



Федеральное государственное автономное образовательное учреждение высшего образования
**Первый Московский государственный медицинский университет
имени И.М. Сеченова**
Министерства здравоохранения Российской Федерации
(Сеченовский Университет)

**ВВЕДЕНИЕ В КЛИНИЧЕСКУЮ ФАРМАКОЛОГИЮ
ОСНОВНЫЕ АСПЕКТЫ ПЕРСОНАЛИЗИРОВАННОЙ МЕДИЦИНЫ
ЗНАЧЕНИЕ ОСНОВНЫХ ФАРМАКОКИНЕТИЧЕСКИХ ПАРАМЕТРОВ
И ИХ РОЛЬ В ПЕРСОНАЛИЗАЦИИ ФАРМАКОТЕРАПИИ**

Профессор кафедры клинической фармакологии и пропедевтики внутренних болезней
д.ф.н. **Кондратенко Светлана Николаевна**

КЛИНИЧЕСКАЯ ФАРМАКОЛОГИЯ (КФ)

- наука, занимающаяся изучением ЛС в применении к человеку

(Технический доклад ВОЗ, 1971).

Цель: оптимизация лекарственной терапии человека (сделать ее максимально эффективной и безопасной).

Задачи:

1. Обеспечение научной базы для проведения предрегистрационных КИ новых ЛС, экспертизы новых и генерических ЛС, выявления новых эффектов и областей применения уже существующих ЛС;
2. Разработка новых схем и способов применения ЛС;
3. Оптимизация фармакотерапии в отдельных лечебных учреждениях;
4. Комплексная оценка безопасности ЛС;
5. Оценка экономических и социальных результатов использования ЛС;
6. Создание рекомендаций по клинической практике;
7. Участие в регулировании рынка ЛС и медицинских услуг.

ОСНОВНЫЕ СОСТАВЛЯЮЩИЕ КФ

- **Клиническая фармакодинамика** – изучает воздействие ЛС на организм человека, взаимодействие различных ЛС в организме при одновременном назначении, влияние возраста, различных заболеваний на действие ЛС;
- **Клиническая фармакокинетика** – изучает кинетику всасывания, распределения, метаболизма и экскреции ЛС;
- **Терапевтическая оценка** – заключается в определении терапевтической ценности ЛС и способа оптимального применения;
- **Молекулярная фармакокинетика** – изучает распределение ЛС в клетках и взаимодействие с клеточными структурами;
- **Фармакогенетика** – изучает роль генетических факторов в формировании фармакологического ответа организма человека на ЛС;
- **Фармакоэкономика** – оценивает результаты использования и стоимость фармацевтической продукции для принятия решения о последующем их применении и определении политики ценообразования;
- **Фармакоэпидемиология** – изучает применение ЛС и их эффекты на уровне популяции с целью обеспечения рационального применения эффективных и безопасных ЛС.

ЭФФЕКТИВНОСТЬ ПРИМЕНЕНИЯ ЛЕКАРСТВЕННЫХ СРЕДСТВ

На фармакотерапию не отвечают из больных:

с депрессиями – 20-40 %

язвенной болезнью – 20-70 %

артериальной гипертензией – 10-75 %

бронхиальной астмой – 40-75 %

сахарным диабетом – 50-75 %

онкологическими заболеваниями – 70-100 %

(Кукес В.Г. и соавт., Персонализированная медицина: клинико-фармакологические аспекты, М. 2014)

БЕЗОПАСНОСТЬ ПРИМЕНЕНИЯ ЛЕКАРСТВЕННЫХ СРЕДСТВ

❑ В 2000 году каждый десятый стационарный больной в Европе пострадал от НЭ лечения.

(Рабочая группа по качеству медицинской помощи «Больницы Европы»)

❑ В США ежегодно регистрируют более 2 млн. НЛР, умирают более 100 000 человек.

(Johnson J.A., Bootman J.L., 2000)

❑ Во Франции регистрируют более 1 317 000 НЛР, из них 33 % серьезные и 14 % летальные.

(Imbs J.L., Pouyanne P. et al., 1999)

❑ В Великобритании общая распространенность НЭ ЛС составляет 6,5 %, при этом в 80 % случаев развитие НЭ требует госпитализации пациента.

(Pirmohamed M., James S. et al., 2004)

❑ Смертность среди пациентов, госпитализированных в стационар по поводу НЭ, в США и странах ЕС достигает 2 %. Полагают, что на долю НЭ приходится около 0,15 % всех случаев смерти больных в стационаре, и этот показатель постоянно растет.

(Lazarou J., Pomeranz B.H. et al., 1998; Kvasz M., Allen I.E. et al., 2000)

БЕЗОПАСНОСТЬ ПРИМЕНЕНИЯ ЛЕКАРСТВЕННЫХ СРЕДСТВ (II)

Считают, что НЭ развиваются у 4 – 29 % больных, применяющих различные лекарственные препараты. Частота возникновения НЭ зависит в первую очередь от индивидуальных особенностей, пола, возраста больного, тяжести основного и сопутствующего заболевания, фармакодинамики и фармакокинетики, дозы, длительности применения, путей введения и взаимодействия лекарственных средств.

(Кукес В.Г. и соавт., Молекулярные механизмы нежелательных эффектов лекарственных средств, М. 2005)

Одним из путей повышения эффективности и безопасности фармакотерапии является внедрение в практику **технологий персонализированной медицины**.

Эффективность и безопасность профилактических и лечебных методов зависит от индивидуальных особенностей, поэтому их применение требует индивидуального подхода к каждому конкретному человеку. Подобный адресный подход, лежащий в основе **персонализированной медицины**, позволит не только **повысить эффективность и безопасность** профилактических и медикаментозных мер, но и **сократить расходы** на дорогостоящие процедуры, применяя их только у целевых групп.

ПЕРСОНАЛИЗИРОВАННАЯ МЕДИЦИНА

— инновационные методы медикаментозного лечения на основе знания индивидуальных генетических и функциональных особенностей систем метаболизма ксенобиотиков и состояния физиологических, региональных систем организма.

(Кукес В.Г. и соавт., Персонализированная медицина: клинико-фармакологические аспекты, М. 2014)

ОСНОВНЫЕ ПРИКЛАДНЫЕ НАПРАВЛЕНИЯ ПЕРСОНАЛИЗИРОВАННОЙ МЕДИЦИНЫ

- персонализированная профилактика заболеваний
- персонализированный выбор лекарственного средства
- персонализированный контроль за проводимой лекарственной терапией

(Кукес В.Г. и соавт., Метаболизм лекарственных средств. Научные основы персонализированной медицины, М. 2008)

ПЕРСОНАЛИЗИРОВАННАЯ ПРОФИЛАКТИКА ЗАБОЛЕВАНИЙ

заключается в использовании **генетических методов** изучения ферментов биотрансформации ЛС для выявления предрасположенности к наиболее распространенным и социально значимым заболеваниям (в т.ч. и у детей). Это позволит дать конкретные персонализированные рекомендации по профилактике данных заболеваний: как в плане диспансерного наблюдения и раннего выявления заболеваний, так и в плане применения немедикаментозных и медикаментозных методов их профилактики.

Так, выявление определенных **полиморфизмов различных генов** (CYP1A2, CYP2A6, CYP2D6, MDR1 и особенно NAT2) позволяет выделить группу лиц с **высоким риском** развития онкологических заболеваний (рак молочной железы, рак легких, рак желудка, рак толстой кишки, лейкозы и т. д.).

(Кукес В.Г. и соавт., Персонализированная медицина: клинико-фармакологические аспекты, М. 2014; Кукес В.Г. и соавт., Метаболизм лекарственных средств. Научные основы персонализированной медицины, М. 2008)

ПЕРСОНАЛИЗИРОВАННЫЙ ВЫБОР ЛЕКАРСТВЕННЫХ СРЕДСТВ

Выявление генетических особенностей у больных позволит врачу персонализированно выбирать наиболее эффективное и безопасное ЛС из определенных групп, а также его дозу. Такой фармакогенетический подход позволит не только повысить эффективность терапии и снизить частоту развития НЛР, но и снизить расходы на дорогостоящие ЛС, которые при эмпирическом выборе могут оказаться неэффективными у данного пациента, а также на лечение нежелательных реакций.

Фармакогенетический подход к выбору ЛС и его дозе может быть применен в:

- кардиологии (непрямые антикоагулянты, - адреноблокаторы, статины)
- пульмонологии (-адреномиметики)
- ревматологии (метотрексат)
- психиатрии (антидепрессанты, нейролептики, транквилизаторы)
- неврологии (противосудорожные препараты)
- онкологии (цитостатики)
- трансплантологии (циклоспорин, такролимус) и др.

ПЕРСОНАЛИЗИРОВАННЫЙ ВЫБОР ЛЕКАРСТВЕННЫХ СРЕДСТВ (II)

Выявление определенных полиморфизмов генов

позволяет прогнозировать:

CYP2D6 – развитие НЛР и эффективность нейролептиков и антидепрессантов,

CYP2C9 – развитие кровотечений при применении непрямых антикоагулянтов,

CYP2C9 и системы лейкотриенов – развитие НЛР при применении большинства НПВС;

MDR1 – НЛР иммуносупрессантов циклоспорина и такролимуса у больных после пересадки почек (нефро- и нейротоксичность) и др.

(Кукес В.Г. и соавт., Персонализированная медицина: клинико-фармакологические аспекты, М. 2014)

ПЕРСОНАЛИЗИРОВАННЫЙ КОНТРОЛЬ ЗА ПРОВОДИМОЙ ТЕРАПИЕЙ

Влияние на действие ЛС факторов внешней среды, индивидуальных особенностей пациента (не только генетических) требует контроля за проводимой фармакотерапией и, в случае необходимости, ее коррекции, что также позволяет повысить эффективность терапии и избежать осложнений.

ПЕРСОНАЛИЗИРОВАННЫЙ ПОДХОД К ФАРМАКОТЕРАПИИ

достигается путем изучения:

- ✓ концентрации ЛС и/или его метаболитов в биологических жидкостях больного – фармакокинетические исследования и терапевтический лекарственный мониторинг;
- ✓ активности ферментов биотрансформации ЛС (CYP3A4, CYP2A6, CYP2D9) для коррекции режима дозирования – при совместном применении с ЛС ингибиторами или индукторами, при заболеваниях печени, хронической сердечной недостаточности, сепсисе;
- ✓ активности транспортеров, ответственных за движение ксенобиотиков в организме больного.

ФАРМАКОКИНЕТИКА

- это исследование кинетики всасывания, распределения, метаболизма и экскреции лекарств в сопоставлении с соответствующими фармакологическим, терапевтическим или токсическим эффектами у животных и человека [F.H. Dost, 1953].

Клиническая фармакокинетика

- это отрасль науки о здоровье, которая использует фармакокинетические подходы для безопасного и эффективного терапевтического применения лекарств у конкретных больных [Levy, 1974].
- раздел клинической фармакологии, изучающий пути поступления ЛС в организм человека, кинетику всасывания, распределения, биотрансформации и выведения ЛС из организма.

Одна из **основных задач**, решаемых на основе **изучения фармакокинетики**,
– расчет оптимальных средних режимов терапии изучаемым ЛС.

ИЗУЧЕНИЕ ФАРМАКОКИНЕТИКИ

1. Исследование фармакокинетики нового ЛС.
2. Исследование биодоступности новой лекарственной формы.
3. Исследование биоэквивалентности воспроизведенных ЛС.
4. Исследование влияния различных факторов на фармакокинетическое поведение ЛС.
5. Клинико-фармакологические исследования:
 - определение индивидуальных особенностей фармакокинетики у больного с целью определения оптимальной схемы дозирования;
 - исследование динамики уровня ЛС в сопоставлении с динамикой эффекта;
 - терапевтический мониторинг уровня ЛС в процессе курсовой терапии с целью контроля за поддержанием эффективного и безопасного уровня препарата.
6. Судебно-медицинские и клинико-токсикологические исследования.

