



**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)
- Период полувыведения ($t_{1/2}$)

ФАРМАКОКИНЕТИЧЕСКИЕ ПАРАМЕТРЫ

**необходимы для рационального управления
режимом дозирования ЛС**

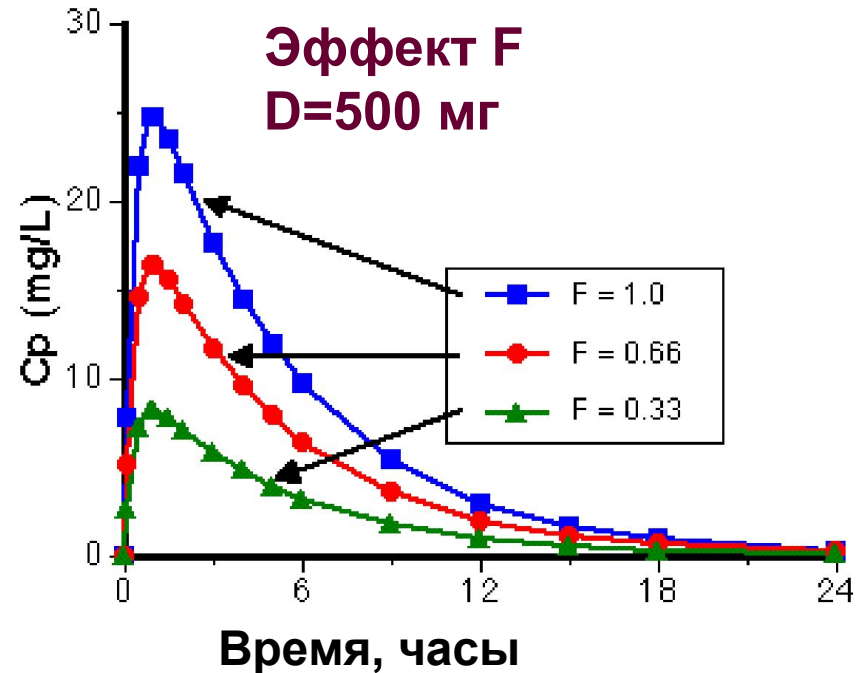
- **Биодоступность (F)** – фракция дозы ЛВ, достигшая системного кровотока при введении вне кровяного русла (обычно внутрь)

- **F в/в = 1 (100%)**

- **F внутрь = 0 < 1**

$$F = \frac{\text{AUC внутрь}}{\text{AUC в/в}}$$

AUC - площадь под фармакокинетической кривой



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

Объем распределения (V_d)

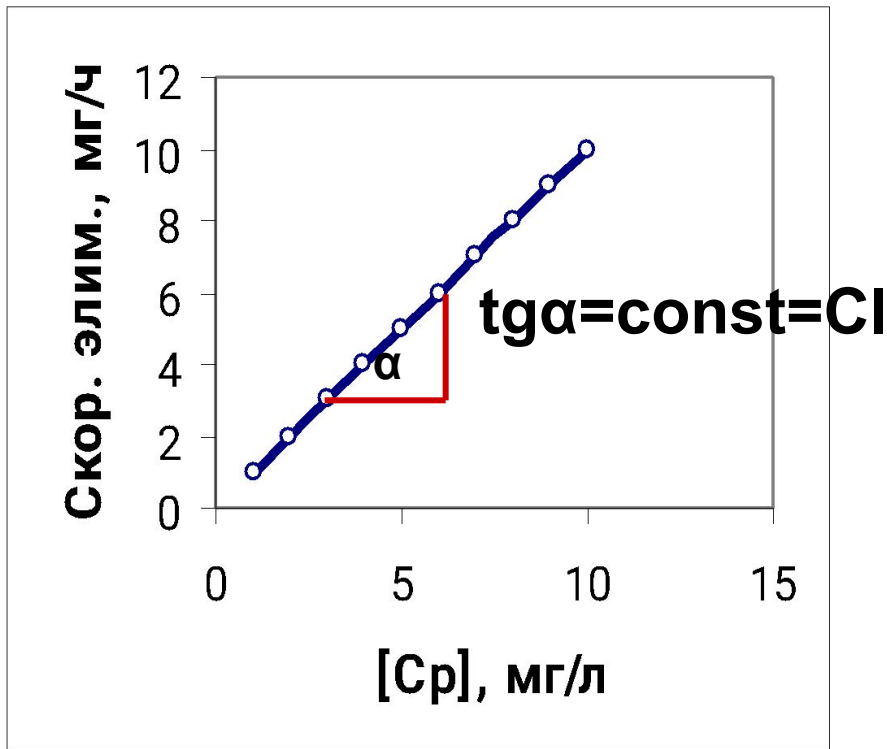
- V_d – гипотетический (кажущийся) объем, который заполнило бы вещество равномерно в концентрации, создаваемой им в данной дозе в плазме крови

V_d характеризует конечное равновесное распределение вещества в организме

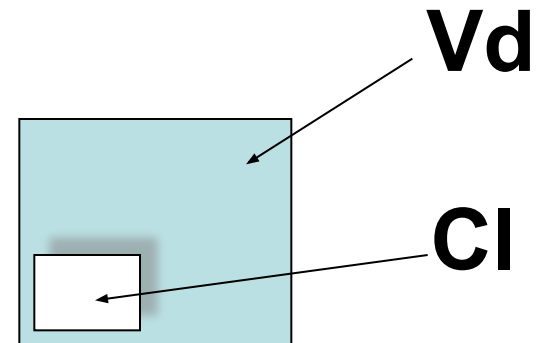
Клиренс (Cl)

- **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)**
- $$Cl = \frac{\text{Скорость элиминации}}{\text{Концентр. в плазме}} \quad \frac{\text{мг/ч}}{\text{мг/л}}$$
- **Размерность: л/ч, мл/мин, л/ч/кг, мл/мин/кг**

Сущность клиренса



- Скор. элим= $\text{Cl} \cdot \text{Cпл}$
- $\text{Cl} = \text{Скор.элим} / \text{Cпл}$
- Cl – фрагмент Vd
- $\text{Cl} / Vd = K_e$ (доля Vd , освобождаемая за ед. времени)
- $\text{Cl} = K_e \cdot Vd$



