

# ФАРМАКОКИНЕТИКА



Saratov State Medical University  
named after V. I. Razumovsky

# «ЧТО ОРГАНИЗМ ДЕЛАЕТ С ЛЕКАРСТВОМ»

Понимание принципов фармакокинетики, в сочетании с информацией о конкретном лекарстве и пациенте, позволяет обеспечить рациональное использование препарата

(верный выбор препарата, его путь введения, дозу и интервал между приемами)

# ФАРМАКОКИНЕТИКА

- Абсорбция;
- Дистрибьюция;
- Метаболизм;
- Выведение.

# ФАРМАКОКИНЕТИКА

Существует 3 клинические ситуации дозирования лекарственного вещества:

- Внутривенное введение с постоянной скоростью;
- Одномоментное введение препарата;
- Повторяющееся введение препарата.

# ФАРМАКОКИНЕТИКА

Простая фармакологическая модель рассматривает организм, как хорошо перемешанный единый контейнер, в котором, введенное лекарственное средство мгновенно распространяется, и из которого оно тут же выводится.

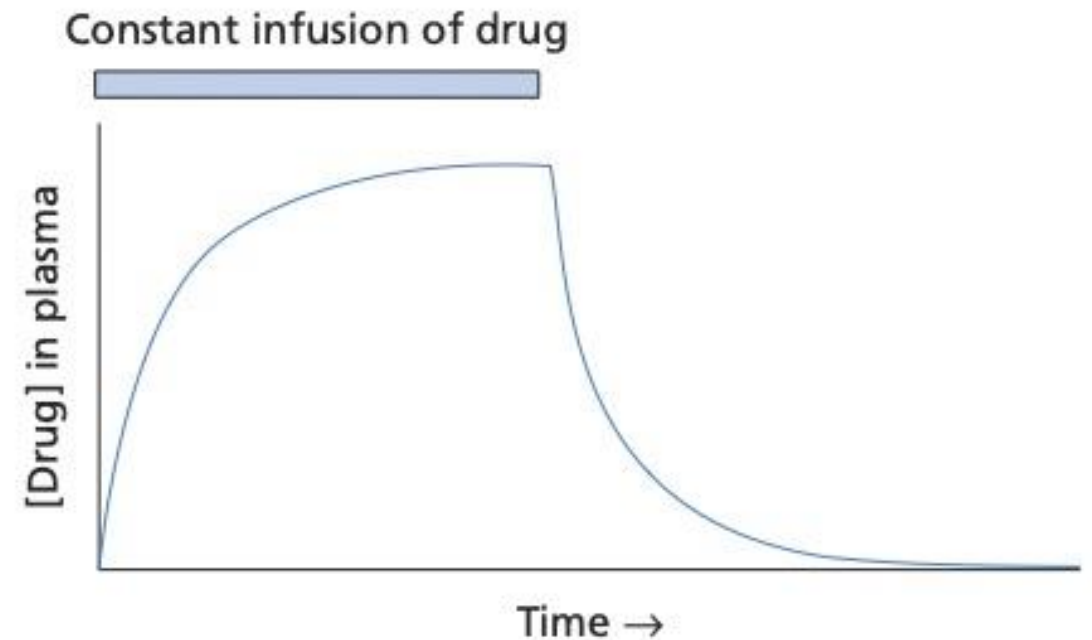
Многие лекарственные средства выводятся со скоростью, пропорциональной их концентрации – элиминация «первого порядка»

# ФАРМАКОКИНЕТИКА

Однокомпонентная модель с элиминацией первого порядка часто и довольно хорошо приближается к клинической ситуации, после того как произошла абсорбция и дистрибуция лекарственного средства.

# Внутривенное введение с постоянной скоростью

- Концентрация вещества на плато является стационарной концентрацией ( $C_{ss}$ );
- В равновесном состоянии скорость поступления препарата в организм равна скорости выведения.



# Внутривенное введение с постоянной скоростью

- Стационарная концентрация препарата зависит от скорости инфузии и его «клиренса».
- Клиренс – это объем жидкости (обычно плазмы), из которой лекарственное средство полностью удаляется в единицу времени.

# Внутривенное введение с постоянной скоростью

В устойчивом состоянии –

СКОРОСТЬ ВВЕДЕНИЯ =  
СКОРОСТИ ЭЛИМИНАЦИИ

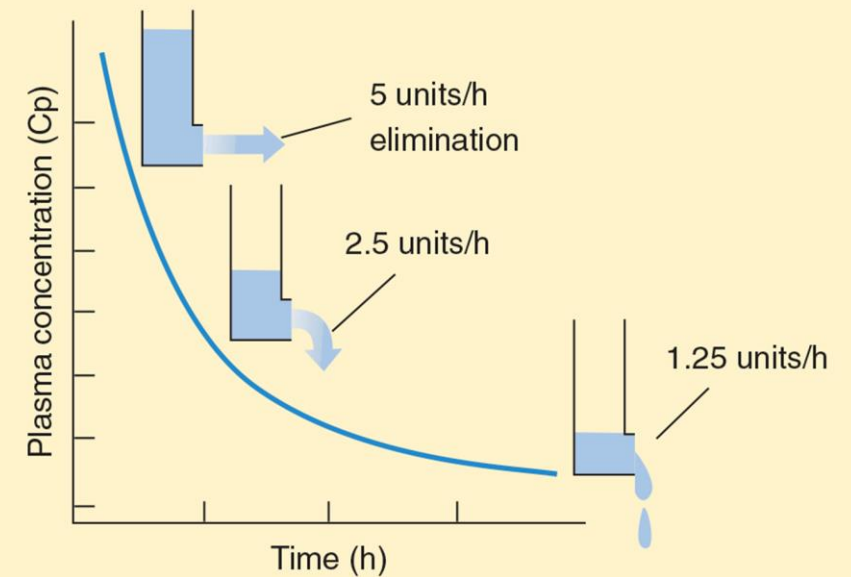
СКОРОСТЬ ЭЛИМИНАЦИИ =  $C_{ss} \times Cl$



$Cl = \text{СКОРОСТЬ ВВЕДЕНИЯ} / C_{ss}$

$$\text{Clearance (CL)} = \frac{\text{Rate of elimination}}{\text{Plasma concentration (Cp)}}$$

