

# КЛИНИЧЕСКАЯ ФАРМАКОКИНЕТИКА в анестезиологии и интенсивной терапии



К.М. Лебединский





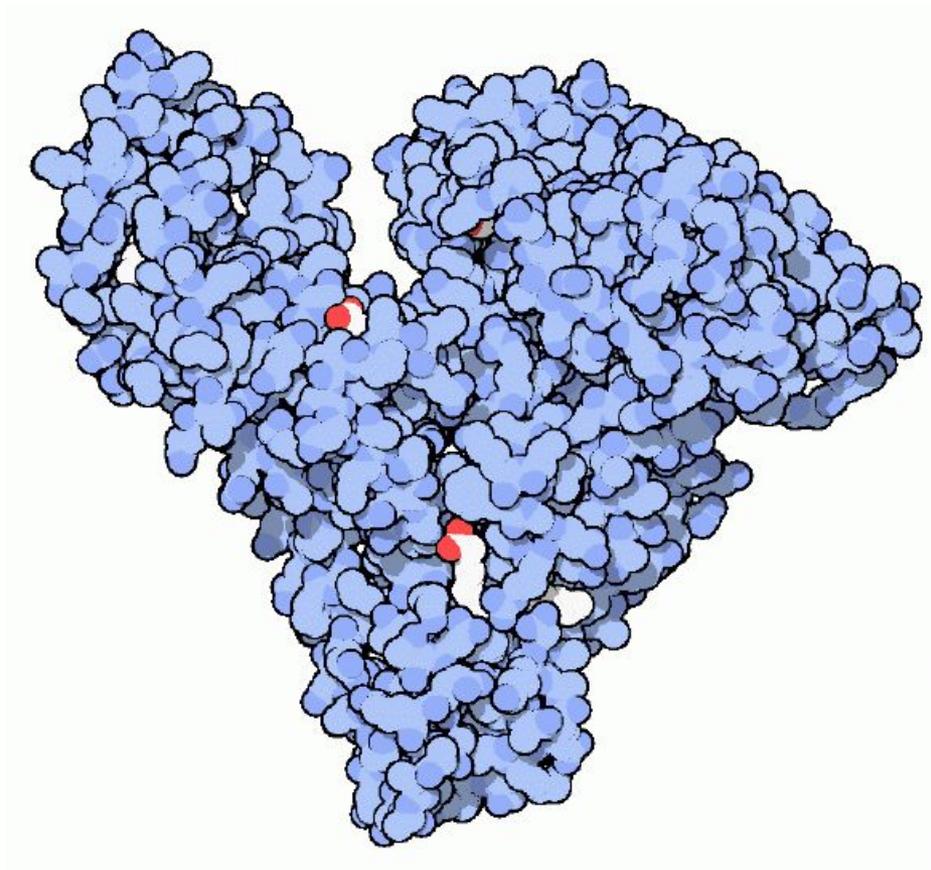
# ЗАЧЕМ ЭТО НУЖНО?...