Свойства клиренса

- Клиренс – константа для вещества
- Клиренс аддитивен:

$$Cl_{\text{общ}} = Cl_{\text{печ}} + Cl_{\text{поч}} + \dots Cl_{\text{др}}$$

- Не зависит от дозы и размера V_d
- Зависит от функции систем,
элиминирующих данное вещество

Период полувыведения ($t_{1/2}$)

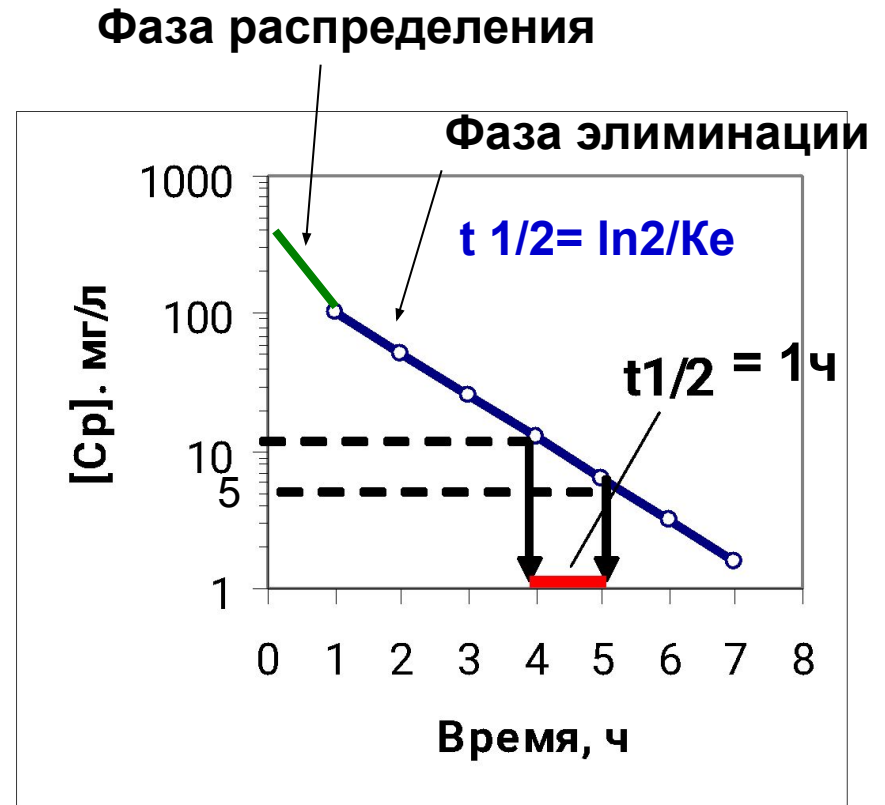
- Период полувыведения ($t_{1/2}$) – время, за которое концентрация вещества в плазме крови на экспоненциальном участке кривой элиминации снижается на 50%

$$t_{1/2} = \ln 2 / K_e \text{ (МИН, Ч)}$$

$$K_e = Cl/V_d$$

$$t_{1/2} = \ln 2 \cdot V_d / CL$$

$$\ln 2 \approx 0.7$$



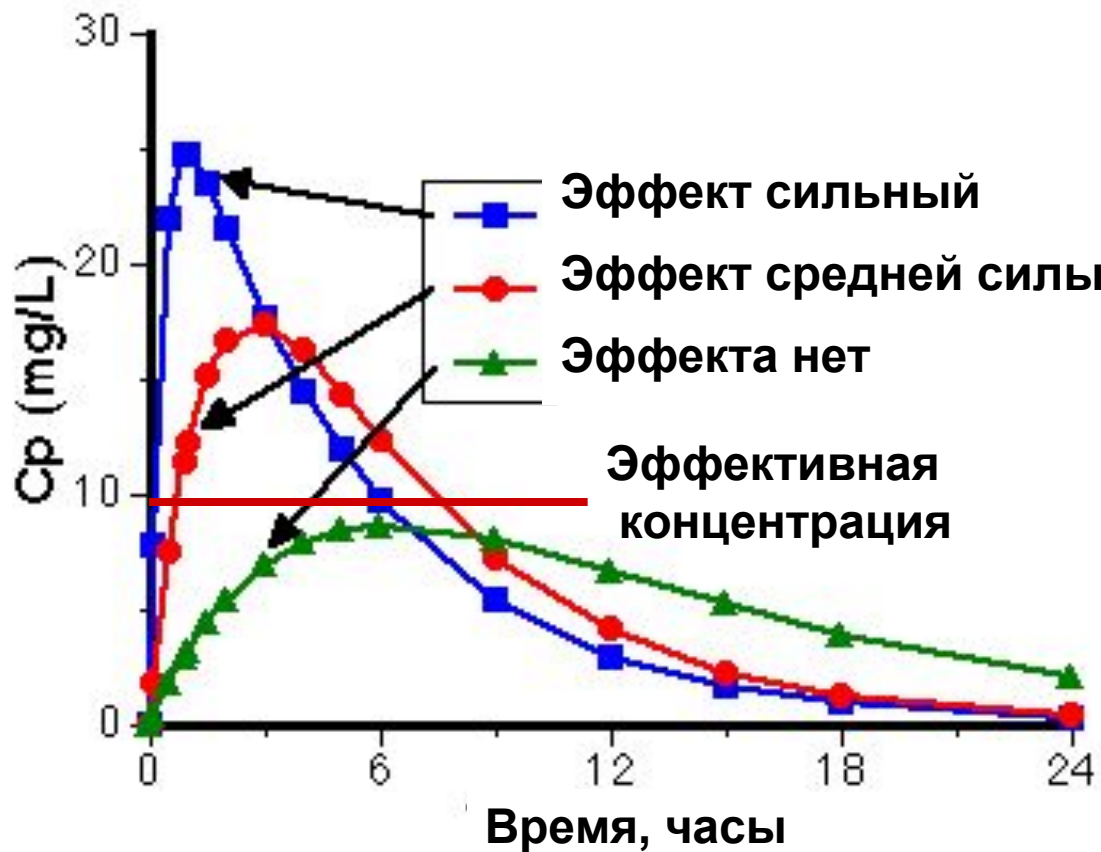
Понятие о режиме дозирования лекарств

- **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 отдельными 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

