

# Безопасность лекарственных препаратов: взгляд сквозь призму фармакокинетики

Шитов Леонид Николаевич, к.б.н.

Химико-токсикологическая лаборатория

ГБУЗ ЯО «Ярославская областная клиническая  
наркологическая больница»

VI Всероссийская конференция «Актуальные вопросы доклинических  
и клинических исследований лекарственных средств, биомедицинских  
клеточных продуктов и клинических испытаний медицинских изделий»

Санкт-Петербург, 19-20 апреля 2018 г.



# ФК ↔ ФД

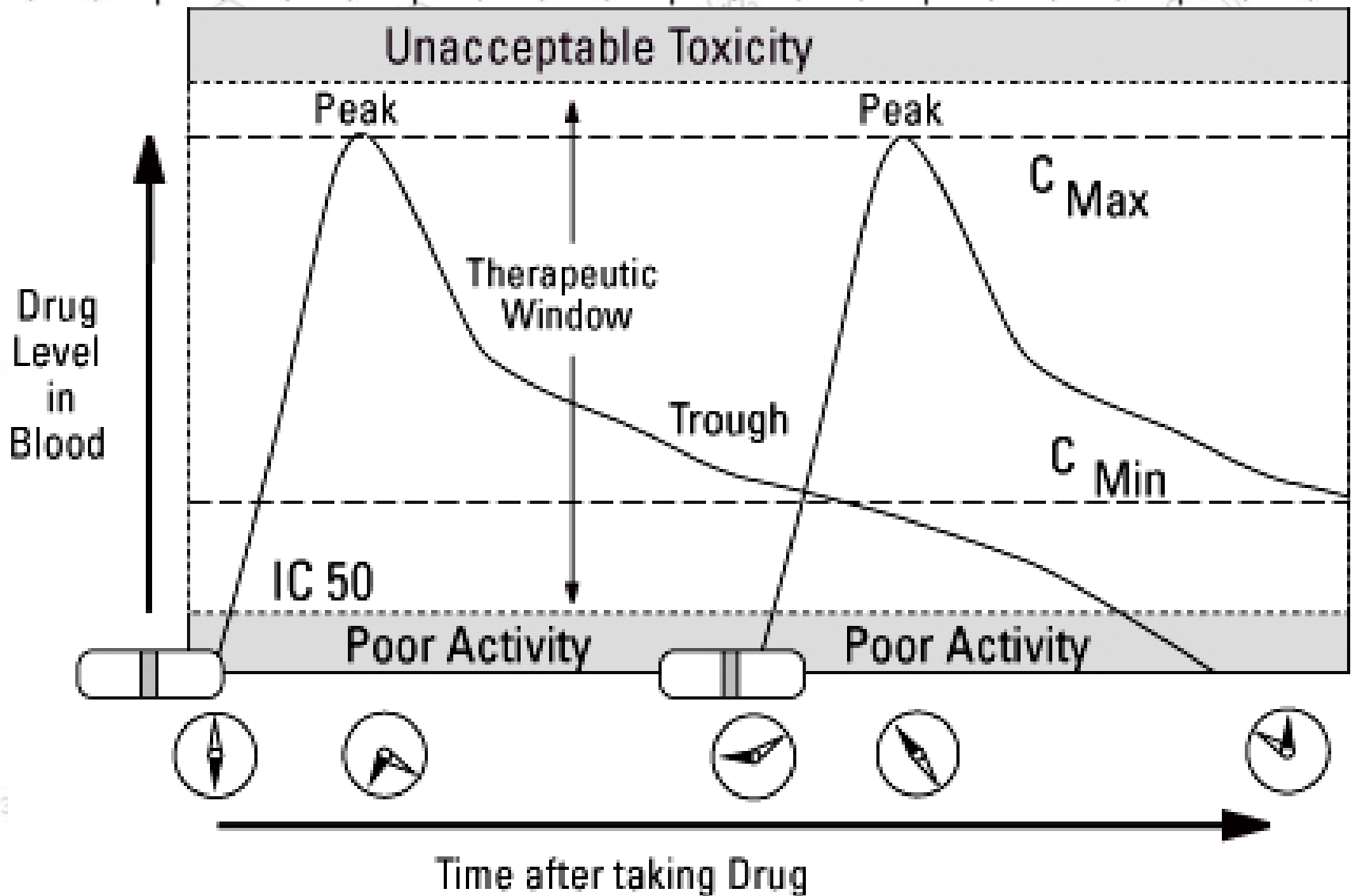
**ФД**

«То, что лекарство делает  
с организмом»

