



Рязанский государственный медицинский университет им. акад. И.П. Павлова

кафедра фармакологии с курсом фармации ФДПО

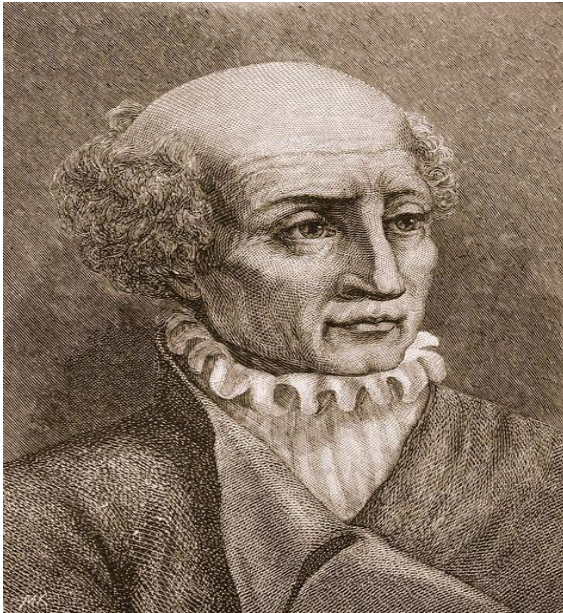


Клиническая фармакокинетика

Доцент, к.м.н. А.В. Шулькин



Введение



1493-1541 гг

«Все есть яд, и ничто не лишено ядовитости. Одна только доза делает яд незаметным»

Парацельс





Клиническая фармакокинетика

Фармакокинетика – раздел фармакологии, изучающий судьбу лекарственного вещества в организме:

- всасывание
- распределение
- биотрансформация
- выведение



Инструкция лекарственные препаратов

ИНСТРУКЦИЯ

по применению лекарственного препарата для медицинского применения

Прадакса®

Фармакокинетика:

После перорального введения дабигатрана этексилата отмечается быстрое дозозависимое

Метаболизм

увеличение его концентрации в плазме крови и площади под кривой «концентрация-

время» (AUC). После приема внутрь в процессе гидролиза под влиянием эстеразы дабигатрана этексилат быстро и полностью превращается в дабигатран, который является основным активным метаболитом в плазме крови. При конъюгации дабигатрана образуется 4 изомера

После достижения C_{max} фармакокинетические концентрации дабигатрана-O, снижаются, каждый из которых биэкспоненциально, конечный период полувыведения ($T_{1/2}$) в среднем составляет около 11

ч (у людей пожилого возраста). Конечный $T_{1/2}$ после многократного применения препарата составлял около 12-14 ч. $T_{1/2}$ не зависит от дозы. Однако в случае нарушений функции почек $T_{1/2}$ увеличивается.

Распределение

Абсолютная биодоступность дабигатрана составляет 88-94%.

После приема внутрь дабигатрана этексилата в виде капсул, покрытых оболочкой, 60% биодоступность дабигатрана в плазме крови достигается через 1-2 часа. Установлено, что через 168 часов после введения меченного радиоактивного препарата 88-94% его дозы выводится из организма.

Прием пищи не влияет на биодоступность дабигатрана этексилата, однако время

достижения C_{max} дабигатрана в плазме крови составляет около 1-2 часов. Дабигатран обладает низкой способностью связывания с белками плазмы крови (34-35%),

она не зависит от концентрации препарата.



Всасывание

Всасывание — это процесс проникновения лекарственного вещества из места введения в системный кровоток.

При всасывании лекарственные вещества проникают через цитоплазматические мембраны клеток, образующих гистогематический барьер.



Механизмы абсорбции

- **пассивная диффузия (фильтрация)** – прохождение низкомолекулярных соединений через биологические мембраны (или поры) по градиенту концентрации
- **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



Факторы, влияющие на абсорбцию

А. Относящиеся к веществу

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

Б. Относящиеся к организму

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



Факторы, влияющие на абсорбцию

- Обычно лекарственные вещества проникают через мембраны путем диффузии. Чем выше растворимость вещества в липидах, тем быстрее такое вещество проникает через мембрану.
- Лекарственные вещества, нерастворимые в жирах и воде, практически не всасываются из ЖКТ.
- На скорость всасывания влияет состояние кровообращения. При снижении АД (коллапс) практически прекращается всасывание из подкожной клетчатки.
- При застое крови в системе воротной вены снижается всасывание в ЖКТ.
- Лекарственные вещества, содержащие в молекуле четвертичный атом азота $-N^+$ всегда ионизированы, поэтому они почти не проникают через мембраны.



Факторы, влияющие на абсорбцию

Большинство лекарственных веществ являются слабыми кислотами или основаниями. Степень ионизации таких молекул в биологических средах зависит от pH среды и от pK молекулы в соответствии с уравнением ионизации (**Гендерсона–Гассельбальха**):

$$\lg \frac{[A^-]}{[HA]} = pH - pK_a \qquad \lg \frac{[B]}{[BH^+]} = pH - pK_a$$

где

pK_a – константа ионизации (она равна pH среды, при которой молекула ионизирована на 50%)

[A⁻] – концентрация аниона

[HA] – концентрация неионизированной кислоты

pH – pH среды, в которой находится слабая кислота (лекарственное вещество)



Пример

Для ацетилсалициловой кислоты $pK_a = 3,5$.

При pH 4,5 $\log \frac{[A^-]}{[HA]} = 1$, т.е. $\frac{[A^-]}{[HA]} = \frac{10}{1}$

$$\lg \frac{[A^-]}{[HA]} = pH - pK_a$$

- Ацетилсалициловая кислота (аспирин), pH 4,5 будет мало диссоциировать, pK_a аспирина = 3,5
- кодеин — слабое основание с pK_a 8,2 — из щелочной среды двенадцатиперстной кишки (pH = 8) всасывается на 61,4%, тогда как из кислой среды желудка (pH = 2,5) — менее чем на 0,0002%.



Лекарственные формы модифицированного высвобождения

- Лекарственные формы пролонгированного высвобождения как правило (но не всегда) обеспечивающих пролонгированное действие.
- После проглатывания в кишечнике из данных лекарственных форм медленно высвобождается ЛС, что обеспечивает медленное всасывание и «нарастание» концентрации ЛС в плазме крови, а также ее удержание на определенном уровне в течение длительного времени и, как следствие, более длительный фармакологический эффект. Применение ЛП с модифицированным высвобождением позволяет снизить кратность приема ЛП до 1-2 раз в сутки, что существенно повышает приверженность пациента к назначению врача. Чаще всего применяются два типа лекарственных форм с модифицированным высвобождением:



Лекарственные формы модифицированного высвобождения

- матриксный тип - это форма, содержащая полимерную матрицу, в которую включены гранулы ЛС. В зависимости от конструкции матрицы формы матриксного типа могут быть в виде таблеток ретард и так называемых дурул. Таблетки ретард представляют собой форму, в которой гранулы ЛС окружены растворимой в воде полимерной матрицей, а при попадании в кишечник матрица начинает послойно растворяться, что приводит к порционному высвобождению ЛС (в торговых названиях ЛП с подобной лекарственной формой могут быть такие окончания, как «ретард», «СР», «SR», «лонг» и т.д.). Дурулы представляют собой форму, в которой ЛС включено в каркас из нерастворимой матрицы. При этом высвобождение ЛС в кишечнике происходит путем вымывания из этой конструкции (в торговых названиях ЛП с подобной лекарственной формой может быть окончание «дурупос»);



Лекарственные формы модифицированного высвобождения

- резервуарный тип представлен так называемой гастроинтестинальной терапевтической системой (GITS). Внутри таблетки GITS с осмотической системой высвобождения нифедипина под кишечнорастворимой оболочкой находится контейнер с гранулами ЛС, а под ним - осмотически активная матрица. Когда таблетка попадает в кишечник, в матрицу попадает [вода](#), она набухает и постепенно выдавливает гранулы ЛС из контейнера через специальное отверстие. В торговых названиях ЛП с подобной лекарственной формой могут быть такие окончания, как «осмо», GITS, например препарат Осмо-Адалат* ([нифедипин](#)). При применении ЛП в резервуарной лекарственной форме отмечаются более плавное по сравнению с матричными формами достижение максимальной концентрации (C_{max}) и более длительное удержание терапевтических уровней концентрации в



Распределение лекарственных средств

Распределение лекарств в организме – это процессы их проникновения через гистогематические барьеры из системной циркуляции в крови в различные ткани и органы.

Обычно лекарственные средства распределяются неравномерно. Степень проникновения лекарственных веществ при их распределении зависит от состояния гистогематических барьеров и физико-химических свойств их молекул.



Факторы, влияющие на распределение лекарственных веществ

- Физиологические
- Фармакологические



Физиологические факторы

- **интенсивность регионарного кровотока в физиологических условиях;**
- **проницаемость мембран и соответствующих барьеров (например, гематоэнцефалического, плацентарного) для данного вещества в норме и при патологии;**
- **нарушения гемодинамики и микроциркуляции при стрессе, шоке, хронической сердечной недостаточности, в результате чего уменьшается кровенаполнение интенсивно снабжаемых кровью органов;**
- **наличие в полостях застойных и воспалительных выпотов, в которых способны накапливаться гидрофильные лекарственные вещества.**



Фармакологические факторы

- факторы, от которых зависит способность вещества к абсорбции (преодоление биологических барьеров в процессе распределения происходит по тем же законам, что и при всасывании);
- сродство вещества к определенным тканям, что обеспечивает преимущественное накопления лекарства в них.



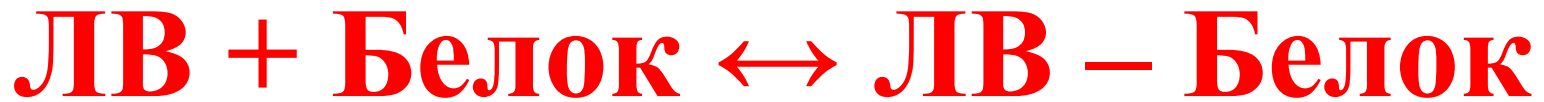
Состояние лекарственных веществ в системном кровотоке

Проникнув в системный кровоток, лекарственные вещества связываются с белками плазмы крови. При этом слабые кислоты связываются с альбуминами, а слабые основания – с кислыми α_1 -гликопротеинами. Связывание лекарственных веществ с белками обусловлено химическим взаимодействием их молекул с образованием различных химических связей. Степень связывания определяется химической реакционной



Распределение ЛВ

Свободная и связанная фракции лекарственного вещества находятся в состоянии динамического равновесия, которое подчиняется закону действующих масс



В ткани проникает только свободная фракция лекарственного вещества. При снижении концентрации свободной фракции происходит диссоциация комплекса лекарственное вещество — белок.



Распределение ЛВ

Лекарственные вещества конкурируют друг с другом и метаболитами за места связывания с белками крови. При этом изменяется концентрация свободных фракций реагирующих веществ и характер их действия на организм.



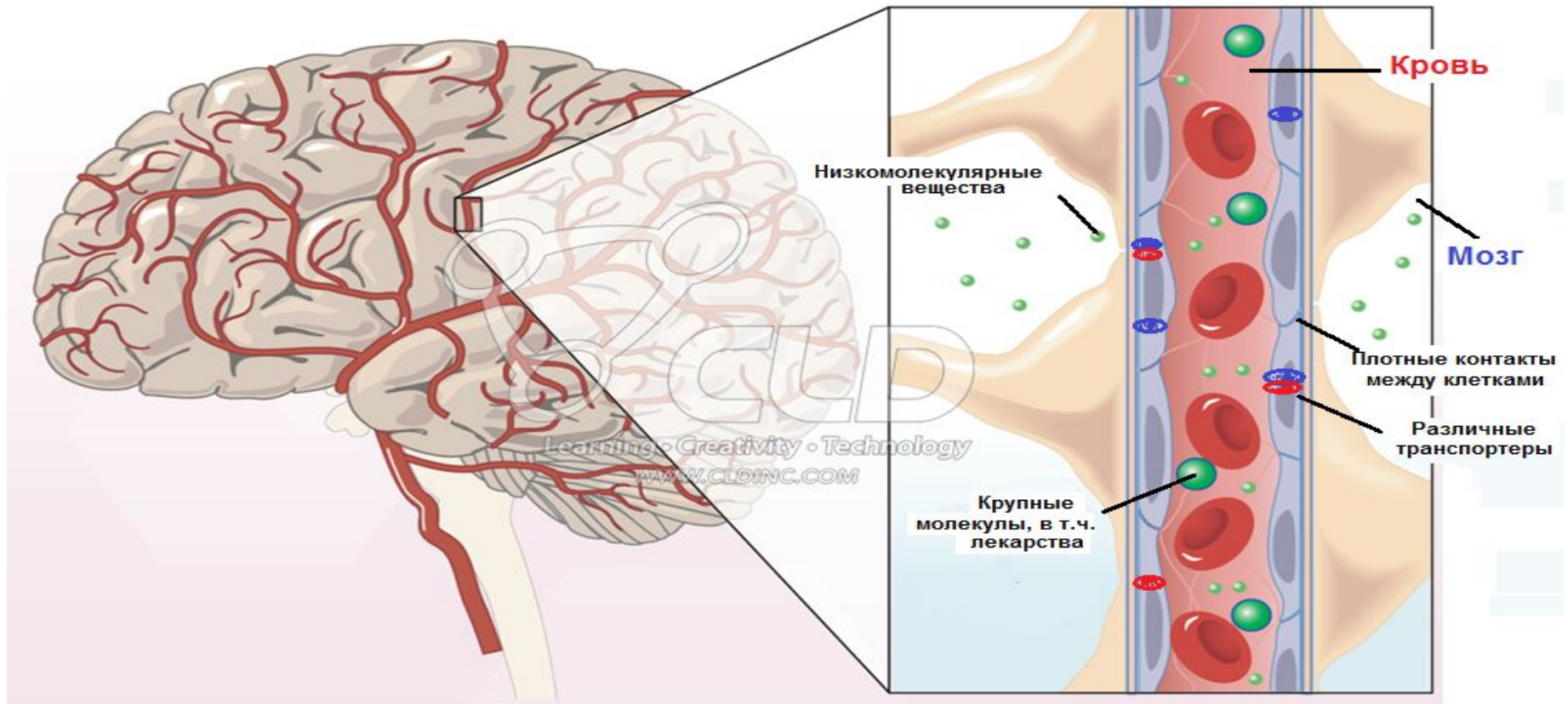
Распределение ЛВ

Через ГЭБ в ЦНС легко проникают липофильные неионизированные вещества путем диффузии.

Гидрофильные ионизированные молекулы проникают в ЦНС по механизму активного транспорта, если они имеют сродство к переносчику.



Гематоэнцефалический барьер





Биотрансформация

Биотрансформация – процесс химического превращения лекарственных веществ в организме.

В итоге биотрансформации обычно увеличивается растворимость лекарственных веществ в воде. Это способствует их выведению из организма с мочой.