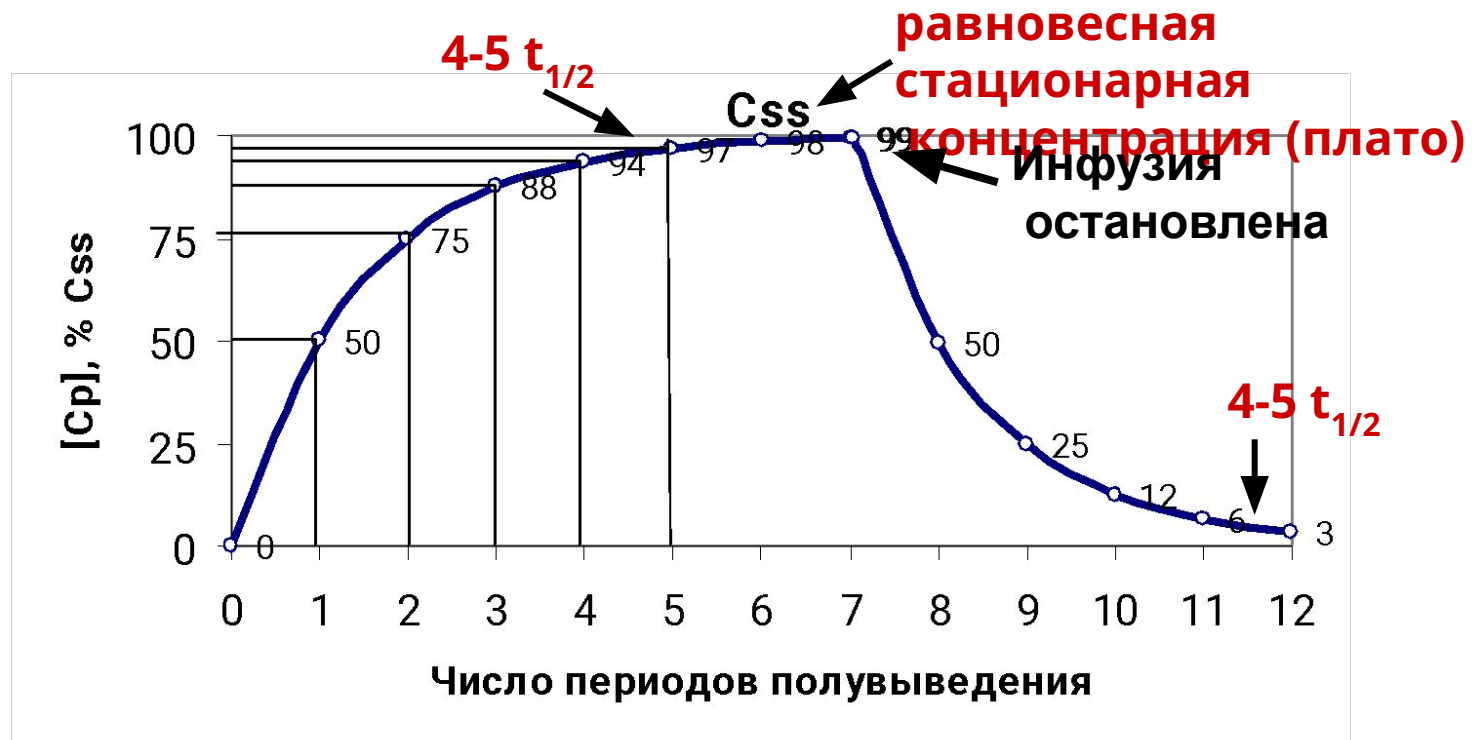


Эффект наблюдается только в период, когда концентрация ЛВ находится в зоне эффективной.

Сила эффекта определяется величиной превышения минимальной эффективной концентрации

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

Понятие о стационарной концентрации



- C_{ss} (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.

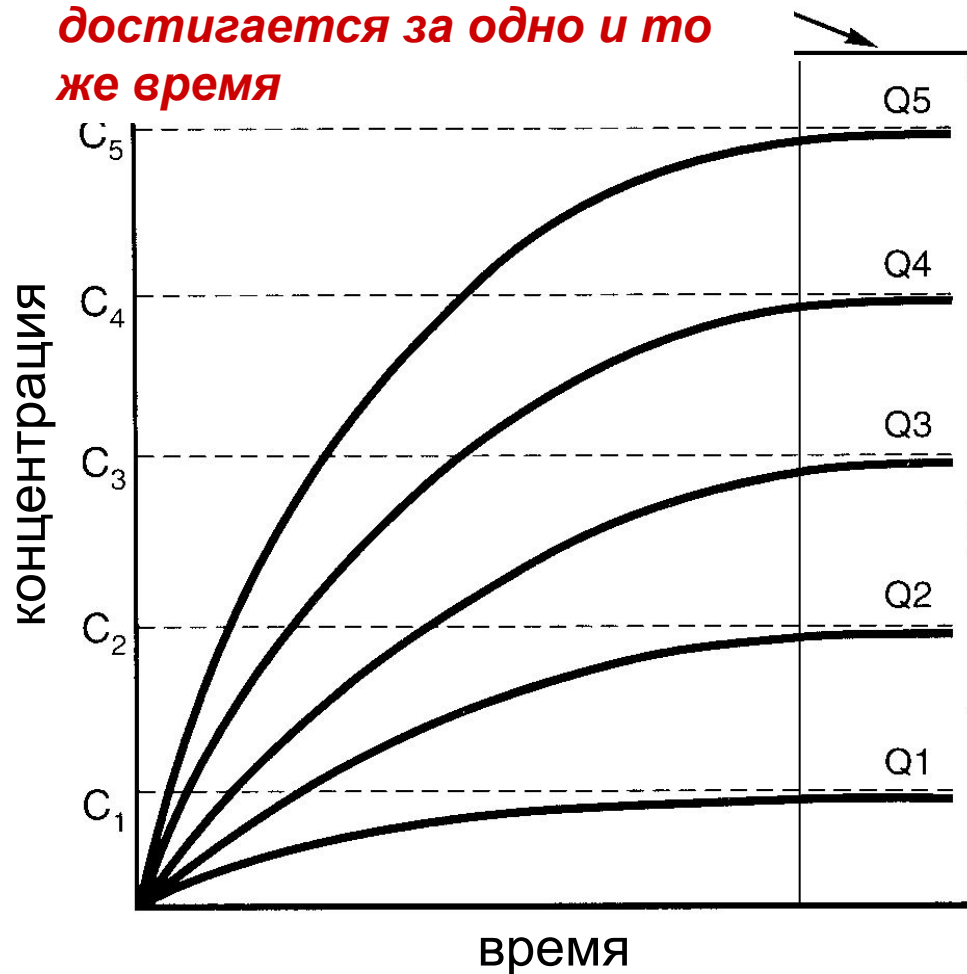
Так как элиминация ускоряется, а скорость введения сохраняется постоянной, примерно через 4- 5 периодов полувыведения достигается равенство скоростей введения и выведения вещества.

