



Загальні питання клінічної фармакології: Основи клінічної фармакокінетики. Основні принципи клінічної фармакодинаміки

Хайтович М.В., завідувач кафедри клінічної фармакології та клінічної фармації, професор, nik3061@gmail.com



ОСНОВНІ ПОНЯТТЯ

- **Клінічна фармакологія**
- **Етапи фармакокінетики**
- **Параметри фармакокінетики**

- **Молекулярні мішені для лікарських засобів**
- **Афінність і внутрішня дія**
- **Агоністи, антагоністи**
- **Ефективність і потенція**
- **Терапевтичний індекс**



Процеси: фармацевтичний, фармакокінетичний та фармакодинамічний

ФАРМАЦЕВТИЧНИЙ ПРОЦЕС
(пацієнт отримав лікарський засіб)



ФАРМАКОКІНЕТИЧНИЙ ПРОЦЕС
(лікарський засіб доставлено до місця дії)



ФАРМАКОДИНАМІЧНИЙ ПРОЦЕС
(лікарський засіб викликав фармакологічний ефект)

Davis C. et al. USMLE™. Step 1 Pharmacology Lecture Notes. 2013



Назва лікарського засобу

ХІМІЧНА НАЗВА ДІЮЧОЇ РЕЧОВИНИ (СУБСТАНЦІЇ) – описує хімічну будову

(RS)-1-(1-methylethylamino)-3-(1-naphthyloxy)propan-2-ol

Міжнародна непатентована назва (МНН)

Пропранолол

ТОРГІВЕЛЬНА НАЗВА

Анаприлін

Обзидан тощо



АТС-код

- C CARDIOVASCULAR SYSTEM
- C07 BETA BLOCKING AGENTS
- C07A BETA BLOCKING AGENTS
- C07AA Beta blocking agents, non-selective
- C07AA05 Пропранолол



Фармакокінетика та фармакодинаміка

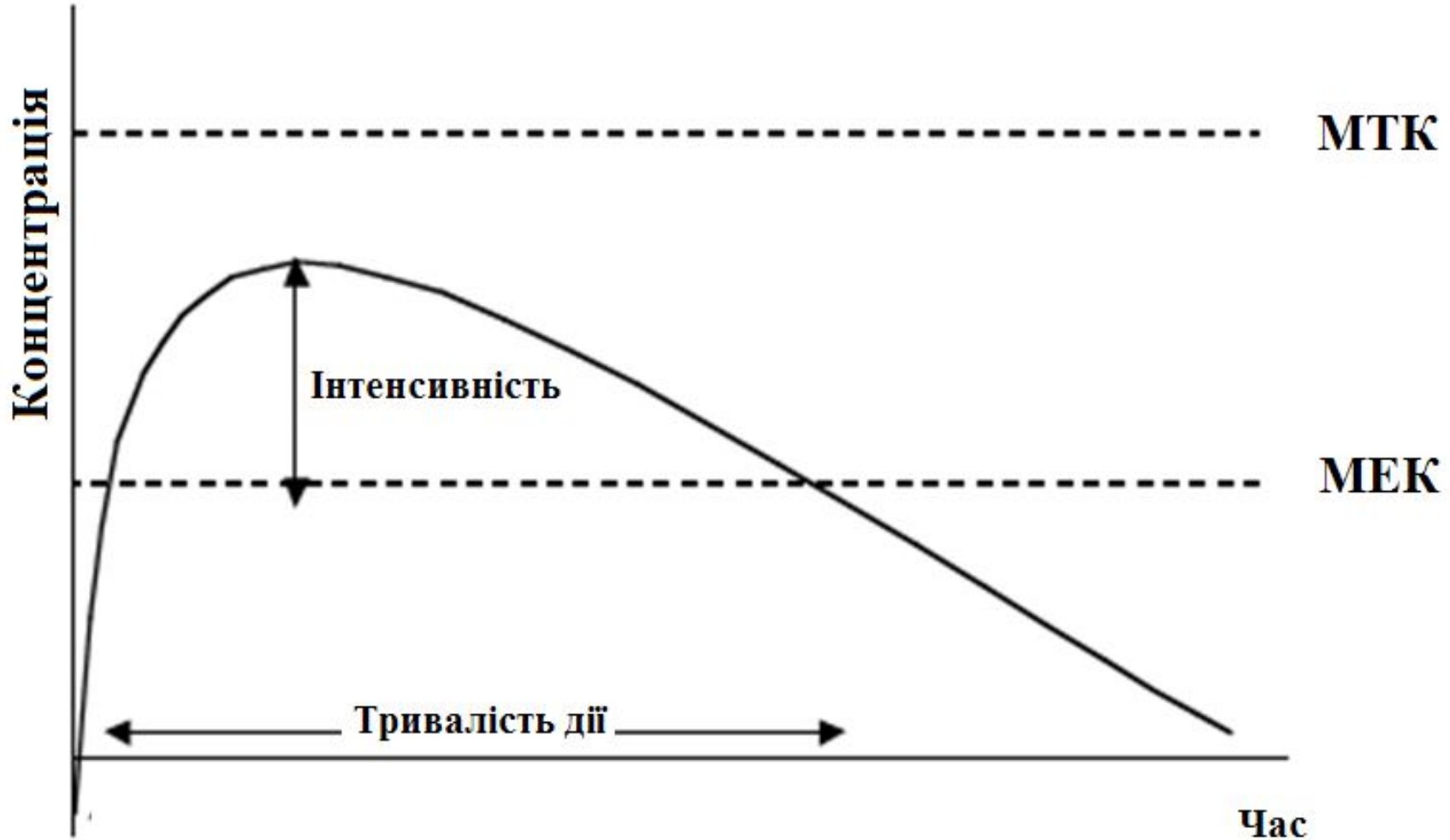




ПАРАМЕТРИ ФАРМАКОКІНЕТИКИ

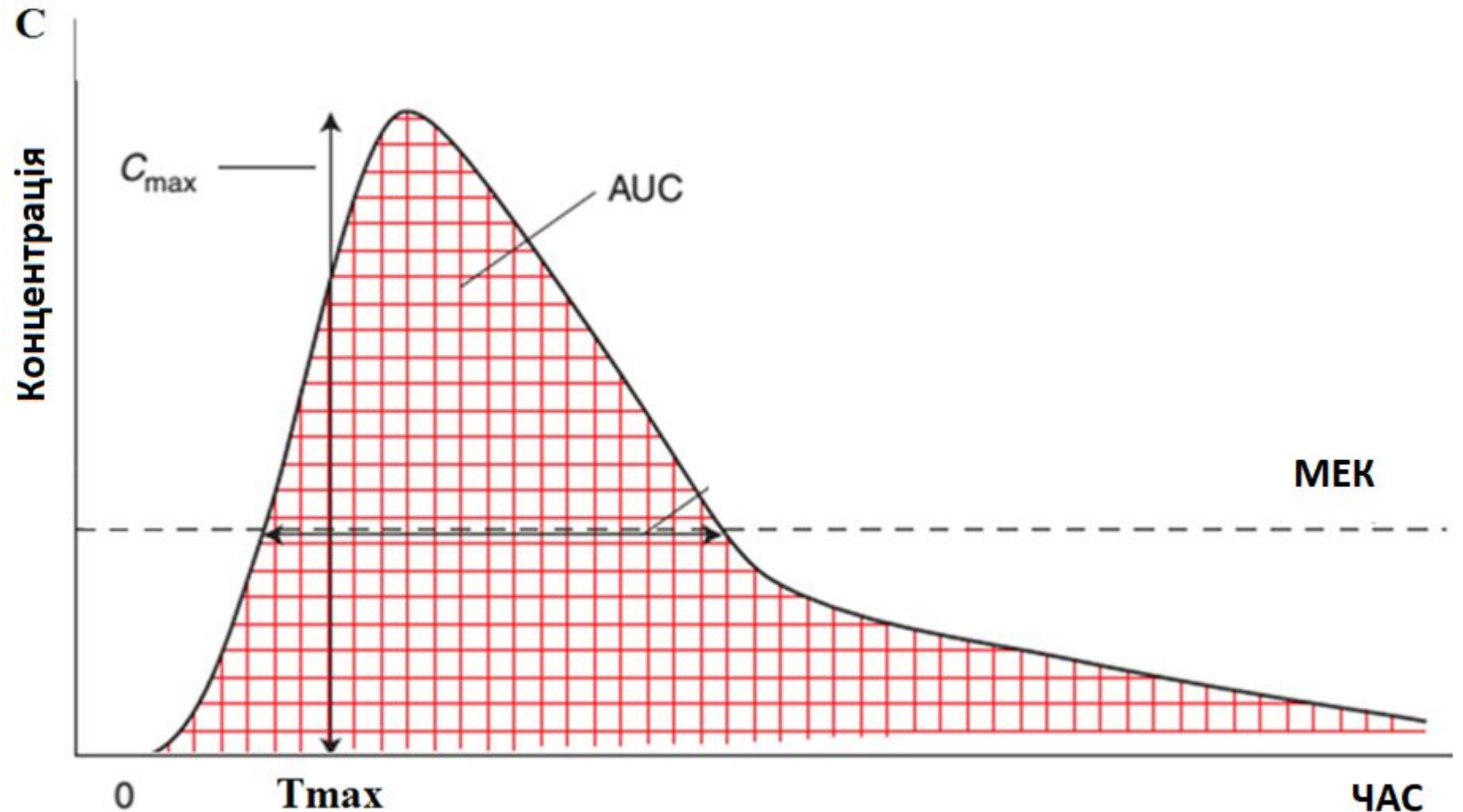


Фармакокінетична крива



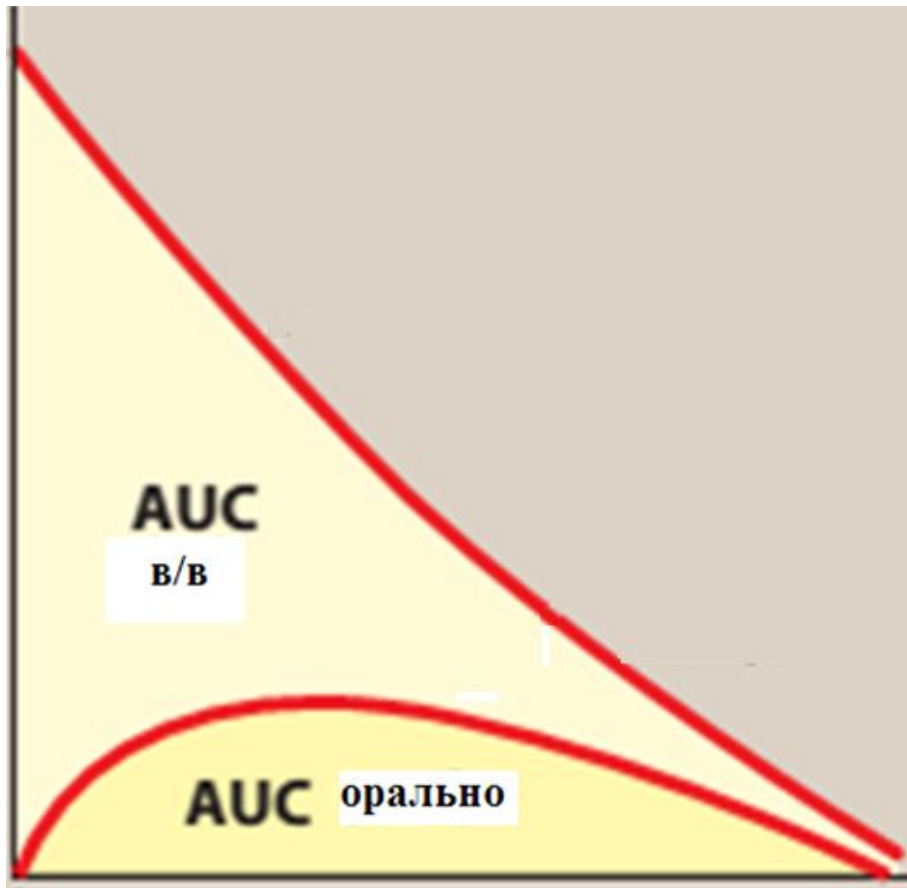


ПЛОЩА ПІД ФАРМАКОКІНЕТИЧНОЮ КРИВОЮ (AUC-AREA UNDER CURVE)





Біодоступність лікарського засобу



**ПРИ ОДНАКОВИХ
ДОЗАХ:
 $F = \frac{AUC \text{ (орально)}}{AUC \text{ (в/в)}}$**

Pharmacology / [edited by] Karen Whalen; coll.editors, Richard Finkel, Thomas A. Panavelil. – Sixth edition. (Lippincott illustrated reviews) 2015



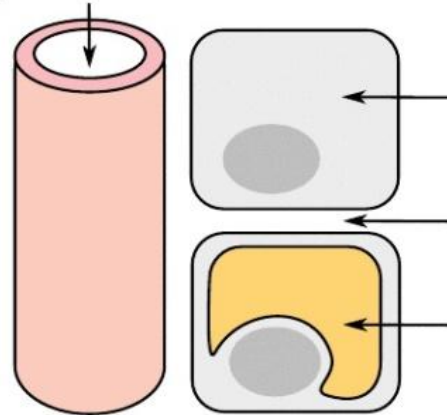
Біоеквівалентність

- **Відносна біодоступність (біоеквівалентність) при порівнянні двох препаратів із позасудинними шляхами введення.**
- **Порівнюють різні**
 - **лікарські форми,**
 - **лікарські препарати з однаковою МНН**
- **Лікарські препарати біоеквівалентні, якщо забезпечується однакова біодоступність лікарських засобів.**



РІВНОМІРНІСТЬ РОЗПОДІЛУ ЛІКІВ

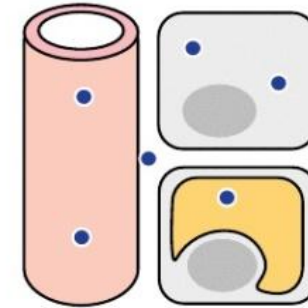
Внутрішньосудинний
об'єм (5%)



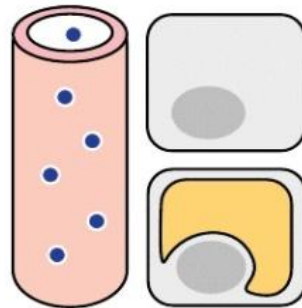
Внутрішньоклітинний
об'єм (40%)

Інтерстиціальний
об'єм (15%)

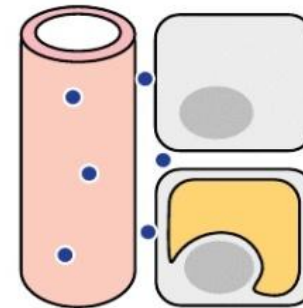
Жирова тканина



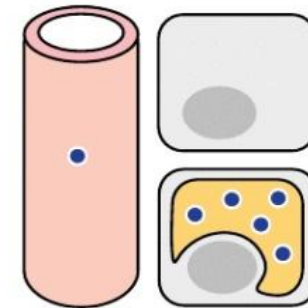
ЛЗ рівномірно
розподілений



ЛЗ обмежені кровоносним руслом
(дуже великі молекули ЛЗ)



ЛЗ не проходять через клітинні
мембрани (високополярні ЛЗ)



ЛЗ накопичується у жировій
тканині (ліпофільні ЛЗ)

Lüllmann et al. Color Atlas
of Pharmacology. 2000



Об'єм розподілу лікарських засобів

- **Об'єм розподілу** (V_d – volume distribution; л або л/кг) — гіпотетичний об'єм рідини організму, необхідної для рівномірного розподілу всієї уведеної дози у концентрації, аналогічній початковій концентрації в плазмі крові.
- **V_d використовується для розрахунку дози навантаження (D_n):**
- **$D_n = V_d \times C/F$,**
- **де:**
- **C — цільова ефективна концентрація ЛЗ в крові;**
- **F – біодоступність (при в/в введенні – 1)**



Об'єм розподілу лікарських засобів

Vd	Компартмент	Тип ЛЗ
Малий	Внутрішньосудинний	Великі молекули; пов'язані з білком плазми крові (гепарин тощо)
Середній	Позаклітинна рідина	Малі гідрофільні молекули (фуросемід тощо)
Великий	Всі тканини, включаючи жирову	Малі ліпофільні молекули, особливо пов'язані із білками тканин (дигоксин тощо)

