

ОСНОВЫ КЛИНИЧЕСКОЙ ФАРМАКОЛОГИИ

КЛИНИЧЕСКАЯ ФАРМАКОЛОГИЯ

может быть определена как наука,
изучающая

1. взаимодействие лекарственного средства с организмом здорового и больного человека.

2. принципы и методы эффективной и безопасной фармакотерапии

3. способы определения **клинической значимости** и оптимального применения лекарственных средств (ЛС).

Предметом клинической фармакологии является лекарство в условиях

клинической практики

Что означает понятие «клиническая значимость эффекта»

Под этим термином понимается **соотношение**
выраженности данного эффекта с силой
других, в том числе и побочных, эффектов **в**
сравнении с аналогичным соотношением у
других имеющих лекарств, обладающих
подобным действием.

Цели изучения клинической фармакологии

1. Формирование умений выбора эффективных и безопасных лекарственных средств и их режимов дозирования на основе:
 - клинических рекомендаций;
 - Стандартов диагностики и лечения;
 - Формуляров;
 - Перечня жизненно необходимых и важнейших лекарственных средств .

Цели изучения клинической фармакологии

2. Проведение современной индивидуализированной, контролируемой фармакотерапии с использованием данных по:

- Фармакокинетике;
- Фармакодинамике;
- Фармакогенетике;
- Фармакоэкономике;
- Фармакоэпидемиологии
- Взаимодействию лекарственных средств;
- Проявлению нежелательных лекарственных реакций
- Доказательной медицине

«ЛЕКАРСТВО» - устаревший термин

Фармакологическое средство - это вещество или смесь веществ с установленной фармакологической активностью, являющееся объектом клинических испытаний.

Лекарственное вещество - ФС

(индивидуальное, химическое соединение или БАВ), которое может быть использовано для профилактики, диагностики или лечения заболеваний.

(Например - ацетилсалициловая кислота)

«Все есть яд, и все есть лекарство. Все определяет доза».

Лекарственное средство (ЛС)- это ЛВ (*basis*) или несколько лекарственных веществ (*adjuvans*) в определенной дозе, и с определенными вспомогательными компонентами (*corrigenens, constituens*), разрешенное уполномоченным на то органом соответствующей страны в установленном порядке к применению для лечения, профилактики или диагностики заболеваний человека или ЖИВОТНОГО». (Например: Аспирин)

Лекарственная форма - это агрегатное состояние ЛС, при котором достигается необходимый лечебный эффект

Лекарственный препарат - это ЛС в определенной ЛФ от определенного производителя, **имеющий номер государственной регистрации**

(Таблетки Аспирина по 500 мг фирмы Байер)

НАЗВАНИЯ ЛЕКАРСТВЕННЫХ СРЕДСТВ

1. **Химическое название** - отражает состав и структуру ЛВ. (например: 5-этил-5-фенилбарбитуровая кислота)
2. **Международное непатентованное название** (МНН, International Nonproprietary Name, INN, генерическое) - это название лекарственного вещества, рекомендованное ВОЗ, принятое для идентификации по принадлежности к определенной фармакологической группе и с целью избежать предвзятость и путаницу. Как правило, отражает химическое строение лекарственного вещества, например: ацетилсалициловая кислота.
3. **Патентованное коммерческое название** (Brand name). Оно присваивается фармацевтическими фирмами, производящими данный конкретный лекарственный препарат и может являться их коммерческой собственностью (торговой маркой), охраняемой патентом.

Предмет и содержание клинической фармакологии

- **фармакодинамика**
- **фармакокинетика**
- **побочное действие лекарств**
- **взаимодействие лекарств**
- **фармакогенетика**
- **фармакоэкономика**

- **медико-юридические и деонтологические аспекты апробации лекарственных средств**

Что организм

пациента делает с

лекарством?



ФАРМАКИКИНЕТИКА

Всасывание
Распределение
Биотрансформация
Выведение

Что лекарство

делает с

организмом
пациента?



ФАРМАКОДИНАМИКА

Механизм действия
Локализация действия
Виды действия

ФАРМАКОЛОГИЧЕСКИЙ ОТВЕТ

Эффективность
Безопасность



• **Фармакодинамика –**

- механизмы действия, через которые эти эффекты опосредуются («первичная фармакологическая реакция»),
- спектр фармакологических эффектов лекарственного средства («вторичная фармакологическая реакция»)
- то есть ***изменения в определенных функциях организма, возникающие под влиянием фармакологически активного вещества.***

«МИШЕНИ» ЛЕКАРСТВЕННЫХ СРЕДСТВ

- 1. Рецепторы (вне-, и внутри клетки)**
- 2. Биомембраны и ионные каналы**
- 3. Ферментные системы**
- 4. Внутриклеточные метаболиты**
- 5. Межклеточные вещества**
- 6. Возбудители инфекционных и паразитарных заболеваний**
- 7. Токсины и яды**

Действие ЛС может осуществляться за счет следующих механизмов:

- 1) влияние на специфические рецепторы (например, стимуляция или блокада α - или β -адренорецепторов);
- 2) повышение или угнетение активности мембранных или внутриклеточных ферментов (для многих ЛС характерно влияние на аденилатциклазную систему через изменение активности аденилатциклазы или фосфодиэстеразы, регулирующих уровень внутриклеточного цАМФ);
- 3) физико-химическое действие на мембраны клеток (изменение трансмембранного электрического потенциала за счет влияния на трансмембранный ионный транспорт, что имеет существенное значение для нервной и мышечной систем и наблюдается при использовании ААП, противосудорожных средств, средств для наркоза);
- 4) прямое химическое взаимодействие - лекарственные средства могут непосредственно взаимодействовать с небольшими молекулами или ионами внутри клеток (например, этилендиаминтетрауксусная кислота (ЭДТА) прочно связывает ионы свинца. Принцип прямого химического взаимодействия лежит в основе применения многих антидотов при отравлениях химическими веществами. Другим примером может служить нейтрализация соляной кислоты антацидными средствами, взаимодействие некоторых антибиотиков с внутриклеточными структурами, или внеклеточные реакции – нейтрализация соляной кислоты антацидами).

**Известно более 70 подтипов
более чем 20 известных
типов рецепторов**

Новые - PPAR-рецепторы
(рецепторы активации
пролиферации пероксисом)

1. Адренорецепторы – 9 подтипов (альфа-1А,В,С; альфа-2А,В,С; бета-1,2,3)
2. Холинорецепторы – 6 подтипов (М-1,2,3,4; Н-мышечного и нейронального типа)
3. Опиатные рецепторы – 3 подтипа (мю, дельта, каппа)
4. Аденозиновые рецепторы – 4 подтипа (А1, А2а, А2в, А3)
5. Пуриновые рецепторы – 5 подтипов (Р2х, Р2у, Р2z, Р2т, Р2и)
6. Ангиотензиновые рецепторы – 2 подтипа (АТ1, АТ2)
7. Брадикининовые рецепторы – 2 подтипа (В1, В2)
8. ГАМК-рецепторы – 3 подтипа (GABAa, GABAb, GABAс)
9. Гистаминовые рецепторы – 3 подтипа (Н1,2,3)
10. Дофаминовые рецепторы – 5 подтипов (D1,2,3,4,5)
11. Лейкотриеновые рецепторы – 3 подтипа (LTB4, LTC4, LTD4)
12. Простаноидные рецепторы – 7 подтипов (DP, FP, IP, TP, EP1, EP2, EP3)
13. Рецепторы возбуждающих аминокислот – 3 подтипа (NMDA, AMPA, каинатные)
14. Рецепторы нейропептида Y – 2 подтипа (Y1, Y2)
15. Рецепторы предсердного натрийуретического пептида – 2 подтипа (ANPA, ANPB)
16. Серотониновые рецепторы – 7 подтипов (5-НТ1(а-f), 5-НТ2 (а-с), 5-НТ3, 5-НТ4, 5-НТ5(а-b), 5-НТ6, 5-НТ7)
17. Холецистокининовые рецепторы – 2 подтипа (ССКа, ССКв)
18. Глициновые рецепторы – 1 подтип (?)

Фармакокинетика –

изменения концентрации лекарственных веществ в средах организма здорового и больного человека, а также механизмы, посредством которых осуществляются эти изменения.