В итоге концентрация устанавливается на плато (C_{ss}): сколько добавилось, столько убавилось.

- **C_{ss} будет оставаться на достигнутом уровне пока не изменится скорость введения или скорость элиминации вещества.**

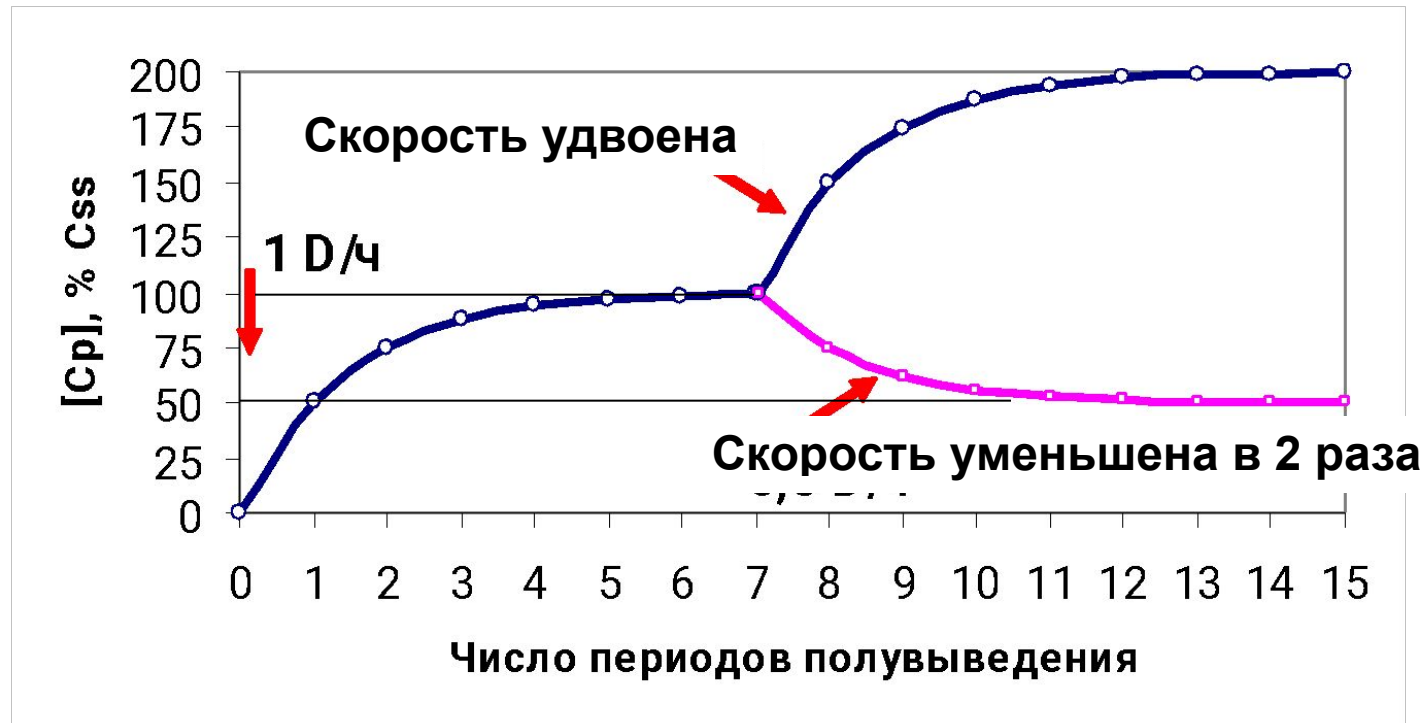
Время достижения C_{ss} и эффект скорости введения

плато концентрации достигается за одно и то же время



- Время достижения C_{ss} не зависит от скорости введения
- Оно равно 4-5 периодам $t_{1/2}$ для веществ с кинетикой элиминации 1-го порядка
- Уровень C_{ss} прямо пропорционален скорости введения вещества
- Концентрация в любой точке равна::
$$C_t = C_{ss} (1 - e^{-k_e \cdot t})$$

Эффект изменения скорости введения в период непрерывной инфузии



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

Параметр C_{ss}

- Выводиться из формулы клиренса

$$Cl = \frac{\text{Скорость элиминации}}{\text{концентрация}} = \frac{\text{Скорость введения}}{C_s}$$

$$C_{ss} = \frac{\text{Скорость введения}}{Cl} = \frac{D/\text{время}}{Cl} = \frac{D}{Cl}$$

