



Klinikinė farmakologija. Įvadas

Klinikinė farmakologija ir vaistų registracija

- Aprašas
- Paskaitos: 4 paskaitos
- Praktikos darbai – ciklas (2+2+2 dienos)
- Savarankiškas darbas:
 - Pasiruošimas pratyboms
 - Klinikinės situacijos, gydymo paskyrimas (S)
 - Pranešimas apie nepageidaujamą reakciją (S)
 - Vaistų paskyrimo vertinimas (R)
- Lankomumas
 - Paskaitos (neprivalomas)
 - Pratybos (privalomas)
- Egzaminas: testas (T)
- Egzamino pažymys = $T70\%+S15\%+R15\%$

Klinikinė farmakologija

Dalyko (modulio) apimtis kreditais	Visas studento darbo krūvis	Kontaktinio darbo valandos	Savarankiško darbo valandos
3 kreditai	82	41	41

- Suprasti vaistų raidos ciklo etapus, jų naudos ir rizikos santykį bei priemones šiam santykiui optimizuoti.
- Pateikti pagrindinius klinikinės farmakologijos principus ir jų taikymą praktikoje;
- supažindinti su vaistų poveikio atskiriems pacientams ir pacientų grupėms (pvz., vaikams, senyviems pacientams, nėščiosioms ir žindančioms moterims, pacientams su inkstų ar kepenų nepakankamumu) ypatumais, jų priežastimis;
- Išmokyti, kaip parinkti geriausiai pacientui tinkamą gydymą, įvertinti gydymo efektyvumą ir saugumą;
- supažindinti su vaistų sąveikos principais;
- išmokyti atpažinti nepageidaujamas vaistų reakcijas, pranešti apie jas kontroliuojančioms institucijoms;
- išmokyti vertinti vaistų klinikinius tyrimus, surasti ir vertinti informaciją apie vaistus.

Pratybų ir seminarų temos

- Prof. dr. Jolanta Gulbinovič
 - Vaistų raidos ciklas. Naudos rizikos santykis bei priemonės jam optimizuoti
 - Klinikinių tyrimų vertinimas
 - Savarankiškas darbas: prieš klinikinių tyrimų vertinimo pratybas būtina perskaityti nurodytas klinikinių tyrimų publikacijos
- Dr. Ingrida Lisauskienė
 - Nepageidaujamos vaistų reakcijos (NVR)
 - Vaistų sąveika
 - Racionalios antibakterinės terapijos pagrindai
 - Savarankiškas darbas:
 - 2 klinikinės situacijos – vaistų paskyrimas
 - Pranešimas apie nepageidaujamą vaistų reakciją
 - Klinikinės situacijos vertinimas
- Lekt. Simona Stankevičiūtė
 - Klinikinė farmakologija inkstų ir kepenų nepakankamumo metu
 - Vaistų skyrimas nėštumo ir žindymo laikotarpiu
 - Geriatriinė farmakologija

Pratybų tvarka

- Pratybų lankymas yra privalomas
- Praleistas pratybas būtina atidirbti su kita grupe (derinama su atitinkamu dėstytoju iš anksto)
- Iš anksto žinant, kad negalėsite atvykti, susisiekti su dėstytoju
- Praleidimas pateisinamas dėl ligos (gydytojo pažyma)
- Ciklo metu atliekamas savarankiškas darbas (nepageidaujamos reakcijos aprašymas ir paskyrimų rašymas; vaistų skyrimo racionalumo vertinimas) yra vertinamas individualiai ir sudaro 30% galutinio egzamino pažymio

CLINICAL PHARMACOLOGY AND THERAPEUTICS


Lecture Notes



Gerard A. McKay
Matthew R. Walters

9th Edition

LN

 WILEY-BLACKWELL

VU žinių vertinimo sistema

Ar išlaikyta	Žodinis įvertinimas	Balai	Apytikslė reikalaujamų žinių apimtys procentinė išraiška
Išlaikyta	Puikiai	10	≥ 92%
	Labai gerai	9	82 - 91%
	Gerai	8	74 - 81%
	Vidutiniškai	7	66 - 73%
	Patenkinamai	6	58 - 65%
	Silpnai	5	50 - 57%
Neišlaikyta	Nepatenkinamai	4	40 - 49%
		3	30 - 39%
		2	20 - 29%
		1	≤ 19%



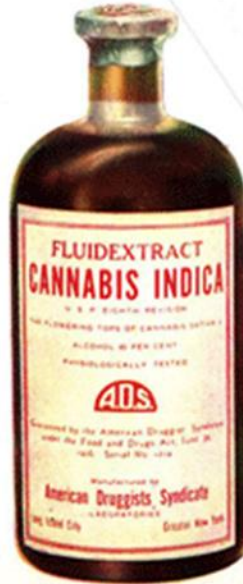
„Istoriniai“ vaistai (XX a. pradžia)

- Pilvo skausmas (kolika), viduriavimas, cholera, dantų dygimas
- Opiumo tinktūra
 - Alkoholis (8.5%),
 - Morfinas (0,3 mg/ml)





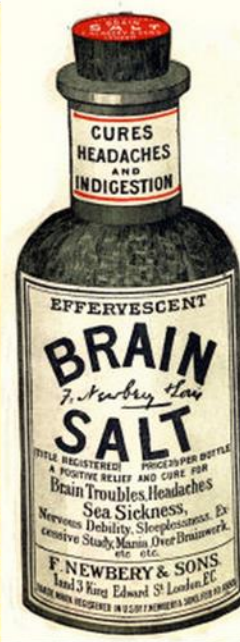
COCAINE TOOTHACHE DROPS
 Instantaneous Cure!
 PRICE 15 CENTS.
 Prepared by the
LLOYD MANUFACTURING CO.
 219 HUDSON AVE., ALBANY, N. Y.
 For sale by all Druggists.
 (Patented March 1885.)



CURES FOR WHAT AILS AMERICA



Dr. B.M. GOLDWATER'S
 ALL PURPOSE
DEFOLIATION TONIC
THE NON-TAXIC, MAGIC COLD WAR REMEDY
 A BALM FOR BOILS, BURNS, BRUISES, RIGOTS, RICHARDS & BUCKLEYS




HAMLIN'S Wizard Oil



WILL CURE YOUR RHEUMATISM

HAMLIN'S WIZARD OIL,
 THE GREATEST PAIN-KILLER
FOR RHEUMATISM,
 NEURALGIA, TOOTHACHE,
 HEADACHE, DYPHTHERIA,
 SORE THROAT, LAME BACK,
 SCRAPINS, BRUISES, CORNS,
 CHAMPS, COLIC, DIARRHEA
 AND ALL PAINFUL INFLAMMATION.
 SOLD BY ALL DRUGGISTS

Dr. Batty's



ASTHMA CIGARETTES
 SINCE 1882
 For the temporary relief of
 paroxysms of asthma
 EFFECTIVELY TREATS:
 ASTHMA, HAY FEVER, FOUL BREATH,
 ALL DISEASES OF THE THROAT,
 HEAD COLDS, CANKER SOURS,
 BRONCHIAL IRRITATIONS



Mrs. Winslow's SOOTHING SYRUP



FOR CHILDREN TEETHING

Dr. Bull's COUGH SYRUP

is taken by the children without urging — that saves exciting them and makes their cure quicker. When it is once taken it begins to cure. A child's stomach and brain are not to be trifled with. Some medicines cure coughs but injure otherwise — perhaps permanently. Dr. Bull's is harmless, sure and quick. For 50 years it has been making friends of wives and mothers. It's good for the whole family. Have a bottle always ready — you may need it when you least expect trouble.

Refuse Substitutes.
A. C. MEYER & CO., Baltimore, Md.
 Dr. Bull's Pills cure Liver Troubles. Trial, 20 for 5 cents, at all dealers or by mail.



Dr. Bull's COUGH SYRUP

was used 50 years ago! It may save your life some day — it has saved lots of others. Always look out for a cough! There is one proved cure — Dr. Bull's. It can't hurt even the smallest or weakest child — and it cures.



Dr. Bull's
 Cough Syrup

- 1906 m. JAV Maisto ir vaistų agentūros (FDA) gimimas (Pure Food and Drugs Act)
- 1914 m. Harrison Narcotics Tax Act



- 1937 – sulfanilamido eliksyras
- Skystoji sulfanilamido forma, tirpiklis – dietilenglikolis (aušinamasis skystis [*antifreeze*])
- Skirtas daugiausiai vaikams streptokokinei infekcijai gydyti
- 107 pacientai mirė
- Tuo metu galiojantys teisės aktai nereikalavo jokių farmakologinių tyrimų, kad būtų įrodytas vaisto saugumas
- 1938 – *Food, Drug and Cosmetic Act*



1961 – Talidomido krizė

- Vadintas svajonių vaistu nuo nemigos
- Slopino nėščiųjų rytinį pykinimą
- Nežinota, kad praeina placentos barjerą



Katastrofos pasekmės

- Periferinis neuritas
- Apsigimimai: kurtumas, aklumas, subjaurojimas, „kiškio“ lūpa, „vilko“ gomurys, vidaus organų defektai, fokomelija

□ 1962 – *Kefauver-Harris* papildymai

- Vaistų gamintojai privalo įrodyti vaistų efektyvumą ir saugumą FDA prieš pateikdami juos į rinką
- Reklama turi atspindėti naudą ir riziką
- Apie nepageidaujamas reakcijas pranešti FDA

□ Nuo 1962 m. tūkstančiai vaistų buvo pašalinti ši rinkos dėl šio papildymo

□ 1963 – 16-oji Pasaulio sveikatos asamblėja

- Asamblėjos rezoliucija 16.36 – vaistų klinikinis ir farmakologinis vertinimas
- Vaistų nepageidaujamų reakcijų registracija (Upsalos monitoringo centras)
- Kuriasi vaistų kontrolės institucijos

This report contains the collective views of an international group of experts and does not necessarily represent the decisions or the stated policy of the World Health Organization.

WORLD HEALTH ORGANIZATION

TECHNICAL REPORT SERIES

No. 446

**CLINICAL PHARMACOLOGY
SCOPE,
ORGANIZATION, TRAINING**

**Report
of a WHO Study Group**

WORLD HEALTH ORGANIZATION

GENEVA

1970

Mitai ar tiesa?

- Labai trūksta gerų vaistų
- Nauji vaistai geresni negu senesni, jie veikia stipriau
- Generiniai vaistai blogesni negu originalūs, juos skiria tik taupydami
- Natūralūs produktai (vaistai) geresni negu cheminiai vaistai
- Geri vaistai nesukelia nepageidaujamo poveikio
- Maisto papildai natūraliai pagerina organizmo būklę
- ...