Биотрансформация

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

значение:

Реакции I фазы

(несинтетические)

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

Реакции II фазы

(синтетические) –

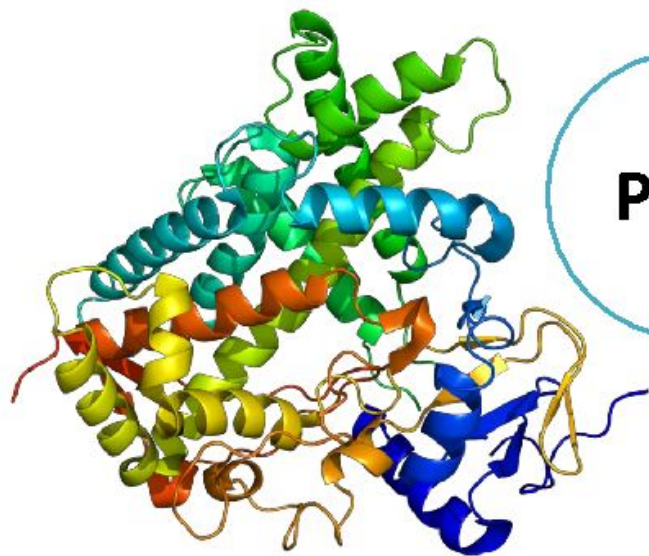
конъюгация с

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



Цитохром P450

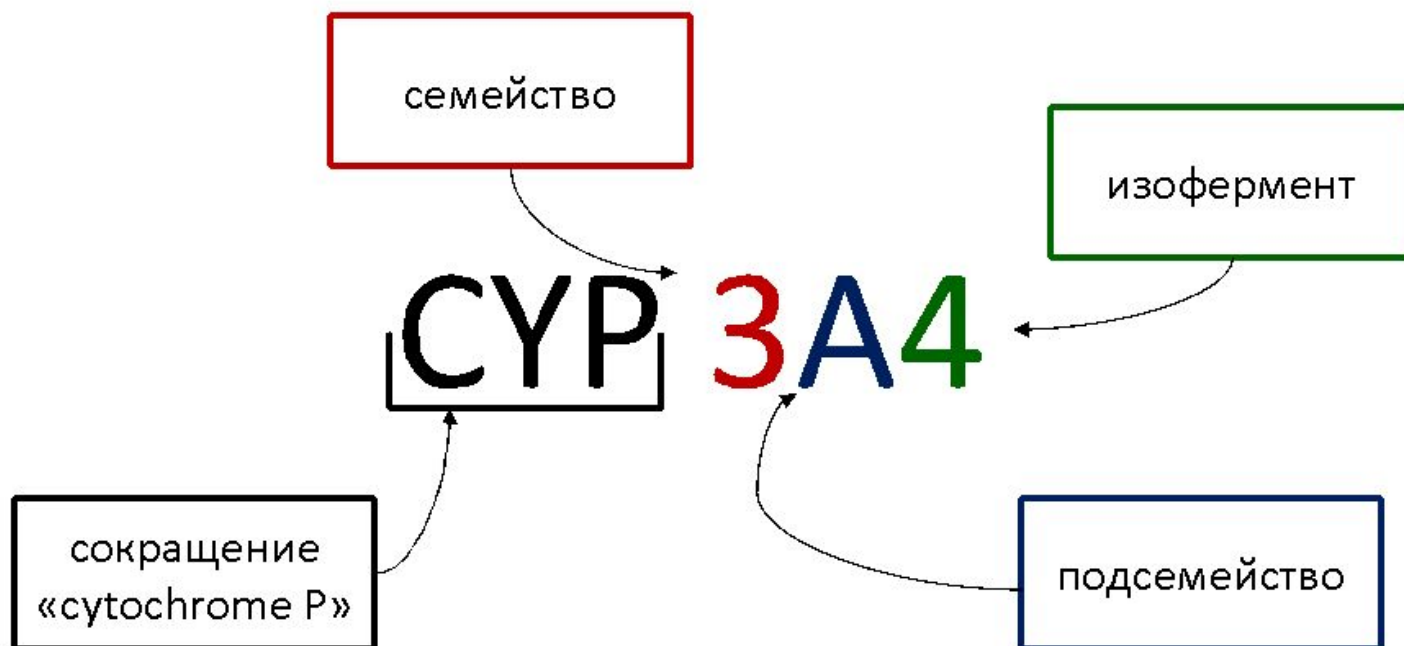
- **главная окисляющая система организма - система изоферментов цитохрома P450**
- **ее наибольшая активность отмечается в печени;**
- **она связана с эндоплазматическим ретикулумом (эндоплазматическая или микросомальная система);**
- **может биотрансформировать практически все известные химические соединения;**
- **способность связывать молекулярный кислород;**
- **высокая индуктивность (повышение активности фермента под влиянием внешних факторов).**



P450

Выделяют 3 семейства, которые обозначают римскими цифрами:
I, II, III соответственно

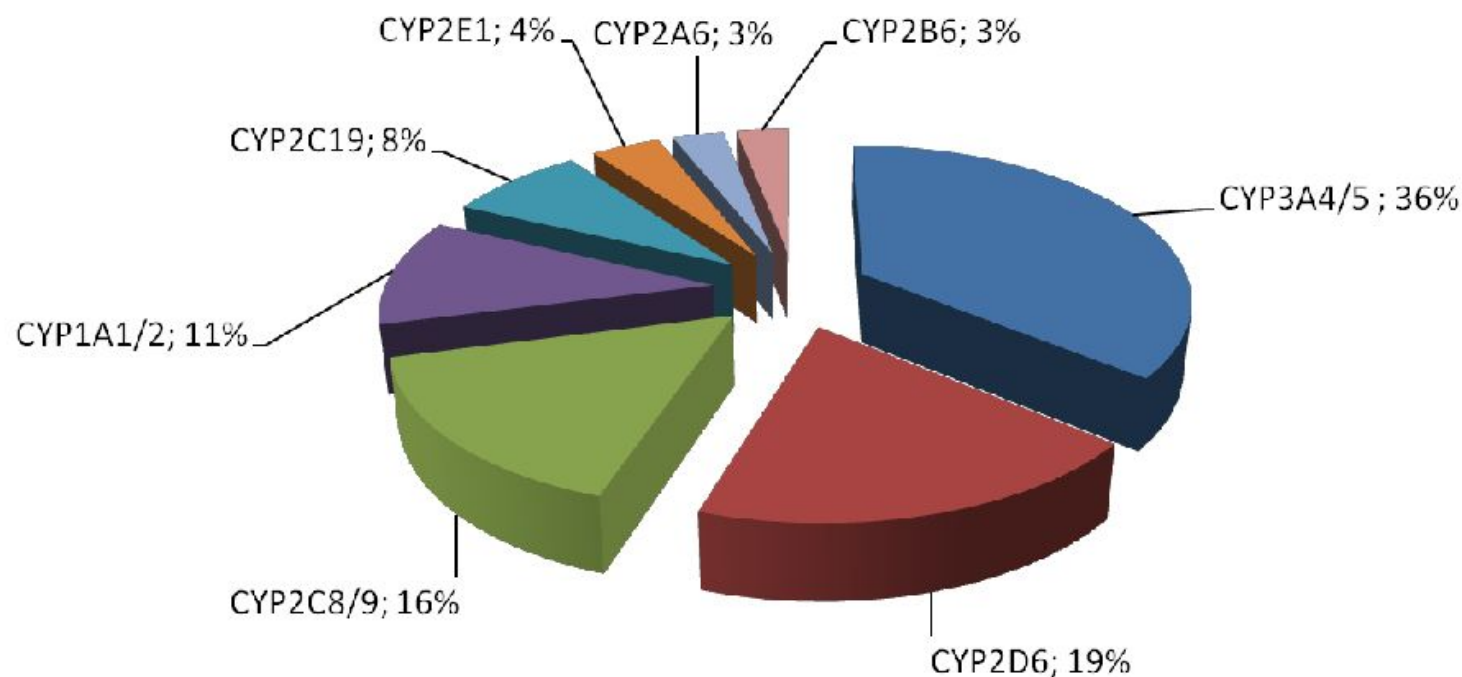
Маркировка отдельных изоферментов





Среди около 30 встречающихся у человека изоферментов наибольший вклад в метаболизм ксенобиотиков вносят

CYP1A2, CYP2C9, CYP2C19, CYP2D6, CYP2E1, CYP3A4/5 и, в некоторой мере, CYP2A6 и CYP2B6.



Субстраты, индукторы и ингибиторы клинически значимых изоформ цитохрома Р450

Изоформа цитохрома Р450	Субстрат	Индуктор	Ингибитор
CYP3A4\5	Диклофенак, Азитромицин, Эритромицин, Кортизон, Гестоден, Аторвастатин, Доксорубицин, Галоперидол, Амлодипин...	Токоферол, Зверобой, Дексаметазон, Карбамазепин, Рифампин, Сульфипиразон...	Кетоконазол, Итраконазол, Метронидазол, Имидазол, Продукты биотрансформации эритромицина и диклофенака, Индинавир...
CYP2C9	S-варфарин, Диклофенак, Ибупрофен, Аценокумарол, Гексобарбитал...		Амиодарон, Анастрозол, Дисульфирам, Изониазид...
CYP2C19	R-варфарин, S- мефенитоин, Вальпроевая к-та, Дронабинол, Индометацин	Карбамазепин, Преднизон...	Кетоконазол, Пароксетин, Ритонавир,

Субстраты, индукторы и ингибиторы клинически значимых изоформ цитохрома Р450

Изоформа цитохрома Р450	Субстрат	Индуктор	Ингибитор
CYP2D6	Амфетамин, Буфуролол, Венфлаксин, Дебризохин, Доксепин, Морфин...		Амиодарон, Бупиприон, Галоперидол, Дезипрамин, Доксорубицин, Кокаин, Метадон...
CYP1A2	Амитриптилин, Ацетоминофен, Галоперидол, Дезипрамин, Диазепам, Золмитриптан...	Албендазол, Бета- нафтофлавон, Интерферон, Инсулин, Метилхолантрен, Никотин, Омепразол, Фенитоин...	Амиодарон, Дилтиазем, Кларитромицин, Мексилетин, Метотрексат, Эритромицин...
CYP1A1	Бензопирен		



метаболизируются
с помощью
фермента,
не изменяя его
активности



снижают
активность
фермента



повышают
активность
фермента

могут метаболизироваться
этим или другим путём

Генетический
полиформизм в
системе
цитохрома P450





Фармакогенетика

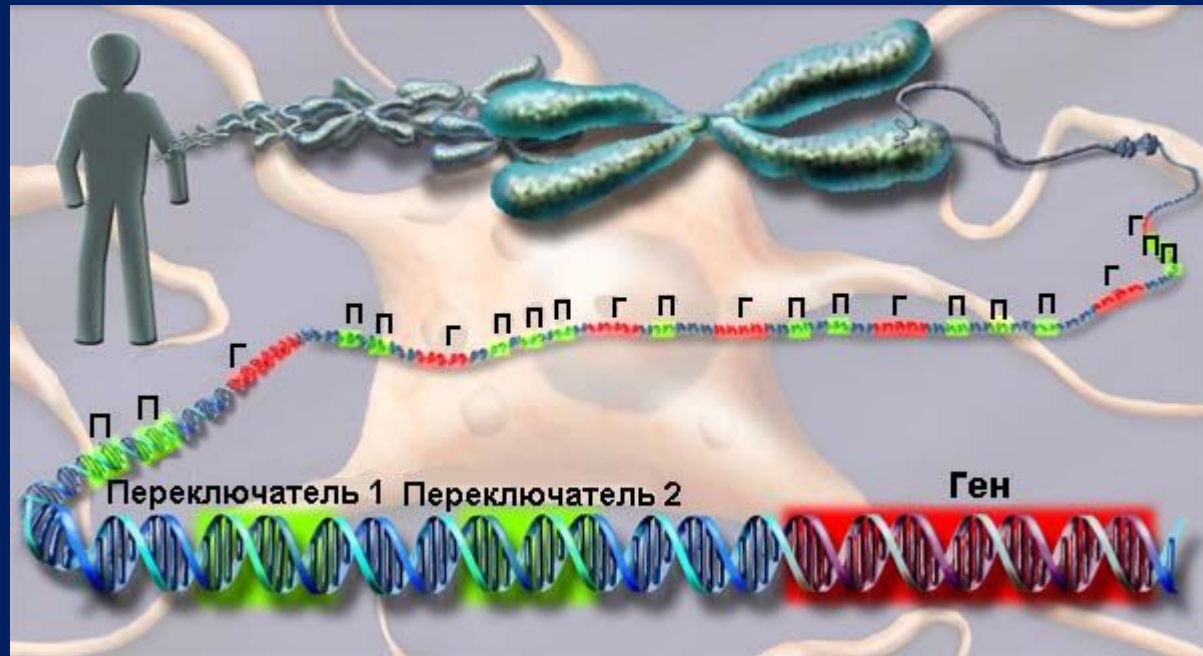
- **Фармакогенетика** – раздел фармакологии, изучающий роль генетических факторов в формировании фармакологического ответа организма человека на лекарственное средство.
- **Предмет фармакогенетики** – наследственные различия, выражающиеся в определенном фармакологическом ответе на лекарственное средство.
- **Фармакогенетика** возникла на стыке фармакологии и генетики.

Фармакогенетика

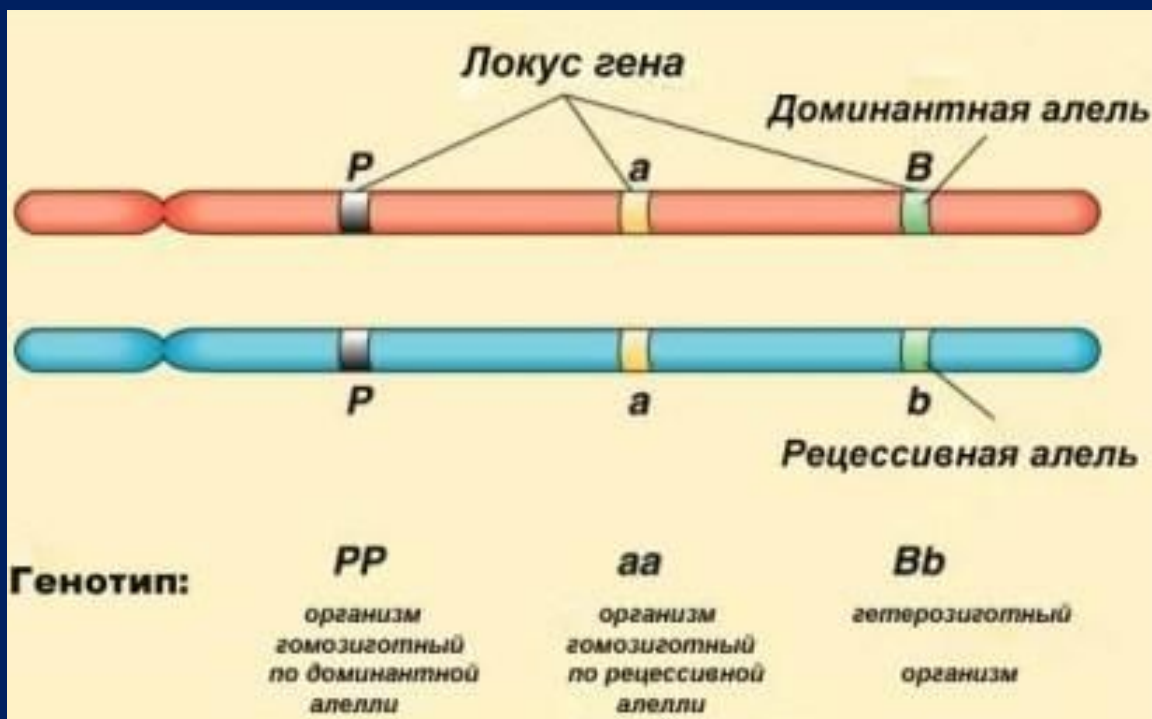
□ Фармакология?

□ Генетика - наука о генах, наследственности и изменчивости организмов.

Ген - структурная и функциональная единица наследственности, контролирующая развитие определённого признака или свойства.



Аллели генов



Аллели или аллельные гены (от греч. — друг друга, взаимно) — различные формы одного и того же гена, расположенные в одинаковых участках (локусах) гомологичных хромосом и определяющие альтернативные варианты развития одного и того же признака.

В диплоидном организме может быть два одинаковых аллеля одного гена, в этом случае организм называется **ГОМОЗИГОТНЫМ**, или два разных, что приводит к **гетерозиготному** организму.

Типы аллельного взаимодействия

□ Полное доминирование — взаимодействие двух аллелей одного гена, когда доминантный аллель полностью исключает проявление действия второго аллеля.

