КЛИНИЧЕСКАЯ ФАРМАКОКИНЕТИКА в анестезиологии и интенсивной терапии

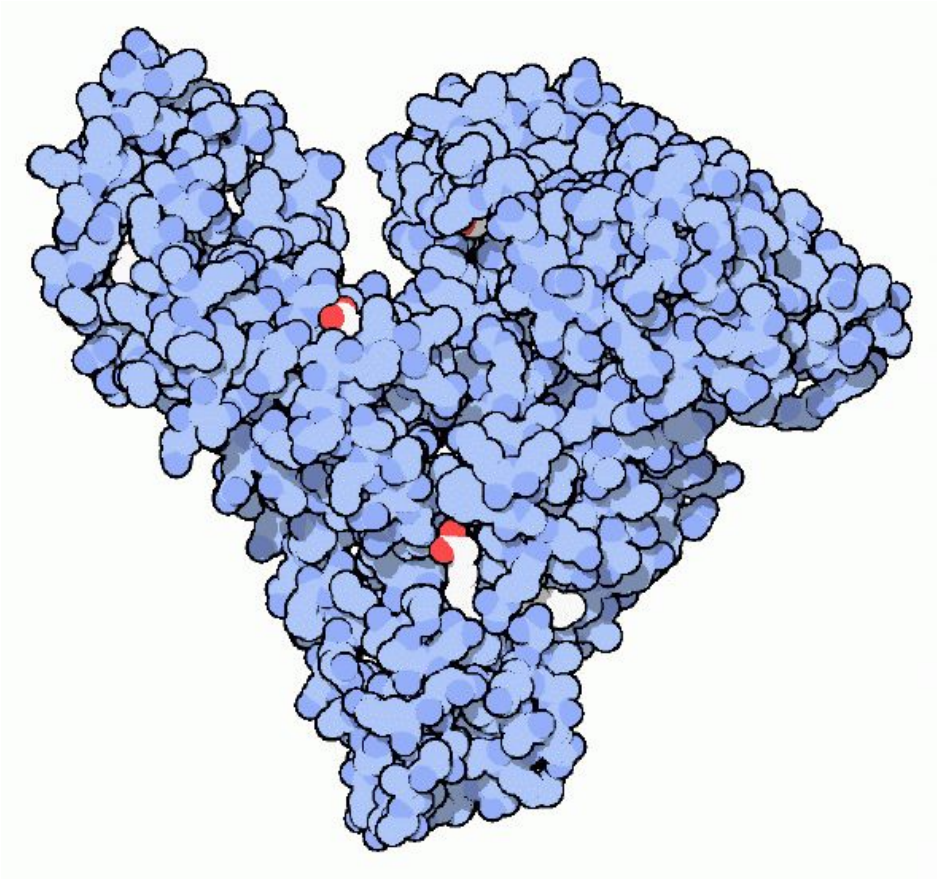
К.М. Лебединский

ЗАЧЕМ ЭТО НУЖНО?...

ЗАЧЕМ ЭТО НУЖНО?...

ЗАЧЕМ ЭТО НУЖНО?...

А если альбумина 20 *г/л?*



ЗАЧЕМ ЭТО НУЖНО?...

Парацетамол

↓ CYP1A2, 2A6, 2C8/9, 2D6, 2E1, 3A4

Ацетилимидохинон

↓ ← Глутатион

Инактивация

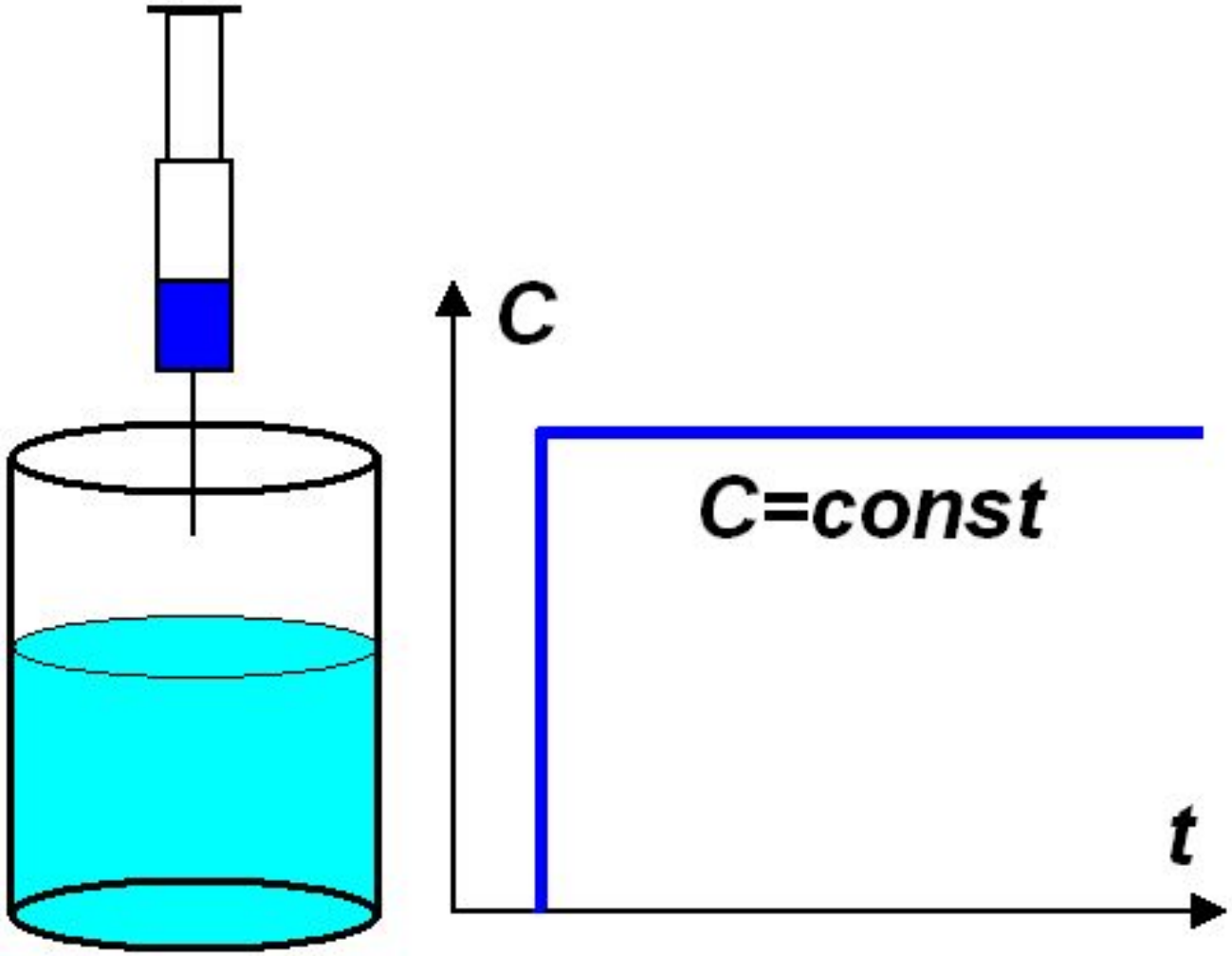
ЗАЧЕМ ЭТО НУЖНО?...

