С.Д.АСФЕНДИЯРОВ АТЫНДАҒЫ
ҚАЗАҚ ҰЛТТЫҚ МЕДИЦИНА УНИВЕРСИТЕТІ

КАЗАХСКИЙ НАЦИОНАЛЬНЫЙ
МЕДИЦИНСКИЙ УНИВЕРСИТЕТ ИМЕНИ С.
Д.АСФЕНДИЯРОВА

КЛИНИКАЛЫҚ ФАРМАКОЛОГИЯ КАФЕДРАСЫ

ДӘРІЛІК ТЕРАПЕВТІК МОНИТОРИНГ. БҮЙРЕК ПЕН БАУЫР АУРУЛАРЫНДА ФАРМАКОКИНЕТИКАЛЫҚ ДӘРІЛІК ЗАТТАРДЫҢ ӨЗГЕРУІ

Орындаған:Төлеген С.А.
Топ: 601-02
Факультет: Акушерия және гинекология
Қабылдаған: Еркінбекова Г.Б.

Алматы 2018жыл

ДӘРІЛІК ТЕРАПЕВТІК МОНИТОРИНГ

Қандағы дәрілік препараттың концентрациясын ағзаға енгізген кейін белгілі уақытта анықтап, оның терапевтілік диапазонға сәйкестілігі мен дозасын қажет жағдайда коррекциялауды айтады

Клиническая фармакология: национальное руководство / М. 2009

- Дәрілердің максималды дозасын қолдану қажеттілігі.
- Ұзақ уақыт ДП қолданған кезде.
- ДП терапевтік ауқымда қолдану кезінде.
- Дәрілермен өзара әрекеттесу ықтималдығы. Фармакокинетиканың өзгеруі ықтималдығы,

Клиническая фармакология: национальное руководство / М. 2009

ДП терапевтік мониторингі

ДП	Эффективті конц	Токсикалық конц
Дигоксин	0,8-1,4 нг/мл	> 1,6 нг/мл
Теофиллин	10-18мг/л	> 20 мг/л
Циклоспорин	100-400 нг/мл	> 400 нг/мл
Вальпроаты	30-100 мг/л	> 150 мг/л
Карбамазепин	4-12 мг/л	> 12 мг/л

Қандағы ДП анықтау тәсілдері

- Жоғары эффективті сұйық хроматография (ВЭЖХ).
- Автоматизацияланған иммунохимиялық анализатор Архитект - 1000.

ДП концентрация мөлшері

Препарат	В пределах терапевт конц. %	Ниже терапевт конц. %	Выше терапевт конц. %
Депакин	50	32	18
Депакин хроно	55	25	20
Конвулекс	45	28	27
Конвульсофин	46	40	14

- Созылмалы бауыр ауруы дәрілік препараттарды метаболизациялайтын бауыр ферменттерінің белсенділігінің төмендеуіне байлынысты. Бауыр циррозы бар науқастарда әдетте бүйрек жұмысы бұзылыстары болады. Бүйрекпен эксрецияланатын ДП дозасын өзгерту керек.(гепатореналды синдром) . Бауырдың элиминациялық функциясын бұзылысын анықтайтын Child-Turcotte-Pugh шкаласы. Бауырлық дисфункцисын ауылық дәрежесін есептейді, ДП дозасын модификациялайды.

Маркеры метаболической функции печени

вещество	Степень экскреции печенью,%	метаболизм	Область клинического применения
Желчные кислоты	>90	Гидролиз и коньюгация,энтерогепатическая рециркуляция	Определение степени порто-кавального 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 порто-кавального 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