«Судьба лекарства в организме» - Фармакокинетический цикл состоит из:

- поступления лекарства в организм,
- всасывание (абсорбцию),
- его распределения в различных средах,
- связывания с белками крови (тесно примыкающего к распределению и часто рассматриваемого вместе с ним),
элиминации, складывающейся из
- биотрансформации и
- выведения.

Характеристика этапов ФК

I. ВСАСЫВАНИЕ – процесс поступления ЛС из места их введения в системный кровоток.

ВВЕДЕНИЕ ЛС в организм осуществляется следующими путями:

1. Энтеральный - пероральный, сублингвальный, ректальный, буккальный.
2. Парентеральный – подкожный, внутримышечный, внутривенный, внутриартериальный, ингаляционный, аппликационный (трансдермальный).

МЕХАНИЗМЫ АБСОРБЦИИ (ВСАСЫВАНИЯ)

- **пассивная диффузия** – прохождение низкомолекулярных соединений через биологические мембраны по градиенту концентрации
- **фильтрация (конвекционный транспорт)** – прохождение молекул лекарственного вещества через поры мембран
- **активный транспорт** – прохождение молекул лекарственного вещества через биологические мембраны с участием транспортных систем и потреблением энергии, может протекать против градиента концентрации (характерны избирательность, конкуренция за носитель и «насыщаемость»)
- **облегченный транспорт** – подобен активному транспорту, но не сопровождается потреблением энергии
- **пиноцитоз** – сходен с фагоцитозом

Транспортные системы могут иметь избирательность к определенным молекулам, а два или несколько веществ могут конкурировать при всасывании за один транспортный механизм.

Активный транспорт **требует затраты энергии АТФ**.

Движение молекул веществ через мембраны осуществляется **против градиента концентрации** (гидрофильные полярные молекулы, некоторые неорганические ионы, сахара, аминокислоты, железо, витамины).

Лекарственные вещества могут активно транспортироваться в том случае, если их структура сходна по структуре с естественными субстратами.

ФАКТОРЫ, ОПРЕДЕЛЯЮЩИЕ АБСОРБЦИЮ ЛЕКАРСТВЕННЫХ ВЕЩЕСТВ

А. Относящиеся к веществу

- размер молекулы
- липо/гидрофильность
- наличие/отсутствие электрического заряда
- зависимость заряда от рН среды
- создаваемый веществом уровень рН

Б. Относящиеся к организму

- площадь всасывающей поверхности
- рН среды
- степень гидратации и гемоконцентрации
- состояние микроциркуляции
-

Механизмы перехода веществ через мембраны являются универсальными - по ним осуществляется не только всасывание лекарственных веществ, но их распределение в тканях и выведение из организма.

Дополнительные факторы, влияющие на процесс всасывания

Возраст, пол, беременность, внешние факторы (экология), генетически детерминированные индивидуальные особенности организма, циркадные (суточные), сезонные (времена года) и другие биоритмы, патология пищеварительной системы, возможное взаимное влияние лекарственных веществ и продуктов питания.

Общие закономерности

процесса всасывания следующие:

- лучше всего всасываются жидкие лекарственные формы,
- большая степень абсорбции характерна для неионизированных ЛС,
- в ЖКТ в большей мере всасываются липофильные ЛС, т.к. они лучше проникают через клеточные мембраны,
- при парентеральном (в/м, п/к) введении быстрее и в большем объеме всасываются гидрофильные ЛС,
- прием жидкости ускоряет всасывание ЛС,
- прием пищи замедляет и снижает абсорбцию ЛС (в основном гидрофильных препаратов; всасывание липофильных ЛС может не меняться или повышаться),
- замедление опорожнения желудка замедляет всасывание ЛС (за исключением тех случаев, когда длительное пребывание ЛС в желудке (нитрофураны, парацетам) способствует более полному растворению препарата или наполнителя).

Основные способы оптимизации всасывания ЛС (при пероральном приеме)

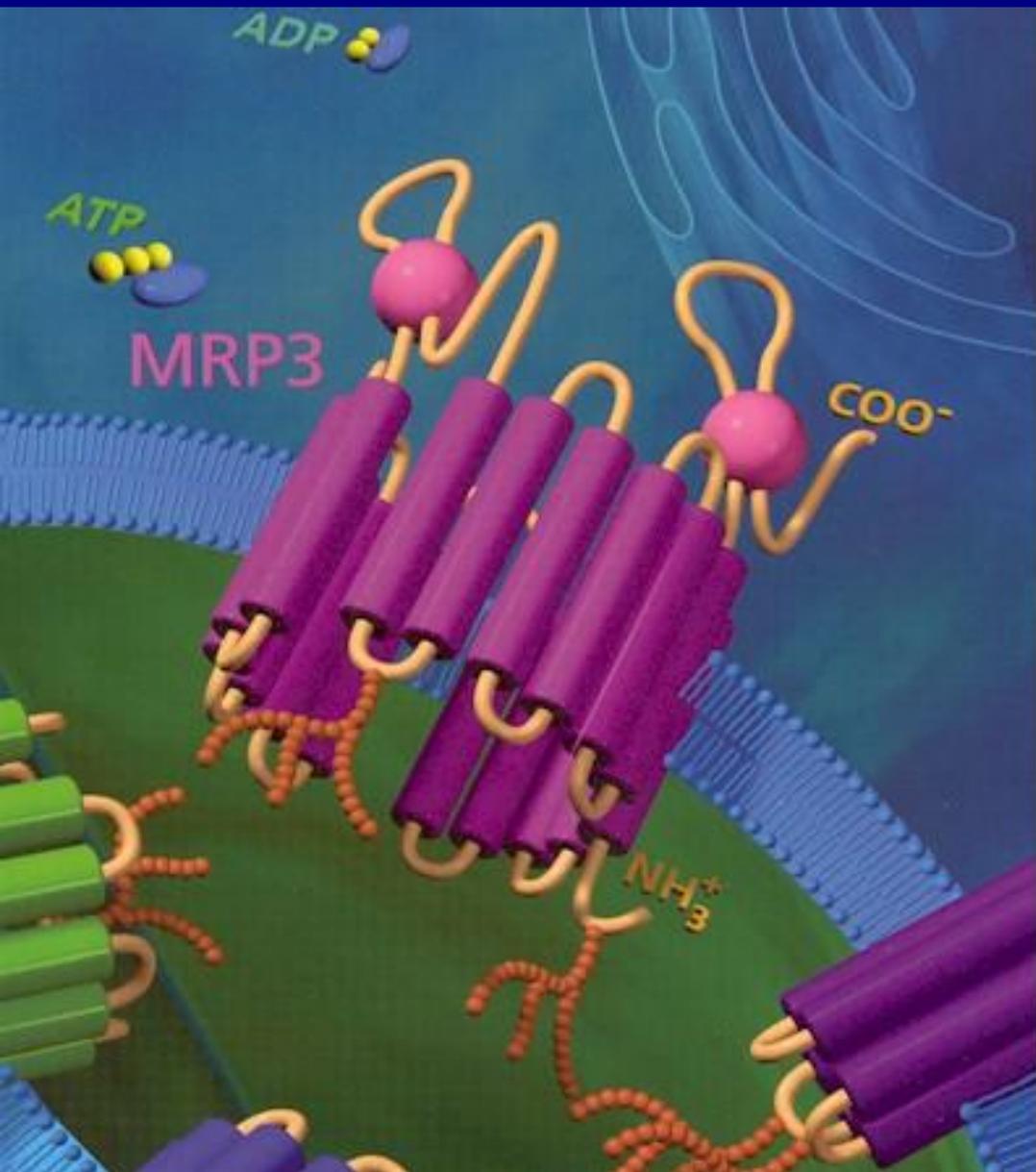
1. ЛС органического происхождения рационально применять в фазу отсутствия активного пищеварения.
2. ЛС минерального происхождения можно назначать независимо от времени приема пищи.
3. Ферментные препараты, витамины оптимально принимать во время еды.
4. ЛС, для которых характерен эффект «первичного прохождения через печень» (биотрансформация ЛС после всасывания в кишечнике и поступления в печень, до попадания в системный кровоток) рекомендуется принимать после еды, т.к. их биодоступность увеличивается за счет снижения пресистемной элиминации.
5. ЛС – слабые кислоты лучше всасываются в более кислой среде желудка, т.к. меньше диссоциируют при этом. Наиболее кислой среда желудка бывает во время и непосредственно после еды.
6. ЛС – слабые основания лучше всасываются в менее кислой среде. Их рекомендуется запивать щелочными водами, и принимать в фазу отсутствия активного пищеварения (за 1 час до или через 2 – 3 часа после еды).