$$D/\text{час} = C_{ss} \cdot Cl$$

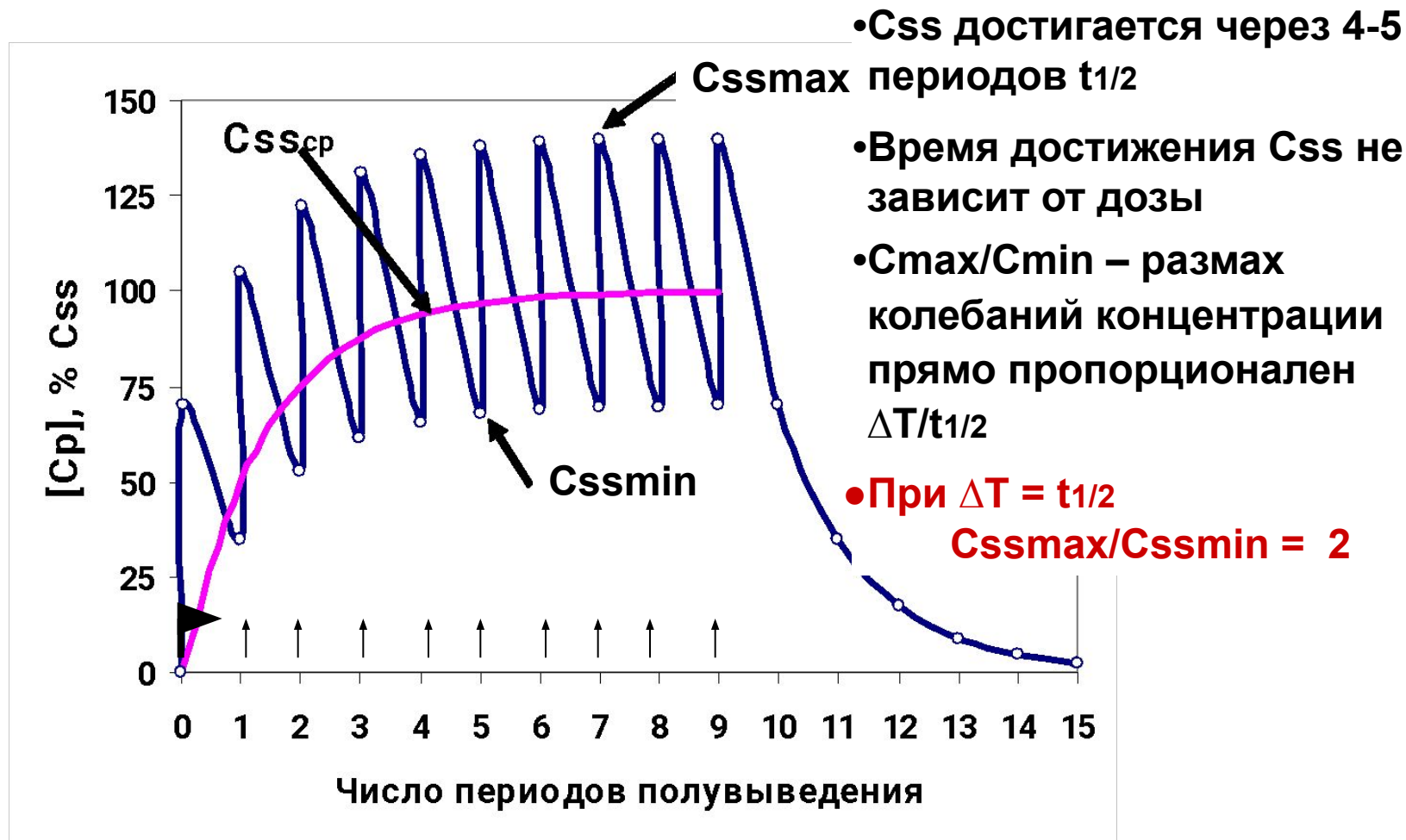
- D/час и C_{ss} – прямо пропорциональны

$$C_{ss} \text{ должно быть } = C_{\text{эфф}}$$

Пример 1. Управление скоростью непрерывного введения ЛВ

- **Цель:** купировать приступ бронхиальной астмы в/в введением теофиллина и поддерживать эффект до 1 суток.
- **Справочные данные:** терапевтическая конц. теофиллина в плазме 10 мг/мл, CI теофиллина 2,8 л/ч.
- Рассчитать скорость введения теофиллина
 - $C_{ss} = (D/\text{ч})/CI$
 - $D/\text{ч} = C_{ss} \cdot CI$
 $= 10 \text{ мг/л} \cdot 2,8 \text{ л/ч} = 28 \text{ мг/ч}$
- 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



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

T

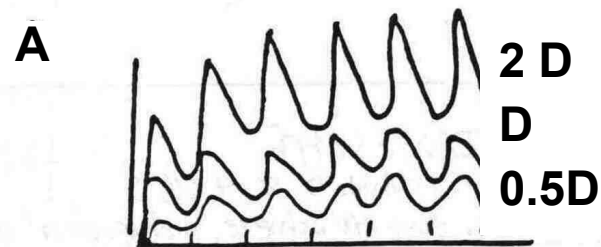
C_{ss} прямо пропорциональна ДОЗЕ и обратно пропорциональна Cl и ΔT

Формулы C_{ss} для дискретного введения ЛС

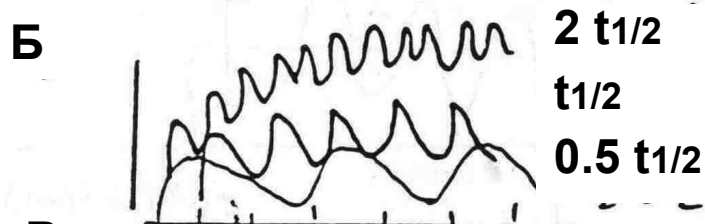
$$C_{ss} = \frac{D \cdot F}{Cl \cdot \Delta T}$$

- D – доза
 - F – биодоступность
 - Cl – клиренс
 - ΔT – интервал введения
 - $Cl \cdot \Delta T$ = объем плазмы, очищенной за интервал введения
- $C_{ssmax} = \frac{(D/Vd) \cdot F}{\text{Элиминир. фракц. за } \Delta T}$
 - $C_{ssmin} = C_{ssmax} \cdot \text{Остаточную фракцию}$

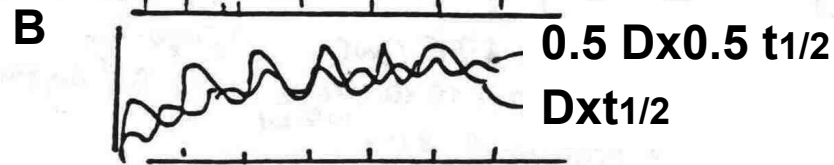
Управление C_{ss} при дискретном режиме дозирования



А. Изменяется доза при одном интервале



Б. Меняется интервал, доза постоянна



В. Изменяются доза и интервал

- C_{ss} - 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 ($C_{ss}=C_{тер}$) при дискретном режиме введения:

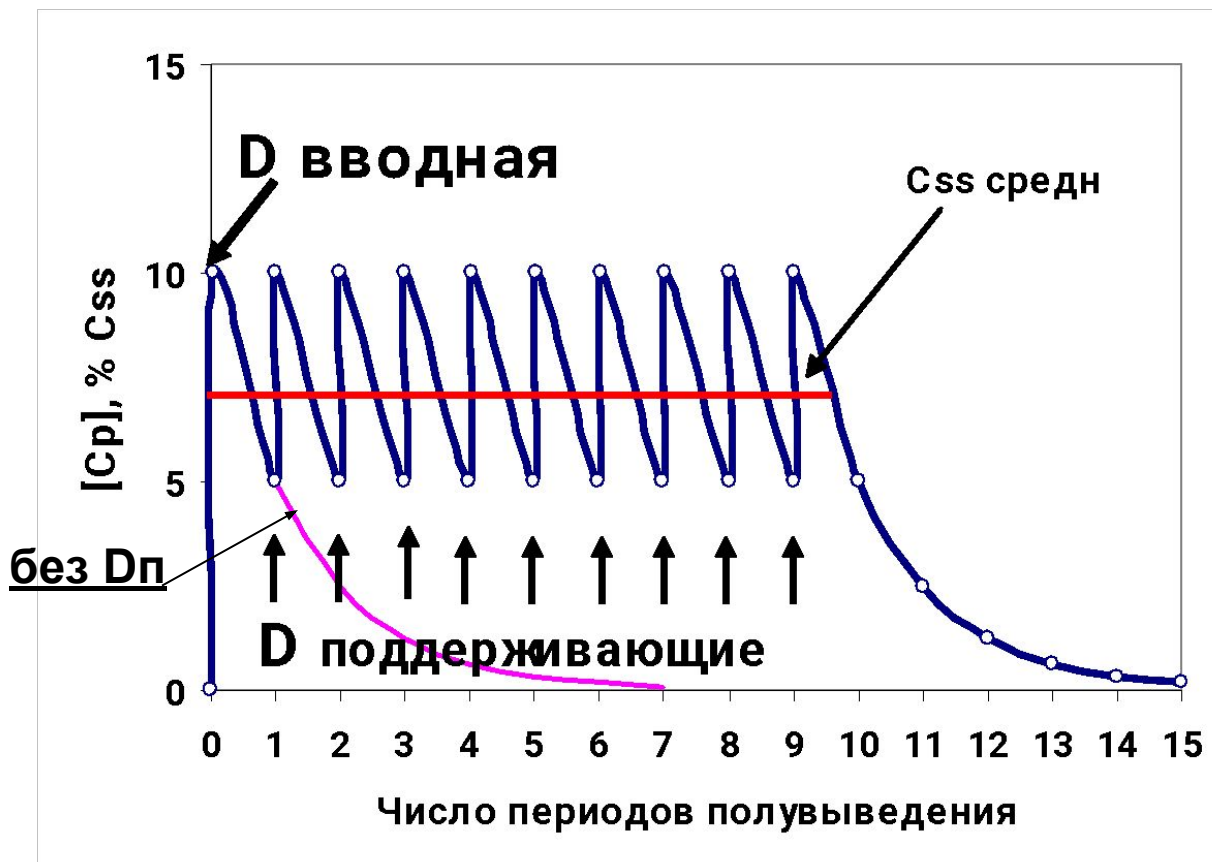
$$D = (C_{ss} \cdot Cl \cdot \Delta T) / F = \text{Доза/прием}$$

- C_{ss} – мг/л, мкг/мл, нг/мл ...
- Cl – л·ч⁻¹/70 кг (л·ч⁻¹/кг)
- ΔT – часы
- F – биодоступность
- Поддерживающая доза зависит от C_{ss} и клиренса
- Не зависит от V_d

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, $F \approx 1$
- Назначена доза 350 мг каждые 8 ч
- Достаточно ли доза?
- $C_{ss} = D \cdot F / Cl \cdot \Delta T = 350 / 3 \cdot 8 = 14,5$ мг/л
- **Вывод: абсолютно достаточно**

Вводная (загрузочная) доза (Dв)



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

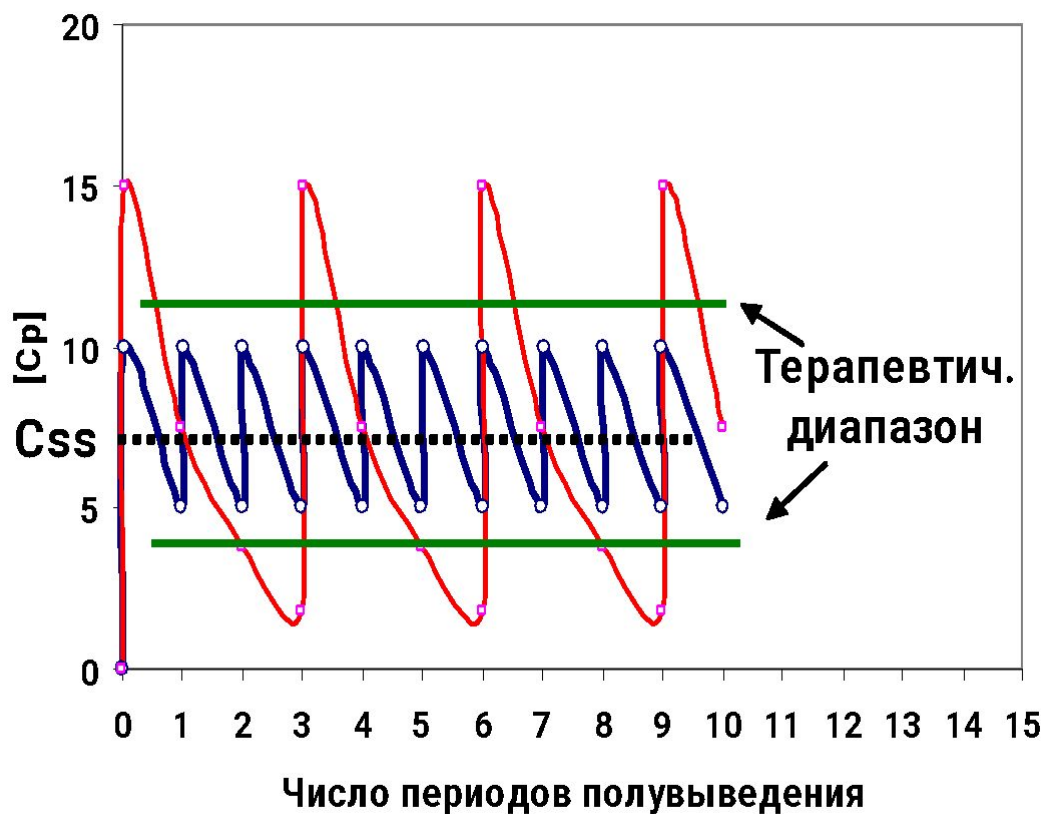
Затем для поддержания достигнутой концентрации в терапевтическом диапазоне препарат назначают в поддерживающем режиме (дискретно или инфузией).