MyShare

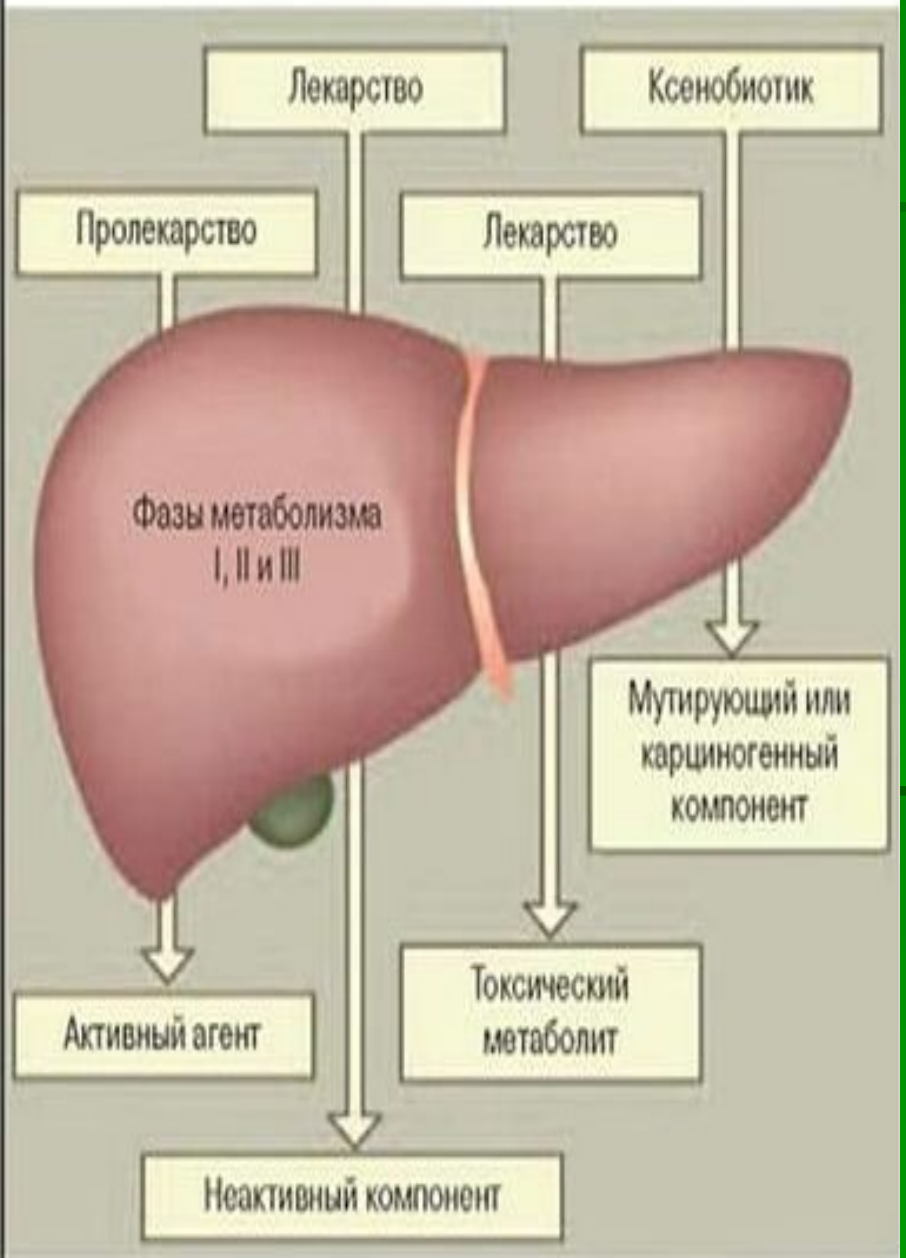
Шкала Чальд-Пью

	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

MyShared

Основные факторы, определяющие развитие побочных лекарственных реакций.

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



- Дәрілік зат алмасу – бұл өзгеріс ферменттердің әсерінен дәрілік заттардың химиялық құрылымын және олардың физикалық-химиялық қасиеттерінің. дәрілік препараттар метаболизмі қамтиды 3 фаза: Фаза I немесе химиялық модификациялау қатысуымен ферменттер CYP450, II Фаза немесе трансформация метаболиттерінің реакциясының көмегімен конъюгации отырып глюкурон, күкірт, сірке қышқылдарымен немесе амин және III Фаза – белсенді көлік және элиминация өнімдерін биотрансформированных метаболиттері өтпен және несеппен шығады.

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.

- Бауыр патологиясында ДП дозалау қиындықтары бар; бауырда (біріншілік өзгеріске ұшырау) дәрі алды заттар активациясы бұзылып, дәрінің биожетімділігі артып кетеді.
- ДП жартылай экскрециясы бұзылысында ағзада токсикалық асқынулар көрінеді;
- ДП метаболизм бұзылысы, альтернативті метаболизм активациясының пайда болуы, токсикалық қосылыстарды п.б көрінеді

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
	Цефаперазон	Карбенициллин
Лоркаинид	Цефотаксим	Клиндамицин
Мезлоциллин	Циклопорин	Лоразепам
Мекситил	Циметидин	Метадон
Метилдигоксин		Мефенаминовая кислота
Метопролол		
Мидазолам		Морфин
Напроксен		Норфлоксацин
Никардипин		Оксазепам
Нимодипин		Парацетамол
Нитрендипин		Преднизолон
Нифедипин		Примидон
Нафциллин		Ранитидин
Нитрозепам		Тиопентал
Пентазоцин		Токаинид
Петадин		Фентанил

MyShared

ААФ ингибиторы мен бауыр патологиясы

- Бауыр ауруыларында ААФ ингибитор дәрі алды заттардың (активті емес қосылыстар) биотрансформациясы төмендеуі, активті плазмалық диацидті метаболиттерді концентрациясының өзгеруі болады. Бауырда липофильды ААФ ингиботорлар (квиндаприл)активті емес метаболиті плазмалық диацидті активті метаболитке айналып,бейтарап қосылысқа транформацияланып бүйрек арқылы экскрецияланады. Бауыр циррозында бұл процестер нашарлауы, бауырда қанданудың төмендеуі, бауырда дәрі алды заттар активті формаға конверсияның төмендеуі.