Эффект первого прохождения через печень или "пресистемная элиминация"



Нитроглицерин

10-15%

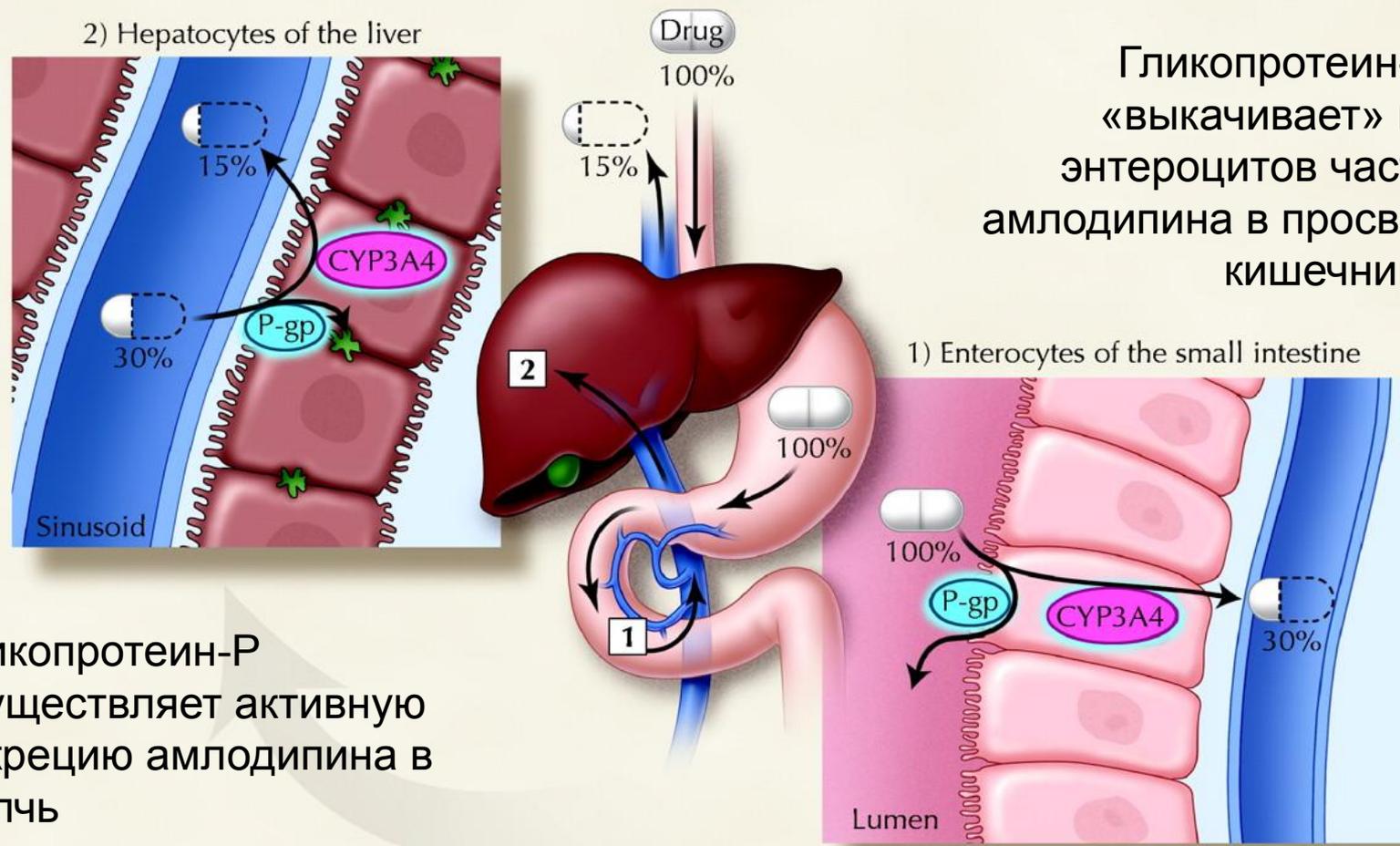


**Гликопротеин-P-
белок,
расположенный
внутри
цитоплазматических
мембран клеток и
осуществляет
«выброс» (эфлюкс)
ЛС из клеток.**

**Синонимы: P-гр,
MDR1, ABCB1**

Схема расположения
гликопротеин-P

Гликопротеин-P принимает участие в пресистемной элиминации ЛС (на примере амлодипина)



Гликопротеин-P «выкачивает» из энтероцитов часть амлодипина в просвет кишечника

Гликопротеин-P осуществляет активную секрецию амлодипина в желчь

Изменение активности гликопротеина-Р под действием ЛС ингибиторов или индукторов

ЛС-ИНДУКТОР

Повышение активности гликопротеина-Р

- Угнетение всасывания
- Усиление выведения
- Угнетение проникновения через барьеры

Снижение концентрации ЛС-субстрата гликопротеина-Р

Недостаточная эффективность ЛС-субстрата гликопротеина-Р

ЛС-ИНГИБИТОР

Снижение активности гликопротеина-Р

- Усиление всасывания
- Угнетение выведения
- Усиление проникновения через барьеры

Повышение концентрации ЛС-субстрата гликопротеина-Р

НЛР ЛС-субстрата гликопротеина-Р

Субстраты гликопротеина-P

- Дигоксин
- Пропафенон
- Дилтиазем
- Спиринолактон
- Цитостатики
- Аторвастатин
- Фексофенадин
- Ловастатин
- Эритромицин
- Кларитромицин
- Левофлоксацин
- Итраконазол
- Кетоконазол

Ингибиторы гликопротеина-Р

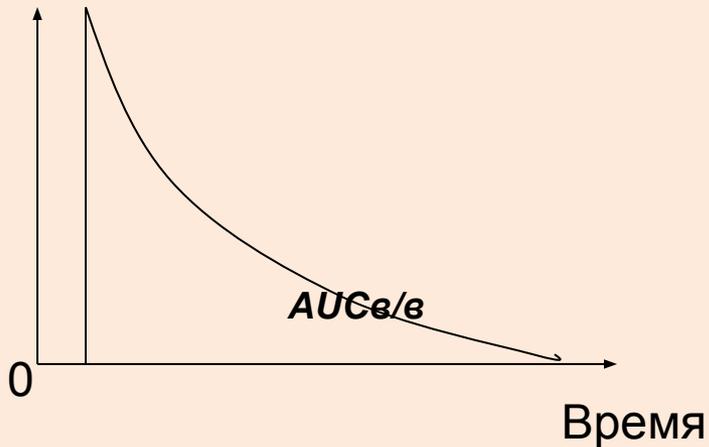
- Карведилол
- Амиодарон
- Хинидин
- Верапамил
- Спиринолактон
- Никардипин
- Пропафенон
- Аторвастатин
- Кларитромицин
- Эритромицин
- Кетоконазол
- Итраконазол
- Циклоспорин
- Флуоксетин
- Пароксетин
- Пентазоцин

БИОДОСТУПНОСТЬ отражает ту часть дозы, которая достигла системного кровотока, измеряется в процентах и зависит от:

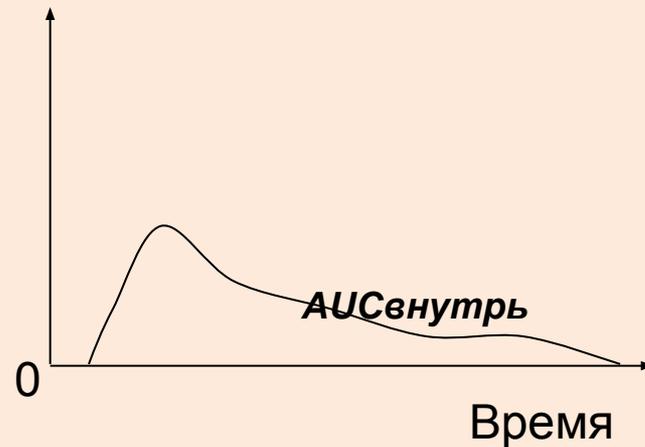
- состояния пациента (шок)
- наличия портальной гипертензии
- дозы препарата
- характеристик лекарственного вещества
- формы лекарственного вещества (раствор, суспензия, таблетка, таблетка в оболочке и т.д.)
- взаимодействия с пищей

Определение биодоступности осуществляется с помощью сопоставления *AUC*, определяемой при введении одной и той же дозы внутривенно и другим путем. При этом биодоступность при внутривенном введении принимается за 100%.