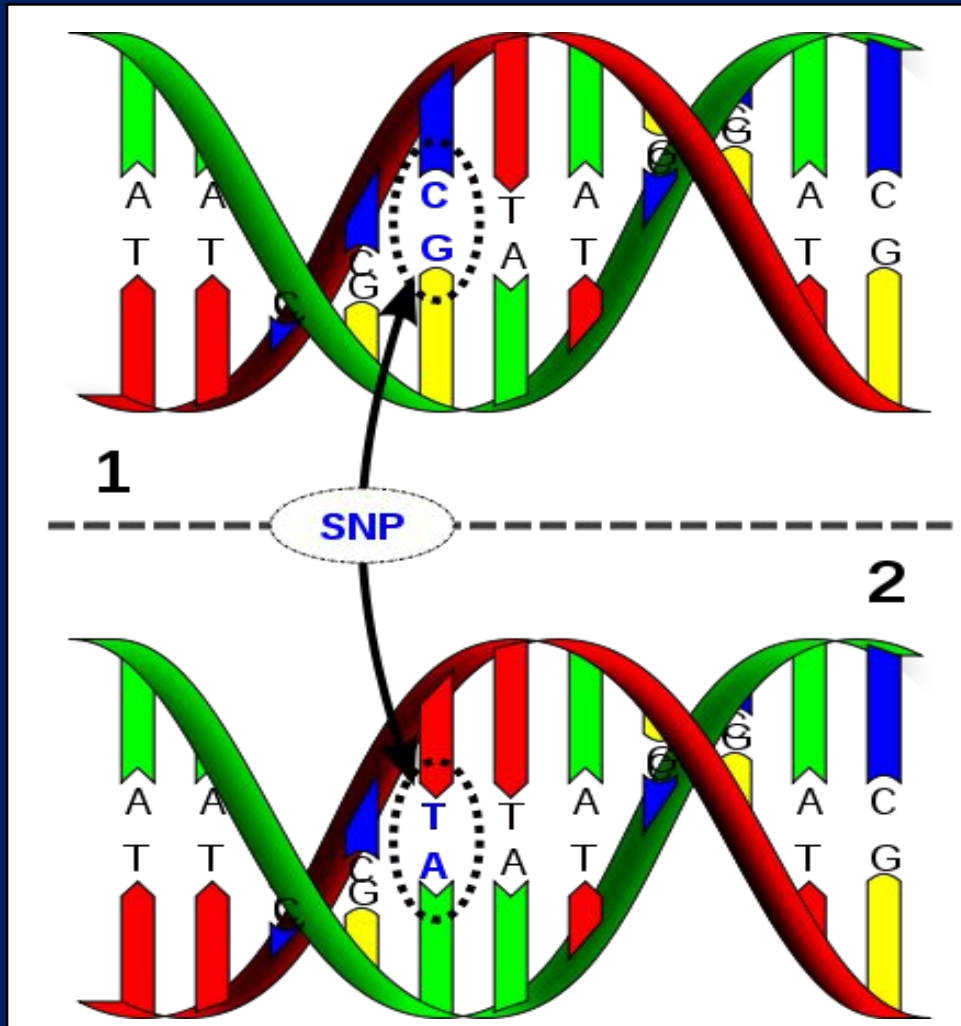
□ Неполное доминирование — доминантный аллель в гетерозиготном состоянии не полностью подавляет действие рецессивного аллеля.

□ Сверхдоминирование — более сильное проявление признака у гетерозиготной особи, чем у любой гомозиготной.

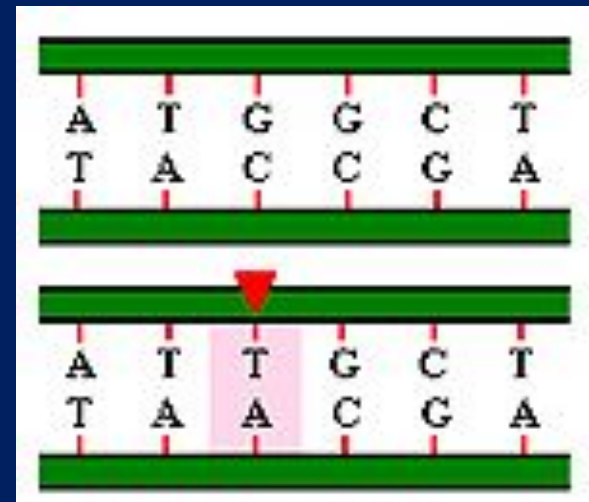
□ Кодоминирование — проявление у гибридов нового признака, обусловленного взаимодействием двух разных аллелей одного гена. Фенотип гетерозигот не является чем-то промежуточным между фенотипами разных гомозигот.

□ Неустойчивая доминантность и условная доминантность

SNP – однонуклеотидный полиморфизм



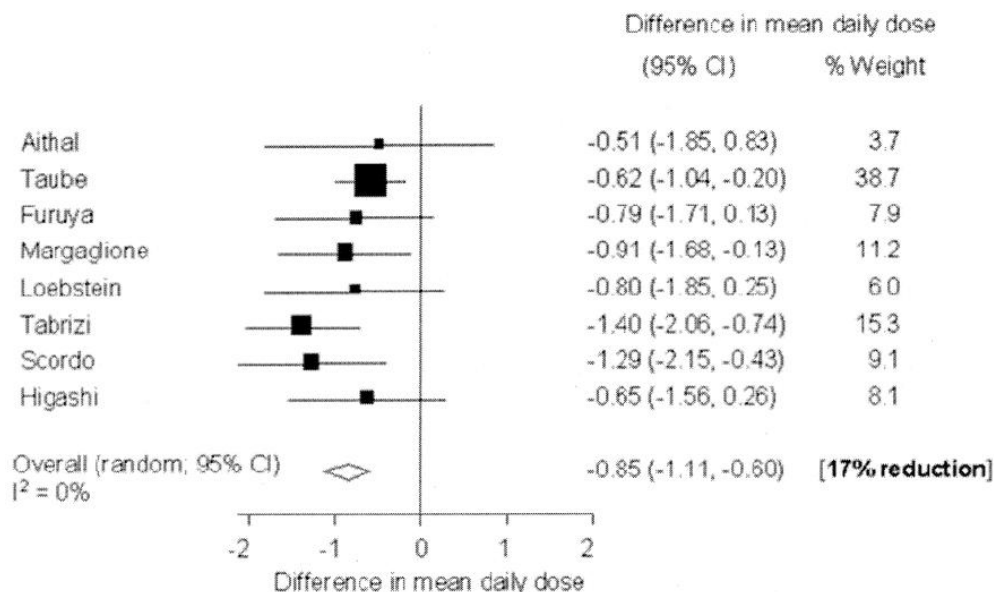
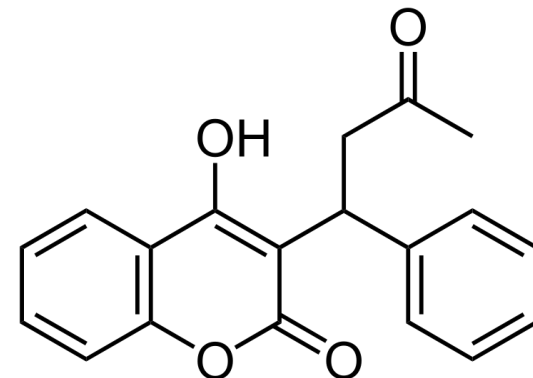
Миссенс-мутации
Нонсенс-мутации
Молчащие мутации



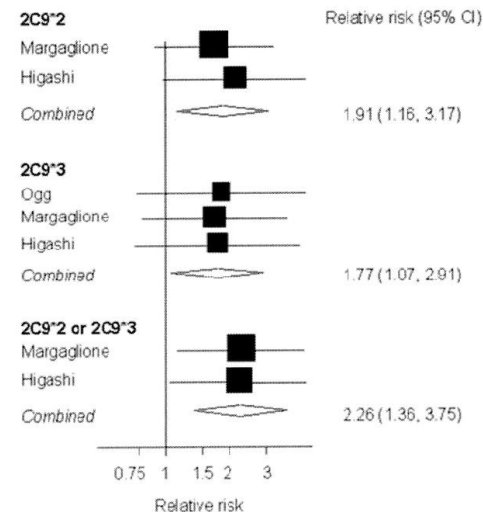


Оптимизация фармакотерапии с позиций 4П медицины

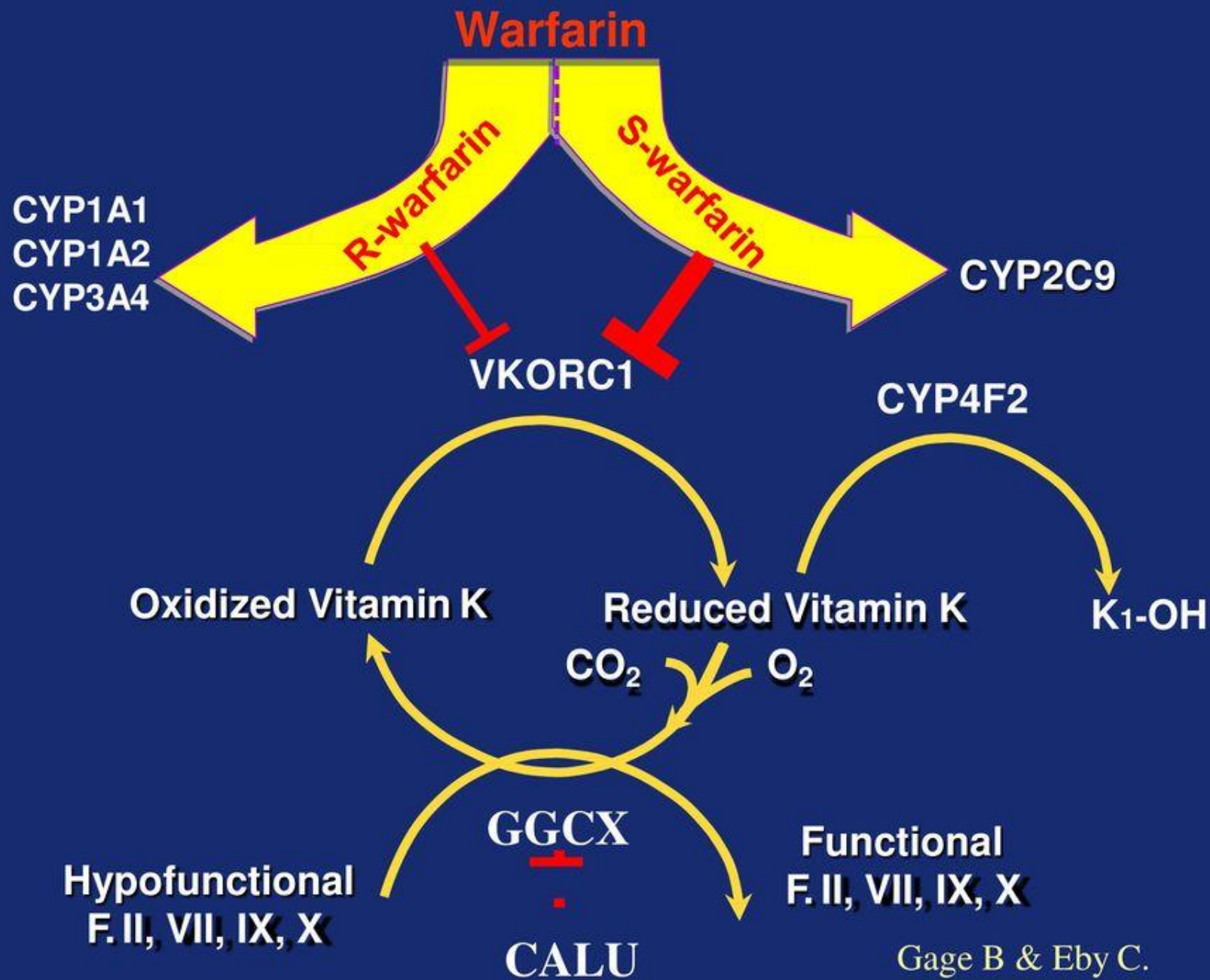
- **Варфарин** - антикоагулянт непрямого действия. Блокирует образование витамин-К-зависимых факторов свертывания
- **Мета-анализ 9 исследований (n=2775)**



Сравнение доз варфарина



Сравнение частоты кровотечений





Оптимизация фармакотерапии с позиций 4П медицины



Всероссийское научное общество
специалистов по клинической
электрофизиологии, аритмологии
и кардиостимуляции



РОССИЙСКОЕ
КАРДИОЛОГИЧЕСКОЕ
ОБЩЕСТВО



АССОЦИАЦИЯ
СПЕЦИАЛИСТОВ КЛИНИЧЕСКОЙ
КАРДИОЛОГИИ

ДИАГНОСТИКА И ЛЕЧЕНИЕ ФИБРИЛЛЯЦИИ ПРЕДСЕРДИЙ Рекомендации РКО, ВНОА и АССХ

Таблица 19. Рекомендации FDA по величинам поддерживающих доз варфарина в зависимости от носительства полиморфизмов CYP2C9 и VKORC1.

VKORC1	CYP2C9					
	*1/*1	*1/*2	*1/*3	*2/*2	*2/*3	*3/*3
GG	5-7 мг	5-7 мг	3-4 мг	3-4 мг	3-4 мг	0,5-2,0 мг
GA	5-7 мг	3-4 мг	3-4 мг	3-4 мг	0,5-2,0 мг	0,5-2,0 мг
AA	3-4 мг	3-4 мг	0,5-2,0 мг	0,5-2,0 мг	0,5-2,0 мг	0,5-2,0 мг

Фармакогенетический модуль программы Pharm Suit 2009

(Кетова Г.Г., Цветов В.М., Челябинск)

Ввод данных

Возраст

Вес

Рост

"Целевое" МНО

Курение

Раса

Наличие тромбоза глубоких вен голени или ТЭЛА

Прием амиодарона

Генотип по CYP2C9*2 / CYP2C9*3

Генотип по полиморфному маркеру G3673A гена VKORC1

 Далее

 Выход



Рекомендованные фармакогенетические тесты

Practical recommendations for pharmacogenomics-based prescription: 2010 ESF-UB Conference on Pharmacogenetics and Pharmacogenomics

The present article summarizes the discussions of the 3rd European Science Foundation-University of Barcelona (ESF-UB) Conference in Biomedicine on Pharmacogenetics and Pharmacogenomics, which was held in June 2010 in Spain. It was focused on practical applications in routine medical practice. We provide practical recommendations for ten different clinical situations, that have either been approved or not approved by regulatory agencies. We propose some comments that might accompany the results of these tests, indicating the best drug and doses to be prescribed. The discussed examples include KRAS, cetuximab, panitumumab, EGFR-gefitinib, CYP2D6-tamoxifen, TPMT-azathioprine-6-mercaptopurine, VKORC1/CYP2C9-warfarin, CYP2C9-diclofenac, HLA-B*57:01-abacavir, HLA-B*57:01-flucloxacillin, SLCO1B1-statins and CYP3A5-tacrolimus. We hope that these practical recommendations will help physicians, biologists, scientists and other healthcare professionals to prescribe, perform and interpret these genetic tests.

KEYWORDS: adverse drug reaction, azathioprine, cetuximab, diclofenac, gefitinib, genetic testing, pharmacogenetics, statins, tacrolimus, tamoxifen, warfarin

The 3rd European Science Foundation-University of Barcelona (ESF-UB) Conference in Biomedicine on Pharmacogenetics and Pharmacogenomics was held in San Feliu de Guírdia, Spain, from 4-10 June 2010. It was focused on practical applications in routine medical practice (1). When planning this conference 2 years ago, we thought it would be interesting to synthesize some knowledge gained in the field of pharmacogenetics and pharmacogenomics in the last 50 years, in order to identify the current pharmacogenetic/pharmacogenomic tests that could be used in routine medical practice. Our aim was to determine, through daily discussions involving all participants, which pharmacogenetic information might be useful for patient therapy. In addition, we wanted to attempt to make some recommendations on which pharmacogenetic tests should be performed in routine medicine and decide what advice we might give to physicians regarding some of these pharmacogenetic/pharmacogenomic tests. The conference could not cover the whole field of pharmacogenetics/pharmacogenomics. Therefore, we limited the program to examples that we considered the most clinically relevant in the field of oncology, cardiovascular disease, adverse drug reactions (ADRs) and organ transplantation. This choice is naturally subjective, excluding large parts of pharmacogenetics/

pharmacogenomics such as neuropharmacology, pain, addiction and therapeutics. We present below our conclusions on pharmacogenetic information that might be useful in ten clinical situations: practical recommendations on which tests to be performed, and advice to physicians concerning these tests.

