



Клиническая фармакология лекарственных средств, применяемых в условиях нарушения функции печени и/или почек

Актуальность

- Хронические заболевания печени связаны с переменной степенью снижения активности печеночных ферментов, метаболизирующих лекарственные препараты
- Изменение дозировки является важным у больных с болезнями печени, получающих терапию различными лекарственными препаратами, так как вероятность нарушений функции печени и развития потенциально серьезных побочных лекарственных эффектов весьма высока у этой категории лиц
- Больные с тяжелым циррозом, как правило, имеют нарушение функции почек, что определяет необходимость коррекции дозы лекарственных средств, экскретирующихся и почками в том числе (гепаторенальный синдром)
- К сожалению, не существует простых тестов, способных прогнозировать элиминационную функцию печени для определенных лекарств
- Шкала Child-Turcotte-Pugh, часто применяемая для оценки тяжести печеночной дисфункции, может служить ориентировочным руководством в модификации дозового режима лекарственных средств

Маркеры метаболической функции печени

| вещество | Степень экскреции печенью, % | метаболизм | Область клинического применения |
|---------------------------|------------------------------|--|--|
| Желчные кислоты | >90 | Гидролиз и конъюгация, энтерогепатическая рециркуляция | Определение степени портокавального шунтирования |
| Индоцианин зеленый в/в | 90 | Экскреция с желчью | Оценка печеночного кровотока |
| Галактоза в/в | 95 | фосфорилирование | Оценка «емкости ферментных систем» |
| Сорбитол в/в | >80 | | Оценка печеночного кровотока |
| Декстропропоксифен внутрь | 70 | CYP3A | Оценка степени портокавального шунтирования |
| Эритромицин в/в | 30 | CYP3A | Маркер активности цитохрома P450 |
| Антипирин внутрь | 5 | Различные цитохромы | Оценка активности ферментных систем цитохрома P450 |
| Аминопирин в/в | <30 | Различные цитохромы | Маркер общей активности ферментных систем цитохрома P450 |

Шкала Чальд-Пью

| | A | B | C |
|---------------|-----|----------------------|----------------------|
| Билирубин | <34 | 34-51 | >51 |
| Альбумин, г/л | >35 | 28-35 | <28 |
| Асцит | нет | Легко контролируется | Плохо контролируется |
| Стадии ДЭ | 0 | 1-2 | 3-4 |
| ПТИ время,с | 1-4 | 4-6 | >6 |

Шкала Чальд-Пью

- А (5-6 баллов)
- В (7-9 баллов)
- С (10–15 баллов)



- **Таким образом, общее количество баллов возрастает в зависимости от тяжести печеночно-клеточной недостаточности.**

Основные факторы, определяющие развитие побочных лекарственных реакций.

Основные факторы, определяющие развитие побочных лекарственных реакций

Свойства препарата

Физико-химические характеристики

Лекарственная форма

Доза

Путь введения

Особенности больного

Генетическая предрасположенность

Характер фармакокинетики

Возраст, пол

Особенности патологии

Прочие факторы

Беременность

Идиосинкразия

Прием алкоголя

Экологические факторы

Частота развития побочного действия лекарств среди госпитализированных больных в зависимости от возраста



Рис. 9. Фармакотерапевтические группы лекарственных препаратов, повреждающих печень.

Дозозависимый эффект

Антидепрессанты, седативные,
транквилизаторы

Противоязвенные

Гормональные препараты

Антибиотики

Туберкулостатики

Цитостатики

Идиосинкразия

Нестероидные противовоспалительные препараты

Противодиабетические

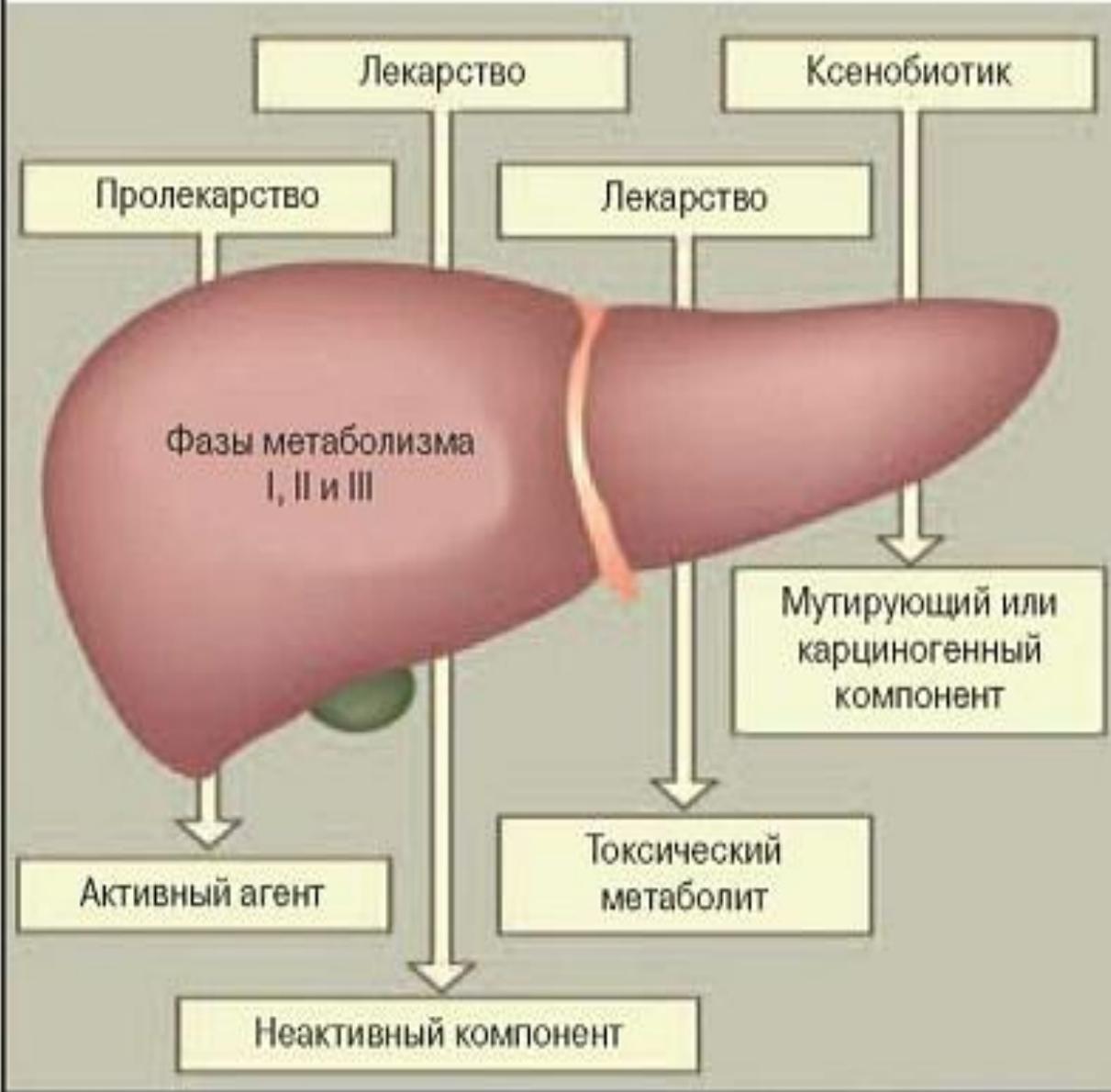
Диуретики

Тиреостатические

Антипаразитарные

Примечание. НПВП – нестероидные противовоспалительные препараты.

Рис. 1. Биотрансформация и фазы метаболизма лекарственных средств в печени (адаптировано [14]).



Лекарственный метаболизм –

это изменение химической структуры лекарственных веществ и их физико-химических свойств под действием ферментов организма.

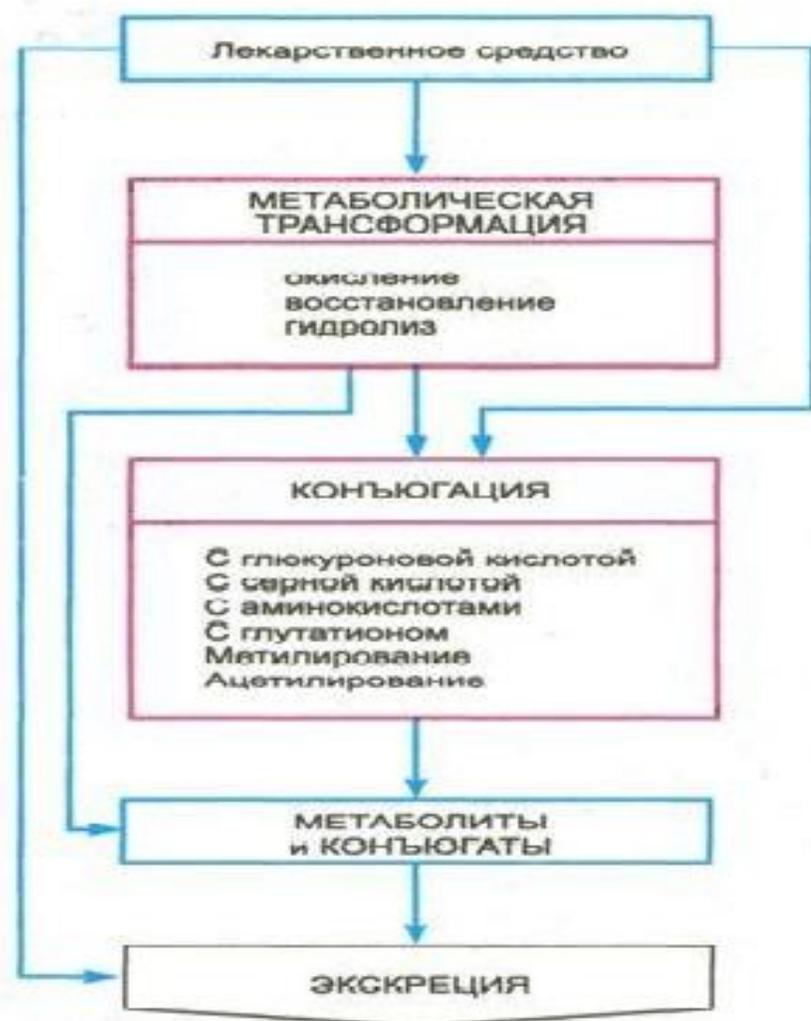
Метаболизм лекарственных препаратов включает в себя 3 фазы:

Фаза I или химическая модификация с участием ферментов CYP450,

Фаза II или трансформация метаболитов с помощью реакции конъюгации с глюкуроновой, серной, уксусной кислотами или аминокислотами

и Фаза III – активный транспорт и элиминация продуктов биотрансформированных метаболитов с желчью и мочой .