Vaisto registracija Europoje

- Centralizuota – galioja visoje Europos bendrijoje
 - Savitarpio pripažinimo
 - Decentralizuota
 - Nacionalinė – galioja vienoje šalyje
- gali dalyvaujančiose EB šalyse
- **Neregistruoti vaistai**
 - Vardiniai
 - Vilties
 - Klinikiniai tyrimai

Vaisto registracijos procedūra

- Vaisto vertinimas
 - Veikliosios medžiagos savybės ir kokybė
 - Gatavo produkto savybės ir kokybė
 - Farmakologinės savybės
 - Efektyvumas
 - Saugumas
 - Išvada: nauda viršija riziką
- Problemos:
 - Tyrimo plano trūkumai (šališkumų galimybė)
 - Efektyvumas pagrįstas netiesiogine vertinamąja baigtimi
 - Saugumui įvertinti trūksta duomenų
- Sprendimai
 - Rizikos valdymo planas/rizikos mažinimo priemonės
 - Poregistraciniai įpareigojimai (PASS, PAES)

Vaistų rinka

- Originalūs vaistai (cheminiai, biologiniai)
- Generiniai vaistai
- Biopanašūs vaistai
- Taikinių terapija
- Pažangios terapijos vaistiniai preparatai

Generiniai vaistai

- Originalaus (referencinio) vaisto kopija
- Tokia pat veikliųjų medžiagų kokybinė ir kiekybinė sudėtis, farmacinė forma
- Gali skirtis pagalbinės medžiagos ar jų kiekiai
- Bioekvivalentiškas (lygiavertis) referenciniam vaistiniam preparatui
 - Įrodyta bioekvivalentiškumo tyrimais
 - Tokia pat originalaus ir generinio preparato dozė sąlygoja tokią pat veikliosios medžiagos koncentraciją kraujo plazmoje ir tokį pat poveikį

Kokie vaistai yra iš tikrųjų inovaciniai?

- Komeracinė inovacija
 - Bet koks naujas į rinką išleistas produktas (*me-too* produktas, nauja veiklioji medžiaga, nauja indikacija, naujo farmacinė forma, naujas gydymo metodas)
- Technologinė inovacija
 - Bet kokia industrinė inovacija (biotechnologijos panaudojimas, nauja vaisto pristatymo sistema)
- Terapinė inovacija
 - Naujas gydymas suteikia didesnės naudos pacientui

Kam reikalinga klinikinė farmakologija ir klinikiniai farmakologai?

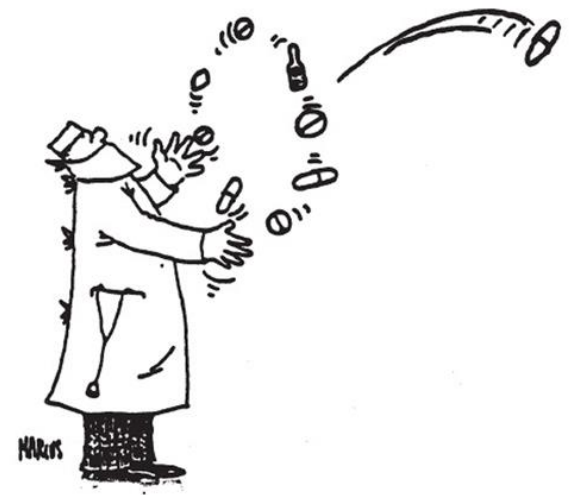
- Yra keletas gydytojų rūšių:
 - Kai kurie galvoja, kad jie gali galvoti (kardiologai)
 - Kai kurie nesuvokia, kad jie gali galvoti (urologai)
 - Kai kurie žino, kad negali galvoti (anesteziologai)
 - Kai kurie gali galvoti (klinikiniai farmakologai)

*Prof. Michiel Van Agtmael
VU University*

Klinikinės farmakologijos esmė

Racionalus vaistų vartojimas

- Kiekvienam pacientui
- Jam tinkamiausio vaisto
- Optimali dozė
- Už prieinamą kainą
- Su išsamia informacija

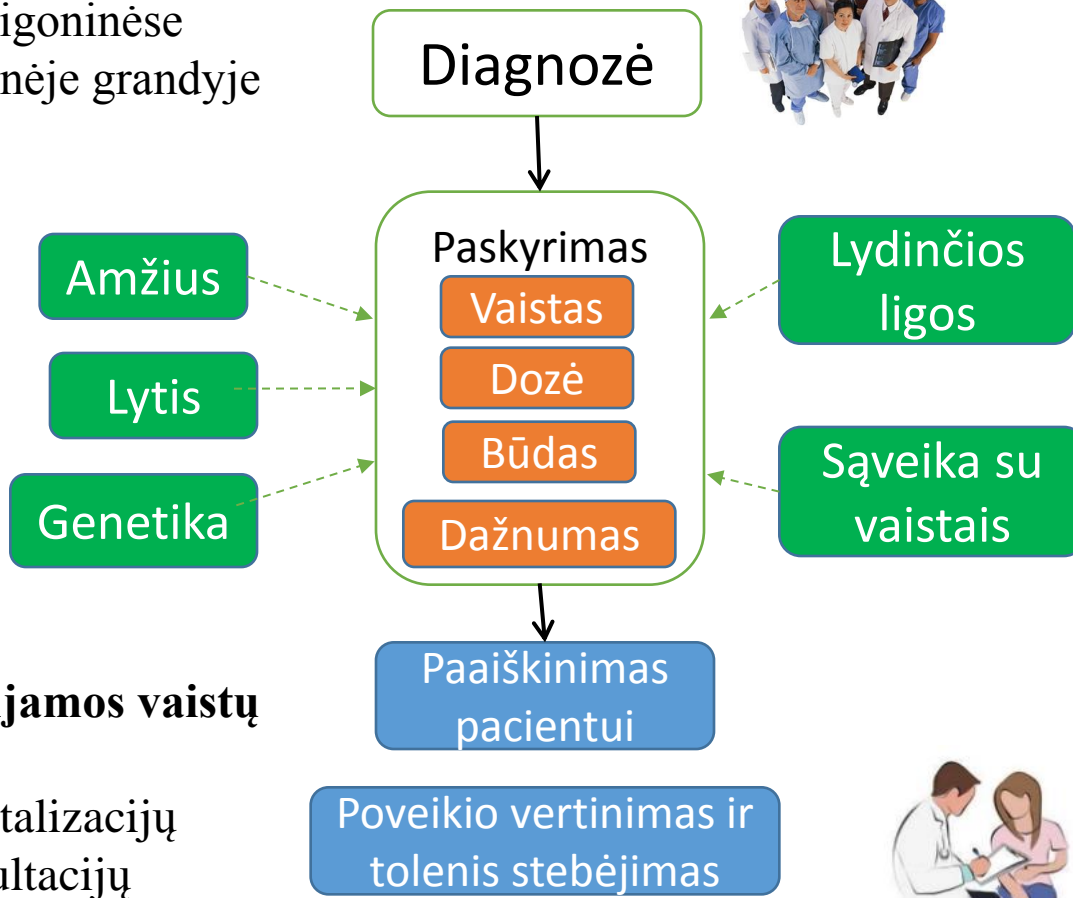


Vaistų paskyrimas

Vaistų skyrimo klaidos:

- 10% JK ligoninėse
- 5% pirminėje grandyje

date 1 Nov 1994
Digoxin 0.125 mg
tablets da no.7
\$ 1 da 1 tablet
B. WAO



Nepageidaujamos vaistų reakcijos:

- 6% hospitalizacijų
- 3% konsultacijų pirminėje grandyje

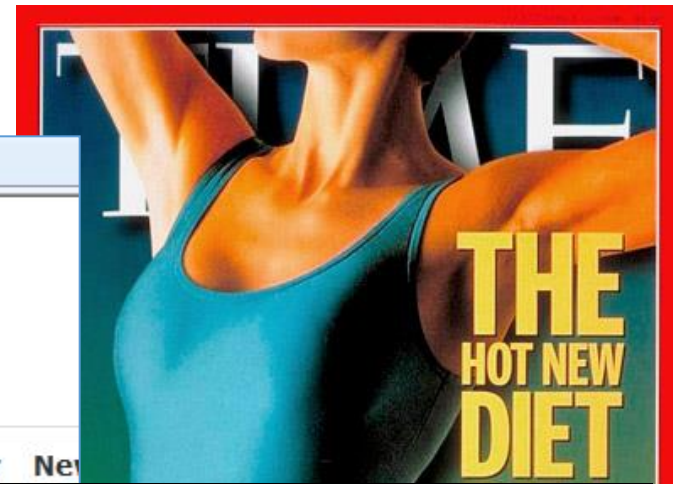
• NHS England 2017

- 22 milijonai potencialiai kliniškai reikšmingų vaistų skyrimo klaidų pirminėje grandyje
- Tikrai išvengiamos NVR kainuoja £98,5 mln. per metus, užima 181,626 lovadienius, sukelia 712 mirčių ir prisideda prie 1708 mirčių

Vaistų informacijos šaltiniai



Informacijos rūšys



The New England Journal of Medicine

©Copyright, 1995, by the Massachusetts Medical Society

Volume 333

NOVEMBER 16, 1995

Number 20

PREVENTION OF CORONARY HEART DISEASE WITH PRAVASTATIN IN MEN WITH HYPERCHOLESTEROLEMIA

1. VAISTINIO PREPARATO PAVADINIMAS

IBUMAX 600 mg plėvele dengtos tabletės

2. KOKYBINĖ IR KIEKYBINĖ SUDĖTIS

Vienoje plėvele dengtoje tabletėje yra

Pagalbinės medžiagos išvardytos 6.1

3. VAISTO FORMA

Google™
Lietuvos

Google Paieška

Man sekasi!

[Išplėstinė paieška](#)

[Nuostatos](#)

[Kalbos irankiai](#)

ieškoti: visame internete puslapiuose lietuvių kalba puslapiuose iš Lietuvos

Klinikinė farmakologija



VALSTYBINĖ VAISTŲ KONTROLĖS TARNYBA

PRIE LIETUVOS RESPUBLIKOS ŠVEIKATOS APSAUGOS MINISTERIJOS



Irašykite žodį



(8~800) 735 68

INFORMACIJA APIE VAISTUS!



VAISTAI



GYVENTOJAMS



SPECIALISTAMS



VERSLUI



| PRADŽIA

STRUKTŪRA IR KONTAKTAI

TEISINĖ INFORMACIJA

VEIKLOS SRITYS

KORUPCIJOS PREVENCIJA

ADMINISTRACINĖ INFORMACIJA

PASLAUGOS

VAISTŲ REGISTRACIJA

KLINIKINIAI TYRIMAI

Svarbi informacija

Jeigu Jums kilo problemų įsigyjant vaistus, spauskite čia!

Kaip išsiaiškinti, ar vaistas receptinis?

Kaip rasti nereceptinių vaistų sąrašus?


Vaistų tiekimo sutrikimai

VAPRIS - vaistinių preparatų informacinė sistema

Vaistinių preparatų platinimas nuotoliniu būdu

VVKT įgyvendinami projektai

Fizinio ir juridinio asmens skundo dėl Tarnybos veiklos pateikimo forma

 Apsilankykite mūsų Facebook puslapyje!

VVKT 2017 metų veiklos ataskaita

Parduotų vaistinių preparatų pakuočių kiekiai ir jų likučiai

Nekompensuojamų vaistinių preparatų kainynas

Informacija dėl valsartano saugumo

1. VAISTINIO PREPARATO PAVADINIMAS

Betaloc ZOK 25 mg pailginto atpalaidavimo tabletės
Betaloc ZOK 50 mg pailginto atpalaidavimo tabletės
Betaloc ZOK 100 mg pailginto atpalaidavimo tabletės

2. KOKYBINĖ IR KIEKYBINĖ SUDĖTIS

Pailginto atpalaidavimo tabletėje yra 23,75 mg, 47,5 mg arba 95 mg metoprololio sukcinato (atitinka 25 mg, 50 mg arba 100 mg metoprololio tartrato).
Visos pagalbinės medžiagos išvardytos 6.1 skirsnyje.