**ФК**

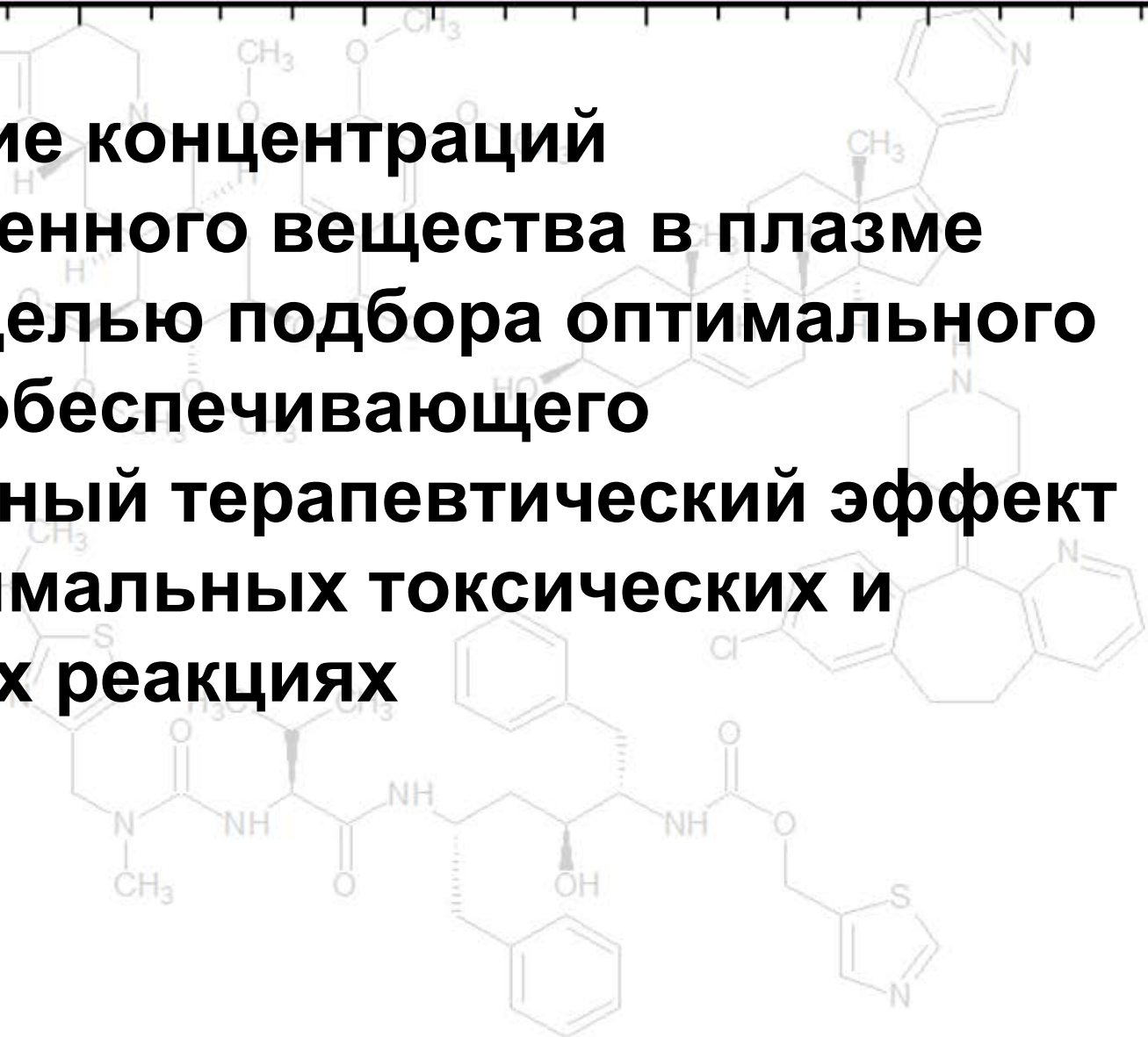
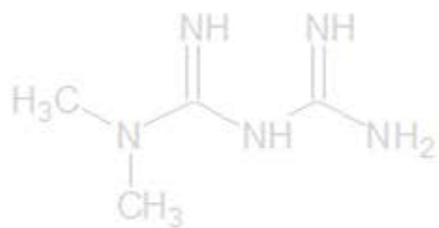
«То, что организм делает  
с лекарством»

# Концепция терапевтического диапазона



# Терапевтический лекарственный мониторинг

- **Измерение концентраций лекарственного вещества в плазме крови с целью подбора оптимального уровня, обеспечивающего достаточный терапевтический эффект при минимальных токсических и побочных реакциях**



# Ситуации, когда ТЛМ обязателен

- **Значительная индивидуальная вариация ФК параметров препаратов**
- **Применение препаратов у детей и лиц пожилого возраста**
- **Узкий терапевтический диапазон лекарственного препарата**
- **Беременность, лактация**
- **Нелинейная фармакокинетика препарата**
- **Заболевания, при которых меняются ФК параметры лекарственных препаратов**
- **Комбинированная фармакотерапия**