# 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?

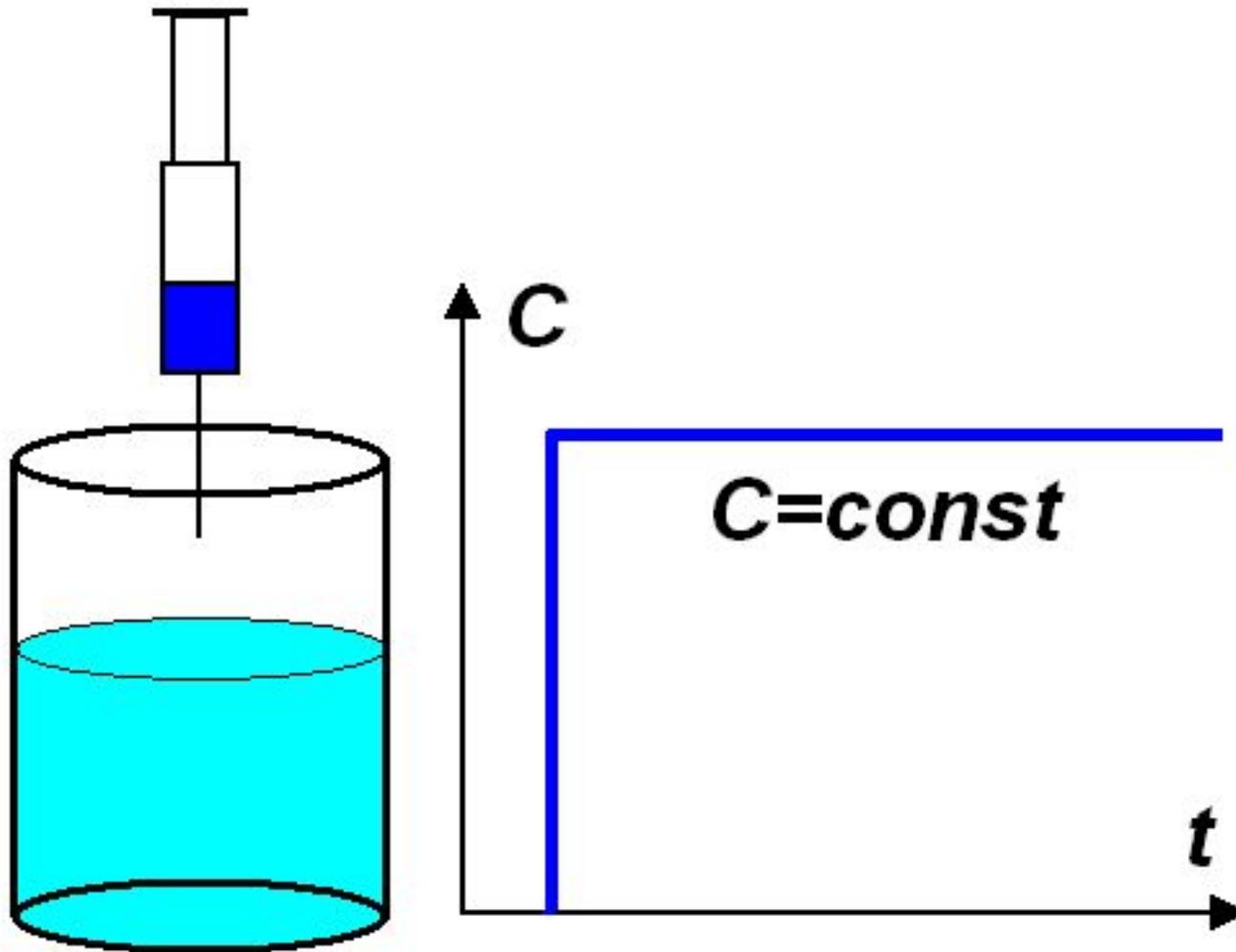


# ФАРМАКОКИНЕТИКА – ЭТО:

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

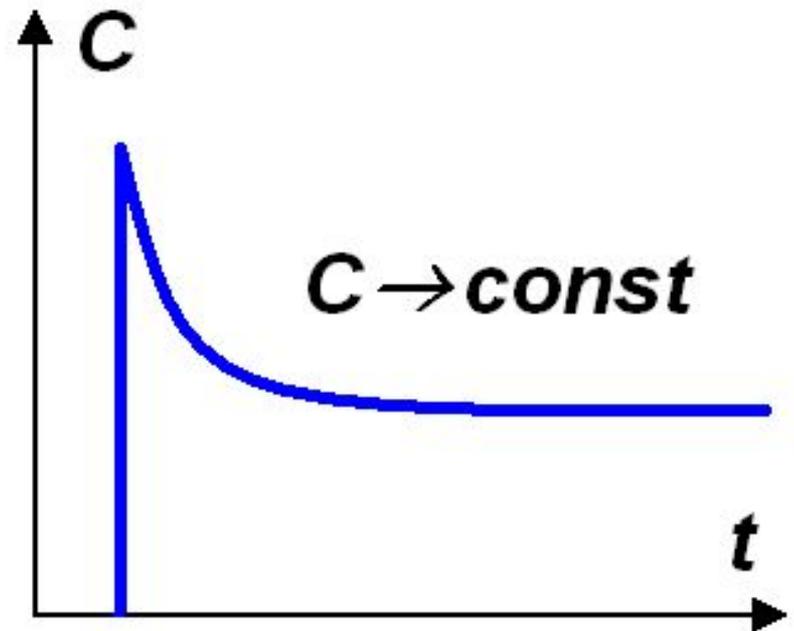
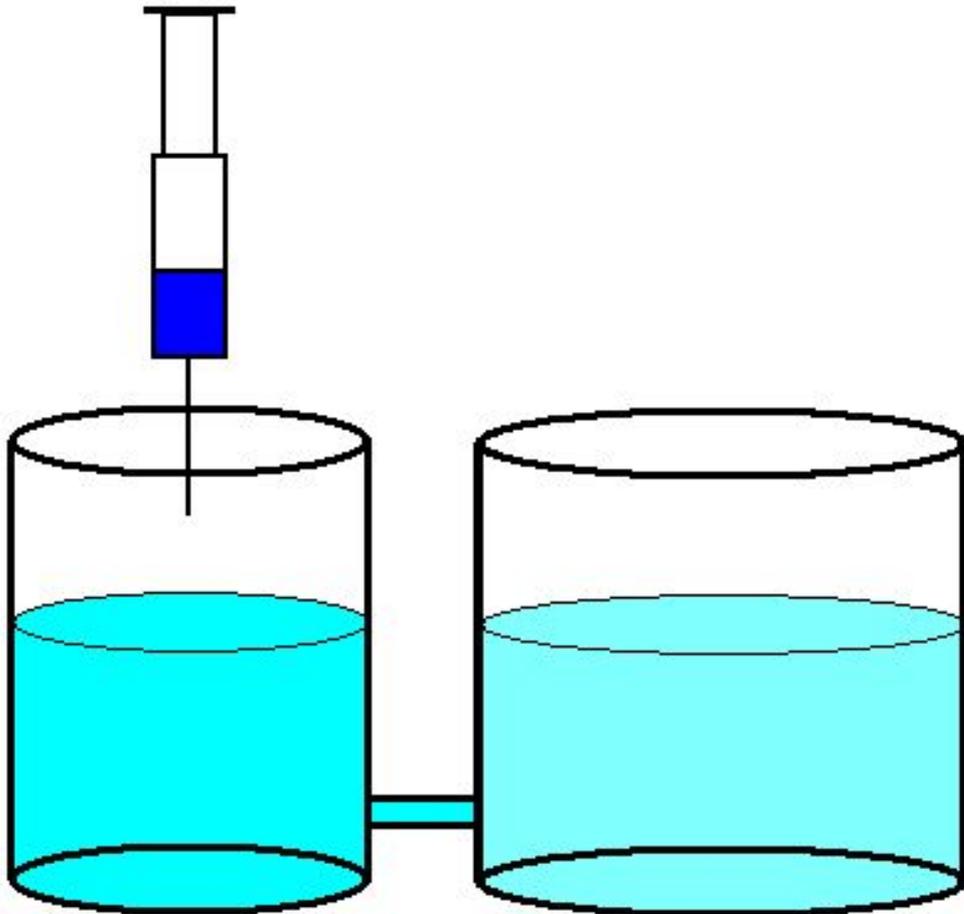