40 кг или 160 кг?

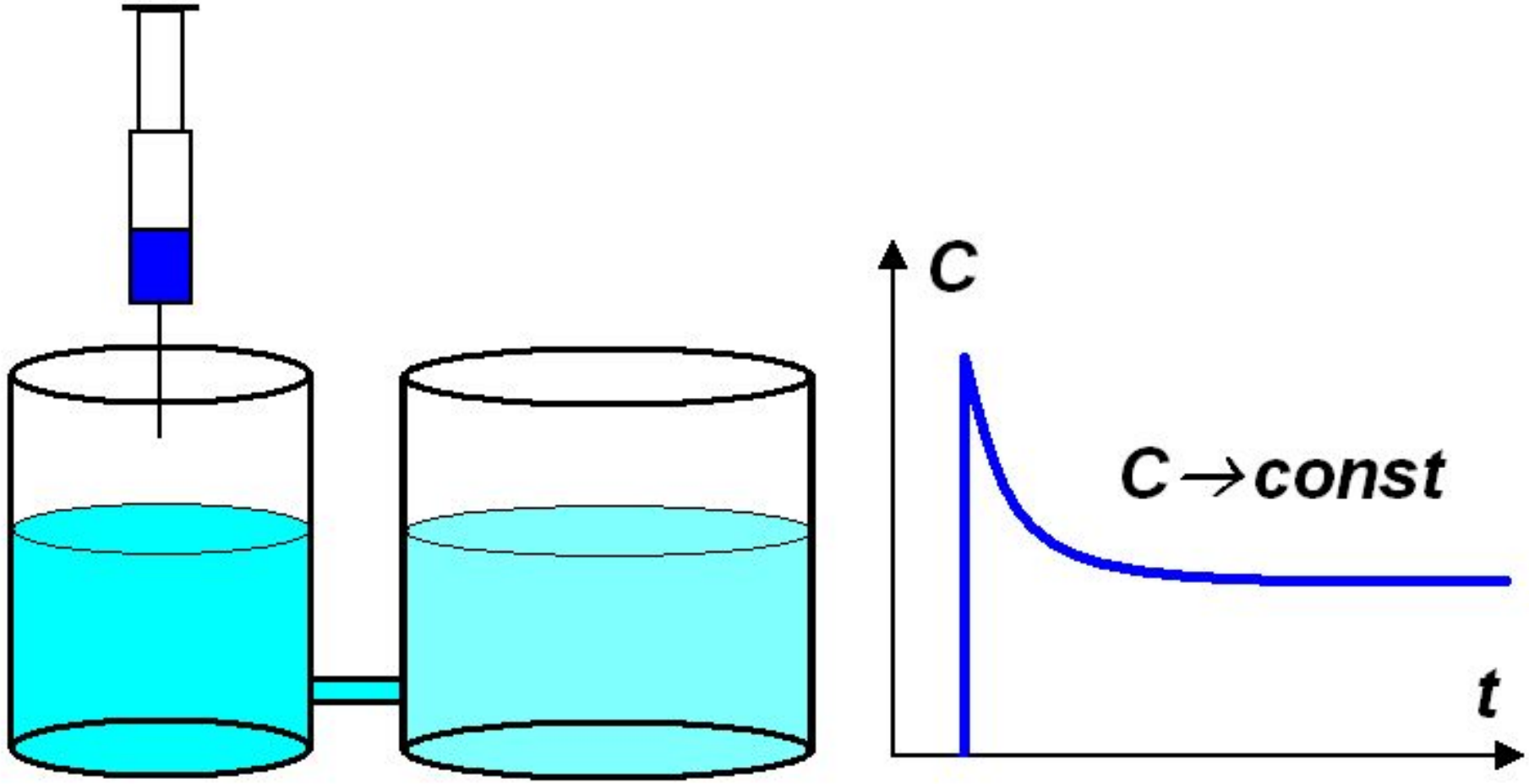
ФАРМАКОКИНЕТИКА – это:

- Явление: то, что организм делает с лекарством
- Научная дисциплина – раздел фармакологии
- Набор параметров конкретного препарата в конкретных условиях

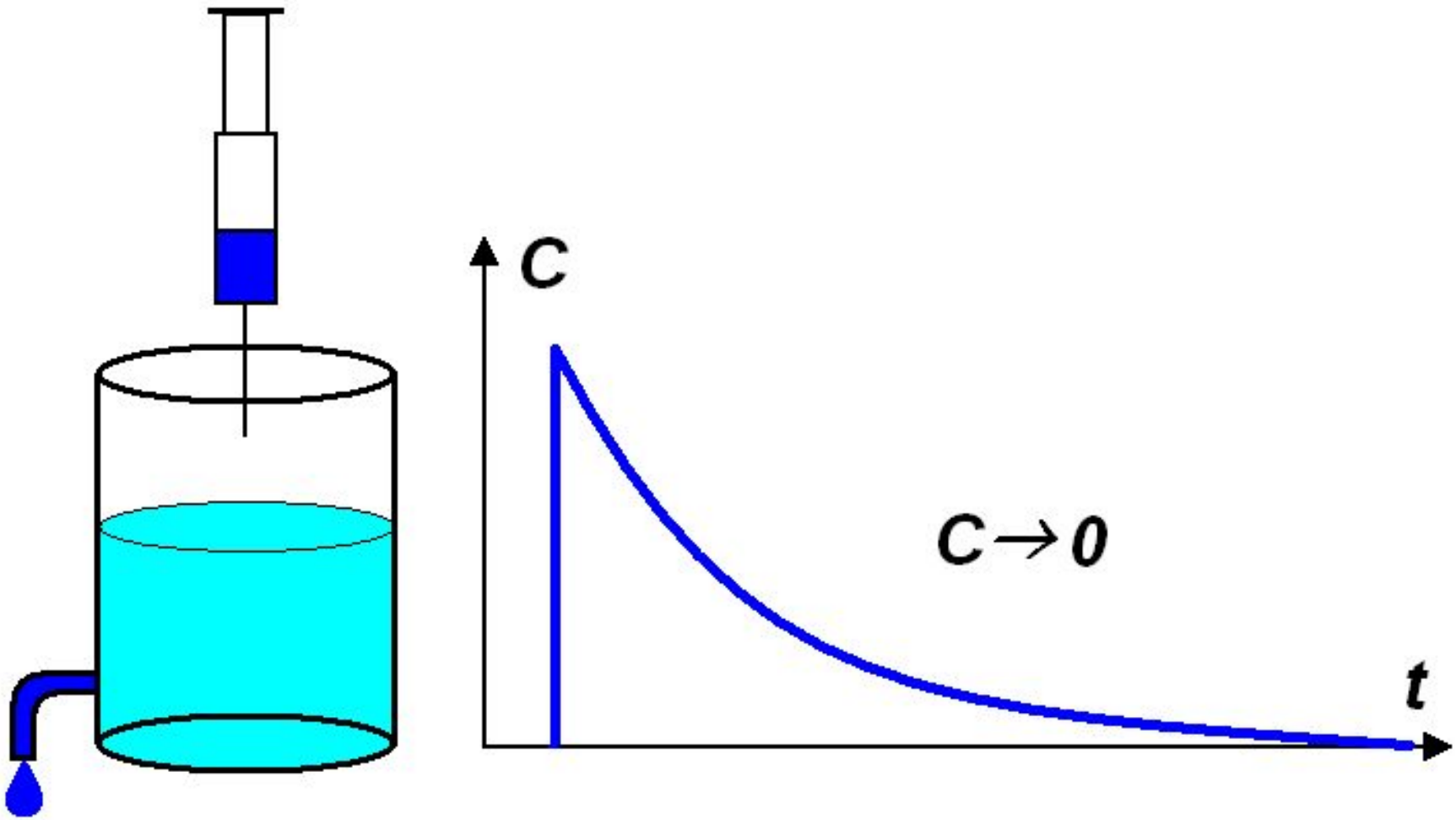
Фармакокинетические модели: «простая» одночастная модель (без клиренса)