Rate of elimination =  $CL \times C_p$



# Внутривенное введение с постоянной скоростью

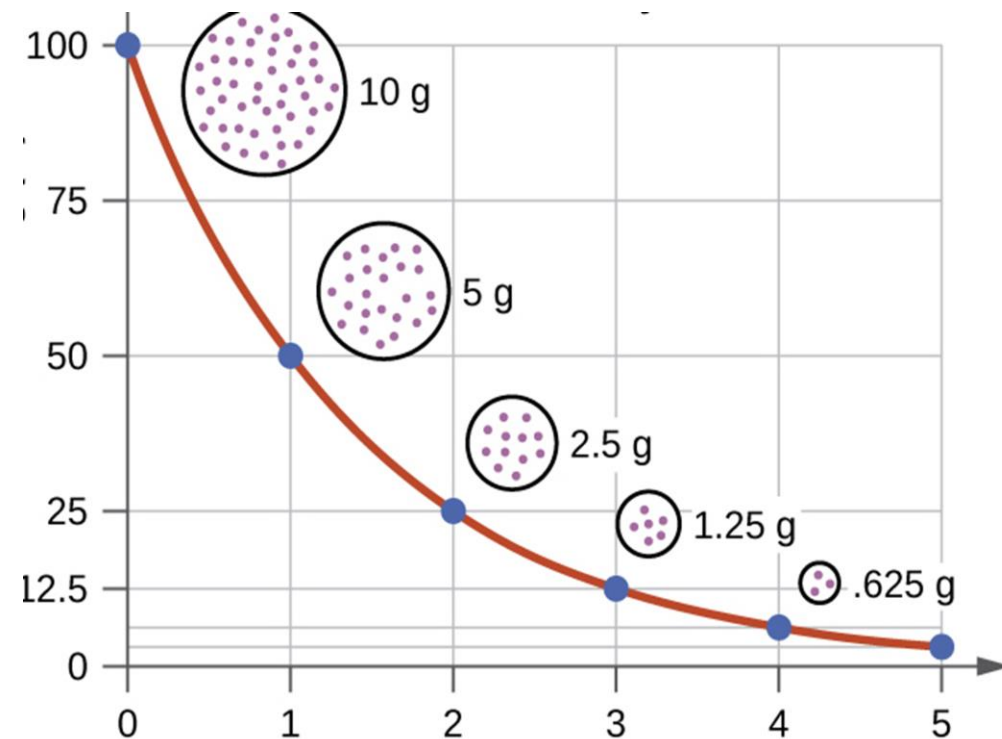
Для терапии лекарственными средствами, знание клиренса у конкретного пациента позволяет врачу скорректировать поддерживающую дозу для достижения желаемой равновесной концентрации

$$\text{ТРЕБУЕМАЯ СКОРОСТЬ ВВЕДЕНИЯ ПРЕПАРАТА} = C_{ss} \times CL$$

# Внутривенное введение с постоянной скоростью

Время, необходимое для снижения концентрации вещества в плазме крови вдвое – период полувыведения ( $T_{1/2}$ ).

Однокомпонентная модель с элиминацией первого порядка демонстрирует показательное снижение концентрации вещества в плазме крови при прекращении инфузии.



# Внутривенное введение с постоянной скоростью

Период полувыведения не является прямым показателем выведения препарата.

Различия в периоде полувыведения могут быть вызваны:

- Эффективностью общей элиминации (клиренс почечный, печеночный);
- Кажущимся объемом распределения ( $V_d$ ).

# Одномоментное введение препарата

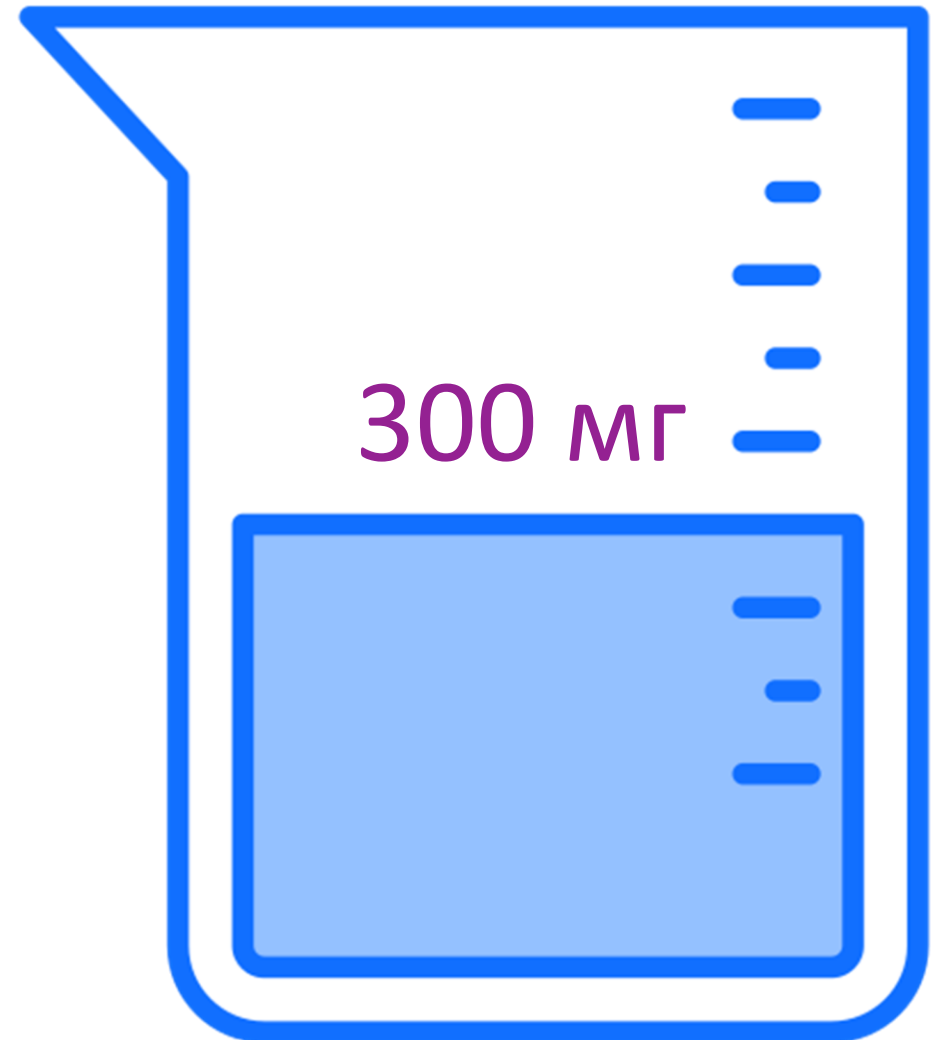
- Кажущийся объем распределения ( $V_d$ ) определяет отношения между массой введенной дозы ЛС и полученной концентрацией данного вещества в плазме крови.
- Объем распределения связывает количество вещества в организме с его концентрацией в плазме крови.
- **КОЛИЧЕСТВО ВЕЩЕСТВА В ОРГАНИЗМЕ =  $C_p \times V_d$**

# Одновременное введение препарата

По определению,

Концентрация (С) = массе (m), деленной на объем (v):