БИОТРАНСФОРМАЦИЯ (МЕТАБОЛИЗМ) ЛЕКАРСТВЕННОГО ВЕЩЕСТВА В ОРГАНИЗМЕ

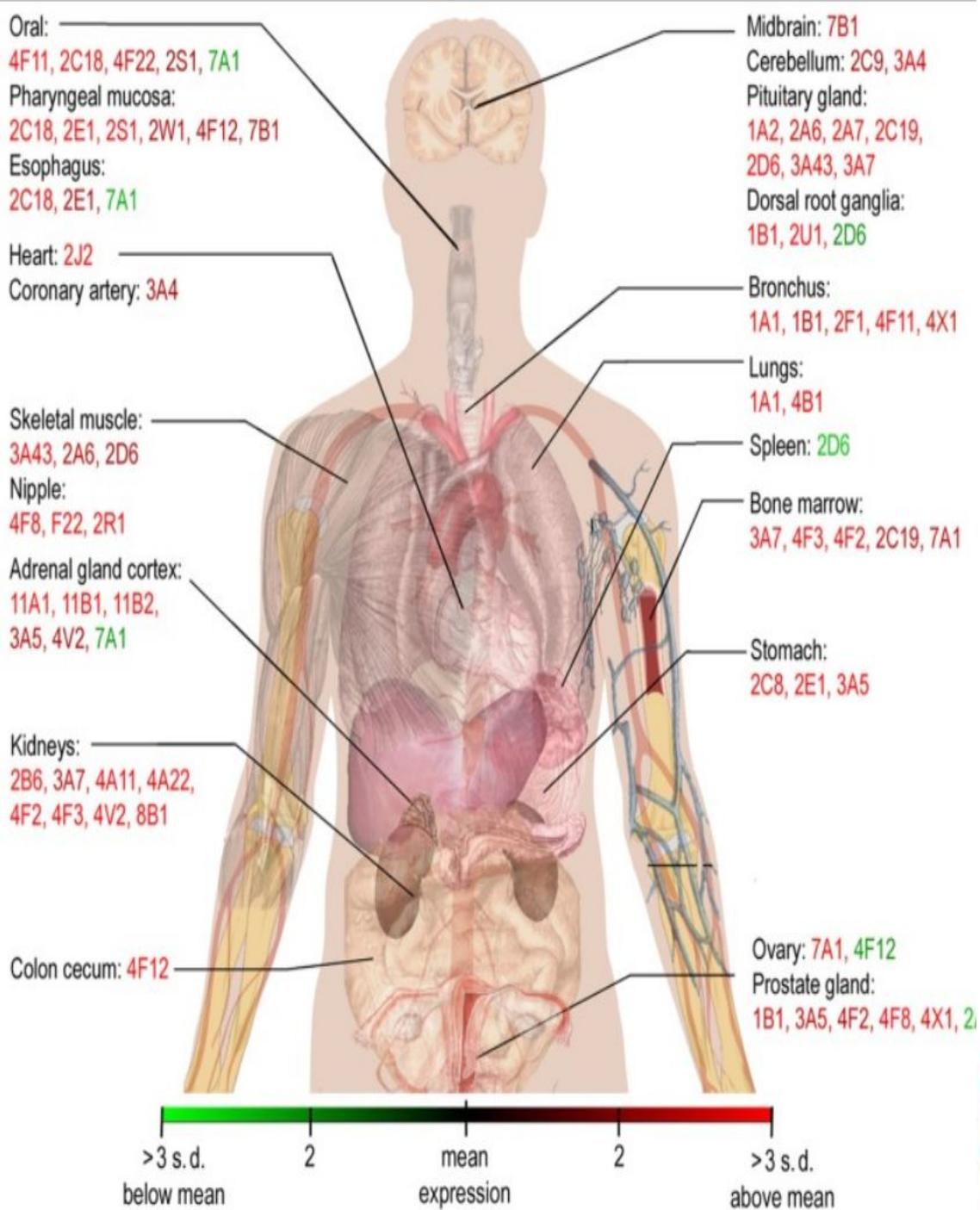


Реакции I типа (несинтетические):

- окисление
 - восстановление
 - гидролиз
- } микросомы печени

Реакции II типа (синтетические, конъюгации)

- глюкуронизация – микросомы печени
- аминоконъюгация
- ацетилирование
- сульфоконъюгация
- метилирование



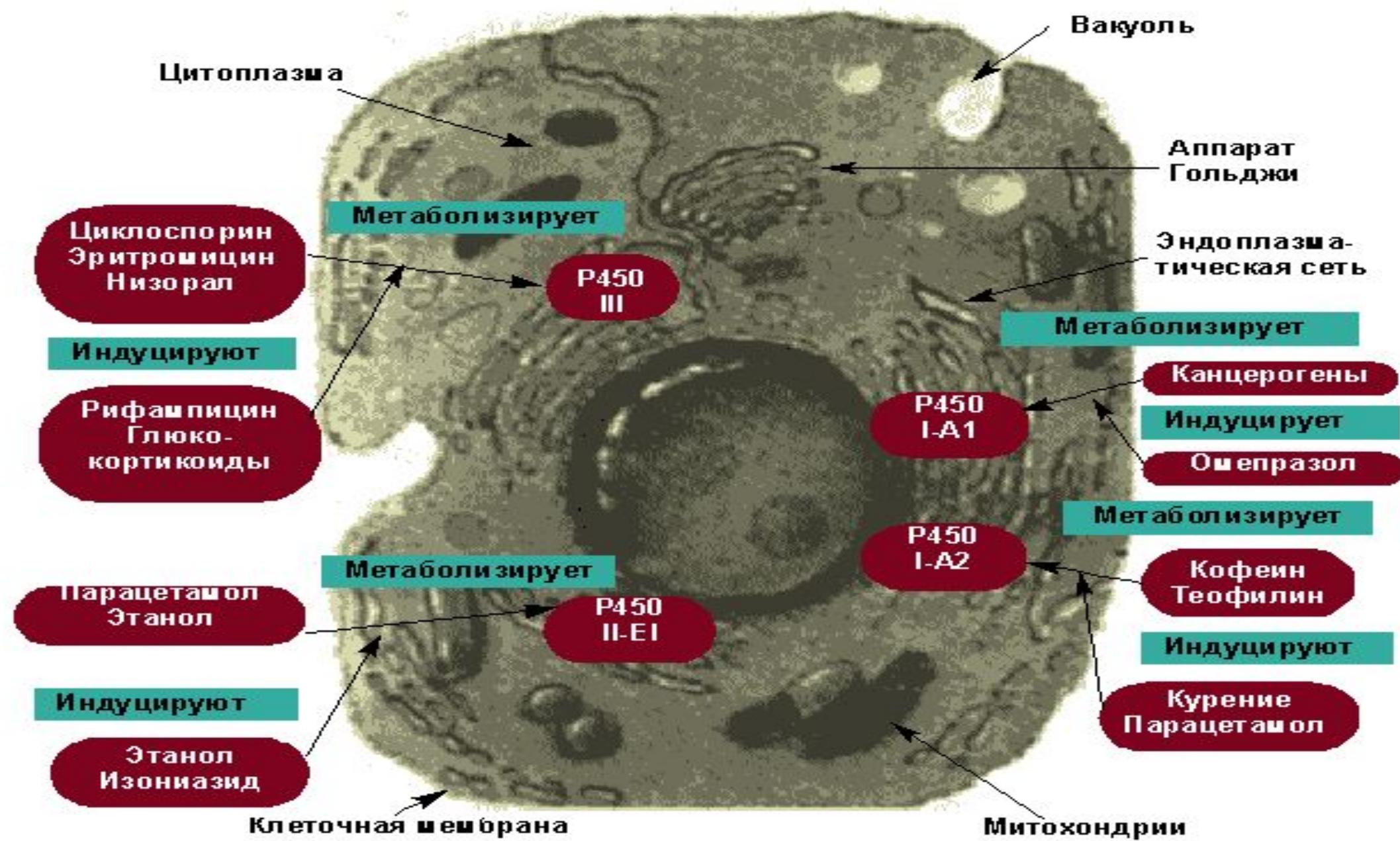
Роль основных изоферментов цитохрома P-450 в биотрансформации ЛС