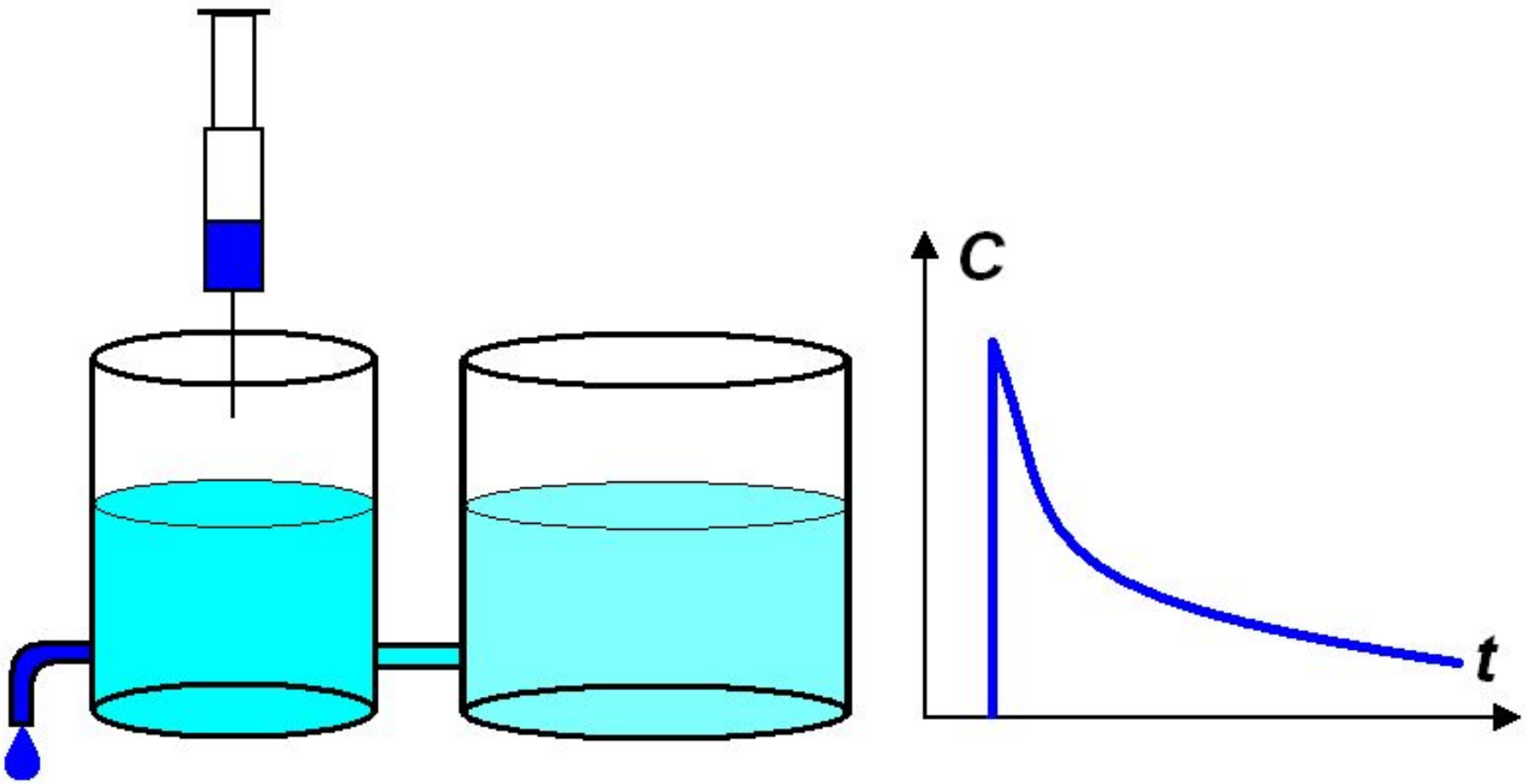
Фармакокинетические модели: «простая» двухчастная модель (без клиренса)