3. FARMACINĖ FORMA

25 mg pailginto atpalaidavimo tabletė yra balta, ovali, 5,5 × 10 mm dydžio, turi žymą "A/β" ir (abejose pusėse) po vagelę perlaužimui.
50 mg pailginto atpalaidavimo tabletė yra balta, apvali, 9 mm skersmens, turi žymą "A/mO" ir (vienoje pusėje) vagelę perlaužimui.
100 mg pailginto atpalaidavimo tabletė yra balta, apvali, 10 mm skersmens, turi žymą "A/mS" ir (vienoje pusėje) vagelę perlaužimui.

4. KLINIKINĖ INFORMACIJA

4.1. Terapinės indikacijos



PHARMACEUTICALS - COMMUNITY REGISTER

Search

Print version

Community register of medicinal products for human use

Chronological

Abasaglar (EU/1/14/944 - Eli Lilly Regional Operations GmbH.)
 Abilify (EU/1/04/276 - Otsuka Pharmaceutical Europe Ltd.)
 ABILIFY MAINTENA (EU/1/13/882 - Otsuka Pharmaceutical Europe Ltd.)
 Abraxane (EU/1/07/428 - Celgene Europe Limited)
 Abseamed (EU/1/07/412 - Medice Arzneimittel Pütter GmbH & Co KG)
 Accofil (EU/1/14/946 - Accord Healthcare Limited)
 Aclasta (EU/1/05/308 - Novartis Europharm Limited)
 Actelsar HCT (EU/1/13/817 - Actavis Group PTC ehf.)
 Actos (EU/1/00/150 - Takeda Pharma A/S)
 Actraphane (EU/1/02/229 - Novo Nordisk A/S)
 Actrapid (EU/1/02/230 - Novo Nordisk A/S)
 Adasuve (EU/1/13/823 - Ferrer Internacional S.A.)
 ADCETRIS (EU/1/12/794 - Takeda Pharma A/S)
 Adcirca (EU/1/08/476 - Eli Lilly Nederland B.V.)
 Adempas (EU/1/13/907 - Bayer Pharma AG)
 Adeneric (EU/1/08/447 - Menarini International Operations Luxembourg S.A.)
 Adjupanix (EU/1/09/578 - GlaxoSmithKline Biologicals S.A.)
 Advovance (EU/1/06/364 - Merck Sharp & Dohme Limited)
 Advagraf (EU/1/07/387 - Astellas Pharma Europe B.V.)
 Advate (EU/1/03/271 - Baxter AG)
 Aerinaze (EU/1/07/399 - Merck Sharp & Dohme Limited)
 Aeries (EU/1/00/160 - Merck Sharp & Dohme Limited)
 Aerivio Spiromax (EU/1/16/1122 - Teva B.V.)
 Afinitor (EU/1/09/538 - Novartis Europharm Limited)
 Aflunov (EU/1/10/658 - Seqirus S.r.l.)
 Airexar Spiromax (EU/1/16/1123 - Teva B.V.)
 Akynzeo (EU/1/15/1001 - Helsinn Birex Pharmaceuticals Ltd)
 Aldara (EU/1/98/080 - Meda AB)
 Aldurazyme (EU/1/03/253 - Genzyme Europe B.V.)
 Alimta (EU/1/04/290 - Eli Lilly Nederland B.V.)

Printable version

CONTACT

EU links

General information enquiries





Text size: A A A

Site-wide search

Home Find medicine Regulatory Special topics Document library News & events

Quick li

Partners & networks About us

Search for medicines

Search our database of medicines - including Human medicines, Veterinary medicines and Herbal medicines.

Quick search

Or go to the [Medicines section](#) for more options to help you find what you need.



About the Agency

The European Medicines Agency is a decentralised body of the European Union, located in London.

Find out more about what we do



- Find information for...
- ▶ **Patients and carers**
 - ▶ **Healthcare professionals**
 - ▶ **Animal health professionals**
 - ▶ **Business**
 - ▶ **Media**

[Latest news](#) [⚠ Patient safety](#) [⚠ Veterinary alerts](#) [New Medicines](#)

Public Consultations

06/09/2010 **European Medicines Agency holds first scientific workshop on**

Vartotojui - tik saugūs ir e x European Medicines Agen x

www.ema.europa.eu/ema/index.jsp?curl=pages/medicines/human/medicines/000268/human_med_000662.jsp&mid=WC0b01ac058001d124

Taikomosios programos Dokumentų valdym... Jolanta Gulbinovič - ... Atsijungti Division of Clinical P... LHMT_ Orų prognozė Service update now Portalas Prisijungti

An agency of the European Union

EUROPEAN MEDICINES AGENCY
SCIENCE MEDICINES HEALTH

Text size: A A A Site-wide search GO

Search document library

Follow us: YouTube

Home Find medicine Human regulatory Veterinary regulatory Committees News & events Partners & networks About us

Human medicines

- European public assessment reports
- Patient safety
- Pending EC decisions
- Withdrawn applications
- Paediatrics
- Rare disease designations
- Medicines under evaluation
- Medicines for use outside the EU
- Referrals
- Periodic safety update report single assessments
- Shortages catalogue
- Veterinary medicines
- Herbal medicines for human use

Home Find medicine Human medicines

Avandia
rosiglitazone

Email Print Help Share

About Authorisation details **Product information** Assessment history

« Previous tab Next tab »

Product information

03/12/2010 Avandia - EMEA/H/C/000268 - A20/0075

Name	Language	First published	Last updated
Avandia : EPAR - Product Information	LT = lietuvių kalba	01/09/2009	17/01/2011

Contents

- Annex I - Summary of product characteristics
- Annex IIA - Manufacturing information
- Annex IIB - Conditions of supply
- Annex IIIA - Labelling
- Annex IIIB - Package leaflets

Please note that the size of the document may exceed 50 pages. You are therefore advised to print the sections or pages you wish to print.

Name	Language	First published	Last updated
Avandia : EPAR - All Authorised	EN = English	15/08/2006	17/01/2011

SUSPENDED
This medicine is currently suspended for use in the European Union

Avandia RSS feed

More information on Avandia

- European Medicines Agency recommends suspension of Avandia, Avandamet and Avaglim (23/09/2010)
- CHMP meets to discuss Avandia and Pandemrix (08/09/2010)
- CHMP meeting on 8 September 2010 to discuss Avandia and Pandemrix (03/09/2010)
- European Medicines Agency update on ongoing benefit-risk review of Avandia, Avandamet and Avaglim (22/07/2010)
- European Medicines Agency starts review of rosiglitazone-containing medicines (09/07/2010)
- European Medicines Agency recommends new warnings and contraindications for rosiglitazone (24/01/2008)
- European Medicines Agency statement on recent publication on cardiac safety of rosiglitazone

12:17
2015-09-01



U.S. Department of Health & Human Services

www.hhs.gov



U.S. Food and Drug Administration

Protecting and Promoting Your Health

Search

go

Food

Drugs

Medical Devices

Biologics, Blood & Vaccines

Animal & Veterinary

Cosmetics

Radiation-Emitting Products

Combination Products

FDA 101: Product Recalls

Go



A-Z Index

A	B	C	D	E	F	G	H	I
J	K	L	M	N	O	P	Q	R
S	T	U	V	W	X	Y	Z	#

Most Popular

- Melamine Contamination
- Adverse Event Reporting System Safety Information
- Mammography
- Influenza Virus Vaccine
- Advisory Committee Calendar

Science & Research

- Modernizing the Critical Path Sciences
- Clinical Trials
- Pediatric Therapeutics
- Rare Diseases
- Toxicological Research

[More Science & Research](#)

Regulations & Laws

In The Spotlight

- Andy's Take - FDA: A Bridge to Medical Innovation
- FDA Hurricane Advice
- FDA Key Initiatives
- Commissioner's Fellowship Program

[Spotlight Archive](#)

News & Events

- FDA Approves Updated Labeling for Psoriasis Drug Raptiva
- FDA Creates Web Page with Drug Safety Information for

Report a Problem

- Drugs, Medical Devices... (MedWatch)
- Food
- Vaccines
- All FDA Products
- To Report an Emergency

Google
Lietuvos



Išplėstinė paieška
Kalbos įrankiai

Google Paieška

Man sekasi!

Vaisto farmakokinetika

Ir kam man jos reikia?

$$AUC_{\infty} = \int_0^{\infty} C dt$$

$$AUC_{\tau} = \int_t^{t+\tau} C dt$$



Pradėjus **zoledrono rūgštis** infuziją, veikliosios medžiagos koncentracija plazmoje greitai didėja, **didžiausia koncentracija** būna infuzijos pabaigoje, paskui greitai mažėja iki $< 10\%$ didžiausios koncentracijos po 4 valandų ir $< 1\%$ - po 24 valandų. Toliau stebimas ilgas labai mažos koncentracijos, ne didesnės kaip $0,1\%$ didžiausios koncentracijos, periodas.

Į veną pavartotos zoledrono rūgštis **eliminacija yra trifazė**: greitas dvifazis pasišalinimas iš sisteminės kraujotakos (pusinės eliminacijos periodai – $t^{1/2\alpha} - 0,24$ val., $t^{1/2\beta} - 1,8$ val.), paskui ilga eliminacijos fazė, kurios **galutinis pusinės eliminacijos periodas yra $t^{1/2\gamma} - 146$ val.** Po kartotinių dozių, vartotų kas 28 dienas, veiklioji medžiaga nesikaupė plazmoje. Ankstyvos dispozicijos fazės (α ir β , kurių $t^{1/2}$ vertės pateiktos anksčiau) greičiausiai rodo greitą patekimą į kaulus ir ekskreciją pro inkstus. Zoledrono rūgštis nemetabolizuojama ir nepakitusi išsiskiria pro inkstus. Per pirmąsias 24 valandas $39 \pm 16\%$ pavartotos dozės aptinkama šlapime, o kita dozės dalis būna susijungusi su kauliniu audiniu. Iš kaulinio audinio ji labai lėtai išsiskiria atgal į sisteminę kraujotaką ir pasišalina pro inkstus. **Bendrasis organizmo klirensas** yra $5,04 \pm 2,5$ l/h neatsižvelgiant į dozę, lytį, amžių, rasę ar kūno svorį. Skirtingiems individams ir tam pačiam individui zoledrono rūgštis plazmos klirensas svyravo atitinkamai 36% ir 34% . Pailginus infuzijos trukmę nuo 5 min. iki 15 min., 30% sumažėja zoledrono rūgštis koncentracija infuzijos pabaigoje, tačiau tai neturi įtakos **plotui po koncentracijos plazmoje kreive** laiko atžvilgiu.

Nevalgius išgertas **pregabalinas** greitai absorbuojasi, **didžiausia koncentracija susidaro po vienos valandos** suvartojus ir vienkartinę, ir vartojant kartotines dozes. Išgerto pregabalino **bioprieinamumas** yra $\geq 90\%$ ir nepriklauso nuo dozės. Geriant kartotines dozes, **pusiausvyrinė koncentracija** susidaro tarp 24 ir 48 valandų. Su maistu vartojamo pregabalino absorbcijos greitis sulėtėja, dėl to maždaug 25-30% sumažėja **C_{max}** ir maždaug 2,5 valandos prailgėja **t_{max}**. Tačiau pregabaliną vartojant su maistu absorbcijos apimtys pakitimas nėra kliniškai reikšmingas.