# Фармакокинетические модели: «простая» одночастная модель (без клиренса)



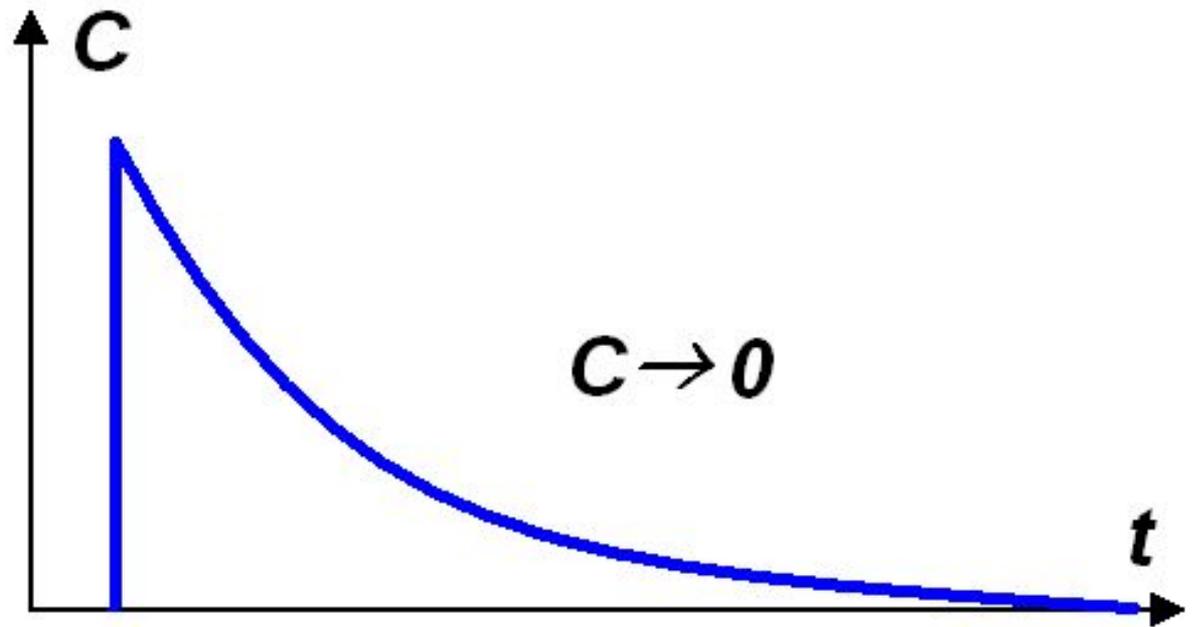
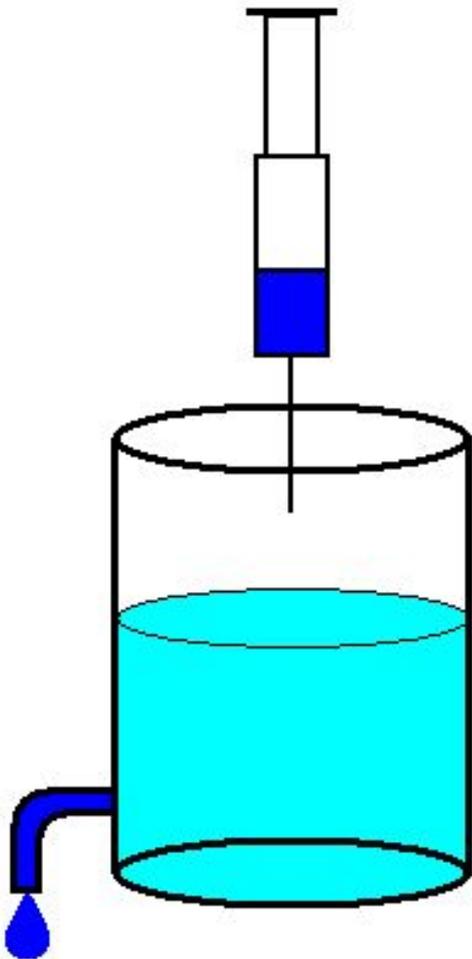


# Фармакокинетические модели: «простая» двухчастная модель (без клиренса)



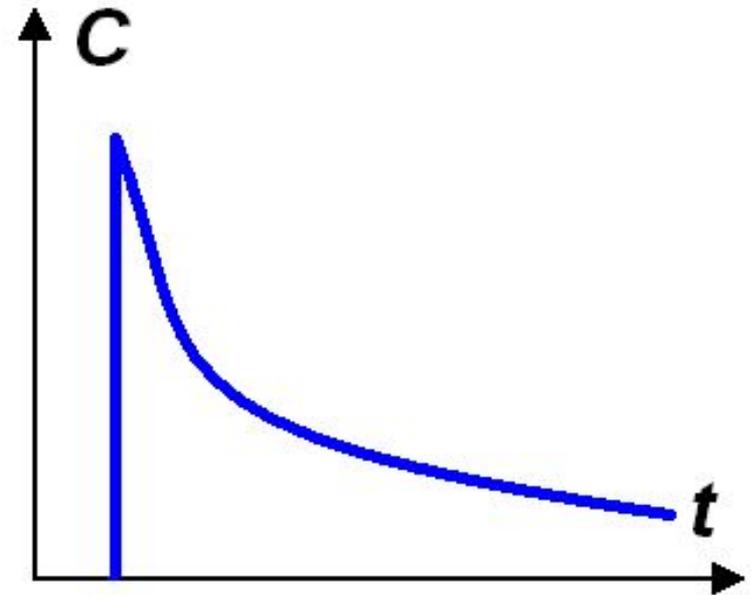
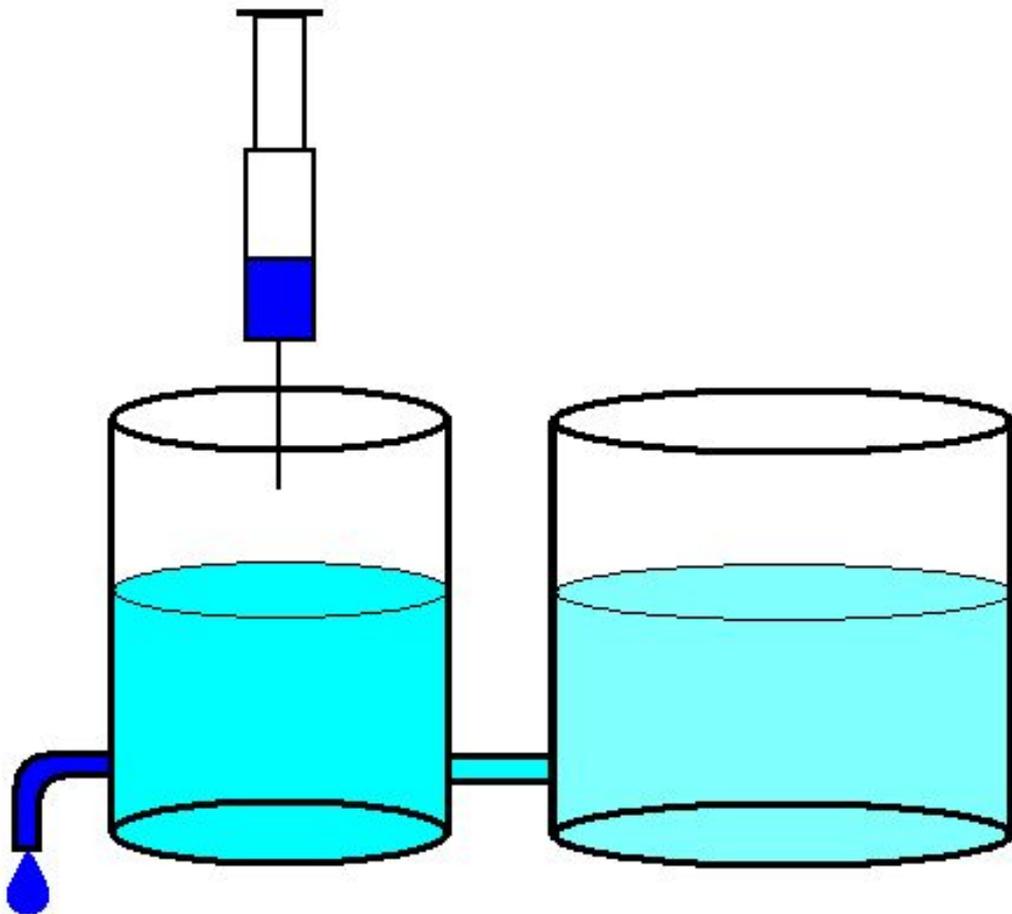