TAO LE et al. USMLE STEP 1 2017



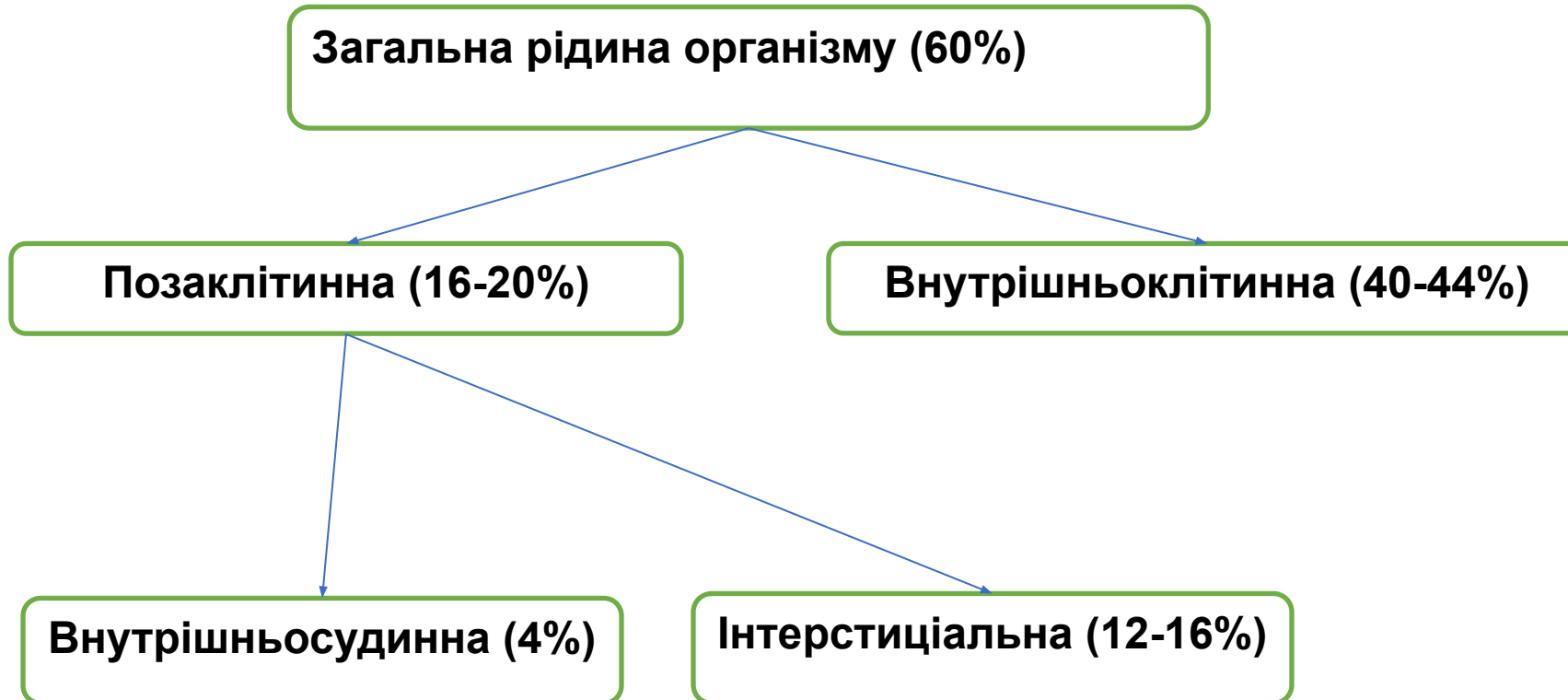
Об'єм розподілу лікарських засобів

Лікарський засіб	Vd, л
Гепарин	5
Саліцилати	9
Гентаміцин	18
Фуросемід	21
Амоксицилін	28
Атенолол	77
Діазепам	80
Дигоксин	420
Аміодарон	400

Високі показники Vd - препарат швидко попадає в біологічні рідини і тканини.



РОЗПОДІЛ РІДИНИ ОРГАНІЗМУ

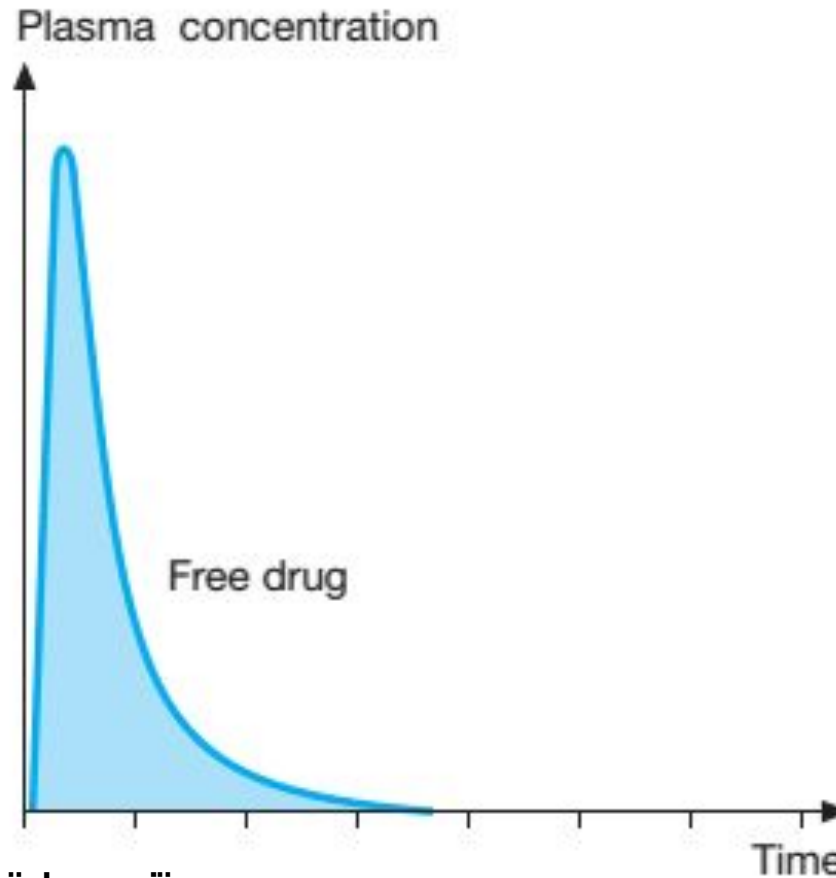


Merali Z. et al. Comprehensive medical reference and review for the Medical Council of Canada Qualifying Exam Part I and the United States Medical Licensing Exam Step 2. Toronto Notes. 32 Ed. 2016

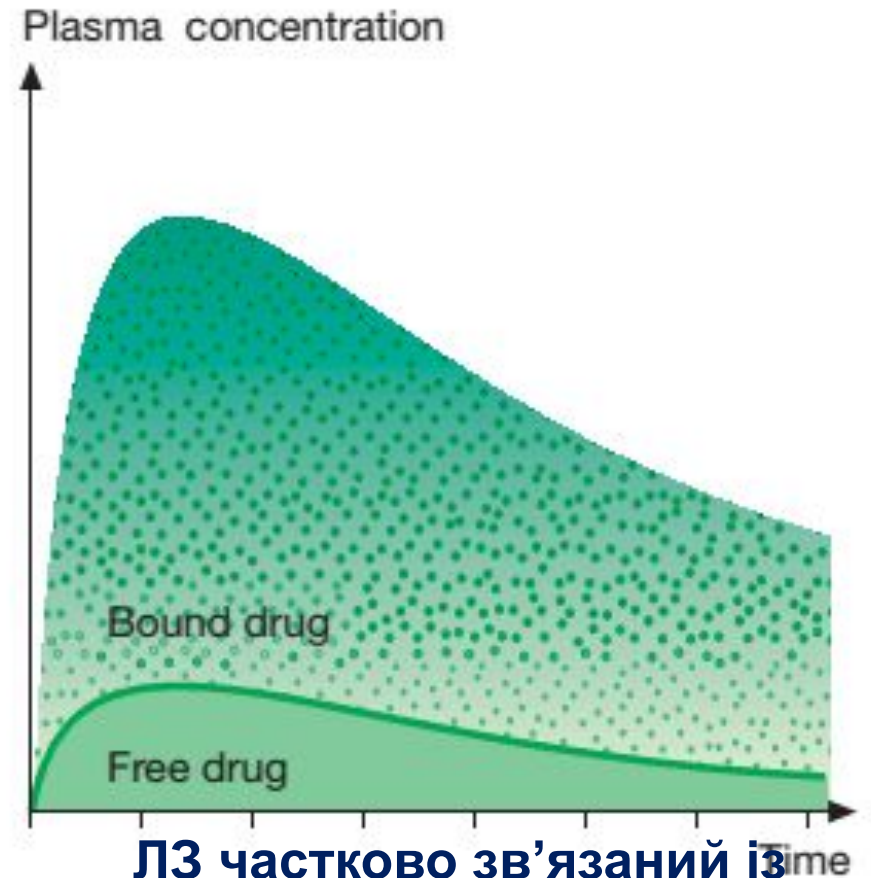


ПАРАМЕТРИ ФАРМАКОКІНЕТИКИ: ЗВ'ЯЗОК ІЗ БІЛКАМИ ПЛАЗМИ КРОВІ

ЛЗ не зв'язаний із білками



Критично >90% зв'язаної фракції



ЛЗ частково зв'язаний із білками плазми крові



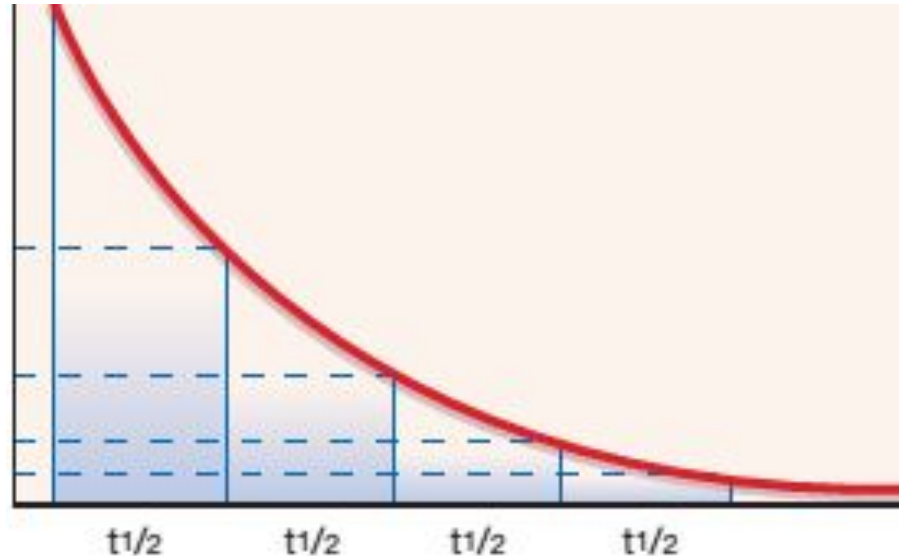
ПАРАМЕТРИ ФАРМАКОКІНЕТИКИ: $T_{1/2}$

- Період напіввиведення ($T_{1/2}$) — час, за який концентрація лікарського засобу в плазмі крові зменшується у 2 рази

З організму виводиться

за:

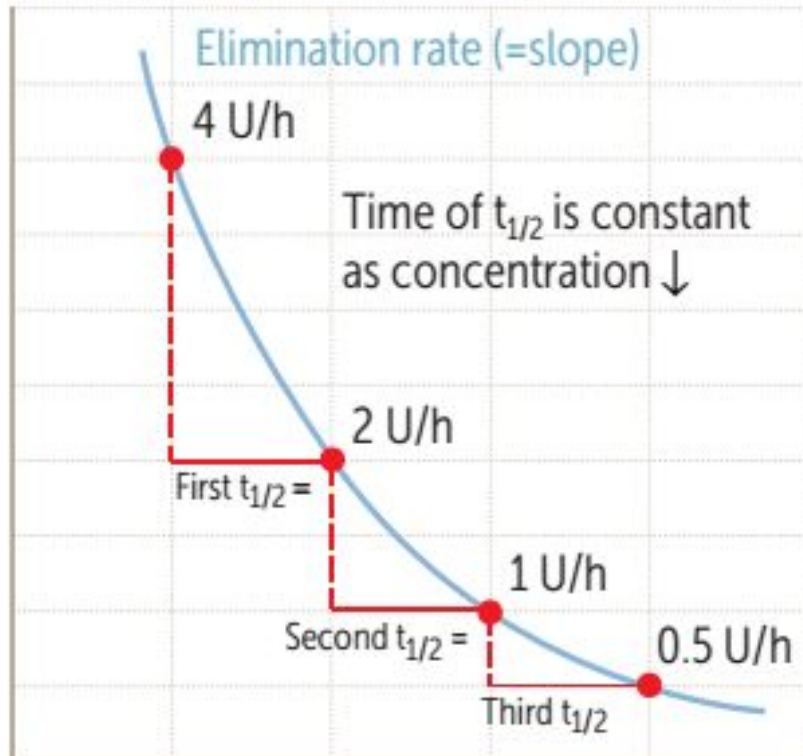
- 1 $T_{1/2}$ - 50 % ЛЗ
- 2 $T_{1/2}$ - 75 % ЛЗ
- 3 $T_{1/2}$ - 87,5 % ЛЗ
- 4 $T_{1/2}$ - 93,75 % ЛЗ





ЕЛІМІНАЦІЯ ПЕРШОГО ПОРЯДКУ

- Рівень елімінації пропорційний концентрації ЛЗ (експоненціальний)
- Характерний для більшості ЛЗ

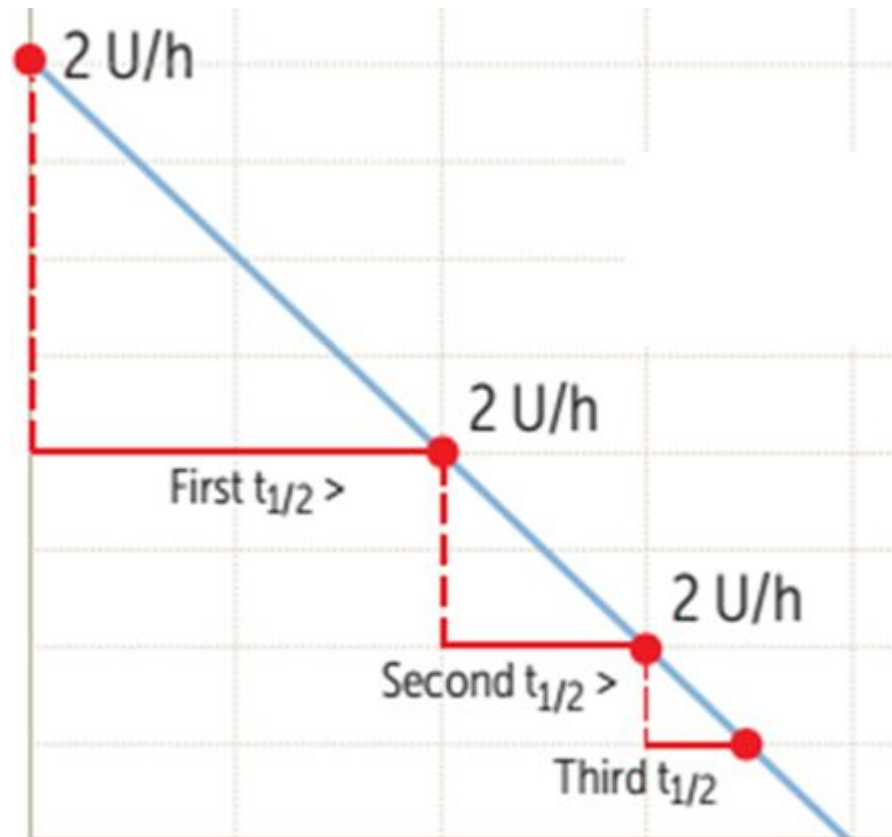


$T_{1/2}$ постійний, тоді як концентрація зменшується



ЕЛІМІНАЦІЯ НУЛЬОВОГО ПОРЯДКУ

- Рівень елімінації постійний (лінійний)
- Приклади: фенітоїн, етанол, аспірин



Phenytoine
Ethanol
Aspirine

$A_{rea} - \text{горох } (0)$

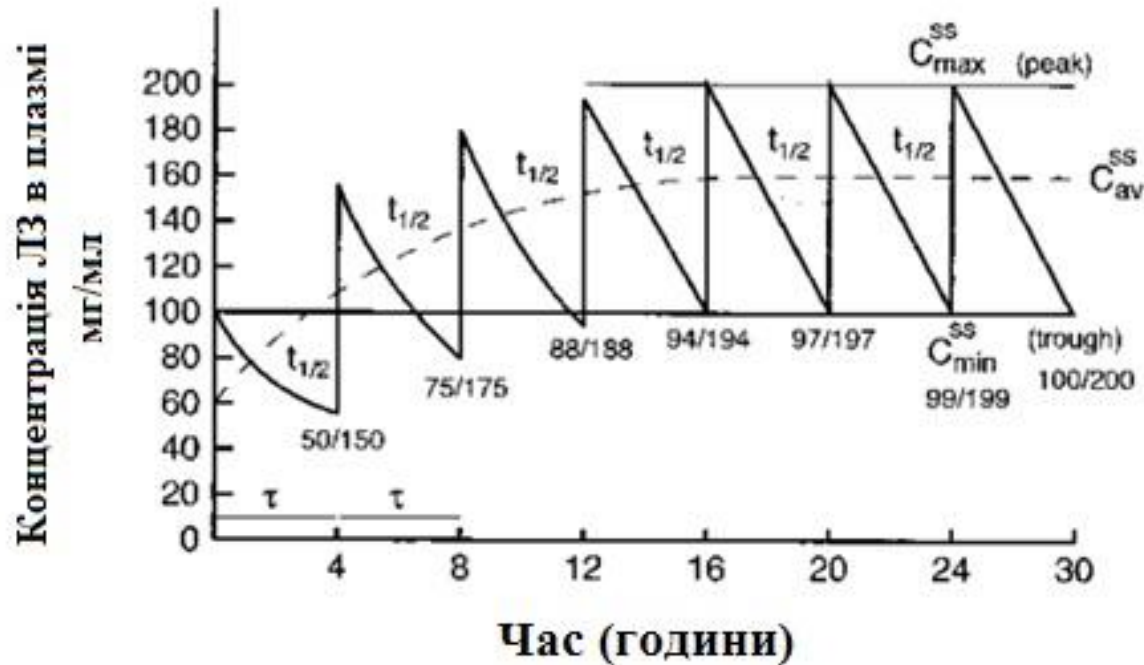
$T_{1/2}$ зменшується при зменшенні концентрації