$$D_B = (C_{ss} \cdot V_d) / F$$

Функциональный смысл вводимой и поддерживающей доз

- **$D_{\text{вводная}} = (C_{\text{ss}} \cdot V_d)/F$**
 - доза, которая за один прием заполняет объем распределения в терапевтической концентрации
- **$D_{\text{поддерж}} = (C_{\text{ss}} \cdot Cl \cdot \Delta T)/F$**
 - Доза, которая заполняет объем клиренса за интервал ΔT , т.е. фрагмент V_d , очищаемый от вещества за интервал между введениями
 - **$D_{\text{поддерж}}$ 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, $TC = 15$ мг/л, $CL = 2,5$ л/час, $Vd = 35$ л / 70 кг

Расчет режима дозирования

- **Исх. данные:** вес – 50 кг, $TC = 15$ мг/л, $CL = 2,5$ л/час, $Vd = 35$ л/70 кг, **$F = 0.96$**
- **(1) Загрузочная доза (Dв) – в/венно**
 - $Dв = C_{ss} \times Vd / F$
 $Vd = 35 \times 50/70 = 25$ л
 - $Dв = 15 \times 25 = 375$ 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**
- **$Dп/ч = CL \times C_{ss}$**
 - $= 2.5 \text{ л/ч} \times 15 \text{ мг/л}$**
 - $= 37.5 \text{ мг/час} \times 6 \text{ ч} = 225 \text{ мг}$**
- **растворить в 360 мл инфузионного раствора, вводить со скоростью 60 мл/час (1 мл/мин) 6 часов**

Расчет режима дозирования

- **(3) Поддерживающая доза внутрь**
- $D_{п.о.} = (CL \times C_{ss} \times \Delta T) / F; F = \sim 1$
- **Какой интервал оптимален?**
 - При $\Delta T = 4$ ч $D = 2.5 \times 15 \times 4 = 150$ мг
 - При $\Delta T = 8$ ч $D = 300$ мг
 - При $\Delta T = 24$ ч $D = 900$ мг

Выбор интервала требует оценки C_{min} и C_{max} для попадания концентрации в терапевтический диапазон

Расчет режима дозирования

- Расчет амплитуды колебаний концентрации
- $\Delta T = 4 \text{ ч}$ $C_{\max} = (F \times D / Vd) / \text{Элим. фр.}$
 $= 1 \times (150 / 25) / 0.35 = 17.1$
 $C_{\min} = C_{\max} \times \text{Остат. фр.}$
 $= 17,1 \times 0.65 = 11.1$

Оценка: колебания не велики, но режим дозирования не комплаентен

Расчет режима дозирования

- $\Delta T = 8 \text{ ч}$

- $C_{\max} = (300/25)/0,5 = 24 \text{ мг/л}$

- $C_{\min} = 24 \times 0,5 = 12 \text{ мг/мл}$

Оценка: колебания 2-кратные, приемлемы, режим дозирования вполне комплаентен

- $\Delta T = 24 \text{ ч}$

- $C_{\max} = (900/25)/0,88 = 40,9 \text{ мг/л}$

- $C_{\min} = 24 \times 0,12 = 4,9 \text{ мг/мл}$

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:**
$$D_{инд} = D_{типичн} \cdot CL_{инд} / CL_{типичн}$$
- **Вариант 1: непрерывное введение ЛС**
$$\text{Скор. введ. инд} =$$

$$= \text{Скор. введ. типичн} \times CL_{инд} / CL_{типичн}$$

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: C_{ss} будет откорректирован и колебания концентрации останутся в тех же пределах*

КОРРЕКЦИЯ РЕЖИМА ДОЗИРОВАНИЯ ПОД КОНТРОЛЕМ ОБЩЕГО КЛИРЕНСА ПРЕПАРАТА

- 2. Если интервал введения увеличить пропорционально снижению клиренса, а дозу не изменять: C_{ss} 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:**
 - **$CL_{кр/больн} = 30$ мл/мин**
 - **$CL_{кр/нор} = 120$ мл/мин**
 - **$CL_{дг/общ\ норм} = 130$ мл/мин**

КОРРЕКЦИЯ РЕЖИМА ДОЗИРОВАНИЯ ПОД КОНТРОЛЕМ ОСТАТОЧНОЙ ФУНКЦИИ ПОЧЕК

- *Расчет режима дозирования по клиренсу креатинина*
- $D_b = D_n \times [(1 - \Phi_{Пн}) + (\Phi_{Пн} \times C_{Iкрб} / C_{Iкрн})]$
 - D_b – откорректированная доза для больного
 - D_n – доза при нормальной функции почек
 - $\Phi_{Пн}$ – фракция препарата, экскретируемая почками в норме
 - $C_{Iкрб}$ – клиренс креатинина у больного
 - $C_{Iкрн}$ – клиренс креатинина в норме

Расчет режима дозирования (поэтапный)

- Пример: провести коррекцию дозы дигоксина у больного с недостаточностью функции почек
- Исходные данные:
 - $CL_{кр/больн} = 30$ мл/мин
 - $CL_{кр/нор} = 120$ мл/мин
 - $CL_{дг/общ\ норм} = 130$ мл/мин
- 1. $CL_{дг/поч/нор} = 130 \text{ мл/мин} \times 0,6 = 78 \text{ мл/мин}$
- 2. $CL_{дг/поч/больн} = CL_{дг/поч/нор} \times \frac{CL_{кр/больн}}{CL_{кр/нор}}$
 - $= 78 \times (30/120) = 20 \text{ мл/мин}$
- 3. $CL_{дг/непоч/нор} = CL_{дг/общ/нор} - CL_{дг/поч/нор}$
 - $= 130 - 78 = 52 \text{ мл/мин}$

