

С.Д.АСФЕНДИЯРОВ АТЫНДАҒЫ  
ҚАЗАҚ ҰЛТТЫҚ МЕДИЦИНА УНИВЕРСИТЕТИ



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

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

# ДП терапевтік мониторингі

| ДП           | Эффективті<br>конц | Токсикалық<br>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 экскрецияланатын ДП дозасын өзгерту керек. (гепатореналды синдром) . Бауырдың элиминациялық функциясын бұзылысын анықтайтын Child-Turcotte-Pugh шкаласы. Бауырлық дисфункциясын ауылық дәрежесін есептейді, ДП дозасын модификациялайды.

# Маркеры метаболической функции печени

| вещество                  | Степень экскреции печени, % | метаболизм   | Область клинического применения                          |
|---------------------------|-----------------------------|--|--|
| Желчные кислоты           | >90                         | Гидролиз и конъюгация, энтерогепатическая рециркуляция | Определение степени портоскавального 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                             |
| Декстропропексифен внутрь | 70                          | CYP3A  | Оценка степени портоскавального 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

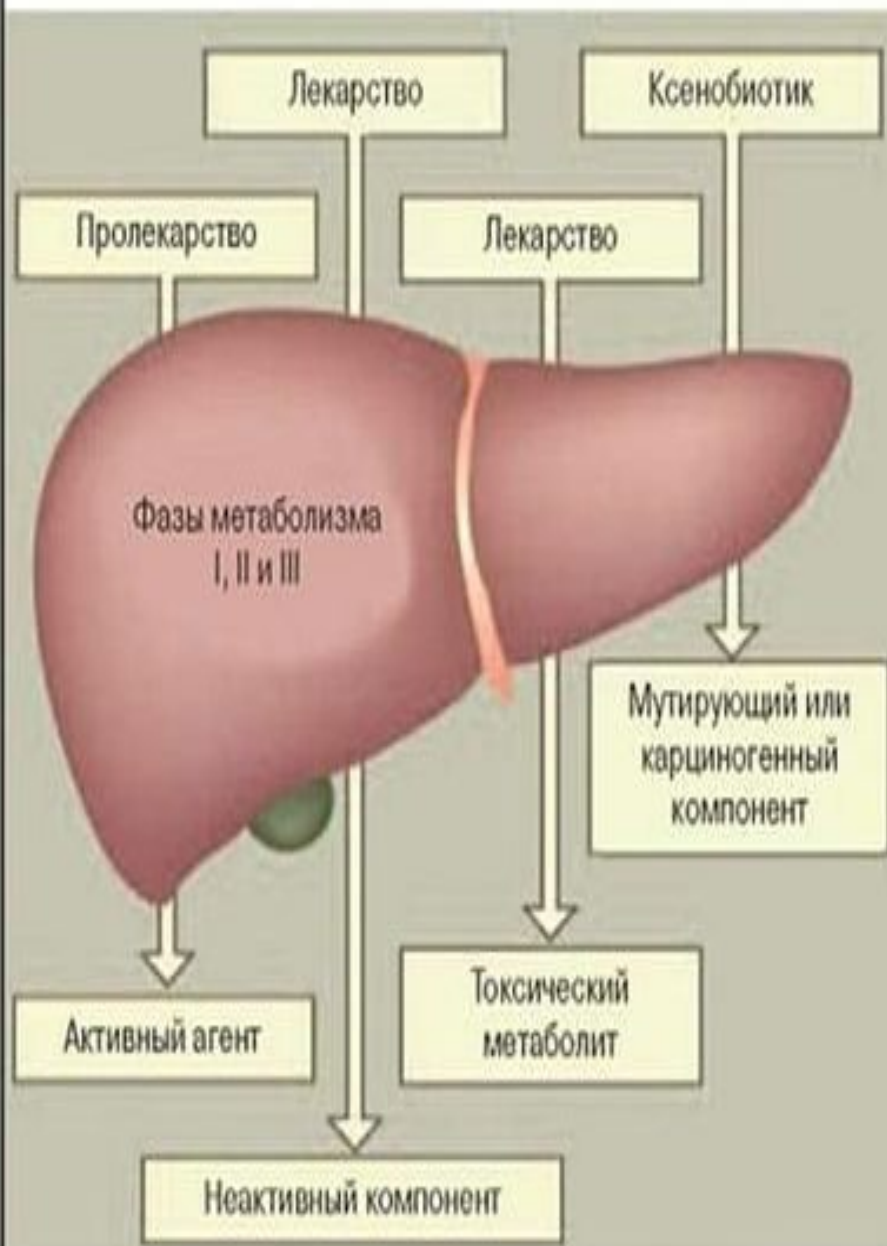
|               | A   | B                    | C                    |
|---------------|-----|----------------------|----------------------|
| Билирубин     | <34 | 34-51                | >51                  |
| Альбумин, г/л | >35 | 28-35                | <28                  |
| Асцит         | нет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