Концентрация



Концентрация



$$\text{СИСТЕМНАЯ БИОДОСТУПНОСТЬ} = 100(AUC_{внутри}/AUC_{в/в})\%$$

II. **РАСПРЕДЕЛЕНИЕ** – процесс поступления ЛС из кровеносного русла в органы и ткани, характер которого зависит от того, какой фармакокинетической модели соответствует распределение данного ЛС в организме.

Выделяют следующие фармакокинетические модели распределения ЛС:

- 1) **Однокамерная модель** – при этом подразумевается фармакокинетическая однородность тканей и распределение ЛС в организме является равномерным.
- 2) **Двухкамерная модель** – при этом ЛС, попав в центральную камеру (под которой обычно подразумевают кровь, интенсивно кровоснабжаемые органы и межтканевую жидкость) затем переходит в периферическую камеру (которая включает умеренно и слабо кровоснабжаемые органы и ткани).
- 3) **Трехкамерная модель** – при этом наблюдается кумуляция ЛС в каком-либо органе или ткани.

СВЯЗЫВАНИЕ С БЕЛКАМИ КРОВИ

- Лекарства
+

- АЛЬБУМИН
- ГЛОБУЛИН
- ЛИПОПРОТЕИДЫ
- α 1-КИСЛЫЙ
ГЛИКОПРОТЕИД
- ФОРМЕННЫЕ
ЭЛЕМЕНТЫ
КРОВИ

Факторы, влияющие на распределение ЛС в организме

1. Состояние системной гемодинамики, (стресс, шок, хроническая сердечная недостаточность)
2. Уровень белков плазмы и степень связи с ними ЛС, сродство вещества к определенным тканям, что обеспечивает преимущественное накопления лекарства в них.
3. Липо- или гидрофильность ЛС.
4. Одновременный прием нескольких ЛС.
5. Возраст, вес, пол пациентов.

УРОВНИ ПЛАЗМЕННОЙ КОНЦЕНТРАЦИИ:

- концентрация, при которой лечебный эффект развивается у половины испытуемых, принимается за **МИНИМАЛЬНЫЙ ТЕРАПЕВТИЧЕСКИЙ УРОВЕНЬ (MTU)**;
- концентрация, при которой отмечаются первые проявления токсического побочного действия, называется **МИНИМАЛЬНОЙ ТОКСИЧЕСКОЙ КОНЦЕНТРАЦИЕЙ (МТК)**;
- концентрации между MTU и МТК составляют **ТЕРАПЕВТИЧЕСКИЙ ДИАПАЗОН**;
- **середина терапевтического диапазона считается СРЕДНЕЙ ТЕРАПЕВТИЧЕСКОЙ КОНЦЕНТРАЦИЕЙ, к созданию и поддержанию которой стремятся при лекарственной терапии;**
- **отношение верхней границы терапевтического диапазона к нижней (МТК/MTU) служит показателем безопасности препарата и называется ТЕРАПЕВТИЧЕСКОЙ ШИРОТОЙ.**

Для проведения эффективной и безопасной фармакотерапии необходимо поддерживать равновесную концентрацию ЛС в пределах терапевтического диапазона

Концентрация



Время

ЭЛИМИНАЦИЯ

```
graph TD; A[ЭЛИМИНАЦИЯ] --> B[Биотрансформация]; A --> C[Выведение в неизмененном виде];
```

Биотрансформация

Выведение в неизмененном виде

III. БИОТРАНСФОРМАЦИЯ – совокупность физико-химических и биохимических процессов, способствующих превращению ЛС в метаболиты, пригодные к удалению из организма.

Выделяют два основных типа биотрансформации:

- 1) микросомальный (катализируемый ферментами, находящимися на мембранах эндоплазматического ретикулума печени и других тканей, способные преобразовываться в везикулы-микросомы);
- 2) немикросомальный (осуществляемый ферментами другой локализации).

В реакциях биотрансформации можно выделить два этапа (две фазы), каждый из которых может иметь и самостоятельное значение:

Реакции I фазы (несинтетические)

- окисление – гидроксילирование, дезалкилирование, дезаминирование и др.
- восстановление – азогруппы, нитрогруппы, дегидрогенизация и др.
- гидролиз – эфирный, амидный

Реакции II фазы (синтетические) – конъюгация с:

- остатками неорганических и органических кислот, включая аминокислоты – серной, уксусной (ацетилирование), глюкуроновой, глутаминовой, глицином, глутатионом
- метильными группами (метилование)
- молекулами воды

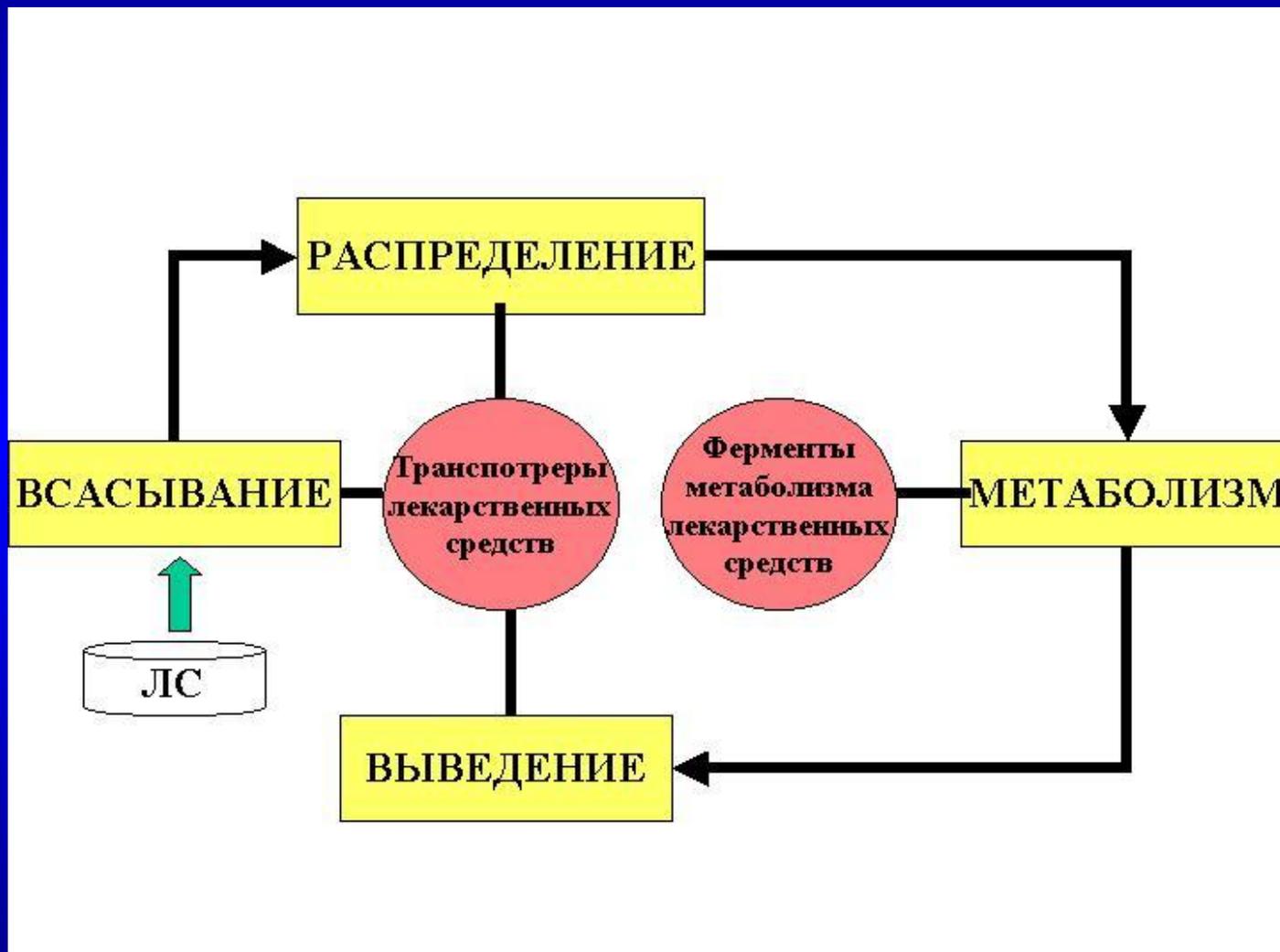
Несинтетические реакции – реакции, в результате которых образуются метаболиты, которые по своей фармакологической активности могут соответствовать исходному ЛС, превосходить его, быть неактивными.