Tariamasis išgerto pregabalino **pasiskirstymo tūris** žmonių organizme yra maždaug **0,5 l/kg**. Pregabalinas nesijungia su plazmos baltymais.

Pregabalinas žmonių organizme metabolizuojamas labai nedaug. Radioizotopais pažymėjus pregabalino dozę buvo nustatyta, kad maždaug 98% jos išsiskiria su šlapimu nepakitusio pregabalino pavidalu. N-metilinto pregabalino darinys, kuris yra svarbiausias preparato metabolitas, sudaro maždaug 0,9% suvartotos dozės.

Pregabalinas iš sisteminės kraujotakos pirmiausiai šalinamas per inkstus nepakitusio vaisto pavidalu. Pregabalino vidutinis **pusinės eliminacijos laikas yra 6,3 valandos**. Pregabalino **plazmos klirensas ir inkstų klirensas** yra tiesiogiai proporcingi kreatinino klirensui (žr. 5.2 skyrių, poskyrį „Inkstų funkcijos sutrikimas“).

Sušvirkštus vaisto į raumenis visa **midazolamo** dozė greitai rezorbuojama. **Didžiausia koncentracija plazmoje susidaro per 30 minučių.** Injekuoto į raumenis preparato **absolūtus biologinis prieinamumas yra didesnis nei 90 %.**

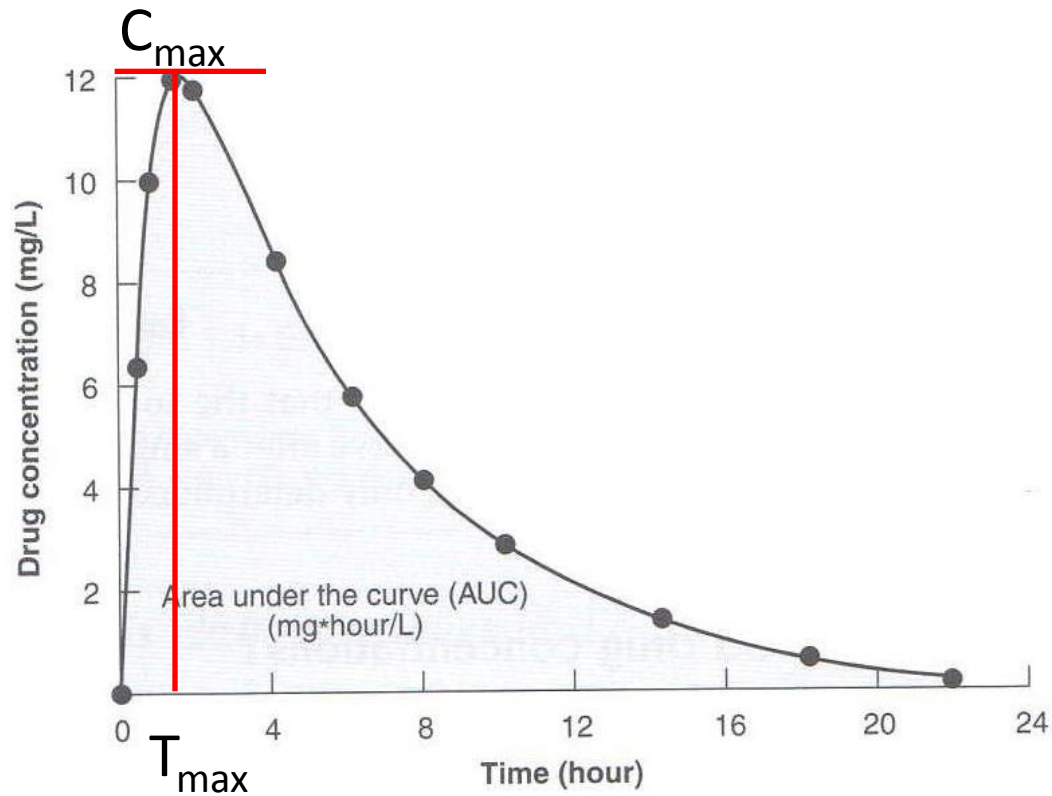
Suleistas į tiesiąją žarną midazolamas greitai rezorbuojamas. Didžiausia koncentracija plazmoje susidaro maždaug po 30 minučių. **Absolūtus biologinis prieinamumas yra maždaug 50 %.**

Kai midazolamo suleidžiama į veną, vaisto koncentracijos plazmoje kitimo per laiką kreivės rodo, kad yra **viena ar dvi skirtingos pasiskirstymo fazės.** **Pasiskirstymo tūris** nusistovėjus pastoviai vaisto koncentracijai plazmoje yra **0,7 – 1,2 l/kg.** **96 – 98 % midazolamo prisijungia prie plazmos baltymų,** daugiausiai albuminų. Šiek tiek vaisto iš lėto prasiskverbia į smegenų skystį. Nustatyta, kad midazolamas iš lėto prasiskverbia per moters placentą ir patenka į vaisiaus kraujotaką. Šiek tiek midazolamo išsiskiria su žindyvės pienu.

Beveik visas midazolamas yra **eliminuojamas biotransformacijos būdu.** Apskaičiuota, kad **30 – 60% dozės eliminuojama kepenyse.** Midazolamą **hidroksilina citochromo izofermentas P4503A4** ir pagrindinis metabolitas šlapime bei plazmoje yra alfa hidroksimidazolamas. Šio metabolito koncentracija plazmoje atitinka 12 % midazolamo koncentracijos plazmoje. Alfa hidroksimidazolamas yra farmakologiškai veiksmingas, tačiau jo poveikis, palyginti su poveikiu, kurį sukelia į veną suleistas midazolamas, yra minimalus (maždaug 10%).

Sveikiems savanoriams midazolamo **pusinės eliminacijos periodas trunka 1,5 – 2,5 valandos.** **Plazmos klirensas yra 300 – 500 ml/min.** Didžioji dalis (60 – 80 %) suleistos dozės šalinama per inkstus alfa hidroksimidazolamo junginių su gliukurono rūgštimi forma. Mažiau negu 1% dozės pašalinama per inkstus nepakitusio vaisto pavidalu. Alfa hidroksimidazolamo pusinės eliminacijos periodas yra trumpesnis negu 1 valanda. Į veną lašinamo midazolamo eliminacijos kinetika tokia pat, kaip ir iš karto suleistos dozės.

Koncentracijas kitimo kreivē



Absorbpcija

- Vaisto prasiskverbimas į kraują iš vartojimo vietos
- Vaistų vartojimo būdai:
 - *Per os*
 - Sublingvalinis
 - Injekcijos:
 - Po oda
 - Į raumenis
 - Į veną
 - Intratekaliai
 - Rektalinis
 - Inhaliacijos
 - Vietinis (oda, ragena, junginė, makštis, nosies gleivinė)

Vaistų judėjimas pro membranas

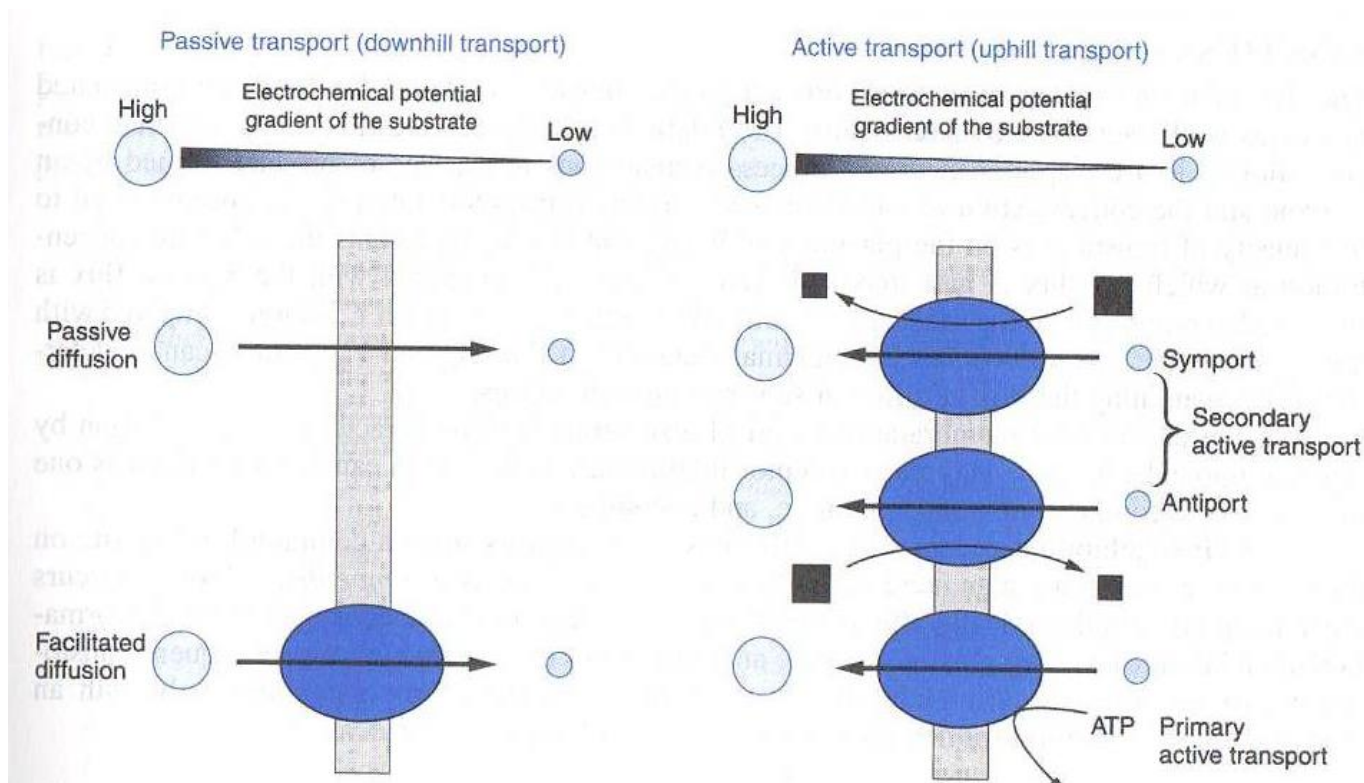
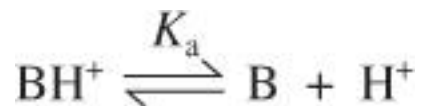


FIGURE 2-4 Classification of membrane transport mechanisms. Light blue circles depict the substrate. Size of the circles is proportional to the concentration of the substrate. Arrows show the direction of flux. Black squares represent the ion that supplies the driving force for transport (size is proportional to the concentration of the ion). Dark blue ovals depict transport proteins.

pH ir jonizacija

- Dauguma vaistų yra silpnos rūgštys arba silpnos bazės
- Egzistuoja ir nejonizuotoje ir jonizuotoje formoje atsižvelgiant į pH
- pK_a
- **Jonizuota forma blogai praeina pro membranas**