90% ЛС
метаболизируются
данными
изоферментами

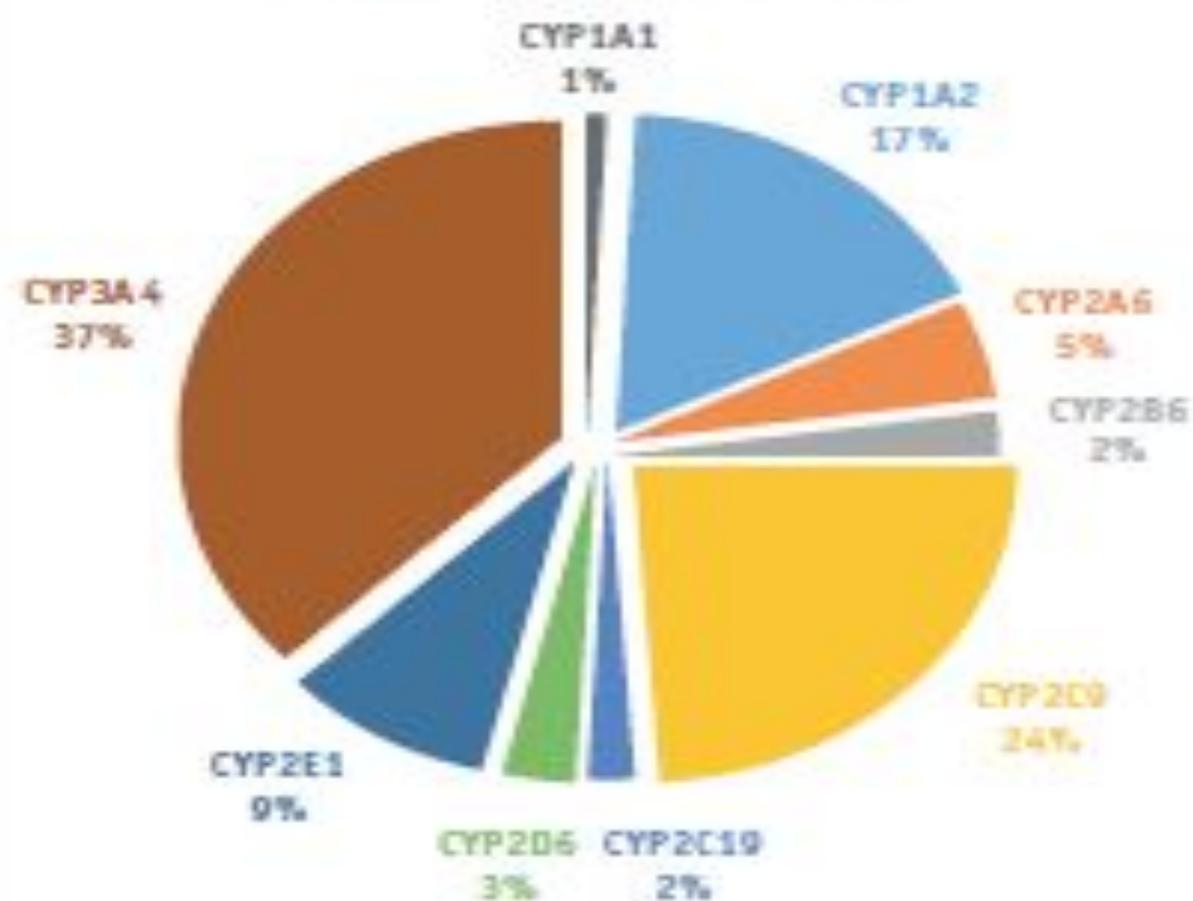


Рис. 1. Вклад различных изоферментов цитохрома P-450 в биотрансформацию лекарственных средств [1]

Схема метаболизма лекарств в гепатоците и свойства цитохромов P450



Содержание в печени, %



Вклад в окисление лекарств, %

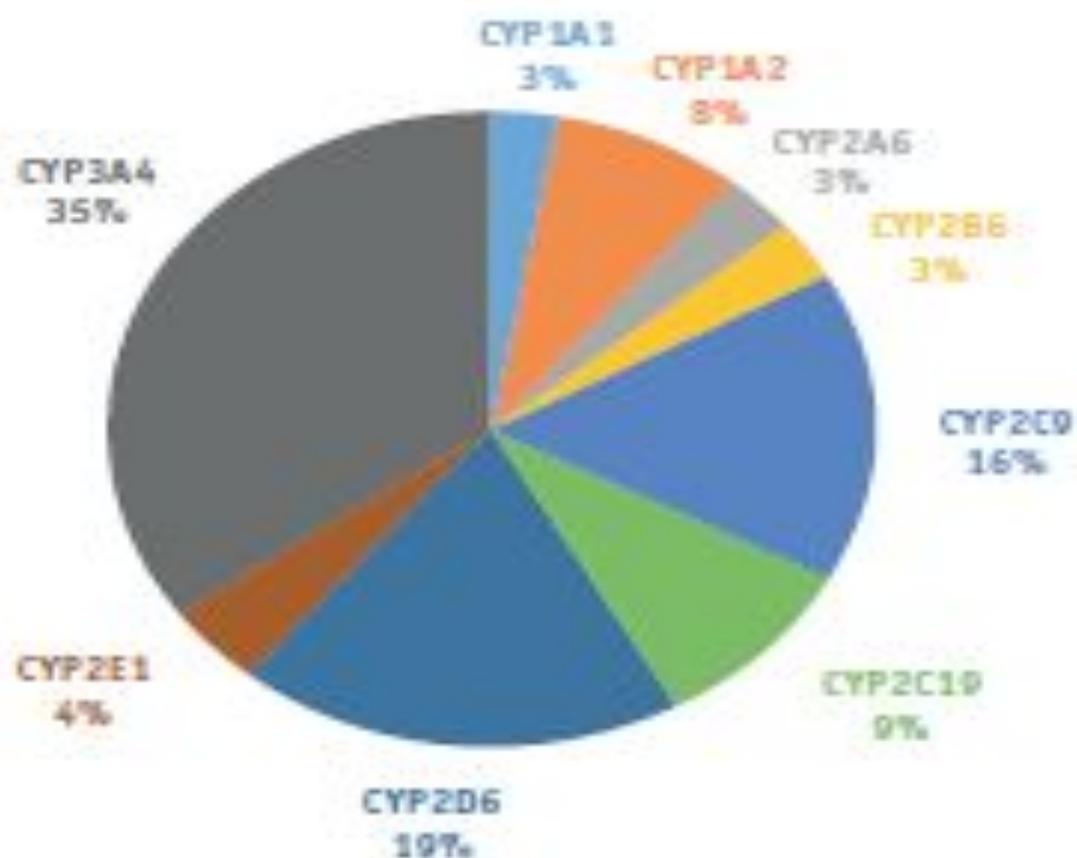


Рис. 1. Содержание изоферментов цитохрома P450 в печени человека и их вклад в окисление лекарственных средств (5)

Выбор АБТ при нарушении функции элиминирующих органов

| Преимущественно почками | Преимущественно печенью |
|----------------------------------|--------------------------------|
| Аминогликозиды | Доксициклин |
| Ванкомицин | Итраконазол |
| Имипенем | Клиндамицин |
| Линезолид | Линкомицин |
| Меропенем | Макролиды |
| Нитрофураны | Метронидазол |
| Пенициллины | Миконазол |
| Полимиксин | Пефлоксацин |
| Тетрациклин кроме доксициклина | Рифампицин |
| Триметоприм | Сульфаниламиды |
| Флуконазол | Фузидиевая кислота |
| Фосфомицин | Хлорамфеникол |
| Фторхинолоны кроме пефлоксацина | цефоперазон |
| Цефалоспорины кроме цефоперазона | |

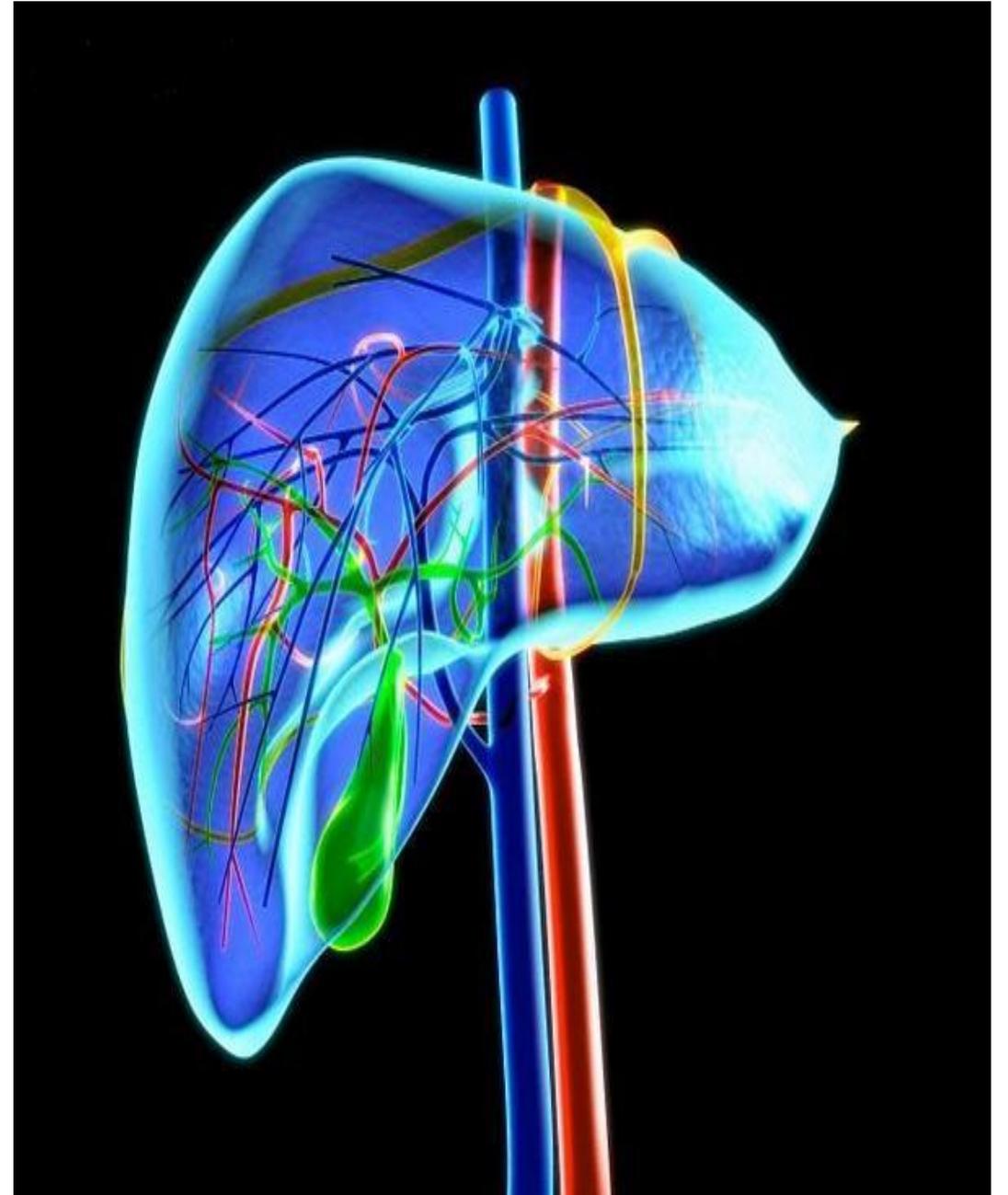
Хронические заболевания печени
сопровождаются нарушением
метаболизма целого ряда ЛС, что
обусловлено уменьшением абсолютной
массы печеночных клеток или снижением
ферментативной активности вследствие
изменения режима функционирования
оставшихся гепатоцитов

- Заболевания печени, не сопровождающиеся развитием цирроза, обычно незначительно влияют на фармакокинетику лекарственных препаратов
- Хронический активный гепатит, первичный и вторичный рак печени, шистосомоз с поражением печени и селезенки до формирования цирроза не сопровождаются достоверными нарушениями элиминации ЛС

Гистологически цирроз представляет собой необратимый диффузный процесс, характеризующийся фиброзом и перестройкой нормальной архитектоники и сосудистой системы печени с узелковой трансформацией и формированием внутрипеченочных сосудистых анастомозов

Эти изменения приводят к снижению кровотока в печени, развитию внутри- и внепеченочных портокавальных шунтов, капилляризации синусоидов, снижению числа и активности гепатоцитов

У больных хроническими заболеваниями печени жирорастворимые препараты могут кумулироваться, вызывая нежелательные эффекты, тогда как концентрация водорастворимых средств у пациентов без гепаторенального синдрома остается близкой к стандартной. При заболеваниях печени пролекарства в рекомендуемых дозах не могут оказывать достаточного фармакодинамического эффекта больным, что требует увеличение разовых и





Пролекарство — это химически модифицированная форма лекарственного средства (эфир, соль, соль эфира и т. д.), которая в биосредах в результате метаболических процессов превращается в само лекарственное средство.

