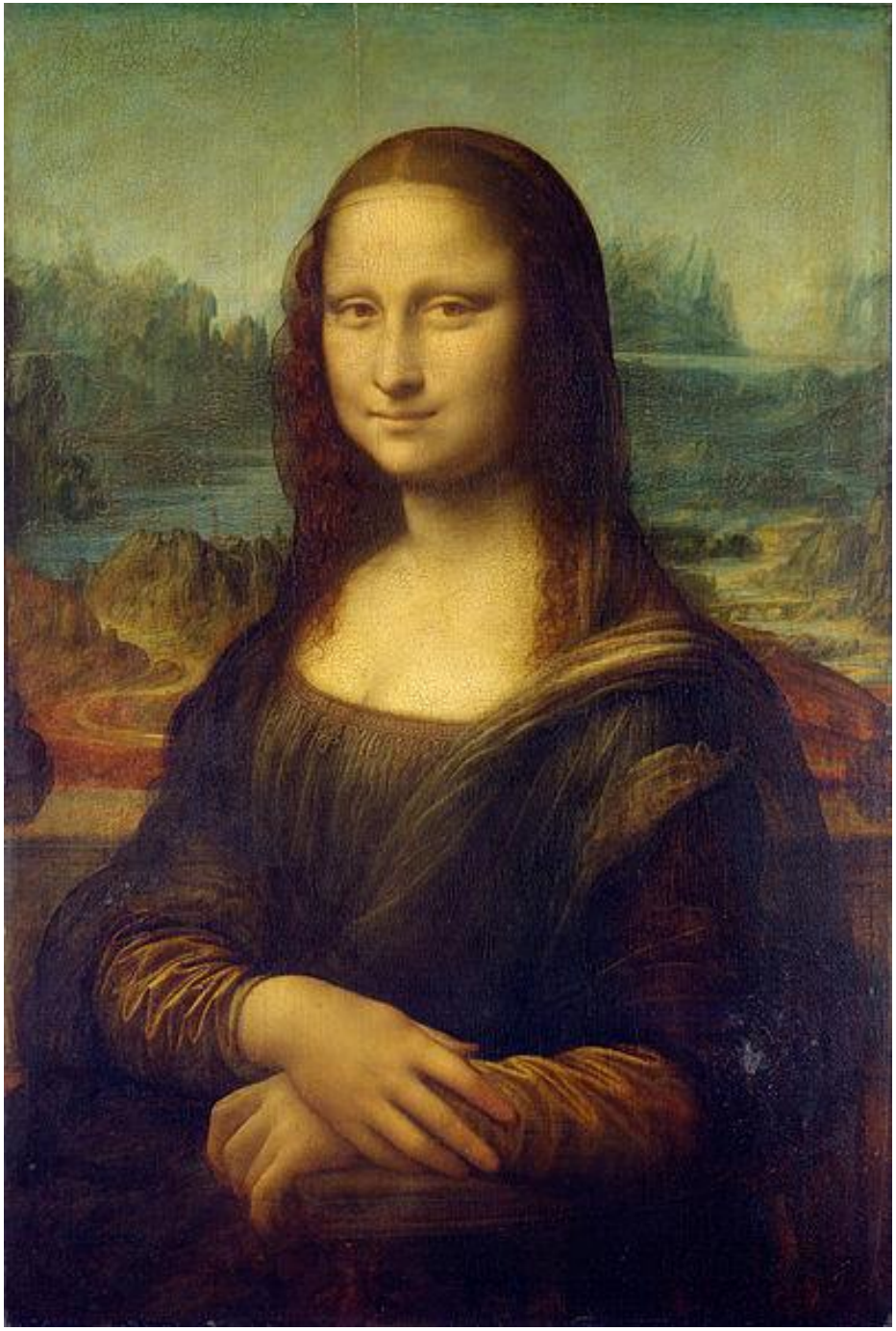


Леонардо да Винчи
(1452–1519)

Мона Лиза или Джоконда

ОБЩАЯ ФАРМАКОЛОГИЯ
лекция 2

Дозирование лекарственных средств на основе фармакокинетических параметров

проф. Б.В.Дубовик

ФАРМАКОКИНЕТИЧЕСКИЕ ПАРАМЕТРЫ

- Биодоступность (F)
- Кажущийся объем распределения (Vd)
- Клиренс (CL)
- Константа элиминации (Ke)
- Перид полувыведения ($t_{1/2}$)

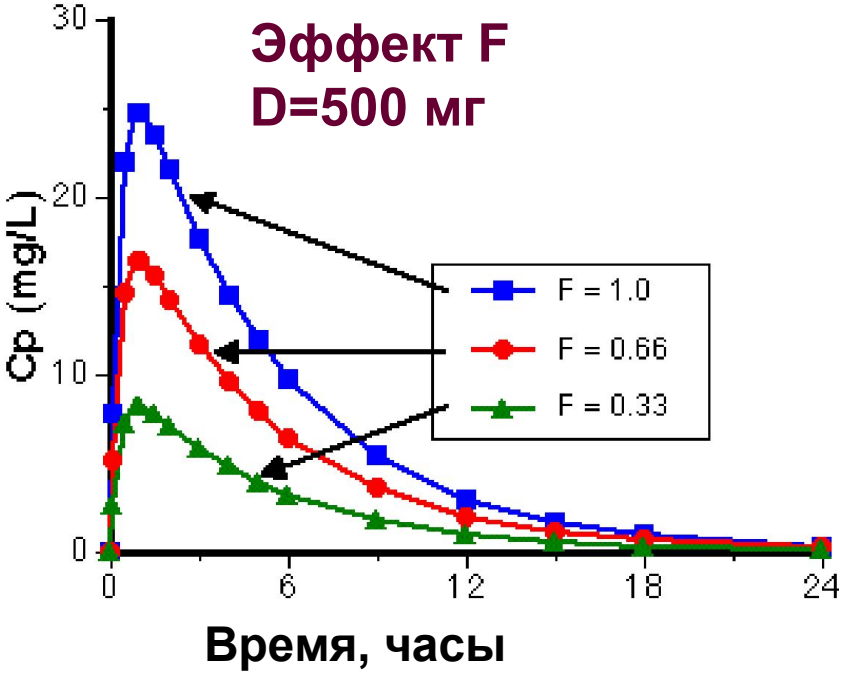
ФАРМАКОКИНЕТИЧЕСКИЕ ПАРАМЕТРЫ

необходимы для рационального управления режимом дозирования ЛС

- **<u>Биодоступность (F)</u> – фракция дозы ЛВ, достигшая системного кровотока при введении вне кровяного русла (обычно внутрь)**
- **F в/в = 1 (100%)**
- **F внутрь = 0<1**

$$F = \frac{AUC\ внутрь}{AUC\ в/в}$$

AUC - площадь под фармакокинетической кривой



F > 70% - биодоступность высокая
F < 30% - биодоступность низкая.