ОСНОВНЫЕ ФАРМАКОКИНЕТИЧЕСКИЕ ПАРАМЕТРЫ

$C_{\max}$ – максимальная концентрация ЛС в плазме (крови)

$T_{\max}$ – время достижения максимальной концентрации

AUC – площадь под фармакокинетической кривой
(под кривой, построенной в координатах «концентрация – время»)

Cl_t – общий клиренс препарата (характеризует скорость «очищения» организма от ЛС)

$T_{1/2}$ – период полуэлиминации (время выведения из организма половины введенной и всосавшейся дозы ЛС)

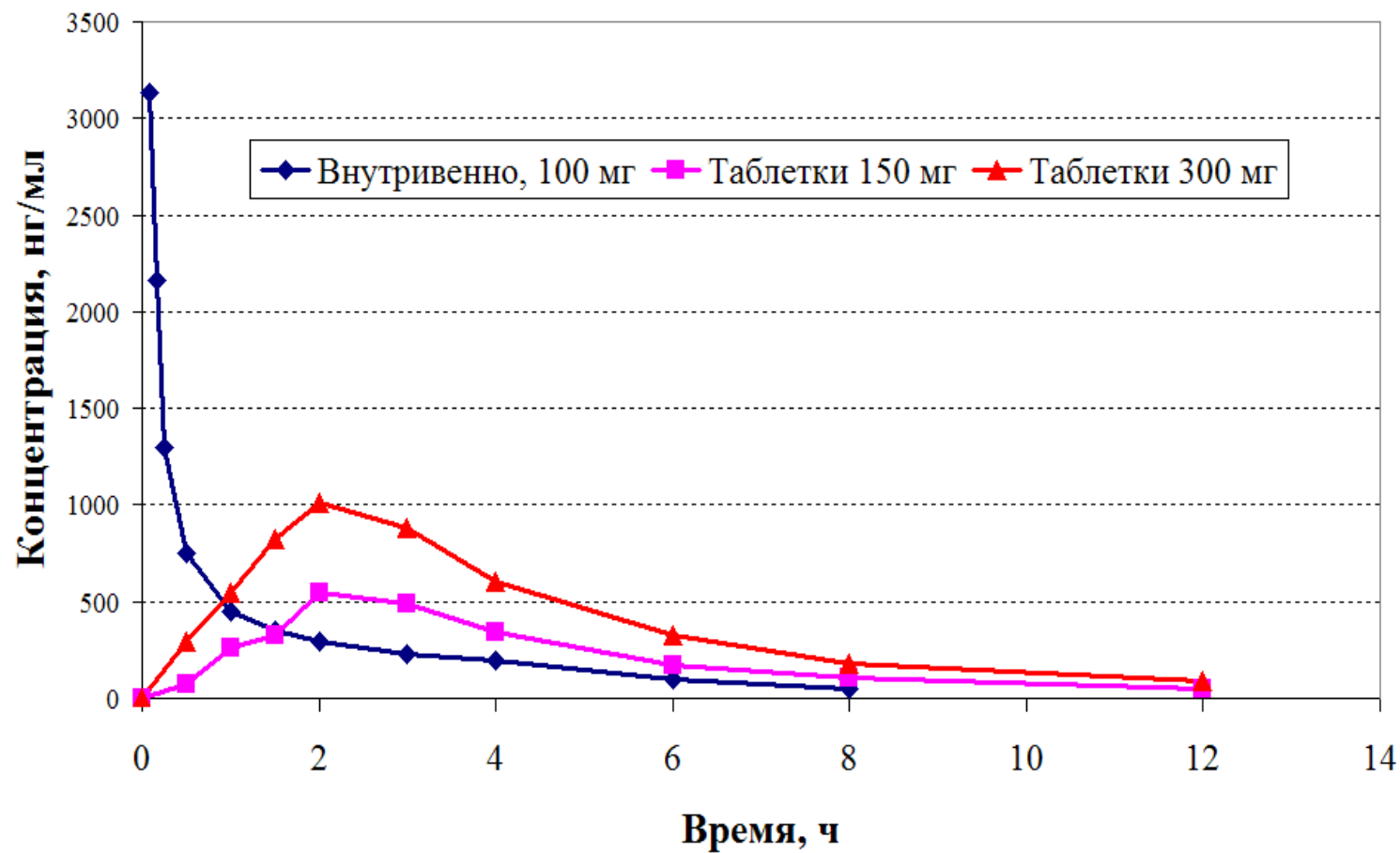
MRT – среднее время удержания препарата в организме

V_d – объем распределения препарата (условный параметр, характеризующий степень захвата ЛС тканями из плазмы)

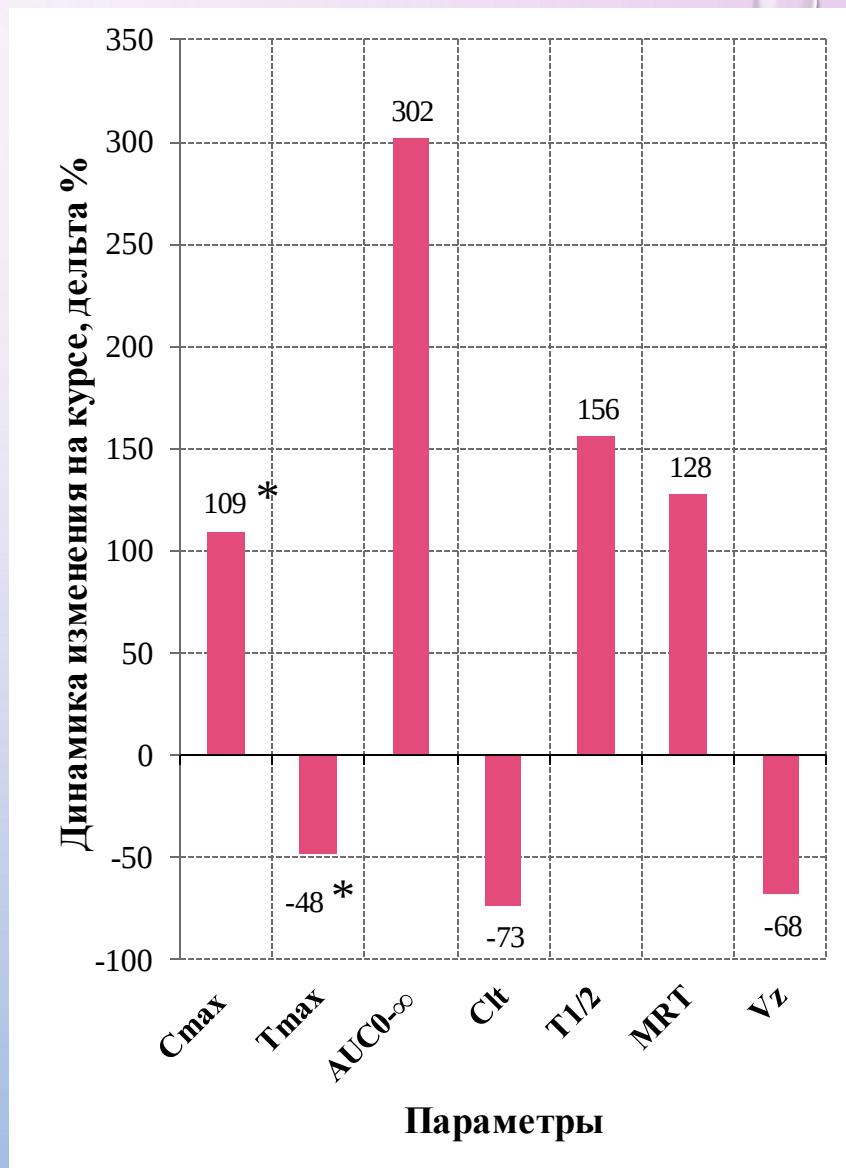
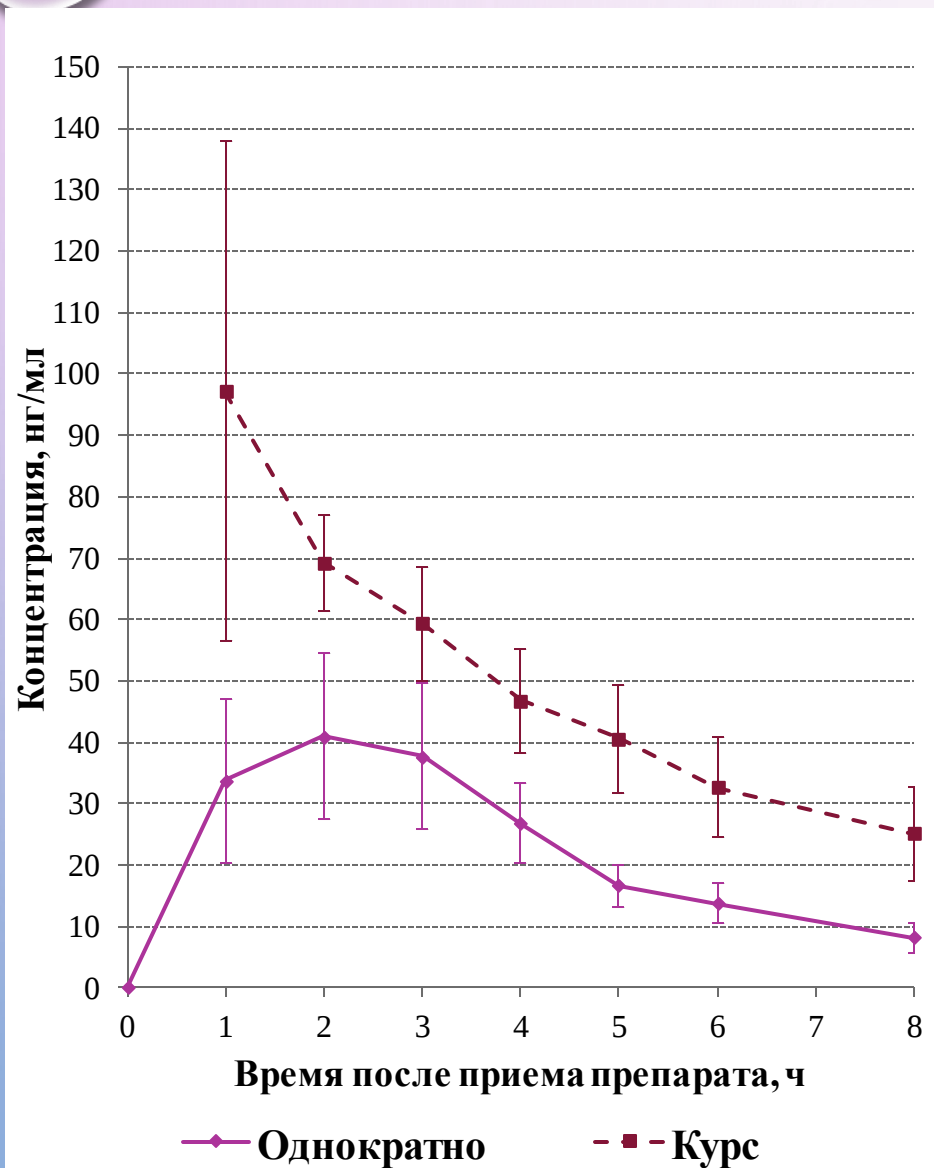
Абсолютная биодоступность (F) – часть дозы ЛС, которая достигла системного кровотока после внесосудистого введения (AUC_{po}/AUC_{iv})

Относительная биодоступность (F) – параметр для сравнения биодоступности двух лекарственных форм для внесосудистого введения (AUC_T/AUC_R)