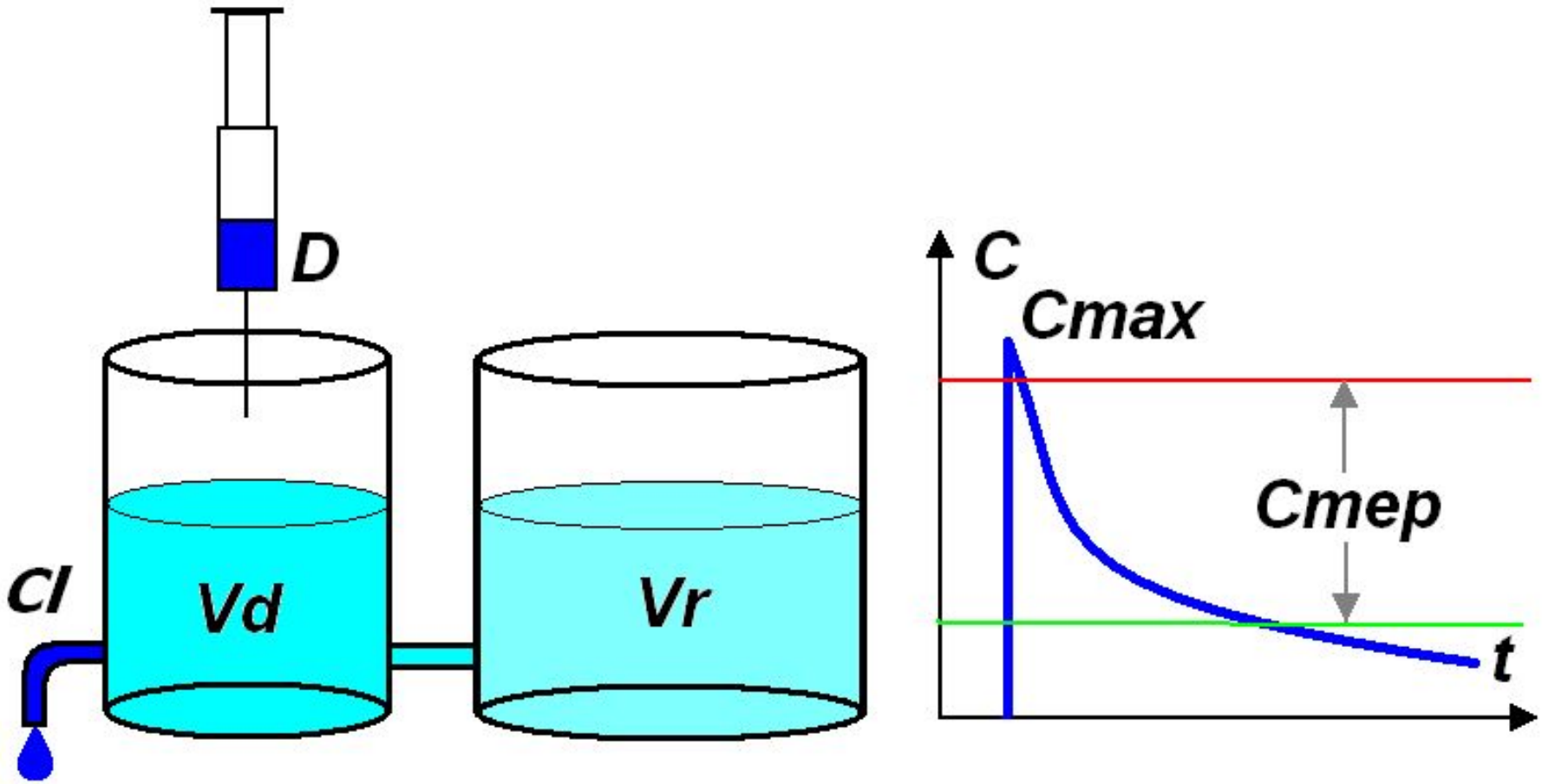
Фармакокинетические модели: одночастная модель с клиренсом



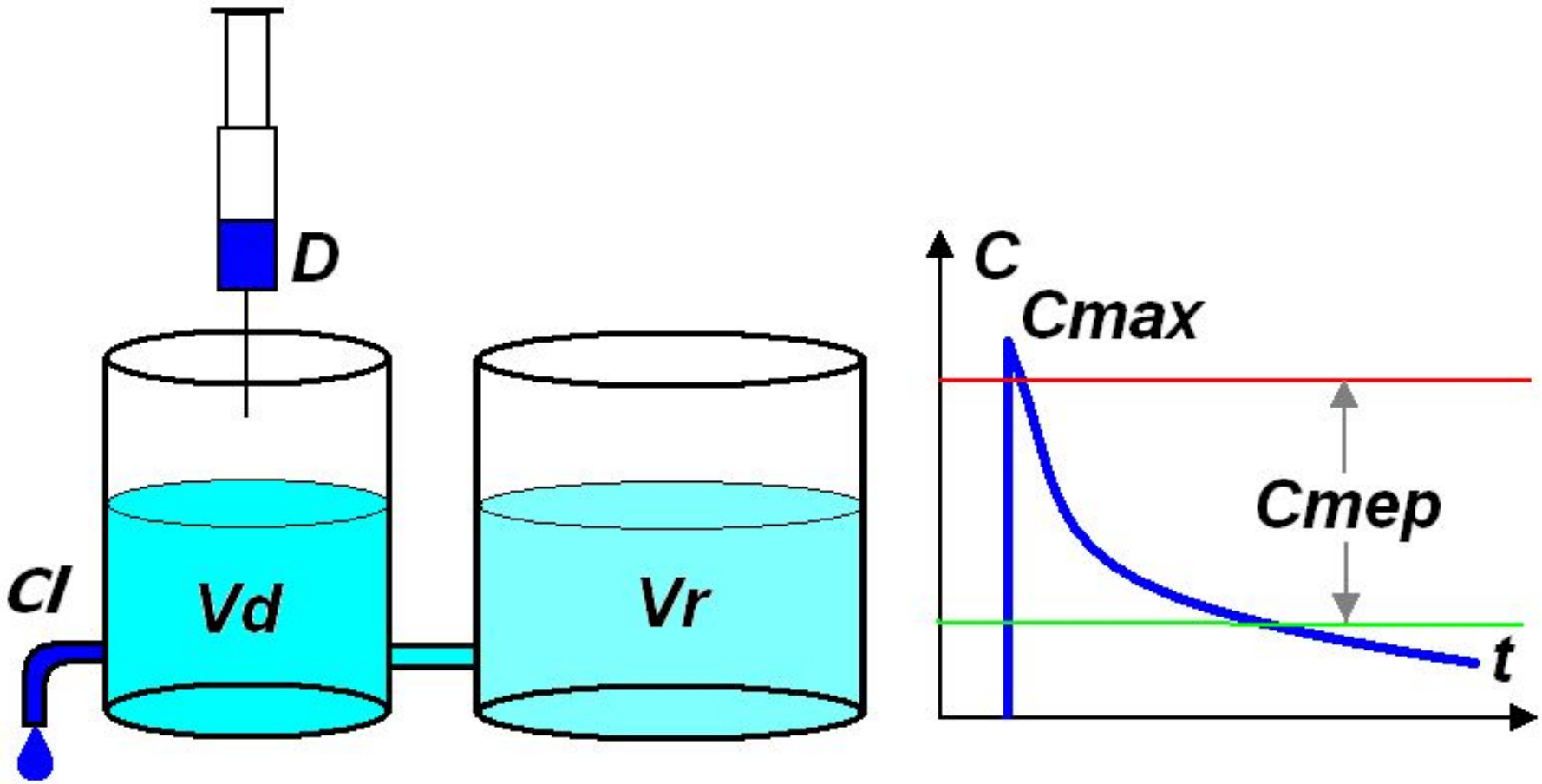
Фармакокинетические модели: двухчастная модель с клиренсом