TAO LE et al. USMLE STEP 1 2017



Рівноважна концентрація лікарського засобу

- **C_{ss}** – рівноважна (steady state) концентрація
 - кількість ЛЗ, що всмоктується, рівна кількості, яка елімінується.
 - у повному обсязі виявляється клінічний ефект
 - зазвичай через 4-5 $T_{1/2}$ ЛЗ (за $3,3T_{1/2}$ 90% C_{ss})





Рівноважна концентрація

Розрахунок підтримувальної дози

$$D_{\text{підтр}} = C_{ss} \times Cl \times t / F$$

де

C_{ss} – цільова рівноважна концентрація

Cl – кліренс

t – дозовий інтервал

F - біодоступність



Кліренс

- **Загальний кліренс** (Cl; мл/хв або л/год) — об'єм плазми або крові, який повністю очищається від препарату за одиницю часу.

Часто є сумою ниркового і печінкового кліренсу

Cl загальний = Cl нирковий + Cl печінковий

При внутрішньовенному введенні ЛЗ

$Cl = D/AUC$:

Де D – доза

AUC – площа під фармакокінетичною кривою



Тестове завдання

Доза в 500 мг забезпечує терапевтичний ефект лікарського засобу протягом 6 годин. $T_{1/2}$ – 8 год.

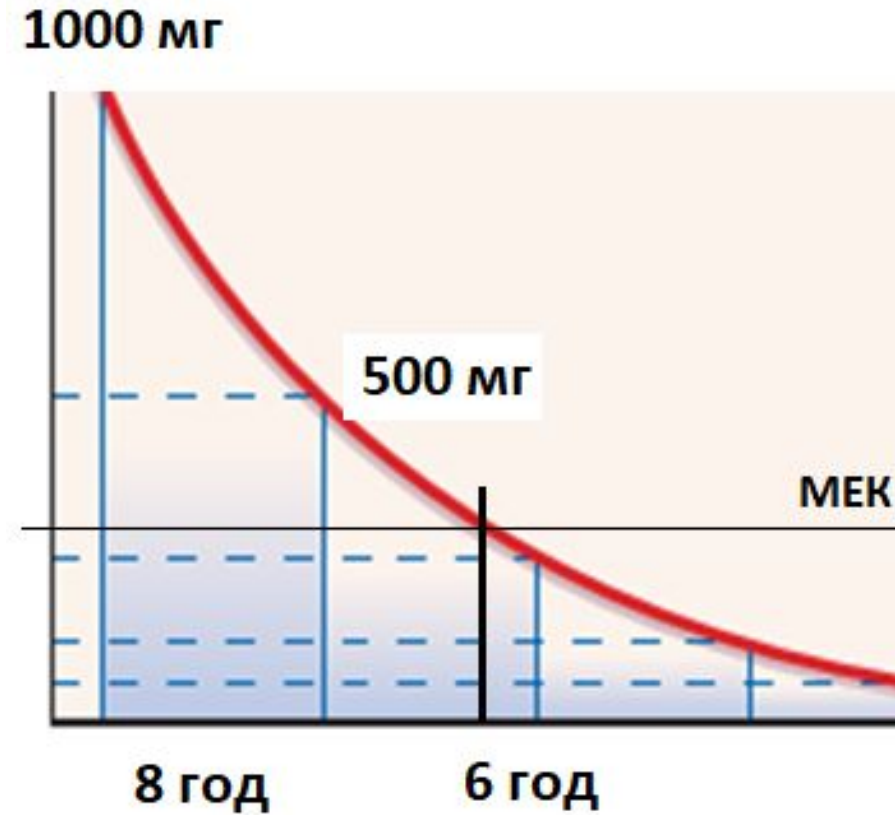
Як довго (в годинах) буде тривати ефект, якщо лікарський засіб ввели внутрішньовенно в дозі 1 г?

- A. 6
- B. 8
- C. 12
- D. 14
- E. 16



Тестове завдання

Доза в 500 мг забезпечує терапевтичний ефект лікарського засобу протягом 6 годин. $T_{1/2}$ – 8 год. Як довго буде тривати ефективна дія лікарського засобу, якщо його ввести в дозі 1 г?



$$8 \text{ год} + 6 \text{ год} = 14 \text{ годин}$$

Davis C. et al. USMLE™. Step 1 Pharmacology Lecture Notes. 2013



Клінічне значення параметрів фармакокінетики

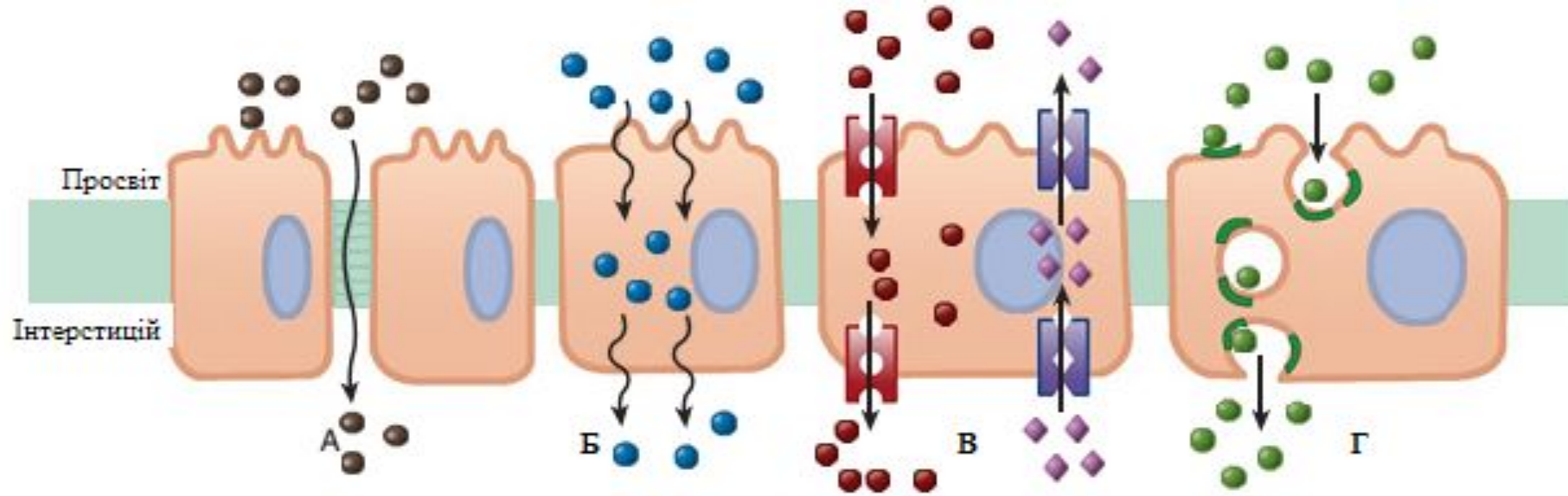
Парам.	Клінічне значення
AUC	Для визначення біодоступності та біоеквівалентності ЛЗ
F	Для підбору дози при пероральному застосуванні
T_{max}	Для прогнозування часу, коли буде досягнутий максимальний фармакологічний ефект
Vd	Для створення ефективної концентрації ЛЗ в плазмі крові
T_{1/2}	Для визначення часу досягнення C _{ss} (4-5 T _{1/2}) і оцінки елімінації
C_{ss}	На фоні C _{ss} досягається повний клінічний ефект ЛЗ
Cl	Для вибору підтримувальної дози



ЕТАПИ ФАРМАКОКІНЕТИКИ



Механізми абсорбції лікарських засобів

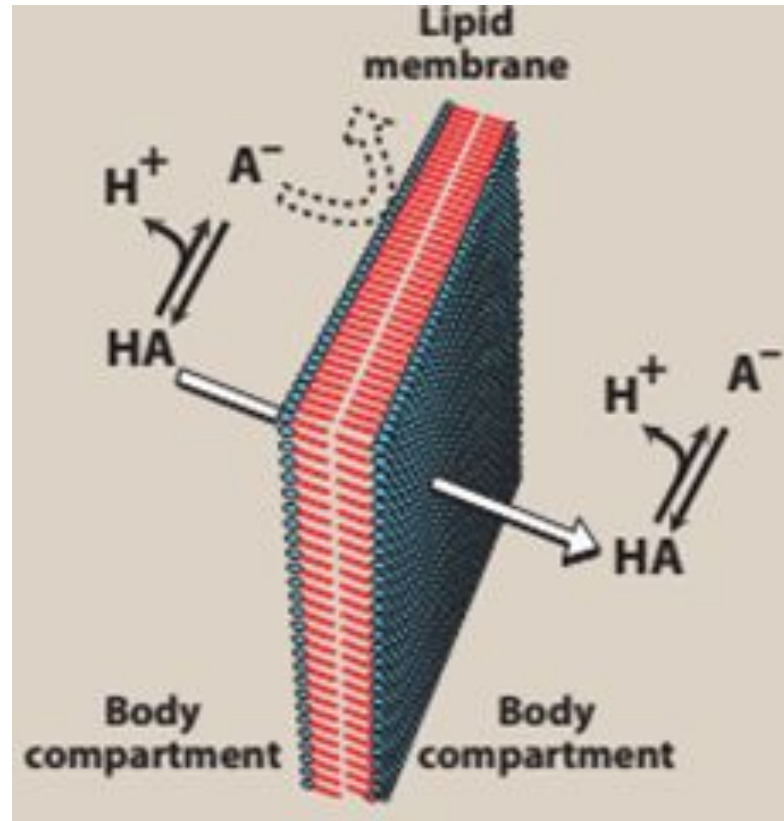


**А – фільтрація, Б – дифузія,
В – активний транспорт, Г – піноцитоз**

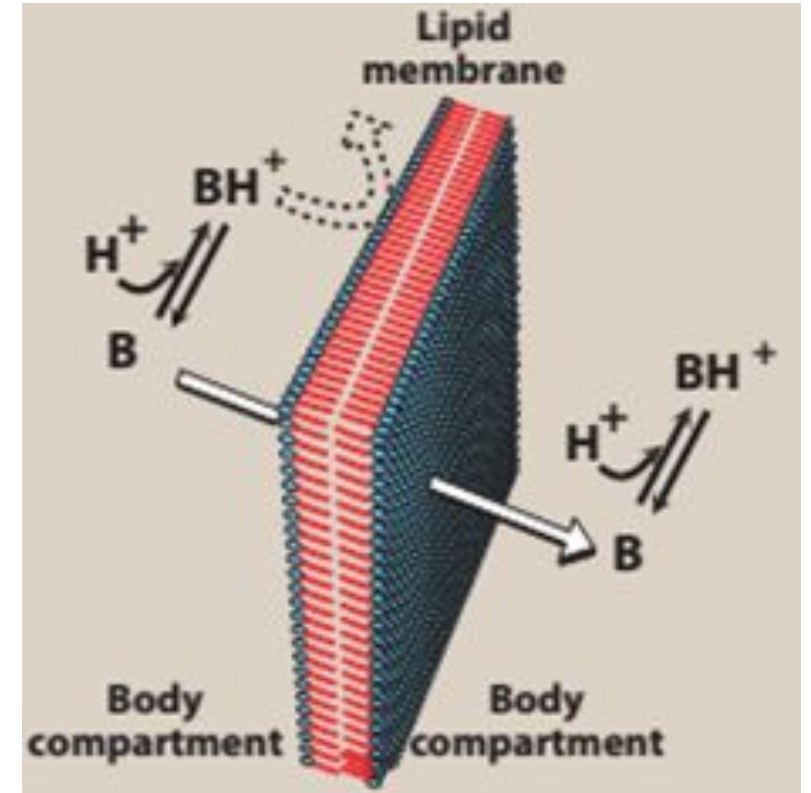
Katzung B. G., Masters S. B., Trevor A. J. Basic and clinical pharmacology. The McGraw-Hill Companies. 2012. 1229 p.



Всмоктування жиророзчинних засобів



Слабкі кислоти (HA)
Краще в кислому середовищі

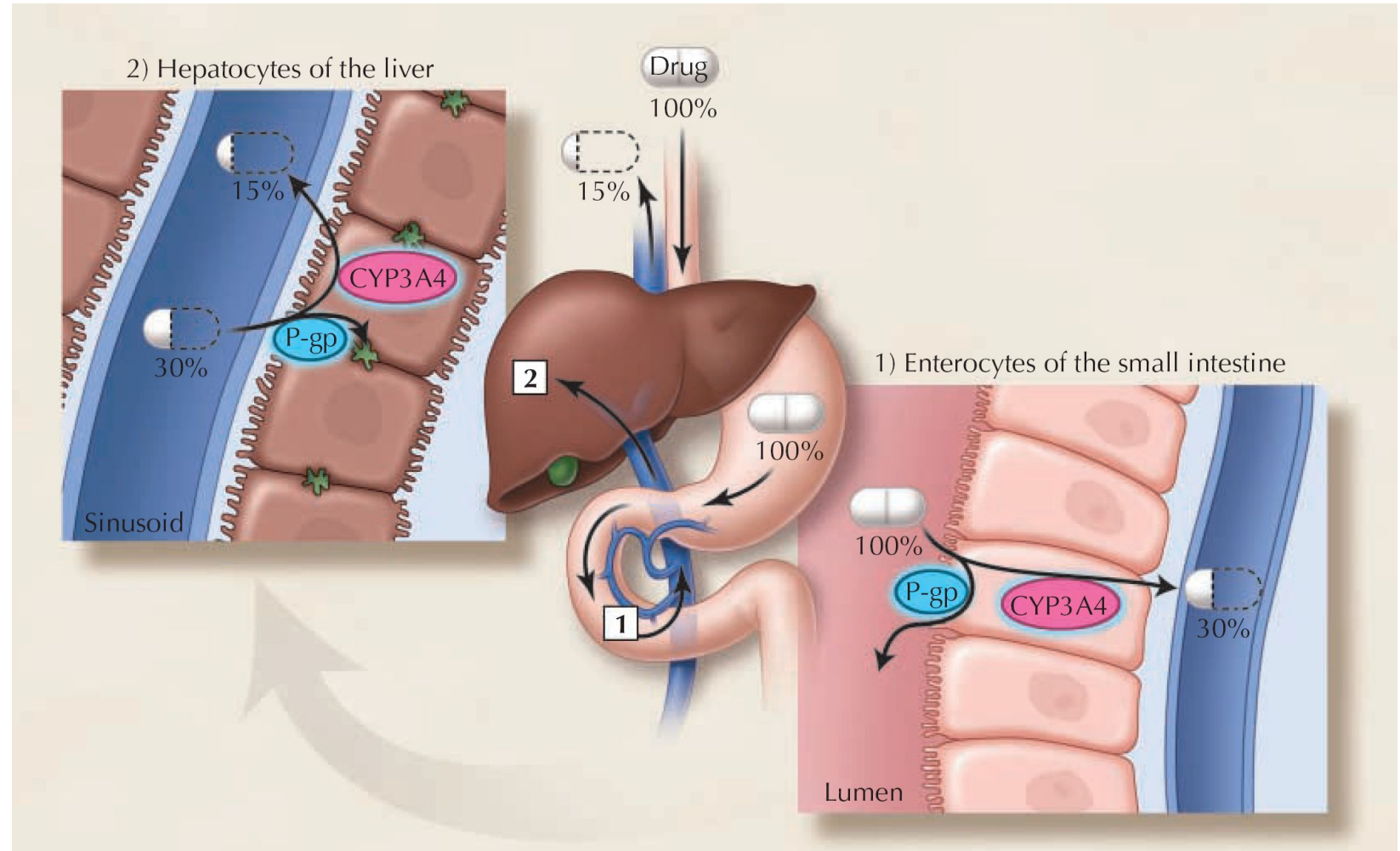


Слабкі основи (BH+)
Краще в лужному середовищі

Pharmacology / [edited by] Karen Whalen;
coll.editors, Richard Finkel, Thomas A. Panavellil. –
Sixth edition. (Lippincott illustrated reviews) 2015