АРА мен бауыр аурулары

- АРА активті метаболиттері болуы байланысты дәрі алды заттар (лозартан, кандесартан, тазосартан), бауырда активті қосылысқа айналады,
- (валсартан, ирбесартан, телмисартан и эпросартан) активті дәрілік заттар жатады. АГ мен бауыр патологиясы бар науқастар ға АРА қолдаған тиімді, өзгеріссіз күйде элиминацияланды.бауырлық цитохром Р450активтілігіне әсер етпейді. АГ препараттар қандағы концентрациясы ұзақ уақыт жоғары болады, бауырда токсикалық метаболиттер пайда болу мүмкін.

Диуретиктер мен бауыр патологиясы

- Тиазидті диуретиктер бауыр аздап ыдырайды, бүйректе экскрецияланады. Индипамид толық бауырда ыдырайды, сондықтан бауыр циррозында метаболикалық алкалоз бен бауырлық энцефалопатия дамуы мүмкін.

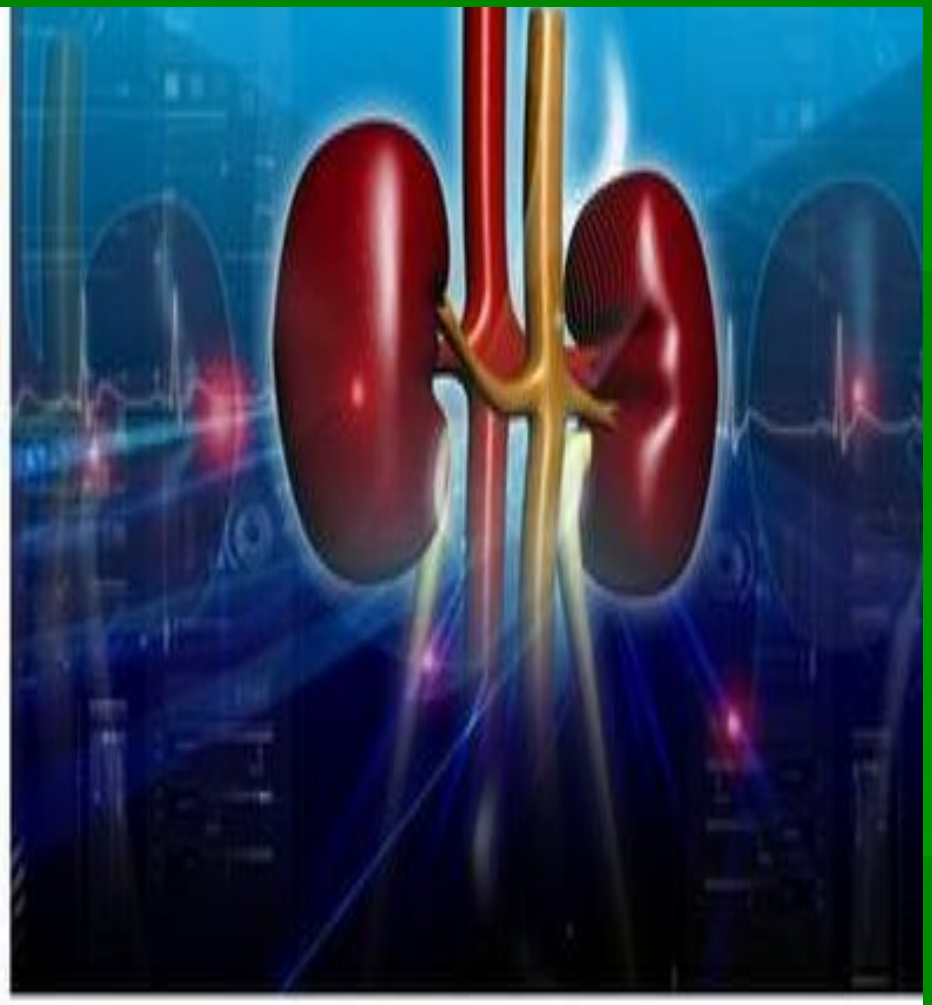
Кальций антагонисттері мен бауыр патологиясы

- 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

β-адреноблокаторлар мен бауыр патологиясы

- Бауыр циррозы науқастар бауырдың қандану бұзылысы мен бауыр-жасушалық жетіспеушілік әсерінен , ағзада дәрілік препараттар кумуляцияланады. Бауырдың қандануы азайған науқастарда липофильды β-адреноблокаторлар дозасын азайтып қолдану керек. Гидрофильді β-АБ (атенолол, надолол, соталол) ЖКТ толық емес және біркелкі емес сіңіріліп, бауырда ыдырайды.Метопрололды қолданғанда дозасын азайтып, кумулятивті эффектті жоюға бағытталған. (ацебутолол, бисопролол, пиндолол) бауыр және бүйрек арқылы ағзадан шығарылады. Осындай тепе-тең клиренс АГ мен бауыр патологиясы наурастарда қауіпсіз және тиімді препараттар.