# Фармакокинетические модели: одночастная модель с клиренсом



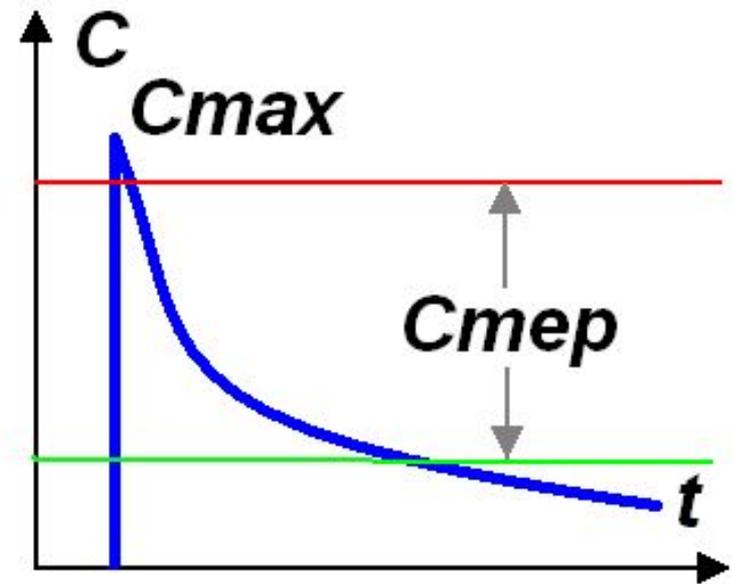
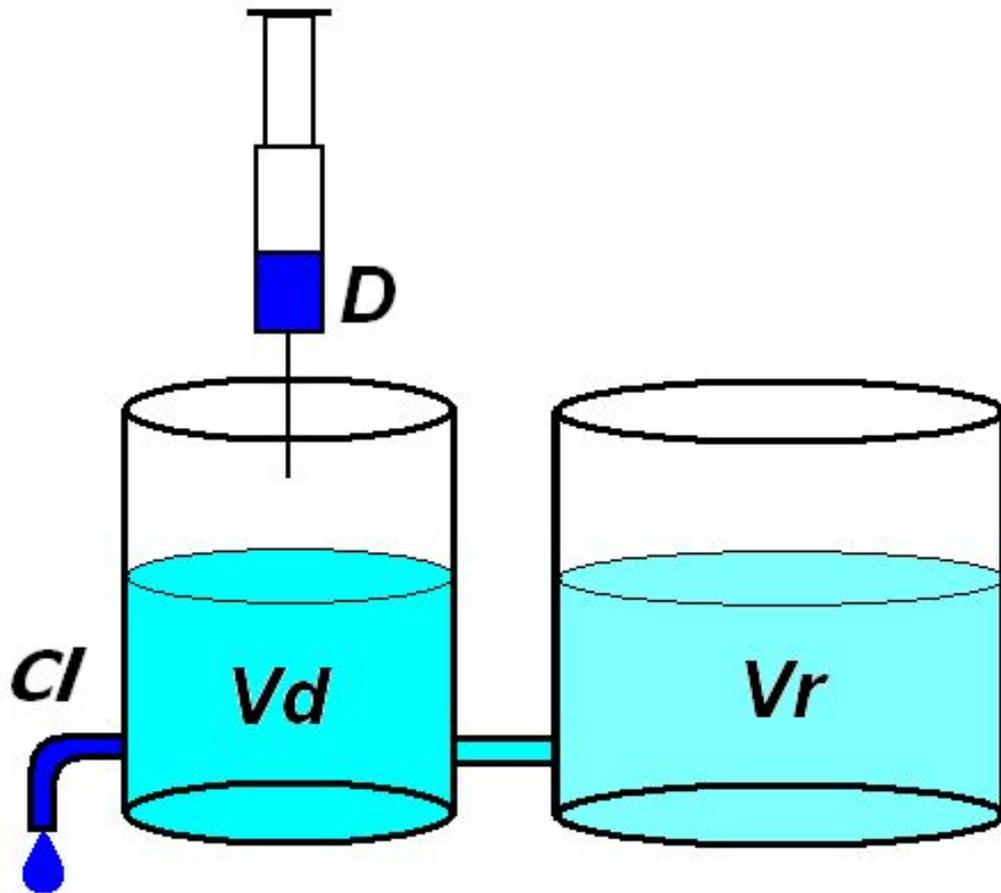