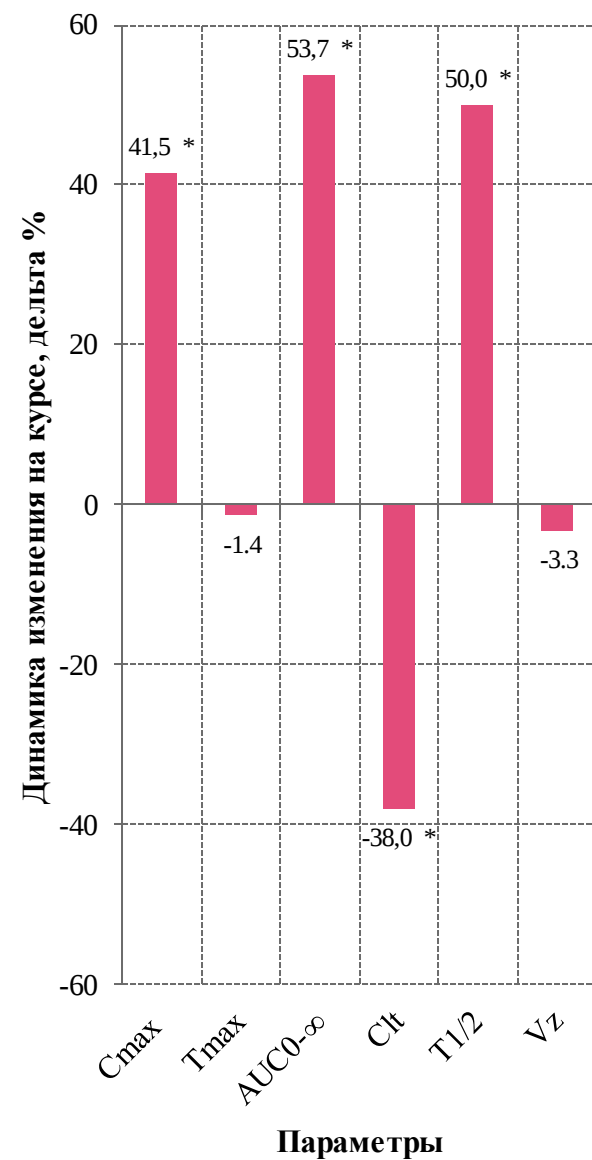
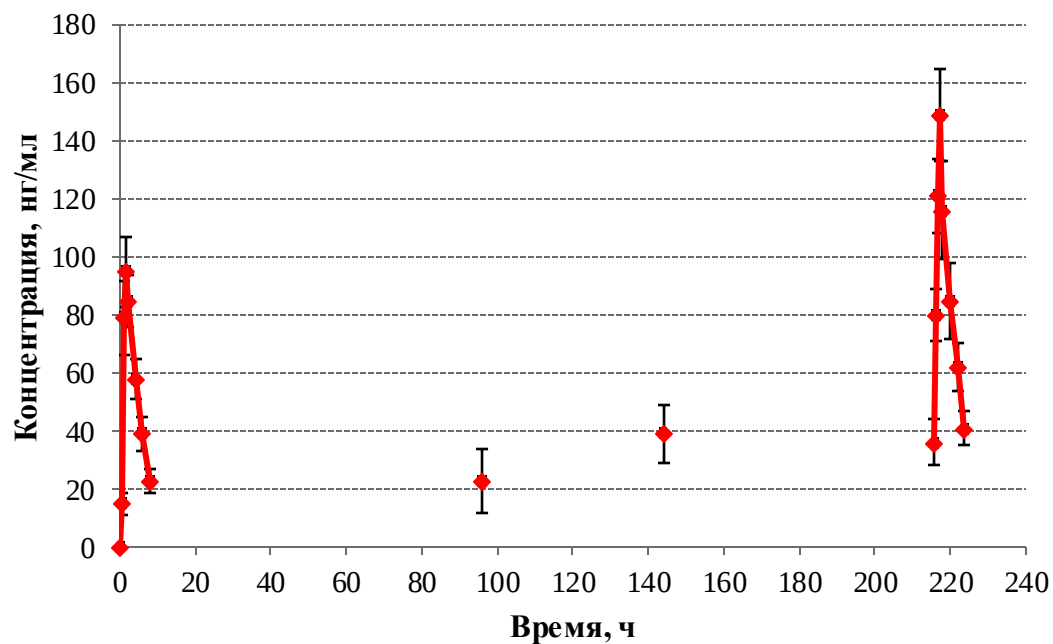
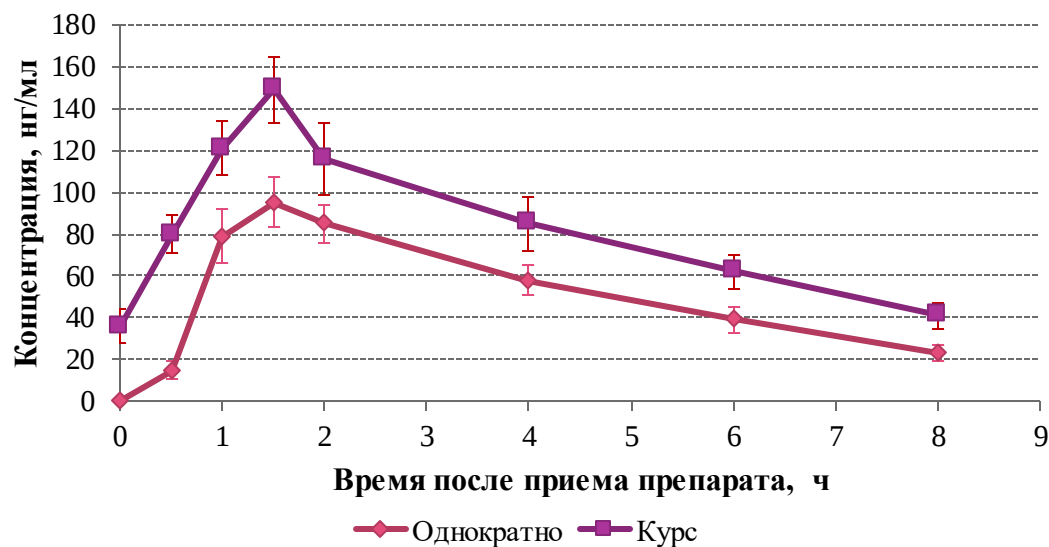
ФАРМАКОКИНЕТИЧЕСКИЕ КРИВЫЕ РАНИТИДИНА



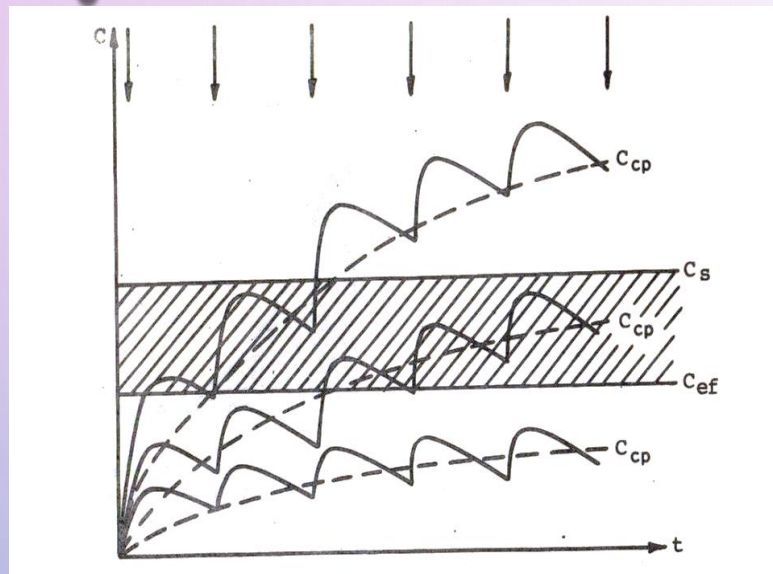
ФАРМАКОКИНЕТИКА ВЕРАПАМИЛА У ЗДОРОВЫХ ДОБРОВОЛЬЦЕВ



ФАРМАКОКИНЕТИКА КВИДИТЕНА У БОЛЬНЫХ ГАСТРОДУОДЕНИТОМ



УРОВНИ СОДЕРЖАНИЯ ЛС В ПЛАЗМЕ КРОВИ



(Холодов Л.Е., Яковлев В.П. Клиническая фармакокинетика. М. 1985)

Минимальный эффективный (терапевтический) уровень – концентрация ЛВ в плазме крови, при которой наблюдаемый эффект равен 50 % максимального; при достижении 50 % эффекта принято говорить о начале действия препарата.

Минимальная токсическая концентрация – содержание ЛВ в плазме крови, при котором появляются НЛР.

Терапевтический диапазон (терапевтическое окно, коридор безопасности) – интервал концентраций ЛВ от минимального терапевтического уровня до минимальной токсической концентрации.

Средняя терапевтическая концентрация – середина терапевтического диапазона.

Субтерапевтический диапазон – интервал концентраций ЛВ ниже минимального терапевтического уровня.

Терапевтическая широта – отношение верхней границы терапевтического диапазона к нижней (более чувствительный показатель безопасности ЛС, чем терапевтический диапазон).

ТЕРАПЕВТИЧЕСКИЙ ДИАПАЗОН НЕКОТОРЫХ ЛС

Лекарственные средства	Терапевтический диапазон	Токсические концентрации
<i>Сердечно-сосудистые лекарственные средства</i>		
Дигитоксин	20-35 нг/мл	> 45 нг/мл
Дигоксин	0,8-1,5 нг/мл (аритмии 1,5-2)	> 2,5 нг/мл
Хинидин	2-5 мкг/мл	> 6 мкг/мл
<i>Психотропные лекарственные средства</i>		
Амитриптилин	80-250 нг/мл	> 500 нг/мл
Имипрамин	150-250 нг/мл	> 500 нг/мл
Клозепам	15-60 нг/мл	> 80 нг/мл
<i>Противосудорожные лекарственные средства</i>		
Вальпроевая кислота	50-100 мкг/мл	> 100 мкг/мл
Карбамазепин	4-12 мкг/мл	> 15 мкг/мл
Фенитоин	10-20 мкг/мл	> 20 мкг/мл
<i>Другие лекарственные средства</i>		
Ацетаминофен	10-30 мкг/мл	> 200 мкг/мл
Варфарин	1-10 мкг/мл	> 10 мкг/мл
Теofilлин	Бронходилатация 8-10, апное 6-13 мкг/мл	> 20 мкг/мл

РАСЧЕТ СХЕМ ДОЗИРОВАНИЯ В РАМКАХ ЛИНЕЙНЫХ ФАРМАКОКИНЕТИЧЕСКИХ МОДЕЛЕЙ

$$C_{cp} \approx \frac{1,5 \times D \times F \times T_{1/2}}{Vd \times \tau}$$

➤ ПРИ НАЗНАЧЕНИИ ВНУТРЬ:

$$D_H = C_{ef} \times \frac{Vd}{F} \times e^{kel \tau}$$

$$D_{II} = C_{ef} \times \frac{Vd}{F} \times (e^{kel \tau} - 1)$$

$$\tau_{max} = 3,33 \times T_{1/2} \times \lg [1 + \Psi (S - 1)]$$

$$S = C_S / C_{ef}$$

➤ ПРИ ВНУТРИВЕННОМ
ВВЕДЕНИИ:

$$D_H = C_{ef} \times V_{SS} \times e^{\beta \tau}$$

$$D_{II} = C_{ef} \times V_{SS} \times (e^{\beta \tau} - 1)$$

$$\tau_{max} = 3,33 \times T_{1/2} \times \lg S - 1$$

ФИЗИОЛОГИЧЕСКИЕ ФАКТОРЫ, ВЛИЯЮЩИЕ НА ФАРМАКОКИНЕТИКУ ЛС

1. ФАКТОРЫ, ВЛИЯЮЩИЕ НА ВСАСЫВАНИЕ ЛС:

- ✓ свойства жидкостей ЖКТ,
- ✓ факторы, влияющие на прохождение ЛС через ЖКТ,
- ✓ факторы в месте абсорбции,
- ✓ пища,
- ✓ сопутствующие заболевания,
- ✓ взаимодействие лекарств,
- ✓ возраст.