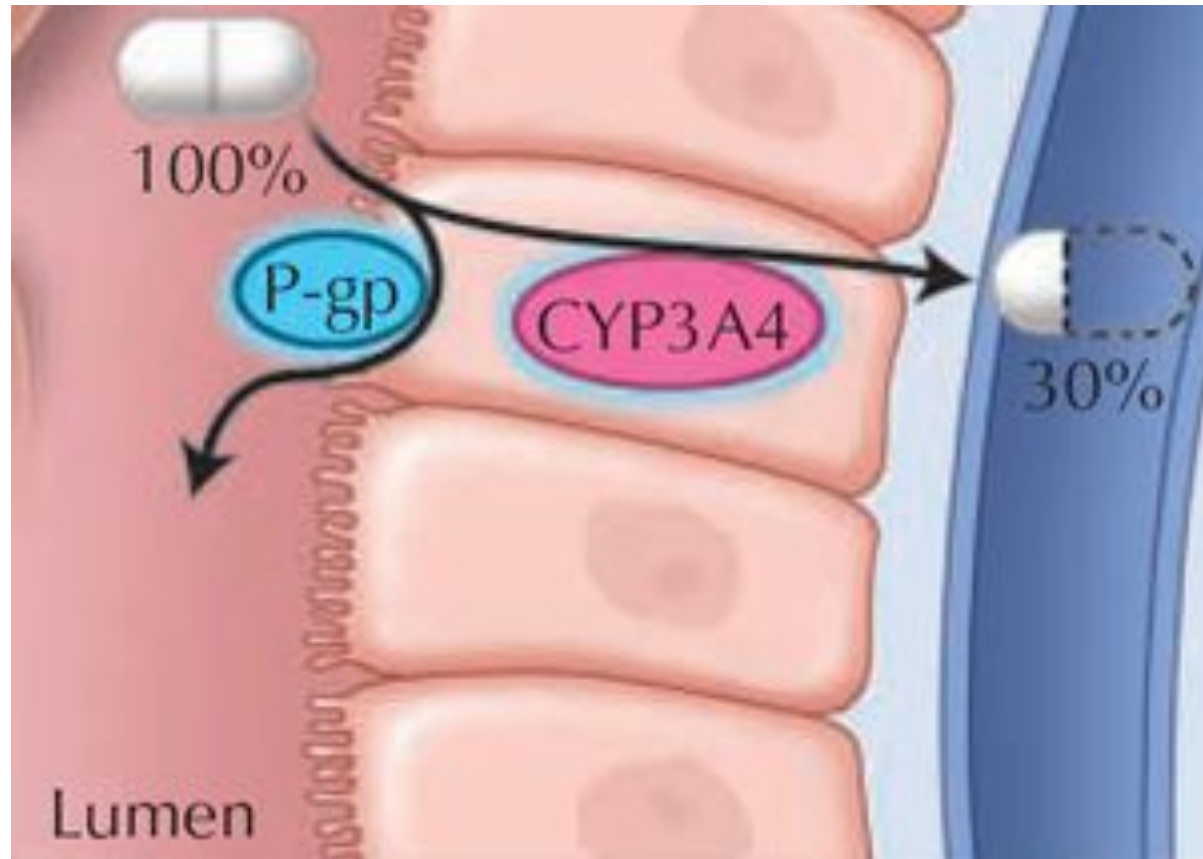
Пресистемний метаболізм лікарських засобів



<http://www.cmaj.ca/content/170/10/1531.full.pdf+html>



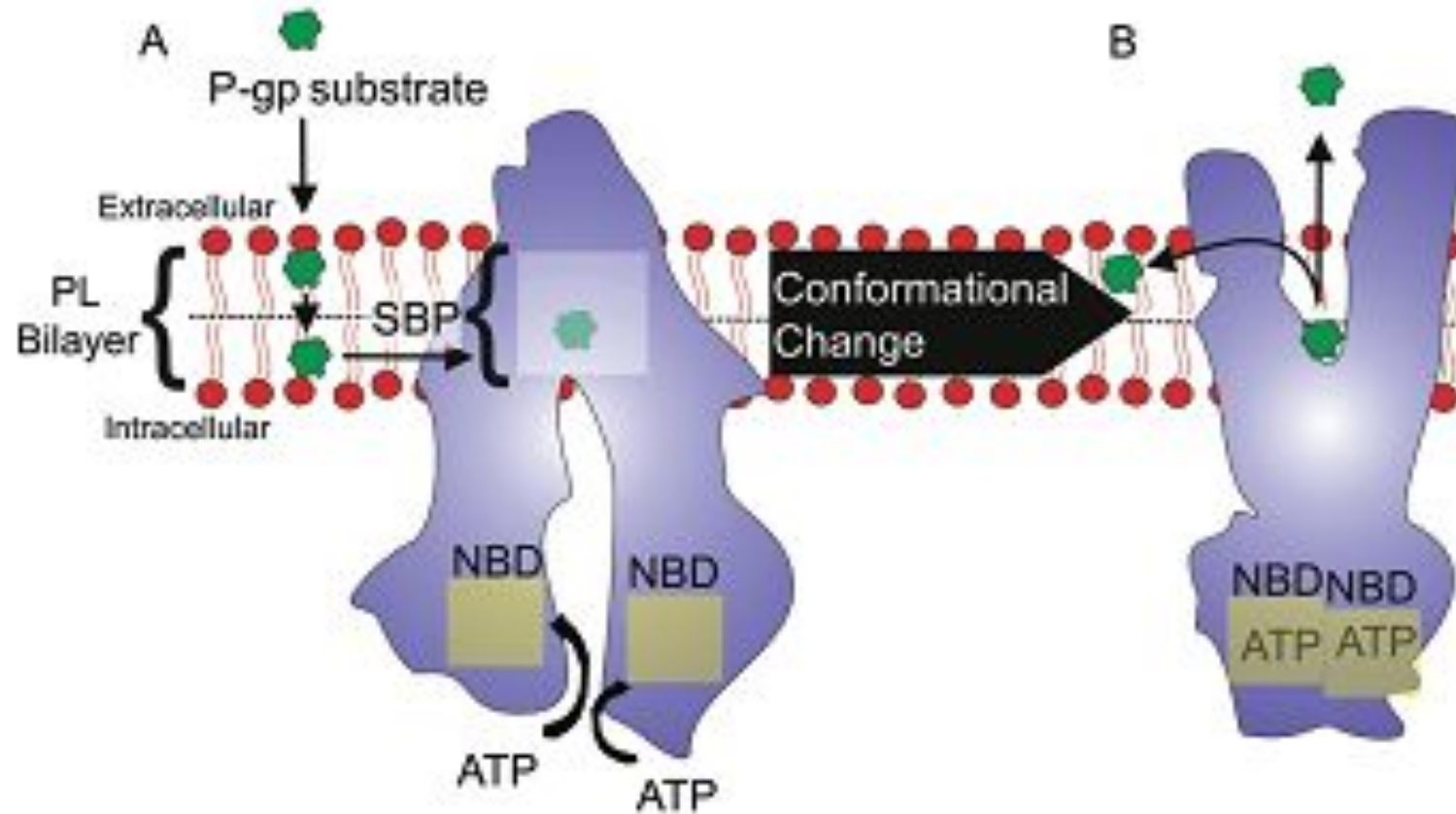
Метаболізм у стінці кишечника



<http://www.cmaj.ca/content/170/10/1531.full.pdf+html>



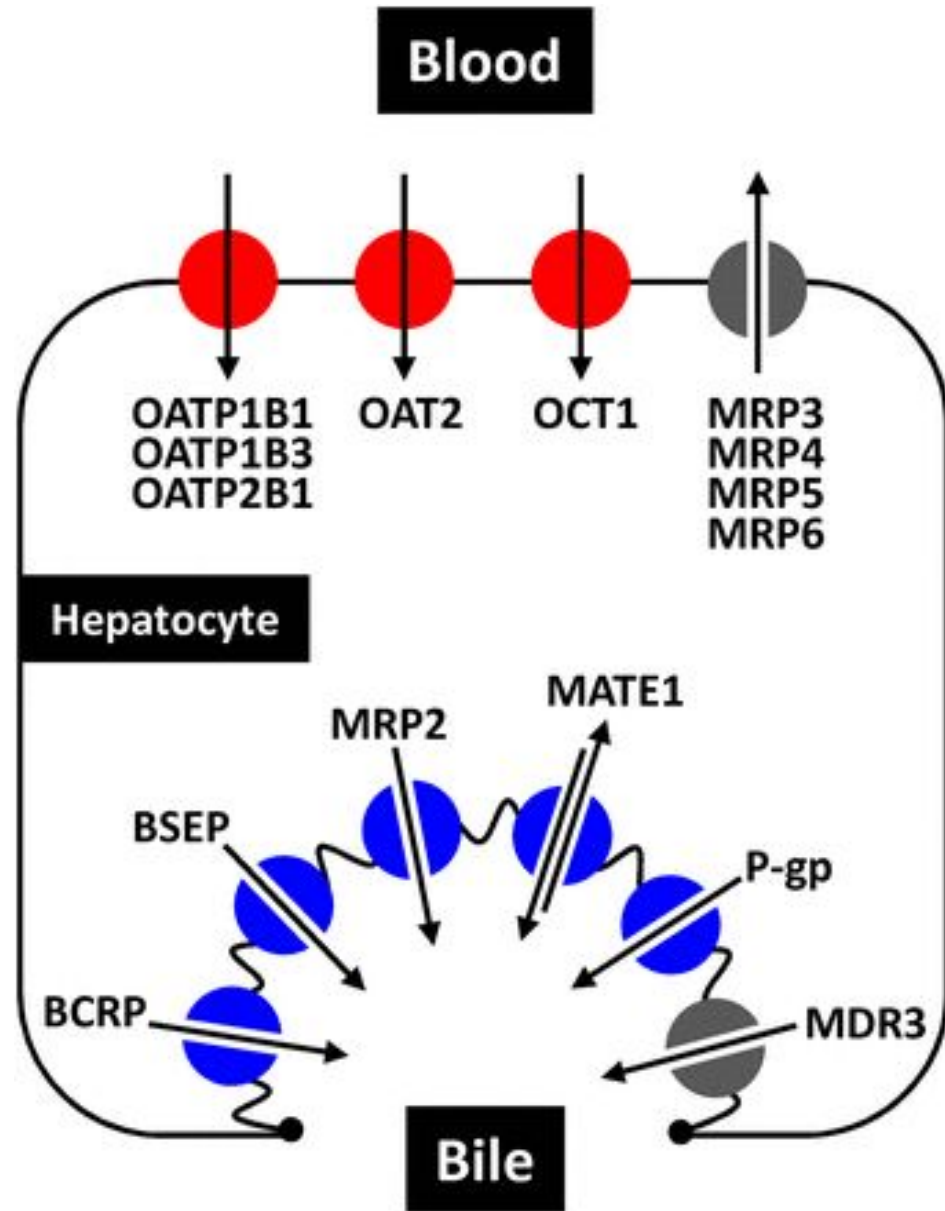
Механізм ефлюксу



O'Brien FE et al. Interactions between antidepressants and P-glycoprotein at the blood-brain barrier: clinical significance of in vitro and in vivo findings. *British Journal of Pharmacology* (2012) 165:289–312



Транспортери лікарських засобів



König J. et al. Transporters and Drug-Drug Interactions: Important Determinants of Drug Disposition and Effects. *Pharmacological Reviews* July 2013, 65 (3) 944-966



Фази метаболізму ліків

CYP – цитохром P-450



Katzung B. G., Masters S. B., Trevor A. J. Basic and clinical pharmacology. The McGraw-Hill Companies. 2012. 1229 p.



Субстрати, індуктори та інгібітори метаболізму

СУР	Субстрати	Індуктори	Інгібітори
1A2	Кофеїн Клозапін	Куріння Омепразол Брокколи Їжа смажена на грілі	Фторхінолони Макроліди Циметидин Аміодарон
2C9	Фенітоїн Варфарин Лозартан НПЗЛЗ	Загальні індуктори*	Аміодарон Флюконазол Флюоксетин Лансопразол
2C19	Діазепам Фенітоїн	Загальні індуктори*	Омепразол Ритонавир Флувоксамин Кетоконазол Флюоксетин

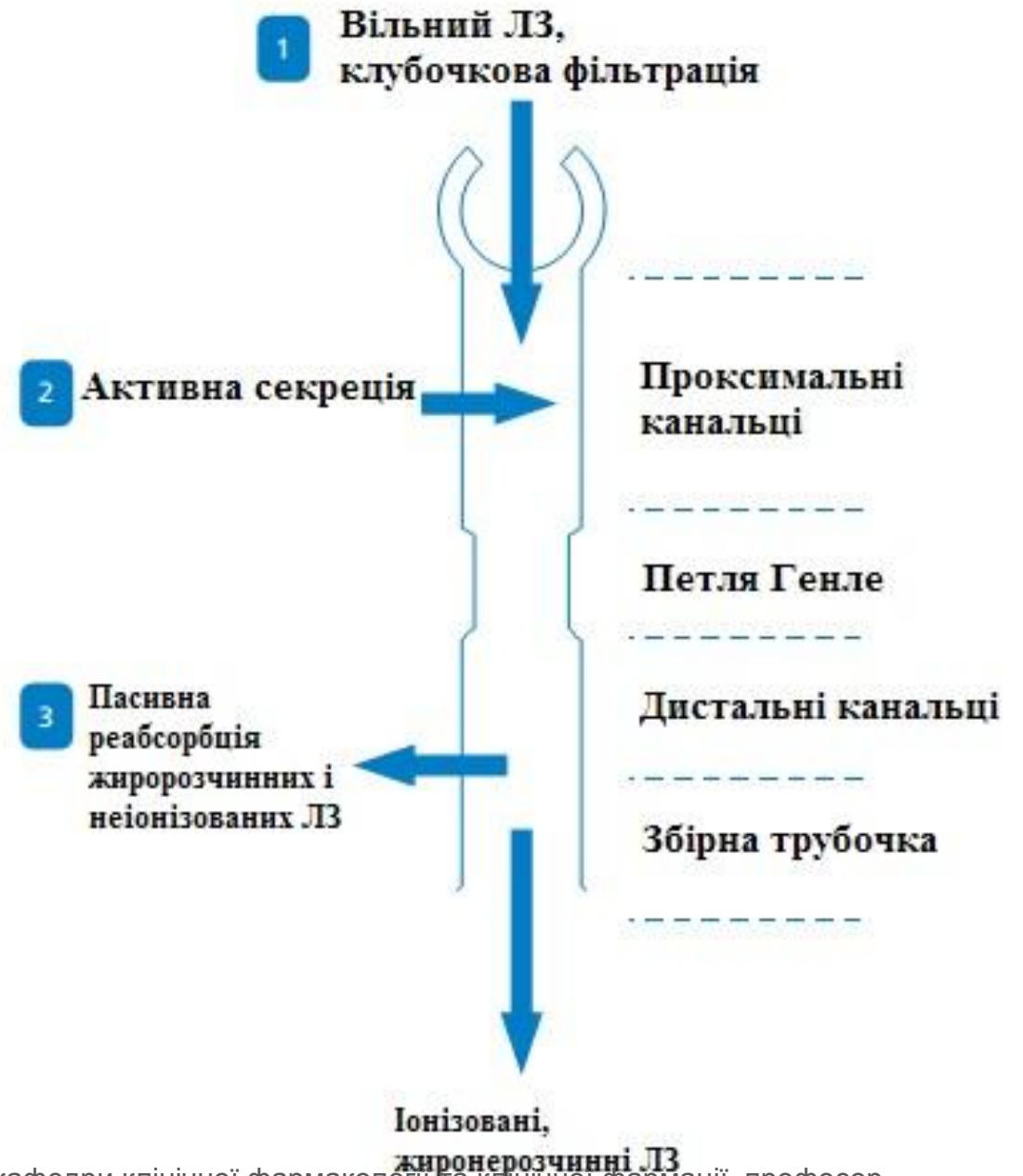


Субстрати, індуктори та інгібітори метаболізму

СYP	Субстрати	Індуктори	Інгібітори
2D6	Кодеїн Галоперидол Амітриптилін Пропранолол	Не відомий	Галоперидол Хінідін Пароксетин Циметидин Аміодарон
2E1	Етанол	Етанол Ізоніазид	Алкалоїди червоного перця, цибулі і часнику
3A4	60% ЛЗ	Загальні індуктори* Звіробій	Загальні інгібітори** Грейпфрутовий сік



Механізми ниркової елімінації ліків



Ritter J.M. et al. A Textbook of Clinical Pharmacology and Therapeutics. Fifth Edition. in 2008 by Hodder Arnold, an imprint of Hodden Education, part of Hachette Livre UK 465 p.