- Silpnos bazės



$$pK_a = pH + \log_{10} \frac{[BH^+]}{[B]}$$

- Silpnos rūgštys



$$pK_a = pH + \log_{10} \frac{[AH]}{[A^-]}$$

Pernešėjų sąlygojamas transportas

- Pagreitinta difuzija
- Aktyvus transportas
- Įsotinamas mechanizmas
- Vietos, kur pernešėjų transportas yra svarbus
 - Hematoencefalinis barjeras
 - Virškinimo traktas
 - Inkstų kanalėliai
 - Tulžies latakai
 - Placenta
- Pernešėjai: P-glikoproteinas (ABC pernešėjas, MDR/TAP pošeimė) – išmetimo pompa

Pernešėjai

- SLC pernešėjai
 - 43 šeimos, 300 genų
 - Perneša įvairius joninius ir nejoninius endogeninius junginius ir ksenobiotikus
 - Veikia kaip pagreitinti pernešėjai arba antriniai aktyvinti simporteriai arba antiporteriai
- ABC superšeima
 - 49 genai, 7 grupės
 - Dauguma perneša junginius iš citoplazmos į ląstelės išorę ar į intraląstelines struktūras (endoplazminį tinklą)
 - Atsakingi už atsparumą daugeliui vaistų (MDR)
 - Vienas pagrindinių pernešėjų – P-gp

Transepitelinis ir transendotelinis judėjimas

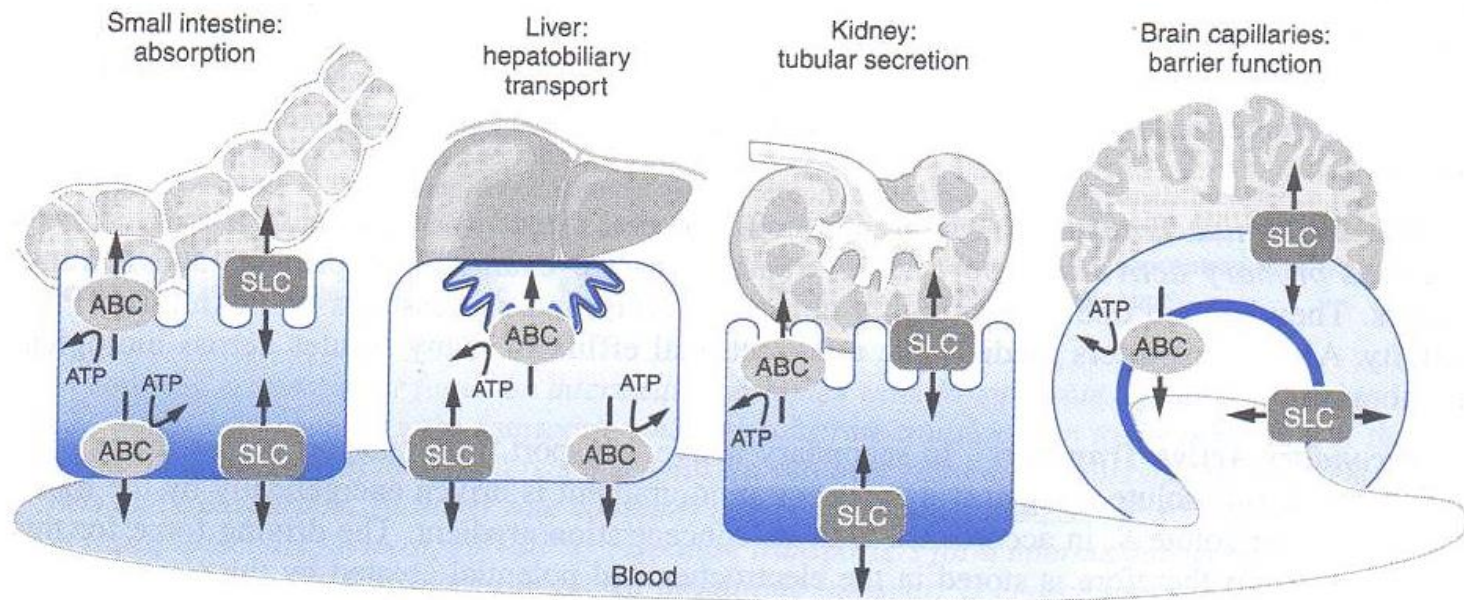


FIGURE 2-5 *Transepithelial or transendothelial flux.* Transepithelial or transendothelial flux of drugs requires distinct transporters at the two surfaces of the epithelial or endothelial barriers. These are depicted diagrammatically for transport across the small intestine (absorption), the kidney and liver (elimination), and the brain capillaries that comprise the blood–brain barrier.

Peroralinių vaistų absorbciją veikiantys faktoriai

● Vaisto forma ir sudėtis

- tabletės dezintegracijos laikas
- Ištirpimo laikas
- tabletės ar kapsulės pagalbinės medžiagos
- stabilumas virškinimo trakte

● Kitos medžiagos virškinimo trakte

- sąveika su kitomis medžiagomis, jonais
- maistas

● Paciento savybės

- spindžio pH
- skrandžio išsituštinimo laikas
- tranzito žarnynu laikas
- virškinimo trakto paviršiaus plotas
- virškinimo trakto ligos
- mezenterinė kraujotaka

● Vaisto farmakokinetinė charakteristika

- vaisto metabolimas žarnų sienelėje
- vaistus metabolizuojančios bakterijos

Svarbu nepamiršti

● Skrandžio išsytuštinimas

- Nevalgius (20 min.-2 val.) ir po valgio (7-12 val.)
- Skrandžio motorika (nevalgius ir po valgio)
- Dalelių dydis

● Judėjimas žarnynu

- Plonoji žarna (apie 3 val.)
- Storoji žarna

Presisteminis klirensas

Biologinis prieinamumas (F)

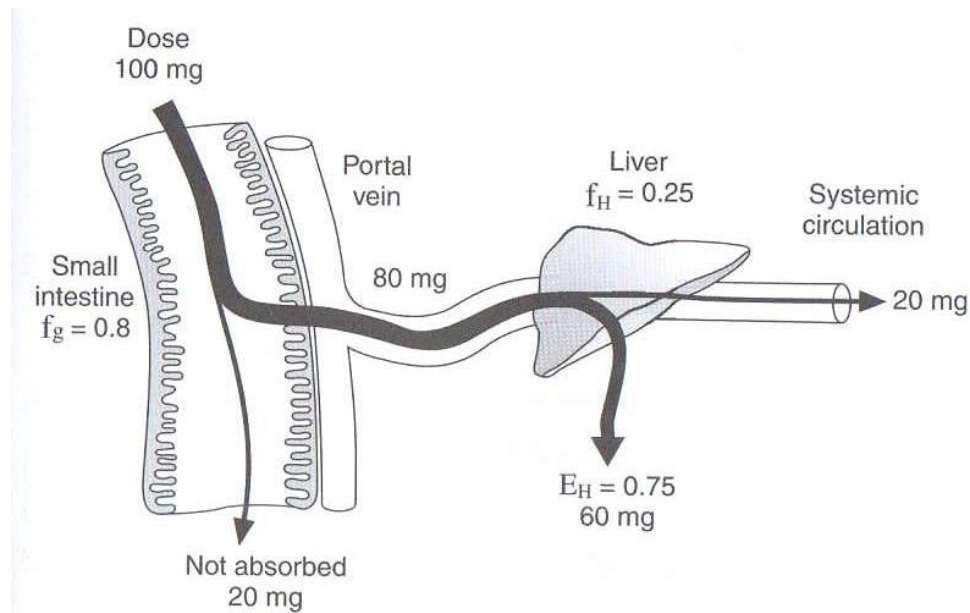
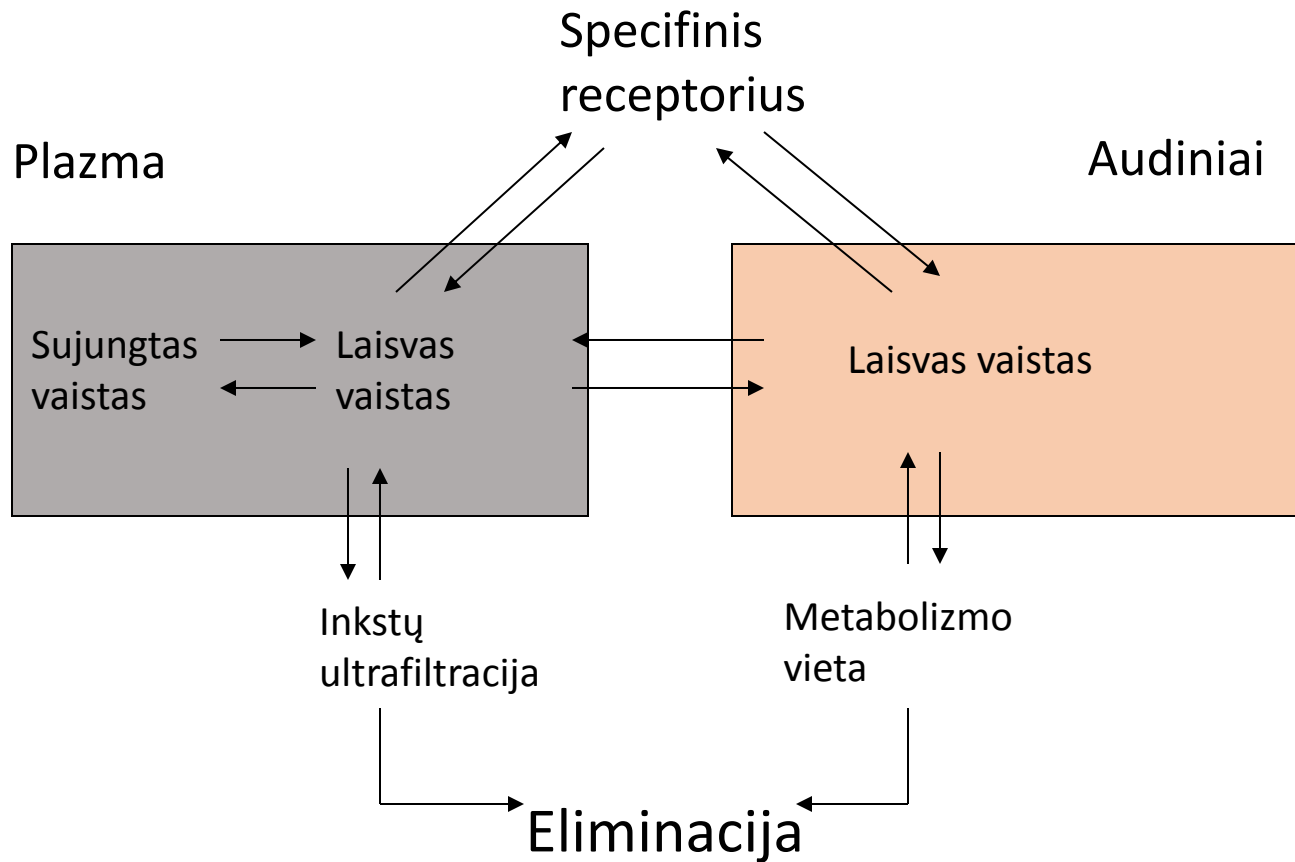


Figure 5.1: Factors affecting bioavailability

In this example, 80 mg of the original 100 mg dose is absorbed intact into the portal circulation (fraction absorbed is 0.8). The hepatic extraction ratio is 0.75, so that 60 mg is extracted in the first pass through the liver and 20 mg escapes extraction.