Oncology drugs

A full day was dedicated to oncology covering germline as well as tumor pharmacogenomics. Three major examples were discussed.

- Response to tyrosine kinase inhibitors owing to activating EGFR mutations in non-small-cell lung cancer

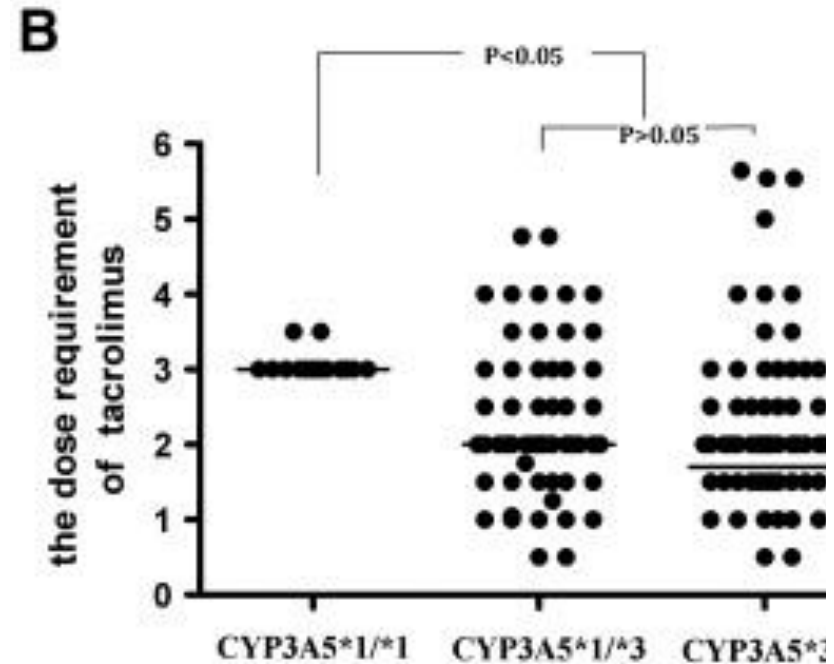
Miguel A. Molina from Universitat de Navarra (UNAV) presented the results of a national survey indicating the usefulness of tumor EGFR pharmacogenomics in order to define patients that will respond (owing to activating mutations) to EGFR receptor (EGFR) antagonists (tyrosine kinase inhibitors) (2). Additional recent publications have confirmed the usefulness of EGFR pharmacogenomics in non-small-cell lung cancer (NSCLC) (3,4). Tumor samples can be obtained from tumor biopsies, possibly followed by laser microdissection - or circulating blood tumor cells. Activating mutations are observed in 15% of

«Европейские» практические рекомендации (март 2011)

- Варфарин- CYP2C9
- Клопидогрел- CYP2C19
- Статины- SLCO1B1
- Такролимус- CYP3A5
- Гефетиниб / эрлотиниб- EGFR
- Цетуксимаб / панитумумаб- KRAS
- Тамоксифен- CYP2D6
- Абакавир, флуоксациллин- HLA-B*57:01
- Азатиоприн, 6-меркаптопурин -TPMT



-
- The chemical structure shows a complex macrolide molecule. It features a 14-membered ring lactone with several stereocenters. Key features include a hydroxyl group (OH) at the top, a methoxy group (OCH₃) on the left, and a cyclohexyl ring attached to the main chain. The structure is highly detailed, showing the stereochemistry of the various chiral centers.



Y. ShiY. Shi et al. GeneY. Shi et al. Gene.



Выведение

ЧЕРЕЗ ЖКТ

- 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.

ЧЕРЕЗ ПОЧКИ

- а)** гидрофильные молекулы,
- б)** полярные молекулы



Выведение

Путь выведения	Механизмы выведения	ЛС
С мочой	Клубочковая фильтрация, активная канальцевая секреция	Большинство ЛС в не связанной с белками форме
С желчью	Активный транспорт, пассивная диффузия, пиноцитоз	Дигитоксин, пенициллины, тетрациклины, стрептомицин, хинин, стрихнин
Через кишечник	Пассивная диффузия, желчная секреция без реабсорбции	Доксициклин, ионизированные органические кислоты
Со слюной	Пассивная диффузия, активный транспорт	Пенициллины, сульфаниламиды, салицилаты

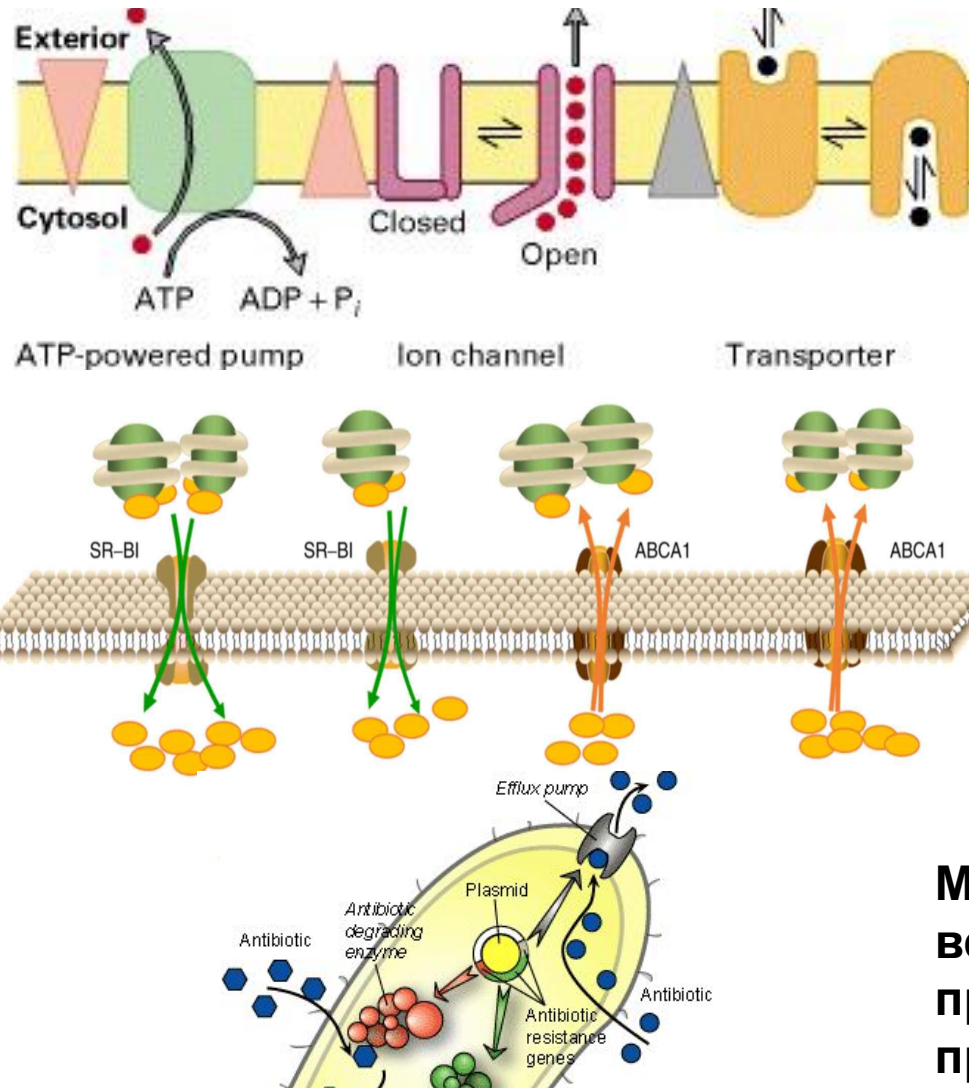


Выведение

Через легкие	Пассивная диффузия	Средства для ингаляционного наркоза, йодиды, камфора, этанол, эфирные масла
С потом	Пассивная диффузия	Некоторые сульфаниламиды, тиамин
С молоком	Пассивная диффузия, активный транспорт	Антикоагулянты, антибиотики, тиреостатики, литий, карбамазепин



Введение



Мембранные транспортные белки могут быть разделены на **4 типа**:

- 1) Ионные каналы
- 2) Транспортеры (в том числе и суперсемейство SLC, включающее 55 семейств генов, кодирующих не менее 362 белков)
- 3) Аквапорины
- 4) АТФ-зависимые насосы

Движение молекул и ионов может происходить **внутри** **клетки** (**инфлюкс**) или **из** **клетки** (**эффлюкс**)

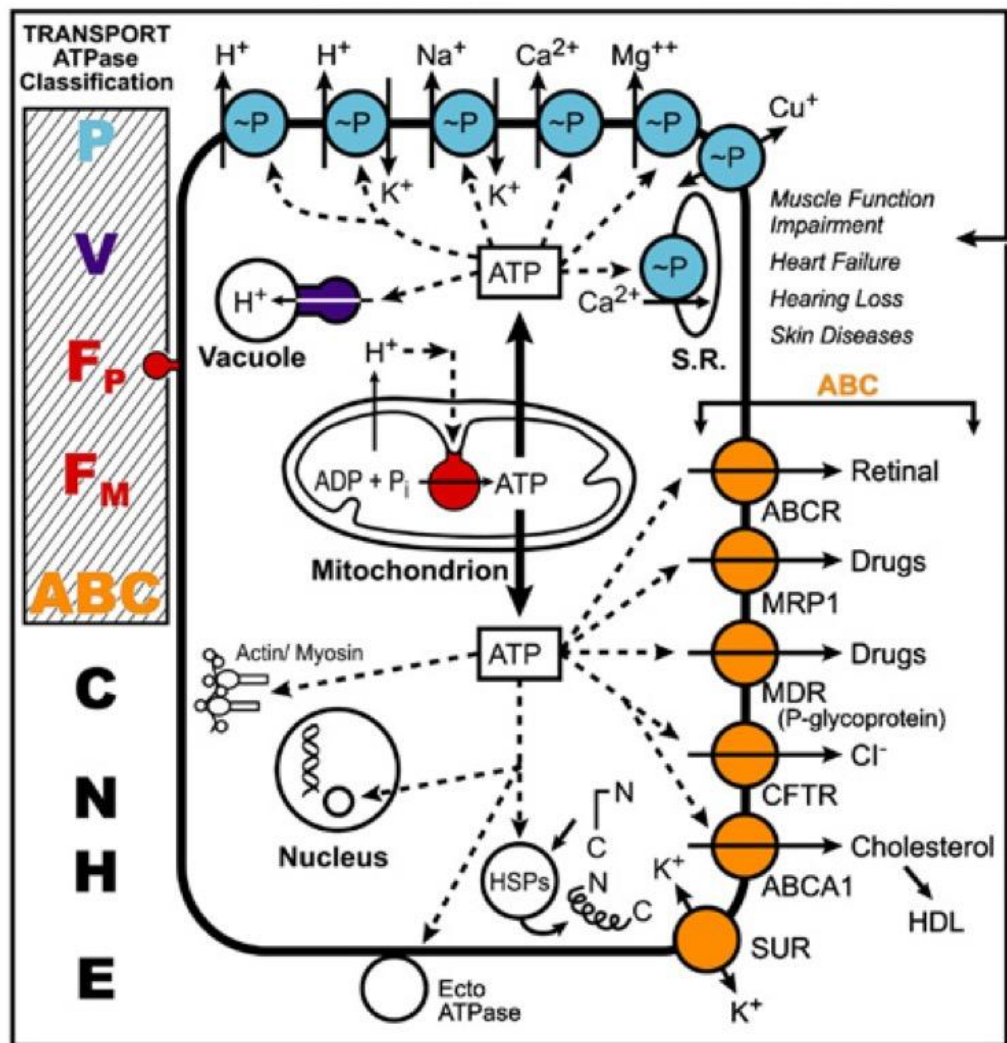
Мембранные транспортные белки весьма консервативны и присутствуют у большинства прокариот, а также практически у всех типов клеток эукариот



АТФ-зависимые насосы

АТФ-зависимые насосы – переносчики, использующие гидролиз АТФ для транспорта субстратов через мембрану.

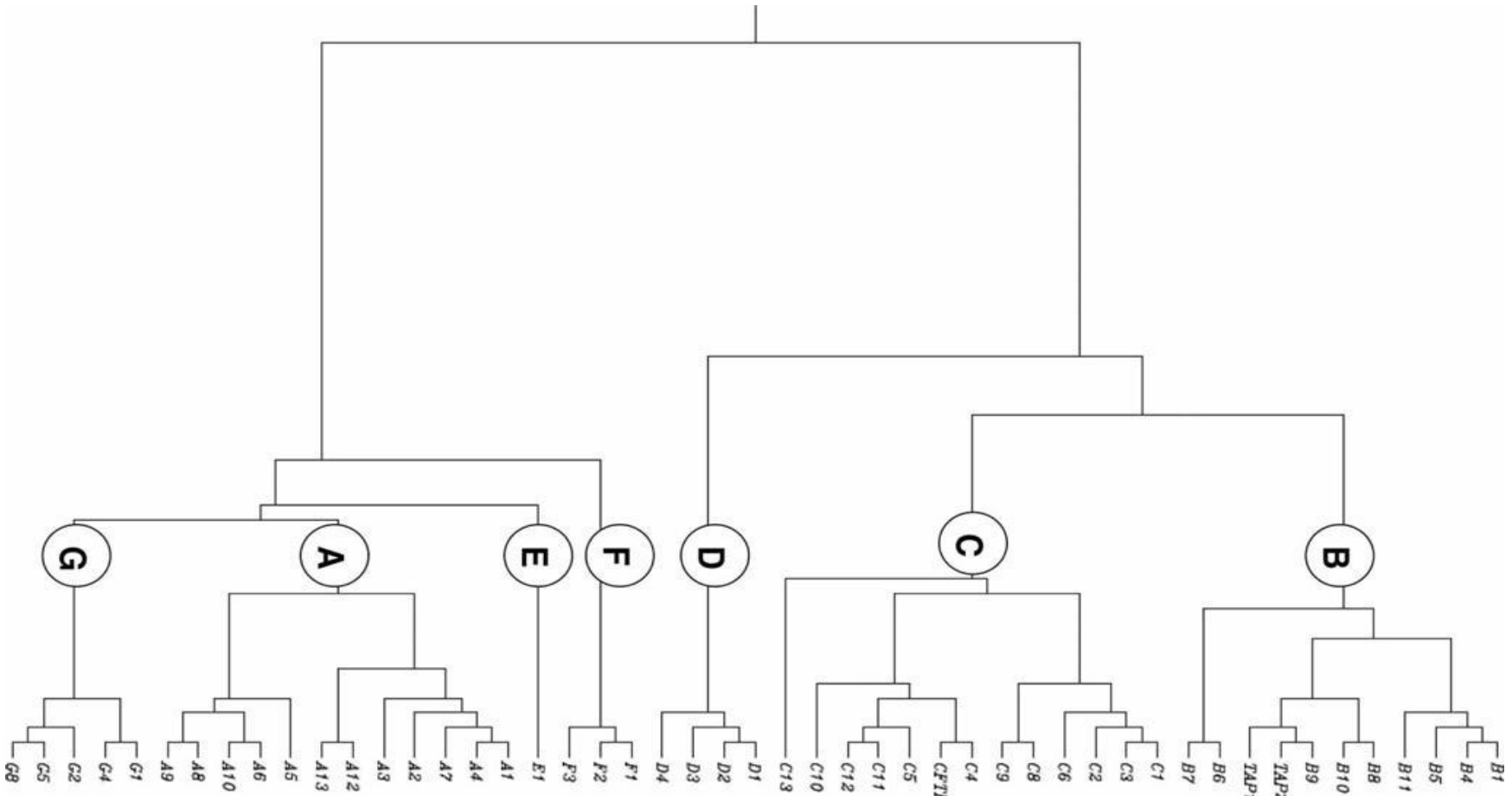
- **Р-тип** - транспорт H^+ , Na^+ , K^+ , Ca^{2+} , Cu^{2+} , Mg^{2+}
- **F-тип** – транспорт H^+
- **V-тип** – транспорт H^+
- **ABC-тип** – ионы и малые молекулы





Суперсемейство АТФ-связывающих кассетных транспортеров (АВС-транспортеров)