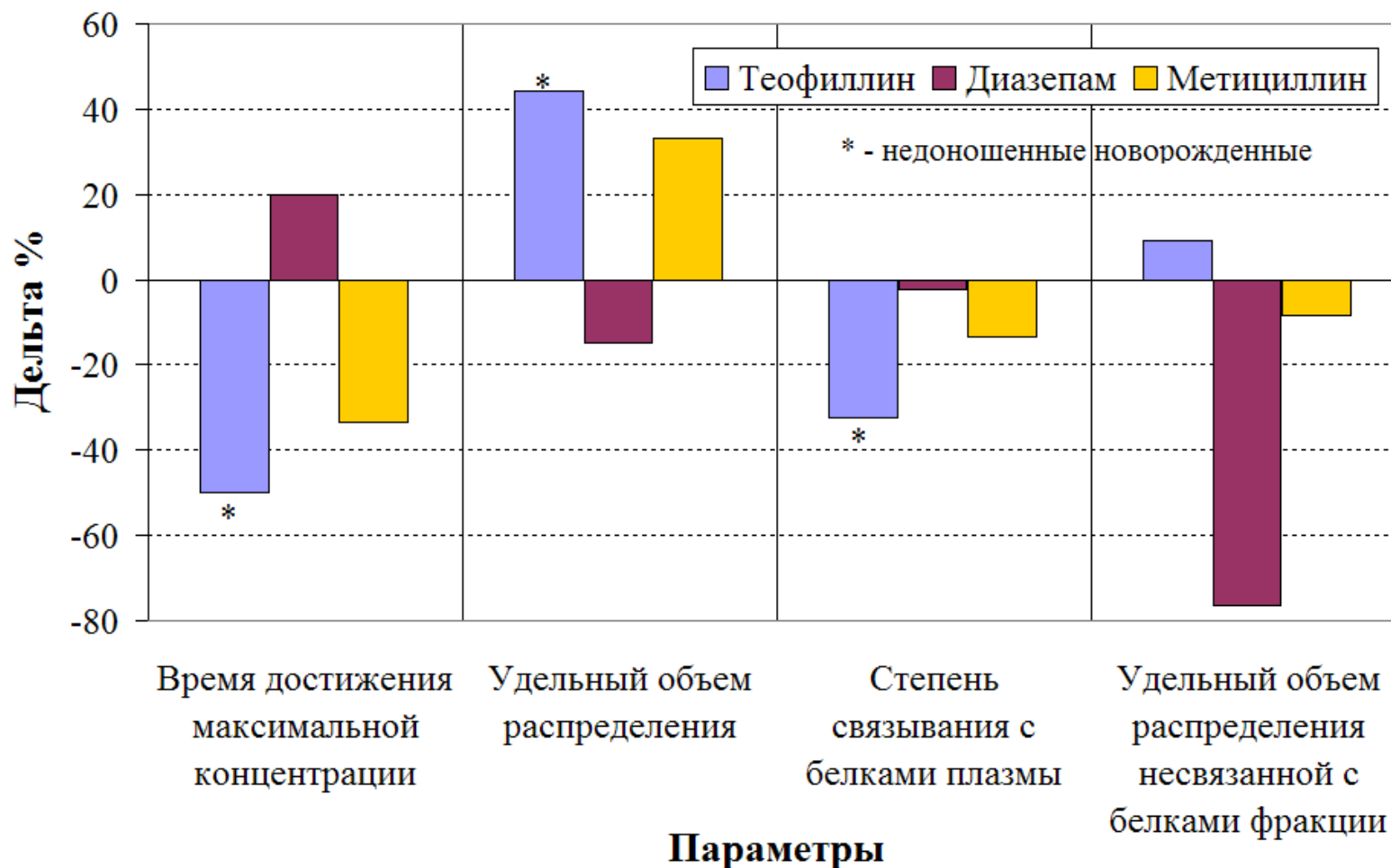
2. ФАКТОРЫ, ВЛИЯЮЩИЕ НА РАСПРЕДЕЛЕНИЕ ЛС:

- ✓ степень связывания ЛС с белками и элементами крови,
- ✓ гистогематические барьеры,
- ✓ ожирение,
- ✓ скорость регионального кровотока,
- ✓ сопутствующие заболевания,
- ✓ взаимодействие лекарств,
- ✓ возраст.

3. ФАКТОРЫ, ВЛИЯЮЩИЕ НА МЕТАБОЛИЗМ И ЭЛИМИНАЦИЮ ЛС:

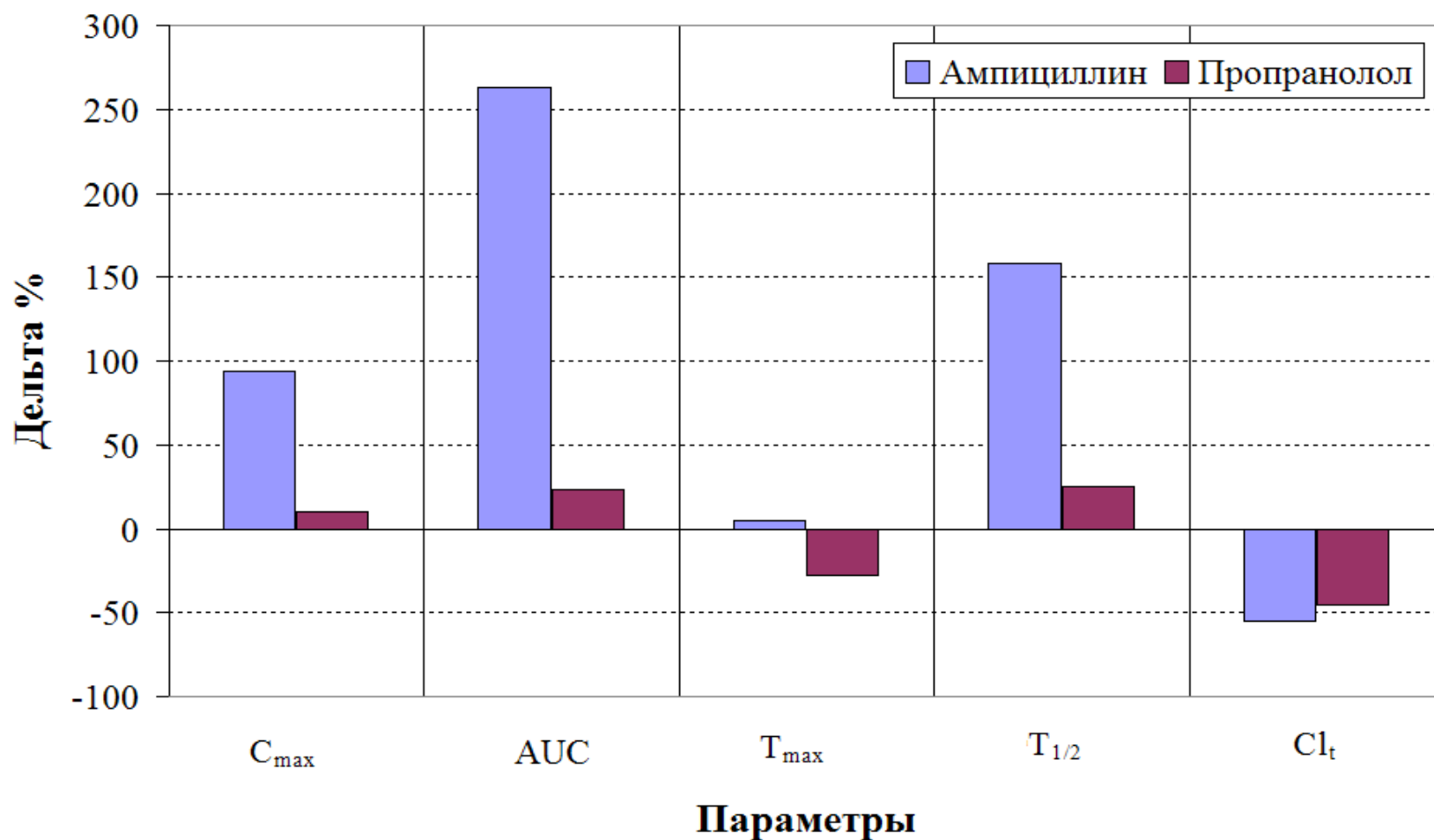
- ✓ генетические факторы,
- ✓ сопутствующие заболевания,
- ✓ возраст,
- ✓ взаимодействие лекарств,
- ✓ пища.

ВОЗРАСТНЫЕ ОСОБЕННОСТИ ФАРМАКОКИНЕТИКИ У НОВОРОЖДЕННЫХ ДЕТЕЙ (ПЕРОРАЛЬНЫЙ ПРИЕМ ЛС)

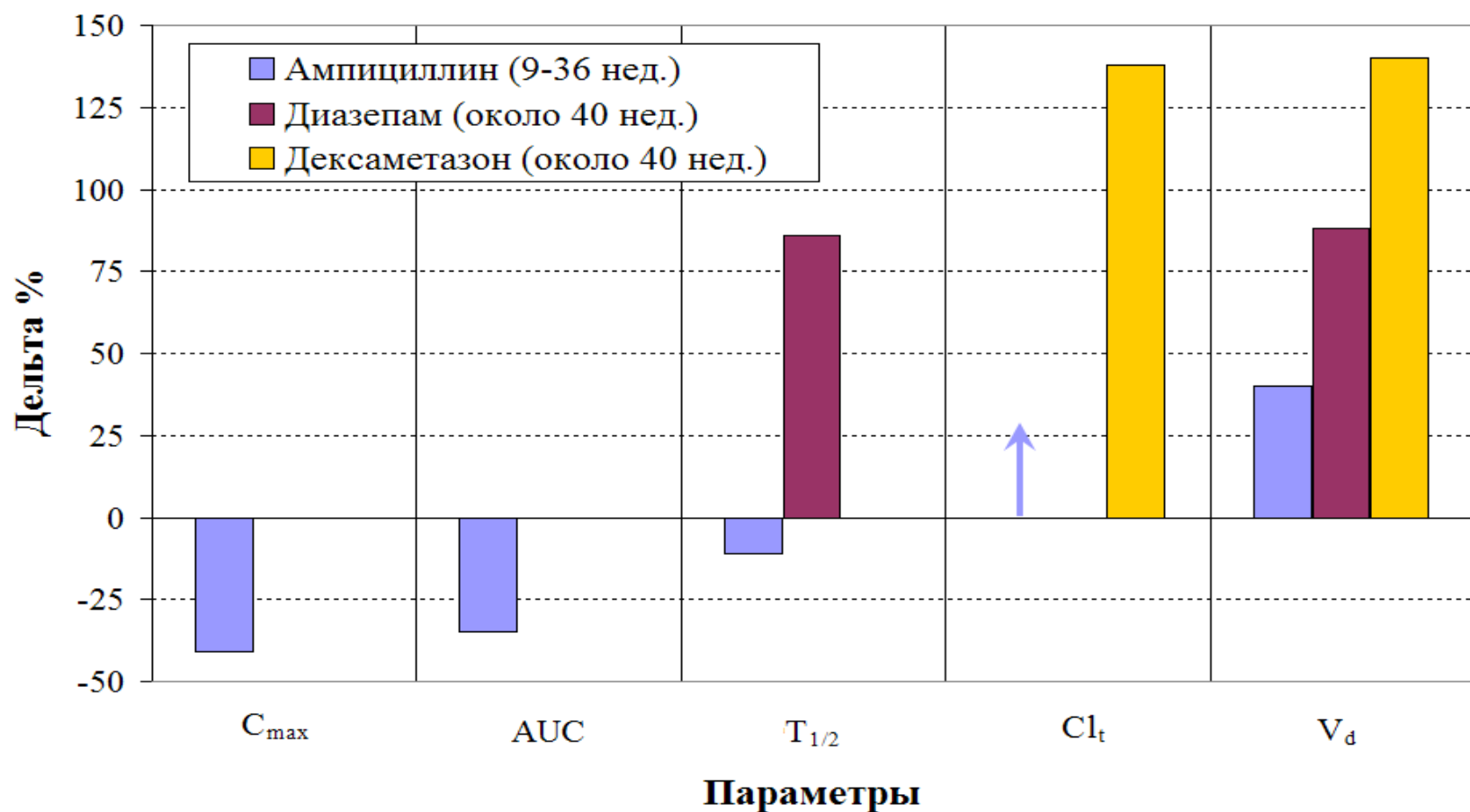


(Холодов Л.Е., Яковлев В.П. Клиническая фармакокинетика. М. 1985)