Фармакокінетика інгібіторів АПФ

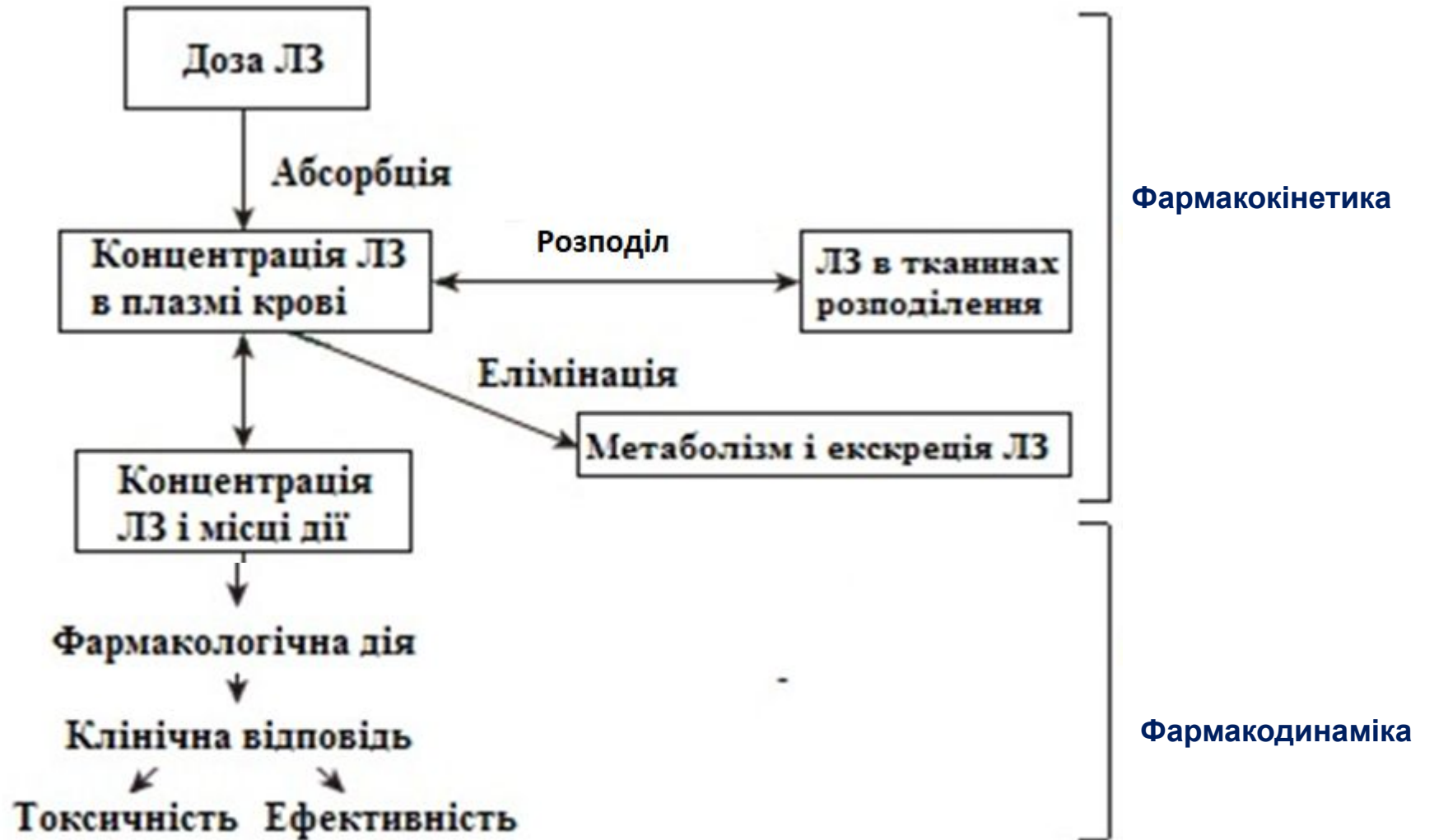
Характеристика	Каптоприл	Еналаприл	Лізино-прил	Раміприл
Активність	Ліки	Проліки	Ліки	Проліки
Біодоступність, %	75 (-30 під час їжі)	60	25	56
T_{max}, год	1-1,5	1 (4 – акт. метаб.)	7	1 (2-4 акт. метаб.)
Зв'язок із білками, %	25-30	60	5 (гідроф.)	76 (56 метаб.)
T_{1/2}, год	2	11	12,6	13-17
Виведення (%)	Нирки (90)	Нирки (90)	Нирки (100)	Нирки (60)



ОСНОВНІ ПРИНЦИПИ ФАРМАКОДИНАМІКИ. КЛІНІЧНЕ ЗНАЧЕННЯ



Фармакокінетика та фармакодинаміка



Katzung B. G., Masters S. B., Trevor A. J. Basic and clinical pharmacology. The McGraw-Hill Companies. 2012. 1229 p.



Молекулярні мішені до лікарських засобів

1) Рецептори:

- мембранні;
- внутрішньоклітинні.

2) Нерецепторні молекули-мішені цитоплазматичної мембрани:

- іонні канали;
- неспецифічні білки і ліпіди

3) Імуноглобуліни

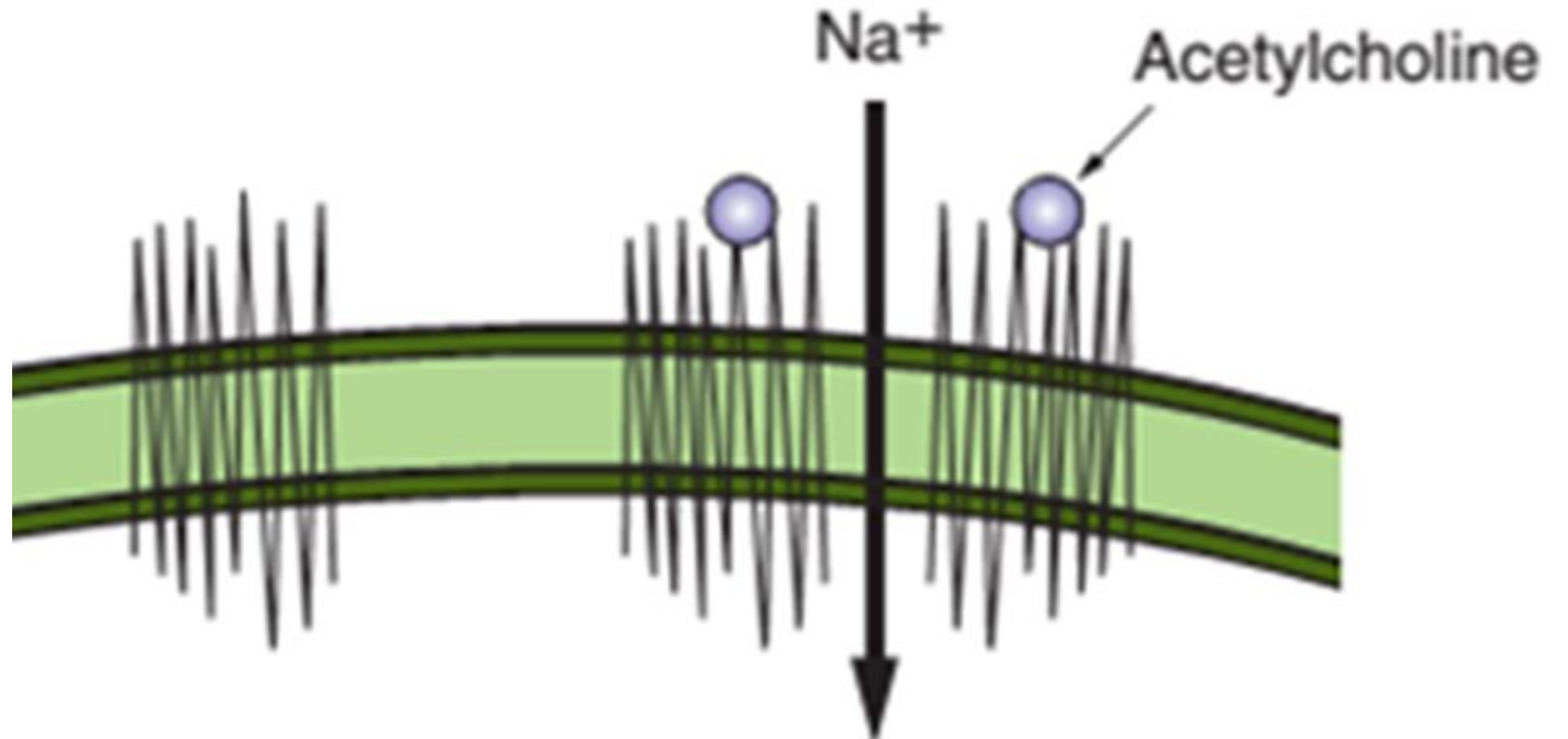
4) Ферменти.

5) Неорганічні сполуки (соляна кислота, метали тощо).

6) Молекули-мішені на чужорідних організмах (мікроорганізмах, паразитах тощо).



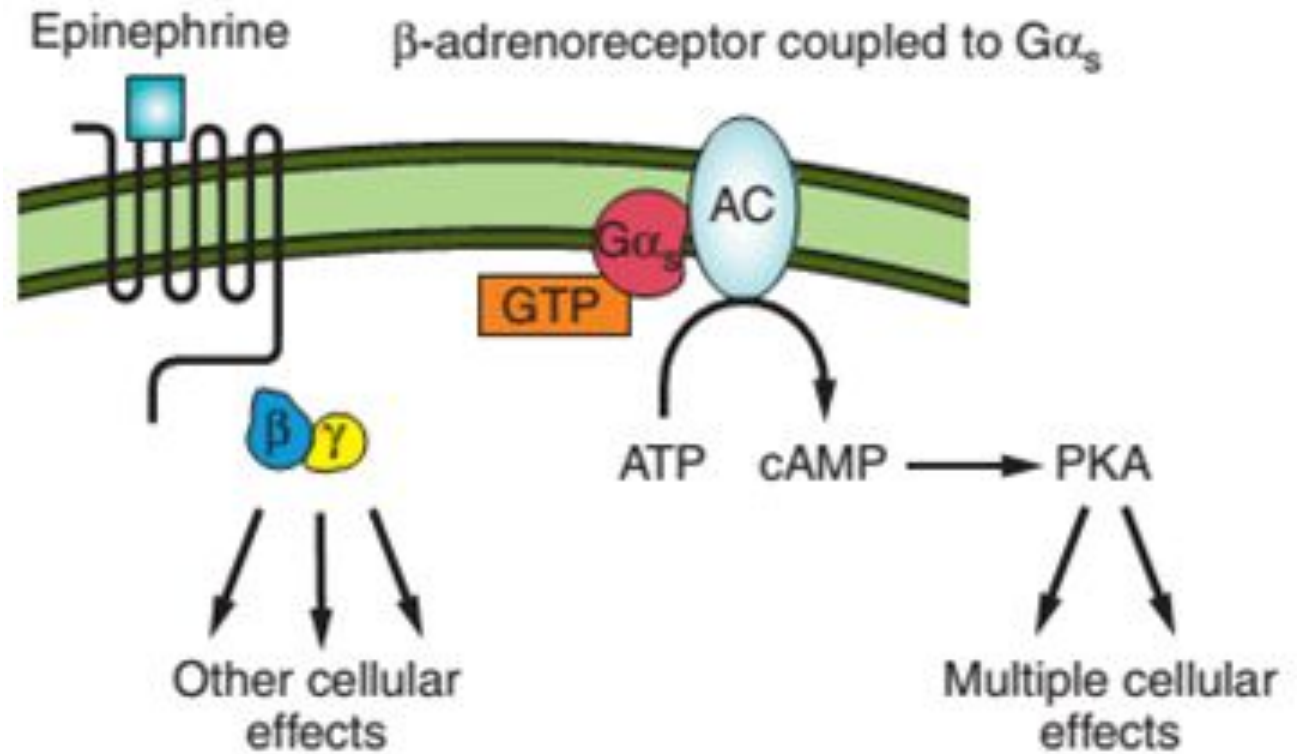
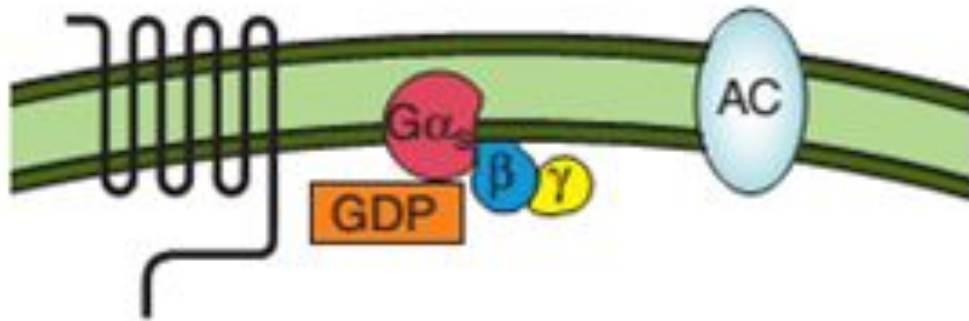
Холінорецептори



Rosenfeld, G.C. Pharmacology / Gary C. Rosenfeld, David S. Loose. — 6th ed. p. 2014