# Фармакокинетические модели: двухчастная модель с клиренсом



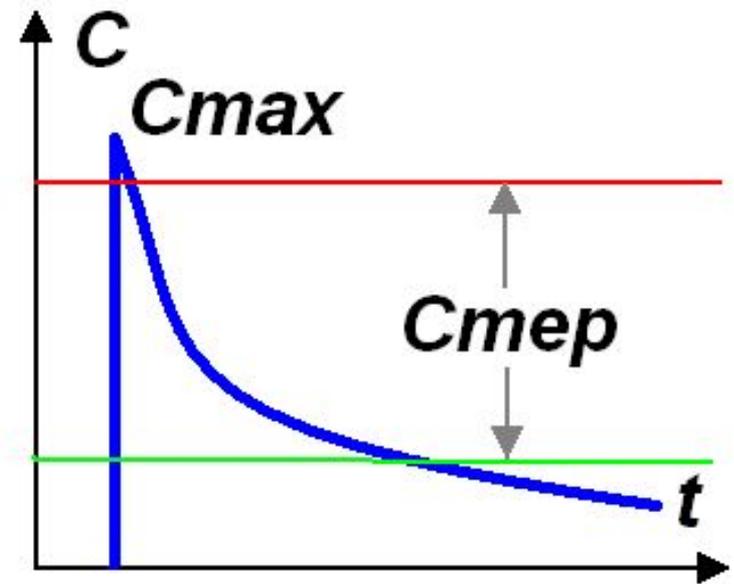
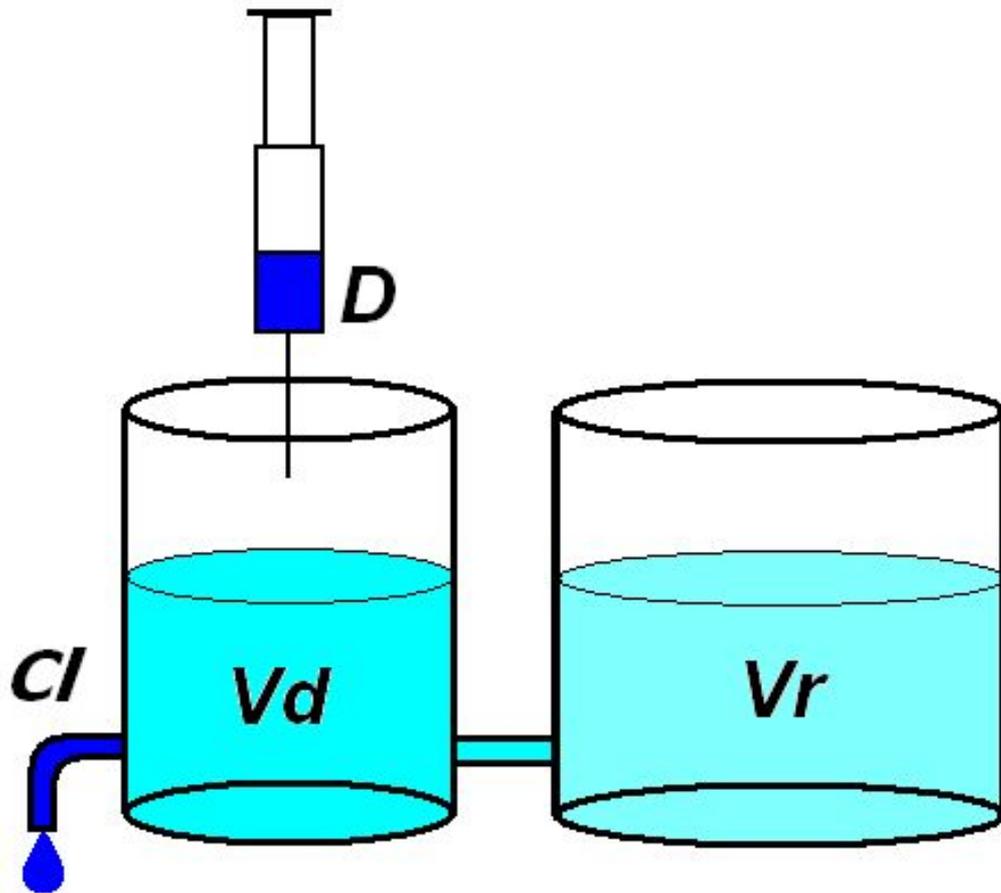