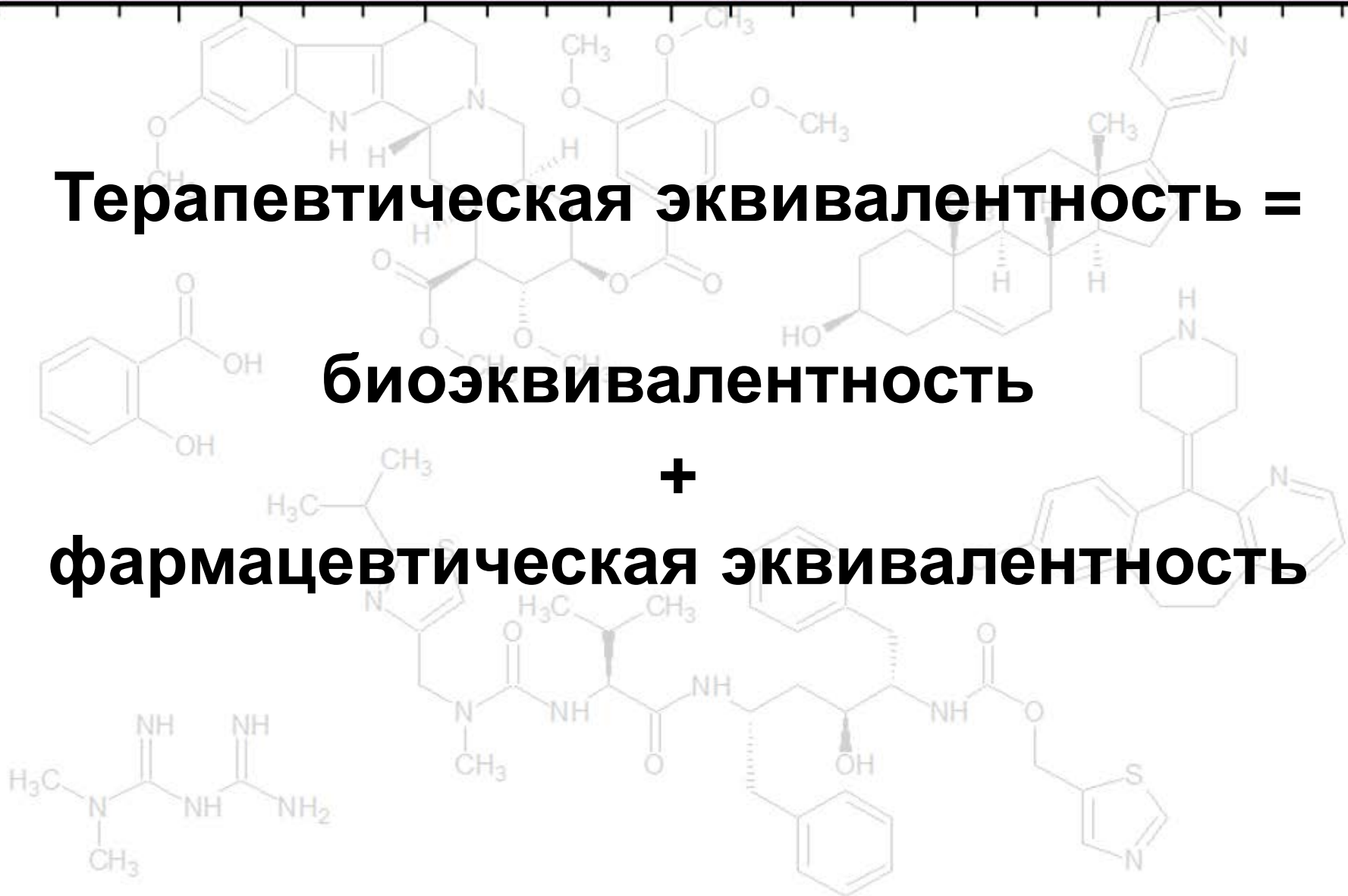
# Применение воспроизведённых препаратов

**Терапевтическая эквивалентность =**

**биоэквивалентность**

**+**

**фармацевтическая эквивалентность**







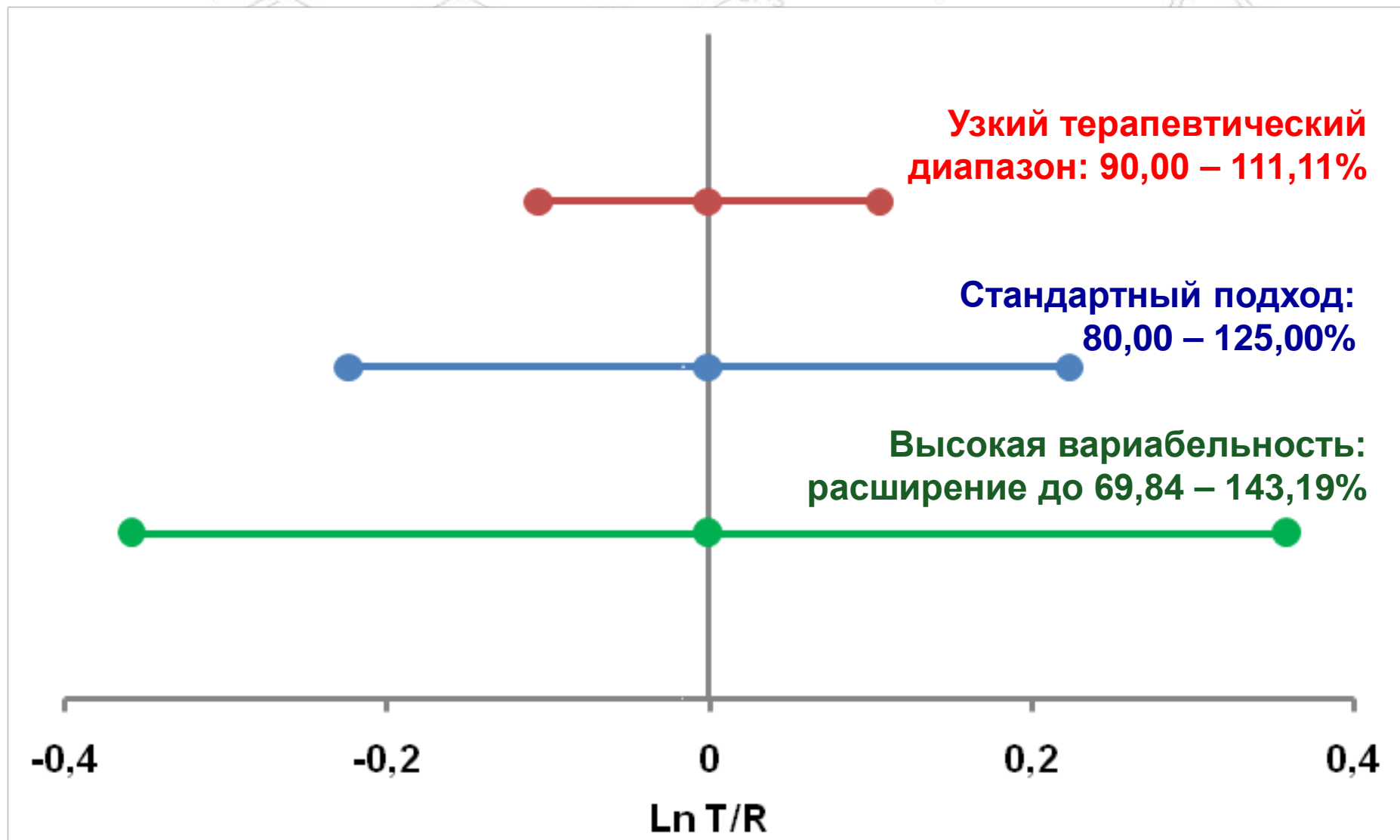
# Методология исследования ФК: «Взгляд изнутри»