Синтетические реакции – образование неактивных соединений, как правило, готовых к выведению.

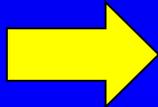
Главная окисляющая система организма - система изоферментов цитохрома P450:

- ее наибольшая активность отмечается в печени;
- она связана с эндоплазматическим ретикулумом (эндоплазматическая или микросомальная система);
- возможность биотрансформировать практически все известные химические соединения;
- способность связывать молекулярный кислород;
- высокая индуктивность (повышение активности фермента под влиянием внешних факторов).

«Участники» системы элиминации ксенобиотиков



Генетические
особенности
пациента



50%

Пол

Возраст

Тяжесть течения
основного
заболевания

Сопутствующие
заболевания,
особенно печени и
почек

Совместно
применяемые ЛС и
БАД

Особенности питания

Вредные привычки:
курение, алкоголь,
наркотики

50%

Цитохром Р-450

Изоферменты цитохрома Р-450

Локализованы в гепатоцитах, энтероцитах...

РИМСКАЯ ЦИФРА. Обозначает надсемейство- схожесть аминокислотного состава на 40%.

ЗАГЛАВНАЯ ЛАТИНСКАЯ БУКВА. Обозначает подсемейство- схожесть аминокислотного состава на 55%

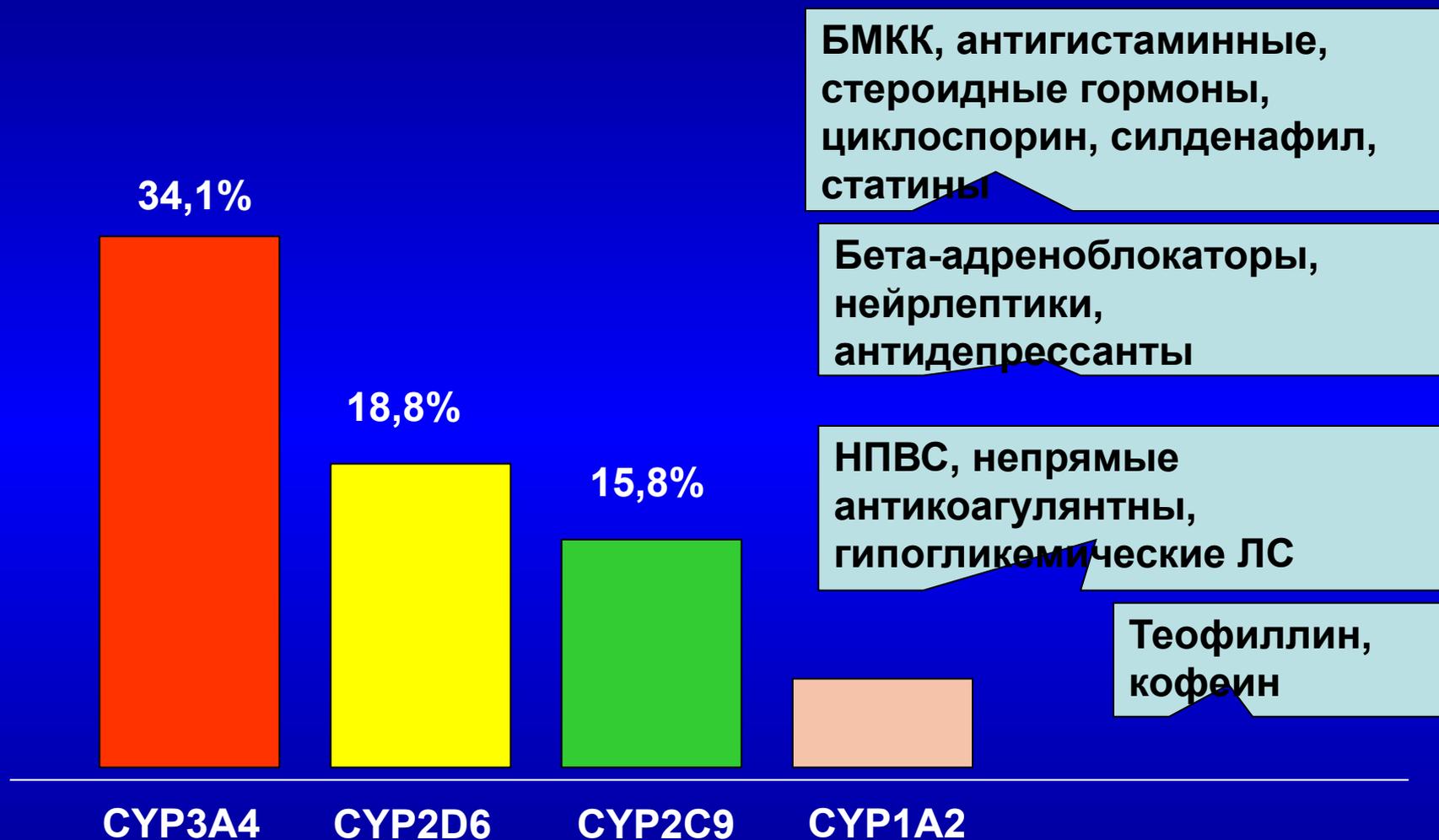
АРАБСКАЯ ЦИФРА. Отдельные изоферменты, кодируются определенными генами.

CYP3A4

Характеристика CYP3A4

- Локализуется в печени и кишечнике
- Участвует в метаболизме 34% известных ЛС в том числе:
 - Антагонисты кальция
 - Большинство бензодиазепинов
 - Статины
 - Циклоспорин
 - Антигистаминные ЛС

Вклад различных изоферментов цитохрома Р-450 в метаболизм ЛС



ОБНОВЛЯЕМАЯ ИНФОРМАЦИЯ О СУБСТРАТАХ,
ИНГИБИТОРАХ И ИНДУКТОРАХ ИЗОФЕРМЕНТОВ
ЦИТОХРОМА P-450

<http://drnelson.utmem.edu/human.P450.table.html>

Изменение активности цитохрома Р-450 под действием ЛС



Ингибиторы CYP3A4

- Кетоконазол
- Итраконазол
- Флуконазол
- Циметидин
- Эритромицин
- Кларитромицин
- Сок грейпфрута