# Двухчастная модель с клиренсом: параметры описания



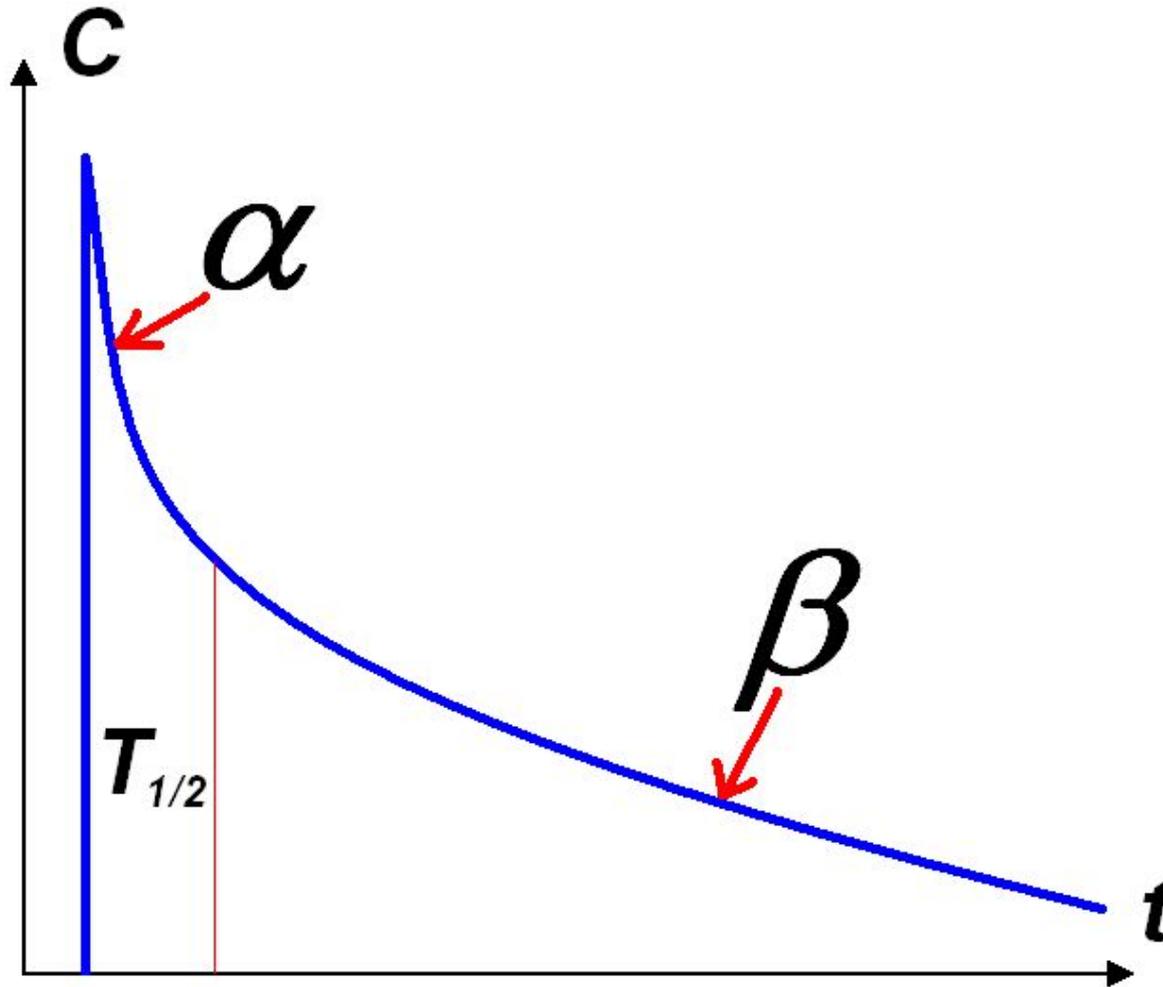


# Двухчастная модель с клиренсом: параметры описания





# Двухчастная модель с клиренсом: параметры описания





# Двухчастная модель с клиренсом: некоторые полезные уравнения

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

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

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

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

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

**Vd** – кажущийся объем распределения, л

**Δd** – удельный Vd, л/кг

**V<sub>R</sub>** – объем перераспределения, л

**T<sub>1/2α</sub>** – период полу[пере]распределения, с (мин)

**T<sub>1/2β</sub>** – период полувыведения, мин

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

**t** – интервал между болюсными дозами, мин

ПРЕПАРАТ	Vd, л/кг	Стер., мг/л	С <sub>общ.</sub> , мл/кг·мин	T <sub>1/2</sub> , ч <sup>1</sup>	Связь с белком, %	ПРЕПАРАТ	Vd, л/кг	Стер., мг/л	С <sub>общ.</sub> , мл/кг·мин	T <sub>1/2</sub> , ч <sup>1</sup>	Связь с белком, %
Альфентанил	0,4-1,0	0,25-0,55	4-9	1-2	92	Морфин	3-5	0,06-0,1	15-30	2-4	20-40
Амикацин	0,15-0,3	10-30	1-1,5	2,3-2,4	4-11	Налоксон	-	-	300-1000	≈ 3 мин	-
Аминазин	8	0,05-0,3	-	3	90-98	Нитроглицерин	-	-	-	-	-
Амиодарон	-	0,5-2,5	-	700	-	Новокаинамид	1,7-2,2	2-10	11,8	2,5-4,7	15
Амоксициллин	0,2	-	-	1,7	18	Оксациллин	1,43	1,5-3,7	2,7-3,2	0,3-0,5	63-96
Ампициллин	0,2-0,4	> 4	5,0	0,9-1,5	10-25	Оксипренолол	1,2	-	-	2	-
Амринон	1,43	1,5-3,7	5,6	5-8	-	Пиндолол	2	-	-	3-4	-
Амфотерицин	0,75	-	-	18	90	Пиродостимин	0,3	-	8,6	1,9	-
Атенолол	0,7	-	-	6-9	-	Прилокаин	3,7	-	≈ 40	1,5	-
Атропин	3	-	-	15-40	39-50	Прозерин	0,2	-	9,1	1,3	-
Ацебутолол	3	-	-	8	-	Пропофол	2-10	> 1,1	20-60	4-7	97
Ацикловир	0,7	-	4,7	2,4	15	Пропранолол	3-5	0,05-0,15	14,3	3,5-6	90-95
Бензилпенициллин	13-29	-	5,4-5,5	0,5-1	17-67	Ремифентанил	-	-	-	<10 мин	-
Бупивакаин	≈ 1	-	6,7	3,5	95	Рифампицин	0,93	-	0,31	1,5-6,5	65-80
Ванкомицин	0,47	< 20	0,9	2-6	< 10	Сизомицин	0,14-0,20	-	0,95	2,8-3,5	25
Векуроний	-	-	2-11	-	30	Соталол	2,4	-	-	5-13	-
Вераламил	4,5-6,5	-	23-70	6	90	Стрептомицин	0,26	< 20	1,0	2,2-3,2	25-35
Гентамицин	0,05-0,26	4-10	0,7-1,7	2-2,4	25-30	Суфентанил	2,5-3,0	0,0007-0,003	10-15	2-3	93
Диазепам	0,7-3,2	0,01-0,1	0,2-0,5	20-50	86-99	Теofilлин	0,3-0,6	10-20	0,46-0,84	6-8,6	50-65
Дигоксин	5,8-8,7	0,0008-0,0016	1,9-2,1	36-48	20-40	Тимолол	1,6	-	-	4	-
Дизопирамид	0,57-0,86	2-7	3,43	5-6	70-85	Тиопентал-Na	2,3	> 19,2	3,4±0,5	12±6	80-84
Дилтиазем	3,4	-	0,01	3,2-5,8	-	Тобрамицин	0,12-0,3	-	0,5-0,8	1,6-1,8	0
Доксициклин	0,17-0,55	0,5-1,4	0,19-0,47	16-24	60-80	Тримекаин	1,39-1,83	-	7,0-13,3	2,5	20-30
Дроперидол	2,0	-	14	1,7-2,2	-	Тубокурарин	-	-	-	-	43-51
Канамицин	0,21-0,27	10-15	1,07-1,2	2-2,5	0	Фенобарбитал	0,5-1,5	15-180	0,08	80-85	36-60
Карбенициллин	0,15-0,3	-	2,3	≈ 1	26-47	Фентанил	3-5	0,001-0,003	5-15	2-5	84
Кетамин	3,1	0,7-2,2	12-19	2,5-2,8	12-26	Флумазенил	0,6-1,6	-	5-20	0,7-1,3	50
Клиндамицин	0,29-1,14	< 4	0,21-0,64	2-4	94	Фузидин	0,1-0,2	-	-	4-10	97
Клофелин	2,1	0,0004-0,0015	3,0	12	-	Фуросемид	0,1-0,2	-	2,4	0,5-1,6	98
Левомецетин	0,6-0,93	< 25	0,24-0,36	1,5-3	30-80	Хинидин	2,3	2-5	3,5-4	6,5-8,1	80-90
Лидокаин	1,3-4,9	1-6	13,6	1-2	45-80	Цефазолин	0,06-0,08	-	-	1,5	70
Линкомицин	0,49	-	0,39-0,61	4-7	72-90	Цефотаксим	0,15	-	2,1	1,4	40
Лоразепам	0,8-1,3	-	0,8-1,8	11-22	-	Цефтриаксон	-	-	0,19	6,5-8,6	83-96
Меперидин	3-5	0,5-0,8	8-18	3-5	70	Циметидин	0,75-2,0	0,5	7,0	1,8-2	18-26
Мепивакаин	1,2	-	≈ 11	1,9	-	Эдрофоний	0,3	-	9,5	1,8	-
Метадон	6	-	2	36	-	Эльтанолон	1,21-1,39	-	17-50	0,65-2	-
Метициллин	0,3-1,2	-	-	0,5-1	40-75	Эритромицин	0,57	-	0,3-0,46	1,2-2,6	60-92
Метогекситал	2,2	> 10	10,9±3	3,9±2,1	73	Этидокаин	1,9	-	17	2,6	-
Метоклопрамид	3,0	-	12,0	3,5-5	40	Этмозин	2,53-3,54	0,16-0,50	10-20	48	-
Метопролол	5,6	-	-	3-4	-	Этомидат	2,5-4,5	> 0,31	18-25	2,9-5,3	71-77
Метронидазол	0,7-0,95	-	0,15	4-8	10						
Мидазолам	0,7-1,1	> 0,16	5-7,5	1,5-3	94						

<sup>1</sup> - в случае двух- или трехфазной кривой указан наиболее длительный полупериод (T<sub>1/2β</sub> или T<sub>1/2γ</sub>).