- Различия препаратов вне области нормируемых параметров
- Ложное заключение об эквивалентности по нормируемым параметрам

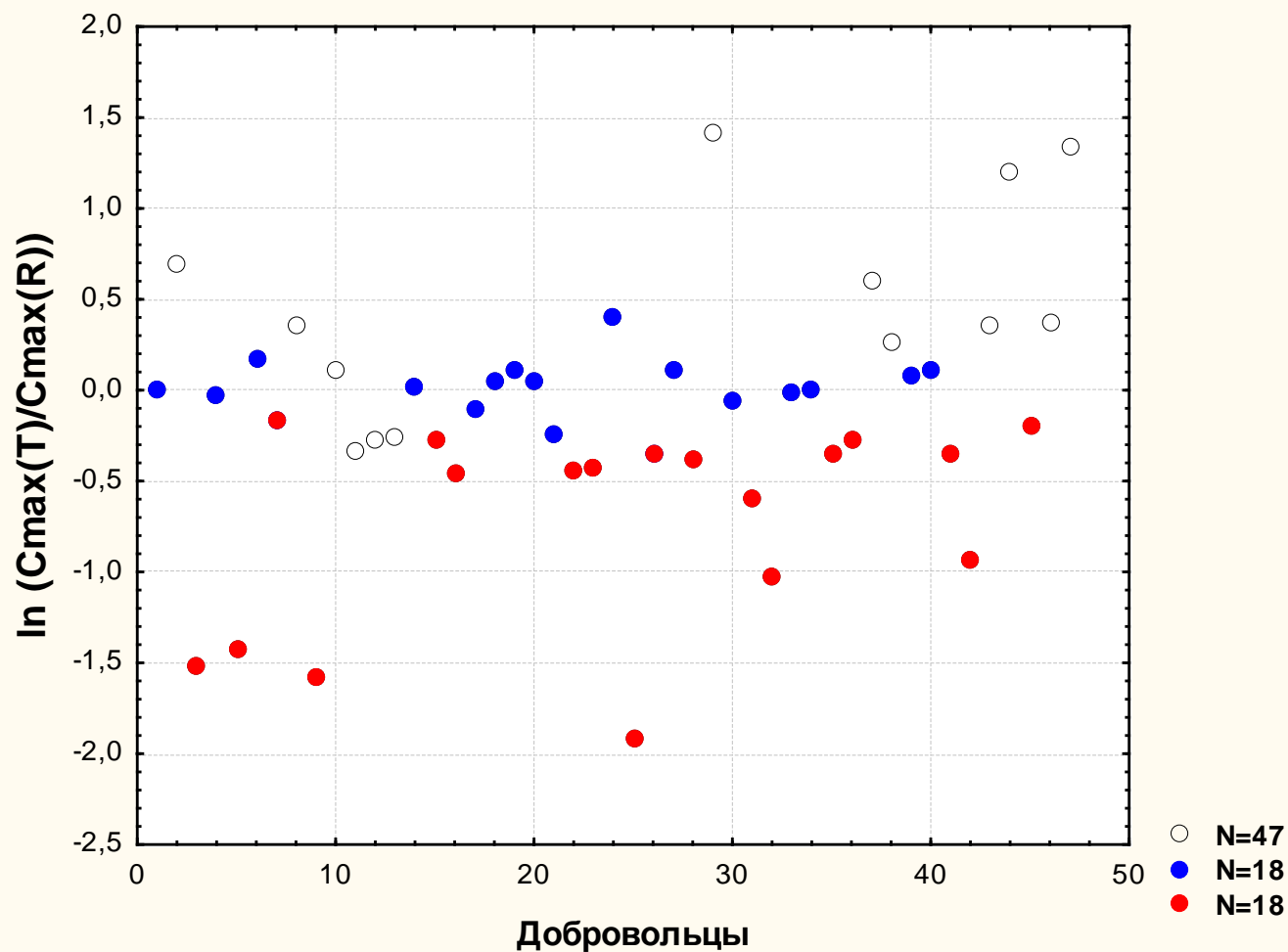




# Границы эквивалентности



# Размер выборки



**N=47 (вся выборка): БЭ не подтверждена**

**N=18 (●): БЭ подтверждена**

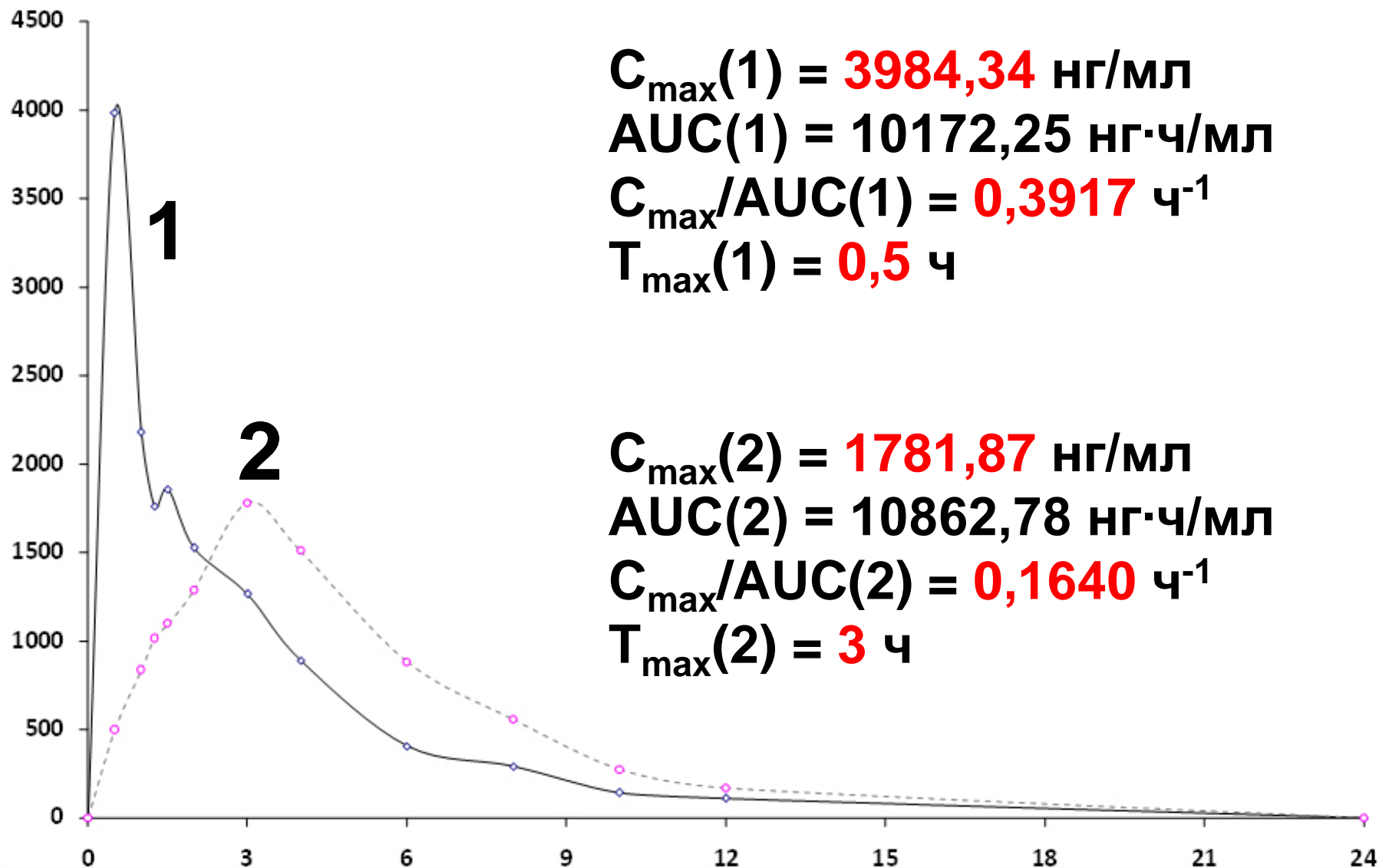
**N=18 (●): подтверждена НЕэквивалентность**

# Время достижения максимальной концентрации

- **Статистическая оценка  $T_{max}$  не требуется**
- **Однако если указывается, что быстрое высвобождение имеет клиническую значимость и влияет на начало действия или взаимосвязано с нежелательными явлениями, значимых различий в  $T_{max}$  и его вариации между исследуемым препаратом и препаратом сравнения быть не должно**

Руководство по экспертизе лекарственных средств  
(Том I. – ФГБУ НЦЭСМП, М., 2013)