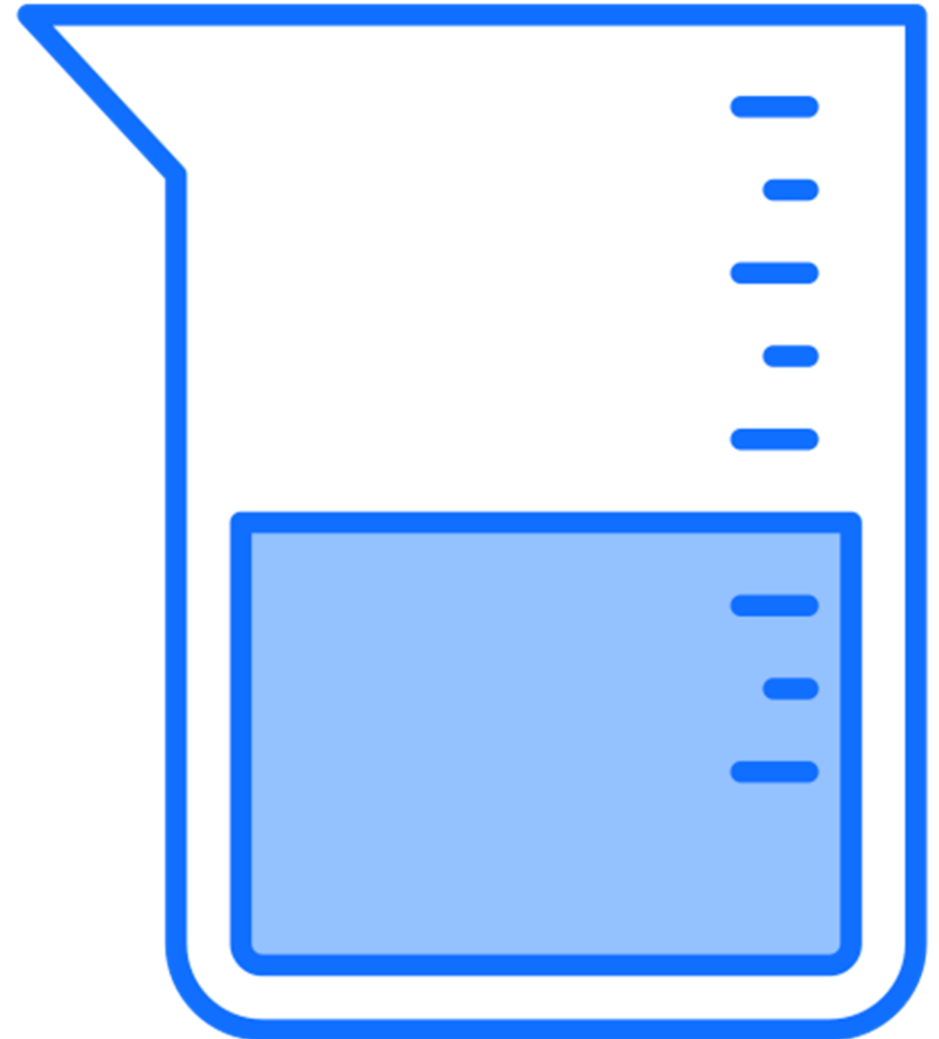
$$C = m/v$$



# Одномоментное введение препарата

Для примера, если  
концентрация 0,1 мг/л,  
возможно рассчитать, что  
 $V = 3000$  мл.

$$(v = m/c = 300 \text{ mg}/0.1 \text{ mg/mL}).$$



# Одномоментное введение препарата

Если 90% вещества адсорбируется на поверхности, следовательно концентрация этого вещества в растворе будет 0,01 мг/мл и объем, соответственно, будет завышен. В данном примере 30 000 мл.

$$(v = m/c = 300 \text{ mg}/0.01 \text{ mg/mL})$$

Основываясь на массе растворенного вещества и измененной концентрации, мы можем сказать, что вещество «как, если бы» было растворено в 30 л воды, тогда как реальный объем воды в стакане составляет всего 3 л.

# Одномоментное введение препарата

Рассмотрим параллельную ситуацию, в которой известное количество ЛС (300 мг), вводится человеку. Предположим, что распределение в организме происходит мгновенно, прежде чем лекарство будет выведено из организма, взят образец крови и измерена концентрация ЛС в плазме крови (0,1 мг/мл).