Рис. 1. Этапы прогрессирования ХБП



- СБА жатады:
- Біріншілік гломерулонефрит және гломерулонефрит
- Созылмалы пиелонефрит
- Интерстициальды нефрит
- Симптомсыз және аз симптомды бүйрек зақымдануы

- Бүйрек жетіспеушілігінде ДП дозасын тағайындау принципі (Bartlett J.G,1995,2000) алғашқы дозасы өзгермейді, кейінгі дозалар корректировкасы жүргізіледі:
- Дозасы қалыпты, интервалы ұзақ болу (3-4);
- Дозасын азайтып, интервал арасын өзгерпей;
- Комбинирленген тәсіл. Бұл өзгерістер креатинин клиренсін есептеп бақыланады.

Наиболее часто используемые нефротоксические препараты

- **Нестероидные противовоспалительные препараты** (включая селективные ингибиторы циклооксигеназы 2 типа) – при длительном приеме возможно необратимое снижение почечной функции, при кратковременном – интерстициальный нефрит, острое почечное повреждение.
- **Антибиотики**: аминогликозиды, амфотерицин В, сульфаниламиды.
- **Радиоконтрастные препараты** (при коронарографии и т.д.).
- **Иммуносупрессанты: циклоспорин, такролимус, циклофосфамид, метотрексат.**
- **Другие классы препаратов: иммуноглобулины, препарты лития, цисплатин и другие противоопухолевые препараты.**

Лекция Е.Т. Бикбова
Кафедра нефрологии
ИПДО МГМСУ

Назначение лекарств при ХПН

- При назначении необходимо учитывать СКФ, и в зависимости от нее уменьшать для ряда препаратов дозу и/или кратность приема
- При серьезных интеркуррентных заболеваниях у больных с СКФ <60 мл/мин/1,73м^2 с повышением риска развития острого почечного повреждения рекомендуется временно отменять потенциально нефротоксические препараты (ИАПФ, БРА, ингибиторы ренина, блокаторы альдостерона, диуретики, НСПВП, метформин, препараты лития, дигоксин)
- При назначении лекарств с маленьким терапевтическим окном рекомендуется рассчитывать СКФ на основании цистатина С или использовать измерение СКФ (а не расчет по формулам)

KDIGO по ХБП, 2013 год

Лекция Б.Т. Бикбова
кафедра нефрологии
ПФ РМАНПО МГМСУ

Дозирование диуретиков при патологии почек

Препарат	Начальная доза (мг)		Обычная доза (мг)		Коррекция дозы (%) по СКФ (мл/мин/1,73 м²)		
					>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 Гидрохлортиазид	25 мг		12,5-100 мг		Не рекомендуется при СКФ <30 мл/мин/1,73 м²		
Индапамид	2,5 мг		2,5-5 мг		Не эффективен при СКФ <10 мл/мин/1,73 м²		
Калийсберегающие	+ИАПФ/ БРА	-ИАПФ/ БРА	+ИАПФ/ БРА	-ИАПФ/ БРА	Не показан при СКФ <30 мл/мин/1,73 м² /<50 мл/мин/1,73 м²		
Спиронолактон/ Эплеренон	12,5-25	50	50	100-200			
Триамтерен	25	50	100	200	Не рекомендуется при СКФ <50 мл/мин/1,73 м²		

MyShared

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			

MyShared

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 х 3 р/сут.	50 мг х 3 р/сут.	100	75	50
Эналаприл	2,5 мг х 2 р/сут.	10-20 мг х 2 р/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					
Кандесартан	4-8 мг/сут.	32 мг/сут.	Коррекции дозы не требуется		
Валсартан	40 мг х 2 р/сут.	160 мг х 2 р/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 х 2 р/сут.	25-50 мг х 2 р/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					
Эплеренон	25 мг/сут.	50 мг/сут.	Не показан при СКФ <30 мл/мин/1,73 м^2		
Спиронолактон	25 мг/сут.	25-50 мг/сут.	Не показан при СКФ <30 мл/мин/1,73 м^2		

MyShared

- Бүйрек жетіспеушілігнде ДП дозасын қолдану ережесі
- Бүйректен тыс шығарылатын препаратты пайдалану;
- Дозасын таңдауда номограмма , нұсқаулықлықтарды қолдану;
- Дәрілік мониторинг жүргізу;
- Доза тәсілі
- Интервал тәсілі
- Комбинирленген тәсіл