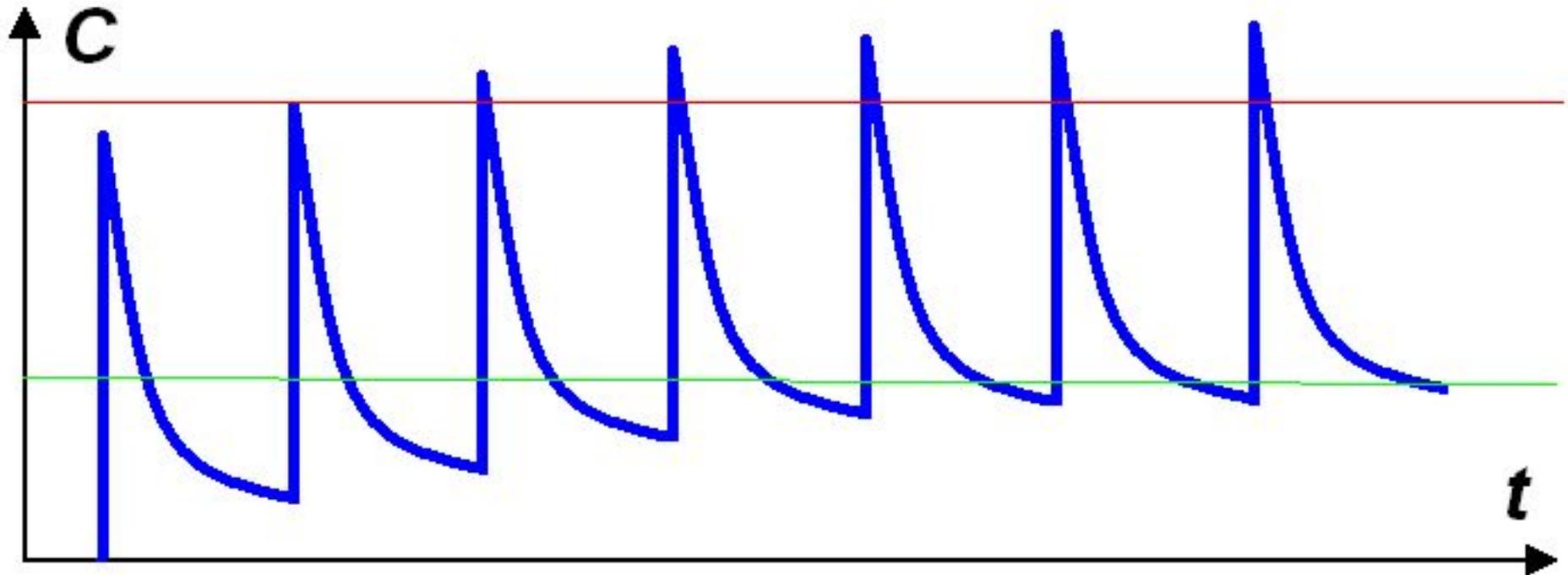


# Свойства «ИДЕАЛЬНОГО ПРЕПАРАТА»

- 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



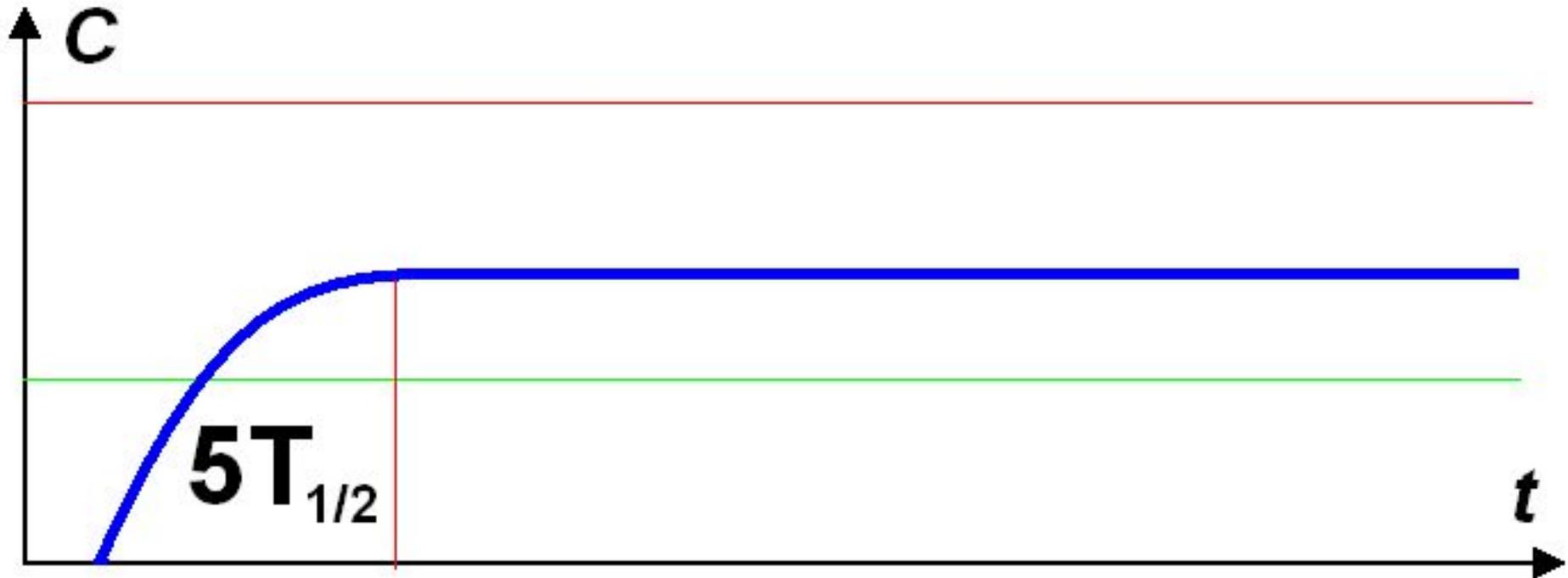
# Как достигается целевая концентрация?