Объем распределения (Vd)

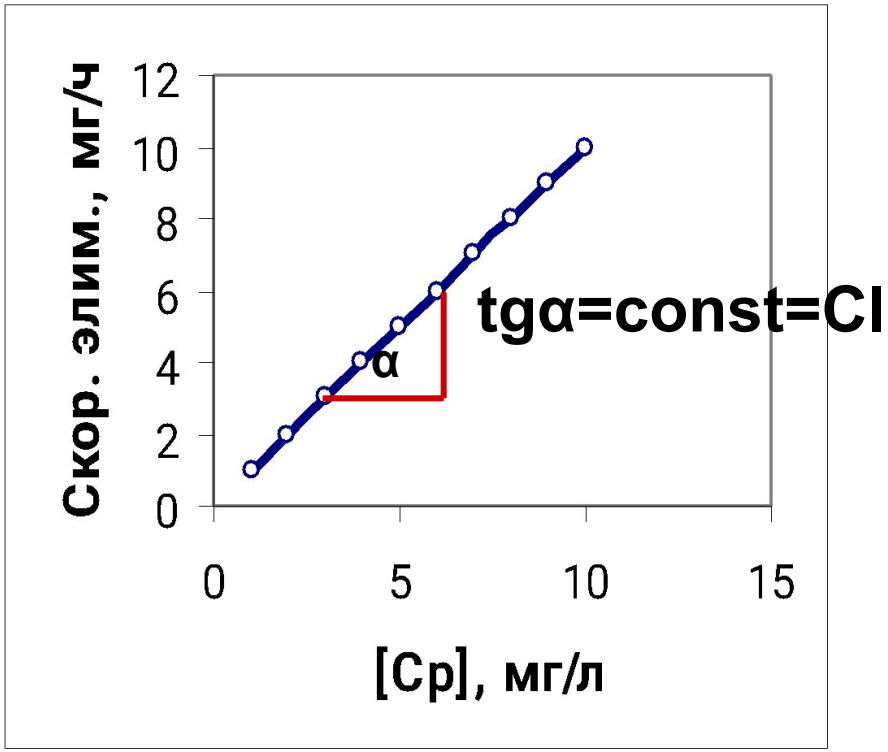
- Vd – гипотетический (кажущийся) объем, который заполнило бы вещество равномерно в концентрации, создаваемой им в данной дозе в плазме крови

Vd характеризует конечное равновесное распределение вещества в организме

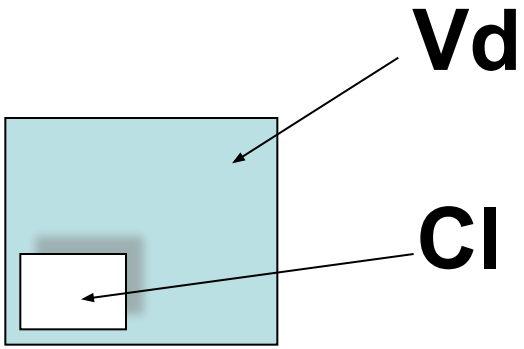
Клиренс (Cl)

- **Общий клиренс – объем плазмы крови, полностью очищаемый от вещества за единицу времени всеми доступными способами элиминации – печенью, почками и др. органами и тканями**
- **Cl равен *отношению скорости элиминации к концентрации вещества в плазме* (при кинетике элиминации 1-го порядка)**
- **Cl= $\frac{\text{Скорость элиминации}}{\text{Концентр. в плазме}}$ = = л/ч $\frac{\text{мг/ч}}{\text{мг/л}}$**
- **Размерность: л/ч, мл/мин, л/ч/кг, мл/мин/кг**

Сущность клиренса



- Скор. элим=Cl·Спл
- Cl=Скор.элим/Спл
- CL – фрагмент Vd
- Cl/Vd=Ke (доля Vd, освобождаемая за ед. времени)
- Cl=Ke·Vd



Свойства клиренса

- **Клиренс – константа для вещества**
- **<u>Клиренс аддитивен</u>:**

  Cl общ = Cl печ + Cl поч + …Cl др

  - **Не зависит от дозы и размера Vd**
  - **<u>Зависит от функции систем, элиминирующих данное вещество</u>**

Период полувыведения ($t_{1/2}$)

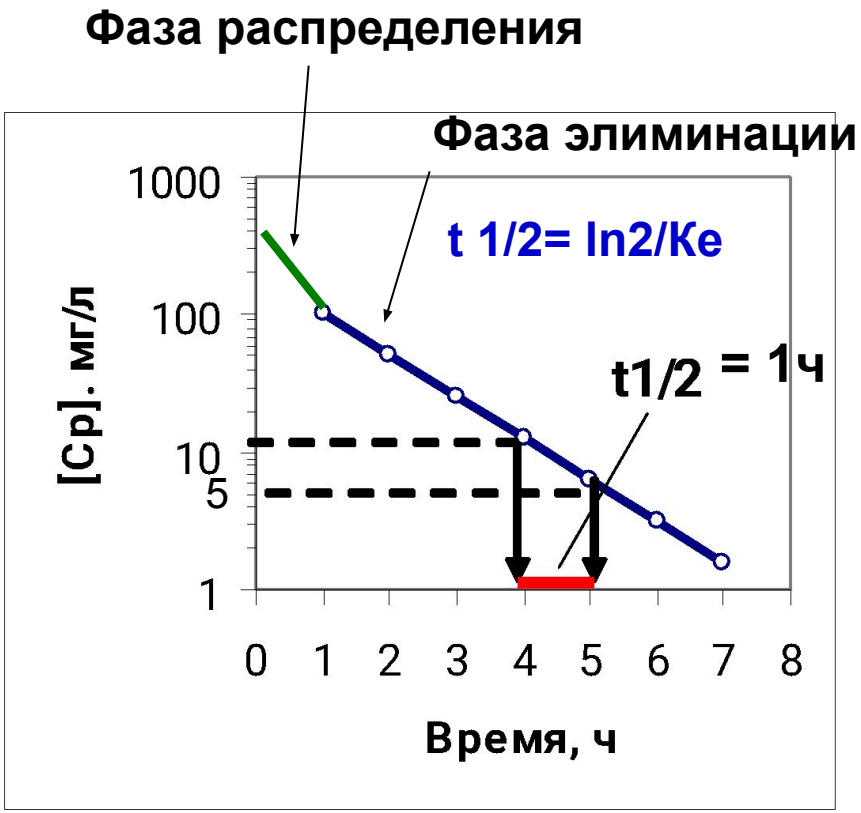
- **Период полувыведения** ($t_{1/2}$) – **время, за которое концентрация вещества в плазме крови на экспоненциальном участке кривой эиминации снижается на 50%**

$t_{1/2}$ = ln2/Ke (мин, ч)