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



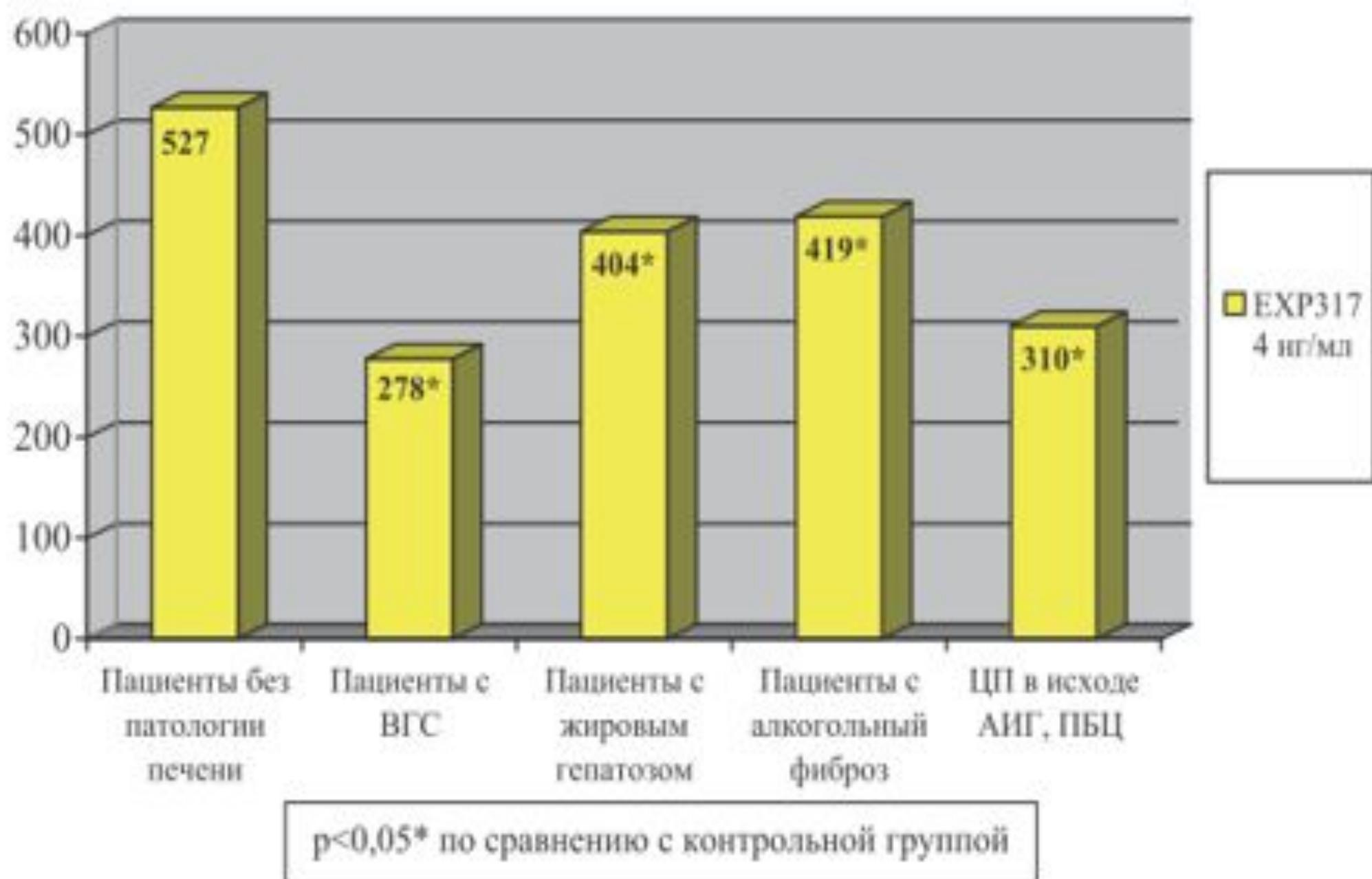


Рис. 2. Активность изофермента CYP2C9



Рис. 1. Активность изофермента CYP3A4

Табл. 1. ЛП, подверженные глюкуронированию различными изоферментами УДФГТ

| UGT1A1 | UGT1A4 | UGT1A6 | UGT1A9 | UGT1B7 | UGT2B7 |
|---------------|---------------|---------------------|-----------------------|---------------|---------------|
| Бупренофин | Имипрамин | Фенол | Фенол | Клофибрат | Морфин |
| | Амитриптилин | Парацетамол | Вальпроевая кислота | Фенопрофен | |
| | Хлорпромазин | Буметанид | Напроксен | Зомепирак | |
| | Ламотриджин | Ибупрофен | Кетопрофен | Дифлунизал | |
| | Доксепин | Вальпроевая кислота | Лабетолол | Фенопрофен | |
| | Прометазин | | Этинил- эстрадиол | Ибупрофен | |
| | Ципрогептидин | | Дапсон | Кетопрофен | |
| | Кетотифен | | Микофенольная кислота | Оксазепам | |
| | | | | Морфин | |

В большинстве исследований было продемонстрировано, что активность УДФ-глюкуронозилтрансферазы сохраняется при незначительном или умеренном снижении функции печени .

Однако при тяжелом циррозе печени наблюдаются нарушения глюкуронизации таких ЛС, как морфин, дифлунизал, лорметазепам, оксазепам, зидовудин, микофенолата мофетил

Проблемы дозирования ЛС при патологии печени

- изменением эффекта "первого прохождения", при котором нарушается активация пролекарств или увеличивается системная биодоступность лекарств, инактивируемых печенью;
- увеличением периода полувыведения ЛС, что приводит к повышению вероятности развития токсических осложнений лекарственной терапии;
- нарушение механизмов метаболизма ЛС, активация альтернативных путей метаболизма, что может приводить к появлению токсических соединений.

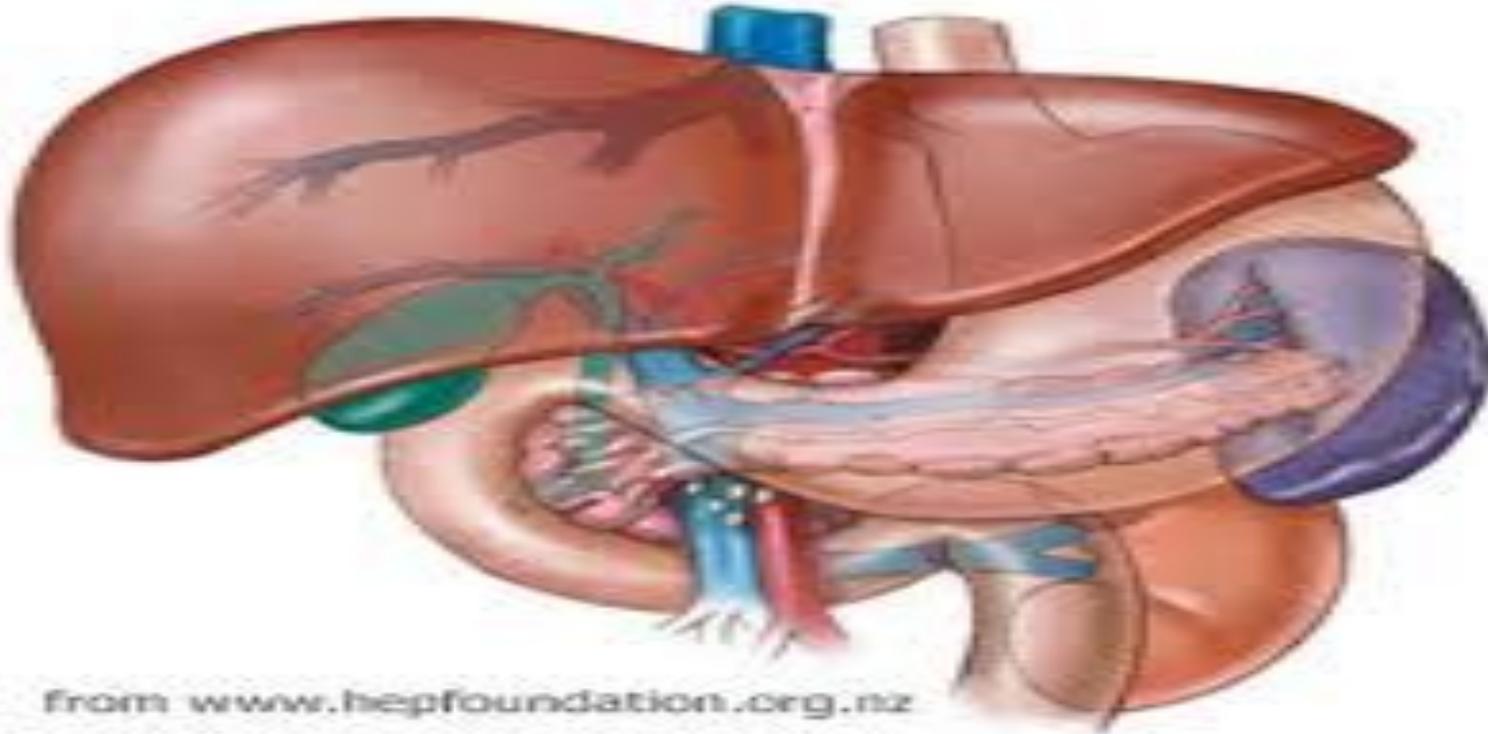
Применение а/б у больных с нарушенной функцией печени:

Применение возможно после корректировки дозы

Применение нежелательно

Безопасное применение

цефтазидим



пиразинамид

Протионамид

Рокситромицин

Спирамицин

сульфаниламиды

хлорамфеникол

цефоперазон

Антибиотики, влияющие на активность цитохрома Р450

| ингибиторы | активаторы |
|-----------------------|-------------------|
| Эритромицин | рифампицин |
| Хлорамфеникол | |
| Тетрациклин | |
| klarитромицин | |
| Рокситромицин | |
| Офлоксацин | |
| Ципрофлоксацин | |

Принципы дозирования ЛВ при печеночной недостаточности

| Необходимо снижение дозы | Снижение дозы необходимо только при тяжелых поражениях печени | Изменения дозы не требуется |
|--|---|--------------------------------|
| Альпрозалам | Амитриптиллин | Азтреонам |
| Аминобарбитал | Бисопролол | Амикацин |
| Вальпроевая кислота | Бруфен | Ампициллин |
| Ванкомицин | Дигитоксин | Атенолол |
| Верапамил | Изониазид | Ацетилсалициловая кислота |
| Гексобарбитал | Метронидазол | |
| Диазепам | Пефлоксацин | Буметанид |
| Клоназепам | Пропранолол | Гентамицин |
| Лабетолол | Спиронолактон | Гепарин |
| Лидокаин (как антиаритмический препарат) | Триамтерен | Дигоксин |
| | Фенобарбитал | Изосорбитдинитрат |
| Лоркаинид | Цефаперазон | Карбенициллин |
| Мезлоциллин | Цефотаксим | Клиндамицин |
| Мекситил | Циклопорин | Лоразепам |
| Метилдигоксин | Циметидин | Метадон |
| Метопролол | | Мефенаминовая кислота |
| Мидазолам | | Морфин |
| Напроксен | | Норфлоксацин |
| Никардипин | | Оксазепам |
| Нимодипин | | Парацетамол |
| Нитрендипин | | Преднизолон |
| Нифедипин | | Примидон |
| Нафциллин | | Ранитидин |
| Нитрозепама | | Тиопентал |
| Пентазоцин | | Токаинид |
| Петадин | | Фентанил |

ИАПФ и патология печени

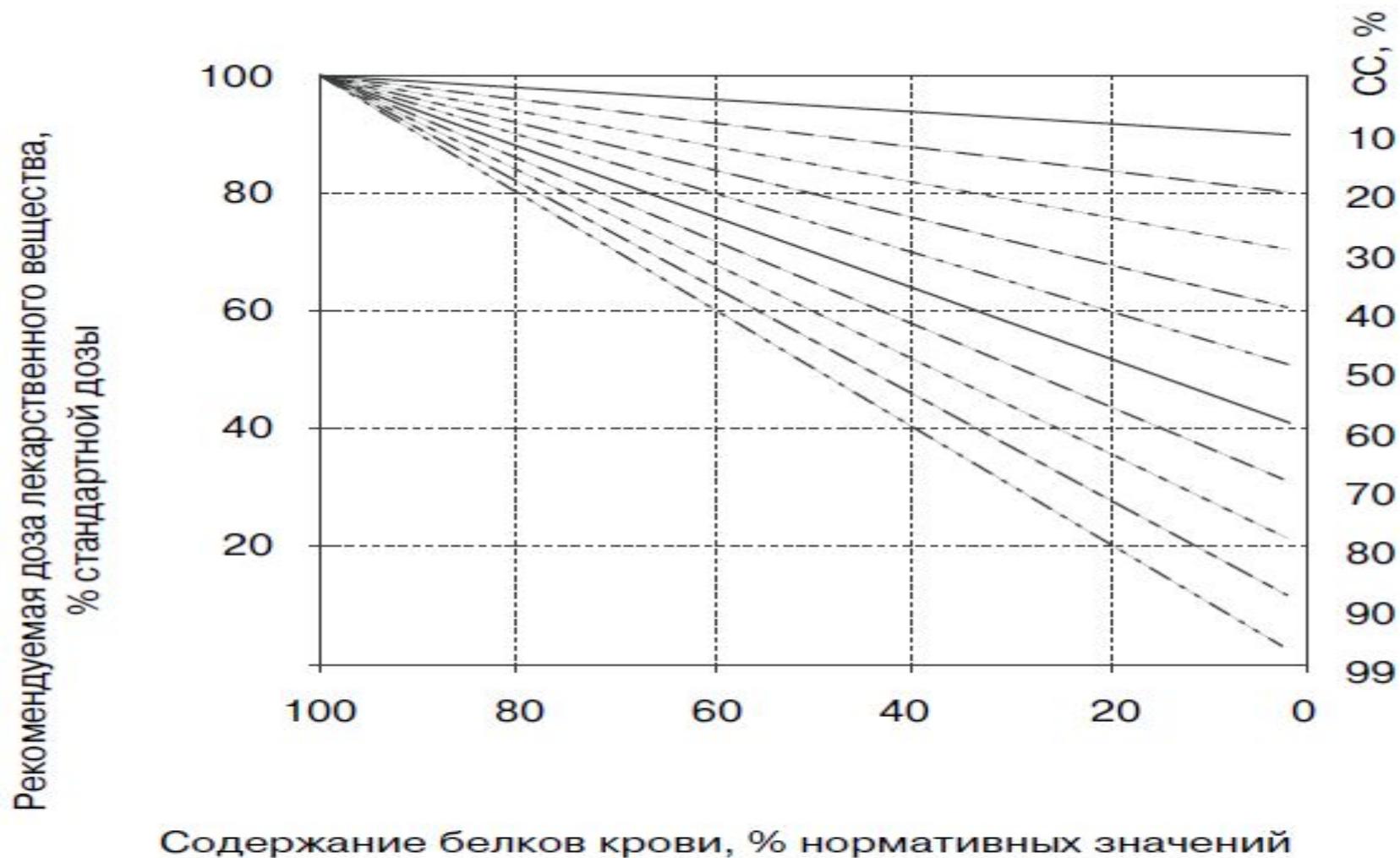
- При тяжелых заболеваниях печени уменьшается не только биотрансформация неактивных (пролекарств) ИАПФ, но трудно предсказать изменения плазменных концентраций активных диацидных метаболитов различных неактивных ИАПФ у больных ЦП
Например, в отличие от квинаприла плазменные концентрации диацидного метаболита трандолаприла – трандолаприлата – у пациентов с патологией печени выше, чем у здоровых лиц.
Поэтому *больным* ЦП рекомендуется увеличивать дозу квинаприла, но уменьшать дозу трандолаприла.
- Липофильные ИАПФ (каптоприл) обладают самостоятельной фармакологической активностью, но в печени подвергаются дальнейшим превращениям с образованием фармакологически активных дисульфидов, которые выводятся путем почечной экскреции.
- Липофильные пролекарства (фармакологически неактивные) становятся активными диацидными метаболитами после метаболизма в печени, затем трансформируются в неактивные соединения .
- У лиц с патологией печени оба этих процесса нарушены, а при снижении кровотока в печени отмечается задержка конверсии пролекарства в его активную форму при первом прохождении через нее .
- При заболеваниях печени препараты, нуждающиеся в трансформации для приобретения активности, действуют слабее .

АРА и заболевания печени

- В зависимости от наличия активного метаболита АРА разделяются на пролекарства (лозартан, кандесартан, тазосартан), которые становятся активными после метаболических превращений в печени, и активные лекарственные вещества (валсартан, ирбесартан, телмисартан и эпросартан), обладающие фармакологической активностью.
- При лечении АГ лицам с патологией печени предпочтение отдается активным АРА, которые выводятся в неизмененном виде.
- Данные препараты также не влияют на активность печеночного цитохрома Р450, что определяет низкий риск взаимодействия их с другими препаратами.
- Таким образом, при патологии органов пищеварения лечение больных АГ препаратами, подвергающимися печеночному метаболизму, следует проводить с осторожностью (данные препараты могут находиться в крови больных более продолжительное время, что может способствовать развитию нежелательных явлений).
- При лечении больных АГ с патологией печени важно использовать АГП, не метаболизирующиеся в печени и не ухудшающие ее функциональное состояние

Изменение ФК при патологии печени

- в результате снижения связывания с белками плазмы объем распределения некоторых ЛС у больных с патологией печени может повышаться.
- У больных с асцитом объем распределения гидрофильных ЛС может значительно увеличиваться, что, как правило, влечет за собой повышение их нагрузочной дозы.
- Изменение связывающей способности с белками плазмы более характерно для хронической патологии печени, в частности цирроза, а не острых заболеваний, таких как вирусный гепатит.



Ориентировочное изменение дозировки лекарственных веществ при гипоальбуминемии

Цифры у линий — степень связывания (СС) лекарственного вещества с белками плазмы крови. Для того чтобы найти искомую дозу лекарственного вещества, необходимо по оси X найти степень гипоальбуминемии, поднять из этой точки перпендикуляр до пересечения с линией, соответствующей СС искомого лекарственного вещества. Значение полученной точки по оси Y даст рекомендуемое значение дозы лекарственного вещества.

Использование лекарственных средств у пожилых представляет собой медикаментозный стресс, который может быть причиной тяжелых нарушений функции органов и систем

Изменения печени у старших возрастных групп

- после 70 лет печень уменьшается на 150-200 г. Атрофия печени отмечается к 80 годам, значительно варьируя и не достигая резкой степени выраженности даже у долгожителей
- масса печени снижается на 18-25%, печеночный кровоток на 35-45% по сравнению с таковыми у лиц молодого и среднего возраста
- При снижении экскреторной функции гепатоцитов наблюдаются повышение содержания билирубина и увеличение связанного билирубина у лиц старше 60 лет на 33,4-43% (Лазебник Л.Б.,Ильченко Л.Ю.,2006)
- В пожилом возрасте уменьшается активность цитохрома P450, снижается скорость метаболизма лекарственных средств, что может приводить к нарастанию кумулятивных эффектов и развитию нежелательных явлений (Ивашкин В.Т.,2002г)
- Но в то же время не получено уменьшения активности микросомальной монооксигеназной системы печени в процессе старения организма и отмечено снижение метаболизма лекарственных средств, подвергшихся окислению, а не ацетилированию (Arona S .et al.,1989)

ЛС и цирроз печени

- Для пациентов с ЦП наиболее опасны лекарственные средства с низкой степенью печеночной экскреции и узким терапевтическим индексом.
- При назначении таких препаратов внутрь начальная и поддерживающая дозы должны быть снижены более чем на 50 %.
- Степень снижения дозы зависит от тяжести заболевания печени, степени печеночного метаболизма, печеночной экскреции и токсичности препарата.
- При парентеральном назначении необходимо корректировать дозу в соответствии с печеночным клиренсом препарата только поддерживающую дозу.
- Для большинства других метаболизирующихся печенью лекарственных средств (с высокой или средней степенью печеночной экскреции) коррекции должна подвергаться только поддерживающая доза.