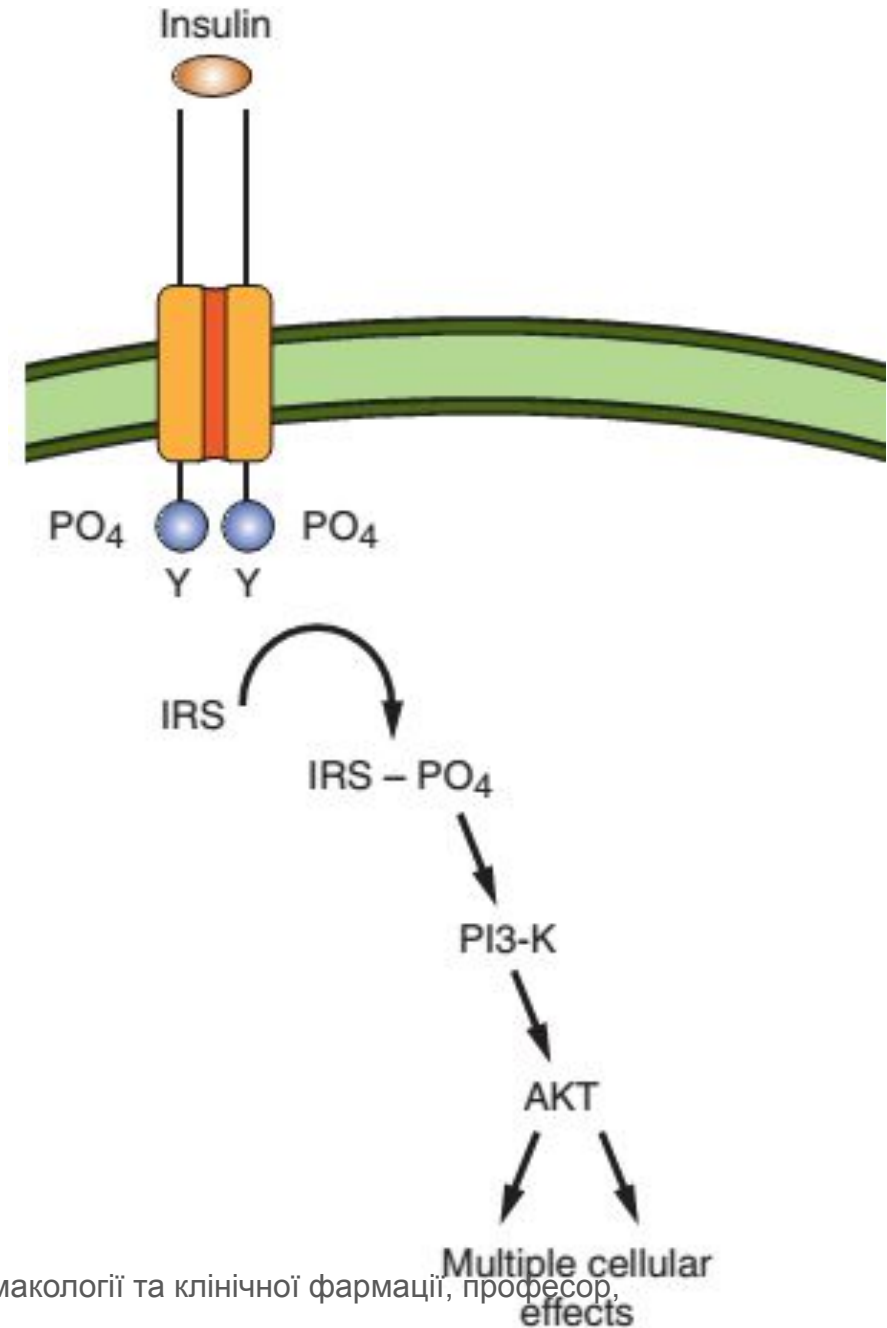
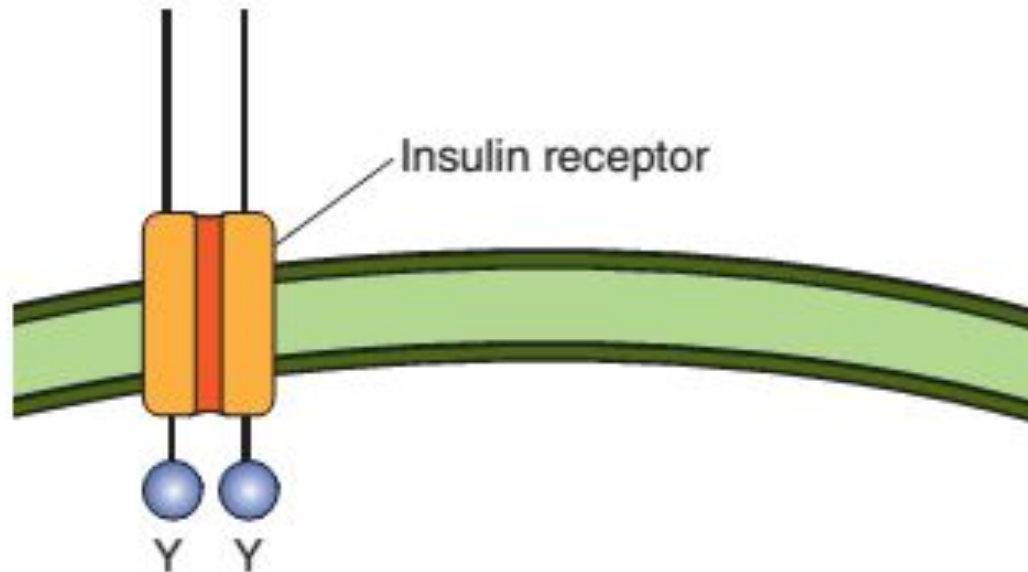
Адренорецептори



Rosenfeld, G.C. Pharmacology / Gary C. Rosenfeld, David S. Loose. — 6th ed. p. 2014



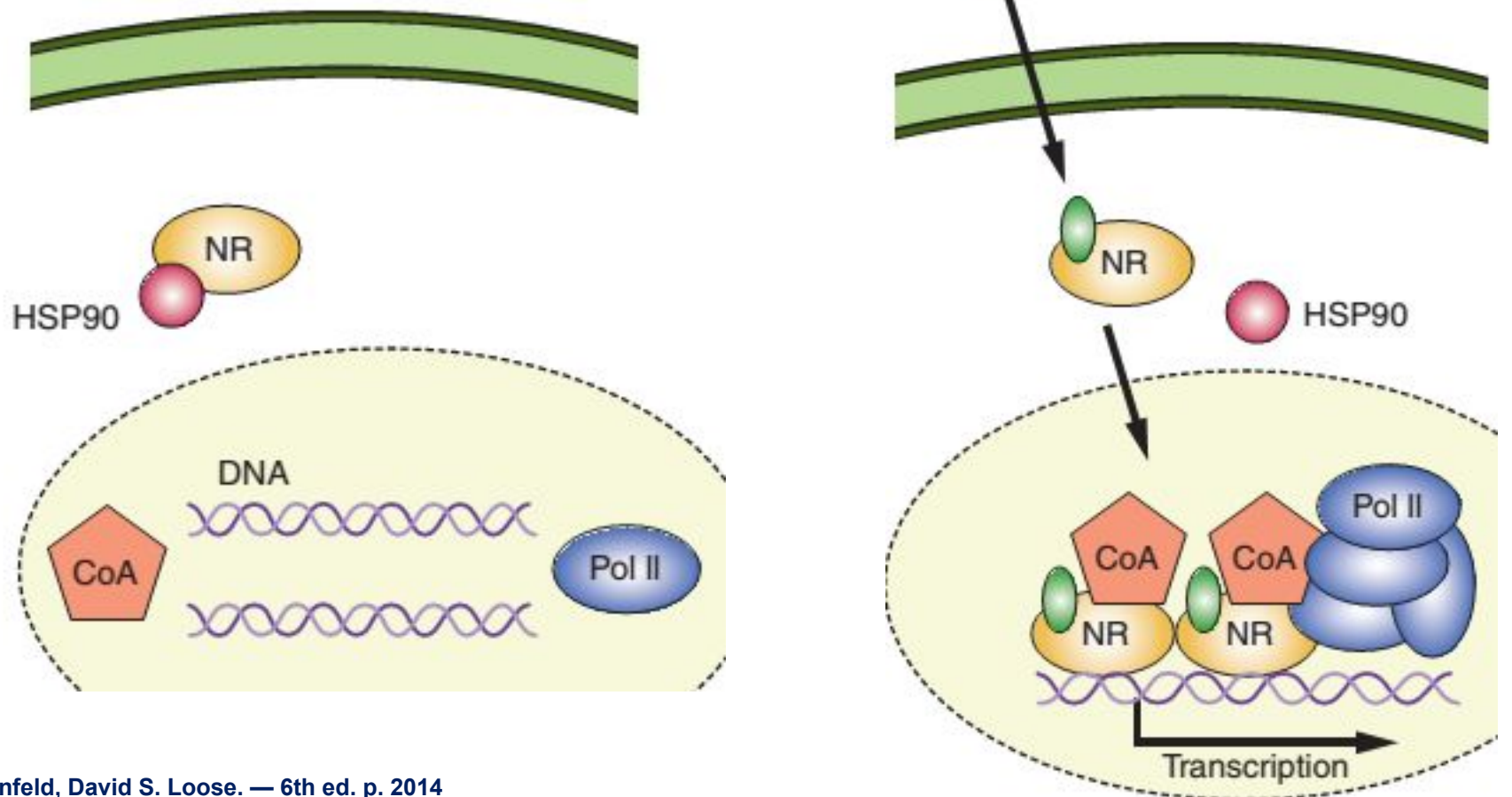
Рецептор для інсуліну



Rosenfeld, G.C. Pharmacology / Gary C. Rosenfeld, David S. Loose. — 6th ed. p. 2014



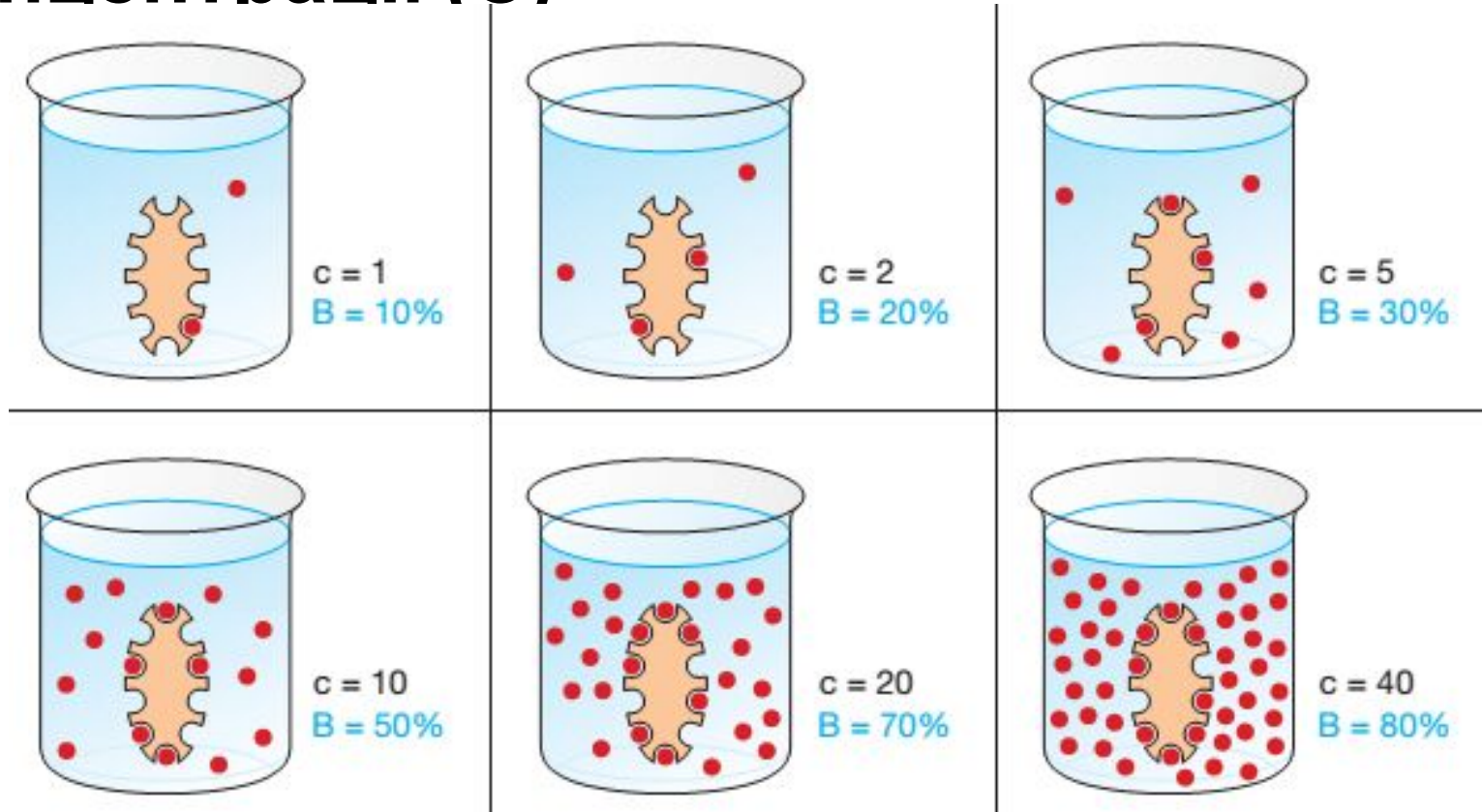
Глюкокортикоїдні рецептори



Rosenfeld, G.C. Pharmacology / Gary C. Rosenfeld, David S. Loose. — 6th ed. p. 2014



Афінність (binding-B) залежно від концентрації (C)

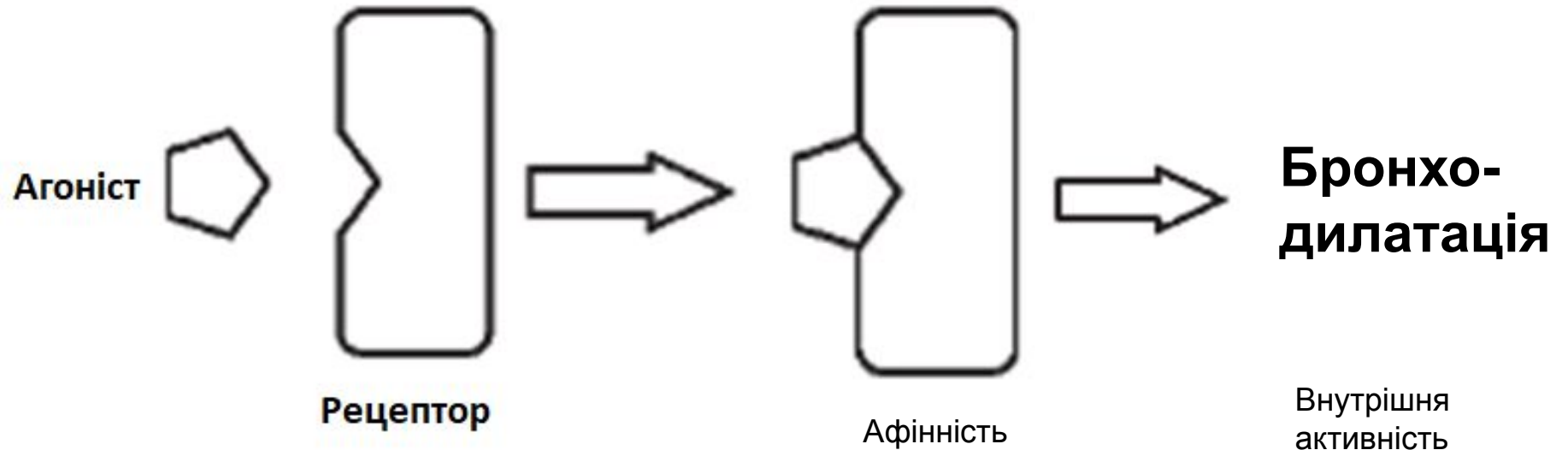


Константа дисоціації (Kd) - концентрація при якій ЛЗ зв'язує 50% рецепторів

Lüllmann et al. Color Atlas of Pharmacology. 2000



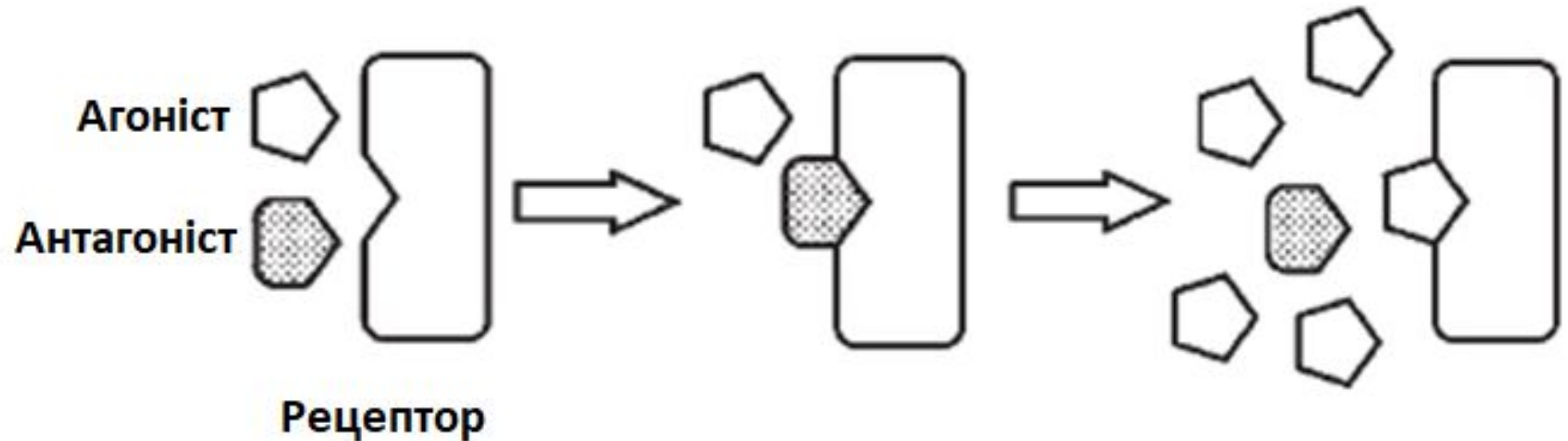
Сальбутамол зв'язується із β_2 -адренорецептором бронхів



Merali Z. et al. Comprehensive medical reference and review for the Medical Council of Canada Qualifying Exam Part I and the United States Medical Licensing Exam Step 2. Toronto Notes. 32 Ed. 2016