Ke = Cl/Vd

$t_{1/2}$= ln2·Vd/CL

ln2=~0.7



Понятие о режиме дозирования лекарств

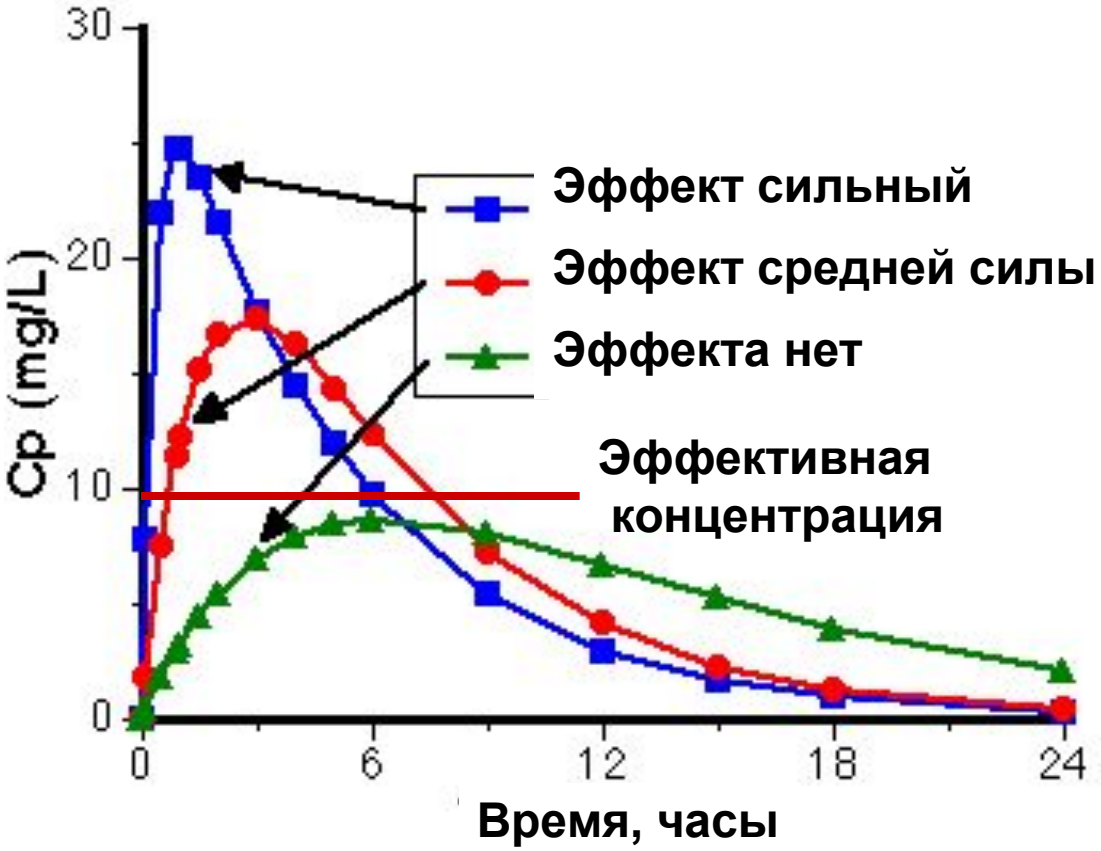
- Составляющие режима дозирования

1. Разовая доза – количество лекарственного вещества, вводимое за 1 прием
2. Способ и метод введения – адекватные цели
3. Интервал между введениями – должен обеспечить поддержание эффективной концентрации вещества в плазме крови в терапевтическом диапазоне

Оценивается также время достижения стационарной концентрации и время элиминации ЛВ после его отмены

- Способы введения лекарственных средств
  - Энтеральные, парентеральные, местные
- Методы введения
  - Разовое (болюсное) введение ЛС
  - Постоянное введение ЛС с контролируемой скоростью (инфузия) - обычно проводится внутривенно (в/в)
  - Дискретное (прерывистое) введение ЛС раздельными дозами через равные интервалы времени (внутрь, п/к, в/м, в/в, …)
- Цели введения
  - Достигнуть терапевтической концентрации ЛВ в плазме крови и поддерживать ее необходимое время в эффективном (терапевтическом) диапазоне

Разовое введение. Кинетика ЛВ в плазме крови и фармакологический эффект

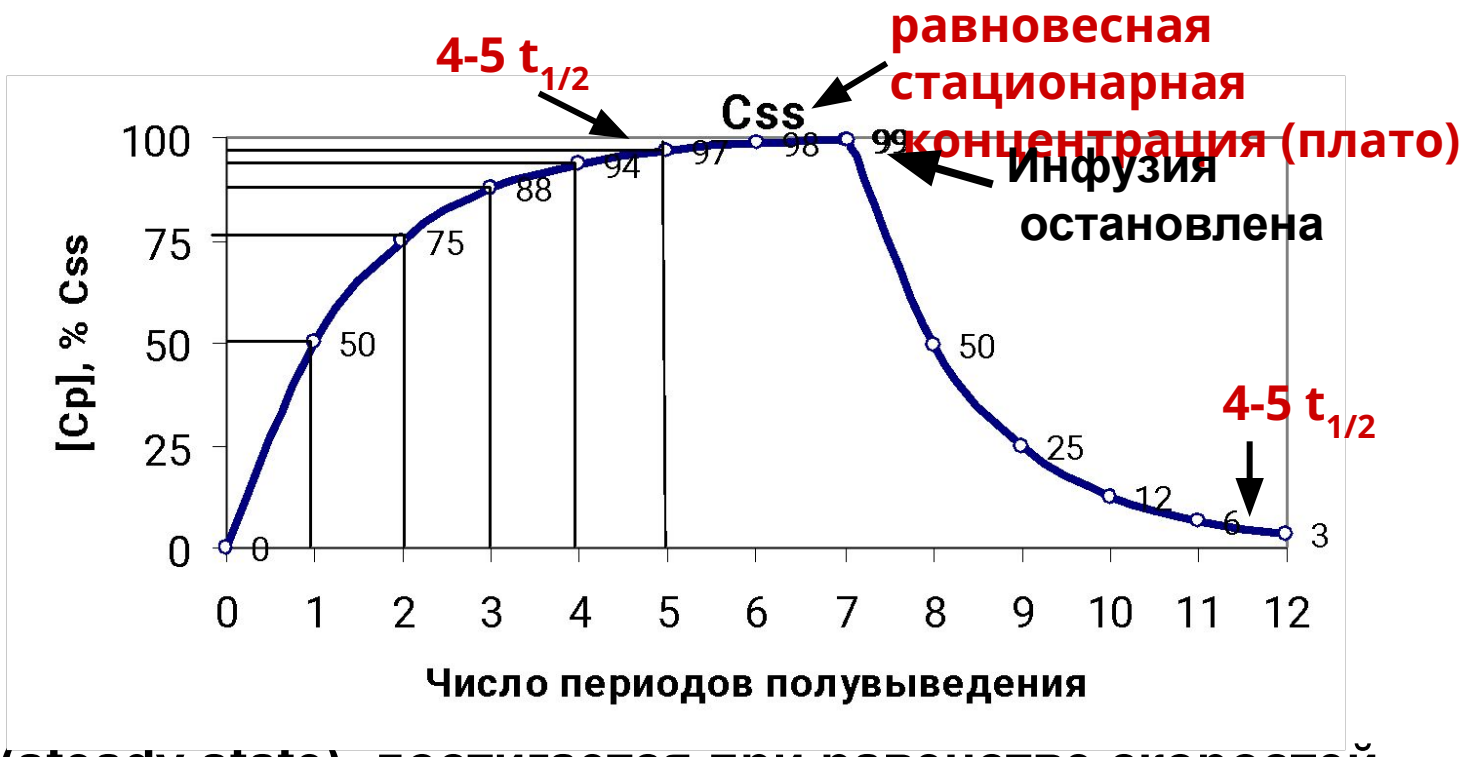


Эффект наблюдается только в период, когда концентрация ЛВ находится в зоне эффективной.

Сила эффекта определяется величиной превышения минимальной эффективной концентрации

Введение с постоянной скоростью ЛВ с кинетикой элиминации 1-го порядка

Понятие о стационарной концентрации



- **Css (steady state) достигается при равенстве скоростей введения и элиминации вещества -- через 4-5 периодов полувыведения**
- **Элиминация ЛВ происходит через те же 4-5 периодов полувыведения после прекращения инфузии препарата**

