

КАЗАХСКИЙ НАЦИОНАЛЬНЫЙ
МЕДИЦИНСКИЙ
УНИВЕРСИТЕТ
ИМЕНИ С.Д.АСФЕНДИЯРОВА



KAZAKH NATIONAL MEDICAL
UNIVERSITY
NAMED AFTER
S.D.ASFENDIYAROV

Изменение фармакокинетики ЛС при заболеваниях печени и почек

ВЫПОЛНИЛА: ТОРЕГЕЛЬДЫ АРАЙЛЫМ 22-2

СТУДЕНТ ОМ С.Д. АСФЕНДИЯРОВА

ПРИНЯЛА: ГУЛЬНАР САГЫТАЕВНА

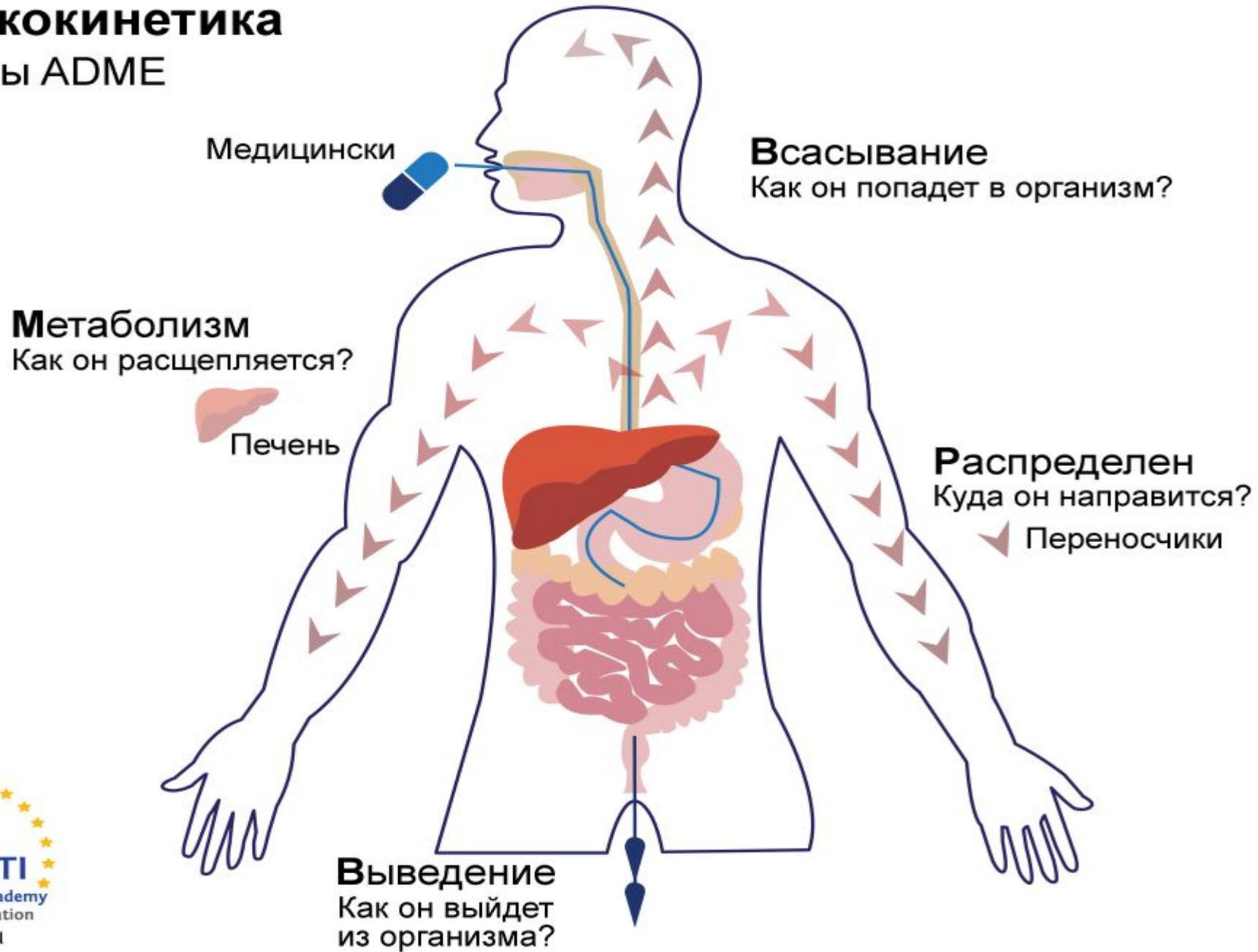
ВРАЧ-ТЕРАПЕВТ МЕДИЦИНСКОЙ КОМПАНИИ «СУНКАР»