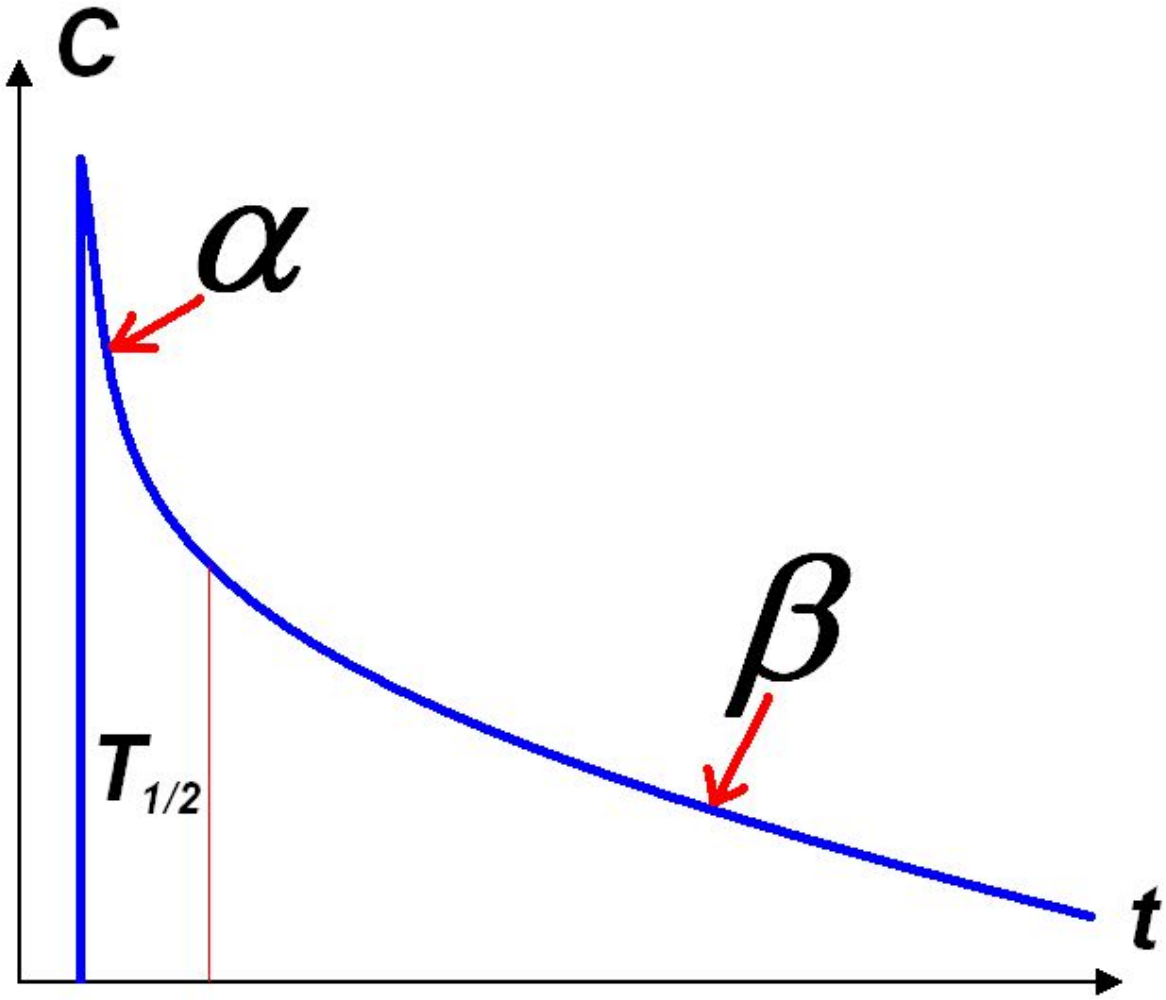
Двухчастная модель с клиренсом: параметры описания



Двухчастная модель с клиренсом: параметры описания



Двухчастная модель с клиренсом: параметры описания



Двухчастная модель с клиренсом: некоторые полезные уравнения

$$C_{MAX} = \frac{D}{Vd}, \text{ где } Vd = \Delta d \times M \qquad (1)$$

$$C_{ПЛ} = C_{MAX} \times (1/2)^{t/T_{1/2}} = \boxed{C_{MAX} \times \left(1 - \frac{Cl \times t}{\Delta d}\right)} \qquad (2)$$

$$T_{1/2} = \frac{0{,}693 \times Vd}{Cl}, \text{ где } 0{,}693 \approx \ln 2 \qquad (3)$$

$$t = \frac{\Delta d}{Cl} \times \left(1 - \frac{C_{MIN} \times \Delta d \times M}{D}\right) \qquad (4)$$

D – [начальная] болюсная доза, *мг в/в*

Vd – *кажущийся* объем распределения, *л*

Δd – удельный Vd, *л/кг*

V_R – объем перераспределения, *л*

$T_{1/2\alpha}$ – период полу[пере]распределения, *с* (*мин*)