ВОЗРАСТНЫЕ ОСОБЕННОСТИ ФАРМАКОКИНЕТИКИ У ЛИЦ ПОЖИЛОГО ВОЗРАСТА (ПЕРОРАЛЬНЫЙ ПРИЕМ ЛС)



ИЗМЕНЕНИЕ ФАРМАКОКИНЕТИКИ У БЕРЕМЕННЫХ ЖЕНЩИН (ПЕРОРАЛЬНЫЙ ПРИЕМ ЛС)



НЕОБХОДИМОСТЬ ПЕРСОНАЛИЗИРОВАННОГО ПОДХОДА ПРИ ФАРМАКОТЕРАПИИ У БЕРЕМЕННЫХ ЖЕНЩИН

- В клинической практике в связи с депрессией беременным нередко назначают антидепрессант флуоксетин, который метаболизируется изоферментом CYP2D6, ген которого обладает полиморфизмом.
- У «медленных метаболизаторов» по CYP2D6 нежелательные реакции при лечении флуоксетином (седативный эффект, кардиотоксичность, аритмии и др.) возникают чаще, что объясняется высокими концентрациями ЛС в крови.
- Поэтому перед назначением беременным женщинам антидепрессантов рекомендуется провести генотипирование для выявления носительства аллельных вариантов гена CYP2D6.

(Сокова Е.А. Мониторинг безопасности зарегистрированных лекарственных средств у беременных: фармакогенетические аспекты //Безопасность и риск фармакотерапии, 2015, №3, с. 30-35.)

НЕОБХОДИМОСТЬ ПЕРСОНАЛИЗИРОВАННОГО ПОДХОДА ПРИ ФАРМАКОТЕРАПИИ У БЕРЕМЕННЫХ ЖЕНЩИН (II)

- Гликопротеин-Р экспрессирован на материнской стороне плацентарной мембраны синцитиотрофобласта, удаляет ксенобиотики и ЛС из системы кровообращения плода в систему кровообращения матери.
- Генетический полиморфизм гена ABCB1, кодирующего гликопротеин-Р, вносит определенный вклад в межиндивидуальную вариабельность концентрации его ЛС-субстратов.
- Тип транспортеров в плаценте и изменение их активности и экспрессии во время беременности может иметь значение для модуляции эффективности и токсичности воздействия ЛС на плод.
- Подобная генетическая предрасположенность может обуславливать возникновение врожденных пороков развития (ВПР) у детей при применении противоэпилептических ЛС во время беременности.
- По данным Британского регистра «Эпилепсия и беременность» частота больших ВПР у детей, матери которых получали во время беременности противоэпилептические препараты, составляет 4%.
- По данным мультицентрового исследования, проведенного в Англии и США, частота гибели плода у женщин, получавших карбамазепин, фенитоин, вальпроаты и ламотриджин варьирует – 3,6%, 3,6%, 2,9% и 0% соответственно.
- Генетический полиморфизм гена ABCB1 и других транспортных белков может изменять степень воздействия ЛС (в т.ч. противоэпилептических) и, таким образом, риск тератогенности.

(Сокова Е.А. Мониторинг безопасности зарегистрированных лекарственных средств у беременных: фармакогенетические аспекты //Безопасность и риск фармакотерапии, 2015, №3, с. 30-35.)

ХАРАКТЕР ВОЗДЕЙСТВИЯ НА ПЛОД ЛС, ПРИНИМАЕМЫХ ВО ВРЕМЯ БЕРЕМЕННОСТИ

	Действие препарата на плод		
Характер воздействия	Эмбриотоксическое	Тератогенное	Фармакологическое
Уровень и характер поражения	Гибель плода	Аномалии развития, задержка развития, новообразования, ферментопатии	Аномалии развития половых органов, патология ЦНС
Наиболее вероятные сроки поражения	До 3 месяцев беременности (период органогенеза и плацентации). Максимальный риск – 1–2 неделя.	3–8 неделя беременности	12–14 неделя беременности

(Рейхарт Д.В. и соавт., Неблагоприятные побочные реакции лекарственных средств, М. 2007)

КАТЕГОРИИ ЛС ПО СТЕПЕНИ РИСКА ДЛЯ ПЛОДА

Категория	Характеристика
A	Отсутствует риск для плода (безопасные ЛС).
B	Отсутствуют доказательства риска для плода человека:
B₁	В исследованиях на животных нет влияния на плод, но недостаточно изучено в клинической практике;
B₂	Результаты исследований на животных недостаточны или неадекватны;
B₃	Результаты исследований на животных выявили влияние на плод, но клиническое значение этого влияния не установлено.
C	Не может быть исключен риск для плода. Ожидаемый терапевтический эффект ЛС может оправдывать его назначение, несмотря на потенциальный риск для плода.
D	Убедительные доказательства риска для плода, противопоказаны беременным. ЛС может быть назначен, если ожидаемая польза для матери превысит потенциальный риск для плода.
X	Безусловно опасные для плода, абсолютно противопоказаны беременным.

ТЕРАТОГЕННЫЕ ЭФФЕКТЫ

— это НЛР, оказывающие прямое токсическое действие на плод и половые клетки у взрослых вследствие хромосомных, генных и других наследственных нарушений.

- Лекарственный тератогенез может быть результатом угнетения репродуктивной функции, нарушением эмбриогенеза на разных этапах, медикаментозной фетопатии, результатом применения определенных ЛС в неонатальном периоде.
- Тератогенные и эмбриотоксические влияния ЛС на человека относятся к числу наименее изученных.
- Большинство ЛС при **беременности** (особенно в ее ранние сроки) следует назначать только по строгим показаниям.
- Из-за угрозы возможного развития функционального тератогенного действия **кормящие матери** должны применять ЛС с особой осторожностью. Наиболее опасные ЛС: антиметаболиты, антикоагулянты, препараты спорыньи, тиреостатические препараты, препараты йода и брома, антибиотики.
- По механизму развития тератогенного эффекта ЛС подразделяют на вещества с **прямым токсическим действием на плод и нарушающие метаболизм фолиевой кислоты и гормонов.**
- Нарушение обмена фолиевой кислоты (метотрексат) способно вызвать аномалии в формировании черепа, гормональные средства могут обусловить маскулинизацию детей женского пола.

(Кукес В.Г. и соавт., Молекулярные механизмы нежелательных эффектов лекарственных средств, М. 2005)

FETAL METHOTREXATE SYNDROME



Мужчина, возраст 26 лет, метотрексатный синдром, наличие множественных аномалий.

У него гипертелоризм (межзрачковое расстояние 6,5 см), опущение век, короткие глазные щели (длина 2,5 см), редкие брови, выдающийся нос, низко посаженные уши.

Его рост 155 см, вес 39,7 кг, окружность головы 51 см. У него имеются дополнительные сгибательные складки на пальцах.

E.V. BAWLE, J.V. CONARD AND L. WEISS. Adult and Two Children With Fetal Methotrexate Syndrome // TERATOLOGY, 1998, V. 57, p. 51-55.

<http://docplayer.net/21421493-Adult-and-two-children-with-fetal-methotrexate-syndrome.html>

К ЛС, ОБЛАДАЮЩИМ ТЕРАТОГЕННЫМ ДЕЙСТВИЕМ МОЖНО ОТНЕСТИ СЛЕДУЮЩИЕ ГРУППЫ:

- ✓ Антагонисты витаминов,
- ✓ Антагонисты аминокислот;
- ✓ Гормоны (андрогены, прогестерон, АКТГ, глюкокортикостероиды);
- ✓ Антимитотические средства (колхицин);
- ✓ Антибиотики (тетрациклин, стрептомицин);
- ✓ Противоопухолевые (меркаптопурин, 6-оксипурин, тиогуанин);
- ✓ Препараты йода, фениндион, хлорпромазин;
- ✓ Барбитураты;
- ✓ Алкалоиды спорыньи.

Прием барбитуратов может привести к патологии сердца, ЖКТ и мочеполового тракта, косоглазию, формированию «волчьей пасти».

(Кукес В.Г., Сычев Д.А., Клиническая фармакология. М. 2015)

ТЕРАТОГЕННАЯ ОПАСНОСТЬ

- Ни одно ЛС не внедряется в клинику без экспериментальной оценки его тератогенности. Тератогенные эффекты ЛС у человека трудно предсказать на основании экспериментальных данных, полученных на животных. Беременные женщины потенциально исключены из предрегистрационных КИ, поэтому основной объем информации о безопасности ЛС собирается после выхода ЛП на фармацевтический рынок.
- Не менее 3% всех врожденных пороков развития связано с приемом ЛС.
- Тератогенные эффекты часто связаны с дозой ЛС и продолжительностью воздействия.
- Тератогенная опасность осложняется возможностью случайной передозировки, особенностями индивидуальной чувствительности и взаимодействиями ЛС, наличием сопутствующих заболеваний.
- Чувствительность к тератогену зависит от генотипа матери и плода, от взаимодействий генотипа и факторами окружающей среды.
- Тератогенная дифференциация основывается на генетической чувствительности и может быть результатом полигенного или моногенного наследования.
- Поэтому при одних и тех же воздействиях на беременных женщин не у всех наступают тератогенные дефекты плода.

(Сокова Е.А. Мониторинг безопасности зарегистрированных лекарственных средств у беременных: фармакогенетические аспекты //Безопасность и риск фармакотерапии, 2015, №3, с. 30-35.)

НЕОБХОДИМОСТЬ ПЕРСОНАЛИЗИРОВАННОГО ПОДХОДА ПРИ ФАРМАКОТЕРАПИИ У ЛАКТИРУЮЩИХ ЖЕНЩИН

- Понимание генетической вариабельности лекарственного ответа открывает путь к персонализированной медицине путем идентификации пациентов, склонных к развитию НЛР и пациентов, которым необходима индивидуальная фармакотерапия.
- Так, «сверхбыстрые метаболизаторы», являющиеся носителями копий функциональных аллелей изофермента CYP2D6, под действием которого из кодеина образуется активный метаболит морфин.
- У кормящих матерей, которые принимают кодеин и являются «сверхбыстрыми метаболизаторами» по CYP2D6, концентрация морфина в грудном молоке может быть высокой, что увеличивает риск его передозировки у новорожденного.
- В этом случае кодеин должен быть назначен в более низкой дозе и на более короткий период времени для облегчения боли, а состояние новорожденного при этом необходимо тщательно мониторировать.

(Сокова Е.А. Мониторинг безопасности зарегистрированных лекарственных средств у беременных: фармакогенетические аспекты //Безопасность и риск фармакотерапии. 2015, №3, с. 30-35.)