ФАРМАКОКИНЕТИКА ПРИ ПЕЧЁНОЧНОЙ НЕДОСТАТОЧНОСТИ

- ▶ Печень - основной орган, метаболизирующий лекарственные препараты. В связи с этим заболеванием печени сопутствует:
 - изменение эффекта "первого прохождения", нарушение активации пролекарств или увеличение системной биодоступности препаратов, инактивируемых печенью;
 - увеличение периода полувыведения ЛС, приводящее к повышению риска развития токсических осложнений лекарственной терапии;
 - нарушение механизмов метаболизма ЛС, активация альтернативных путей метаболизма, что приводит к появлению токсических соединений.

Фармакокинетика

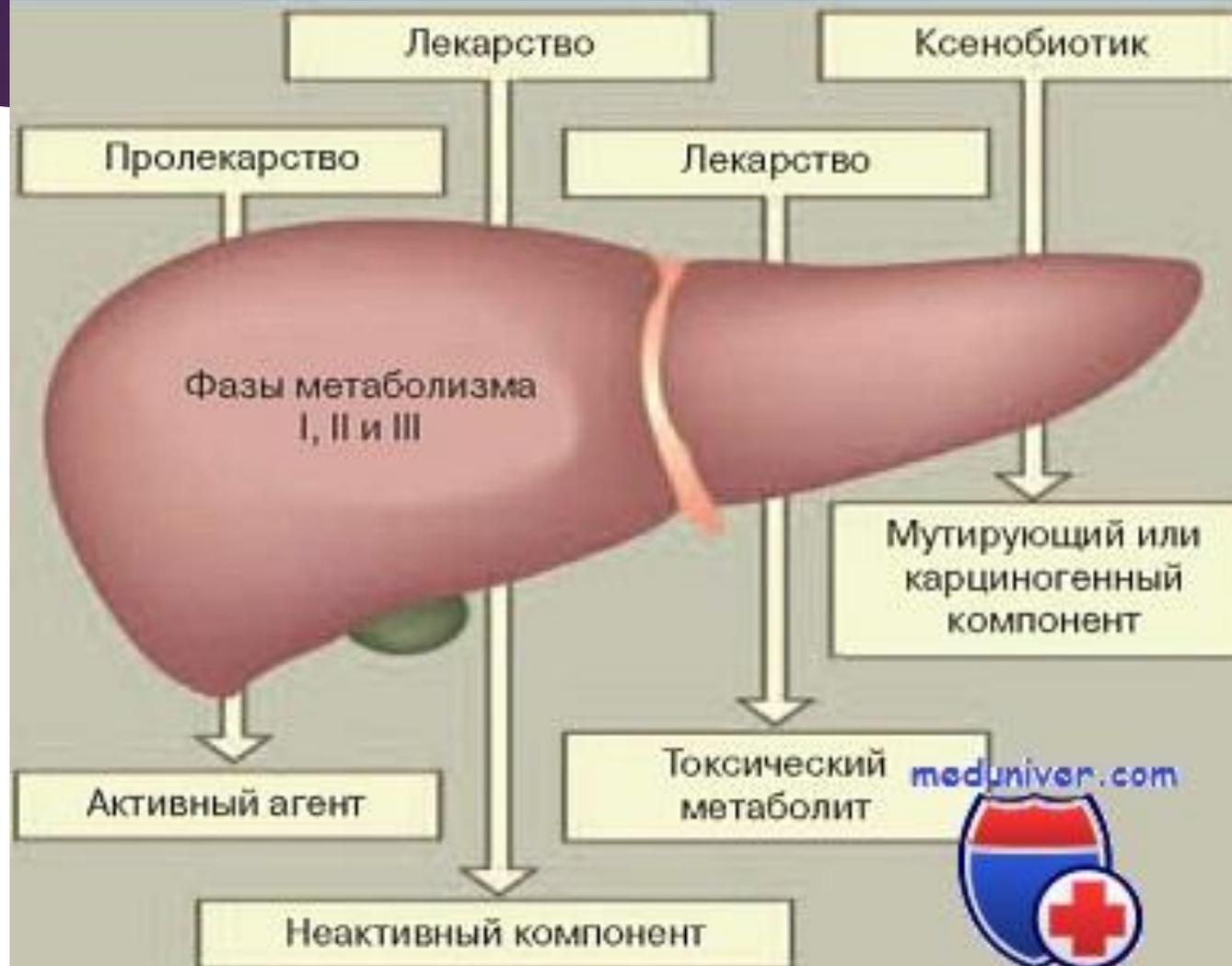
Принципы ADME



При заболеваниях печени изменяется фармакокинетика по нескольким причинам:

- ▶ • метаболизирующая функция печени снижена, если гепатоциты либо функционально несостоятельны, либо уменьшилось их количество;
- ▶ • при циррозе развивается портально-системное шунтирование и гепатоциты, метаболизирующие лекарственные средства, недостаточно снабжаются кровью;
- ▶ • гипопротейнемия при заболеваниях печени приводит к снижению связывания лекарственных средств с белками и большему количеству циркулирующих в крови несвязанных и фармакологически активных веществ.Источник:

Метаболизм лекарств в печени



1. Препараты, быстро метаболизирующиеся в печени с высоким печеночным клиренсом при первом прохождении через нее:

- ▶ Такие лекарственные средства после приема внутрь подвергаются пресистемной элиминации, т.е. проявляют эффект первого прохождения через печень. Сниженная функция печеночных клеток означает, что по мере прохождения этих препаратов через печень лишь меньшая их часть метаболизируется в ней, а часть вследствие портосистемного шунтирования минует ее. Таким образом, основное изменение в кинетике принимаемых препаратов заключается в увеличении их системной биодоступности, т.е. их количество, поступающее в кровоток, больше, чем при нормальной функции клеток печени, и их эффект соответственно усиливается. Поэтому начальные дозы препаратов должны быть меньше обычных, по крайней мере до тех пор, пока их действие на организм не будет оценено клинически. При циррозе печени во много раз увеличивается системная биодоступность таких препаратов, как лабеталол, пропранолол, пентазоцин, нетидин и хлорметиазол. При существенно нарушенной функции печени период полувыведения ($t_{1/2}$) из плазмы препаратов этого класса может также удлиниться.

Препараты, медленно метаболизирующиеся в печени с низким печеночным клиренсом при первом прохождении через нее

- ▶ Эти лекарственные средства не проявляют значительного эффекта первого прохождения после приема их внутрь. Основное изменение кинетики при заболеваниях печени — это удлинение $t_{1/2}$ из плазмы. Соответственно интервалы между приемами таких препаратов следует увеличить, и время, необходимое для достижения стабильной концентрации в плазме крови, возрастает ($5 \times t_{1/2}$). Например, $t_{1/2}$ диазепама, лоразепама, фенобарбитала, теофиллина и клиндамицина у больных с хроническими заболеваниями печени существенно удлиняется.