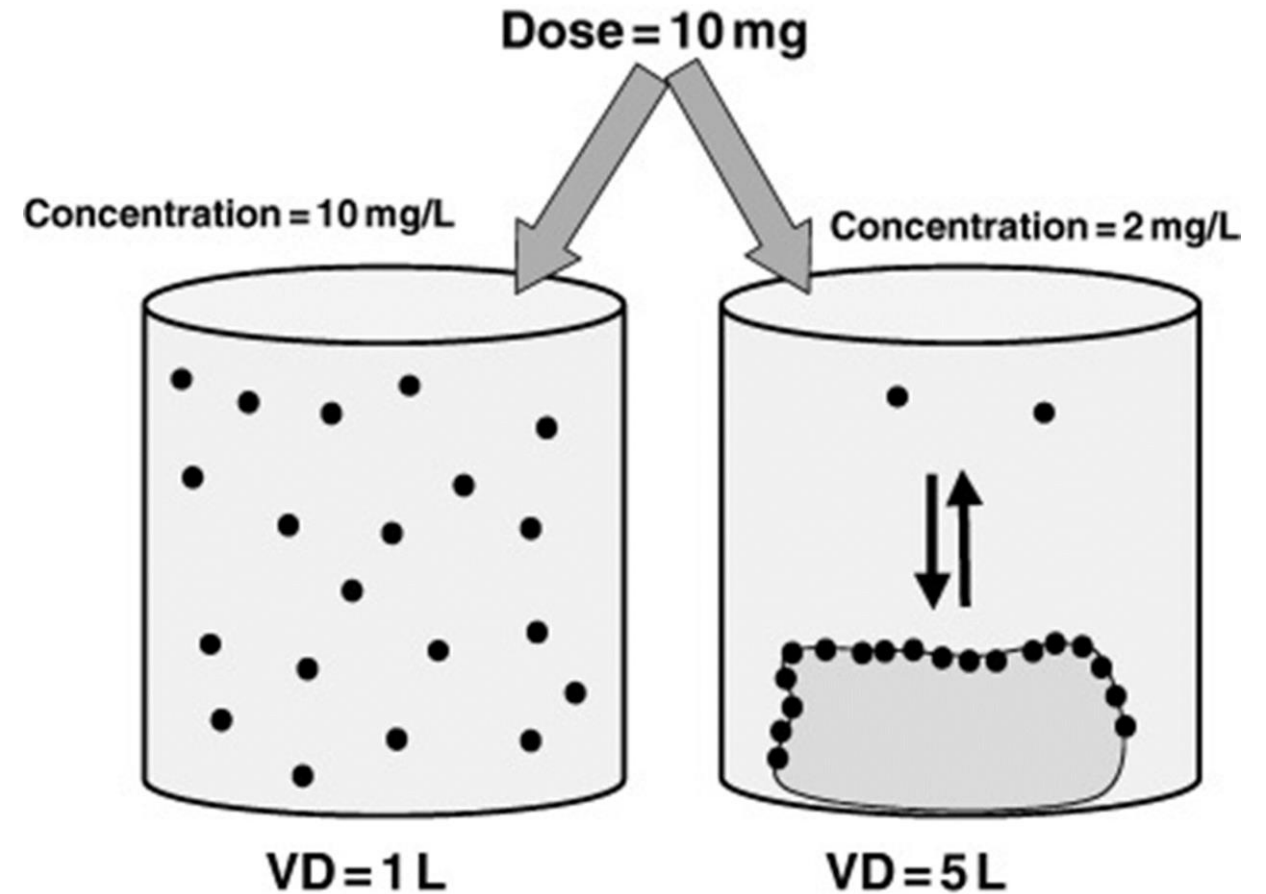
# Одномоментное введение препарата

- Можно сделать вывод, что лекарство распределилось в объеме 3л (кажущийся объем распределения = 3л).
- Если бы измеренная концентрация в плазме крови составила 0,01 мг/мл, мы бы сказали, что кажущийся объем распределения 30л.
- Если бы измеренная концентрация составила 0,001 мг/мл, мы бы сказали, что объем распределения составил бы 300 л.

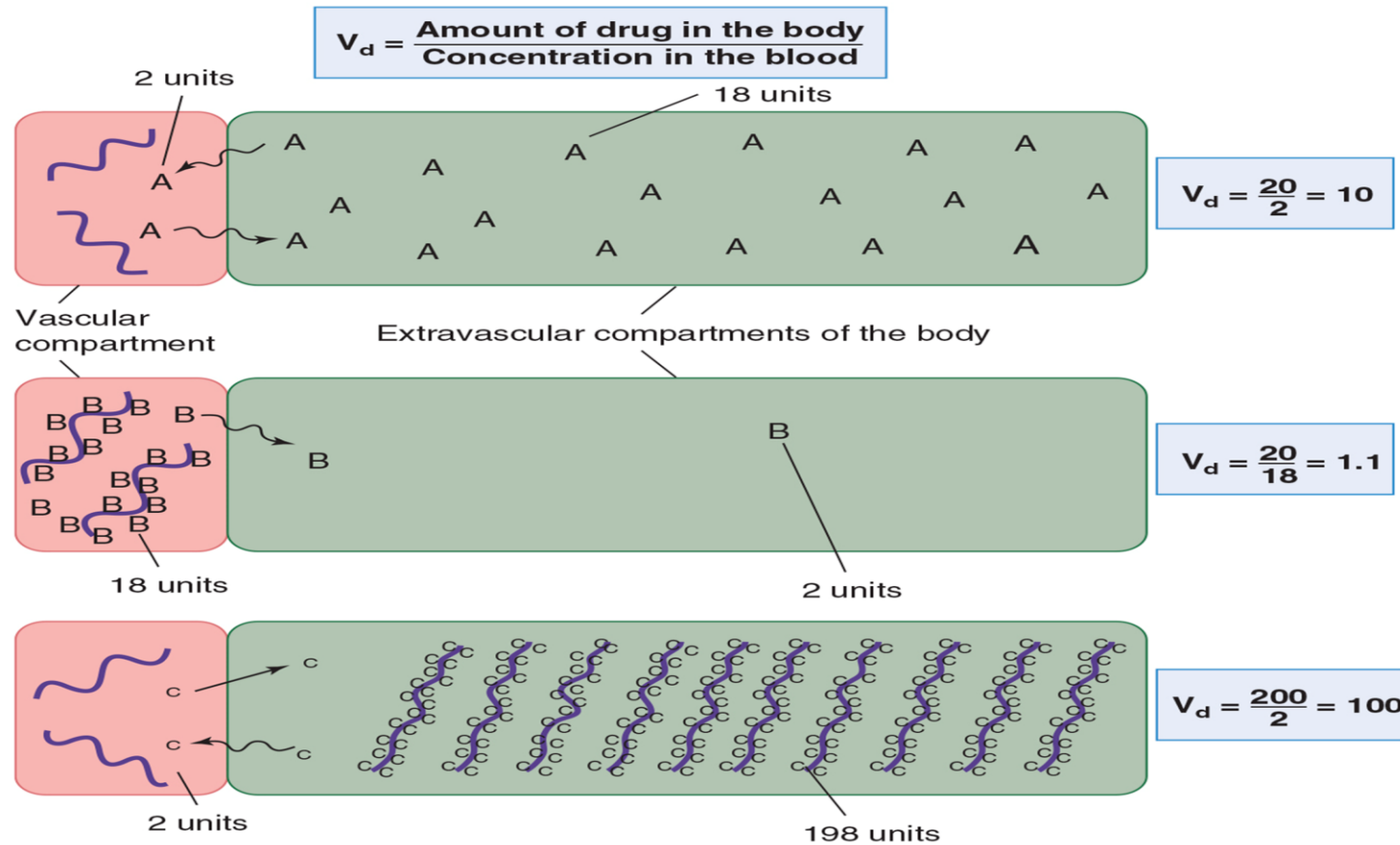
# Одновременное введение препарата

Что означает  $V_d$ ?

Из примеров очевидно, что это не обязательно реальный объем плазмы крови, так как он может быть гораздо больше.



# Одновременное введение препарата



# Одномоментное введение препарата

Объем распределения частично связан с характеристиками препарата (например, **жирорастворимость**), частично с характеристиками самого пациента (**масса тела, концентрация белка в плазме, содержание воды и жира в организме**).

Как правило, хорошо растворимые в жирах ЛС, способные проникать в клетки и жировую ткань, имеют больший объем распределения, чем полярные, водорастворимые ЛС.

# Одномоментное введение препарата

Полезно знать объем распределения при рассмотрении диализа, при отравлении ЛС.

ЛС с большим объемом распределения (трициклические антидепрессанты) не удаляются путем гемодиализа, т.к. лишь небольшая часть вещества присутствует в плазме крови.