Индукторы CYP3A4

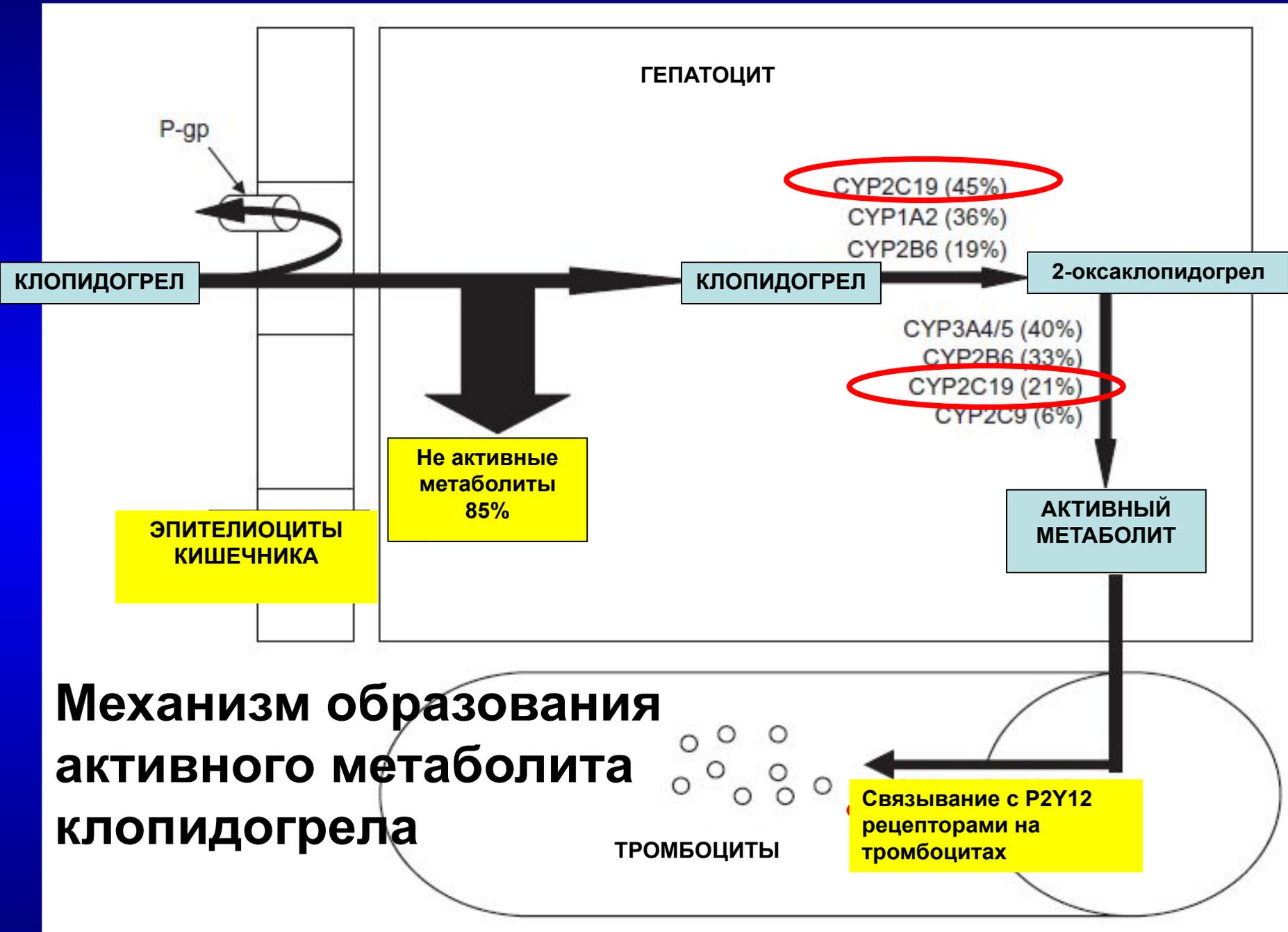
- Карбамазепин
- Рифампин
- Рифабутин
- Ритонавир
- Зверобой

продырявленный

Проблемы с безопасностью, связанные с изменением активности ферментов биотрансформации стали причиной снятия с регистрации

Фенфлурамин 1973-1997
Дексфенфлурамин 1996-1997
Мибефрадил 1997-1998
Бромфенак 1997-1998
Терфенадин 1985-1998
Астемизол 1988-1999
Грепафлоксацин 1997-1999
Алосетрон 2000-2000
Цизаприд 1993-2000
Троглитазон 1997-2000
Церивастатин 1997-2001
Репакурония бромид

1997-2001



ИНСТРУКЦИЯ
по медицинскому применению препарата
Плавикс®

Другая комбинированная терапия

Так как клопидогрел метаболизируется до образования своего активного метаболита частично при помощи системы CYP2C19, использование препаратов, ингибирующих эту систему, может привести к снижению уровня активного метаболита клопидогрела и уменьшению его клинической эффективности. Одновременный прием препаратов, ингибирующих систему CYP2C19 (например, омепразол), не рекомендуется.

ПРОЛЕКАРСТВА И ИХ АКТИВНЫЕ МЕТАБОЛИТЫ: РОЛЬ ИЗОФЕРМЕНТОВ ЦИТОХРОМА P-450



и так далее...

Факторы, влияющие на скорость и объем биотрансформации ЛС

1. Уровень печеночного кровотока.
2. Активность ферментных систем печени (генетически детерминированная).
3. Наличие заболеваний печени.
4. Липо- или гидрофильность ЛС.
5. Совместный прием нескольких ЛС
 - а) индукторов печеночных ферментов (барбитураты, транквилизаторы, кофеин, дифенин, рифампицин),
 - б) ингибиторов печеночных ферментов (циметидин, левомицетин, тетрациклин, индометацин).
6. Курение (никотин является индуктором печеночных ферментов).
7. Характер питания (вегетарианская пища снижает скорость метаболизма ЛС, белковая пища повышает скорость биотрансформации).
8. Прием алкоголя (индуцирует процесс метаболизма).
9. Возраст, пол, вес пациента.

ЧАСТОТА «МЕДЛЕННЫХ» АЛЛЕЛЕЙ ГЕНОВ РАЗЛИЧНЫХ ФЕРМЕНТОВ БИОТРАНСФОРМАЦИИ В МОСКОВСКОЙ ПОПУЛЯЦИИ

(исследование проводилось у 800 человек)

CYP2D6



CYP2A6



CYP2C9



CYP2C19



В тех случаях, когда в популяции полиморфизм гена фермента, метаболизирующего ЛС, встречается более чем в 10% случаев, необходимо перед назначением ЛС проводить генотипирование пациента

Положение о том, что фармакотерапия должна быть индивидуализированной существовало давно...

Но, врач не был обеспечен методологией выбора ЛС и их доза т.к. не существовало метода оценки индивидуальной активности изоферментов цитохрома Р-450

Знание активности

изоферментов

цитохрома P-450

в организме пациента имеет

большое клиническое значение

т.к. они **принимают участие** также в

деградации эндогенных

соединений (гормонов, витаминов,

простаноидов и т.д.).



Фирмой РОШ разработан ДНК-чип, который позволяет определить сразу до 50 полиморфизмов генов CYP2D6 и CYP2C19. Он был создан для выбора антидепрессантов и нейролептиков.

Диагностический набор «**ФармакоГЕН-АКГ**»-
позволяет в условиях ПЦР-лаборатории
быстро и надежно выполнять ФГ
тестирование для **ПЕРСОНАЛИЗАЦИИ**
ДОЗИРОВАНИЯ ВАРФАРИНА



ООО «Ген»
Алкорбио-разработчик
и производитель

Технология персонализации
выбора ЛС и их доз- это
создание методик определения
активности изоферментов
цитохрома Р-450 и
транспортеров

Сильные, умеренные и слабые ингибиторы изоферментов цитохрома P-450

Изофермент цитохрома P-450	Сильные ингибиторы	Умеренные ингибиторы	Слабые ингибиторы
CYP1A2	Флувоксамин	Мекселитин, Пропафенон, Ципрофлоксацин	Ацикловир, Верапамил, Норфлоксацин, Фамотидин, Циметидин
CYP2C8	Гемфиброзил	-	Триметоприм
CYP2C9	-	Амиодарон, Флуконазол	Сульфинпиразон
CYP2C19	Омепразол	-	-
CYP2D6	Пароксетин, Флуоксетин, Хинидин	Дулоксетин, Тербинафин	Амиодарон, Сертралин
CYP3A	Атазанавир, Индинавир, Итраконазол, Кетоконазол, Кларитромицин, Нелфинавир, Ритонавир, Саквинавир, Телитромицин	Ампренавир, Верапамил Дилтиазем, Сок грейпфрута, Флуконазол, Фосампренавир, Эритромицин	Циметидин

