 лет, весом 64 кг, концентрация креатинина - 160 мкмоль/л.

Пример

1. Обратимся к разделу «Фармакокинетика» ТКФС, откуда узнаем, что [левофлоксацин](#) на 70-87% выводится почками в неизмененном виде, т.е. f_u составляет примерно 0,8, а средняя доза при пневмонии и нормальной функции почек составляет 500 мг в сутки, следовательно, при ХПН требуется коррекция дозы.

2. Рассчитаем клиренс креатинина: переведем единицы измерения - 160 мкмоль/л соответствуют 0,16 ммоль/л.

Cl креатинина, мл/с = $(140 - 48) \times 64 / 0,16 \times 50\,000 \times 0,85 = 0,625$.

Значение 0,625 мл/с соответствует 37,5 мл/мин. В данном случае у больного умеренная почечная недостаточность.

3. Решим пропорцию:

Доза желаемая / 500 = $[(1 - 0,8) + 0,8 \times 0,625] / 1,5$. Доза желаемая = 266 мг.

То есть согласно проведенным расчетам суточную дозу необходимо снизить вдвое.

Пример

- Кроме того, рассчитав значения клиренса креатинина, можно воспользоваться рекомендациями, приведенными в ТКФС: «При заболеваниях почек дозу снижают в соответствии со степенью нарушения функции: при клиренсе креатинина 20-50 мл/мин - по 125-250 мг 1-2 раза в сутки, 10-19 мл/мин - 125 мг 1 раз в 12-48 ч, меньше 10 мл/мин (включая гемодиализ) - 125 мг через 24 или 48 ч».

4. Определение кратности дозирования.

При ХПН период полувыведения левофлоксацина удлиняется. Для выбора кратности режима дозирования обратимся к ТКФС и, зная значения клиренса креатинина (37,5 мл/мин), определим, что в данном случае оптимальным будет назначение препарата 1 раз в сутки.