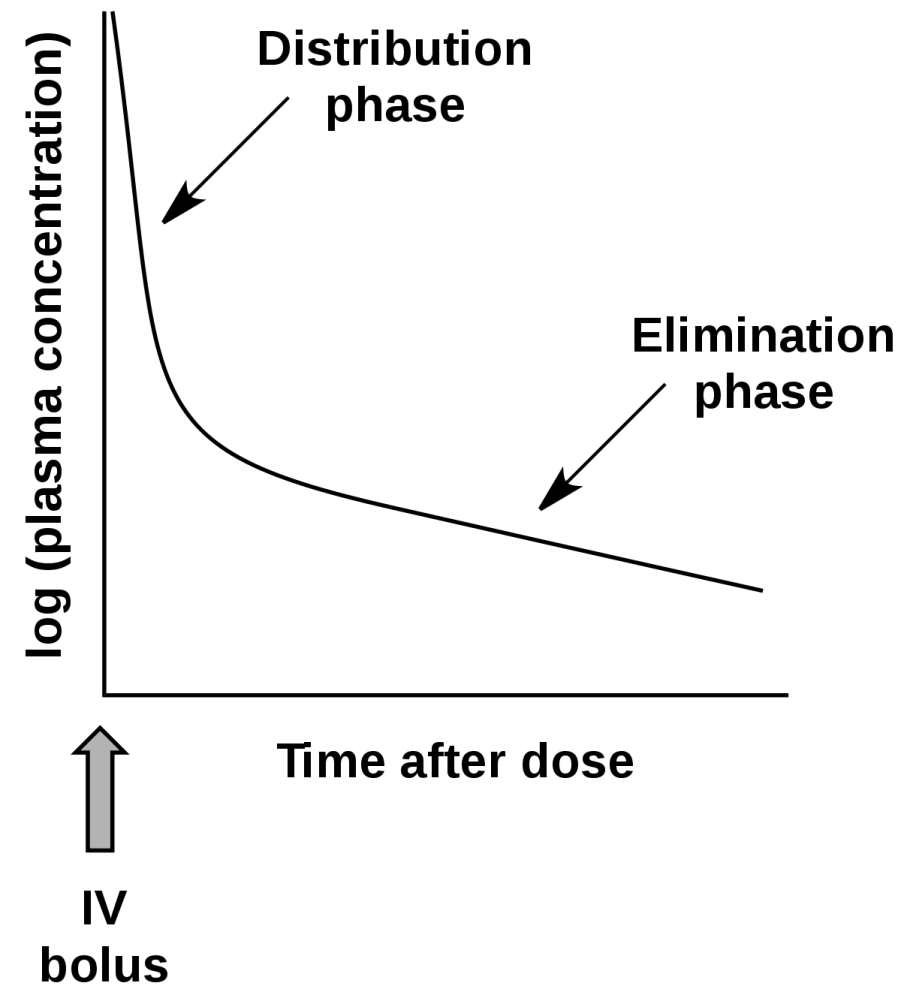
# Одномоментное введение препарата

В действительности, процесс элиминации начинается как только вводится болюсная доза препарата. При этом препарат выводится со скоростью тотального (системного) клиренса –  $Cl_s$ .

# Одномоментное введение препарата

На практике, образцы крови берут через определенные промежутки времени, начиная сразу после введения дозы. Системный клиренс определяют по графику зависимости концентрации в плазме от времени, путем измерения площади под кривой зависимости (AUC).

$$Cl_s = d / AUC$$

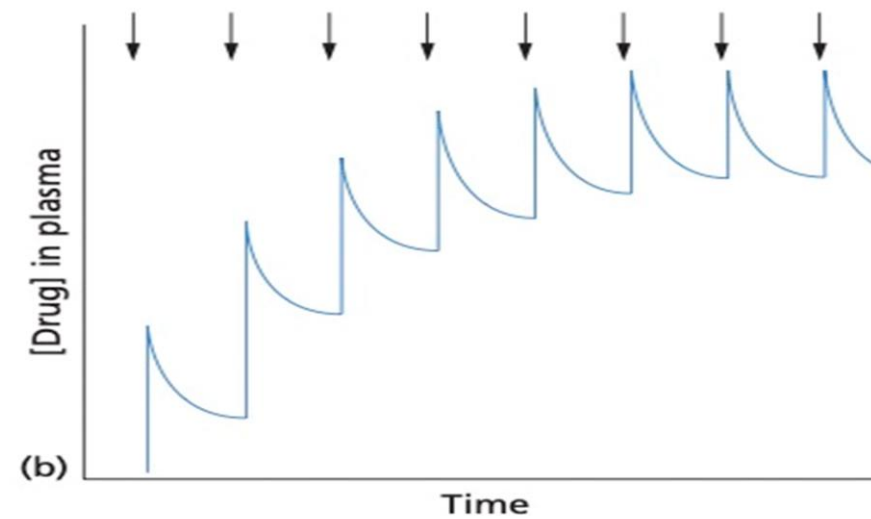
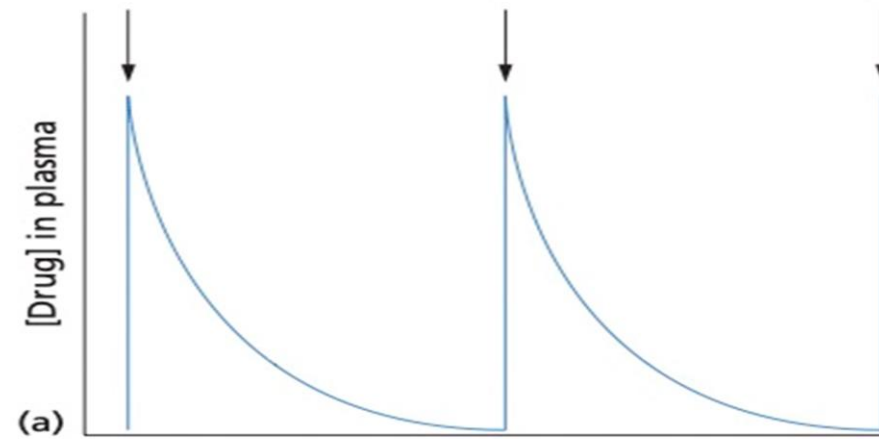


# Одномоментное введение препарата

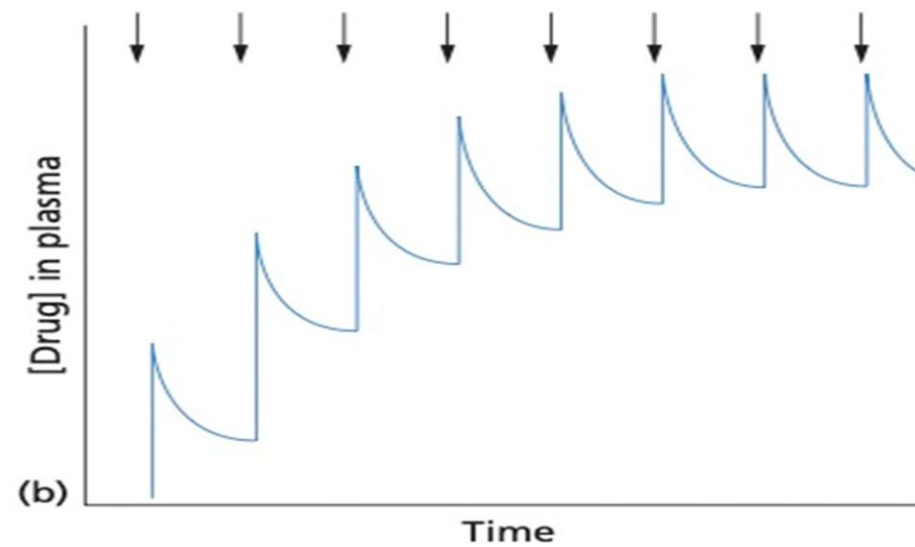
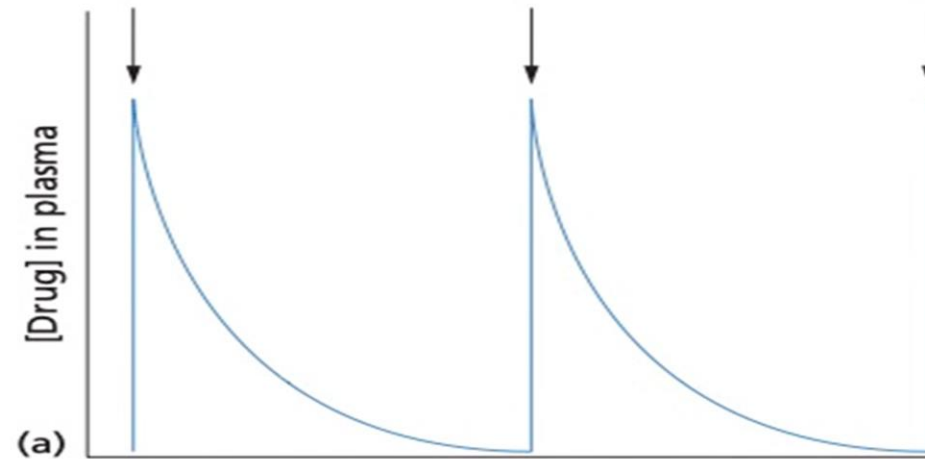
Если известны  $V_d$  и  $T_{1/2}$ , можно определить системный (тотальный) клиренс ЛС:

$$Cl_s = 0.693 * V_d / t_{1/2}$$

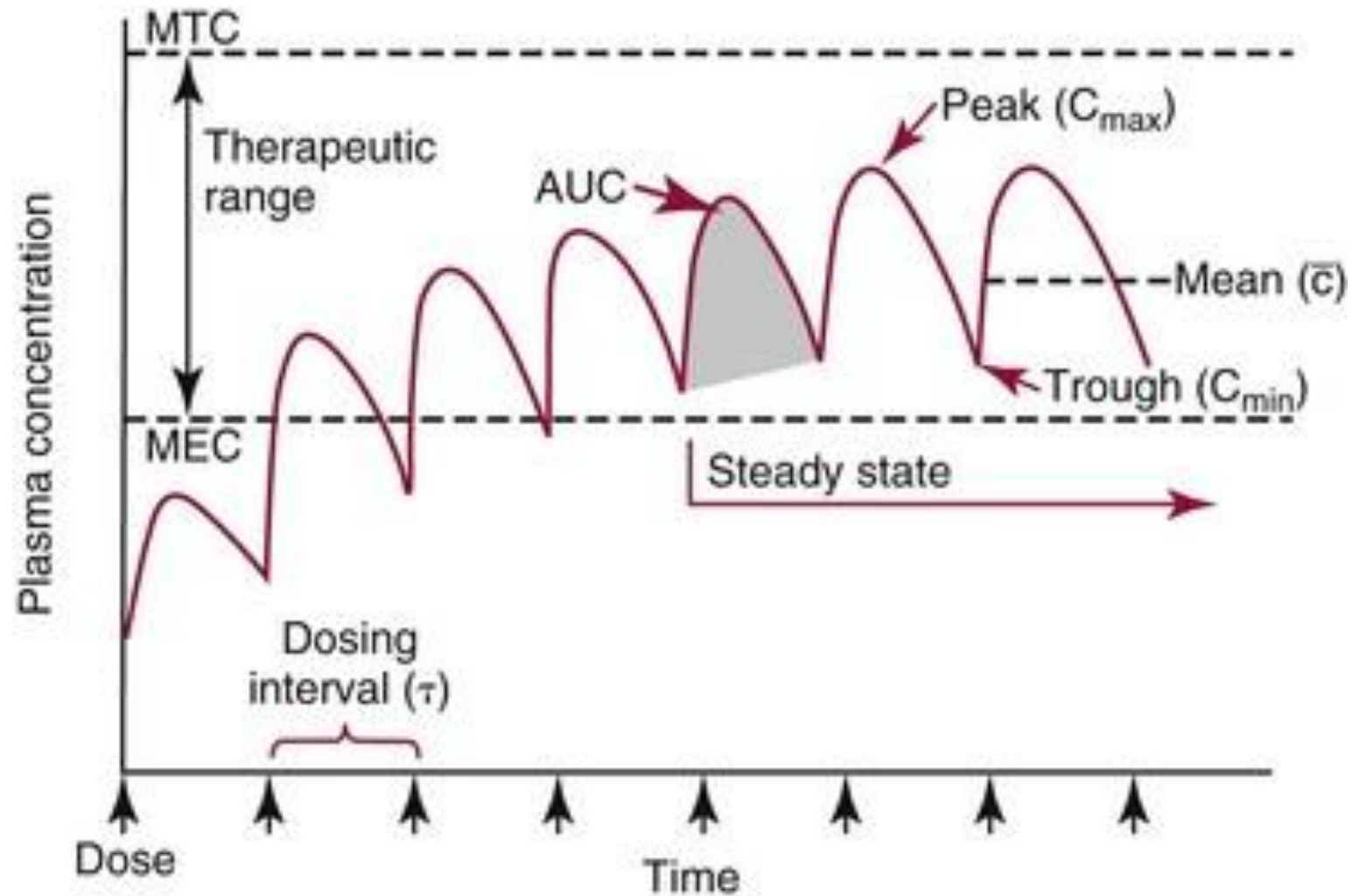
# ПОВТОРНОЕ ВВЕДЕНИЕ ЛС



# ПОВТОРНОЕ ВВЕДЕНИЕ ЛС



# ПОВТОРНОЕ ВВЕДЕНИЕ ЛС



# ПОВТОРНОЕ ВВЕДЕНИЕ ЛС

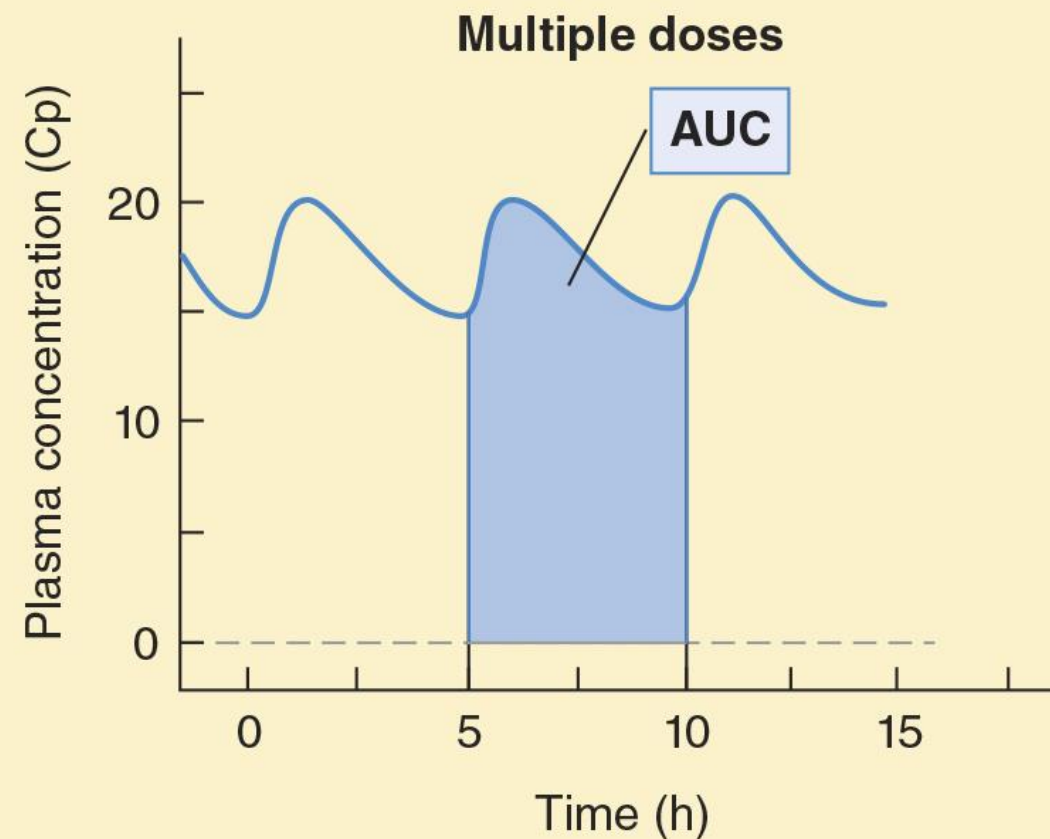
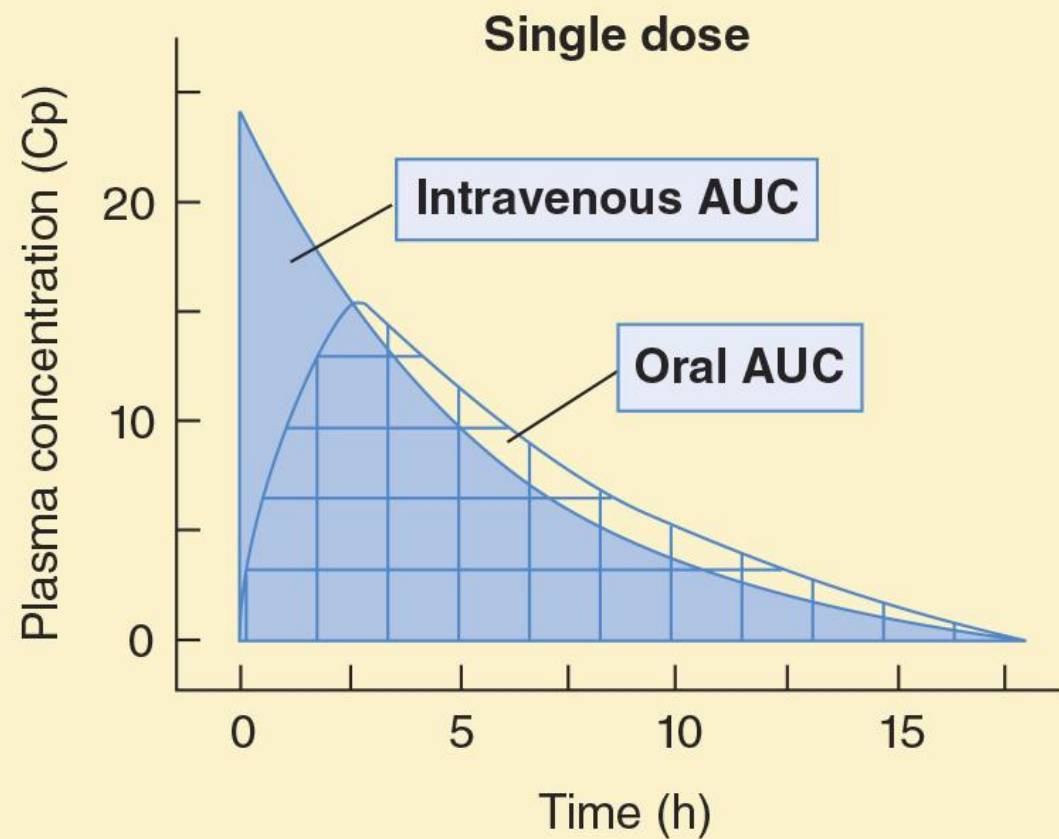
Если препарат вводят 1 раз в период полувыведения максимальная концентрация ЛС в плазме крови ( $C_{\max}$ ) будет превышать минимальную концентрацию ( $C_{\min}$ ) вдвое.

Поэтому приемлемый интервал дозирования ЛС приблизительно равен периоду полувыведения.

# БИОДОСТУПНОСТЬ

- Биодоступность ЛС – это часть введенной дозы препарата, которая достигла системного кровотока.
- Биодоступность определяется как единица или 100% при внутривенном введении.
- При введении другими путями биодоступность снижается из-за неполного всасывания, метаболизма при первом прохождении и распределения вещества в тканях, что происходит до поступления препарата в системный кровоток.

# БИОДОСТУПНОСТЬ



# РЕЖИМЫ ДОЗИРОВАНИЯ

- Режим дозирования – план введения определенного ЛС в течении определенного периода времени.
- Оптимальный режим дозирования приводит к достижению терапевтического уровня препарата в крови без повышения минимальной токсической концентрации.