ЛС с высоким печеночным клиренсом

- Больным ЦП следует уменьшить как начальную, так и поддерживающую дозы пероральных препаратов с высокой степенью печеночной экскреции.
- При этом предсказать степень необходимого снижения дозы крайне сложно, так как практически трудно определить степень снижения печеночного кровотока и степень порто–кавального шунтирования.
- Условно можно принять, что у больного ЦП биодоступность препарата с высокой степенью печеночной экскреции при приеме внутрь равна 100 %.
- Поддерживающая доза должна быть откорректирована с учетом нежелательных фармакологических эффектов и токсичности используемого препарата.
- Следует отметить, что данный подход не учитывает возможного при ЦП снижения печеночного клиренса препарата вследствие уменьшения печеночного кровотока; оно принимается как незначимое по сравнению с существенным увеличением биодоступности.
- При внутривенном введении лекарственных веществ с высокой степенью печеночной экскреции начальная доза препарата может быть обычной, а поддерживающую дозу необходимо снижать в соответствии с печеночным клиренсом, который зависит от степени печеночного кровотока. Теоретически в этой ситуации может быть полезно измерение печеночного кровотока с помощью доплерографии, однако практических исследований в этой области пока недостаточно.

ЛС с низким печеночным клиренсом

- У лекарственных препаратов с низкой степенью печеночной экскреции эффект первого прохождения через печень не выражен (метаболизируется не более 30 % препарата).
- Их печеночный клиренс в основном определяется свободной фракцией препарата и емкостью ферментных систем печени, в которых препарат метаболизируется.
- При условии полной абсорбции этим препаратам присуща высокая биодоступность (более 70 %).
- Наличие ЦП существенно не влияет на биодоступность препаратов с низкой степенью печеночной экскреции, но их печеночный клиренс может снижаться при уменьшении емкости ферментных систем печени (Cl_i) и уменьшении свободной фракции препарата (f_u).
- Терапия этими препаратами может начинаться с обычной дозы, поддерживающие дозы следует уменьшать.
- Насколько должна быть уменьшена поддерживающая доза, предсказать, как и в случае с препаратами с высокой печеночной экскрецией, сложно.
- Исследования, в которых оценивались уровень альбуминов плазмы и емкость ферментных систем печени у пациентов с ЦП, показали, что активность ферментов и содержание белка снижаются по мере увеличения тяжести заболевания.

Лекарственные препараты со средней степенью печеночной экскреции

Печеночный клиренс препаратов со средней (от 30 до 60 %) степенью печеночной экскреции.

Биодоступность этих препаратов превышает 40 %, влияние на их фармакокинетику porto–кавального шунтирования менее значимо, чем для лекарственных средств с высокой степенью печеночной экскреции .

В целом печеночный клиренс этих препаратов снижен, что требует коррекции поддерживающей дозы.

Начинать лечение следует с минимальной терапевтической дозы, а поддерживающая доза должна рассчитываться так же, как для препаратов с низкой степенью печеночной экскреции.

Повышение биодоступности пероральных лекарственных средств с высоким и средним индексом печеночной экстракции при циррозе печени

| Лекарственное средство | Биодоступность | | |
|------------------------|----------------|--------------------|---------------------|
| | В норме | При циррозе печени | Кратность повышения |
| Верапамил | 0,10 | 0,16 | 1,6 |
| Карведилол | 0,19 | 0,83 | 4,4 |
| Лабеталол | 0,33 | 0,63 | 1,9 |
| Меперидин | 0,48 | 0,87 | 1,8 |
| Метопролол | 0,50 | 0,84 | 1,7 |
| Мидазолам | 0,38 | 0,76 | 2,0 |
| Морфий | 0,47 | 1,01 | 2,1 |
| Нифедипин | 0,51 | 0,91 | 1,8 |
| Нисолдипин | 0,04 | 0,15 | 3,8 |
| Пентазоцин | 0,18 | 0,68 | 3,8 |
| Пропранолол | 0,36 | 0,60 | 1,7 |
| Хлорметиазол | 0,10 | 1,16 | 11,6 |

ФД при циррозе печени

- Пациенты с ЦП более чувствительны к центральным нежелательным эффектам морфина и бензодиазепинов , а также к негативным почечным эффектам НПВС , вызывающим снижение чувствительности к натрийуретическому действию петлевых диуретиков . Больные ЦП чрезвычайно чувствительны к седативным эффектам бензодиазепинов. У этих пациентов бензодиазепины вызывают развитие энцефалопатии, которая, однако, полностью обратима при назначении антагонистов бензодиазепинов . При ЦП нарушается печеночный метаболизм мидазолама и диазепама. При этом нарушений в метаболизме оксазепам и триазолама не обнаружено, что позволяет предположить, что усиление седативного действия бензодиазепинов у больных ЦП частично обусловлено изменением фармакодинамического действия препаратов.
- Несмотря на вышесказанное, более безопасной альтернативы бензодиазепинам для этих больных не существует. Антипсихотические средства не менее активно метаболизируются в печени и также могут вызывать нежелательные реакции, которые, в отличие от бензодиазепинов, невозможно блокировать антагонистами.
- Из всех бензодиазепинов при циррозе печени следует отдавать предпочтение оксазепаму и лоразепаму – препаратам, подвергающимся в печени только конъюгации.

Холестааз

- Холестааз может нарушать метаболизм лекарственных препаратов в ферментной системе цитохромов P, например CYP2C и CYP2E1.
- Печеночный клиренс препаратов, являющихся субстратами этих ферментов, может снижаться, что требует коррекции их дозы.
- Метаболизм препаратов с преимущественно печеночным путем выведения при холестазае может замедляться.

Изменение почечной экскреции ЛС при циррозе печени

- Как известно, у пациентов с ЦП даже в отсутствие почечной недостаточности снижены почечный кровоток и скорость клубочковой фильтрации. Вместе с тем у этих больных наблюдается тенденция к снижению плазменного уровня креатинина. Низкий уровень креатинина объясняется нарушением синтеза креатина и снижением массы скелетной мускулатуры.
- Таким образом, степень гломерулярной фильтрации у больных ЦП нельзя оценить на основании сывороточного уровня креатинина. По тем же причинам использование формулы Cockcroft приведет к завышению степени гломерулярной фильтрации. Теоретически достоверно судить об уровне гломерулярной фильтрации в данной ситуации можно на основании экскреции креатинина с мочой (даже у пациентов с нарушенным синтезом креатинина или со сниженной мышечной массой).
- Однако, по данным ряда исследований, этот метод тоже приводил к завышению степени клубочковой фильтрации, что, в свою очередь, объясняется повышенной секрецией креатинина у больных ЦП. Возможно, состояние клубочковой фильтрации при ЦП точнее отражает другой эндогенный маркер почечной функции – плазменный уровень цистатина С.
- Больным ЦП в связи со снижением у них скорости клубочковой фильтрации с осторожностью следует назначать и лекарственные препараты с узким терапевтическим индексом, выводящиеся преимущественно почками. Замедление почечной элиминации при ЦП характерно для флуконазола, офлоксацина, цилазаприла, препаратов лития.

Лс с низкой степенью печеночной экскреции

- Учитывая большую индивидуальную вариабельность активности печеночных ферментов, трудно сформулировать общие правила дозирования лекарственных препаратов с низкой степенью печеночной экскреции больным ЦП.
- В настоящее время изучение особенностей фармакокинетики у пациентов со сниженной функцией печени новых лекарственных препаратов, появляющихся на рынке, является обязательным.
- Поскольку реакции конъюгации при ЦП страдают все же в меньшей степени, чем цитохром Р-ассоциированные реакции, то для лекарственных препаратов, которые метаболизируются только путем конъюгации, поддерживающая доза будет определяться главным образом плазменным уровнем белка.
- Для пациентов, относящихся к классу А по шкале Чайлда–Пью, их поддерживающая доза составит 50 % от нормальной, для больных, относящихся к классу В, – 25 %. Пациентам класса С следует назначать препараты, безопасность которых была продемонстрирована в клинических исследованиях или фармакокинетика которых не изменяется при заболеваниях печени. Назначение других лекарственных средств возможно только при условии мониторинга их концентраций в крови.

- Системный клиренс препаратов с высоким индексом печеночной экстракции будет определяться, главным образом, печеночным кровотоком, а ЛС с низким индексом экстракции – обратимым связыванием с белками плазмы и внутренним клиренсом.
- У препаратов с умеренным индексом экстракции системный клиренс зависит от колебаний всех составляющих печеночного клиренса ЛС.
- Нарушения функции печени по-разному влияют на клиренс лекарственных препаратов.
- Формирование цирроза печени, как правило, сопровождается снижением печеночного клиренса, в то время как активный гепатит может приводить к противоположным изменениям клиренса, связанным с нарушением скорости печеночного кровотока.

- Препараты, быстро метаболизирующиеся в печени с высоким печеночным клиренсом при первом прохождении через нее характеризуются:
- Наличие эффекта первого прохождения через печень (по мере прохождения этих препаратов через печень лишь меньшая их часть метаболизируется в ней, а часть вследствие портосистемного шунтирования минует ее, приводя к увеличению системной биодоступности)
- Рекомендации: начальные дозы ЛС должны быть меньше обычных с обязательной клинической оценкой
- При циррозе печени во много раз увеличивается системная биодоступность ЛС

- Препараты, медленно метаболизирующиеся в печени с низким печеночным клиренсом при первом прохождении через нее.
- Эти ЛС 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 ($5 \times t_{1/2}$).