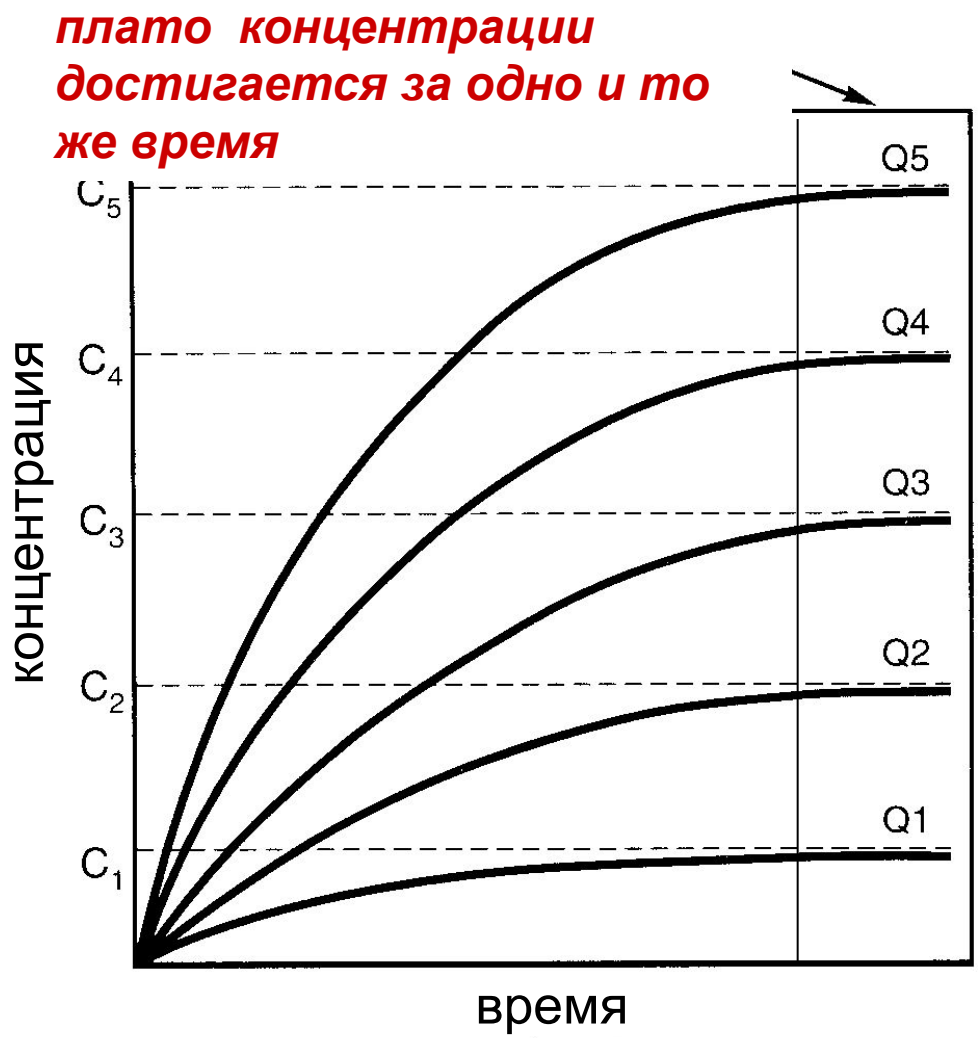
- **При введении ЛВ с постоянной скоростью его концентрация в плазме прирастает по экспоненте:**
  - **за каждый последующий период полувыведения концентрация возрастает на половину оставшейся до плато; прирост концентрации замедляется.**

  Это происходит потому, что при кинетике элиминации 1-го порядка с ростом концентрации вещества в плазме крови прямо пропорционально концентрации возрастает скорость его элиминации.

  Так как элиминация ускоряется, а скорость введения сохраняется постоянной, примерно через 4- 5 периодов полувыведения достигается равенство скоростей введения и выведения вещества.

  В итоге концентрация устанавливается на плато (Css): сколько добавилось, столько убавилось.
- **Css будет оставаться на достигнутом уровне пока не изменится скорость введения или скорость элиминации вещества.**

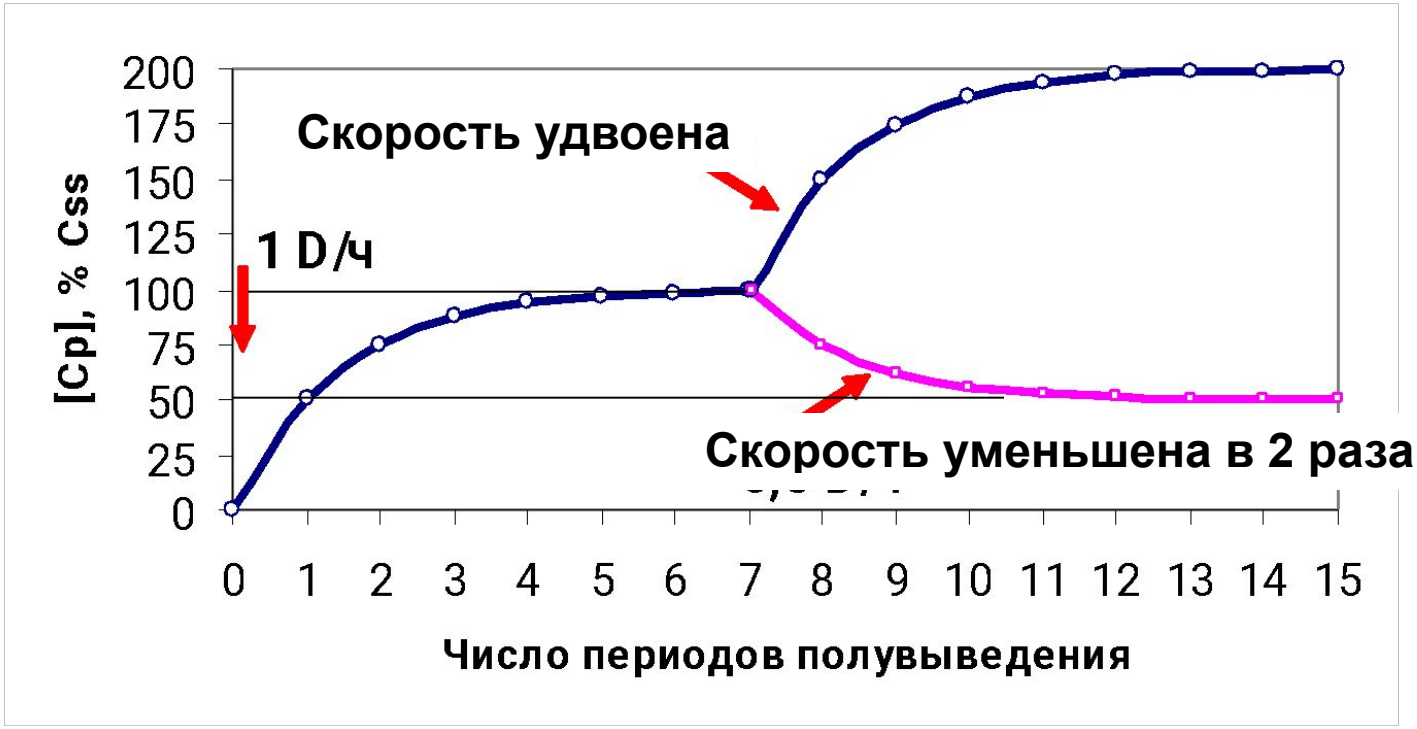
Время достижения Css и эффект скорости введения



- **<u>Время достижения Css</u> не зависит от скорости введения**
- **Оно равно 4-5 периодам t1/2 для веществ с кинетикой элиминации 1-го порядка**
- **<u>Уровень Css прямо пропорционален скорости введения вещества</u>**
- **Концентрация в любой точке равна::**

$$C_t = Css\,(1 - e^{-Ke \cdot t})$$

Эффект изменения скорости введения в период непрерывной инфузии



- **При изменении скорости введения концентрация прирастает или уменьшается по экспоненте и новый уровень Css достигается в течение следующих 4-5 периодов $t_{1/2}$**
- **Css прямо пропорциональна фактической скорости введения вещества**

Параметр Css

- Выводиться из формулы клиренса
- $Cl = \frac{\text{Скорость элиминации}}{[\text{концентрация}]} = \frac{\text{Скорость введения}}{Cs_s}$
- $\mathbf{Css = \frac{\text{Скорость введения}}{Cl} = \frac{D/\text{время}}{Cl} = \frac{D/ч}{Cl}}$
- **D/час = Css ·Cl**