# РЕЖИМЫ ДОЗИРОВАНИЯ

- Если необходимо быстро достичь целевого уровня ЛС в плазме используют «нагрузочную» дозу.
- План дозирования основан на знании минимальной терапевтической и минимальной токсической дозы препарата, его клиренса и объема распределения.

# ПОДДЕРЖИВАЮЩАЯ ДОЗА

Поскольку поддерживающая скорость введения препарата равна скорости выведения в равновесном состоянии, поддерживающая доза является функцией клиренса:

Скорость дозирования =

$Cl \times \text{желаемая концентрация в плазме} / \text{Биодоступность}$

# ПОДДЕРЖИВАЮЩАЯ ДОЗА

- Количество доз, которые следует вводить в сутки обычно определяется  $T_{1/2}$  ЛС и разницей между минимальной терапевтической и минимальной токсической дозой препарата.
- Если важно поддерживать концентрацию ЛС выше минимального терапевтического уровня, вводят либо большую дозу через длительные интервалы, либо меньшие дозы с более частыми интервалами.
- Если разница между минимальной терапевтической и минимальной токсической невелика, то для предотвращения токсичности, необходимо вводить меньшие и более частые дозы.

# НАГРУЗОЧНАЯ ДОЗА

Если терапевтическая концентрация должна быть достигнута быстро и объем распределения велик, можно использовать большую «нагрузочную» дозу.