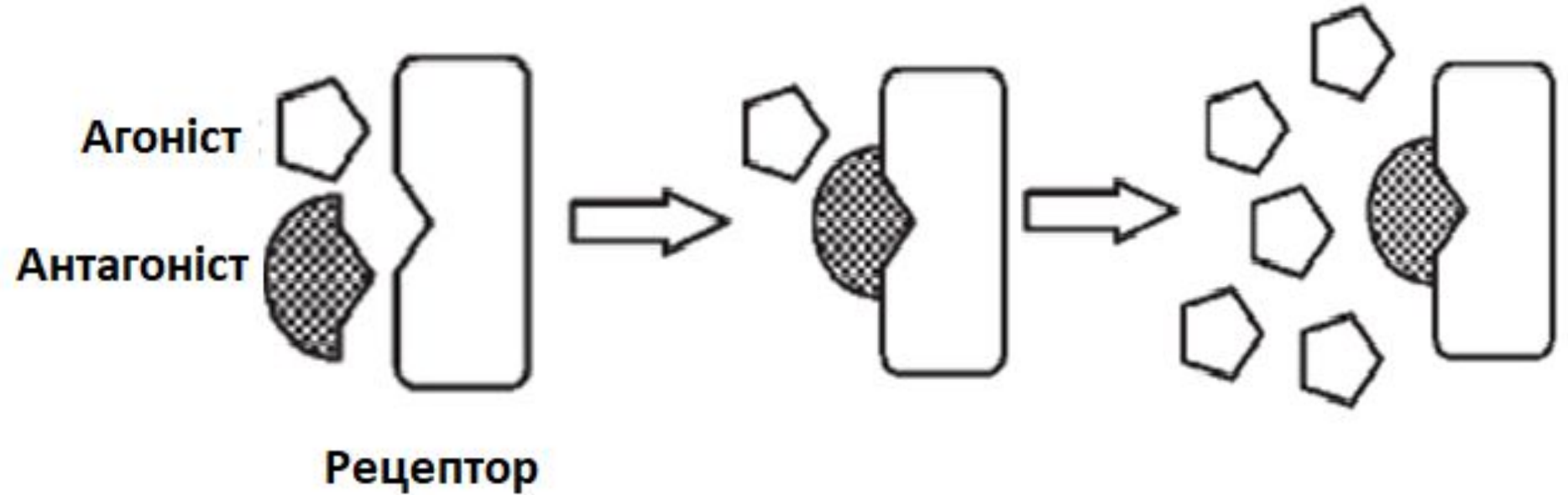
Пропранолол зв'язується із β_1 -адренорецептором кардіоміоциту



Merali Z. et al. Comprehensive medical reference and review for the Medical Council of Canada Qualifying Exam Part I and the United States Medical Licensing Exam Step 2. Toronto Notes. 32 Ed. 2016



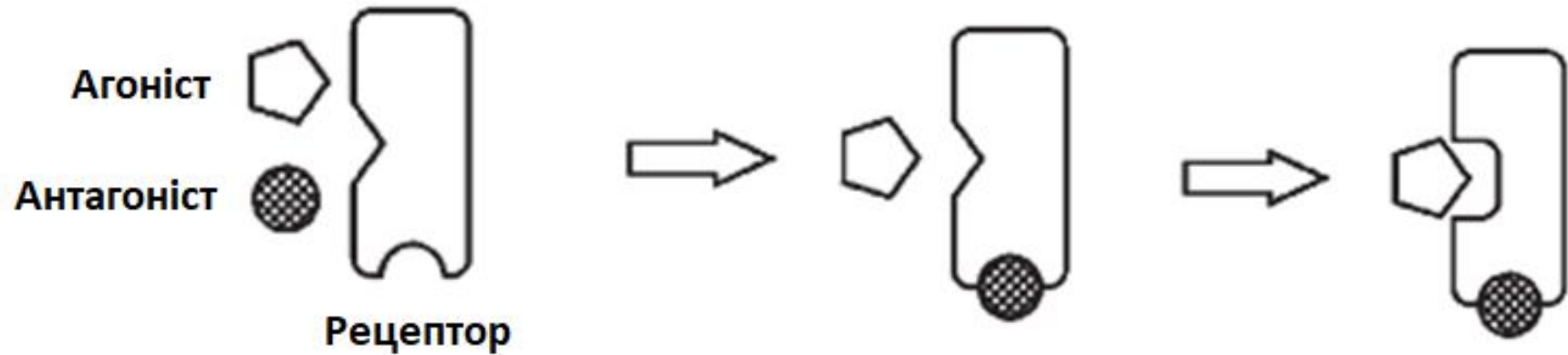
Феноксимбензамін зв'язується з адренорецепторами



Merali Z. et al. Comprehensive medical reference and review for the Medical Council of Canada Qualifying Exam Part I and the United States Medical Licensing Exam Step 2. Toronto Notes. 32 Ed. 2016



ФОС зв'язуються з ацетилхолінестеразою





Внутрішня активність

Внутрішня активність (Intrinsic Activity) – дозволяє зв'язаному ЛЗ активувати або пригнічувати рецепторні функції:

0 - антагоніст (екранує рецептори і протидіє ендогенним агоністам)

1 - повний агоніст

0,3-0,6 – частковий агоніст (агоніст-антагоніст)

- 1 – інверсний агоніст



Внутрішня активність

Повний інверсний агоніст	Частковий інверсний агоніст	Антагоніст	Частковий агоніст	Повний агоніст	Супер-агоніст
-100%		0%		+100%	

ГАМК – рецептор

ГАМК – природний агоніст

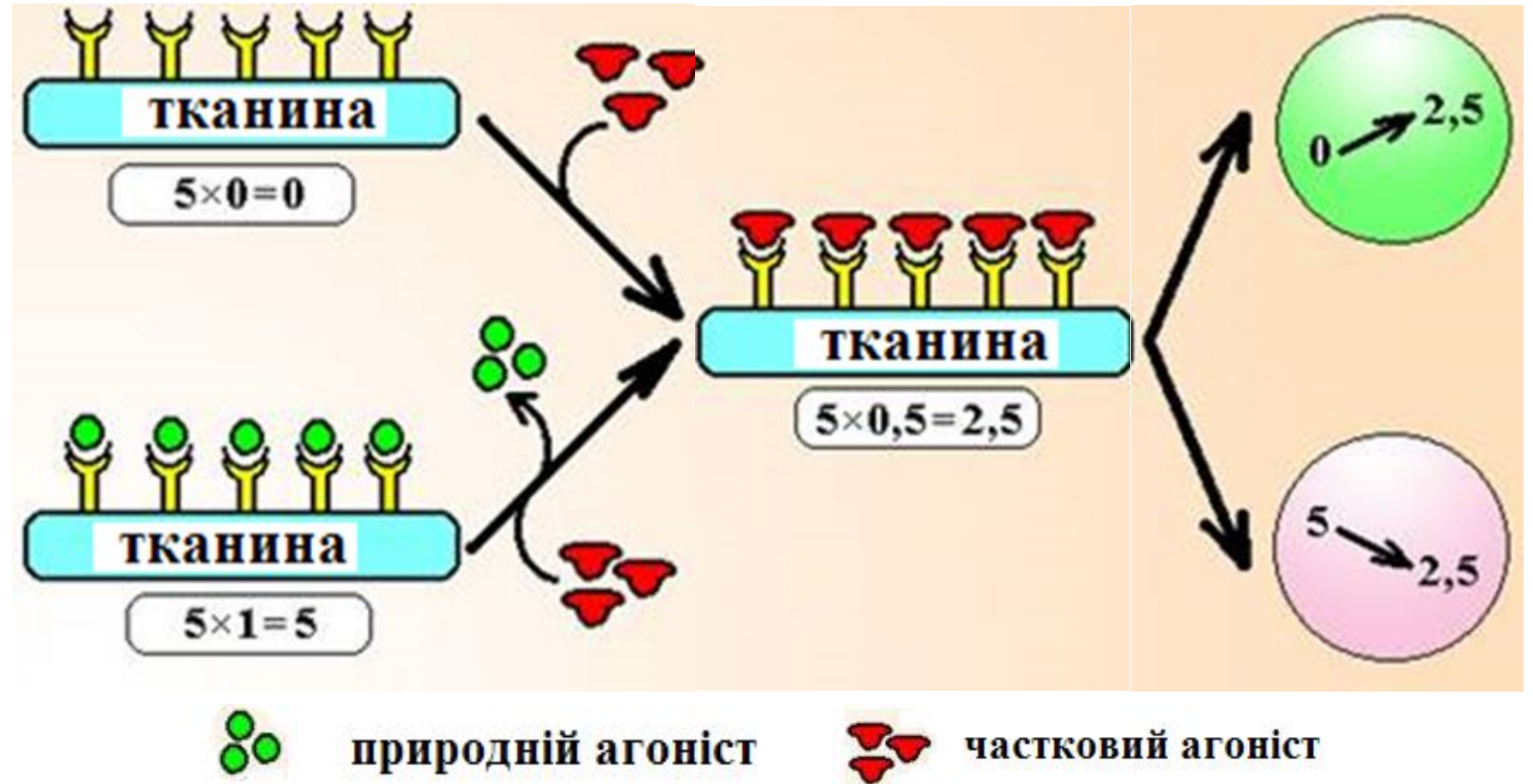
Діазепам – агоніст (седативний і снодійний ефекти)

Флумазеніл – антагоніст (не дає діазепаму викликати снодійний ефект)

β-карболіни – інверсний агоніст (судоми)



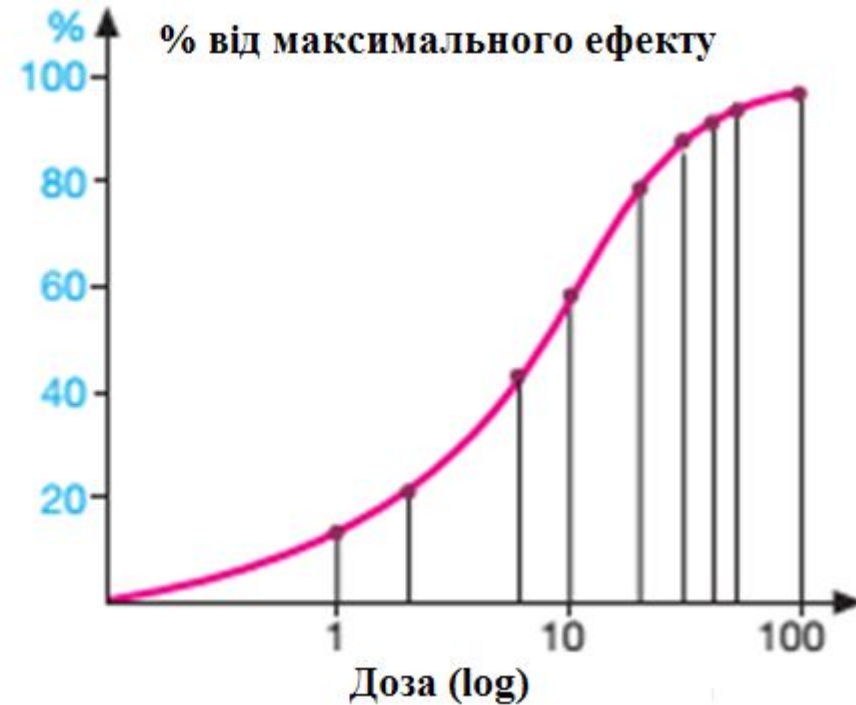
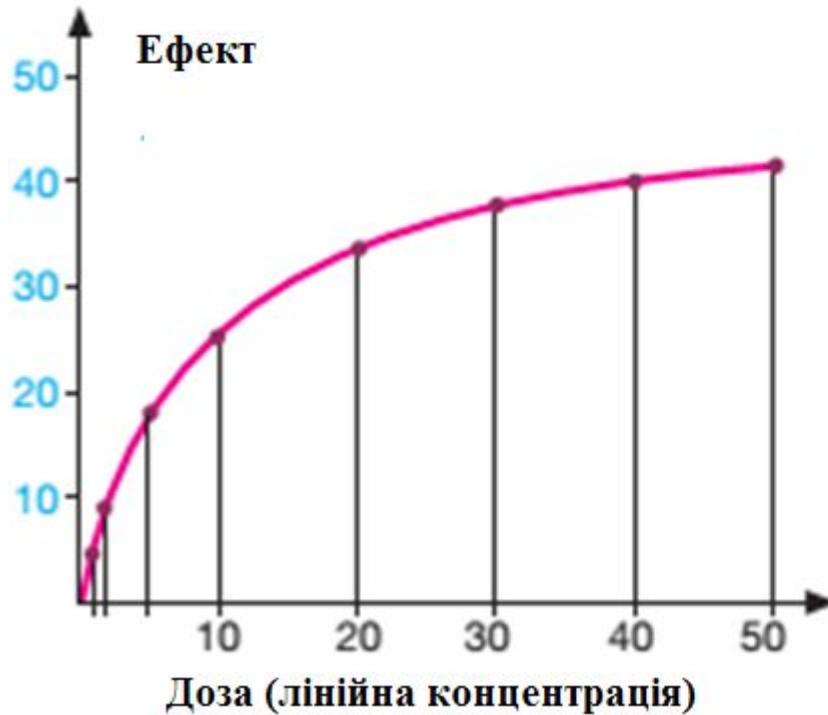
ДІЯ ЧАСТКОВОГО АГОНІСТА З БІЛЬШОЮ АФІННІСТЮ



<https://studfiles.net/preview/6012079/page:2/>



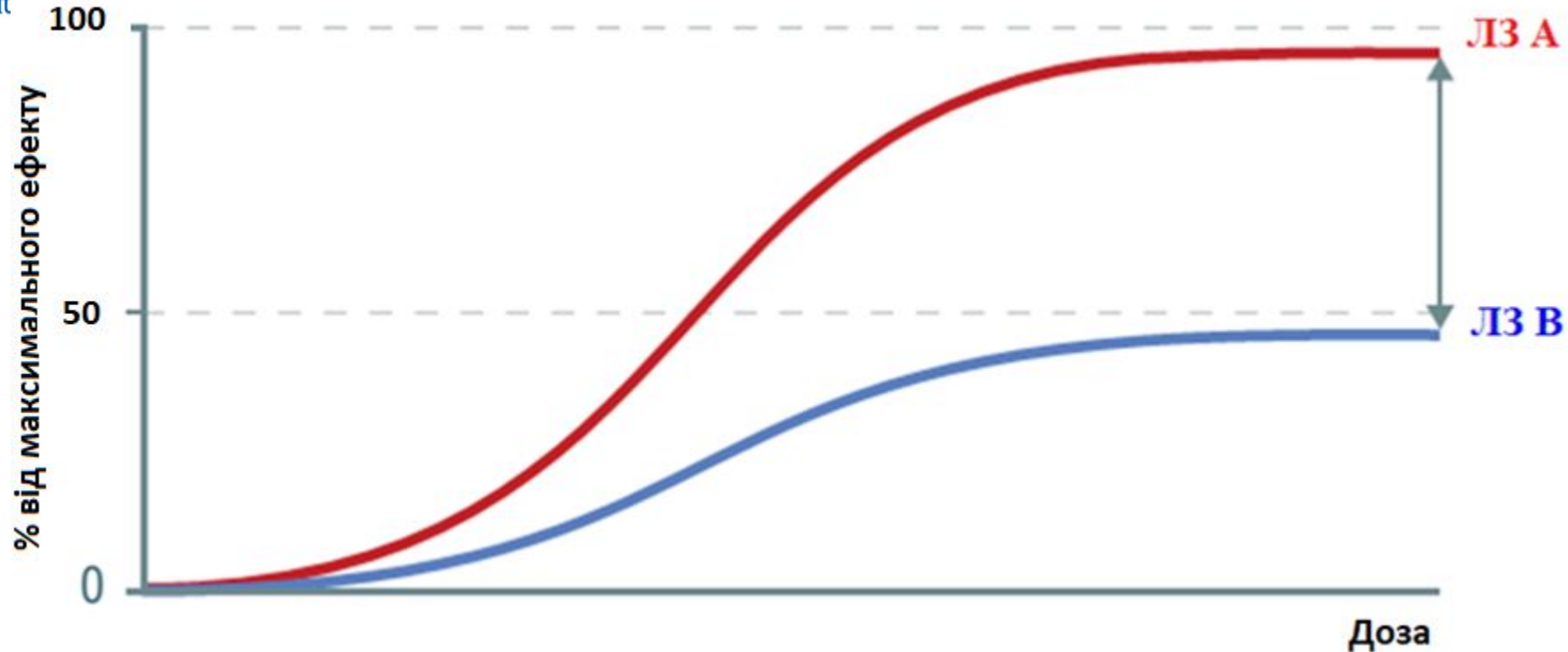
Криві «концентрація – ефект»