Диуретики при патологии печени

Тиазидные диуретики слабо метаболизируются в печени и почти полностью выводятся почками в неизменном виде

В отличие от тиазидных диуретиков индапамид подвергается метаболизму в печени, поэтому с осторожностью должен применяться при лечении больных с патологией печени

Строгий контроль показан больным ЦП, особенно с отеками или асцитом, т. к. повышается риск развития метаболического алкалоза и возможно усиление проявлений печеночной энцефалопатии

Повышение биодоступности при пероральном применении ЛС с высоким и средним индексом печеночной экстракции может происходить у больных циррозом печени, во-первых, за счет снижения пресистемного метаболизма при первичном прохождении препарата через печень вследствие печеночно-клеточной недостаточности, во-вторых, за счет наличия шунтирующего кровотока и портокавальных анастомозов, по которым препарат поступает в системное кровообращение, минуя печень. Такие портокавальные шунты могут значительно повышать биодоступность пероральных форм препаратов с высоким пресистемным метаболизмом

НПР при патологии печени

- Для наркотических анальгетиков, анксиолитиков и седативных средств было продемонстрировано, что при одинаковой концентрации этих ЛС в плазме у больных циррозом печени отмечается более выраженный церебральный эффект, чем у здоровых добровольцев
- Следует помнить, что печеночная энцефалопатия может усиливать эффекты этих препаратов в “терапевтических” дозах
- Повышение проницаемости гематоэнцефалического барьера для препаратов центрального действия у больных с печеночной энцефалопатией объясняется усилением ГАМК-лиганд-рецепторного взаимодействия и повышением ГАМК-эргического тонуса
- У больных с хроническими заболеваниями и печени чаще отмечаются побочные эффекты нестероидных противовоспалительных препаратов (НПВП) в отношении функции почек
- Известно негативное влияние НПВП, селективно ингибирующих циклооксигеназу-2, на перфузию почек у больных с циррозом и асцитом

Антагонисты кальция и патология печени

- В печени БКК полностью метаболизируются до неактивных метаболитов, которые выводятся через почки и ЖКТ
- Этими общими фармакокинетическими свойствами БКК объясняется замедление их выведения из организма с возрастом, при дисфункции печени, но практически не изменяется при почечной недостаточности
- Поэтому лицам старше 60–65 лет и больным ЦП разовую дозу или кратность приема БКК рекомендуется уменьшать



БАБ при патологии печени

- У больных ЦП со сниженным печеночным кровотоком и печеночно-клеточной недостаточностью данные препараты способны к кумуляции в организме, т. к. они находятся в крови более продолжительное время из-за уменьшения активности печеночных ферментов, обуславливая большую частоту побочных эффектов.
- По этой причине разовые дозы или кратность приема липофильных β -АБ необходимо уменьшать для лиц со сниженным печеночным кровотоком (т.е. для пожилых лиц, больных сердечной недостаточностью или ЦП).
- Гидрофильные β -АБ (атенолол, надолол, соталол и др.) неполностью (30–50 %) и неравномерно всасываются в ЖКТ и обычно незначительно (0–20 %) метаболизируются в печени, а следовательно, не требуют изменения дозы и поэтому могут использоваться для лечения больных АГ с патологией печени.
- При применении метопролола больным ЦП необходимо снижать дозу препарата во избежание кумулятивных эффектов и связанных с ним побочных эффектов. Использование гидрофильного атенолола коррекции дозы не требует.
- Некоторые препараты растворяются как в жирах, так и в воде (ацебутолол, бисопролол, пиндолол) и имеют два пути элиминации – печеночный метаболизм и почечную экскрецию. Такой сбалансированный клиренс данных β -АБ обуславливает безопасность при лечении больных АГ с сопутствующей патологией печени и низкую вероятность их взаимодействия с препаратами, тормозящими активность микросомальных ферментов печени.



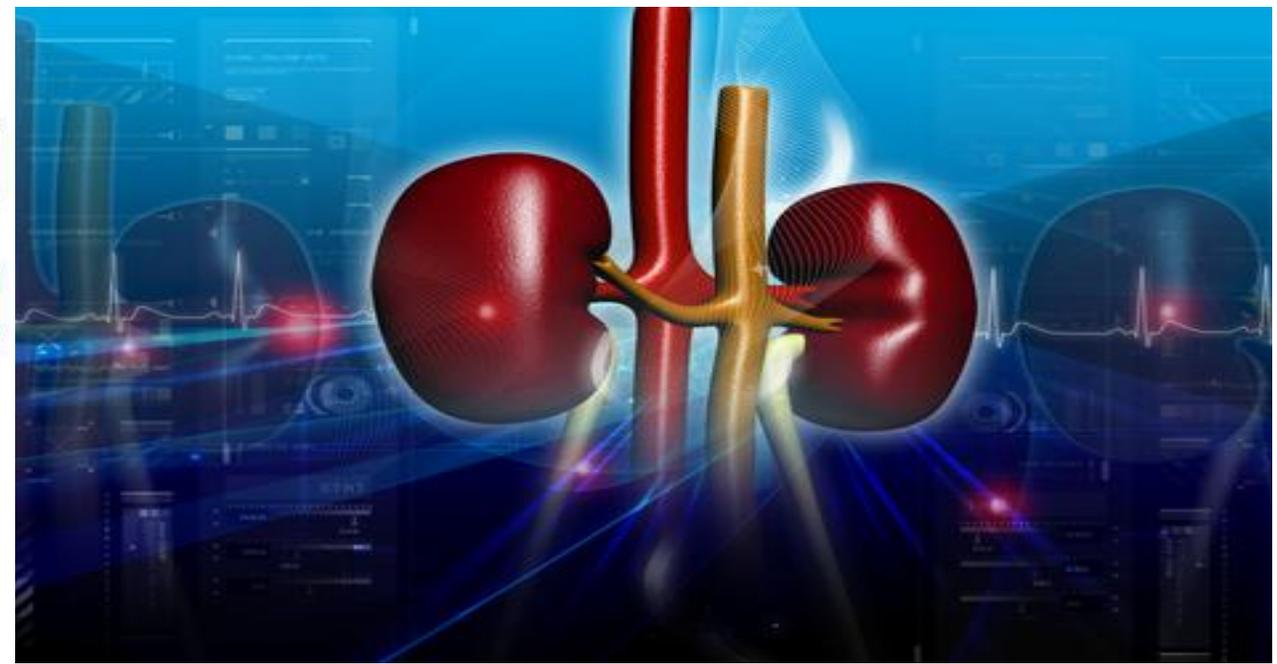
«Нефрологическим» может стать
любой больной как при естественном
течении заболевания, так и в
результате лечения



Рис. 1. Этапы прогрессирования ХБП

Для унификации подходов к оценке стадии хронических заболеваний почек в странах Европы и США ассоциациями нефрологов, трансплантологов и врачей гемодиализа — NKF/KDOQI (National Kidney Foundation/Kidney Disease - Outcomes Quality Initiative) в 2002 г. принята классификация хронической болезни

ни почек



ХБП включает в себя целую группу известных нозологий, таких как первичный гломерулонефрит и гломерулонефрит как почечное проявление системных заболеваний, врожденные нефропатии, хронический пиелонефрит, интерстициальный нефрит, а также бессимптомные и малосимптомные поражения почек

Частота встречаемости ХБП в возрастных группах

| СКФ мл/мин/1.73 ² | Возрастные группы | | | |
|---------------------------------|-------------------|----------------|----------------|-------|
| | 20-39 | 40-59 | 60-69 | ≥70 |
| ≥90 | 86.0% | 55.7% | 38.5% | 25.5% |
| 60-89 | 13.7% | 42.7% | 53.8% | 48.5% |
| 30-59 | — ^a | 1.8% | 7.1% | 24.6% |
| 15-29 | — ^a | — ^a | — ^a | 1.3% |
| N (в миллионах) | 82 | 55 | 20 | 20 |

Таблица 3. Частота встречаемости категорий СКФ у взрослых
СКФ определяется на основании формулы MDRD используя возраст, пол, расу, и калибровку относительно креатинина в крови. Данные NHANES III (1984-1994). N=15,000. Основано на одноразовом определении СКФ.

^aменее 20 случаев, данные считаются не достоверными.

Влияние ПН на фармакокинетику ЛС

- Почечная недостаточность влияет на лекарственное распределение, уменьшая системный клиренс, почечное выведение, связь с белками и распределение в тканях.
- Воздействует на выведение ЛС и внепочечное распределение ЛС, метаболизирующихся печенью.
- Хотя снижение почечных метаболических ферментов при ПН ответственно за уменьшение лекарственного клиренса, но всё же больший вклад вносят изменения в транспортных системах.
- Если почки выводят активный препарат в неизменённом виде, то необходимо провести коррекцию дозы препарата в зависимости от уровня функционирования почек, особенно для ЛС с низким терапевтическим индексом.

Основные принципы дозирования лекарственных средств при почечной недостаточности (Bartlett J.G,1995,2000)

- начальная доза ЛС не модифицируется; корректировка последующих доз для препаратов, которые выводятся почками
- а) прием обычной дозы препарата, но с удлиненным интервалом между введениями, равным 3-4 периодам полувыведения препарата
- б) уменьшение дозы лекарственного средства с сохранением обычного интервала между введениями
- в) комбинация указанных выше методов; корректировка последующих доз должна осуществляться с учетом клиренса креатинина

Принципы дозирования ЛС при ХПН

- **Метод удлинения интервала между дозами используется для препаратов с широким терапевтическим диапазоном и длинным периодом полувыведения. Удлинение интервала вызывает большие колебания уровней концентрации ЛС в плазме крови от пиковой до минимальной (у препаратов с узким терапевтическим индексом не надо, т.к. может вызвать либо токсическую, либо субтерапевтическую концентрацию).**
- **Для ЛС с узким терапевтическим индексом и коротким периодом полувыведения используют уменьшение дозы при сохранении интервала м-ду приемами. Это сокращает разницу м-ду пиковой и минимальной концентрациями. Уменьшение дозы рекомендуют для ЛС, эффект которых зависит от постоянного уровня препарата в крови. В клинической практике более эффективной является комбинация двух методов: увеличения интервала и уменьшения дозы ЛС.**

Больные старшей возрастной группы – ХПН?