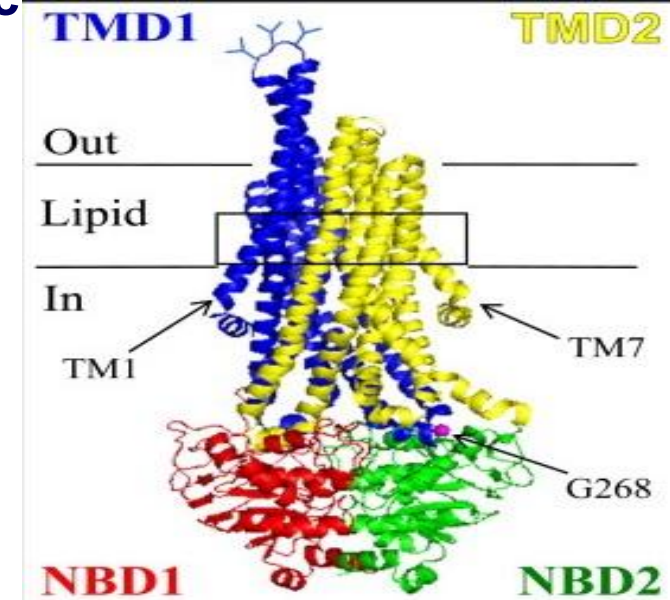
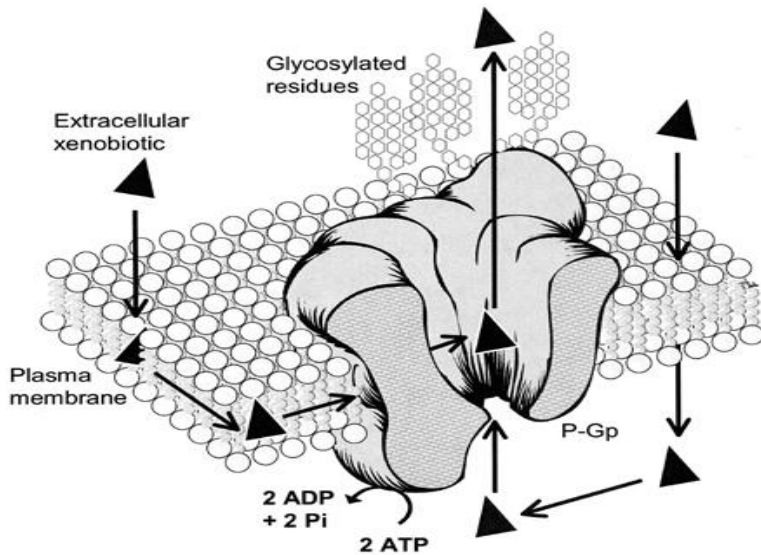
У человека АВС-транспортеры кодируются **49 генами**, объединенными в **семь подсемейств** (ABCA–ABCG) на основе сходства нуклеотидной последовательности.





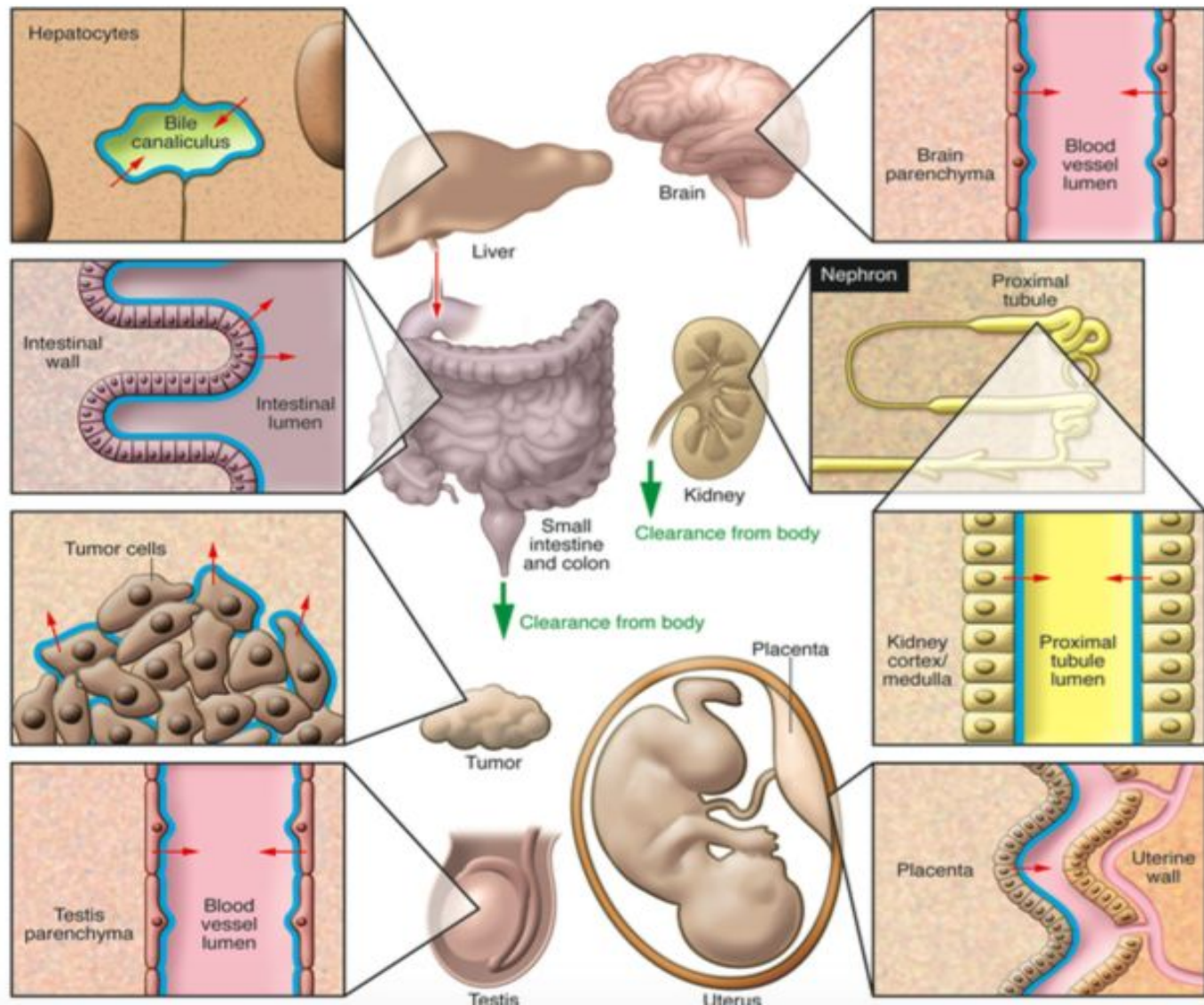
ABCB1-белок, гликопротеин-P

- **ABCB1-белок (Гликопротеин-P, MDR1) – эффлюксный белок-транспортер, подсемейства В.**
- Молекулярной массой **170 кДа**
- Состоит из 1280 аминокислотных остатков, сгруппированных в **2 ГОМОЛОГИЧНЫЕ ПОЛОВИНЫ.**
- Каждая половина представляет собой **большой трансмембранный гидрофобный домен (TMD)** и один консервативный **нуклеотидсвязывающий цитоплазматический домен (NBD)**, в котором находится АТФ-связывающий сайт
- Самый изученный ABC-транспортер





Локализация АВСВ1-белка/гликопротеина-Р





Функции ABCB1-белка

- **Резистентность** опухолей к химиотерапии
- **Транспорт** эндогенных веществ (стероидные, тиреоидные гормоны)
- Участие в **фармакокинетике** (всасывании, распределении, выведении) лекарственных веществ

Субстраты, индукторы, ингибиторы ABCB1-белка

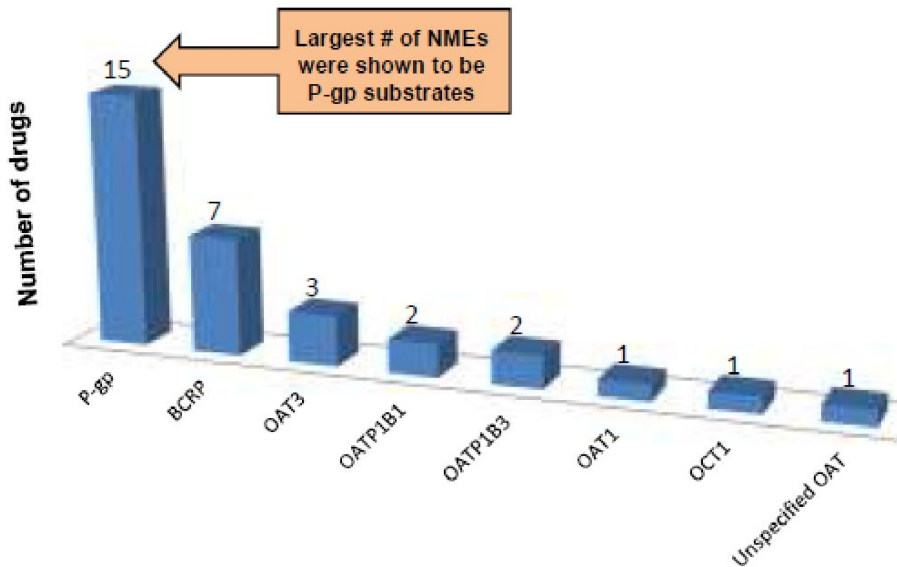
Субстраты	Алискирен , колхицин, дабигатрана этексилат , дигоксин , фексофенадин , ранолазин, сиролimus, ситаглиптин, талинолол, домперидон , лоперамид, эдоксабан, толваптан
Ингибиторы	Амиодарон, азитромицин, каптоприл, карведилол, кларитромицин, циклоспорин, дилтиазем, дронедазон, кетоконазол, ритонавир, хинидин, ранолазин, верапамил
Индукторы	Карбамазепин, фенитоин, рифампин, зверобой

REGULATORY TIMELINE

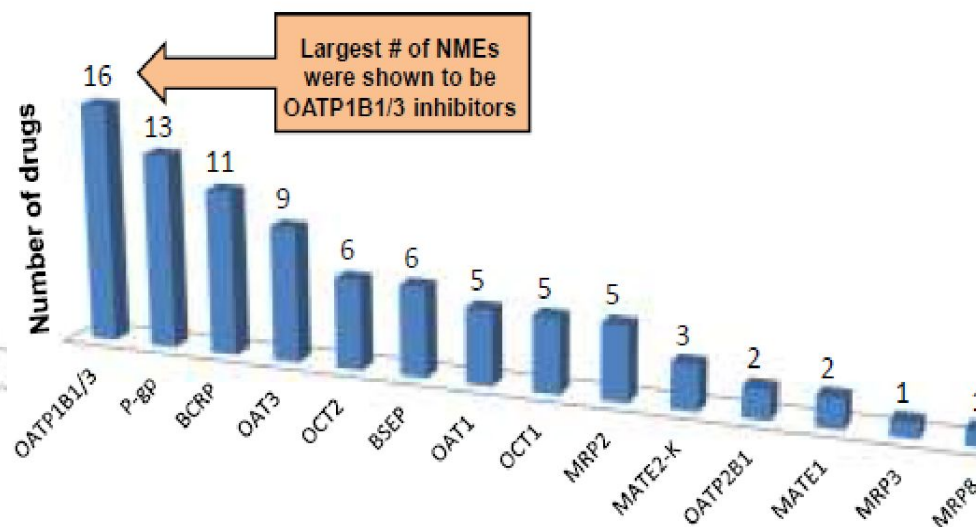
	Key Guidance Documents (Drug-Drug Interactions)	
1997	Drug Metabolism/Drug Interaction Studies in the Drug Development Process	First FDA guidances introducing in vitro-to-in vivo mechanistic approach to DDIs
1999	In Vivo Drug Metabolism/Drug Interaction Studies. Study Design, Data Analysis, and Recommendations for Dosing and Labeling.	
2004	Preliminary Concept Paper: Drug Interaction Studies-Study Design, Data Analysis and Implications for Dosing and Labeling.	
2006	Drug Interaction Studies: Study Design, Data Analysis, and Implications for Dosing and Labeling (Draft Guidance).	Classification of CYP substrates & inhibitors P-gp decision tree
	FDA Drug Development & Drug Interactions web site established.	
2012	Drug Interaction Studies — Study Design, Data Analysis, Implications for Dosing and Labeling Recommendations (Draft Guidance).	More transporters Multiple decision trees PBPK simulations
2013	EMA Guideline on the Investigation of Drug Interactions finalized.	
2014	PMDA Drug interaction Guideline for Drug Development and Labeling Recommendations.	
2016	EMA Guideline on the qualification and reporting of physiologically based pharmacokinetic (PBPK) modelling and simulation (July- Draft).	PBPK Guidelines from EMA and FDA
	FDA Draft Guidance: Physiologically Based Pharmacokinetic Analyses — Format and Content (Dec)	
2017	Revised FDA DDI guidance expected.	

Принадлежность новых лекарственных препаратов, зарегистрированных FDA в 2014 к субстратам и ингибиторам ферментов метаболизма и белкам-транспортерам (n=35)

NMEs as **Substrates** of Transporters:
In vitro positive studies (n = 16 NMEs, 46%)



NMEs as **Inhibitors** of Transporters:
in vitro positive studies (n = 18 NMEs, 51%)





Фармакокинетические параметры

Для подбора индивидуальных доз и режимов дозирования лекарственных средств определяют показатели фармакокинетики.

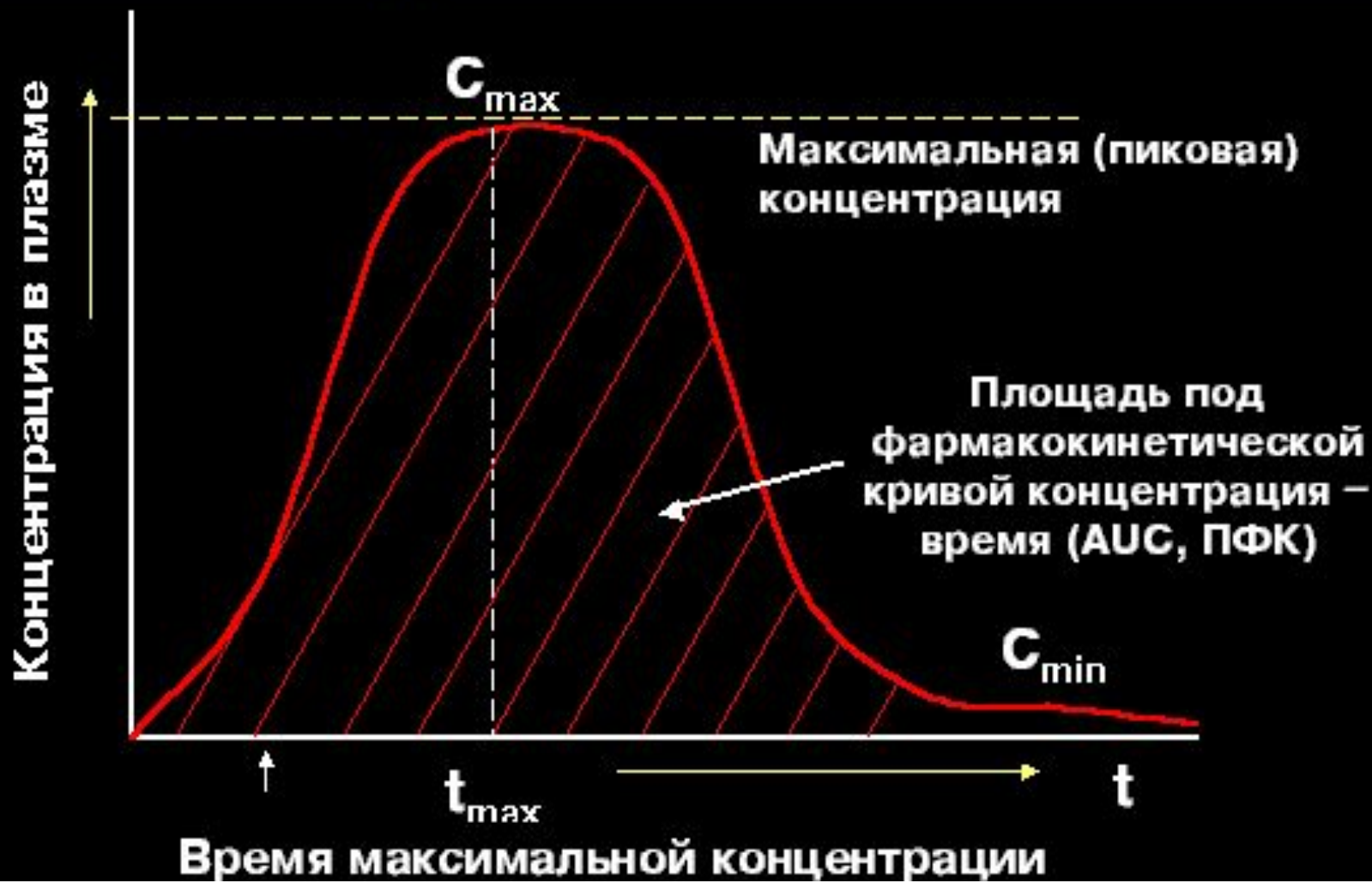
С этой целью у больного после однократного введения лекарственного вещества через разные интервалы времени определяют его содержание в крови.