Lüllmann et al. Color Atlas of Pharmacology. 2000



Ефективність 2 лікарських засобів



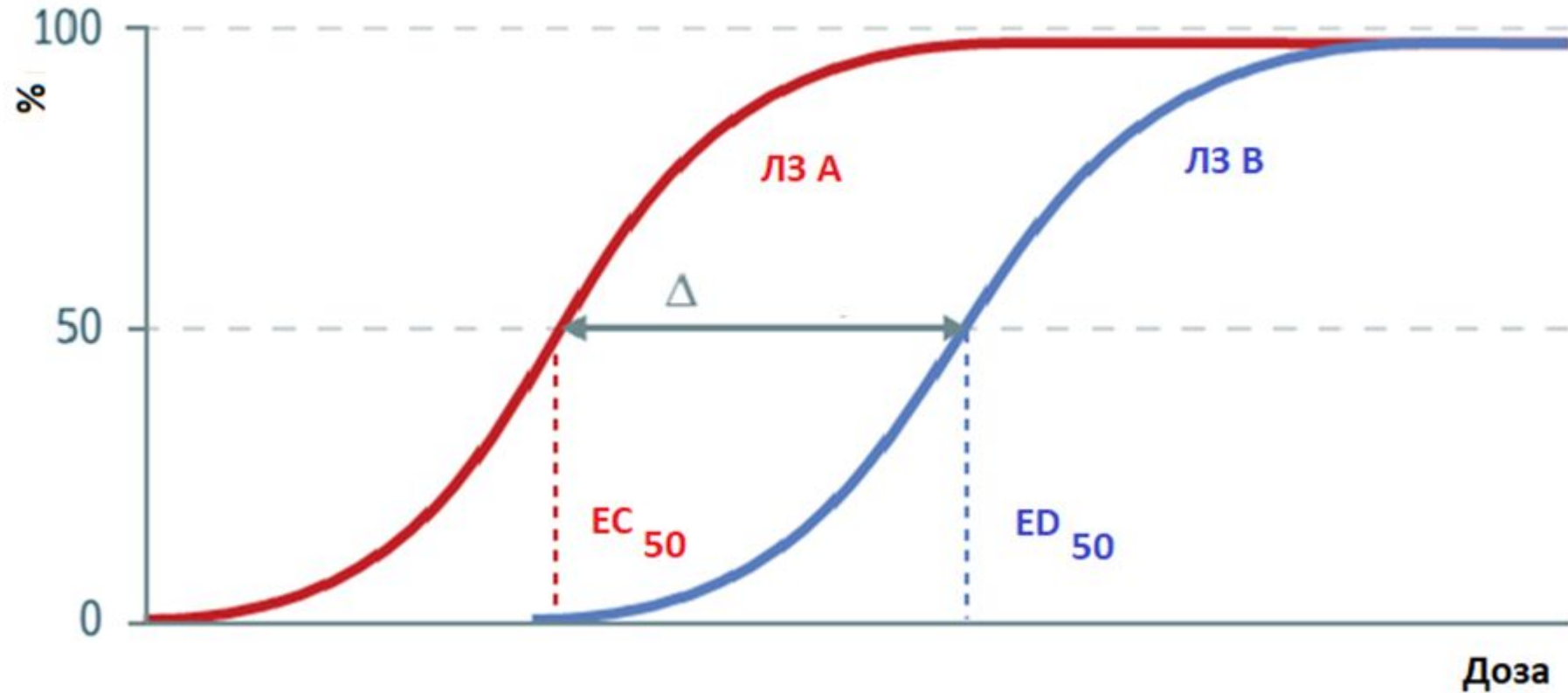
ЛЗ А – повний агоніст

TAO LE et al. USMLE STEP 1 2017

ЛЗ В – частковий (неповний агоніст) або агоніст - антагоніст



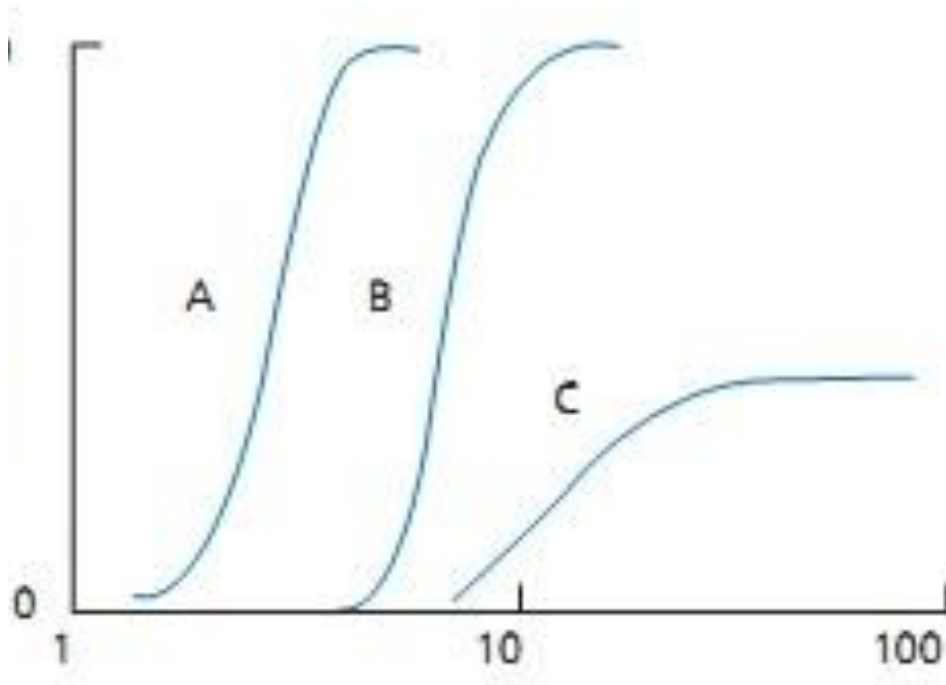
Потентність 2 лікарських засобів



TAO LE et al. USMLE STEP 1 2017



Залежність ефекту (відповіді тканин) від дози лікарського засобу



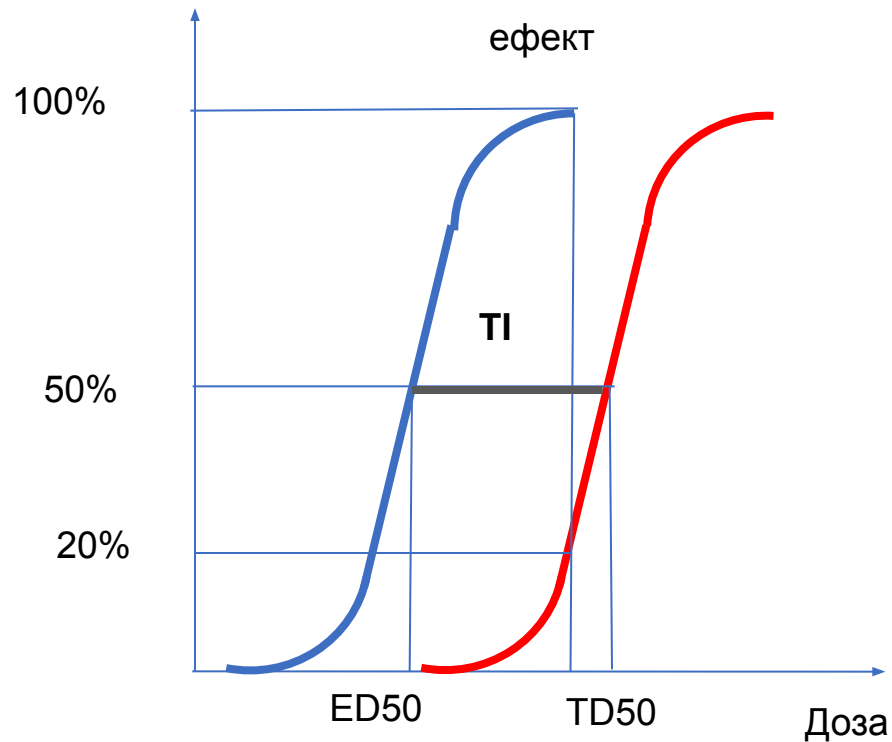
Ritter J.M. et al., 2008

**A, B — повні агоністи різної потенції;
C — частковий агоніст**



Терапевтичний індекс

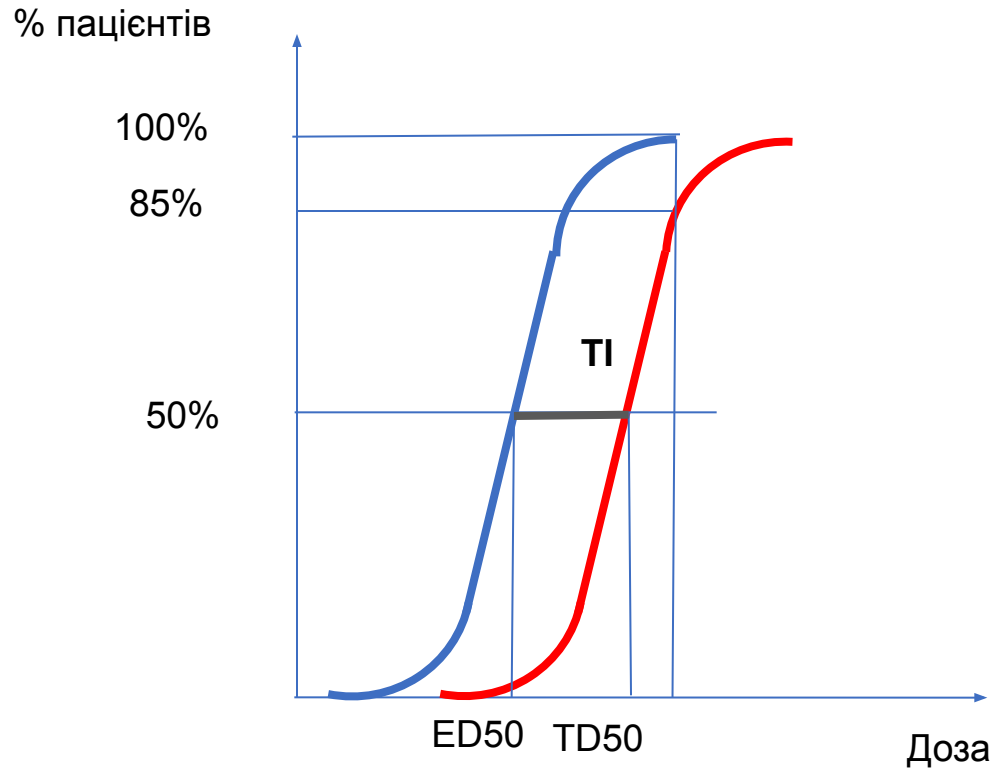
% пацієнтів



ED50=5
TD50=10
TI=TD50/ED50
TI=10/5=2



Вузький терапевтичний індекс



$$ED50=5$$

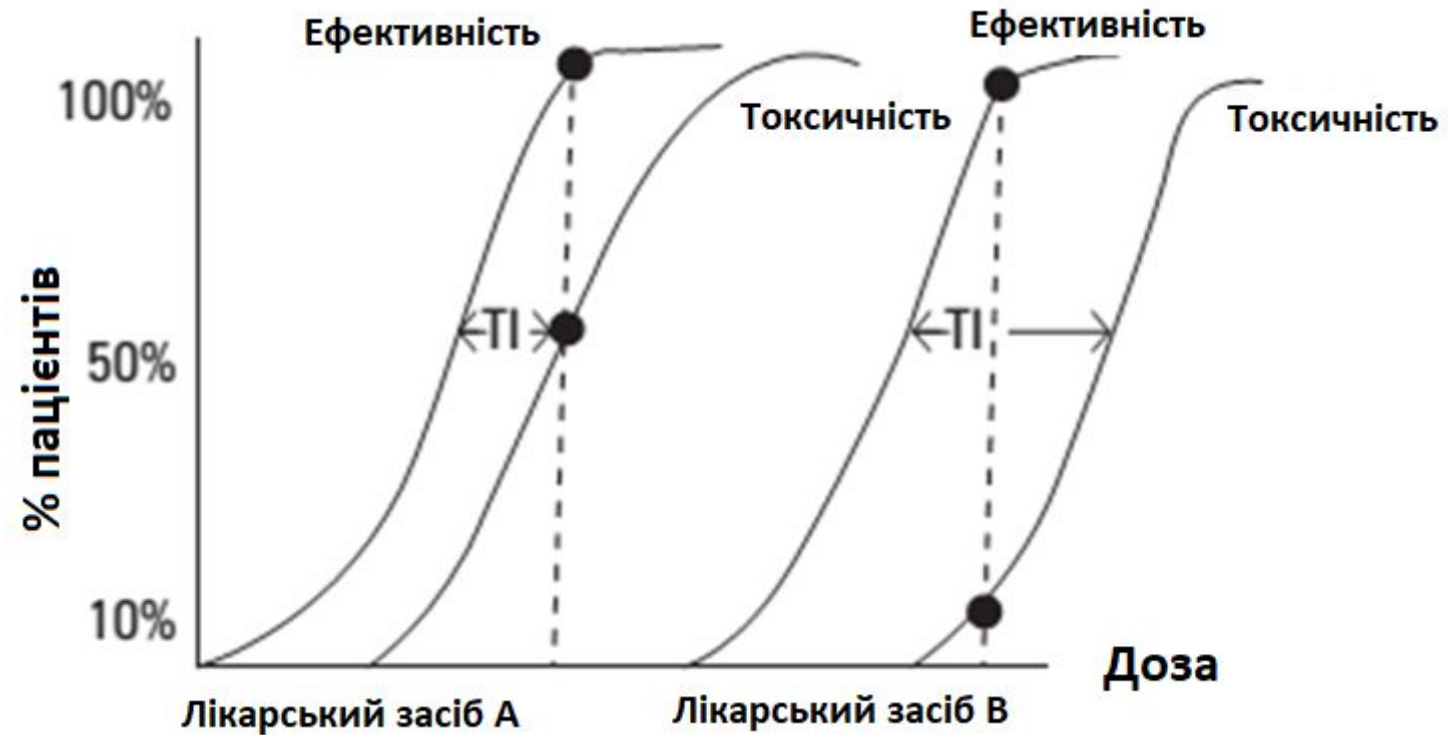
$$TD50=8$$

$$TI=TD50/ED50$$

$$TI=8/5=1,6$$



Терапевтичний індекс 2 лікарських засобів



Merali Z. et al. Comprehensive medical reference and review for the Medical Council of Canada Qualifying Exam Part I and the United States Medical Licensing Exam Step 2. Toronto Notes. 32 Ed. 2016



Види дії лікарських засобів

- **Пряма** - безпосередній вплив на орган-мішень
- **Непряма (опосередкована)** - зміна функції іншого органу під впливом ЛЗ
- **Кофеїн**
 - тахікардія
 - стимулюючий вплив на кардіоміоцити (пряма дія)
 - брадикардія
 - впливу на центр блукаючого нерву (непряма дія)
- **Рефлекторна** – вплив на рефлексогенні зони



Види дії ліків

- **Гіпореактивність**

- **Толерантність** - поступове зниження чутливості до ЛЗ
 - морфін (зменшення щільності рецепторів)
- **Тахіфілаксія** (грец. tachys – швидкий; phylaxis – захист), **наприклад при прийомі психостимуляторів**
 - не всі рецептори звільнилися від попередньої дози
 - виснажено вироблення медіатора



Тестове завдання

Антибіотики поміщені до тарілки з культурою *Escherichia coli*. Вкажіть найбільш потентний антибіотик, якщо ED50 становить

- A. 2**
- B. 20**
- C. 50**
- D. 89**
- E. 100**



TAKE-HOME

- Фармакокінетика – «як організм впливає на лікарський засіб»
- Етапи фармакокінетики: всмоктування, розподіл, метаболізм, виведення
- Параметри фармакокінетики (біодоступність, зв'язок із білками, об'єм розподілу, період напіввиведення тощо)
- Фармакодинаміка – «як лікарський засіб впливає на організм»
- Афінність, внутрішня активність (агоністи, антагоністи)
- Ефективність, потенція лікарського засобу
- Терапевтичний індекс



Список використаних джерел інформації і рекомендованої літератури

- Katzung B.G. Basic & Clinical Pharmacology. Fourteenth Edition. 2018
- Lüllmann et al. Color Atlas of Pharmacology. 2000
- Merali Z. et al. Comprehensive medical reference and review for the Medical Council of Canada Qualifying Exam Part I and the United States Medical Licensing Exam Step 2. Toronto Notes. 32 Ed. 2016
- Pharmacology / [edited by] Karen Whalen ; collaborating editors, Richard Finkel, Thomas A. Panavellil. – Sixth edition. – 2015. (Lippincott illustrated reviews)
- TAO LE et al. USMLE STEP 1 2017
- Zaslau S. Lippincott's illustrated Q&A review of pharmacology / Stanley Zaslau.—1st ed. 2014. 307 p.