При заболеваниях печени изменения фармакодинамики происходят из-за того, что:

- ▶ • может изменяться реакция эффекторных клеток в тканях на препараты: например, чувствительность центральной нервной системы на опиоиды, седативные и противоэпилептические средства увеличивается. При приеме антикоагулянтов их действие усиливается, так как нарушен синтез факторов свертывания крови;
- ▶ • изменяется водно-электролитный баланс. Нестероидные противовоспалительные средства или кортикостероиды способны увеличивать задержку натрия, а резистентность асцитов и отеков к мочегонным средствам может возрасти.

ОСОБЕННОСТИ ФАРМАКОКИНЕТИКИ ЛЕКАРСТВЕННЫХ СРЕДСТВ ПРИ ЗАБОЛЕВАНИЯХ ПОЧЕК

- ▶ При ПН происходит накопление продуктов - уремических токсинов, обычно удаляемых почками. Уремические токсины у больных с ХПН вызывают тромбоцитарную дисфункцию, гипертонию, сердечную недостаточность, дефектную связь белка с ЛС, нарушения в щитовидной железе, ингибирование метаболизма в печени, неврологическую симптоматику. Органические анионы - индоксил сульфат (IS), 3-карбокситетрагидро-2-пропил-2-фуранпропаноиновая кислота (СМРФ), индолацетат (IA) и гипуровая кислота (HA) накапливаются в плазме при ХПН. Гипуровая кислота ингибирует переработку глюкозы в мышцах. Повышение уровня гипуровой кислоты коррелирует с неврологической симптоматикой у больных с ХПН, и она, также как и СМРФ вызывает повышение уровня, который ассоциируют не только с неврологической дисфункцией, но и с нарушениями функции щитовидной железы. Показано, что СМРФ, фуран вместе с другими уремическими токсинами, блокирует связь ЛС с белками и их канальцевую экскрецию. Накопление уремических токсинов усугубляет течение ПН.

Изменение транспортёров при ПН

Транспортёры	Локализация	Количество (у крыс)	Активность
OAT1	Почки	Уменьшается при ХПН	Ингибируют уремические токсины
OAT3		—	
OAT2		Уменьшается при ХПН	
P-gp		Увеличивается при ОПН	Ингибирует ET1
MRP2		Увеличивается при ХПН	
Oatp1	Печень	Уменьшается при ХПН	Ингибируют уремические токсины
Oatp2			
Oatp4			
OATP-C		—	
MRP2		Уменьшается при ХПН	
MRP3			
P-gp		Не изменяется при ХПН	
P-gp	Кишечник	Не изменяется при ХПН	

- ▶ С развитием ПН количество транспортных систем уменьшается, а уремические токсины ингибируют почечную экскрецию различных ЛС и эндогенных органических кислот путём блокирования ОАТ. ПН влияет на все фазы метаболизма как печёночного, так и почечного.
- ▶ • Фаза I метаболизма в печени. ПН ассоциирует со снижением активности и экспрессии Р-450 вторично за счёт снижения mRNA.
- ▶ • В почках изоферменты Р-450 (1А1, 1А2, 2Е1) находятся в проксимальных почечных канальцах, поскольку количество их невелико, то они не вносят клинически значимого вклада в метаболизм ЛС. Фаза II метаболизма-глюкуронирование и ацетилирование. Уремические токсины угнетают глюкуронирование и ацетилирование даже при сохранённой функции Р-450. Для ЛС с низким метаболизмом (например, эпросартан, розувастатин) это имеет огромное значение. Следует отметить, что в почках происходит глюкуронирование таких ЛС как парацетамол, зидовудин (азидотимидин^Δ), морфин, сульфаниламиды, фуросемид, хлорамфеникол.

Печёночный клиренс у пациентов с почечной недостаточностью

- ▶ Многие ЛС, элиминирующиеся печенью, демонстрируют уменьшение выведения у пациентов с ПН, что невозможно объяснить уменьшением ренального клиренса. Ву и Бенет (2005) предложили классификацию ЛС, в зависимости от их растворимости и проходимости
- ▶ [Biopharmaceutics Classification System (BCS)]. Данная классификация может помочь определить путь элиминации ЛС, эффект эффлюксных и инфлюксных транспортёров при всасывании и распределении ЛС, в зависимости от пути введения.
- ▶ Использование этой системы классификации может быть полезным в понимании и предсказании механизмов уменьшенного печёночного клиренса при ПН.