ФАРМАКОКИНЕТИЧЕСКИЕ ПАРАМЕТРЫ ЛС В ЗАВИСИМОСТИ ОТ СТАДИИ НЕДОСТАТОЧНОСТИ КРОВООБРАЩЕНИЯ

Стадия НК	Лидокаин		Мексилетин	
	V_d (л)	$T_{1/2}$ (мин)	V_d (л)	$T_{1/2}$ (мин)
I	80	120	503	12,3
II А	75	130	475	14,3
II Б	60	160	431	15,0
III	52	230	375	17,5

Расчет дозирования мексилетина:

$V_d = 104 - 127$ (СИ), где СИ – сердечный индекс

$D_H = C_{ef} \times V_d$, где C_{ef} – терапевтическая концентрация (0,5 мкг/мл)

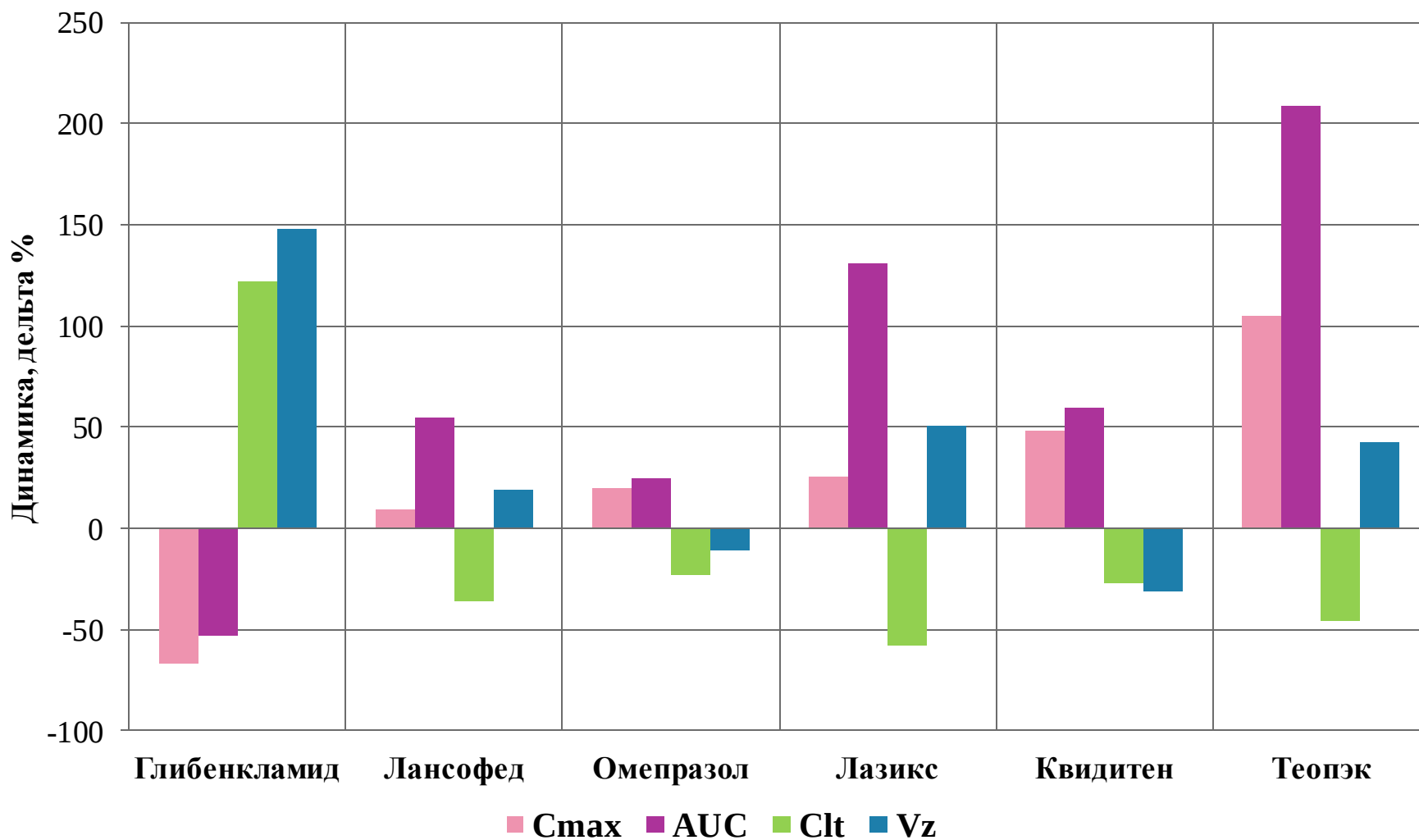
$V = k_{el} \times D_H$, где V – скорость внутривенного капельного введения

(Гнеушев Е.Т., 1982)

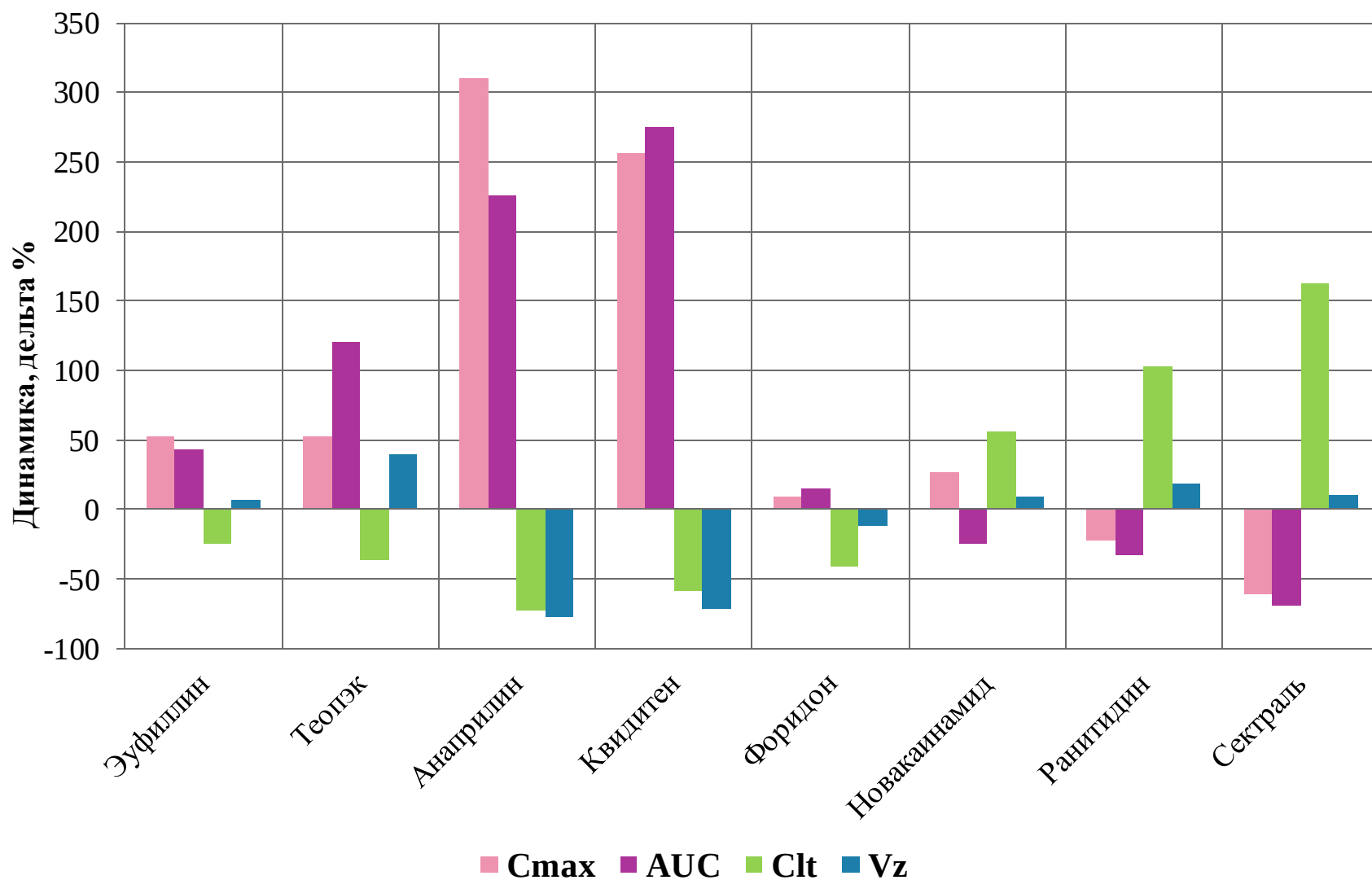
ВЛИЯНИЕ СНИЖЕНИЯ ФУНКЦИИ ПОЧЕК У БОЛЬНЫХ ТЯЖЕЛОЙ ПОЧЕЧНОЙ НЕДОСТАТОЧНОСТЬЮ (КЛИРЕНС КРЕАТИНИНА НИЖЕ 10 МЛ/МИН) НА ПЕРИОД ПОЛУЭЛИМИНАЦИИ НЕКОТОРЫХ ЛС

Препарат	T _{1/2} (час)	
	у здоровых	у больных
Дизопирамид	6	15 – 20
Новокаионамид	2,5 – 5,0	9 – 12
Атенолол	7	40 – 50
Пропранолол	1 – 6	6 – 8
Хинидин	4 – 9	4 – 14
Фуросемид	0,5 – 1	2 – 4
Хлортазид	1 – 2	4 – 6

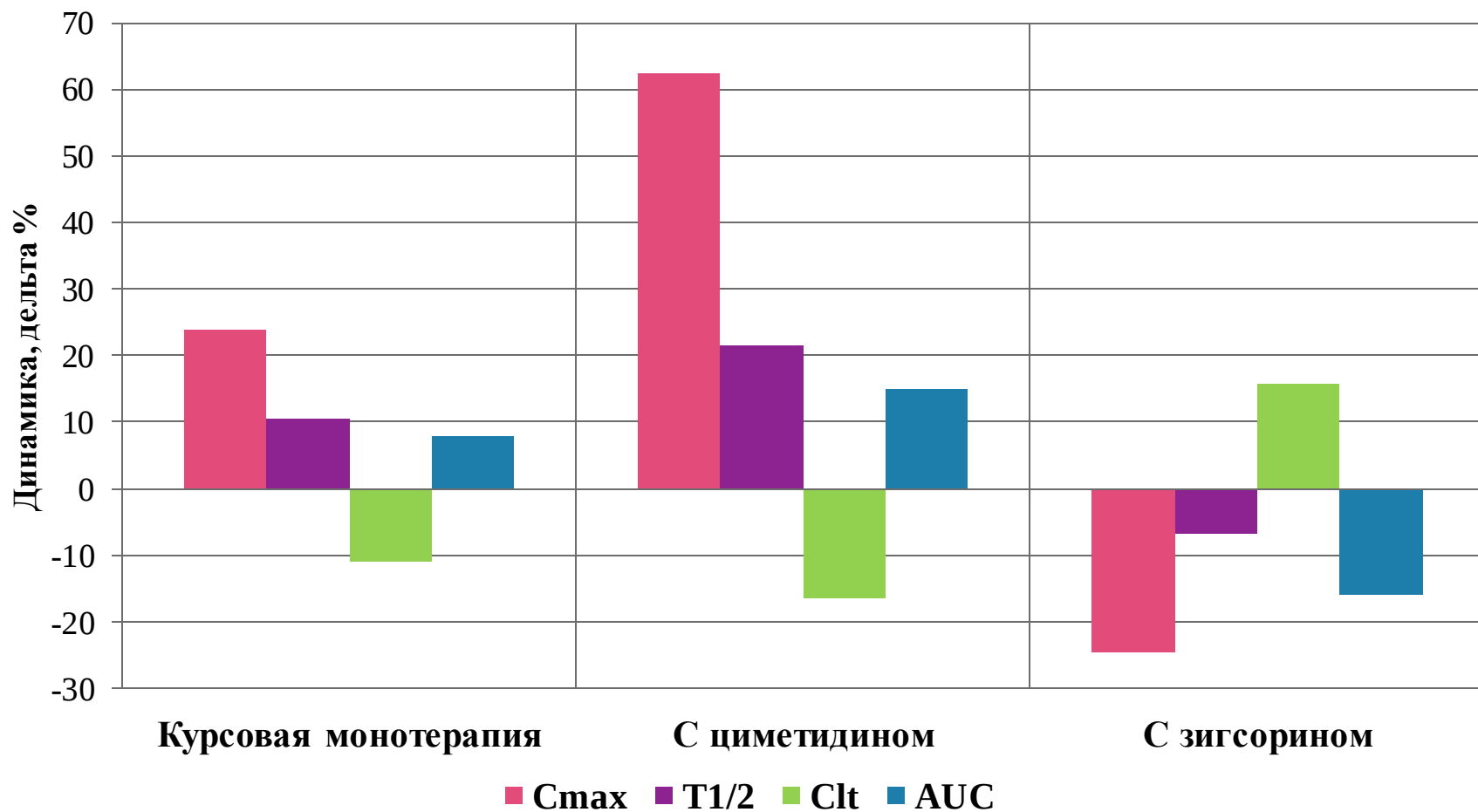
ДИНАМИКА ИЗМЕНЕНИЯ ФАРМАКОКИНЕТИЧЕСКИХ ПАРАМЕТРОВ НЕКОТОРЫХ ЛС ПРИ ГАСТРОДУОДЕНИТЕ