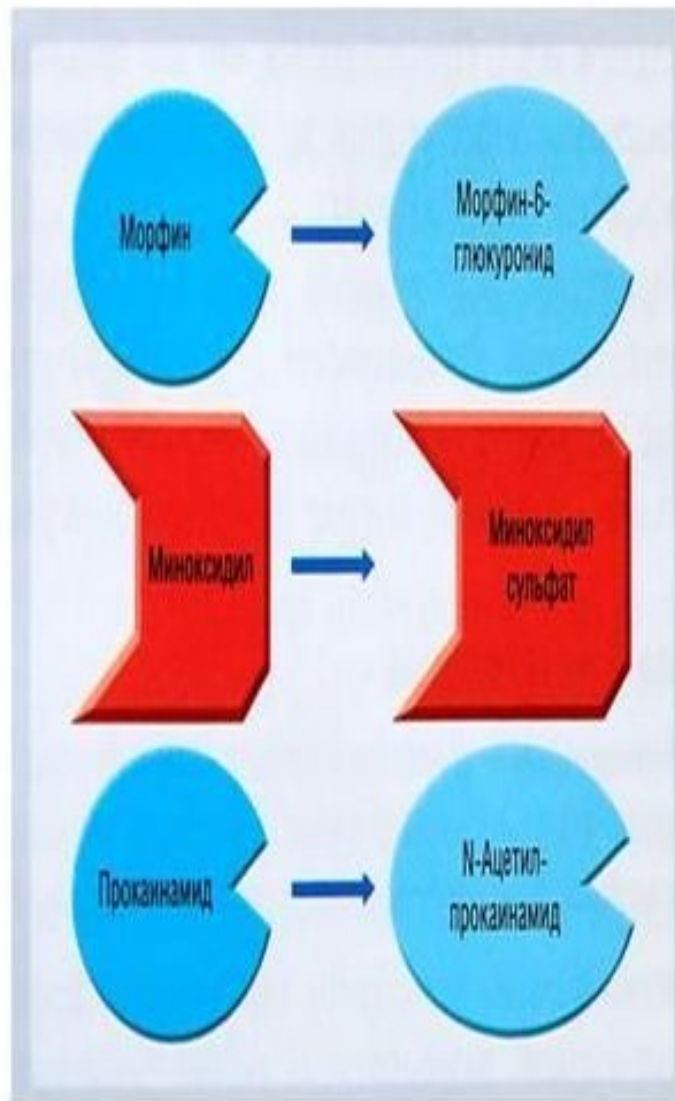
## Основные факторы, определяющие развитие побочных лекарственных реакций.



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 СYP450, 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.