BCS-классификация ЛС со сниженным печеночным клиренсом у пациентов с ПН

BCS-класс	Транспортный эффект на распределение ЛС	ЛС с уменьшенным печеночным клиренсом
I класс: ↑ растворимость ↑ проходимость	Преобладают ферментативные эффекты, транспортные эффекты минимальны	Кетопрофен, Кеторолак, Никардипин, Нимодипин, Окспренолол, Пропранолол, Пропоксифен, Верапамил, Зидовудин
II класс: ↑ проходимость ↓ растворимость	ферментативные эффекты и транспортные эффекты одинаковы	Карведилол, Церивастатин, Лозартан, Ловастатин, Симвастатин, Такролимус, Варфарин
III класс: ↑ растворимость ↓ проходимость	Транспортные эффекты (инфлюксные и эфлюксные) преобладают, ферментативные эффекты минимальны	Ацикловир, Каптоприл, Каспофунгин, Цефатоксим, Циметидин, Эпрсартан, Эритромицин, Имепенем, Розувастатин, Валсартан



Согласно VCS-системе, класс I ЛС экстенсивно метаболизируется в печени, а роль транспортёров вообще незначительна. Следовательно, при почечной недостаточности уменьшение печёночного клиренса этих ЛС, типа пропранолола, верапамила, имодипина (см. таб. 9.2) наиболее вероятно произошло бы из-за уменьшенной деятельности фермента. Изменения в деятельности транспортёра не затронули бы печёночного клиренса этого класса ЛС. ЛС класса II также экстенсивно метаболизируются, но роль эфлюксных и инфлюксных транспортёров также важна для печёночной элиминации. Следовательно, уменьшение печёночной элиминации ЛС, типа церивастатина, ловастатина может произойти из-за изменений в транспортёрах и в деятельности фермента, и в результате взаимодействия фермента и транспортёра, печёночная элиминация может быть изменена, даже когда нет почечной недостаточности. Для ЛС класса III, типа эппростан, розувастатин, где важны эфлюксные и инфлюксные транспортёры для элиминации ЛС, уменьшение печёночного (жёлчного) клиренса произошло бы из-за уменьшенной функции транспортёров, без заинтересованности метаболических ферментов

Элиминация ЛС при ПН и ХПН:

При нарушении функции почек выведение метаболитов ЛС может быть ускорено, так как при ПН количество несвязанного препарата с белками плазмы возрастает. Возможно, быстрое выведение ЛС при ХПН связано с ускорением метаболизма в печени. На связь ЛС с белками плазмы также влияет гипоальбуминемия, непосредственно изменение структуры альбуминов, а также соединения, мешающие связыванию препарата с белками плазмы. Факторы, определяющие реакцию на ЛС при ПН:

- степень нарушения функции почек;
- токсичность препарата;
- пути метаболизма ЛС;
- фармакокинетика;
- зависимость эффекта от дозы.

Препараты, требующие коррекции дозы при ПН

Низкий терапевтический индекс fu > 0,5 (коррекция дозы важна)		Высокий терапевтический индекс fu > 0,7 (коррекция дозы снижает ПЭ)	
Препарат	fu	Препарат	fu
Аминогликозиды:		в-блокаторы:	
гентамицин	0,9	атенолол	0,9
тобрамицин	0,9	надолол	0,75
нетилмицин	0,9	соталол	0,9
		бисопролол	0,6
Цитостатики:		Пенициллины:	
цисплатин	0,9	бензилпенициллин	0,9
карбоплатин	0,9	амоксициллин	0,9
метотрексат	0,9-0,5	флуклоксациллин	0,7
флуцитозин	0,95	диклоксациллин	0,7
		пиперациллин	0,8
Ингибиторы АПФ:		Цефалоспорины:	
лизиноприл	0,9	цефалотин	0,75
эналаприл (эналаприлат)*	0,9	цефуроксим	0,9
хинаприл (хинаприлат)*	0,9	цефаклор	0,7
цилазаприл (цилазаприлат)*	0,9	цефокситин	0,8
рамиприл (рамиприлат)*	0,9	цефазолин	0,9
каптоприл	0,5		