Дозатор после болюса (нагрузочной дозы)



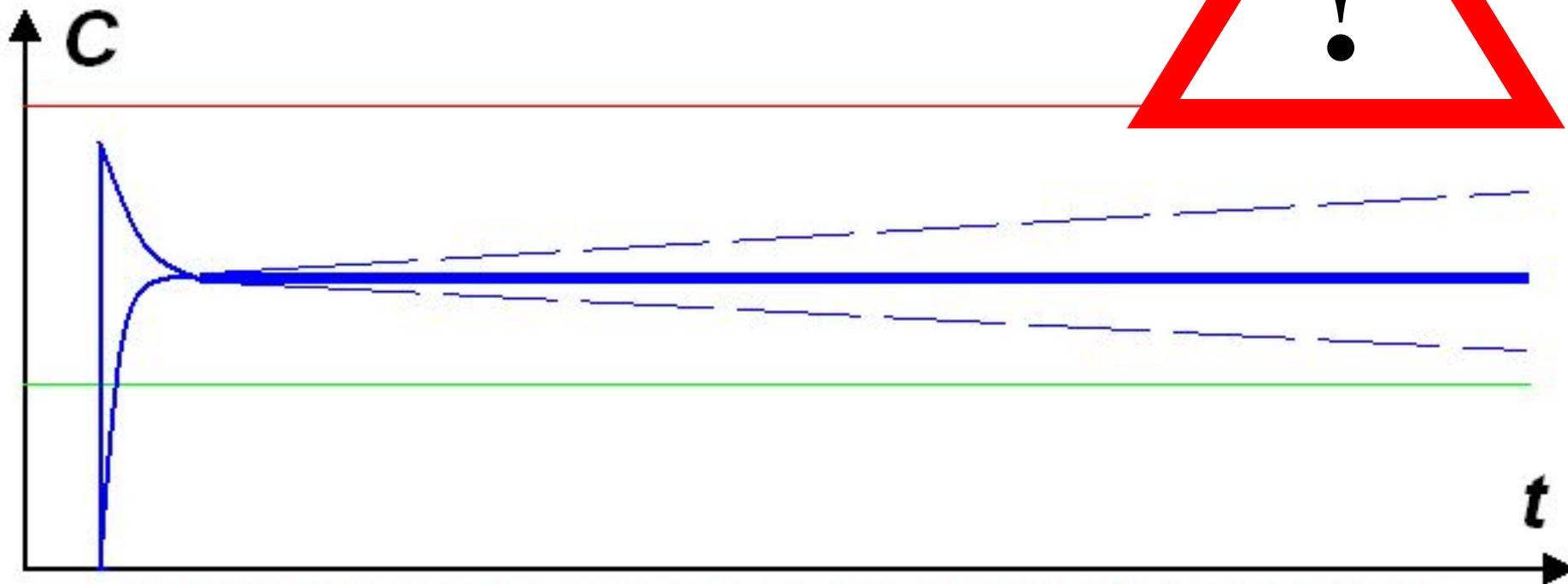
# Как достигается целевая концентрация?



Дозатор без нагрузочной дозы



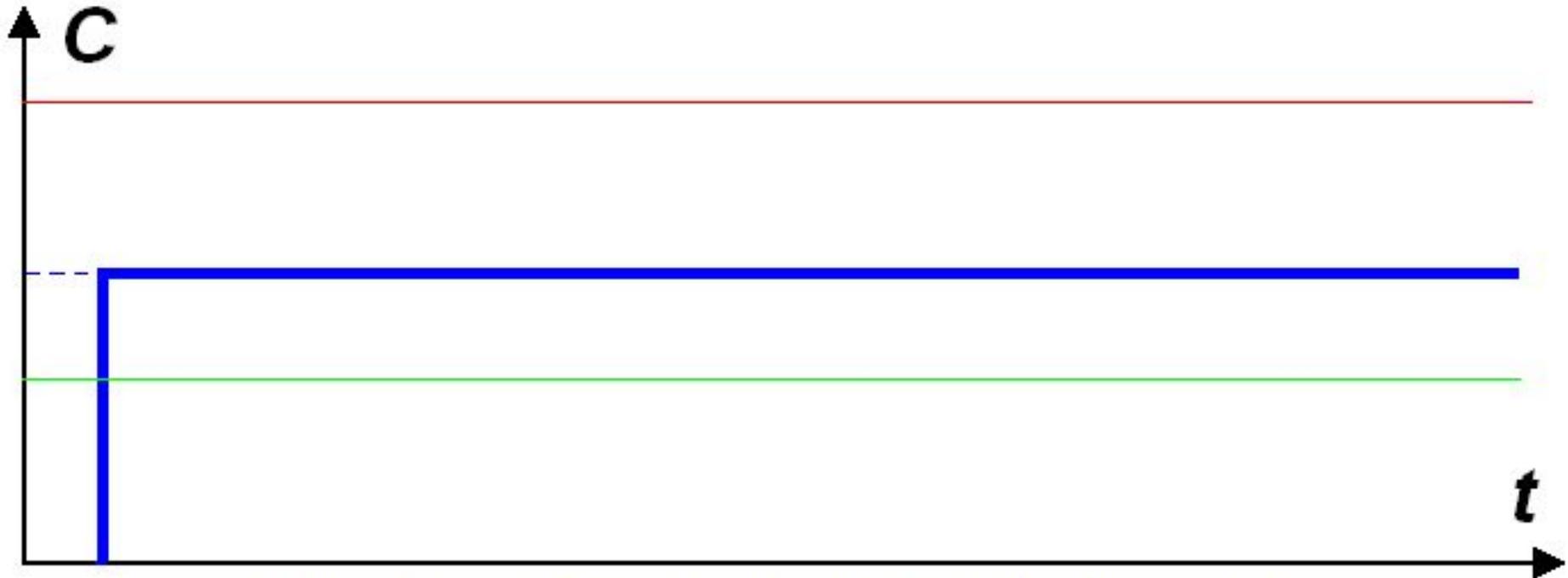
# Почему концентрация нестабильна?



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 <sup>1</sup>	Седация
		Большого	Малого			
Тиопентал с N <sub>2</sub> O	7,5–12,5	10–20	10–20	–	4–8	7,5–15
– без N <sub>2</sub> O	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 <sup>2</sup>	–	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	–	–	–

<sup>1</sup>– при сохранном сознании (иначе– концентрация пробуждения больного);

<sup>2</sup>– 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 <sup>1</sup>	Поддержание, мкг/кг·мин
Аденозин	70 – 120	25 – 120 <sup>2</sup>
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
Амрион	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
Изопроterenол	-	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
Теofilлин	8000	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 <sup>3</sup>	150 – 200 за 10 мин	2,5 – 7,5

<sup>1</sup> – в тех случаях, когда она необходима.

<sup>2</sup> – в качестве вазодилатора малого круга.

<sup>3</sup> – только кратковременная (↓ синтез глюкокортикоидов !)



**ВОПРОСЫ – ?...**



**[www.vanevski.com](http://www.vanevski.com)**