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

|                               |                        |                         |
|-------------------------------|------------------------|-------------------------|
| Спиронолактон<br>(Верошпирон) | → CYP 3A4              | → Канренон              |
| Клопидогрел<br>(Плавикс)      | → CYP2C19              | → 2-оксо<br>клопидогрел |
| Эналаприл<br>(Ренитек)        | → Карбокси<br>эстераза | → Эналаприлат           |
| Азатиоприн<br>(Имуран)        | → Ксантин<br>оксидаза  | → Меркаптопурин         |
| Тамоксифен<br>(Тамофен)       | → CYP 2D6              | → Эндоксифен            |
| Лозартан<br>(Козаар)          | → CYP 2C9              | → Э-374                 |



- 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  | Буметанид                   |
| Диазепам                                    | Пефлоксацин   | Гентамицин                  |
| Клоназепам                                  | Пропранолол   | Гепарин                     |
| Лабетолол                                   | Спиронолактон   | Дигоксин                    |
| Лидокаин<br>(как антиаритмический препарат) | Триамтерен  | Изосорбитдинитрат           |
|   | Фенобарбитал  | Карбенициллин               |
|   | Цефаперазон   | Клиндамицин                 |
| Лоркаинид                                   | Цефотаксим  | Лоразепам                   |
| Мезлоциллин                                 | Циклопорин  | Метадон                     |
| Мекситил                                    | Циметидин   | Мефенаминовая кислота       |
| Метилдигоксин                               |   | Морфин                      |
| Метопролол                                  |   | Норфлоксацин                |
| Мидазолам                                   |   | Оксазепам                   |
| Напроксен                                   |   | Парацетамол                 |
| Никардипин                                  |   | Преднизолон                 |
| Нимодипин                                   |   | Примидон                    |
| Нитрендипин                                 |   | Ранитидин                   |
| Нифедипин                                   |   | Тиопентал                   |
| Нафциллин                                   |   | Токаинид                    |
| Нитрозепама                                 |   | Фентанил                    |
| Пентазоцин                                  |   |                             |
| Петадин                                     |   |                             |

# ААФ ингибиторы мен бауыр патологиясы

- Бауыр ауруларында ААФ ингибитор дәрі алды заттардың (активті емес қосылыстар ) биотрансформациясы төмендеуі, активті плазмалық дицидті метаболиттерді концентрациясының өзгеруі болады. Бауырда липофильды ААФ ингибиторлар (квиндаприл) активті емес метаболиті плазмалық дицидті активті метаболитке айналып, бейтарап қосылысқа трансформацияланып 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 Р450 активтілігіне 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.



|          |          |          |          |          |
|----------|----------|----------|----------|----------|
| Стадия 1 | Стадия 2 | Стадия 3 | Стадия 4 | Стадия 5 |
| > 90     | 60-80    | 30-59    | 15-29    | < 15     |

скорость клубочковой фильтрации (мл/мин)  
отражает % функционирующих нефронов



прогрессирование почечной недостаточности

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 коррективтік 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, препараты лития, цисплатин и другие противоопухолевые препараты.



## 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<sup>2</sup> 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)



# Дозирование диуретиков при патологии почек

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

## Применение сахароснижающих препаратов при ХБП

| Препарат                 | Умеренная ХБП  |            | Тяжелая ХБП    | ТПН            |
|--------------------------|--|------------|----------------|----------------|
|                          | СКФ (мл/мин/1,73 м <sup>2</sup> )                      |            |                |                |
|                          | 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 <sup>2</sup> ) |        |       |
|--|---------------------|---------------------|---|--------|-------|
|  |                     |                     | >50   | 10-50  | <10   |
| <b>Ингибиторы АПФ</b>                              |                     |                     |   |        |       |
| 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    |
| <b>БРА</b>   |                     |                     | 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.         |   |        |       |
| <b>Бета-блокаторы</b>                              |                     |                     |   |        |       |
| 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    |
| <b>Антагонисты минералокортикоидных рецепторов</b> |                     |                     | Не показан при СКФ <30 мл/мин/1,73 м <sup>2</sup>       |        |       |
| 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 <sup>2</sup>       |        |       |

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