Индекс fu - фракция ЛС, выводимая почками в неизменённом виде; $f_u=1$, если почки выводят препарат полностью; $f_u=0$, если почки не выводят препарат. Для коррекции дозы ЛС при ПН необходимо:

- проверить значение *fu* препарата или его активного метаболита, выводимого через почки в неизменённом виде;
- рассчитать *Cl* креатинина (*Cr*) по формуле Коккрофта-Голта с учётом массы тела, возраста и пола больного.

$$Cl_{\text{креатинина}} = \frac{(140 - \text{возраст}) \cdot \text{масса (кг)}}{50\,000 \cdot (Cr) \text{ ммоль/л}}, \quad (9-1)$$

ОСОБЕННОСТИ ФАРМАКОКИНЕТИКИ ЛЕКАРСТВЕННЫХ СРЕДСТВ У БОЛЬНЫХ НА ГЕМОДИАЛИЗЕ

- ▶ При гемодиализе изменяется фармакокинетика некоторых ЛС. У больных с трансплантированной почкой фармакокинетика близка к показателям, обнаруживаемым при ХПН. Гемодиализ показан при выраженной гиперкалиемии, некупируемом метаболическом ацидозе, отёке лёгких, уремической энцефалопатии, перикардите, а также при невозможности ограничить поступление белка. Обычно в инструкциях к препаратам указывают фармакокинетiku и параметры ЛС при проведении гемодиализа. Фармакокинетика практически не изменяется у большинства барбитуратов, антиаритмиков (амиодарон, лидокаин), антибиотиков [цефаперазон, цефтриаксон, доксициллин, салициловая к-та + хлорамфеникол + (левомицетин[^]), клиндамицин)], противогрибковых препаратов (кетоназол, миканазол), антикоагулянтов (гепарин и производные кумарина), трициклических антидепрессантов, антиэпилептических средств (фенитоин), гипотензивных (клонидин, миноксидил), почти у всех антагонистов кальция, диуретиков (фуросемид, индапамид), препаратов для нейролептанальгезии, ирбесартрана, лоратадина.

С большой осторожностью назначают любые лекарственные средства гемодиализным больным. К осложнениям при гемодиализе могут привести следующие лекарственные препараты:

- *витамин А*: его избыток приводит к ретинопатии;
 - *витамин D*: способен быстро вызвать гиперфосфатемию и гиперкальциемию, что приводит к кальцификации мягких тканей;
 - *витамин С*: в дозе, превышающей 150 мг/сут способен превращаться в оксалат. Оксалат кальция является причиной уролитиаза и кальцификации тканей;
 - *сердечные гликозиды*: у диализных больных быстро вызывают гликозидную интоксикацию, а гемодиализ с калием на фоне дигитализации способствует развитию жизнеугрожающих аритмий;
 - *алюминий содержащие препараты*: должны быть полностью исключены у диализных больных, несмотря на то, что фосфалюгель и альмагель обладают хорошей способностью связывать фосфор, что важно для коррекции фосфор-кальциевого обмена у этих пациентов. Однако сам алюминий приводит к энцефалопатии и остеодистрофии, что является крайне тяжелым осложнением.
- 'лазикс: диуретики не используют у больных, находящихся на гемодиализе;
- *солевые слабительные*: способствуют быстрому развитию гипермагниемии.

- ▶ У диализных больных не применяют аминогликозиды, глюкокортикостероиды (возможно использование в минимальных дозах и желательно короткое время), инфузионные растворы.
- ▶ Причиной судорожных припадков у диализных больных могут быть следующие препараты: пенициллин, циклоспорин, литий, эуфиллин, метоклопрамид.