На основании этих измерений строят фармакокинетический график, который используют для вычисления показателей фармакокинетики.



Фармакокинетические параметры (пероральный прием)

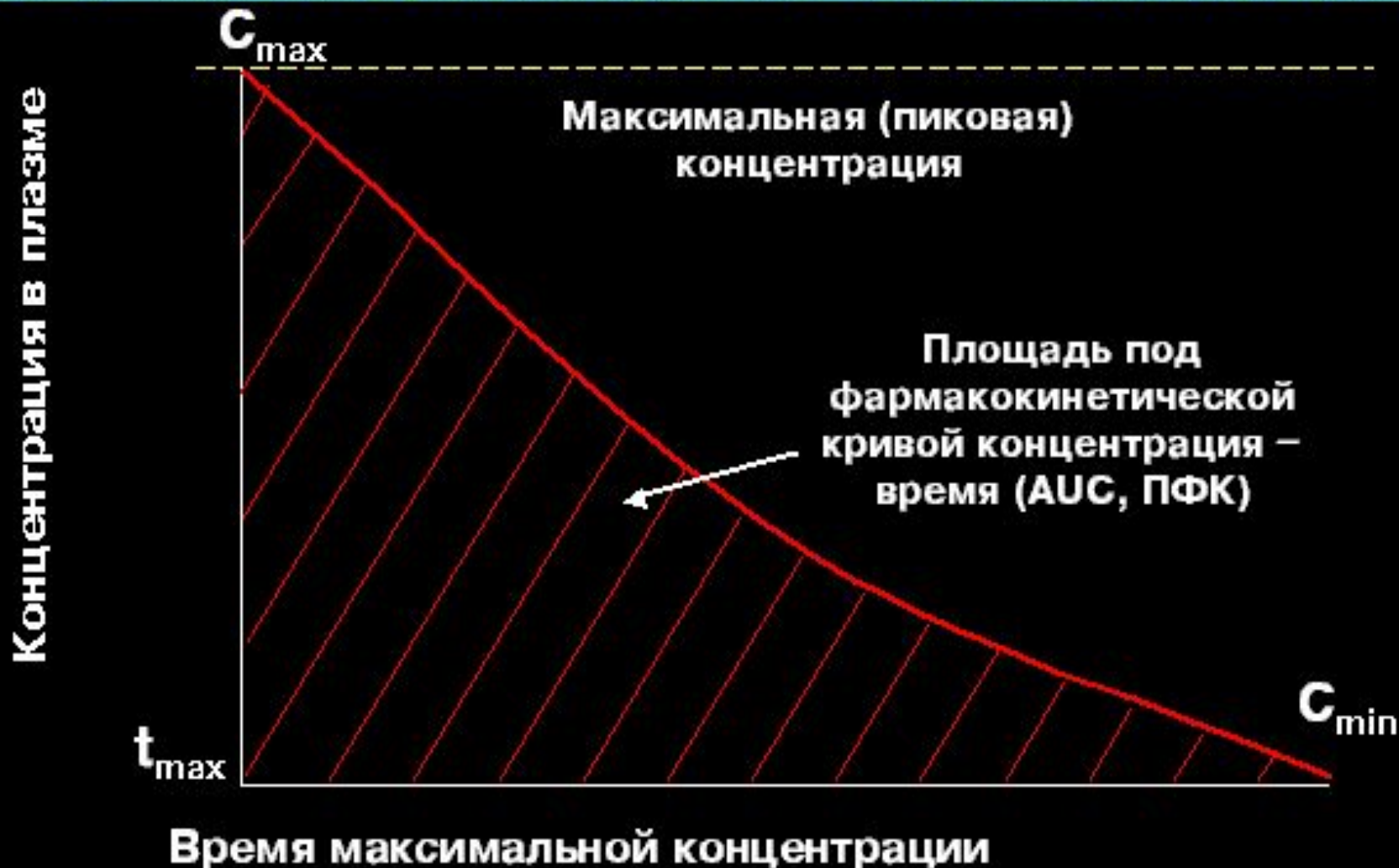
ИЗМЕНЕНИЕ КОНЦЕНТРАЦИИ В ПЛАЗМЕ ВО ВРЕМЕНИ ДЛЯ ГИПОТЕТИЧЕСКОГО ЛЕКАРСТВА





Фармакокинетические параметры (внутривенное введение)

ИЗМЕНЕНИЕ КОНЦЕНТРАЦИИ В ПЛАЗМЕ ВО ВРЕМЕНИ ДЛЯ ГИПОТЕТИЧЕСКОГО ЛЕКАРСТВА





Площадь под фармакокинетической кривой концентрация-время

- **Площадь под фармакокинетической кривой концентрация-время (Area under curve)** – показывает общее количество лекарственного вещества, попавшего в системный кровоток



Биодоступность

Биодоступность - часть дозы ЛС, выраженная в процентах, поступившая в системный кровоток после внесосудистого введения. Эта величина определяется как отношение величины AUC (площадь под фармакокинетической кривой) после внесосудистого введения к AUC после внутривенного введения в одинаковых дозах.

Биодоступность лекарственного средства выражают в процентах и при введении непосредственно в кровь принимают за 100 %.



Биодоступность

ПЛОЩАДЬ ПОД ФАРМАКОКИНЕТИЧЕСКОЙ КРИВОЙ

Концентрация

$$\text{Биодоступность} = \frac{\text{ПФК}_{\text{внутри}}}{\text{ПФК}_{\text{инъекция}}} \times 100\%$$



Введение препарата

Время

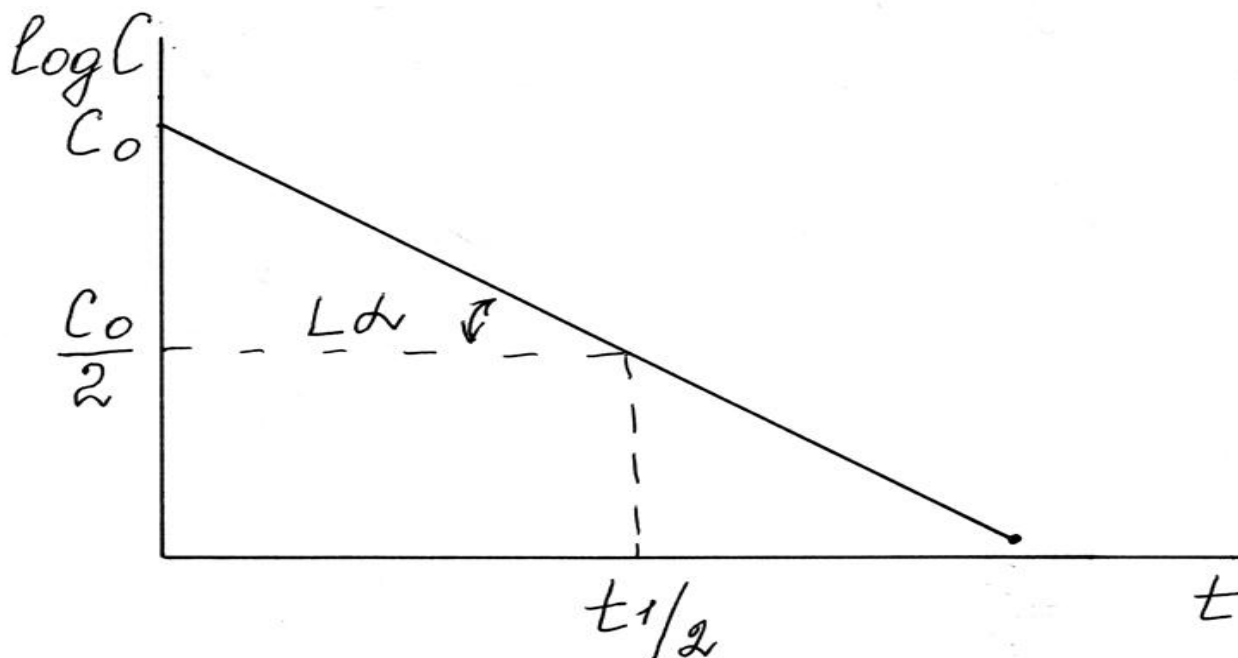


Константа скорости элиминации

$$K_{el} = \operatorname{tg} \alpha$$

Размерность : час⁻¹

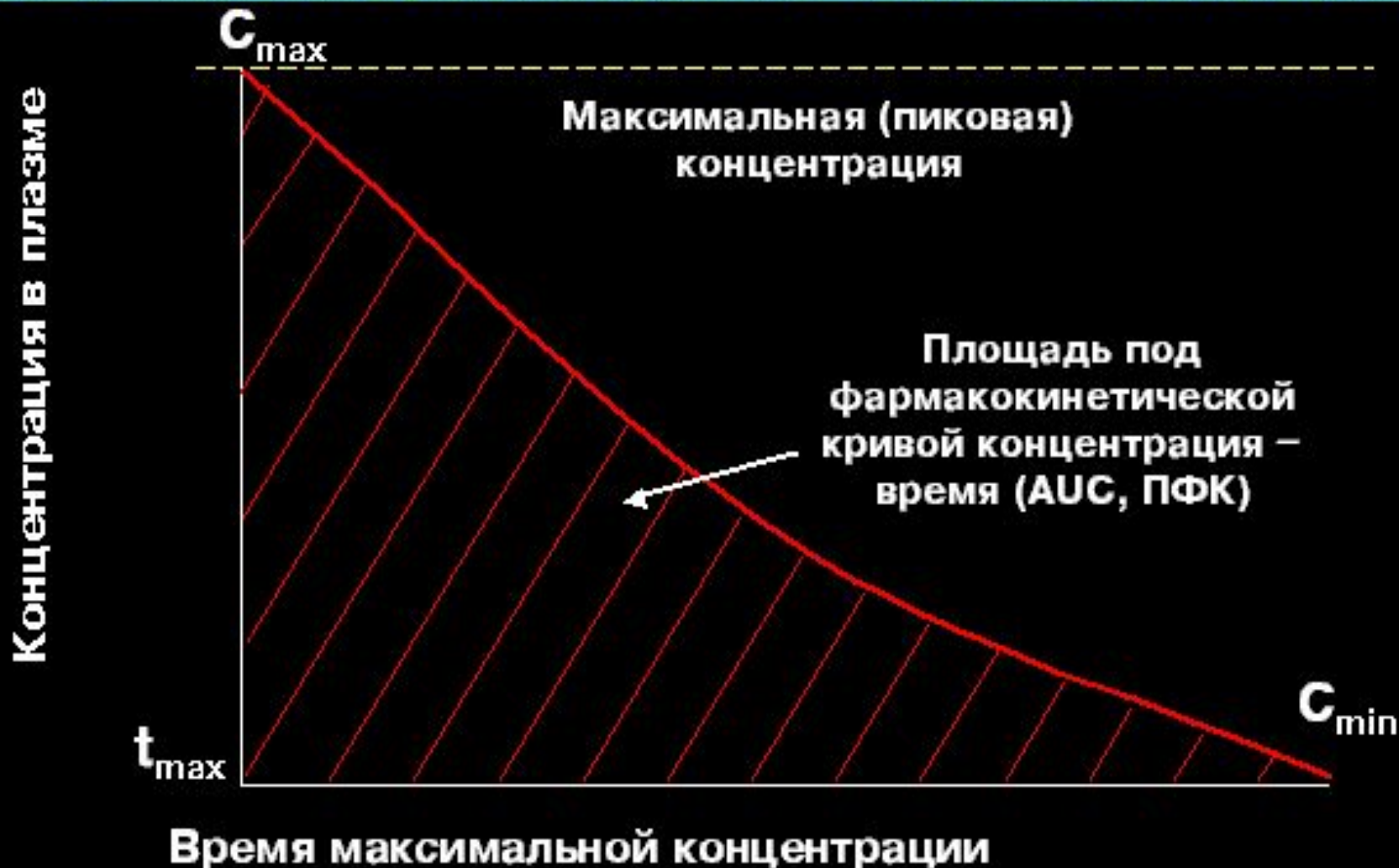
K_{el} отражает скорость элиминации (удаления) лекарственного вещества из организма путем выведения и биотрансформации.





Фармакокинетические параметры (внутривенное введение)

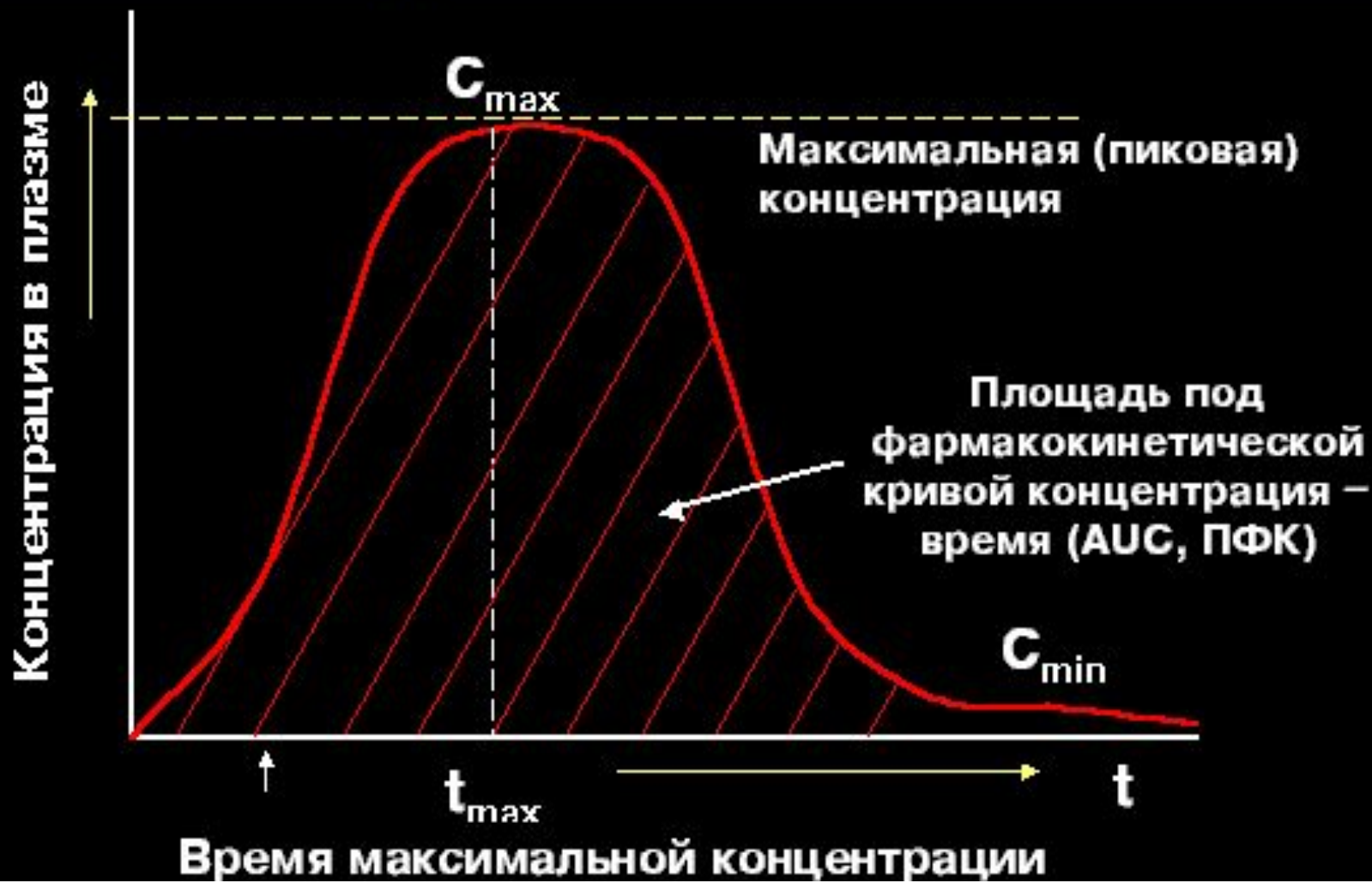
ИЗМЕНЕНИЕ КОНЦЕНТРАЦИИ В ПЛАЗМЕ ВО ВРЕМЕНИ ДЛЯ ГИПОТЕТИЧЕСКОГО ЛЕКАРСТВА





Фармакокинетические параметры (пероральный прием)