The bioavailability (see Equation 5.1) is $F = f_g \cdot f_H$ which is $0.8 \cdot 0.25 = 0.2$ (20%).

Vaisto pasiskirstymas



Pasiskirstymo tūris (V_d)

- Tai fiktyvus dydis (konstanta), kuris rodo vaisto koncentracijos plazmoje ryšį su bendru vaisto kiekiu organizme
- Jis rodo koks yra santykinis vaisto jungimosi su audiniais stiprumas lyginant su plazmos baltymais
- Naudojamas įsotinamajai dozei apskaičiuoti
- Pasiskirstymo greitis į ar iš veikimo vietos gali apspręsti vaisto poveikio pradžia

Vaisto jungimasis su plazmos baltymais

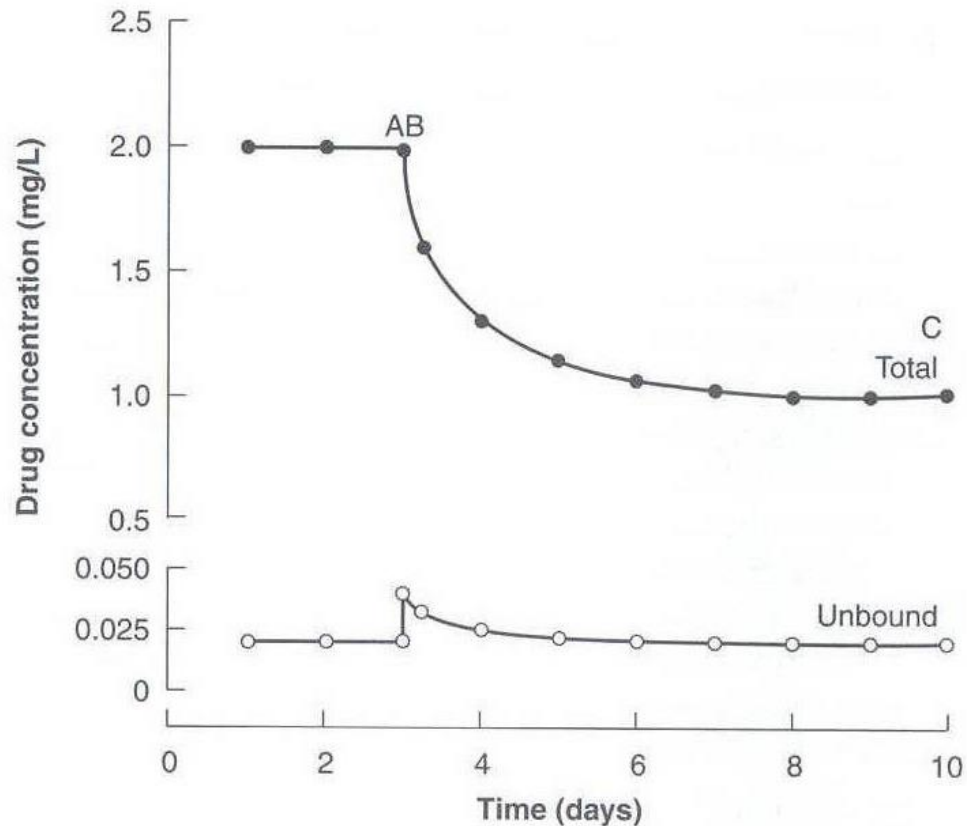
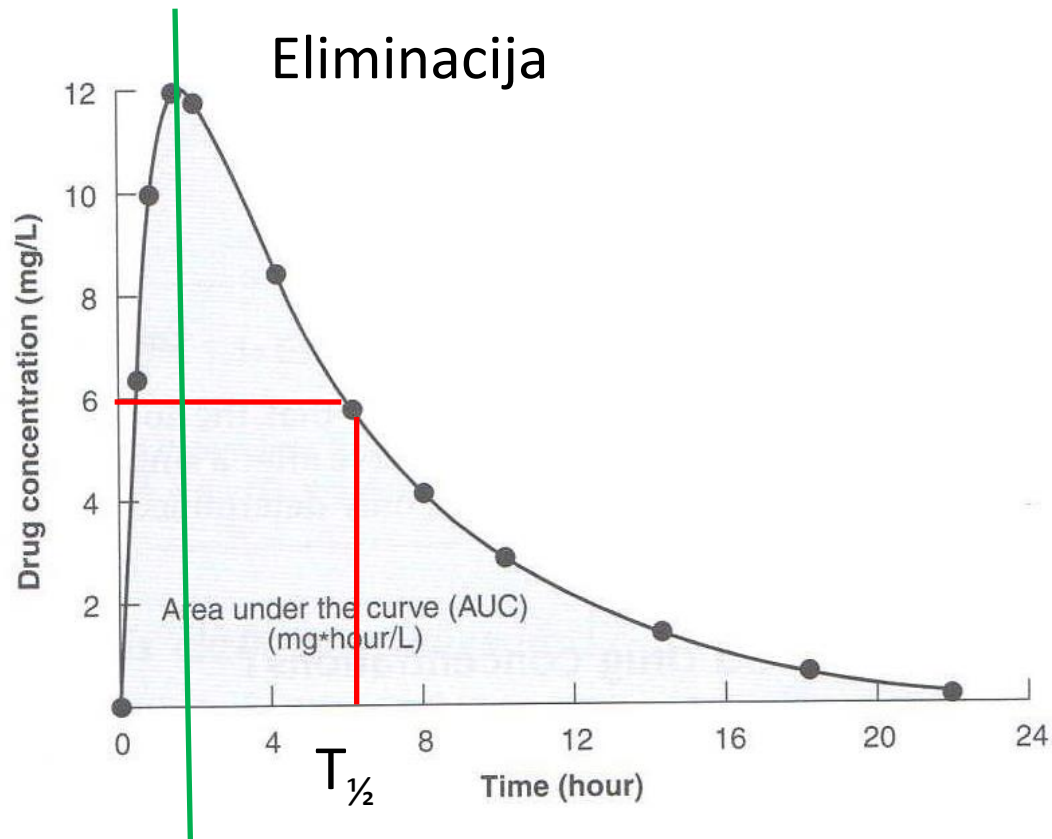


Figure 8.1: Sequence of events following displacement of a highly protein bound drug

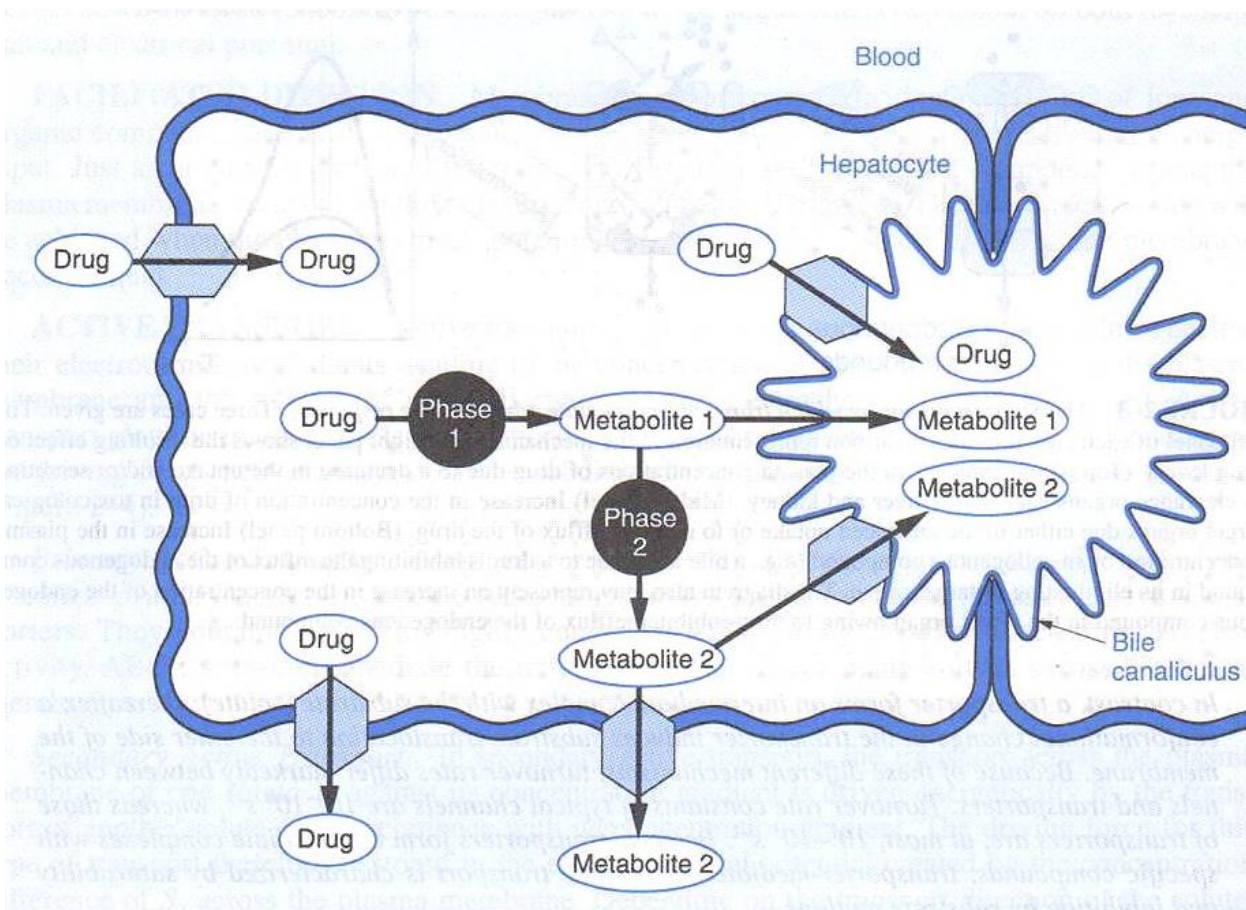
Koncentracijos kitimo kreivė



Vaistų metabolizmas

- I fazės reakcijos
 - Katabolinės
 - Oksidacija, redukcija, hidrolizė
 - Metabolitai gali būti chemiškai aktyvesni, toksiškesni
 - Susidarę metabolitai dažnai konjuguojami (II F)
 - II fazės reakcijos
 - Sintetinės (anabolinės)
 - Paprastai vaistas inaktyvinamas
-
- Abi reakcijos sumažina vaistų lipofiliškumą ir lengvina išskyrimą pro inkstus

Metabolizmas kepenyse



I fazės reakcijos

Cytochromas P450

- CYtochrome P450 – CYP450
- CYP1, CYP2, CYP3... – šeimos (mažiausiai 40% sutampa AR seka)
- CYP1A, CYP2A, CYP2B, CYP2C... – pošeimės (mažiausiai 55% sutampa AR seka)
- CYP2A2, CYP2D6, CYP3A4... m – atskiri fermentai
- Aprašytos 74 CYP genų šeimos