Нагрузочная доза =

$V_d \times \text{желаемая концентрация в плазме} / \text{биодоступность}$

# ВОПРОСЫ

Пациент К. госпитализирован с одышкой, кашлем и лихорадкой.

Анамнез, физикальное обследование и посев мокроты подтверждают диагноз «Пневмония, вызванная грам-отрицательными бактериями».

Назначен антибиотик – тобрамицин. Клиренс и  $V_d$  тобрамицина у данного пациента 80 мл/мин и 40 л, соответственно.

Какую поддерживающую дозу нужно вводить внутривенно каждые 6 часов, чтобы достичь средней равновесной концентрации в плазме 4 мг/л?

- (A) 0.32 mg
- (B) 19.2 mg
- (C) 115 mg
- (D) 160 mg
- (E) 230 mg

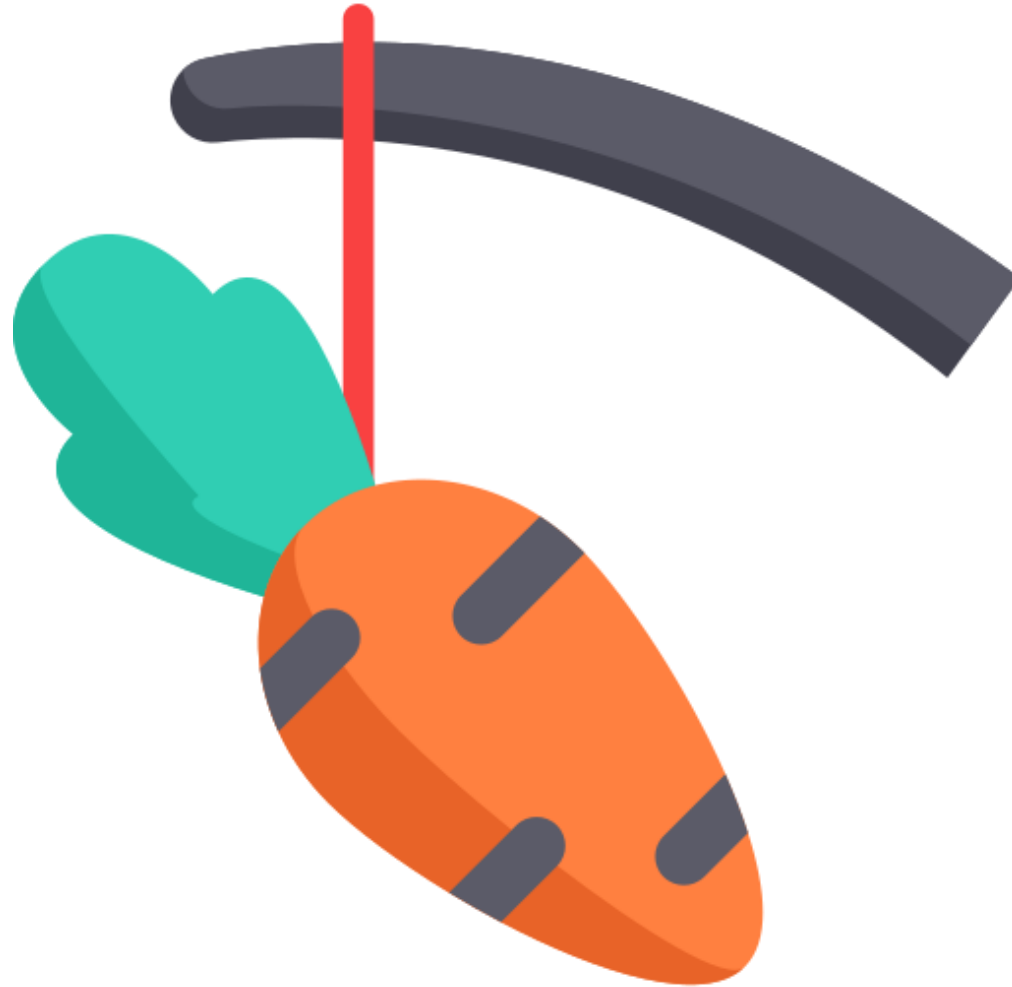
# ОТВЕТ

Поддерживающая доза зависит только от целевого равновесного уровня ЛС в плазме, биодоступности и клиренса:

Скорость на выходе = скорость на входе в устойчивом состоянии

Доза = уровень ЛС в плазме  $\times$  клиренс / биодоступность  
 $= 4 \text{ mg/L} \times 0.08 \text{ L/min} / 1,0 = 0.32 \text{ mg/min}$

Не попадитесь в ловушку!



Обратите внимание! Препарат вводят каждые 6 часов

$$\begin{aligned} &= 0.32 \text{ mg/min} \times 60 \text{ min/h} \times 6 \text{ h} \\ &= 115.2 \text{ mg/dose every 6 h} \end{aligned}$$

**Ответ - С**

Если необходимо ввести пациенту ударную дозу внутривенно для быстрого достижения терапевтической концентрации в плазме 4 мг/л, сколько следует ввести препарата?

(A) 0.1 mg

(B) 10 mg

(C) 115.2 mg

(D) 160 mg

Нагрузочная доза зависит от  $V_d$  и целевой концентрации в плазме:

Нагрузочная доза =  $V_d \times \text{целевая концентрация} / \text{биодоступность}$

Loading dose =  $40 \text{ L} \times 4 \text{ mg/L} / 1,0 = 160 \text{ mg}$

Ответ - D.

# КЛЮЧЕВЫЕ МОМЕНТЫ

- Фармакокинетика отвечает на вопрос «Что организм делает с лекарством?» и включает в себя процессы всасывания, распределения, метаболизма и выведения ЛС.
- Клиренс (Cl) представляет собой объем жидкости (обычно плазмы), из которого ЛС полностью удаляется в единицу времени.

# КЛЮЧЕВЫЕ МОМЕНТЫ

- Во время постоянной внутривенной инфузии концентрация ЛС в плазме крови повышается до равновесного состояния ( $C_{ss}$ ), определяемого скоростью введения ( $A$ ) и клиренсом ( $Cl$ ).  $C_{ss} = A / Cl$
- Скорость, с которой приближается равновесная концентрация, а также скорость снижения концентрации ЛС в плазме при прекращении инфузии определяется периодом полувыведения ( $t_{1/2}$ )

# КЛЮЧЕВЫЕ МОМЕНТЫ

- Объем распределения представляет собой кажущийся объем ( $V_d$ ), который связывает дозу ( $D$ ) с концентрацией вещества в плазме ( $C$ ), это как «Если бы» доза ( $D$ ) была растворена в объеме ( $V_d$ ) для получения концентрации ( $C$ ).
- Нагрузочная доза =  $C_p \times V_d$ , где  $C_p$  – желаемая концентрация ЛС в плазме крови.
- Поддерживающая доза =  $C_{ss} \times Cl$ , где  $C_{ss}$  – стационарная концентрация.



Saratov State Medical University  
named after V. I. Razumovsky