$T_{1/2\beta}$ – период полувыведения, *мин*

Cl – [плазменный] клиренс, *мл/кг·мин*

t – интервал между болюсными дозами, *мин*

ПРЕПАРАТ	Vd, л/кг	$C_{тер}$, мг/л	$Cl_{общ}$, мл/кг·мин	$T_{1/2}$, ч[1]	Связь с белком, %
Альфентанил	0,4–1,0	0,25-0,55	4–9	1–2	92
Амикацин	0,15-0,3	10-30	1-1,5	2,3-2,4	4-11
Аминазин	8	0,05-0,3	–	3	90-98
Амиодарон	–	0,5-2,5	–	700	–
Амоксициллин	0,2	–	–	1,7	18
Ампициллин	0,2-0,4	> 4	5,0	0,9-1,5	10-25
Амринон	1,43	1,5-3,7	5,6	5-8	–
Амфотерицин	0,75	–	–	18	90
Атенолол	0,7	–	–	6-9	–
Атропин	3	–	–	15-40	39-50
Ацебутолол	3	–	–	8	–
Ацикловир	0,7	–	4,7	2,4	15
Бензилпенициллин	13-29	–	5,4-5,5	0,5-1	17-67
Бупивакаин	≈ 1	–	6,7	3,5	95
Ванкомицин	0,47	< 20	0,9	2-6	< 10
Векуроний	–	–	2-11	–	30
Верапамил	4,5-6,5	–	23-70	6	90
Гентамицин	0,05-0,26	4-10	0,7-1,7	2–2,4	25-30
Диазепам	0,7-3,2	0,01-0,1	0,2–0,5	20–50	86-99
Дигоксин	5,8-8,7	0,0008-0,0016	1,9-2,1	36-48	20-40
Дизопирамид	0,57-0,86	2-7	3,43	5-6	70-85
Дилтиазем	3,4	–	0,01	3,2-5,8	–
Доксициклин	0,17-0,55	0,5-1,4	0,19-0,47	16-24	60-80
Дроперидол	2,0	–	14	1,7–2,2	–
Канамицин	0,21-0,27	10-15	1,07-1,2	2-2,5	0
Карбенициллин	0,15–0,3	–	2,3	≈ 1	26–47
Кетамин	3,1	0,7-2,2	12–19	2,5–2,8	12-26
Клиндамицин	0,29-1,14	< 4	0,21-0,64	2-4	94
Клофелин	2,1	0,0004-0,0015	3,0	12	–
Левомицетин	0,6-0,93	< 25	0,24-0,36	1,5-3	30-80
Лидокаин	1,3-4,9	1-6	13,6	1-2	45-80
Линкомицин	0,49	–	0,39-0,61	4-7	72-90
Лоразепам	0,8–1,3	–	0,8–1,8	11–22	–
Меперидин	3-5	0,5-0,8	8-18	3-5	70
Мепивакаин	1,2	–	≈ 11	1,9	–
Метадон	6	–	2	36	–
Метициллин	0,3-1,2	–	–	0,5-1	40-75
Метогекситал	2,2	> 10	10,9±3	3,9±2,1	73
Метоклопрамид	3,0	–	12,0	3,5-5	40
Метопролол	5,6	–	–	3-4	–
Метронидазол	0,7-0,95	–	0,15	4-8	10
Мидазолам	0,7–1,1	> 0,16	5–7,5	1,5–3	94

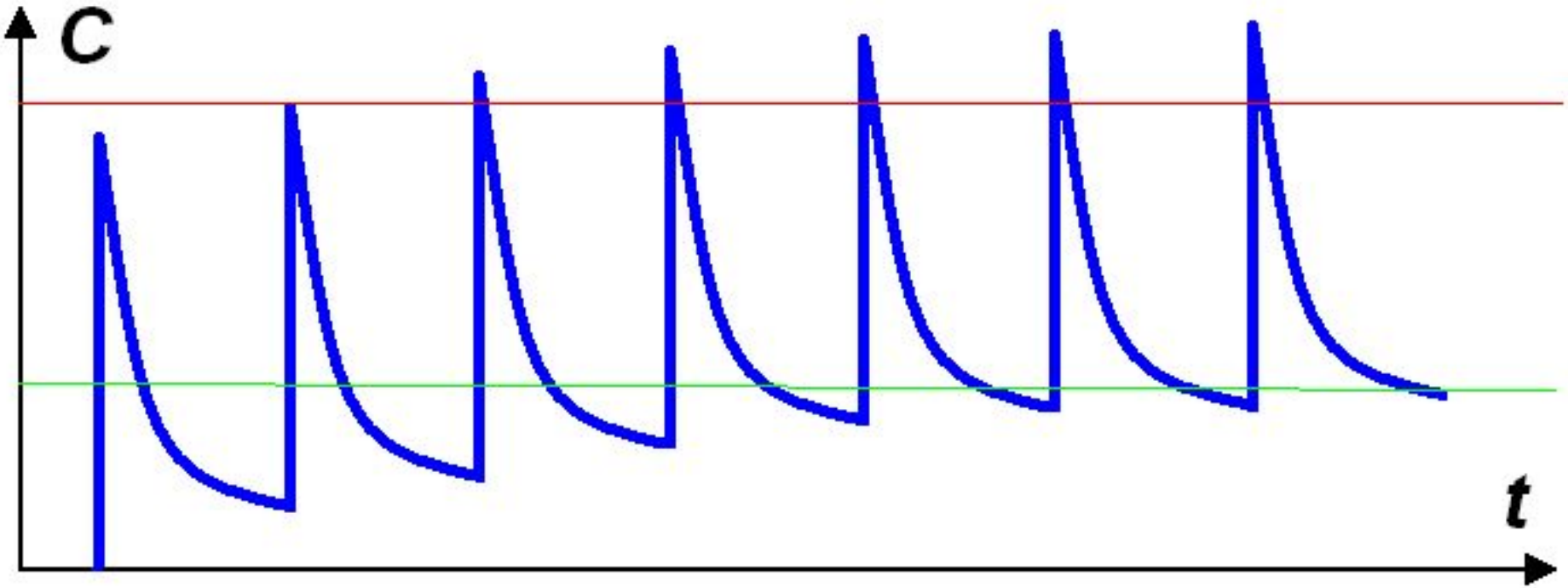
ПРЕПАРАТ	Vd, л/кг	$C_{тер}$, мг/л	$Cl_{общ}$, мл/кг·мин	$T_{1/2}$, ч[1]	Связь с белком, %
Морфин	3-5	0,06-0,1	15-30	2-4	20-40
Налоксон				0,5-1,5	
Нитроглицерин	–	–	300-1000	≈ 3 мин	–
Новокаинамид	1,7-2,2	2-10	11,8	2,5-4,7	15
Оксациллин	1,43	1,5-3,7	2,7-3,2	0,3-0,5	63-96
Окспренолол	1,2	–	–	2	–
Пиндолол	2	–	–	3-4	–
Пиридостигмин	0,3	–	8,6	1,9	–
Прилокаин	3,7	–	≈ 40	1,5	–
Прозерин	0,2	–	9,1	1,3	–
Пропофол	2–10	> 1,1	20–60	4–7	97
Пропранолол	3-5	0,05-0,15	14,3	3,5-6	90-95
Ремифентанил	–	–	–	<10 мин	–
Рифампицин	0,93	–	0,31	1,5-6,5	65-80
Сизомицин	0,14-0,20	–	0,95	2,8-3,5	25
Соталол	2,4	–	–	5-13	–
Стрептомицин	0,26	< 20	1,0	2,2-3,2	25-35
Суфентанил	2,5-3,0	0,0007-0,003	10-15	2-3	93
Теофиллин	0,3-0,6	10-20	0,46-0,84	6-8,6	50-65
Тимолол	1,6	–	–	4	–
Тиопентал-Na	2,3	> 19,2	3,4±0,5	12±6	80-84
Тобрамицин	0,12-0,3	–	0,5-0,8	1,6–1,8	0
Тримекаин	1,39-1,83	–	7,0-13,3	2,5	20-30
Тубокурарин	–	–	–	–	43-51
Фенобарбитал	0,5-1,5	15-180	0,08	80-85	36-60
Фентанил	3–5	0,001-0,003	5–15	2–5	84
Флумазенил	0,6–1,6	–	5–20	0,7–1,3	50
Фузидин	0,1-0,2	–	–	4-10	97
Фуросемид	0,1-0,2	–	2,4	0,5-1,6	98
Хинидин	2,3	2-5	3,5-4	6,5-8,1	80-90
Цефазолин	0,06-0,08	–	–	1,5	70
Цефотаксим	0,15	–	2,1	1,4	40
Цефтриаксон	–	–	0,19	6,5–8,6	83–96
Циметидин	0,75-2,0	0,5	7,0	1,8-2	18-26
Эдрофоний	0,3	–	9,5	1,8	–
Эльтанолон	1,21-1,39	–	17-50	0,65-2	–
Эритромицин	0,57	–	0,3-0,46	1,2-2,6	60-92
Этидокаин	1,9	–	17	2,6	–
Этмозин	2,53-3,54	0,16-0,50	10-20	48	–
Этомидат	2,5–4,5	> 0,31	18–25	2,9–5,3	71-77

[1] – в случае двух- или трехфазной кривой указан наиболее длительный полупериод ($T_{1/2\beta}$ или $T_{1/2\gamma}$).