Принципы изучения активности цитохрома Р-450

Повышение активности СYP

Снижение концентрации ЛС и повышение концентрации метаболита

Недостаточная эффективность ЛС

Снижение активности СYP

Повышение концентрации ЛС и снижение концентрации метаболита

Неблагоприятные побочные реакции

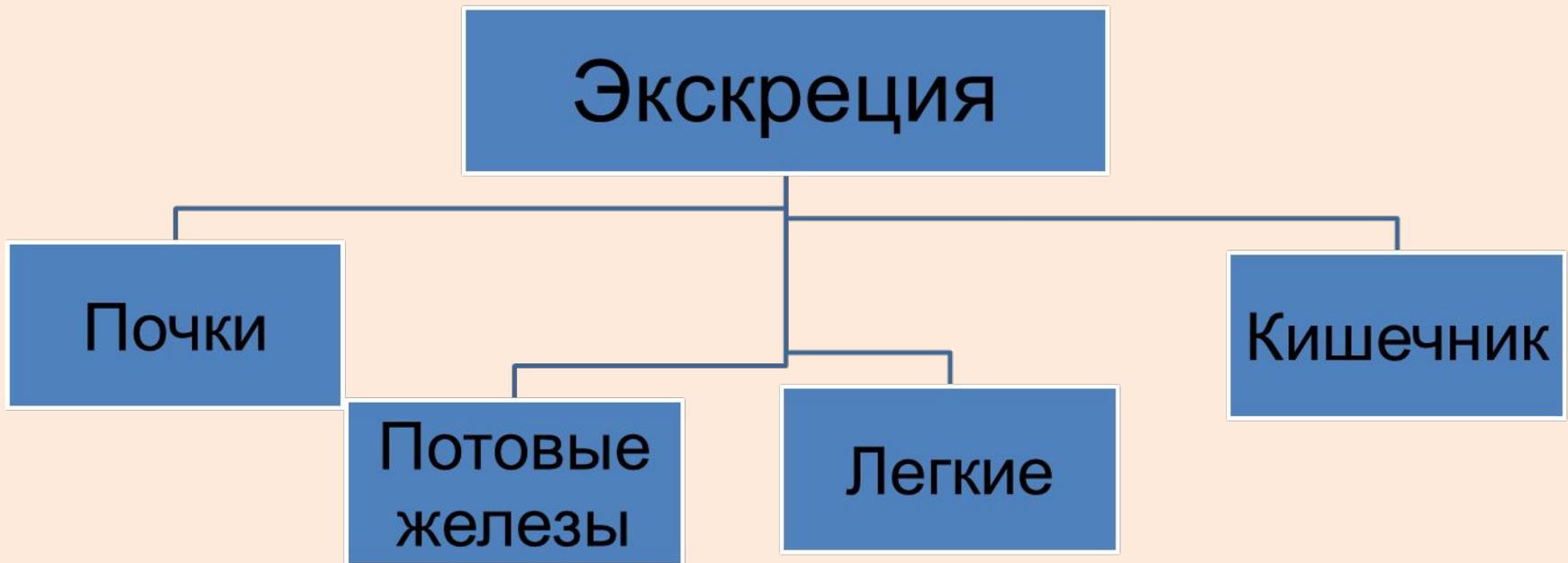
ДОКАЗАНО:

концентрация ЛС в организме
зависит от активности
ферментов метаболизма и
транспортеров.

Зная их активность можно выбрать
ЛС, и режим его дозирования,
обеспечив **высокий клинический**
эффект

IV. **Экскреция** – процесс выведения ЛС из организма в виде метаболитов или неизменном виде, осуществляемый метаболическим и/или экскреторным способом. Основные пути элиминации – через почки и ЖКТ.

Основные пути выведения лекарственных веществ и их метаболитов из организма

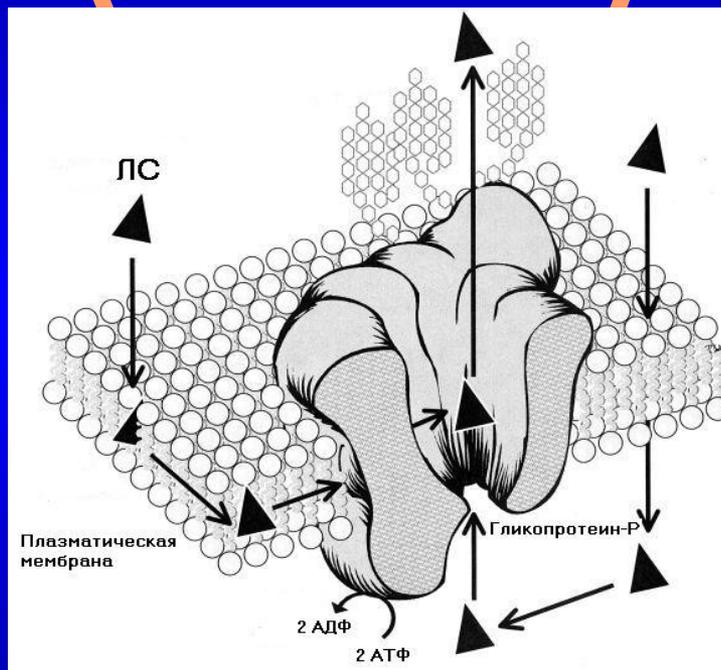


ЭНТЕРОЦИТЫ

«Выкачивание» ЛС в просвет кишечника-снижение биодоступности

ЭНДОТЕЛИОЦИТЫ ГИСТО- ГЕМАТИЧЕСКИХ БАРЬЕРОВ

«Выкачивание» ЛС в просвет сосуда-предотвращение проникновения в ЦНС и через плаценту в плод

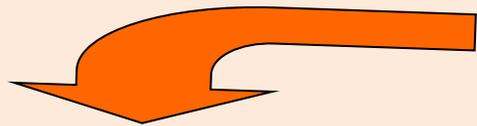


Активная секреция ЛС в первичную мочу

Активная секреция ЛС в желчь

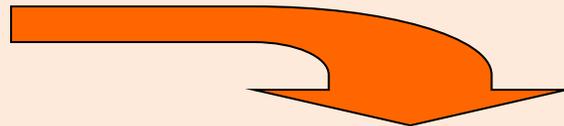
ЭПИТЕЛИОЦИТЫ ПРОКСИМАЛЬНЫХ ПОЧЕЧНЫХ КАНАЛЬЦЕВ

ГЕПАТОЦИТЫ



ЭКСКРЕЦИЯ

ЧЕРЕЗ ЖКТ



ЧЕРЕЗ ПОЧКИ

а) часть дозы, не всосавшаяся в ЖКТ (в неизмененном виде),
б) неизмененное вещество и (чаще) его дериваты, секретированные печенью в желчь и экскретированные с желчью в просвет кишки,
в) часть дозы, биотрансформировавшаяся в желудке и кишечнике (в виде дериватов),
г) неизмененное вещество или его дериваты, экскретированные стенкой желудка или кишки.

а) гидрофильные молекулы,
б) полярные молекулы

Факторы, определяющие скорость и объем эли- минации ЛС

1. Уровень кровотока в элиминирующих органах.
2. Наличие заболеваний элиминирующих органов.
3. Почечные факторы
 - а) клубочковая фильтрация,
 - б) канальцевая секреция,
 - в) канальцевая реабсорбция,
 - г) рН мочи (ощелачивание мочи приводит к усилению элиминации кислых соединений, т.к. они больше ионизируются; закисление мочи дает обратный эффект).
4. Липо- или гидрофильность ЛС, их константа диссоциации.
5. Одновременный прием нескольких ЛС.

- **Под клиренсом ($Cl_{общ.}$)** понимают объем крови (плазмы, сыворотки), полностью освобождаемый от определенного вещества за единицу времени.
- Этот показатель важен для расчета поддерживающей дозы ($D_{поддерж.}$) трудно управляемых лекарств:

$$D_{поддерж.} = C_{ss} \times Cl_{общ.}$$

где C_{ss} – равновесная концентрация

Период полуэлиминации – $T_{1/2}$

(период полувыведения, период полужизни)
время,

за которое плазменная концентрация
вещества снижается в 2 раза.

- он выражает связь между объемом распределения и клиренсом и зависит от обоих;
- при повторном приеме препарата в одной и той же дозе через более или менее одинаковые промежутки времени, соизмеримые с периодом полуэлиминации, C_{ss} достигается через 5-7 $T_{1/2}$

Основные параметры ФК и их практическое значение.

Фармакокинетический параметр	Определение	Практическое значение
Биодоступность	Относительное количество (%) вещества от введенной дозы ЛС, достигшее системного кровотока.	Служит для подбора дозировки ЛС при пероральном приеме.
Объем распределения	Гипотетический объем жидкости, необходимый для равномерного распределения введенной дозы ЛС в концентрации, аналогичной таковой в плазме крови.	Служит для подбора «нагрузочной дозы» ЛС, необходимой для создания эффективной концентрации ЛС в крови.
Период полувыведения ЛС	Время, в течение которого концентрация ЛС в крови уменьшается на 50%.	Служит для определения интервала времени, необходимого для достижения равновесной концентра-

Основные параметры ФК и их практическое значение.