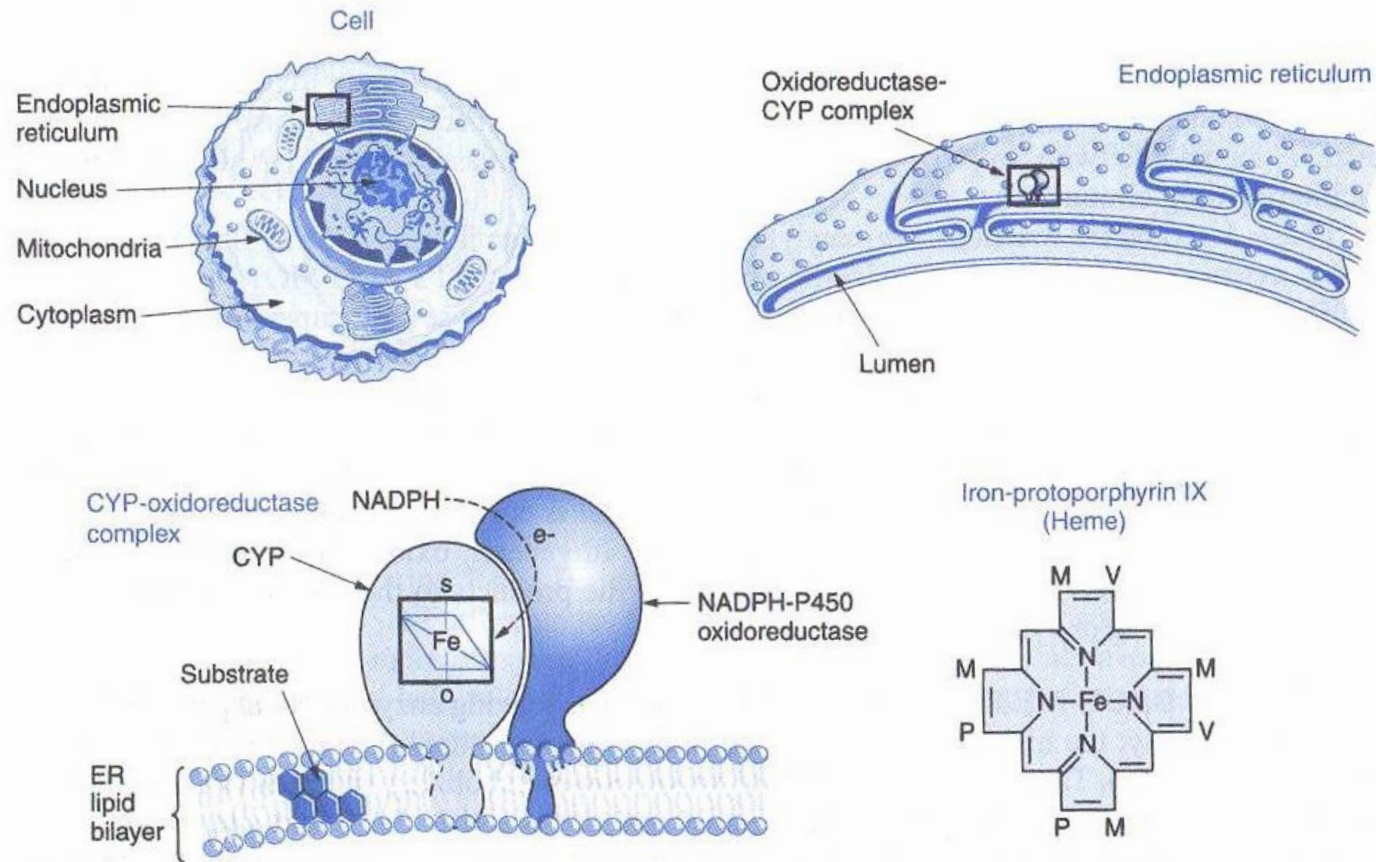


FIGURE 3-1 *Location of CYPs in the cell.* The figure shows increasingly microscopic levels of detail, sequentially expanding the areas within the black boxes. CYPs are embedded in the phospholipid bilayer of the endoplasmic reticulum (ER). Most of the enzyme is located on the cytoplasmic surface of the ER. A second enzyme, NADPH-cytochrome P450 oxidoreductase, transfers electrons to the CYP where it can, in the presence of O_2 , oxidize xenobiotic substrates, many of which are hydrophobic and dissolved in the ER. A single NADPH-CYP oxidoreductase species transfers electrons to all CYP isoforms in the ER. Each CYP contains a molecule of iron-protoporphyrin IX that functions to bind and activate O_2 . Substituents on the porphyrin ring are methyl (M), propionyl (P), and vinyl (V) groups.

Žmogaus CYP450 šeimos ir funkcijos

Šeima	Funkcija
CYP1	Vaistų ir steroidų (ypač estrogenų) metabolizmas
CYP2	Vaistų ir steroidų metabolizmas
CYP3	Vaistų ir steroidų (taip pat testosterono) metabolizmas
CYP4	Arachidono rūgšties ir riebalų rūgščių metabolizmas
CYP5	Tromboksano A ₂ sintazė
CYP7	Tulžies rūgščių biosintezė
CYP8	Įvairi
CYP11	Steroidų biosintezė
CYP17	Steroidų biosintezė , 17-alfa hidroksilazė
CYP19	Steroidų biosintezė
CYP20	Nežinoma funkcija
CYP21	Steroidų biosintezė
CYP24	Vitamino D degradacija
CYP26	Retinoinės rūgšties hidroksilazė
CYP27	Įvairi
CYP39	24-hidroksicholesterolio 7-alfa hidroksilazė
CYP46	Cholesterolio 24-hidroksilazė
CYP51	Cholesterolio biosintezė

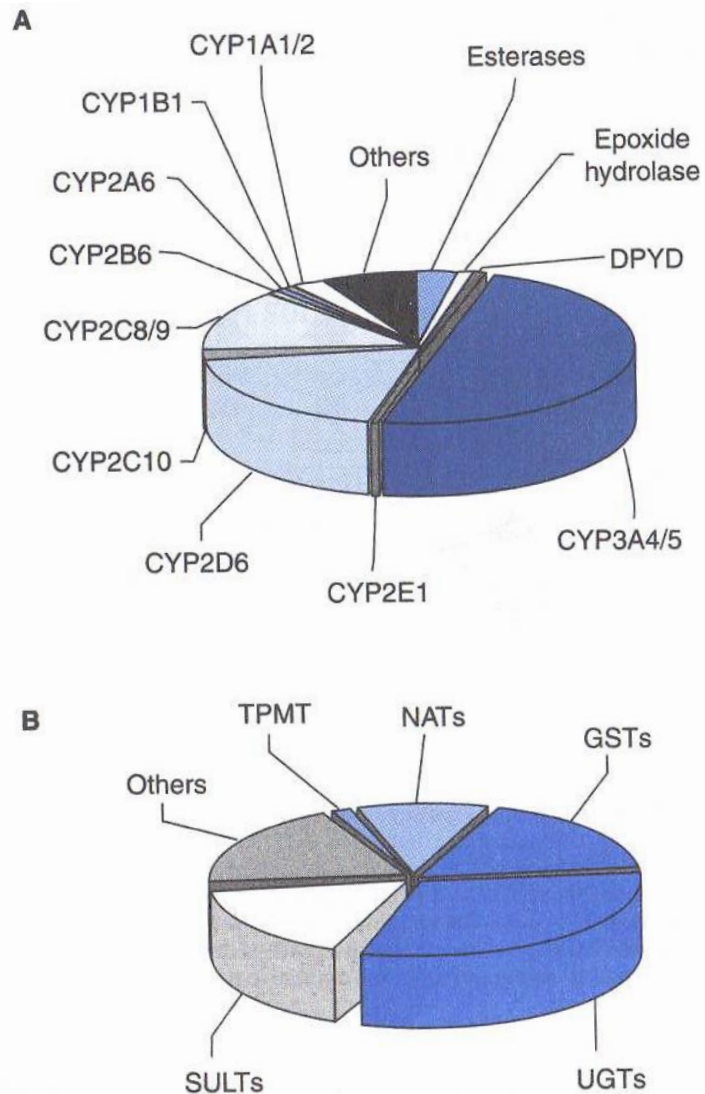


FIGURE 3-2 The fraction of clinically used drugs metabolized by the major phase 1 and phase 2 enzymes. The relative size of each pie section represents the estimated percentage of drugs metabolized by the major phase 1 (panel **A**) and phase 2 (panel **B**) enzymes. In some cases, more than a single enzyme is responsible for metabolism of a single drug. CYP, cytochrome P450; DPYD, dihydropyrimidine dehydrogenase; GST, glutathione-S-transferase; NAT, N-acetyltransferase; SULT, sulfotransferase; TPMT, thiopurine methyltransferase; UGT, UDP-glucuronosyltransferase.

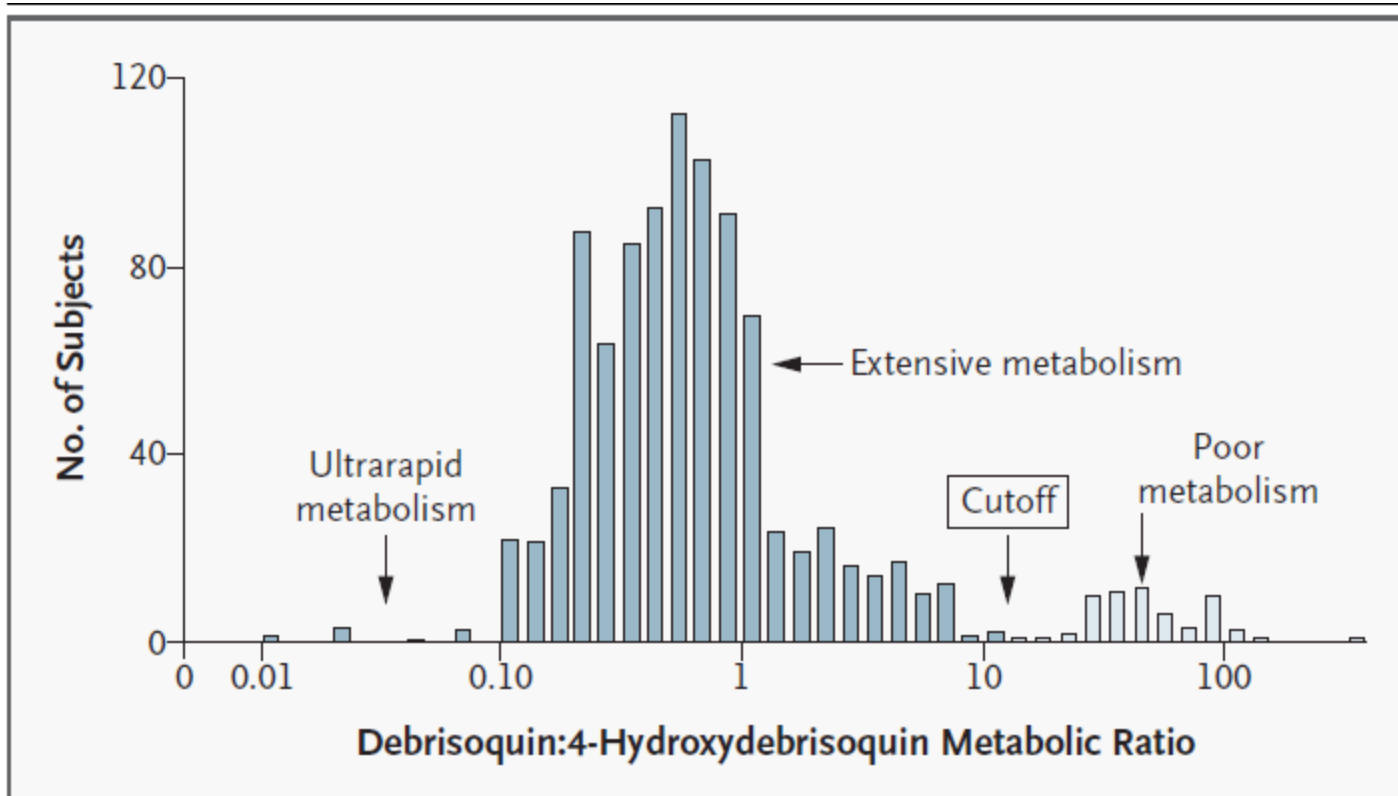


Figure 3. Pharmacogenetics of CYP2D6.