Свойства «ИДЕАЛЬНОГО ПРЕПАРАТА»

- высокая избирательность действия
- управляемость действия во времени
- возможность введения различными путями
- «жесткая» фармакокинетика
- отсутствие активных метаболитов
- метаболизм минимальный или отсутствует
- элиминация максимально «независима»
- слабая связь с белками плазмы
- отсутствие фармакокинетических взаимодействий
- малая стоимость производства, хранения, утилизации

Как достигается целевая концентрация?



Болюсное (фракционное) введение

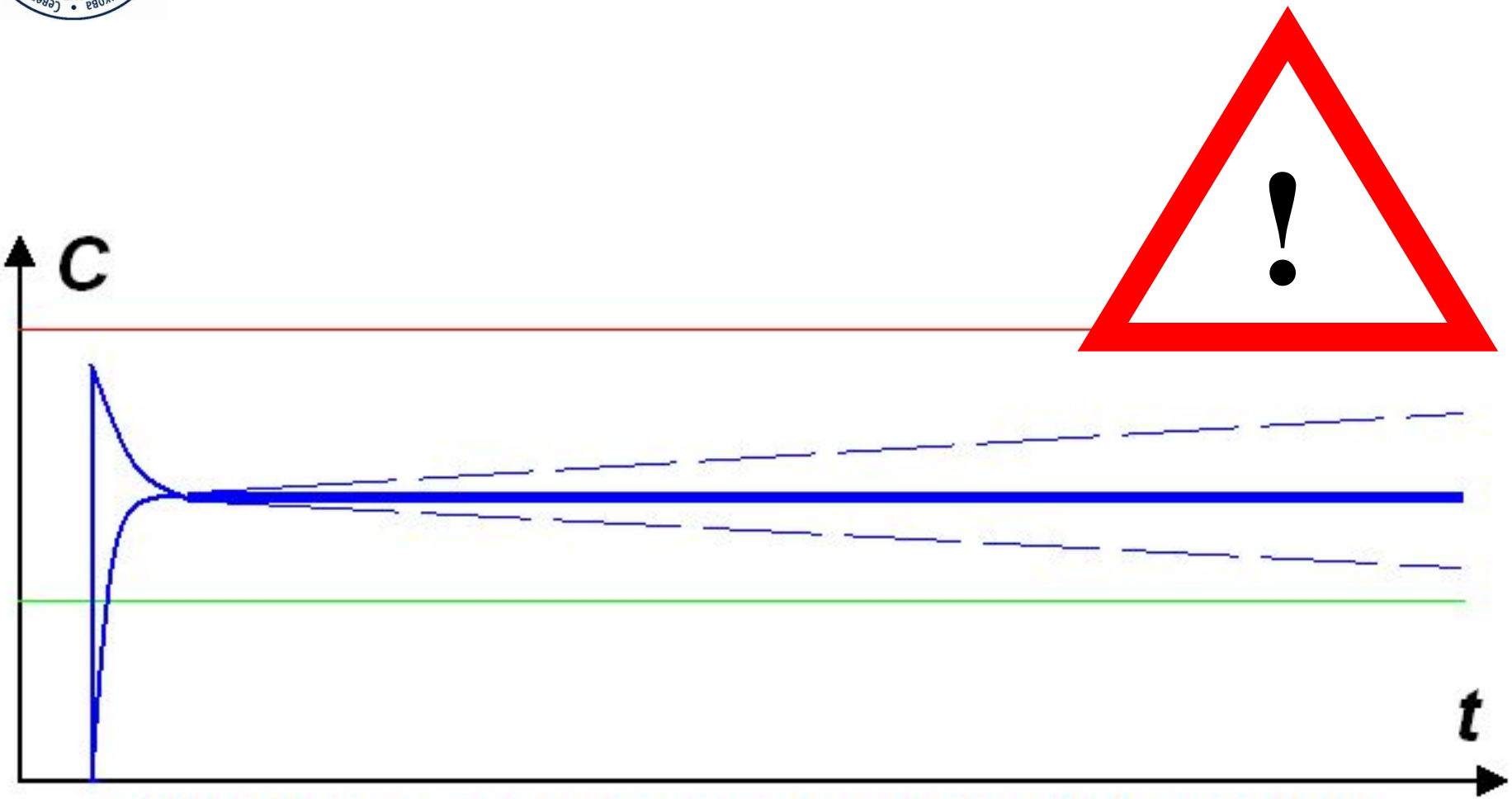
Как достигается целевая концентрация?

Дозатор после болюса (нагрузочной дозы)

Как достигается целевая концентрация?