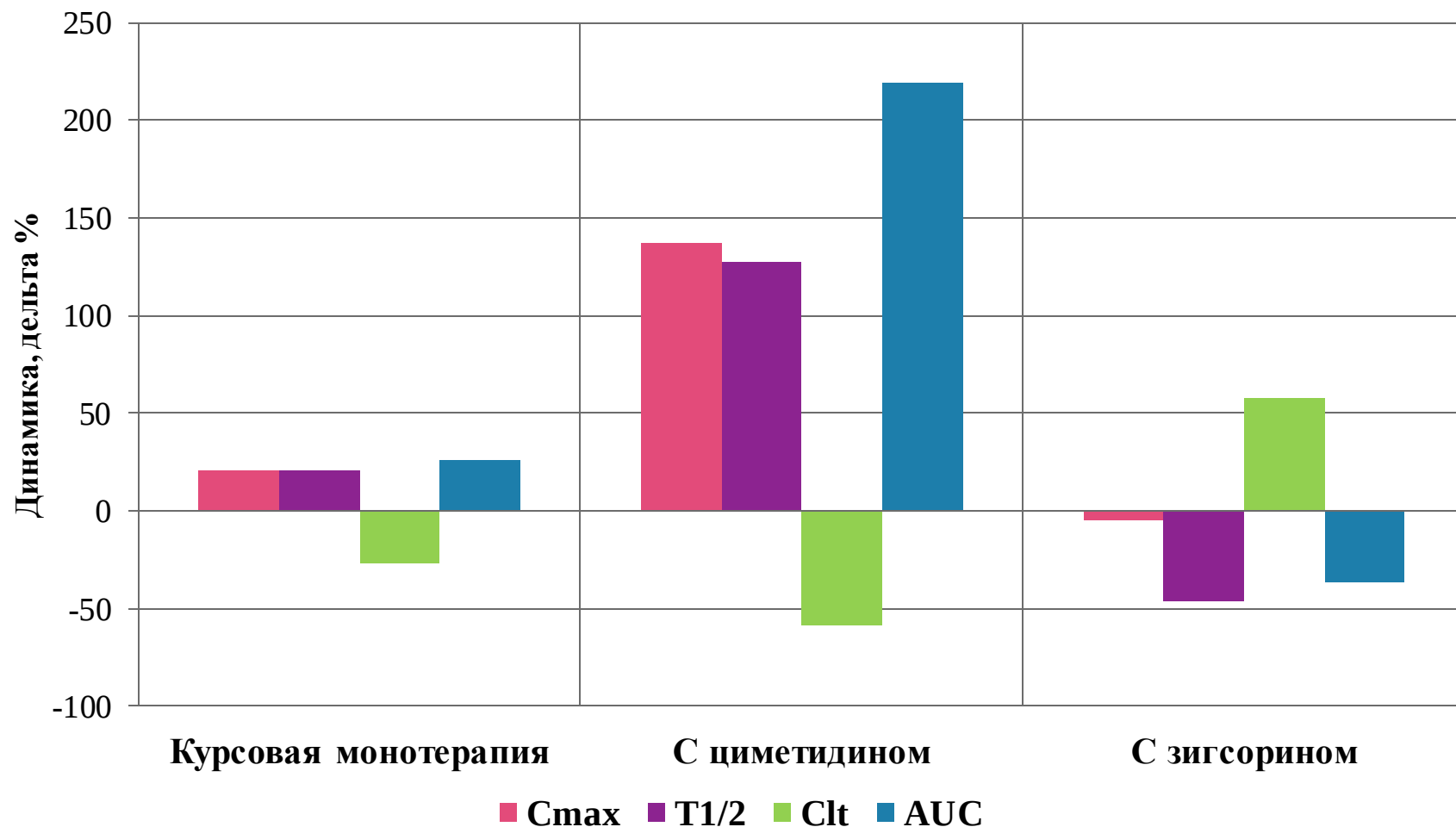
ДИНАМИКА ИЗМЕНЕНИЯ ФАРМАКОКИНЕТИЧЕСКИХ ПАРАМЕТРОВ НЕКОТОРЫХ ЛС ПРИ ХРОНИЧЕСКОМ НЕСПЕЦИФИЧЕСКОМ ВОСПАЛЕНИИ ТОЛСТОГО КИШЕЧНИКА



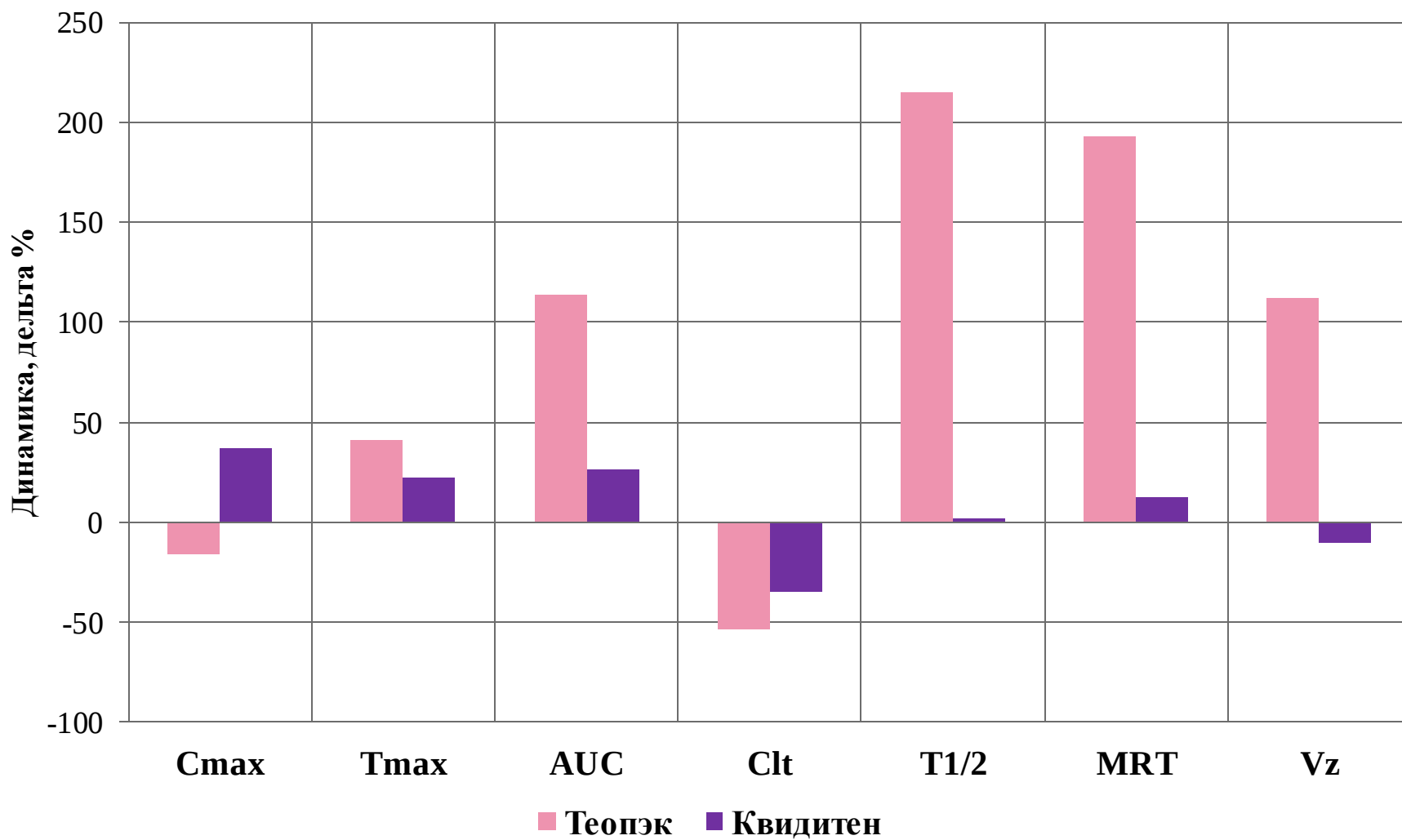
ДИНАМИКА ИЗМЕНЕНИЯ ФАРМАКОКИНЕТИЧЕСКИХ ПАРАМЕТРОВ КИНИЛЕНТИНА ПОД ВОЗДЕЙСТВИЕМ ИНГИБИТОРОВ И ИНДУКТОРОВ ОКИСЛИТЕЛЬНОГО МЕТАБОЛИЗМА



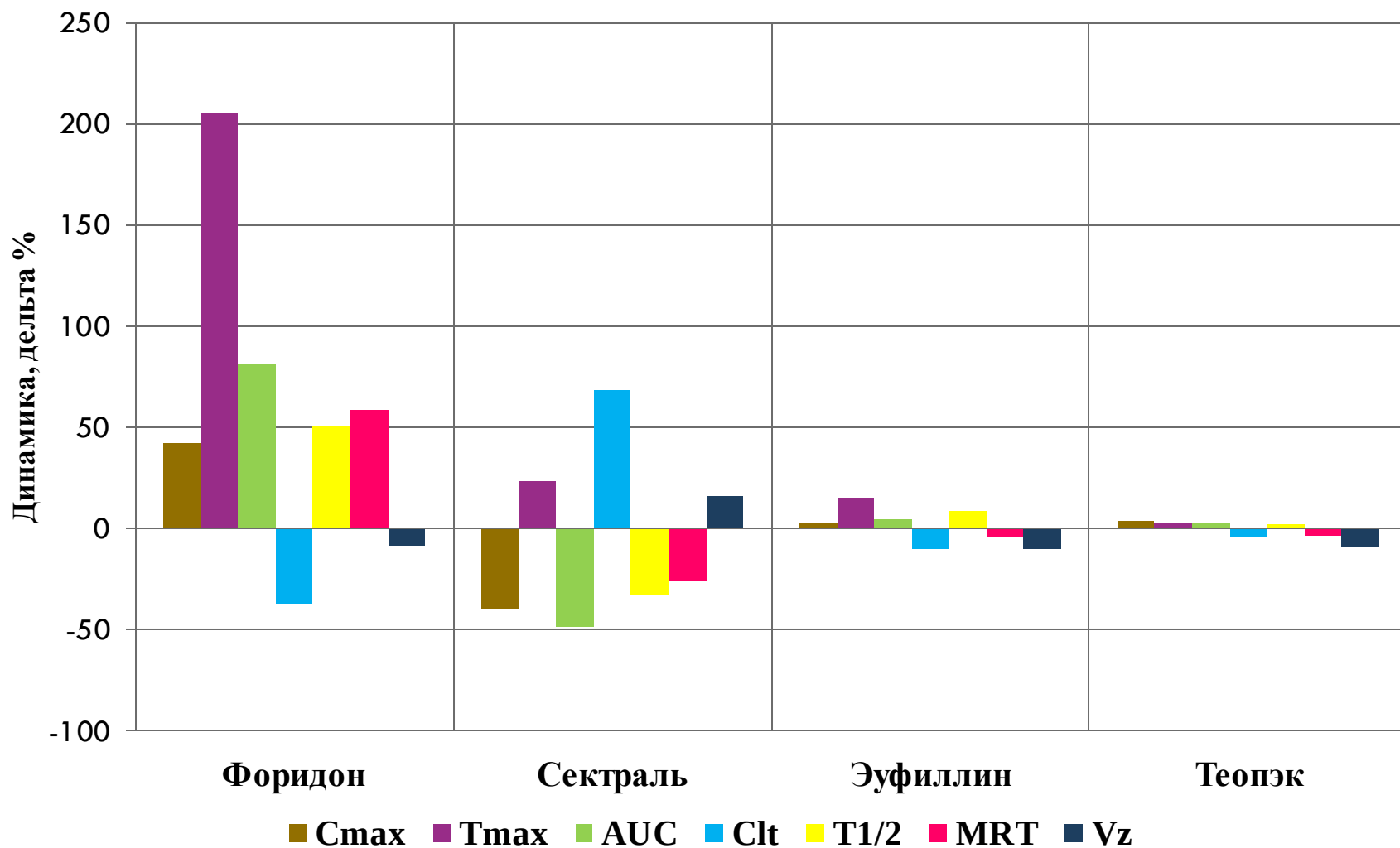
ДИНАМИКА ИЗМЕНЕНИЯ ФАРМАКОКИНЕТИЧЕСКИХ ПАРАМЕТРОВ ЭТАЦИЗИНА ПОД ВОЗДЕЙСТВИЕМ ИНГИБИТОРОВ И ИНДУКТОРОВ ОКИСЛИТЕЛЬНОГО МЕТАБОЛИЗМА