- Снижение СКФ ниже 60 мл/мин и/или наличие микроальбуминурии или протеинурия в течение 3 месяцев являются диагностическими критериями хронической нефропатии, что особенно важно у больных гериатрического профиля в плане проведения лекарственной терапии, которая обязательно требует контроля безопасности

(Земченков А.Ю.,Томилина Н.В.,2004г.Рекомендации К/DOQI по диагностике, классификации и оценке тяжести хронических заболеваний почек)

Значимость мочевины у лиц старческого и пожилого возраста

- Мочевина - плохой маркер почечной дисфункции.
- Мочевина представляет собой конечный продукт метаболизма белка в печени, выделяемый почкой.
- В связи с этим ее уровень зависит от потребления белка и скорости его метаболизма.

Традиционный режим введения аминогликозидов

| Препарат | T _{1/2'} в норме / ПН * | Клиренс креатина, мл/мин | | |
|--------------|-------------------------------------|--------------------------|--------------------------|--------------------------|
| | | 10-20 | >10 | |
| Амикацин | 1,4-2,3/17-150 | 60-90% каждые 12 ч | 30-70% каждые 12-18 ч | 20-30% каждые 24-48 ч |
| Гентамицин | 2-3/20-60 | 60-90% каждые 12 ч | 30-70% каждые 12 ч | 20-30% каждые 24-48 ч |
| Тобрамицин | 2-3/20-60 | 60-90% каждые 12 ч | 30-70% каждые 12 ч | 20-30% каждые 24-48 ч |
| Нетилмицин | 2-3/35-72 | 50-90% каждые 12 ч | 20-60% каждые 12 ч | 10-20% каждые 12 ч |
| Стрептомицин | 2-3/30-80 | 50% каждые 24 ч | 50% каждые 24-72 ч | 50% каждые 72-96 ч |

Однократный режим дозирования аминогликозидов

| Однократное введение аминогликозидов | | | | | | |
|--------------------------------------|-----------------------------|----------------|----------------|-----------------------------|----------------|----------------|
| КК**, мл/мин | >80 | от 60 до 80 | от 40 до 60 | от 30 до 40 | от 20 до 30 | от 10 до 20 |
| Препарат | Одна доза через 24 ч, мг/кг | | | Одна доза через 48 ч, мг/кг | | |
| Гентамицин | ь | | | | | |
| Тобрамицин | э ю | 5,1 | 4,0 | 3,5 | 2,5 | 4,0 |
| Амикацин | ь | | | | | |
| Канамицин | э | 15,0 | 12,0 | 7,5 | 4,0 | 7,5 |
| Стрептомицин | ю | | | | | |
| Н | | | | | | |

Таблица Применение антибиотиков при ИМВП у пациентов с нарушенной функцией почек

| |
|--|
| Большинство антибиотиков имеют широкий терапевтический диапазон. Коррекция дозы не требуется при СКФ > 20 мл/мин, за исключением нефротоксичных антибиотиков, например аминогликозидов |
| Препараты, которые выводятся при диализе, следует применять после завершения диализа |
| Комбинация петлевых диуретиков (например, фуросемида) и цефалоспоринов является нефротоксичной |
| Нитрофурантоин и тетрациклины (кроме доксициклина) противопоказаны |

СКФ – скорость клубочковой фильтрации.

Таблица Степень выведения антибиотиков при гемодиализе

| Диализируемые | Частично диализируемые | Не диализируемые |
|----------------------------|------------------------|------------------|
| Амоксициллин/ампициллин | Фторхинолоны* | Амфотерицин |
| Карбенициллин | Ко-тримоксазол | Оксациллин |
| Цефалоспорины* | Эритромицин | Тейкопланин |
| Аминогликозиды* Ванкомицин | | |
| ТМР | | |
| Метронидазол | | |
| Азтреонам* | | |
| Флуконазол* | | |

** Препараты, которые выводятся при перитонеальном диализе.*

Таблица Лечение туберкулеза при почечной недостаточности

| |
|---|
| Рифампицин и изониазид не выводятся при диализе. Применять пиридоксин |
| Этамбутол не выводится при диализе. Снижать дозу при СКФ < 30 мл/мин |
| Избегать одновременного применения рифампицина с циклоспорином |

Проблемы дозирования ЛС при патологии почек

- Нарушение экскреции лекарственного средства или его метаболитов может привести к интоксикации;
- Повышение чувствительность к некоторым ЛС;
- Многие побочные эффекты плохо переносятся пациентами с почечной недостаточностью;
- Потеря эффективности многих ЛС при снижении функциональной активности почек.

Дозирование диуретиков при патологии почек

| Препарат | Начальная доза (мг) | | Обычная доза (мг) | | Коррекция дозы (%) по СКФ (мл/мин/1,73 м ²) | | |
|------------------|-----------------------------|---------------|-------------------|---------------|--|-------|-----|
| | | | | | >50 | 10-50 | <10 |
| Петлевые | | | | | Коррекции дозы не требуется | | |
| Фуросемид | 20-40 мг | | 40-240 мг | | | | |
| Буметанид | 0,5-1,0 мг | | 1-5 мг | | | | |
| Торасемид | 5-10 мг | | 10-20 мг | | | | |
| Тиазидные | | | | | Не рекомендуется при СКФ <30 мл/мин/1,73 м ² | | |
| Гидрохлортиазид | 25 мг | | 12,5-100 мг | | | | |
| Индапамид | 2,5 мг | | 2,5-5 мг | | Не эффективен при СКФ <10 мл/мин/1,73 м ² | | |
| Калийсберегающие | +ИАПФ/ БРА | -ИАПФ/ БРА | +ИАПФ/ БРА | -ИАПФ/ БРА | Не показан при СКФ <30 мл/мин/1,73 м ² / <50 мл/мин/1,73 м ² | | |
| | Спиронолактон/ Эплеренон | 12,5-25 | 50 | 50 | | | |
| Триамтерен | 25 | 50 | 100 | 200 | Не рекомендуется при СКФ <50 мл/мин/1,73 м ² | | |

Применение сахароснижающих препаратов при ХБП

| Препарат | Умеренная ХБП | | Тяжелая ХБП | ТПН |
|--------------------------|---|----------------|-------------|----------------|
| | СКФ (мл/мин/1,73 м ²) | | | |
| | 60-45 | 45-30 | 30-15 | <15 или диализ |
| Метформин* | Коррекции дозы не требуется | Не показан | | |
| Глибенкламид | Не показан | | | |
| Гликлазид и гликлазид МВ | Коррекции дозы не требуется | Коррекция дозы | Не показан | |
| Глимепирид | Коррекции дозы не требуется | Не показан | | |
| Гликвидон | Коррекции дозы не требуется | | | |
| Глипизид и глипизид ГИТС | Коррекции дозы не требуется | | | |
| Репаглинид | Коррекции дозы не требуется | Коррекция дозы | | |
| Натеглинид | Коррекции дозы не требуется | Коррекция дозы | | |
| Пиоглитазон | Коррекции дозы не требуется | | | |
| Росиглитазон | Коррекции дозы не требуется | | | |
| Ситаглиптин | Коррекция дозы** | | | |
| Вилдаглиптин | Коррекция дозы** | | | |
| Саксаглиптин | Коррекция дозы** | | | |
| Линаглиптин | Коррекции дозы не требуется | | | |
| Эксенатид | Коррекции дозы не требуется | Не показан | | |
| Лираглутид | Коррекции дозы не требуется, применять с осторожностью | Не показан | | |
| Акарбоза | Коррекции дозы не требуется | Не показан | | |
| Инсулины*** | Коррекция дозы не требуется | | | |

| Препарат | Начальная доза (мг) | Целевая доза (мг) | Коррекция дозы (%) по СКФ (мл/мин/1,73 м ²) | | |
|--|---------------------|---------------------|---|--------|-------|
| | | | >50 | 10-50 | <10 |
| Ингибиторы АПФ | | | | | |
| Каптоприл | 6,25 мг x 3 p/сут. | 50 мг x 3 p/сут. | 100 | 75 | 50 |
| Эналаприл | 2,5 мг x 2 p/сут. | 10-20 мг x 2 p/сут. | 100 | 75-100 | 50 |
| Лизиноприл | 2,5-5,0 мг/сут. | 20-35 мг/сут. | 100 | 50-75 | 25-50 |
| Рамиприл | 2,5 мг/сут. | 5 мг/сут. | 100 | 50-75 | 25-50 |
| Трандолаприл | 0,5 мг/сут. | 4 мг/сут. | 100 | 50-100 | 50 |
| БРА | | | Коррекции дозы не требуется | | |
| Кандесартан | 4-8 мг/сут. | 32 мг/сут. | | | |
| Валсартан | 40 мг x 2 p/сут. | 160 мг x 2 p/сут. | | | |
| Лозартан | 50 мг/сут. | 150 мг/сут. | | | |
| Бета-блокаторы | | | | | |
| Бисопролол | 1,25 мг/сут. | 10 мг/сут. | 100 | 75 | 50 |
| Карведилол | 3,125 мг x 2 p/сут. | 25-50 мг x 2 p/сут. | Коррекции дозы не требуется | | |
| Метопролол (CR/XL) | 12,5-25 мг/сут. | 200 /сут. | | | |
| Небиволол | 1,25 мг/сут. | 10 мг/сут. | 100 | 100 | 50 |
| Антагонисты минералокортикоидных рецепторов | | | Не показан при СКФ <50 мл/мин/1,73 м ² | | |
| Эплеренон | 25 мг/сут. | 50 мг/сут. | | | |
| Спиронолактон | 25 мг/сут. | 25-50 мг/сут. | Не показан при СКФ <30 мл/мин/1,73 м ² | | |

Транспортеры и патология почек

В почках изоферменты P-450 (1A1, 1A2, 2E1) 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 P-450.

Для ЛС с низким метаболизмом (например, эпросартан, розувастатин) это имеет огромное значение.

- В почках происходит глюкуронирование таких ЛС как парацетамол, зидовудин (азидотимидин ♠), морфин, сульфаниламиды, фуросемид, хлорамфеникол.

| 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 | |

Правила дозирования ЛС при ПН

- 1) использовать препараты с внепочечным выведением;
- 2) использовать номограммы, руководства, рекомендации по выбору доз;
- 3) использовать лекарственный мониторинг.
- 4) метод «дозы»
- 5) метод «интервала»
- 6) «смешанный метод»