- D/час и Css – прямо пропорциональны

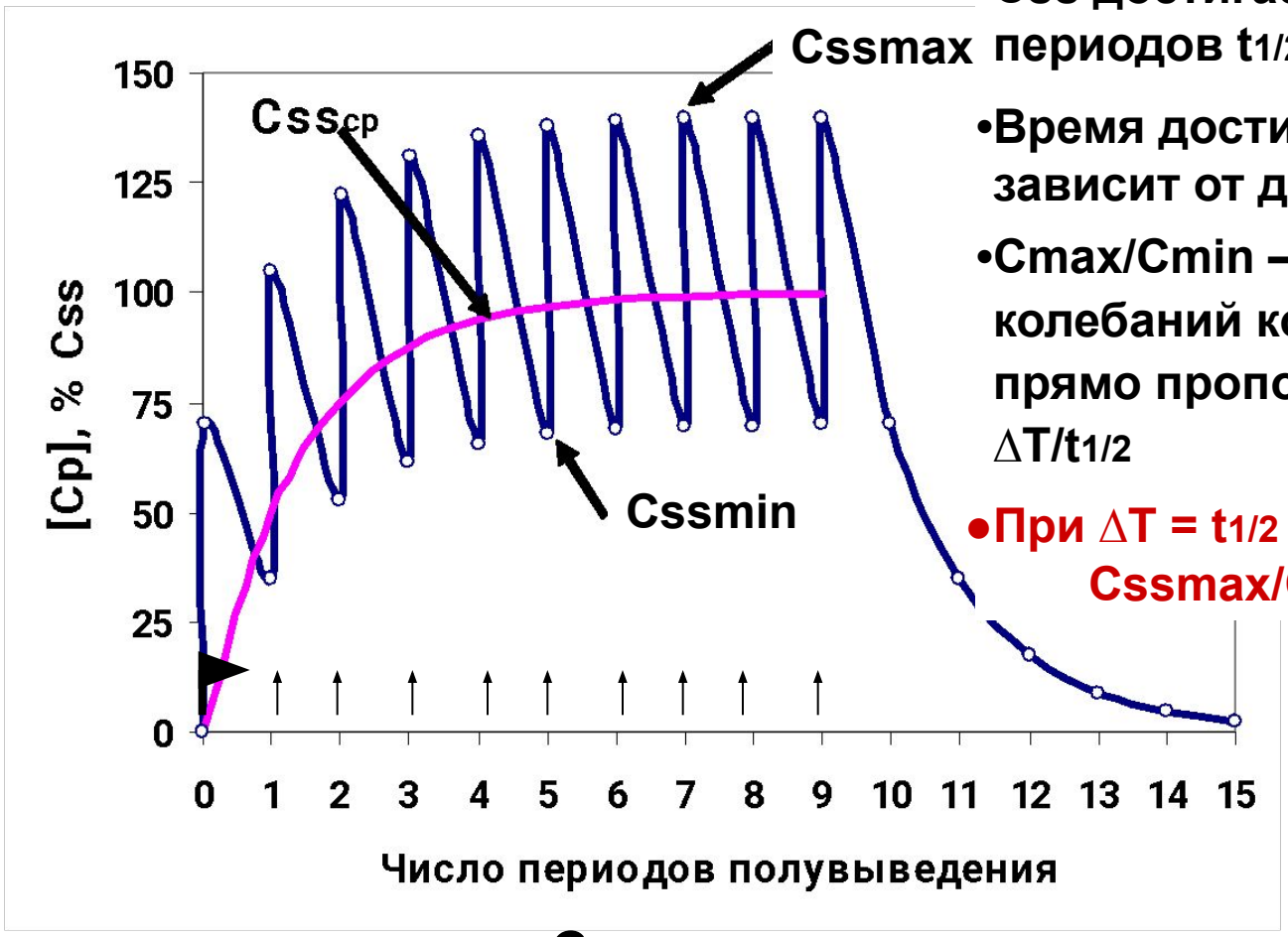
- Css должно быть = $C_{эфф}$

Пример 1. Управление скоростью непрерывного введения ЛВ

- **Цель: купировать приступ бронхиальной астмы в/в введением теофиллина и поддерживать эффект до 1 суток.**
- **<u>Справочные данные</u>: терапевтическая конц. теофиллина в плазме 10 мг/мл, Cl теофиллина 2,8 л/ч.**
- **Рассчитать скорость введения теофиллина**
  - **Css =(D/ч)/Cl**
  - **D/ч = Css · Cl**

    =10 мг/л · 2,8 л/ч =28 мг/ч
- **Процедура: влить в капельницу раствор теофиллина, приготовленный из расчета 20 мг/60 мл, вводить со скоростью 1 мл/мин в течение суток**

Прерывистое (дискретное) введение



- Css достигается через 4-5 периодов $t_{1/2}$
- Время достижения Css не зависит от дозы
- Cmax/Cmin – размах колебаний концентрации прямо пропорционален $\Delta T/t_{1/2}$
- При $\Delta T = t_{1/2}$ Cssmax/Cssmin = 2

$$Css = D \cdot F / Cl \cdot \Delta T$$

Css прямо пропорциональна ДОЗЕ и обратно пропорциональна Cl и $\cdot \Delta T$

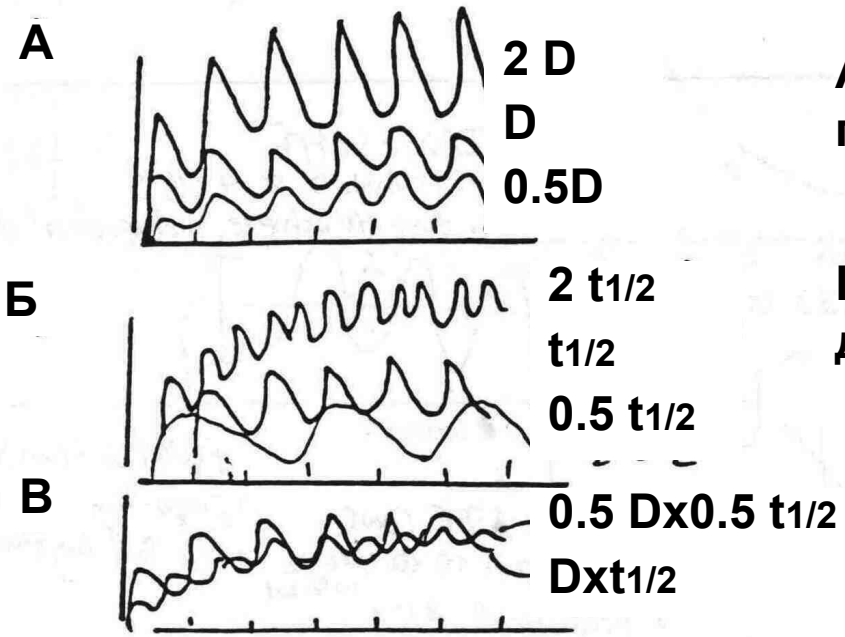
Формулы Css для дискретного введения ЛС

$$Css = \frac{D \cdot F}{Cl \cdot \Delta T}$$

- D – доза
- F – биодоступность
- Cl – клиренс
- ΔT – интервал введения
- Cl·ΔT = объем плазмы, очищенной за интервал введения

- $Cssmax = \frac{(D/Vd) \cdot F}{\text{Элиминир. фракц. за} \cdot \Delta T}$
- Cssmin = Cssmax · Остаточную фракцию

Управление Css при дискретном режиме дозирования



А. Изменяется доза при одном интервале

Б. Меняется интервал, доза постоянна

В. Изменяются доза и интервал

- **Css - прямо пропорционален дозе и обратно пропорционален ΔT**
- **Размах колебаний прямо пропорционален дозе и ΔT**

Расчет поддерживающей дозы при дискретном режиме дозирования

- **Для обеспечения стационарной терапевтической концентрации действующего вещества в крови (Css=Стер) при дискретном режиме введения:**