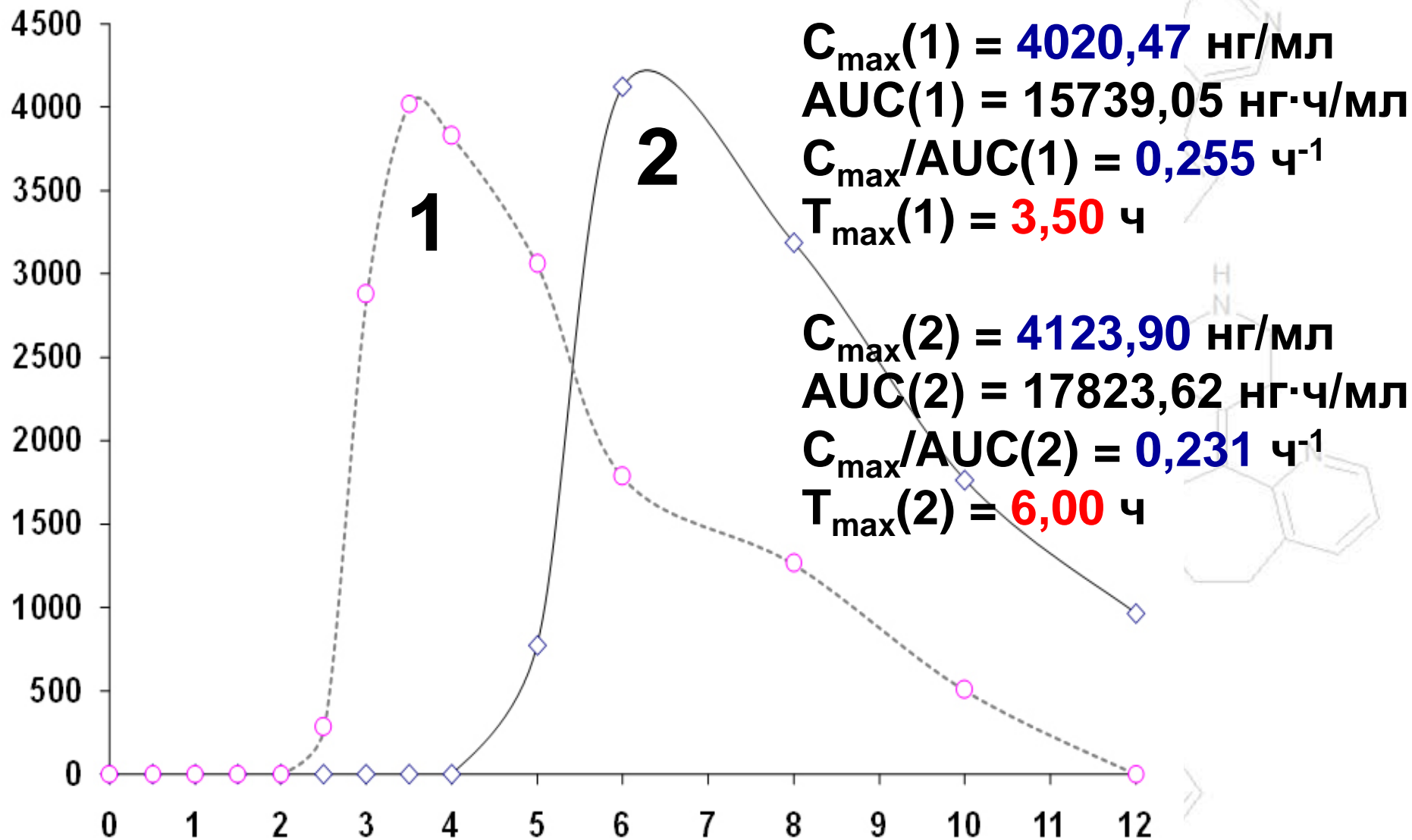
# Время достижения максимальной концентрации



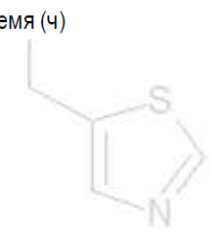
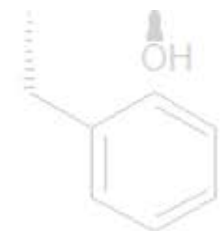
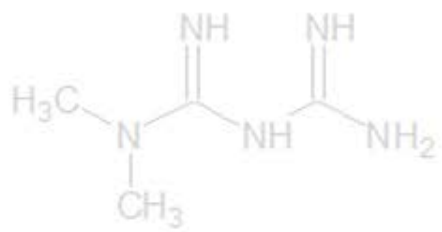
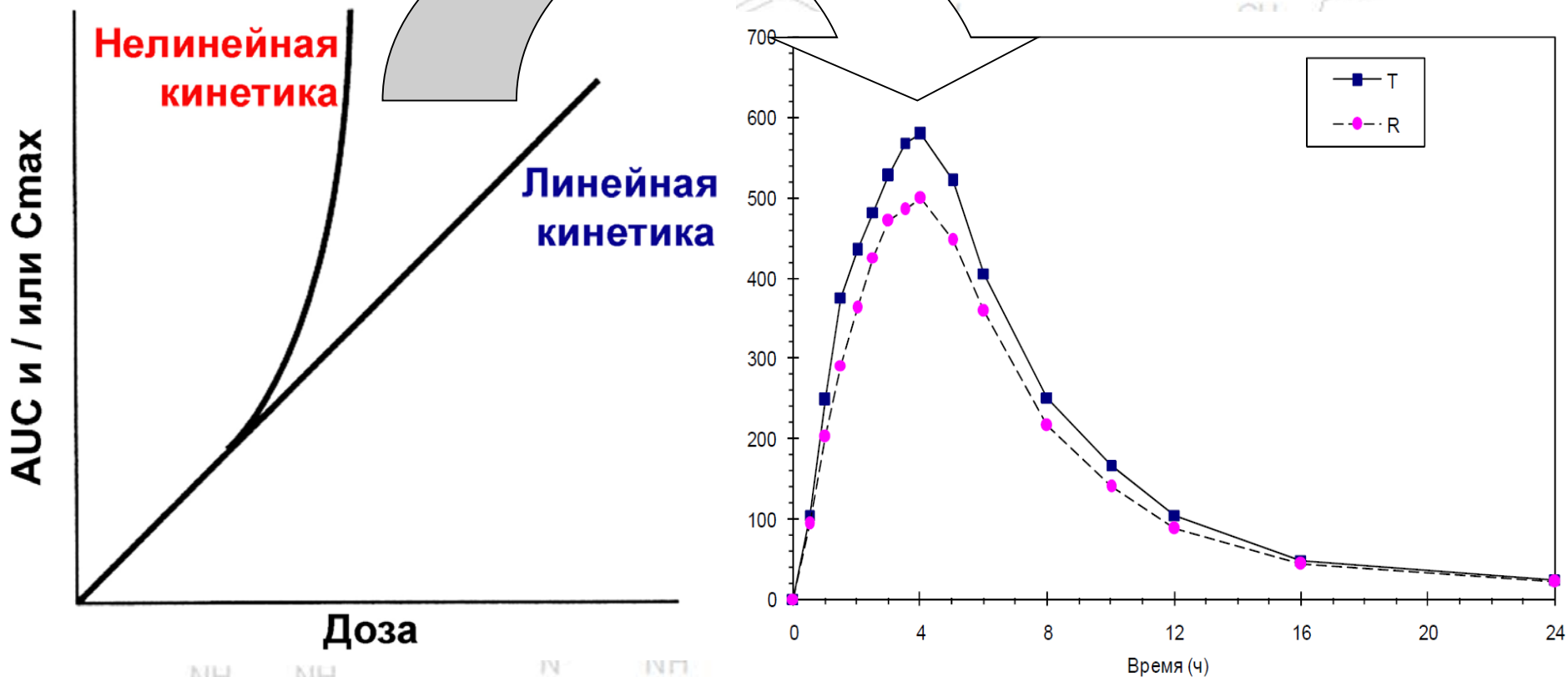
$C_{\max}(1) = 3984,34$  нг/мл  
 $AUC(1) = 10172,25$  нг·ч/мл  
 $C_{\max}/AUC(1) = 0,3917$  ч<sup>-1</sup>  
 $T_{\max}(1) = 0,5$  ч