ИЗМЕНЕНИЕ КОНЦЕНТРАЦИИ В ПЛАЗМЕ ВО ВРЕМЕНИ ДЛЯ ГИПОТЕТИЧЕСКОГО ЛЕКАРСТВА





Начальная концентрация лекарственного вещества в крови

C_0

Размерность: мкг/л

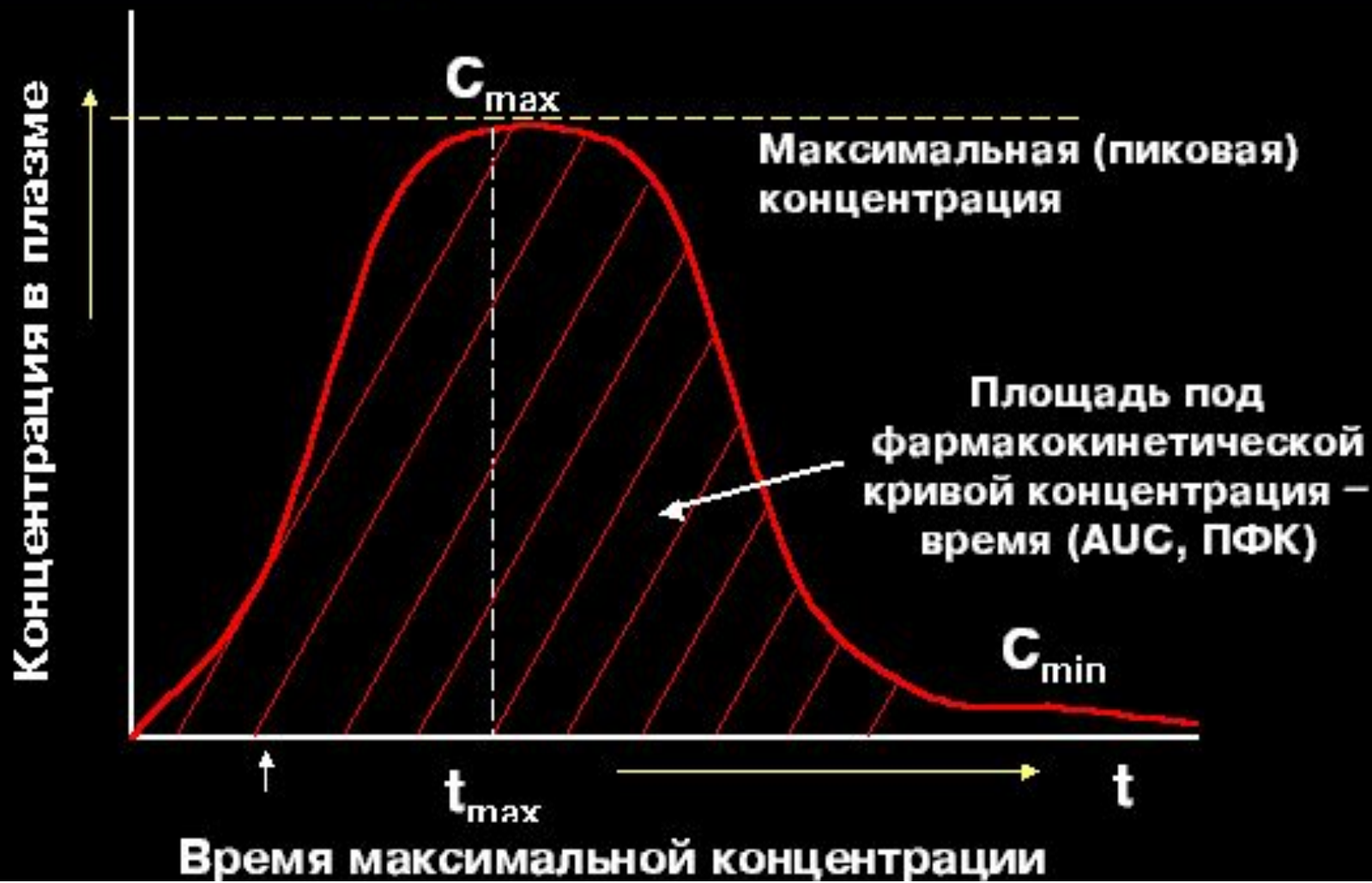
Это условный параметр, который равен той концентрации в крови, которая получилась бы при условии мгновенного и равномерного его распределения по органам и тканям сразу же после в/в введения.

C_0 – точка пересечения графика с вертикальной осью координат.



Фармакокинетические параметры (пероральный прием)

ИЗМЕНЕНИЕ КОНЦЕНТРАЦИИ В ПЛАЗМЕ ВО ВРЕМЕНИ ДЛЯ ГИПОТЕТИЧЕСКОГО ЛЕКАРСТВА





Период полувыведения

Период полувыведения – $T_{1/2}$ (период полуэлиминации, период полужизни) время, за которое плазменная концентрация вещества снижается в 2 раза.

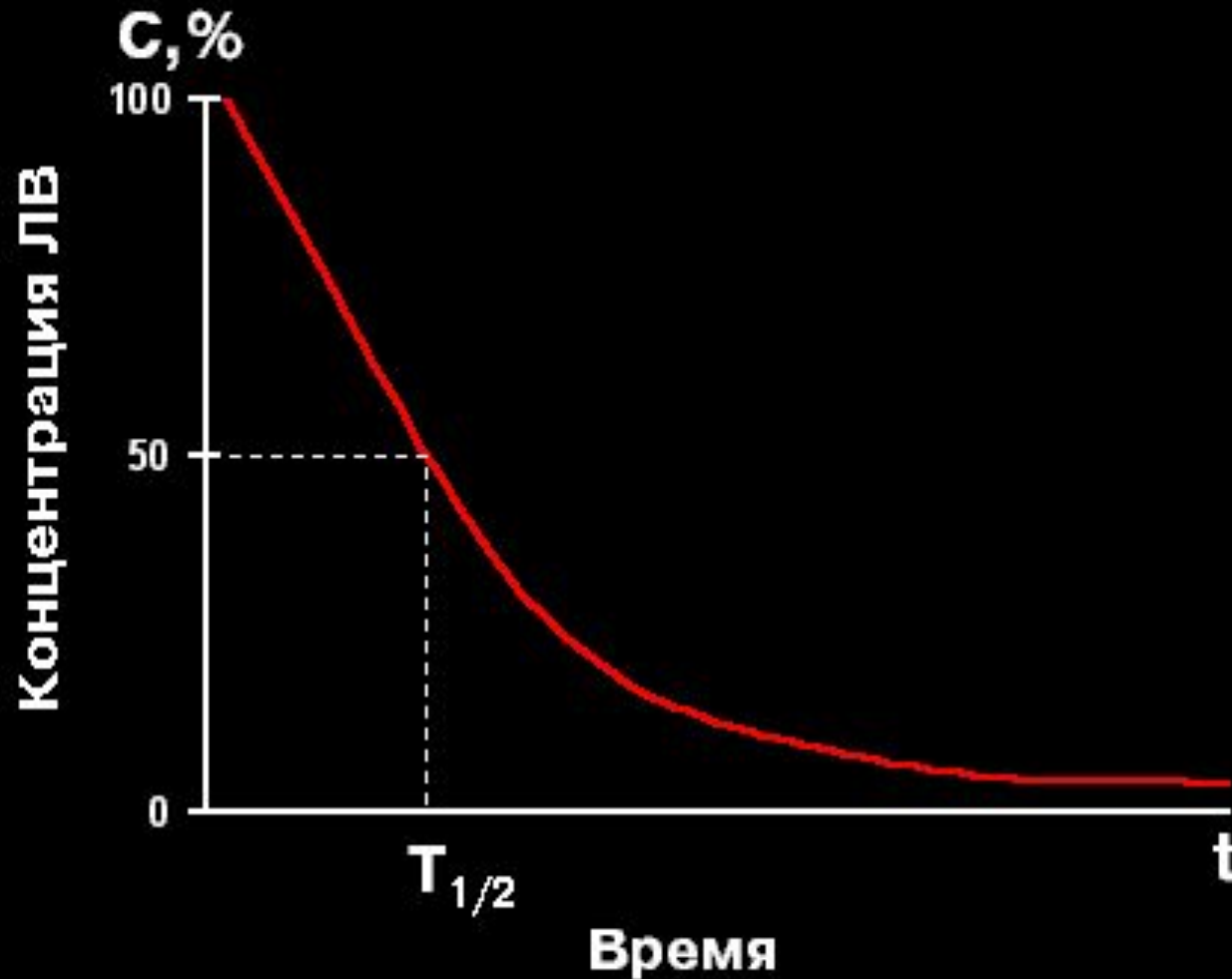
- *Период полувыведения – важнейший фармакокинетический параметр, позволяющий:*
- а) рассчитать время наступления равновесной концентрации (равно 4-5 периодам полуэлиминации)
- б) определить время полной элиминации препарата
- в) предсказать концентрацию ЛС в любой момент времени (для ЛС с кинетикой первого порядка).

$$t_{1/2} = \frac{\ln 2}{k_{el}} = \frac{\ln 2 \times V_d}{Cl}$$



Период полувыведения

ОПРЕДЕЛЕНИЕ ПЕРИОДА ПОЛУВЫВЕДЕНИЯ ($T_{1/2}$)





Кажущийся объем распределения

**Гипотетический объём жидкостей организма,
необходимый для равномерного распределения
всей введенной дозы препарата в концентрации,
равной его концентрации в плазме крови**

$$V_d = \frac{\text{доза лекарства, мг}}{\text{концентрация в плазме, мг/л}}$$



Кажущийся объем распределения

Vd = доза препарата/**C**_{плазма}

- Пациент – масса тела 70 кг
- Объем крови – 5,5 л
- Объем плазмы – 3 л
- Объем внеклеточной жидкости (без плазмы) – 12 л
- Объем всей жидкости организма – 42 л

Прием дигоксина: 0,5 мг

C_{плазма} – 0,7 нг/мл

Vd = 0,5 мг / 0,7 нг/мл = 700 л



Кажущийся объем распределения

- Показывает, насколько активно ЛС распределяется в органах и тканях.
- Высокий V_d - препарат активно проникает в органы и ткани.
- Высокий V_d - препарат быстро связывается с жировой тканью в результате в крови развивается очень низкая концентрация (при этом V_d достигает нескольких сот литров).



Кажущийся объем распределения

	литр
Варфарин	8
Аспирин	12
Гентамицин	18
Теофиллин	35
Парацетамол	66
Прокаинамид	133
Хинидин	189
Пентамидин	1500
Хлорохин	15000



Клиренс

- Клиренс характеризует скорость очищения организма от лекарственного вещества. Условно равен части объема распределения (V_d), которая очищается от вещества за единицу времени.

$$Cl = V_d \cdot KeI$$



Равновесная стационарная концентрация (C_{ss})

- Для достижения оптимального терапевтического эффекта ЛВ необходимо постоянно поддерживать его терапевтическую концентрацию в крови.
- Постоянно поддерживаемый уровень вещества в плазме крови обозначается как стационарная концентрация (C_{ss}).
- C_{ss} – концентрация ЛС, достигаемая при скорости введения равной скорости выведения.

$$Cl = \frac{\text{скор.}_{\text{элим}}}{[\text{конц}]} = \frac{\text{скор.}_{\text{введ}}}{C_{ss}};$$

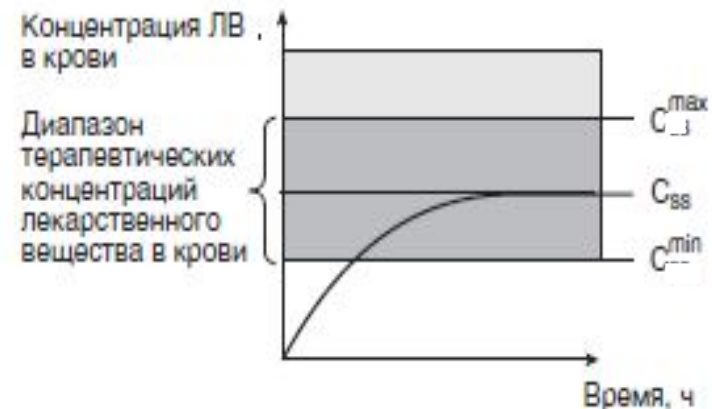
$$C_{ss} = \frac{\text{скор}_{\text{введ}}}{Cl} = \frac{D / \text{время}}{Cl} = \frac{D / \Delta T}{Cl}$$



Введение лекарств с постоянной скоростью

Особенность введения ЛС с постоянной скоростью - плавное изменение его концентрации в крови при введении при этом:

- 1) время достижения стационарной концентрации лекарства составляет $4-5t_{1/2}$ и не зависит от скорости инфузии (величины вводимой дозы);
- 2) при увеличении скорости инфузии (вводимой дозы) величина C_{ss} также увеличивается в пропорциональное число раз;
- 3) элиминация лекарства из организма после прекращения инфузии занимает $4-5+1/2$





Прерывистое введение лекарств

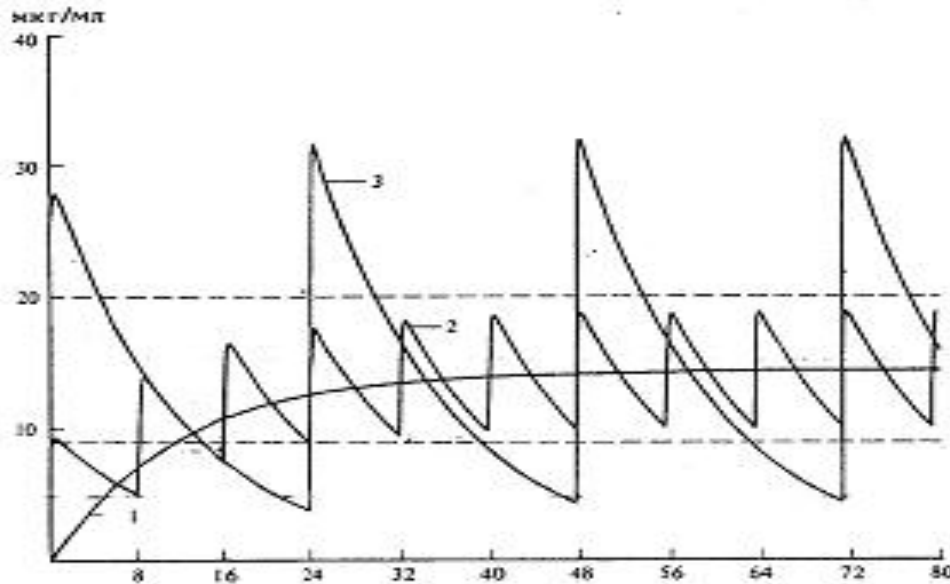


Рис. 2. Стационарные концентрации

Управление колебаниями C_{ss} :