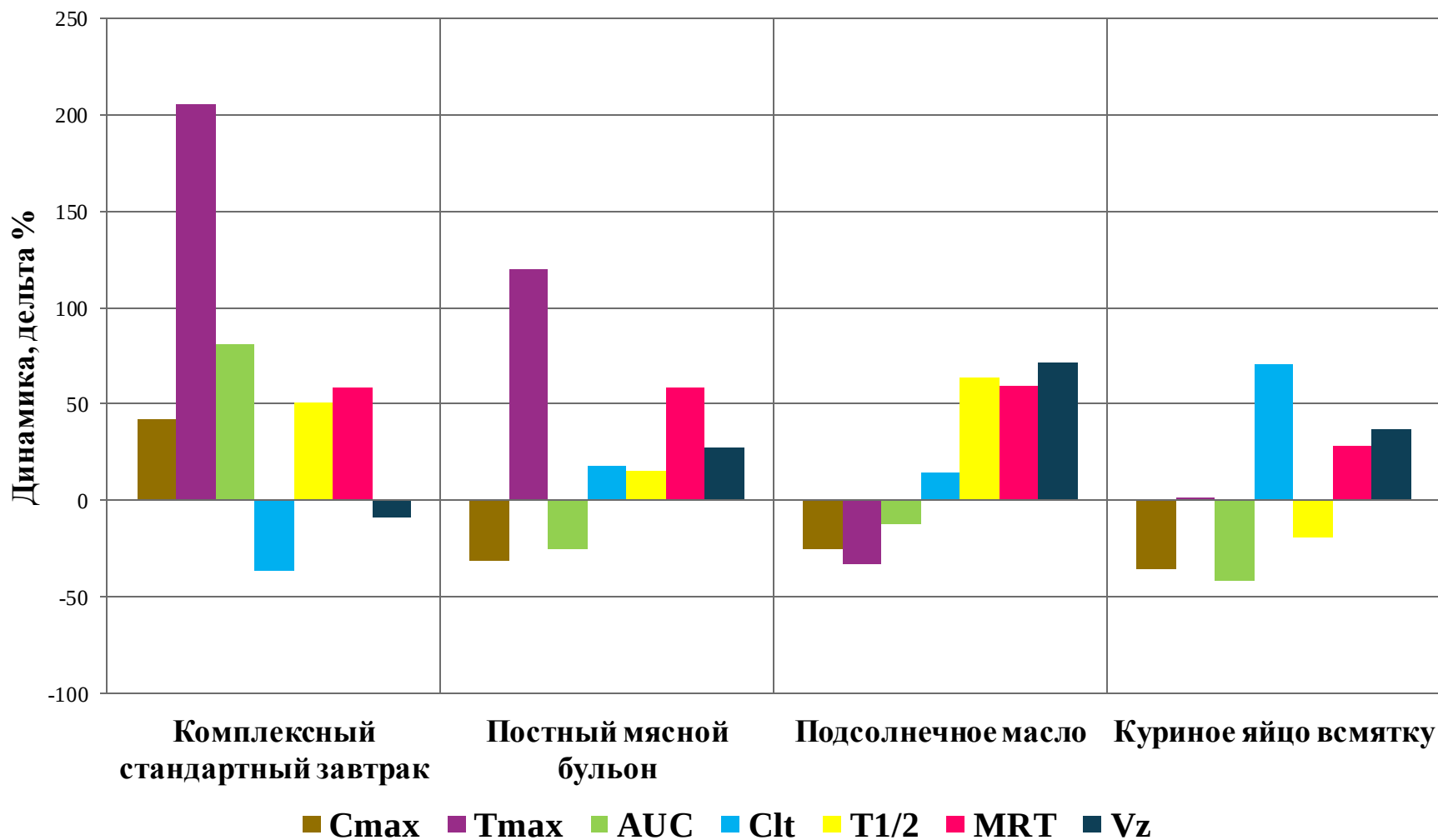
ДИНАМИКА ИЗМЕНЕНИЯ ФАРМАКОКИНЕТИЧЕСКИХ ПАРАМЕТРОВ НЕКОТОРЫХ ЛС ПРИ КОРРЕКЦИИ МОТОРИКИ ЖЕЛУДОЧНО-КИШЕЧНОГО ТРАКТА ИМОДИУМОМ



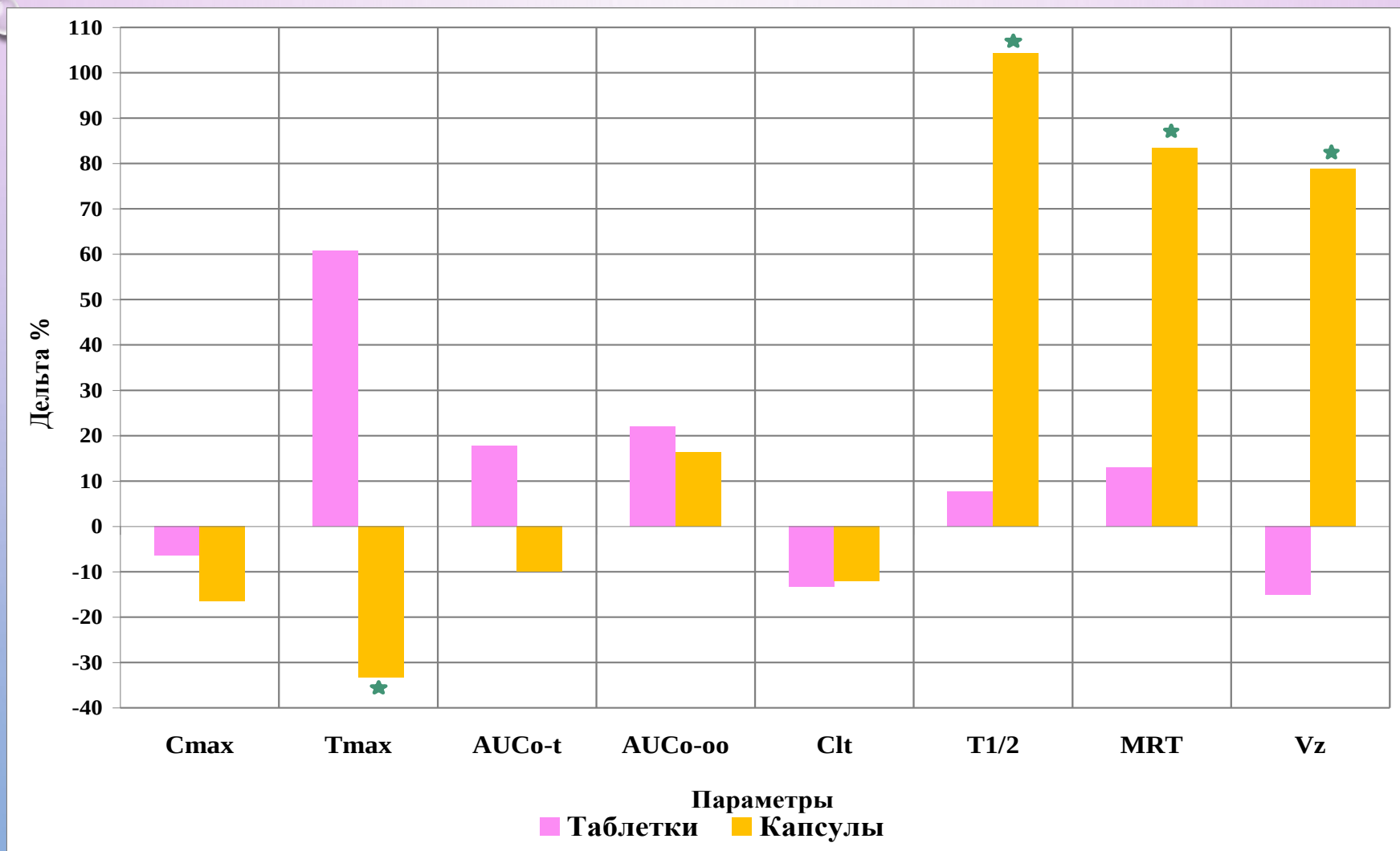
ДИНАМИКА ИЗМЕНЕНИЯ ФАРМАКОКИНЕТИЧЕСКИХ ПАРАМЕТРОВ НЕКОТОРЫХ ЛС ПРИ ОДНОВРЕМЕННОМ ПРИЕМЕ С КОМПЛЕКСНЫМ СТАНДАРТНЫМ ЗАВТРАКОМ



ДИНАМИКА ИЗМЕНЕНИЯ ФАРМАКОКИНЕТИЧЕСКИХ ПАРАМЕТРОВ ФОРИДОНА ПРИ ОДНОВРЕМЕННОМ ПРИЕМЕ С ПИЩЕЙ РАЗЛИЧНОГО СОСТАВА



ДИНАМИКА ИЗМЕНЕНИЯ ФАРМАКОКИНЕТИЧЕСКИХ ПАРАМЕТРОВ АЦЕТАМИНОФЕНА В УСЛОВИЯХ ДЛИТЕЛЬНОГО КОСМИЧЕСКОГО ПОЛЕТА



Таким образом, на **фармакокинетику и биодоступность лекарственных средств** могут *влиять различные факторы*: пол, возраст, индивидуальные особенности пациента (например, беременность, лактация), наличие как основного, так и сопутствующих заболеваний (например, заболевания желудочно-кишечного тракта, печени, почек, сердечно-сосудистой системы), степень их тяжести, одновременный прием нескольких ЛС и полипрагмазия (фармакокинетическое взаимодействие на стадии всасывания, распределения, биотрансформации и элиминации), одновременный прием ЛС с пищей, химический состав, объем и консистенция пищи, двигательный режим (например, постельный), микрогравитационное воздействие и др.

Внедрение в практику технологий персонализированной медицины дает возможность *повысить эффективность проводимой фармакотерапии и снизить частоту и тяжесть проявлений нежелательных лекарственных реакций.*

БЛАГОДАРЮ ЗА ВНИМАНИЕ!