$C_{\max}(2) = 1781,87$  нг/мл  
 $AUC(2) = 10862,78$  нг·ч/мл  
 $C_{\max}/AUC(2) = 0,1640$  ч<sup>-1</sup>  
 $T_{\max}(2) = 3$  ч

# Время достижения максимальной концентрации

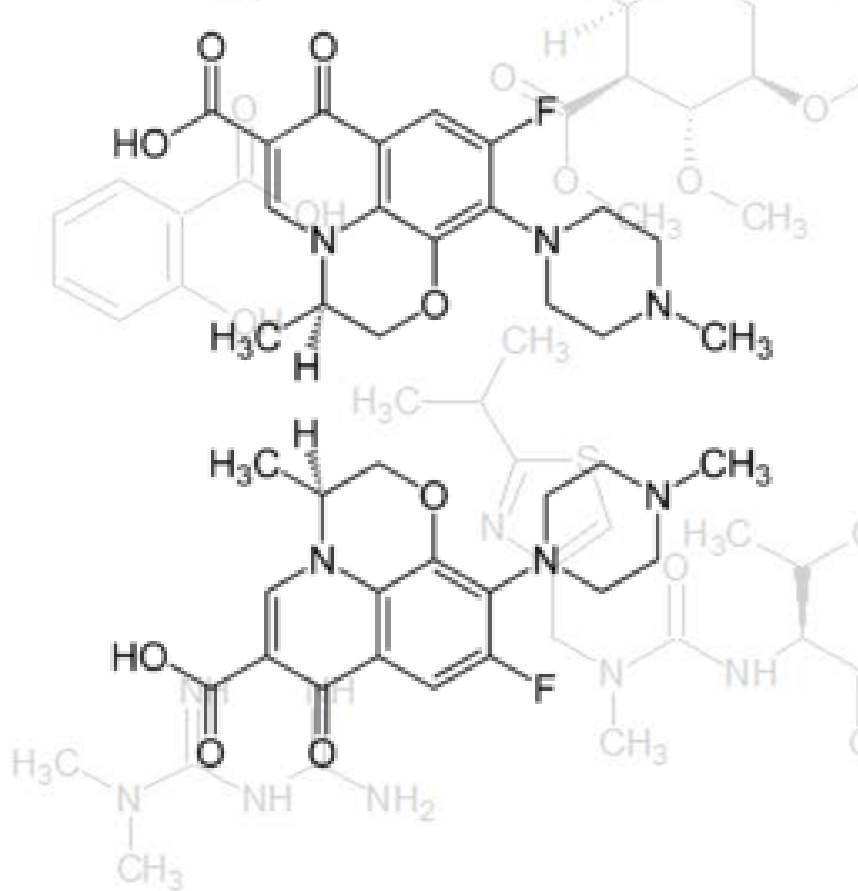


# Нелинейная ФК



# Стереоселективность аналитической методики

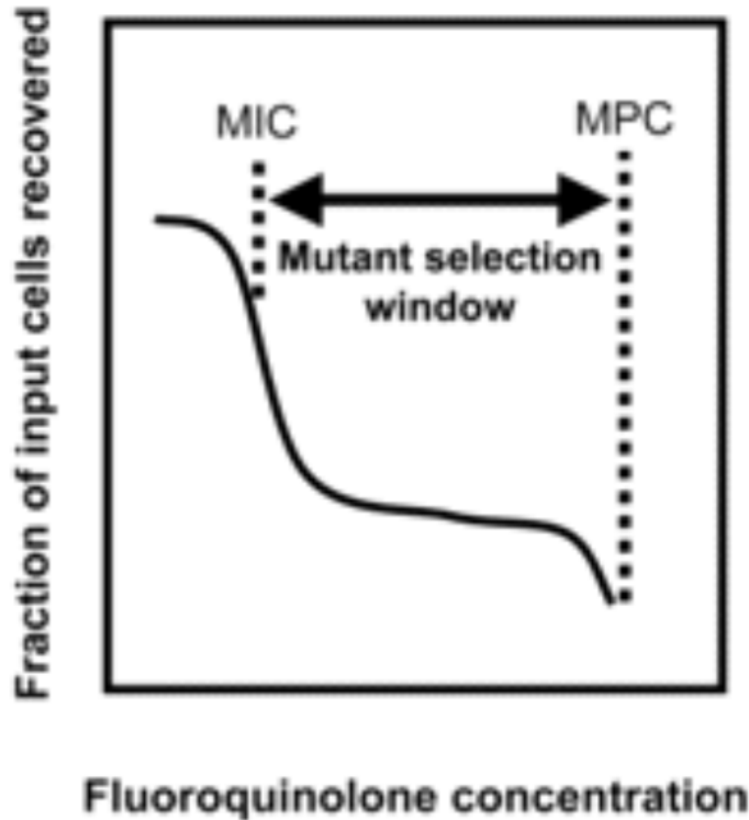
- Имеет важное значение, если ФД и ФК энантиомеров имеют выраженные различия



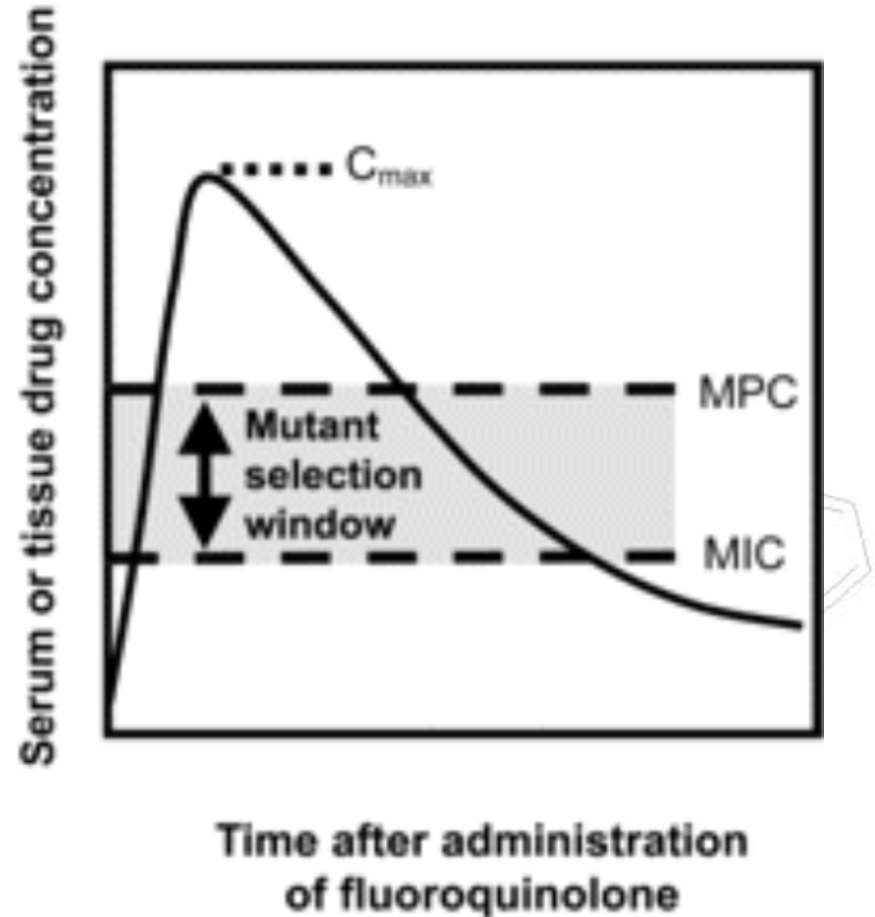


# Концепция MSW в антимикробной терапии

**A**



**B**



# Влияние алкоголя на фармакокинетику лекарственных препаратов

- Влияние алкоголя на фармакокинетику препаратов с модифицированным высвобождением
- Тетурамоподобное действие
- Изменение проницаемости гистогематических барьеров (как следствие нарушения текучести липидных мембран)
- Индукция микросомальных ферментов печени / «переключение» МЭОС на окисление этанола
- Повышение секреции желудочной слизи и ухудшение всасывания лекарств в желудке
- Суммированный и/или потенцированный синергизм со всеми средствами, оказывающими угнетающее действие на ЦНС; с вазодилататорами; с пероральными гипогликемическими средствами

# Немедицинское использование ЛП: «нестандартные» пути введения

- Тропикамид (глазные капли) → внутривенное введение
- Коаксил (таблетки) → внутривенное введение

→ Гнойно-некротические поражения мягких тканей, поражения сосудистого русла и внутренних органов



- Цикломед (глазные капли) → интраназальное введение (обонятельные нервы лишены гематоэнцефалического барьера)

# Благодарю за внимание!

**Шитов Леонид Николаевич**

**[L.schitov@qayar.ru](mailto:L.schitov@qayar.ru)**