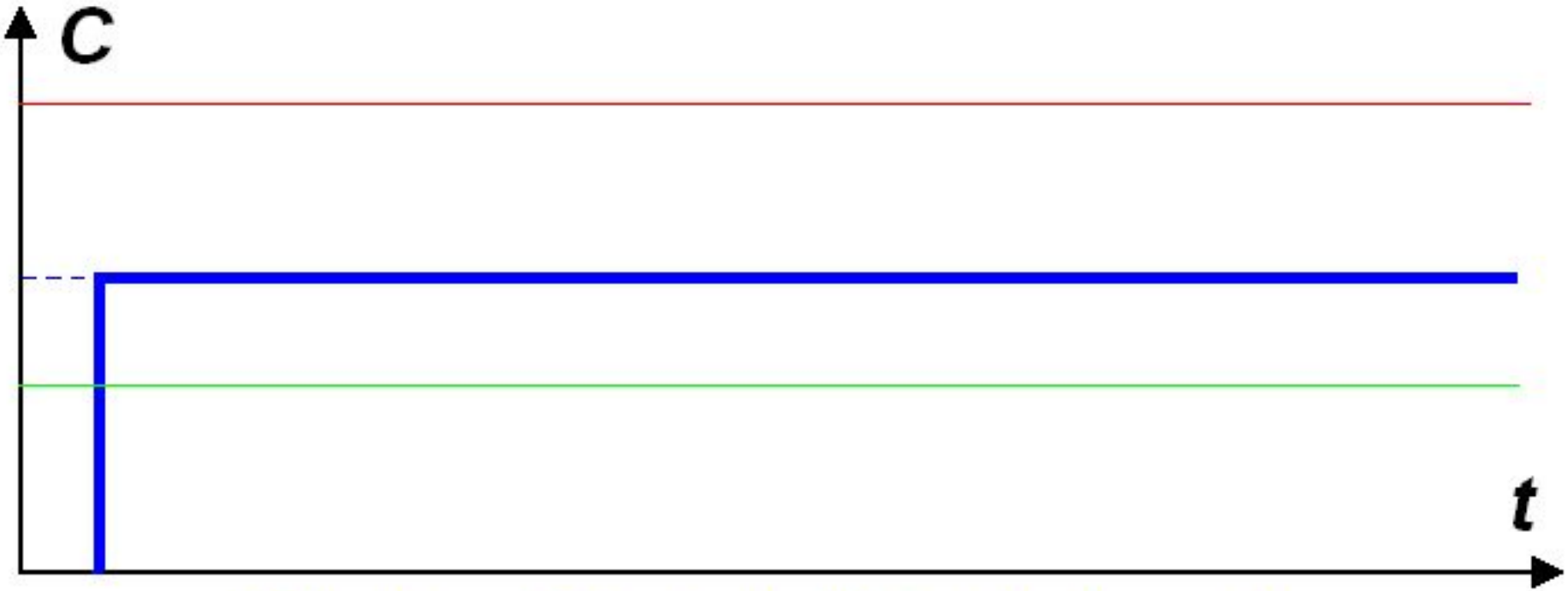
Дозатор без нагрузочной дозы

Почему концентрация нестабильна?



Если дозатор работает с постоянной скоростью...

Как сделать ее постоянной?



TCI = Target Controlled Infusion (англ.)

Так ли важны концентрации В ПЛАЗМЕ?...

Препарат	Уровни плазменных концентраций, мг/л					
	Разрез кожи	"Прикрытие" вмешательства		Сам. дыхание	Аналгезия[1]	Седация
		Большого	Малого			
Тиопентал с N_2O	7,5–12,5	10–20	10–20	–	4–8	7,5–15
– без N_2O	35–45	–	–	–	–	–
Кетамин	–	–	1–2	–	0,1–1	0,5–2
Этомидат	0,4–0,6	0,5–1	0,3–0,6	–	0,2–0,35	0,1–0,3
Мидазолам[2]	–	0,05–0,25	0,05–0,25	0,02–0,07	0,04–0,1	–
Пропофол	2–6	2,5–7,5	2–6	–	0,8–1,8	1–3
Фентанил	0,003–0,006	0,004–0,008	0,002–0,005	<0,001–0,003	0,0005–0,002	–
Альфентанил	0,2–0,3	0,25–0,45	0,1–0,3	<0,2–0,25	0,05–0,1	0,05–0,2
Суфентанил	0,001–0,003	0,002–0,005	0,001–0,003	–	–	–

[1]– при сохранном сознании (иначе– концентрация пробуждения больного);

[2]– в сочетании с опиатами

Расчет режима постоянной инфузии

D – суммарная доза препарата, *мг*
T – требуемый темп инфузии, *мкг/кг·мин*
M – масса тела пациента, *кг*
C – концентрация исходного раствора, *%*
v – объем исходного раствора, *мл*
V – объем инфузата после разведения исходного раствора, *мл*
F – скорость инфузии, *мл/ч*
t – длительность инфузии, *мин*

$$0{,}006MTV = FCv$$

$$t = 60V/F$$

$$D = 10Cv$$

Скорости постоянной инфузии некоторых препаратов

Препарат и требуемый эффект	Доза и темп введения: Нагрузочная, мкг/кг[1]	Поддержание, мкг/кг·мин
Аденозин	70 – 120	25 – 120[2]
Адреналин: β-темп	–	0,002 – 0,3
α-темп	–	0,5 – 30 (до 40)
Альфентанил: анестезия	50 – 150	0,5 – 3,0
анальгезия	10 – 25	0,25 – 1,0
Амринон	500	5 – 10
Арфонад	–	15 – 200
Атракурий	500 – 600	8 – 10
Векуроний	40 – 100	0,2 – 1,7
Верапамил	150 – 300	5
Гепарин	–	5 – 250 ЕД/кг·ч
Глюкагон	–	0,6 – 4
Дизопирамид	–	5 – 7
Добутамин	–	2,5 – 15 (до 40)
Допексамин	–	500
Дофамин: δ-темп	–	0,5 – 2
β-темп	–	3 – 8
α-темп	–	> 10 (до 50)
Изадрин	–	0,01 – 0,4
Изодинит	–	0,6 – 2
Изопротеренол	–	0,07 – 0,1
Кетамин: комбин. анестезия	250 – 1000	10 – 30
моноанестезия	1500 – 2500	25 – 100
анальгоседация	100 – 250	2 – 20
Лидокаин	1000 – 3000	25 – 50
Мексилетин	3000 – 4000	5 – 8
Метараминол	–	0,1 – 1
Метогекситал: анестезия	1500 – 2500	50 – 150
седация	250 – 1000	10 – 50
Мивакуриум	150 – 200	9 – 10 → 4 – 6 (дети: 14 → 8)
Мидазолам: анестезия	50 – 350	0,25 – 1,5
седация	25 – 100	0,25 – 1,0
Милринон	50	0,375 – 0,75
Нитроглицерин	–	0,07 – 1,4
Нитропруссид натрия	–	0,1 – 8
Новокаинамид	12000	20 – 80
Норадреналин: β-темп	–	0,02 – 0,15
α-темп	–	1 – 5
Пропофол: анестезия	1000 – 2500	160 → 50
седация	250 – 1000	10 – 50
Ремифентанил	–	0,4 – 2,0
Суфентанил: анестезия	5 – 20	0,01 – 0,05
аналгезия	3 – 10	0,003 – 0,006
Теофиллин	6000	1,5 – 15
Фентанил: анестезия	5 – 15	0,03 – 0,1
аналгезия	1 – 3	0,01 – 0,03
Фентоламин	–	10 – 20
Флекайнид	?	4
Эсмолол	500	50 – 300
Этомидат: анестезия	160 – 300	5–10
седация[3]	150 – 200 за 10 мин	2,5 – 7,5

[1] – в тех случаях, когда она необходима.
[2] – в качестве вазодилататора малого круга.
[3] – только кратковременная (↓ синтеза глюкокортикоидов !)

ВОПРОСЫ – ?...

www.vanevski.com