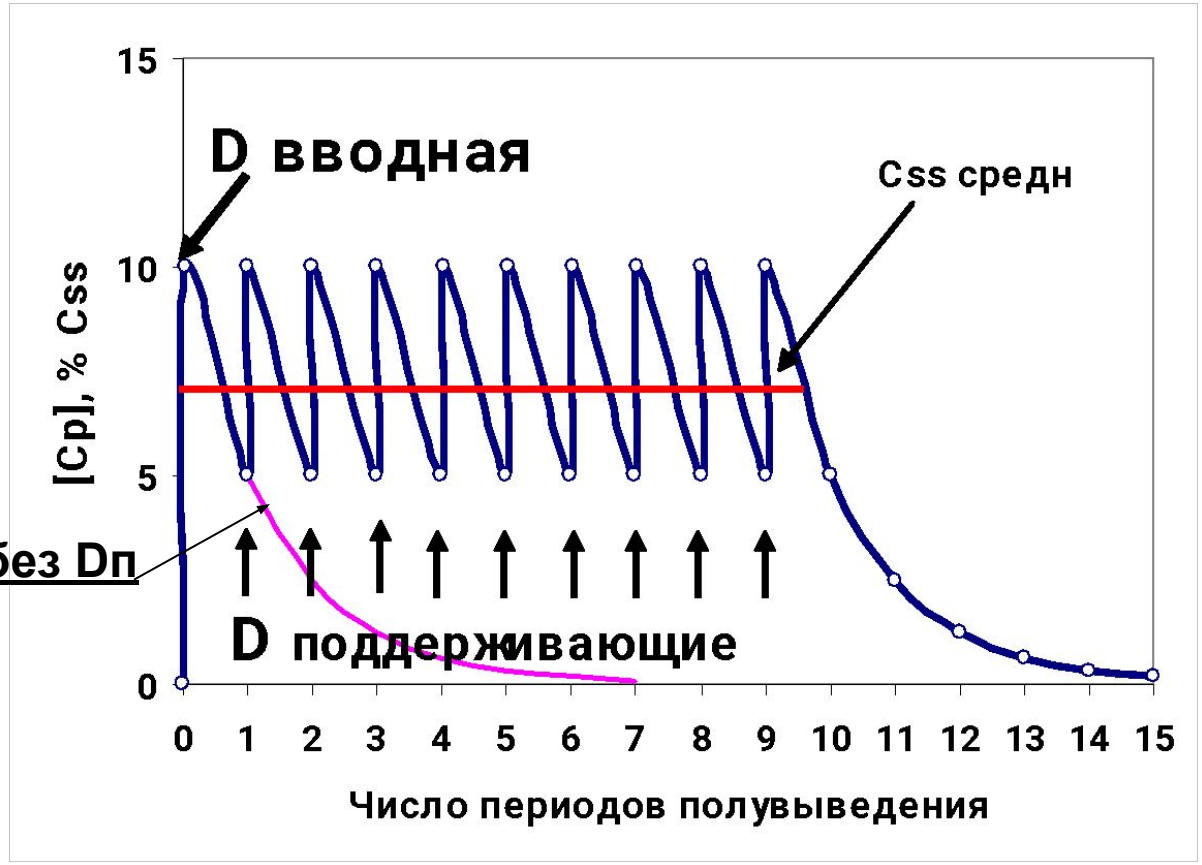
$$D = (Css \cdot Cl \cdot \Delta T)/F = \text{Доза/прием}$$

  - **Css – мг/л, мкг/мл, нг/мл …**
  - **Cl – л·ч$^{-1}$/70 кг (л·ч$^{-1}$/кг)**
  - **ΔT – часы**
  - **F – биодоступность**
  - Поддерживающая доза зависит от Css и клиренса
  - Не зависит от Vd

Пример 1. Управление дозой при дискретном введении ЛС

- Цель: предотвратить развитие приступов бронхиальной астмы путем систематического назначения таблеток теофиллина
  - Исходные данные: терапевтическая концентрация для данного больного 15 мг/л, Cl 3 л/ч, F=~1
- Назначена доза 350 мг каждые 8 ч
- Достаточна ли доза?
- **$Css = D \cdot F / Cl \cdot \Delta T = 350/3 \cdot 8 = 14{,}5$ мг/л**
- **Вывод: абсолютно достаточна**

Вводная (загрузочная) доза (Dв)



Вводная доза за один прием создает эффективную концентрацию в плазме крови.

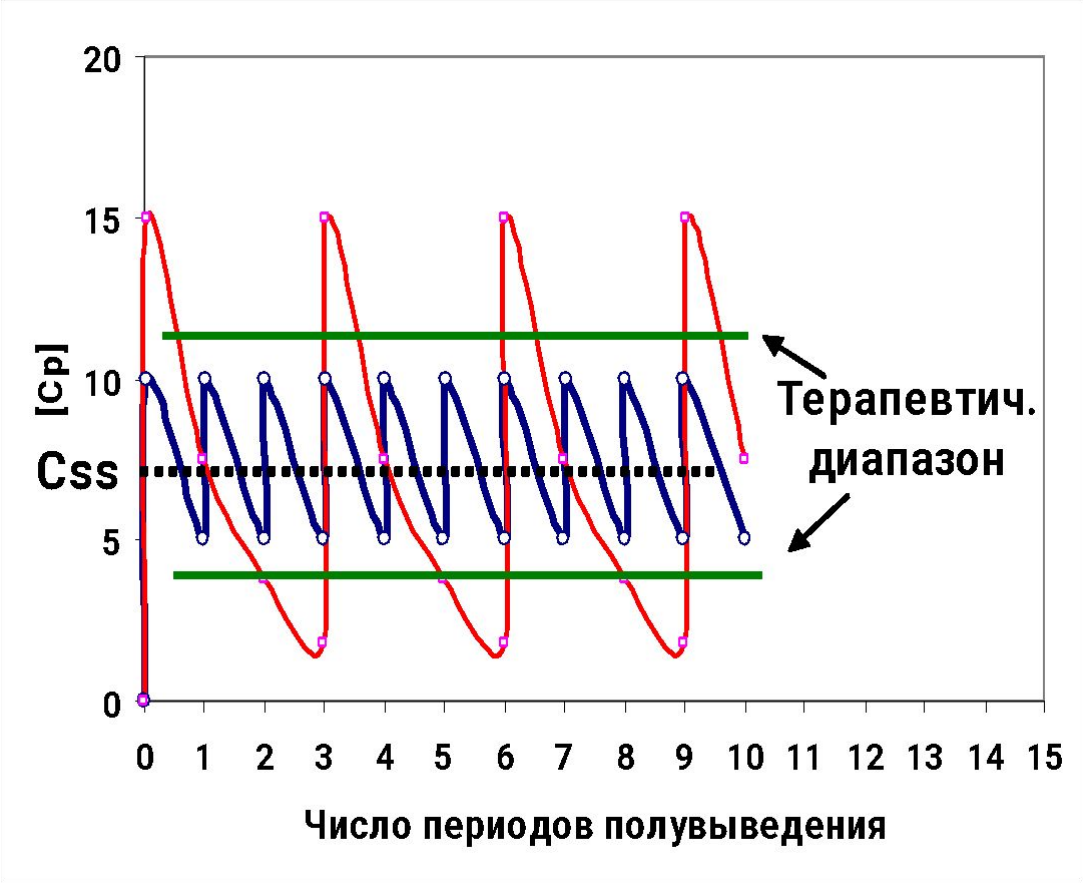
Затем для поддержания достигнутой концентрации в терапевтическом диапазоне препарат назначают в поддерживающем режиме (дискретно или инфузией).

$$D_в = (Css \cdot Vd)/F$$

Функциональный смысл вводной и поддерживающей доз

- **$D_{вводная} = (Css \cdot Vd)/F$**
  - **доза, которая за один прием заполняет объем распределения в терапевтической концентрации**
- **$D_{поддерж} = (Css \cdot Cl \cdot \Delta T)/F$**
  - **Доза, которая заполняет объем клиренса за интервал ΔT, т.е. фрагмент Vd, очищаемый от вещества за интервал между введениями**
  - **$D_{поддерж}$ компенсирует потери с клиренсом за интервал между введениями препарата**

Терапевтический диапазон



- **Верхняя граница ТД – минимальная токсическая концентрация**
- **Нижняя граница ТД – минимальная эффективная концентрация**
- **Адекватный режим дозирования - колебания концентрации укладываются в ТД**

Расчет режима дозирования

- Пример 3.
- **Цель** - быстро купировать приступ бронхиальной астмы в/в введением ТФ, поддержать эффект в/в инфузией в течение 6 часов и затем перейти на систематический пероральный прием препарата
- ***Исх. данные:*** вес – 50 кг, ТС = 15 мг/л, CL = 2,5 л/час, Vd = 35 л / 70 кг