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

- $= 20 + 52$

- $= 72 \text{ мл/мин}$

5. Доза дигоксина внутрь при нормальной функции почек:

- $C_{ss} = 1,2 \text{ нг/мл}$ (терапевтическая концентрация в крови)

- $CL = 130 \text{ мл/мин}$

- $F = 0,7$

- $D_{\text{норм}} = (C_{ss} \times CL) / 0,7$

- $= 1,2 \times 130 / 0,7 = 233 \text{ нг/мин}$

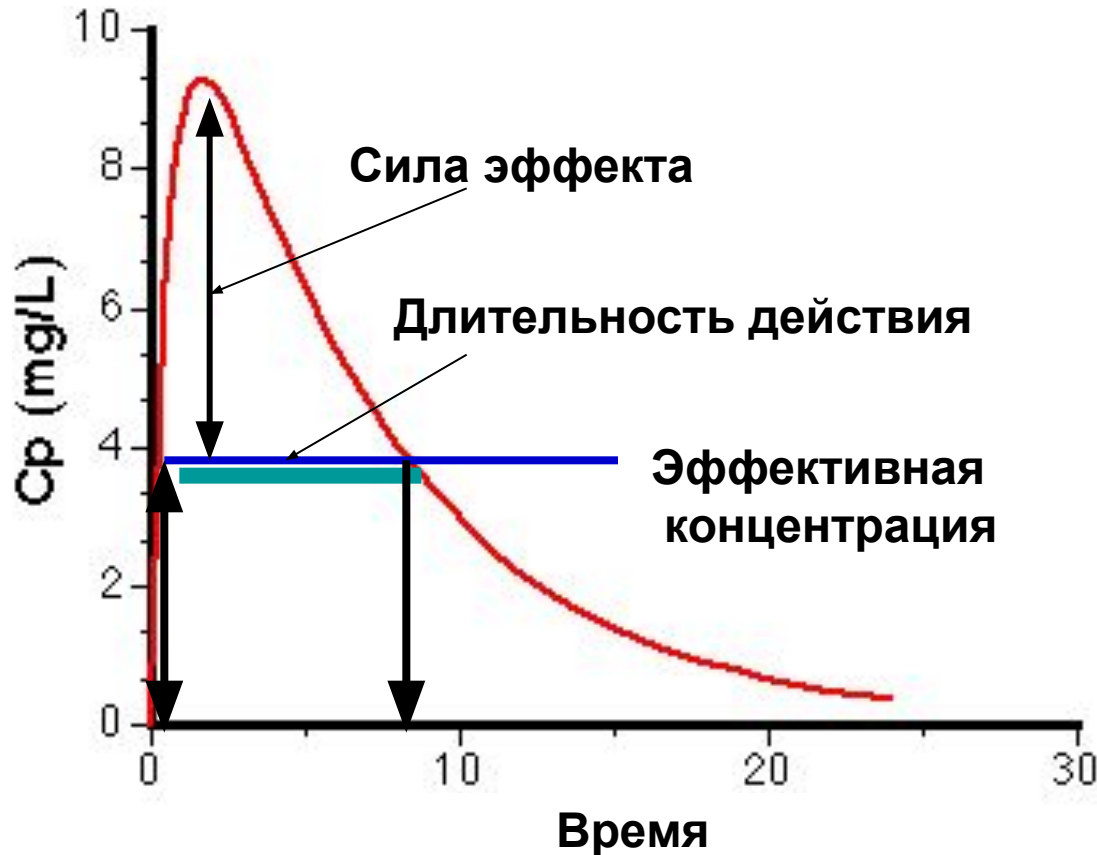
- $= 0,33 \text{ мг/день}$

6. Доза дигоксина для больного

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

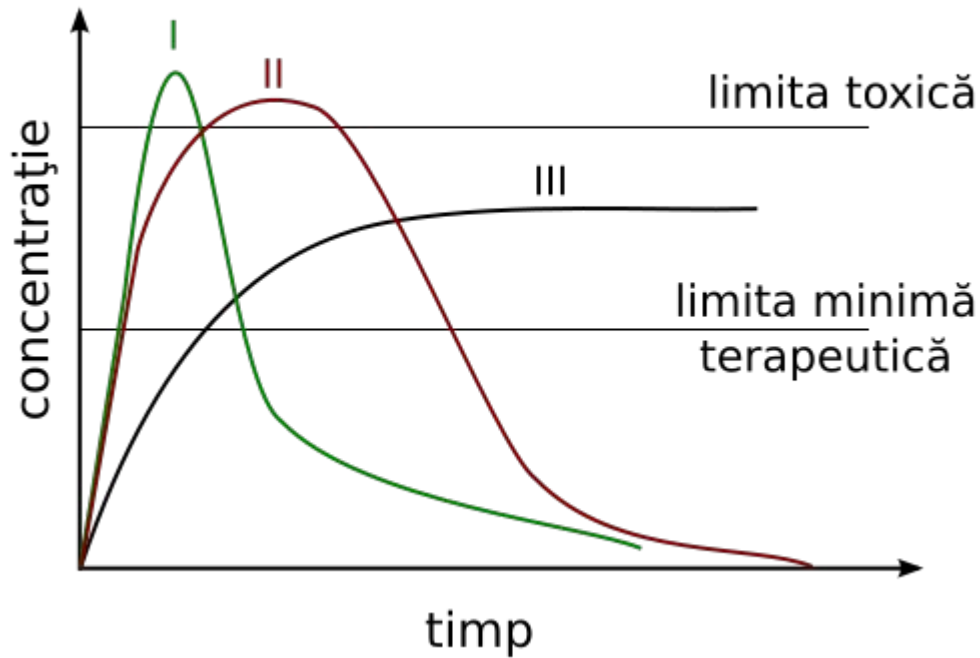
God bless you
!

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