1. *Изменить дозу ЛС:* при увеличении дозы ЛС диапазон колебаний его C_{ss} пропорционально увеличивается
2. *Изменить интервал введения ЛС:* при увеличении интервала введения ЛС диапазон колебаний его C_{ss} пропорционально уменьшается
3. *Одновременно изменить дозу и интервал введения*



Прерывистое введение лекарств

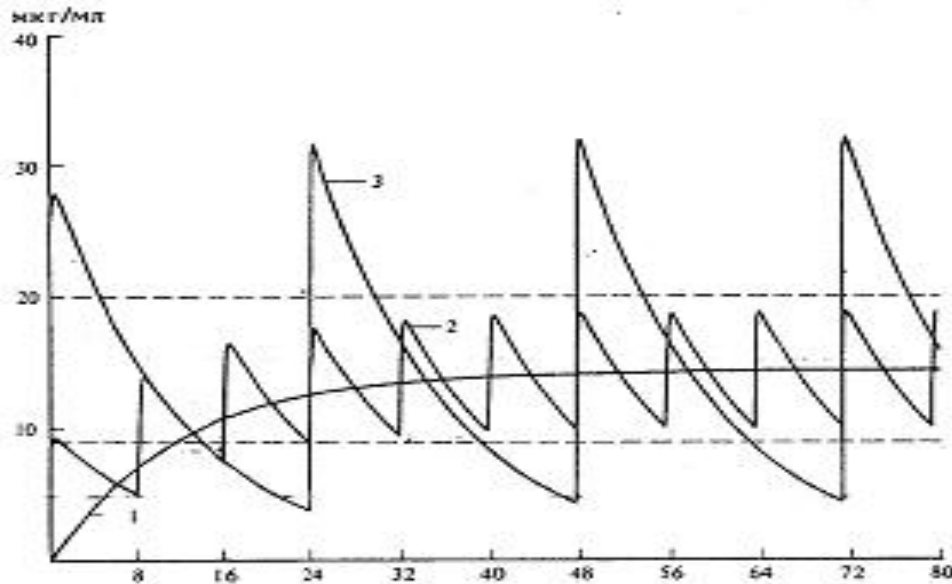


Рис. 2. Стационарные концентрации

Управление колебаниями C_{ss} :

1. *Изменить дозу ЛС:* при увеличении дозы ЛС диапазон колебаний его C_{ss} пропорционально увеличивается
2. *Изменить интервал введения ЛС:* при увеличении интервала введения ЛС диапазон колебаний его C_{ss} пропорционально уменьшается
3. *Одновременно изменить дозу и интервал введения*



Вводная (загрузочная) доза

- **Вводная (загрузочная) доза** – доза, вводимая за один прием и заполняющая весь объем распределения в действующей терапевтической концентрации.

- $ВД = (C_{ss} * V_d) / F ;$

где C_{ss} – равновесная стационарная концентрация,
 V_d – кажущийся объем распределения,
 F – биодоступность.

Терапевтический смысл

- Вводная доза быстро обеспечивает действующую терапевтическую концентрацию ЛС в крови, что позволяет, например, быстро купировать приступ БА, аритмии и т.д.



Поддерживающая доза

- доза ЛС, вводимая систематически, которая заполняет объем клиренса, т.е. тот фрагмент объема распределения (V_d), который очищается от ЛС за интервал времени ΔT :
- $ПД = (C_{ss} * Cl * \Delta T) / F$.

Терапевтический смысл

- Поддерживающая доза компенсирует потери с клиренсом за интервал между введениями препарата.



Практическое значение

- У взрослого человека средней массы скорость метаболизма этанола составляет 10 г/час
 - 45 мл виски содержит 14 г этанола
- Если пить каждый час 45 мл виски, то в организме будет
 - накапливаться этанол со скоростью 4 г/час и разовьется кома через 48 час
- Однако можно пить каждый час 30 мл
 - (9 г этанола) виски без опасений



Биоэквивалентность

- Согласно ФЗ от 22.12.2014 № 429-ФЗ (ред. от 13.07.2015) «О внесении изменений в ФЗ «Об обращении лекарственных средств» понятие **«оригинальное лекарственное средство»** заменяется на **«референтный лекарственный препарат»**
- **«Референтный лекарственный препарат»** - лекарственный препарат, впервые зарегистрированный в Российской Федерации, качество, эффективность и безопасность которого доказаны на основании результатов доклинических и клинических исследований лекарственных средств, проведенных в соответствии с требованиями «частей 6, 7 статьи 18» настоящего ФЗ в отношении лекарственных препаратов для медицинского применения либо в соответствии с требованиями «статьи 12» настоящего ФЗ в отношении лекарственных средств для ветеринарного применения.
- Референтный лекарственный препарат используется для оценки биоэквивалентности или терапевтической эквивалентности, качества, эффективности и безопасности воспроизведенного или биоаналогового (биоподобного) лекарственного препарата (в редакции ФЗ от 22.12.2014 № 429-ФЗ)



Терминология

- **Воспроизведенный лекарственный препарат** – это лекарственный препарат, который имеет такой же качественный и количественный состав действующих веществ (фармацевтическая эквивалентность), выпускаемый в той же лекарственной форме, что и референтный лекарственный препарат, биоэквивалентность (фармакокинетическая эквивалентность) или терапевтическая эквивалентность которого референтному лекарственному препарату подтверждена соответствующими исследованиями.



Актуальность

- По данным статистики доля **дженериков** в РФ составляет **77%** и лишь **23%** приходятся на **оригинальные лекарственные средства**.
- В тоже время, в **США** доля дженериков составляет всего **12%**, в **Японии** – **30%**, а в **Германии** – **35%**.



Виды эквивалентности

- **Фармацевтическая**
- **Фармакокинетическая
(биоэквивалентность)**
- **Терапевтическая**



Фармацевтическая эквивалентность

- **Лекарственные препараты считаются фармацевтическими эквивалентами, если они не отличаются по составу активных ингредиентов, имеют одинаковые лекарственную форму и способ введения.**
- **Однако фармацевтический эквивалент может отличаться от референта по составу вспомогательных веществ.**



Фармакокинетическая эквивалентность (биоэквивалентность)

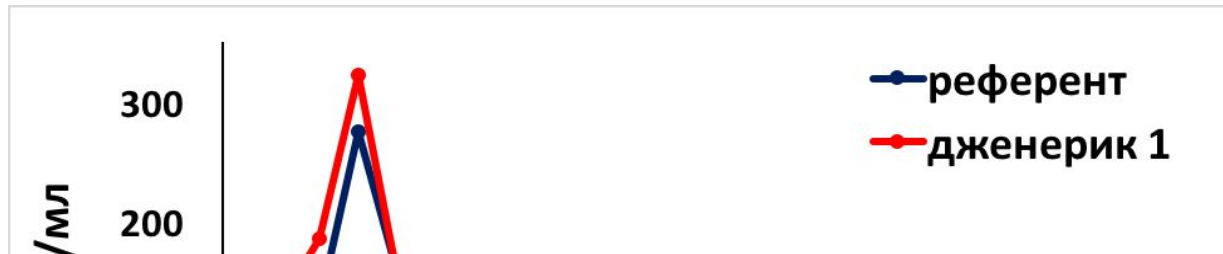
клиническое исследование, заключающееся в сравнении скорости и степени всасывания дженерика и референтного препарата при их введении в одинаковых лекарственных форме и дозировках.

Оцениваемые параметры

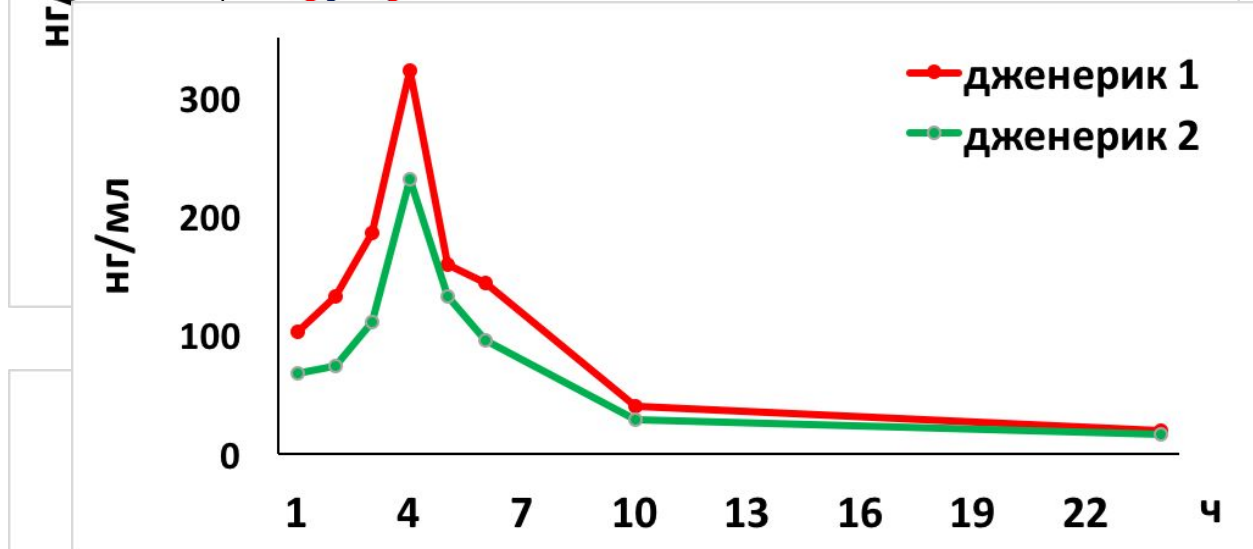
- площадь под фармакокинетической кривой – AUC (area under curve);**
- максимальная концентрация вещества в плазме крови – C_{max} ;**
- время достижения максимальной концентрации от приема препарата – T_{max} .**



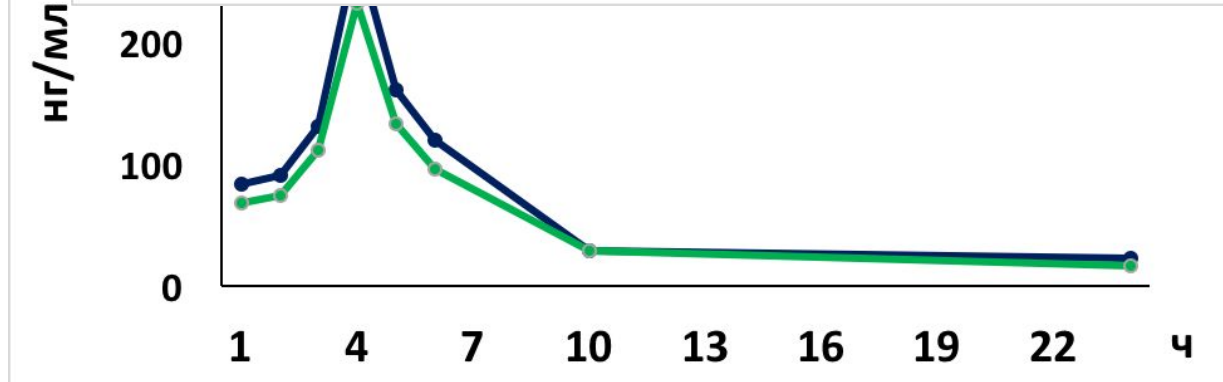
Фармакокинетическая эквивалентность (биоэквивалентность)



Эквивалентны



Не
эквивалент



Эквивалентны

**Дженерики могут и не быть
биоэквивалентны между собой**



Недостатки исследований по биоэквивалентности

- Исследование биоэквивалентности выполняется на здоровых добровольцах, а не на пациентах.
- Фармакокинетика больных и здоровых людей может отличаться
- При изучении биоэквивалентности препараты вводят однократно, а при их курсовом применении параметры фармакокинетики могут существенно изменяться
- Не всегда есть возможность детектировать метаболиты лекарственных препаратов, которые могут обладать собственной фармакологической активностью

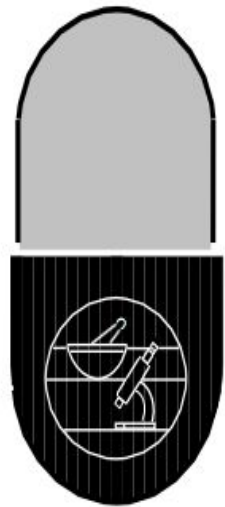


Терапевтическая эквивалентность

- **клинические исследования, проведение которого осуществляется для выявления одинаковых свойств лекарственных препаратов, показателей безопасности и эффективности (то есть клиническое исследование III фазы)**



Orange book



APPROVED DRUG PRODUCTS

WITH

THERAPEUTIC
EQUIVALENCE
EVALUATIONS

37th EDITION

THE PRODUCTS IN THIS LIST HAVE BEEN APPROVED UNDER
SECTION 505 OF THE FEDERAL FOOD, DRUG, AND COSMETIC ACT.

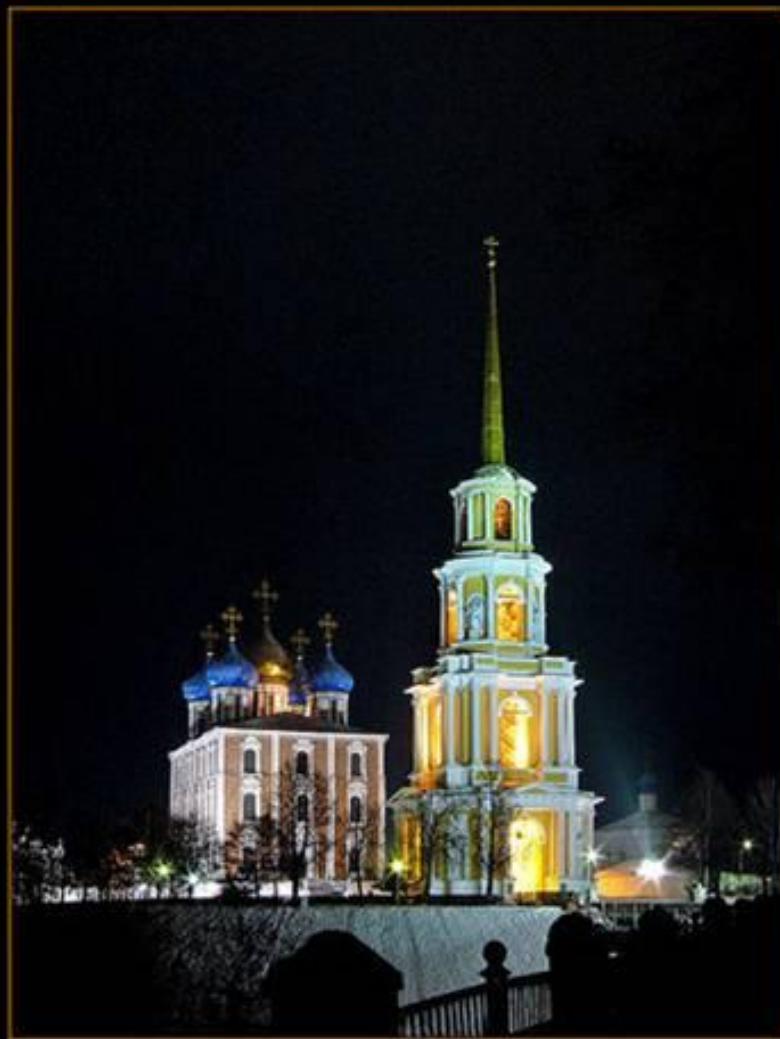
U.S. DEPARTMENT OF HEALTH AND HUMAN SERVICES
FOOD AND DRUG ADMINISTRATION
OFFICE OF MEDICAL PRODUCTS AND TOBACCO
CENTER FOR DRUG EVALUATION AND RESEARCH
OFFICE OF GENERIC DRUGS
OFFICE OF GENERIC DRUG POLICY

2017

A Drug products that FDA considers to be therapeutically equivalent to other pharmaceutically equivalent products, i.e., drug products for which:

B Drug products that FDA at this time, considers not to be therapeutically equivalent to other pharmaceutically equivalent products, i.e.,

Спасибо
за внимание!!!



Доцент, к.м.н. Щулькин А.В.
E-mail: alekseyshulkin@rambler.ru