Расчет режима дозирования

- ***Исх. данные:*** вес – 50 кг, ТС = 15 мг/л, CL = 2,5 л/час, Vd = 35 л/70 кг, **F = 0.96**
- **(1) Загрузочная доза (Dв) – в/венно**
  - **Dв = Css x Vd / F**

    Vd =35 x 50/70= 25 л
  - **Dв = 15 x 25 = 375 мг**
- **→ в капельницу на 90 мл физраствора, ввести за 30 мин со скоростью 3 мл/мин**

Расчет режима дозирования

- **(2) Поддерживающая доза (Dп) инфузионная, в/венно**
- **Dп/ч = CL x Css**

  = 2.5 л/ч x 15 мг/л

  = 37.5 мг/час x 6 ч = 225 мг

  → растворить в 360 мл инфузионного раствора, вводить со скорость 60 мл/час (1 мл/мин) 6 часов

Расчет режима дозирования

- **(3) Поддерживающая доза внутрь**
- **Dп р.о. = (CL x Css x ΔT) / F; F = ~1**
- **Какой интервал оптимален?**
  - **При ΔT = 4 ч D=2.5 x 15 x4 =150 мг**
  - **При ΔT = 8 ч D = 300 мг**
  - **При ΔT = 24 ч D = 900 мг**

Выбор интервала требует оценки Cmin и Cmax для попадания концентрации в терапевтический диапазон

Расчет режима дозирования

- Расчет амплитуды колебаний концентрации
- **ΔT = 4 ч Cmax = (FxD/Vd) / Элим. фр.**

=1 x (150/25) / 0.35 = 17.1

Cmin = Cmax x Остат. фр.

=17,1 x 0.65 = 11.1

Оценка: **колебания не велики, но режим дозирования не комплаентен**

Расчет режима дозирования

- **ΔT = 8 ч**
  - **Cmax = (300/25)/0,5 = 24 мг/л**
  - **Cmin = 24 x 0,5 = 12 мг/мл**

  Оценка: **колебания 2-кратные, приемлемы, режим дозирования вполне комплаентен**
- **ΔT = 24 ч**
  - **Cmax = (900/25)/0,88 = 40,9 мг/л**
  - **Cmin = 24 x 0,12 = 4,9 мг/мл**

  Оценка: **8-кратная, неприемлемая амплитуда колебаний - от токсической до неэффективной (для веществ с узким терапевтическим диапазоном)**

СИТУАЦИИ, ИЗМЕНЯЮЩИЕ КЛИРЕНС ЛЕКАРСТВ

- **1. ВЗАИМОДЕЙСТВИЕ ЛЕКАРСТВ**
  - конкуренция за метаболические механизмы в печени
  - неспецифическая индукция ферментов метаболизма ксенобиотиков в печени (> 300 лекарств)
  - конкуренция за механизмы активной секреции в почках
  - ингибирование ферментов метаболизма лекарств
  - конкуренция за связывание с белками плазмы

СИТУАЦИИ, ИЗМЕНЯЮЩИЕ КЛИРЕНС ЛЕКАРСТВ

- **2. БОЛЕЗНИ ПОЧЕК**
  - острая почечная недостаточность, обусловленная внепочечными факторами *(гиповолемия, вазоконстрикция)*
  - острые поражения почек - *гломерулонефрит, тубулярный некроз, интерстициальный нефрит, некроз коркового слоя* – 5% всех госпитальных больных
  - хроническая почечная недостаточность – частота возрастает со скоростью 9% в год
  - конечная стадия болезней почек

СИТУАЦИИ, ИЗМЕНЯЮЩИЕ КЛИРЕНС ЛЕКАРСТВ

3. **БОЛЕЗНИ ПЕЧЕНИ**
   - алкогольный цирроз, первичный цирроз
   - гепатиты, гепатомы
4. **БОЛЕЗНИ ЖКТ, ЭНДОКРИННЫХ ОРГАНОВ**
5. **ИНДИВИДУАЛЬНЫЕ ОСОБЕННОСТИ МЕТАБОЛИЗМА ЛЕКАРСТВ, ОБУСЛОВЛЕННЫЕ ГЕНЕТИЧЕСКИМИ ФАКТОРАМИ**

КОРРЕКЦИЯ РЕЖИМА ДОЗИРОВАНИЯ ПРИ НАРУШЕНИЯХ КЛИРЕНСА ЛЕКАРСТВ

- **ОБЩИЕ ПОДХОДЫ**
  1. ***Отменить препараты, которые не являются необходимыми***
  2. ***При заболеваниях почек использовать препараты, преимущественно элиминируемые печенью***
  3. ***При заболеваниях печени использовать препараты, преимущественно элиминируемые почками***
  4. ***Снизить дозу или увеличить интервал введения***

КОРРЕКЦИЯ РЕЖИМА ДОЗИРОВАНИЯ ПРИ НАРУШЕНИЯХ КЛИРЕНСА ЛЕКАРСТВ

- **ОБЩИЕ ПОДХОДЫ**

5. ***Проводить тщательное наблюдение (мониторинг) за проявлениями побочного и токсического действия препарата***
6. ***При отсутствии фармакологического эффекта медленно повышать дозу под контролем фармакологических и токсических эффектов***
7. ***При возможности определить концентрацию вещества в плазме крови, корректировать терапию по индивидуальному клиренсу препарата***
8. ***Использовать косвенные способы оценки клиренса***

КОРРЕКЦИЯ РЕЖИМА ДОЗИРОВАНИЯ ПОД КОНТРОЛЕМ ОБЩЕГО КЛИРЕНСА ПРЕПАРАТА

- **УСЛОВИЯ:** нарушена функция почек или печени, измерен общий клиренс препарата у данного больного
- **КОРРЕКЦИЯ ДОЗЫ:**

$$D_{инд} = D_{типичн} \cdot CL_{инд}/CL_{типичн}$$

- ***<u>Вариант 1: непрерывное введение ЛС</u>***

Скор. введ. инд =

=Скор.введ. типичн x CLинд/CLтипичн

КОРРЕКЦИЯ РЕЖИМА ДОЗИРОВАНИЯ ПОД КОНТРОЛЕМ ОБЩЕГО КЛИРЕНСА ПРЕПАРАТА

- ***Вариант 2: дискретное введение препарата***
  - *a) изменить дозу?*
  - *b) изменить интервал?*
  - *c) изменить оба параметра?*

1. ***Если дозу уменьшить пропорционально клиренсу, а интервал введения не изменять: Css будет откорректирован и колебания концентрации останутся в тех же пределах***

КОРРЕКЦИЯ РЕЖИМА ДОЗИРОВАНИЯ ПОД КОНТРОЛЕМ ОБЩЕГО КЛИРЕНСА ПРЕПАРАТА

2. ***Если <u>интервал</u> введения увеличить пропорционально снижению клиренса, а <u>дозу не изменять</u>: Css будет откорректирован, но размах колебаний концентрации возрастет и может выйти за пределы терапевтического диапазона***

КОРРЕКЦИЯ РЕЖИМА ДОЗИРОВАНИЯ ПОД КОНТРОЛЕМ ОБЩЕГО КЛИРЕНСА ПРЕПАРАТА

- ***Выбор***
  - ***Предпочтительно уменьшать дозу и сохранять интервал.***
  - ***Увеличение амплитуды колебаний концентрации препарата на фоне недостаточности функций печени и почек ОПАСНО***

КОРРЕКЦИЯ РЕЖИМА ДОЗИРОВАНИЯ ПОД КОНТРОЛЕМ ОСТАТОЧНОЙ ФУНКЦИИ ПОЧЕК

- ***УСЛОВИЯ:***
  - ***1) известна остаточная функция почек (по клиренсу креатинина)***
  - ***2) известна доля почечного клиренса препарата (справочник)***
- ***Пример: провести коррекцию дозы дигоксина у больного с недостаточностью функции почек***
- ***Исходные данные:***
  - ***CLкр/больн = 30 мл/мин***
  - ***CLкр/нор = 120 мл/мин***
  - ***CLдг/общ норм = 130 мл/мин***