Фармакокинетический параметр	Определение	Практическое значение
Равновесная концентрация	Количество ЛС в организме, которое достигается при одинаковой скорости поступления и выведения препарата.	Служит для оценки полного терапевтического эффекта.
Клиренс (общий клиренс включает почечный и печеночный)	Объем плазмы или крови, освобождающийся от ЛС за единицу времени.	Служит для подбора поддерживающей дозы ЛС.
Константа элиминации.	Процент снижения концентрации ЛС в крови в единицу времени.	Служит для подбора поддерживающей дозы ЛС.

Фармакотерапия

Фармакотерапия (ФТ) – это раздел клинической медицины, базирующийся на принципах, закономерностях и достижениях КФ и решающий практические вопросы лечения конкретного заболевания у конкретного больного.

Виды фармакотерапии

- 1) этиотропная – устраняет причину болезни;
- 2) патогенетическая – подавляет механизм развития болезни;
- 3) симптоматическая – устраняет отдельные проявления болезни;
- 4) заместительная – восполняет недостаток эндогенных биологически активных веществ;
- 5) профилактическая – используется для предупреждения заболевания.

Основные принципы ФТ

- эффективность,
- безопасность,
- экономичность,
- сохранение и улучшение качества жизни пациентов,
- увеличение выживаемости больных.

ОБЩИЙ АЛГОРИТМ ФАРМАКОТЕРАПИИ БОЛЬНОГО



АЛГОРИТМ ВЫБОРА ЛЕКАРСТВЕННОГО ПРЕПАРАТА.

Первый шаг – Формулировка развернутого диагноза

Второй шаг - Решение вопроса, нуждается ли данный больной в настоящее время в каком бы то ни было лечении, и если да, то должно ли оно быть медикаментозным?

Третий шаг - Определение конкретной и максимально

- детализированной цели лекарственной терапии:
- Оценка состояния и потребности в ургентной терапии;
- Определение типа терапии:
 - Профилактическая терапия
 - Заместительная терапия
- Определение конкретных клинических эффектов лечения;
- Выделение конкретных патогенетических механизмов;
- Определение недопустимых у данного пациента **ПОБОЧНЫХ эффектов.**

У одного и того же пациента цель терапии может существенно варьировать на разных этапах заболевания, во время обострения и ремиссии, а также, что чрезвычайно важно для практики,

в зависимости от условий оказания помощи, возможностей обследования и контроля.

Четвертый шаг - Выбор группы препаратов и собственно лекарственного средства.

Решающими факторами, определяющими рациональный выбор лекарственных средств, являются их кардинальные характеристики.

- *Эффективность*
- *Безопасность*
- *Приемлемость для больного*
- *Взаимодействие лекарств*
- *Знакомство врача с препаратом и опыт работы с ним*
- *Стоимость препарата*

Пятый шаг – Определение лекарственной формы, пути введения и режима дозирования.

Шестой шаг – Информирование пациента.

Седьмой шаг – Наблюдение за лечением:

- Выбор критериев эффективности препарата
- Выбор критериев безопасности лечения
- Фармакологическая проба или пробное лечение
- Оценка эффективности и безопасности проводимой (проведенной) терапии.

ВОЗРАСТНЫЕ АСПЕКТЫ КФ

Возрастные особенности фармакокинетики

Детский возраст	Фармакокинетические этапы	Пожилой возраст
Сниженная секреция соляной кислоты в желудке. Интенсивная перистальтика кишечника. Нестабильность кровотока (при внутримышечном введении ЛС). Интенсивное трансдермальное всасывание.	Всасывание	Атрофия слизистой и снижение кровотока в ЖКТ. Снижение секреции соляной кислоты в желудке. Снижение моторики ЖКТ. Низкий уровень кровотока в мышцах (при внутримышечном введении ЛС).
Высокое относительное содержание воды в организме. Повышенная проницаемость гистогематических барьеров. Низкий уровень белков плазмы и слабая их связывающая способность.	Распределение	Снижение уровня белков плазмы. Относительное увеличение жировой ткани в организме. Ухудшение кровотока в органах и тканях. Снижение относительного содержания воды и мышц в организме.

ВОЗРАСТНЫЕ АСПЕКТЫ КФ

Возрастные особенности фармакокинетики

Детский возраст	Фармакокинетические этапы	Пожилой возраст
Низкий уровень печеночного метаболизма ЛС. Нарушение процесса конъюгации.	Метаболизм	Снижение кровоснабжения печени, ее белоксинтезирующей и дезинтоксикационной функции, активности микросомальных ферментов.
Низкий уровень клубочковой фильтрации, канальцевой секреции.	Выведение	Снижение почечного кровотока, клубочковой фильтрации, канальцевой секреции.

К особенностям фармакодинамики крайних возрастных групп можно отнести:

- 1) повышение чувствительности организма к большинству ЛС;
- 2) парадоксальное действие ряда ЛС;
- 3) изменение числа активных рецепторов и их чувствительности к ЛС.

Особенности дозирования ЛС у лиц пожилого возраста:

- 1) уменьшение средней суточной дозы на 30 – 50% от указанных в справочниках;
- 2) уменьшение кратности приема ЛС;
- 3) использование наименьшего достаточного количества ЛС для достижения эффекта;
- 4) уменьшение терапевтического индекса ЛС.

Особенности подбора доз ЛС у детей

1. Расчет дозы ЛС по массе тела (при условии соответствия индивидуальной массе ребенка должной). Чаще используется у детей 1^{го} года жизни.

$$\text{Доза ребенка} = \frac{\text{Доза взрослого}}{70} \times \text{масса ребенка в кг}$$

2. Расчет дозы ЛС по площади поверхности тела (при несоответствии должной и индивидуальной массы тела ребенка).
3. Расчет дозы ЛС по возрасту (чаще используется у детей старше 1^{го} года)

$$\text{Доза ребенка} = \frac{\text{Доза взрослого}}{24} \times \text{число лет ребенка}$$

4. Расчет по дозис-фактору (исходя из средней дозы ЛС для взрослого на 1 кг его массы тела с последующим перерасчетом на возраст и массу тела ребенка).

ФАРМАКОЭКОНОМИКА

**Это наука, целью которой является
экономическая оценка эффективности
использования ресурсов
здравоохранения, направленных на
фармакотерапию, другие медицинские
и фармацевтические услуги.**

ОСНОВНЫЕ МЕТОДЫ ФАРМАКОЭКОНОМИЧЕСКОГО АНАЛИЗА.



ХАРАКТЕРИСТИКА ОСНОВНЫХ МЕТОДОВ ФАРМАКОЭКОНОМИЧЕСКОГО АНАЛИЗА.

Тип анализа	Цель и условия анализа.
Анализ «затраты- эффективность» (cost-effectiveness)	Используется для оценки альтернативных технологий, при условии, что два или более метода вмешательства дают различный (неравноценный) клинический эффект. При этом одномоментно оценивает только один показатель эффективности. Затраты и эффективность оцениваются в различных единицах измерения.

МЕТОДОЛОГИЯ ВЫПОЛНЕНИЯ ФАРМАКОЭКОНОМИЧЕСКОГО АНАЛИЗА.

Анализ «затраты-эффективность»

$$CEA = DC + IC / Ef$$

где:

CEA - соотношение затраты - эффективность (показывает затраты, приходящиеся на единицу эффективности);

DC - прямые затраты;

IC - непрямые затраты;

Ef - эффективность лечения (в выбранных единицах).

Анализ «минимизации затрат»

$$CMA = (DC1 + IC1) - (DC2 + IC2),$$

где

CMA - показатель разницы затрат;

DC1 и **IC1** - соответственно, прямые и непрямые затраты при применении 1-го метода

DC2 и **IC2** - соответственно, прямые и непрямые затраты при применении 2-го метода.

ХАРАКТЕРИСТИКА ПАРАМЕТРОВ, ИСПОЛЬЗУЕМЫХ ПРИ ПРОВЕДЕНИИ ФАРМАКОЭКОНОМИЧЕСКОГО АНАЛИЗА.

- а) Прямые медицинские затраты
(включают в свой состав все издержки,
понесенные системой здравоохранения):**
- б) Прямые немедицинские затраты**
- в) Косвенные (альтернативные) затраты
(издержки упущенных возможностей):**
- г) Нематериальные (неосязаемые) затраты:**