КОРРЕКЦИЯ РЕЖИМА ДОЗИРОВАНИЯ ПОД КОНТРОЛЕМ ОСТАТОЧНОЙ ФУНКЦИИ ПОЧЕК

- ***Расчет режима дозирования по клиренсу креатинина***
- $D_б = D_н \times [(1 - ФП_н) + (ФП_н \times Cl_{крб} / Cl_{крн})]$
  - $D_б$ – откорректированная доза для больного
  - $D_н$ – доза при нормальной функции почек
  - $ФП_н$ – фракция препарата , экскретируемая почками в норме
  - $Cl_{крб}$ – клиренс креатинина у больного
  - $Cl_{крн}$ – клиренс креатинина в норме

Расчет режима дозирования (поэтапный)

- Пример: провести коррекцию дозы дигоксина у больного с недостаточностью функции почек
- Исходные данные:
  - CLкр/больн = 30 мл/мин
  - CLкр/нор = 120 мл/мин
  - CLдг/общ норм = 130 мл/мин

1. CLдг/поч/нор =130 мл/мин х0,6 = 78 мл/мин
2. CLдг/поч/больн = CLдг/поч/нор х CLкр/больн/CLкр/нор
- = 78 х (30/120) = 20 мл/мин
3. CLдг/непоч/нор = CLдг/общ/нор - CLдг/поч/нор
- =130 -78 = 52 мл/мин

4. $CL_{дг/общ/больн} = CL_{дг/поч} + CL_{дг/непоч}$

- =20 +52
- =72 мл/мин

5. Доза дигоксина внутрь при нормальной функции почек:
   - C_{ss} = 1,2 нг/мл (терапевтическая концентрация в крови)
   - CL = 130 мл/мин
   - F = 0.7

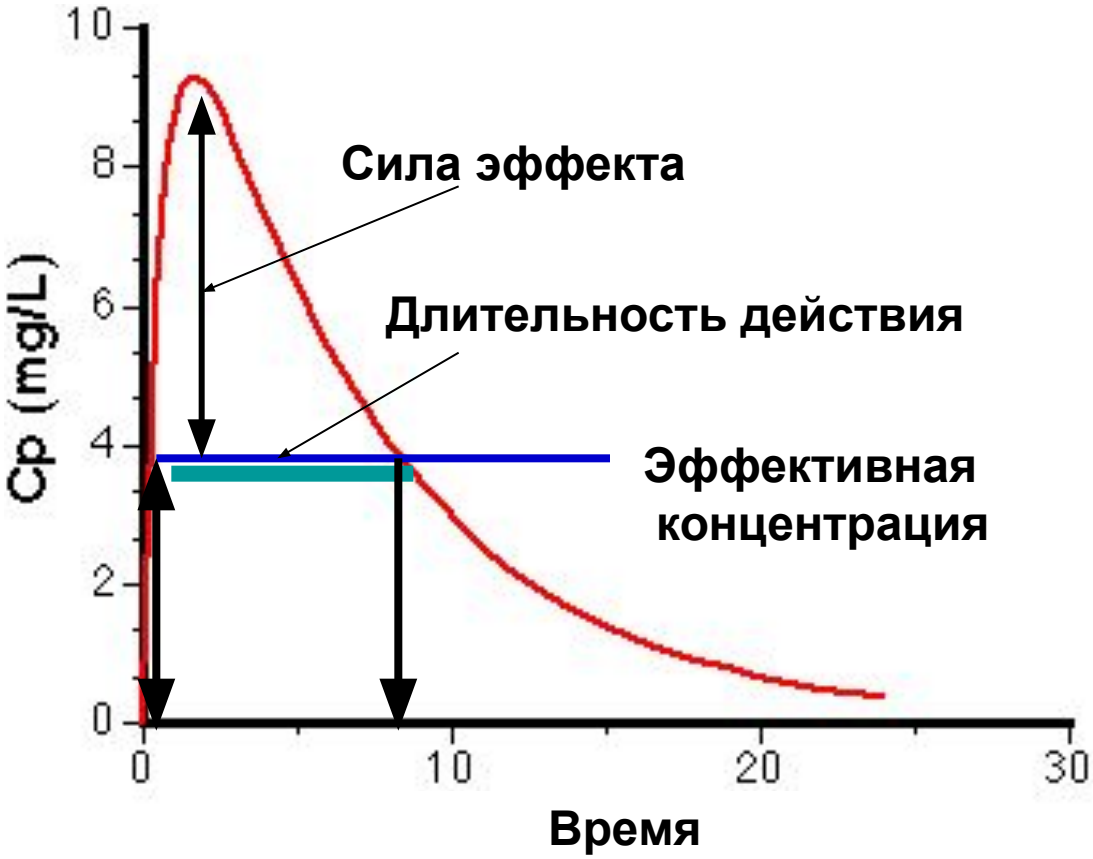
- $D_{норм} = (C_{ss} \times CL)/0,7$
- =1,2 х 130/0,7 = 233 нг/мин
- =0,33 мг/день

6. Доза дигоксина для больного

- $D_{больн} = D_{норм} \times CL_{дг/больн}/CL_{дг/норм}$
- $=0,33 \times 72/130$
- $= 0,18$ мг/день
- **Дигоксин назначают 1 раз в день, что обеспечивает сглаженные колебания концентрации препарата в крови при $T_{1/2} = 39$ ч**

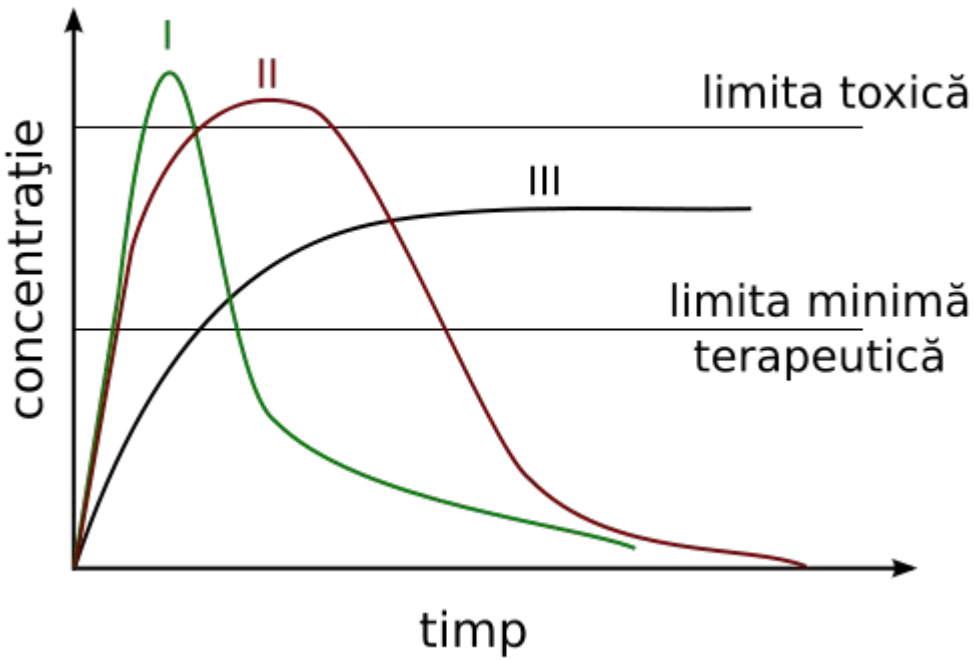
God bless you !

Кинетика вещества в плазме и фармакологический эффект



Действие наблюдается только в период, когда концентрация ЛВ находится в зоне эффективной.

Сила эффекта определяется степенью превышения минимальной эффективной концентрации



graph showing differences in release kinetics between immediate drug release, sustained drug release and controlled drug release pharmaceutical formulations