Urinary metabolic ratios of debrisoquin to its metabolite, 4-hydroxydebrisoquin, are shown for 1011 Swedish subjects. The Cutoff box indicates the cut-off point between subjects with poor metabolism as a result of decreased or absent CYP2D6 activity and subjects with extensive metabolism. Modified from Bertilsson et al.¹⁷ with the permission of the publisher.

II fazēs reakcijas

- Sintezēs (konjugācijas) reakcijas
- Konjugātai beveik visada neaktīvūs ir mažiau lipofiliški negu jų pirmtakai
- Prijungiamos grupės: gliukuronilo, sulfato, metilo, acetilo ir glicino

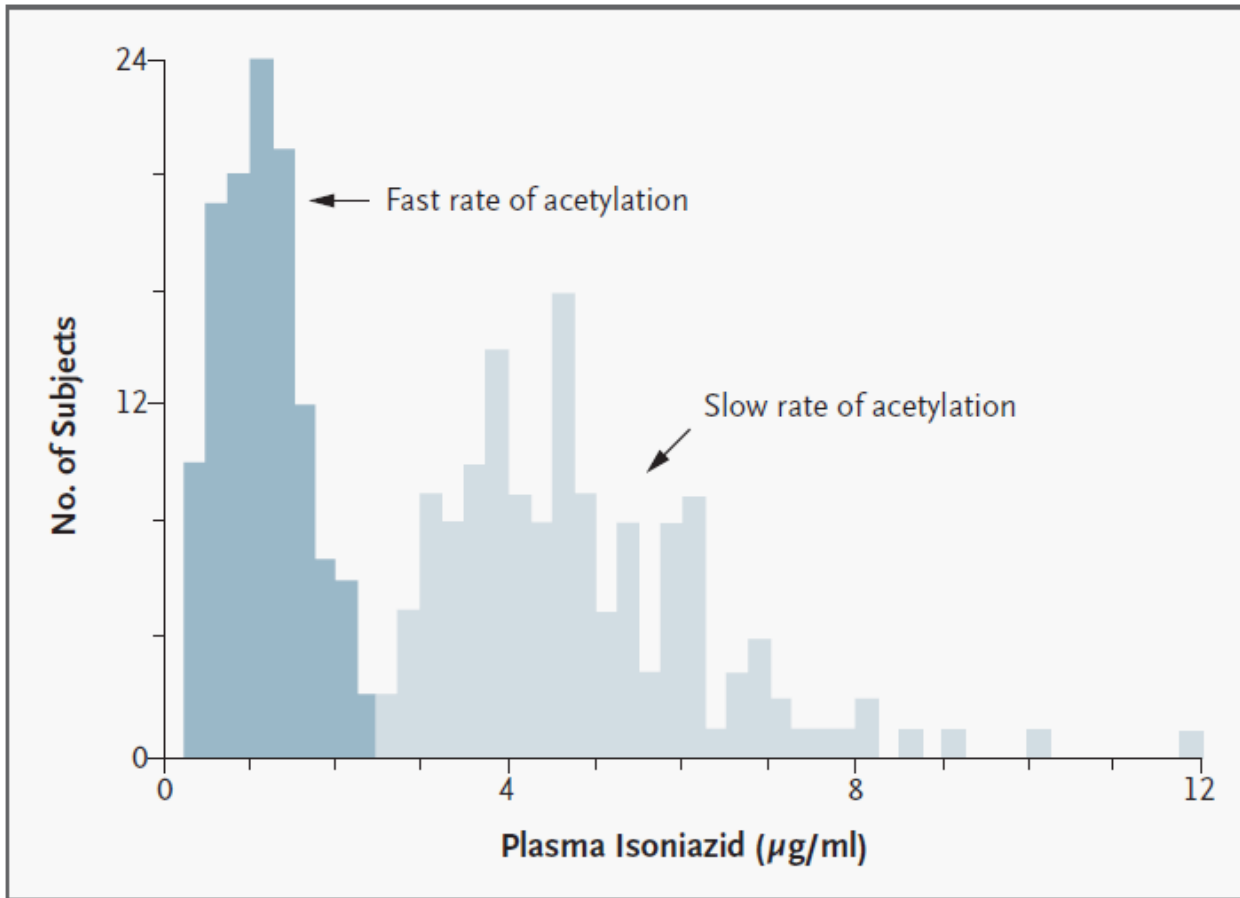


Figure 2. Pharmacogenetics of Acetylation.

Plasma isoniazid concentrations were measured in 267 subjects six hours after an oral dose. The bimodal distribution in the rate of acetylation is due to genetic polymorphisms within the *N*-acetyltransferase 2 gene. Modified from Price Evans et al.¹⁰ with the permission of the publisher.

Vaistų ekskrecija (išskyrimas)

- Inkstai
- Kepenys
 - Su tulžimi (P-glikoproteinas)
 - Enterohepatinė cirkuliacija (apie 20% vaisto)
 - Morfinas, Etinilestradiolis, Vekuronijus, Rifampicinas
- Plaučiai
- Oda

Klirensas (Cl)

- Klirensas apibūdina negrįžtamą vaisto eliminaciją iš sisteminės kraujotakos
 - Eliminacija čia - nepakitusio vaisto ekskrecija į šlapimą, žarnyno turinį, iškvėpiamą orą, prakaitą ir kt., bei vaisto metabolinį virsmą į įvairius cheminius junginius (daugiausiai kepenyse)
- Klirensas rodo, koks kraujo tūris (ml, l) yra apvalomas nuo vaisto per laiko vienetą (min, h)
 - Gali būti įvairių organų klirensas: inkstų, kepenų

Vaistų išskyrimas pro inkstus

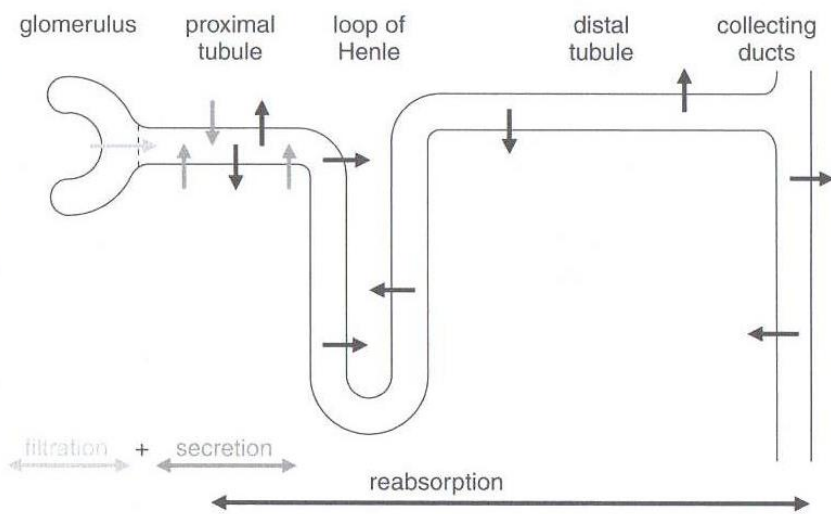


Figure 7.1: Renal drug elimination

Renal drug clearance is the net result of filtration clearance (at the glomerulus) plus clearance by active secretion (in the proximal tubule) minus reabsorption which occurs all along the renal tubule.

- **Filtracija**

- Molekulinė masė <20 000
- Albumino m.m. – 68 000

- **Sekrecija**

- Santykinai neselektyvi
- Rūgštinių vaistų pernešėjai
- Organinių bazių pernešėjai
- Labai efektyvus vaistų šalinimo būdas
- Gali šalinti ir su baltymu sujungtus vaistus
- Konkurencija dėl pernešėjų

- **Reabsorbicija**

- pH reikšmė

Inkstų klirensas

- Inkstų klirensas = filtracija+sekrecija – reabsorbpcija
- Visi mechanizmai sutrinka, kai yra inkstų nepakankamumas; vaistų klirensas sumažėja proporcingai kreatinino klirensui
- Poreikis koreguoti dozę, esant IFN, priklauso nuo išskiriamos nepakitusio vaisto frakcijos, terapinio indekso ir aktyvių ar toksinių metabolitų

Kepenų klirensas

- Sisteminis klirensas
- Presisteminis klirensas
- Vaistų ekstrakcija (metabolizmas) kepenyse priklauso nuo laisvo vaisto frakcijos, fermentų vidinio aktyvumo ir kraujotakos

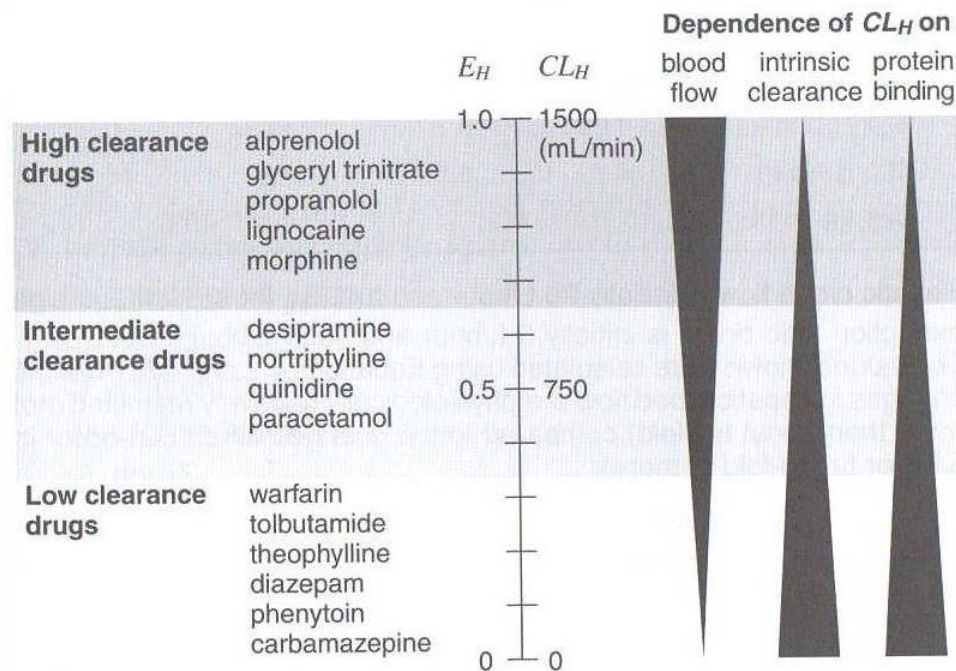


Figure 4.2: Determinants of hepatic extraction ratio and clearance

Hepatic extraction ratio and hepatic clearance of some important drugs. The major determinants of hepatic clearance and steady state plasma concentrations during maintenance dosing are illustrated.

Pusinės eliminacijos periodas

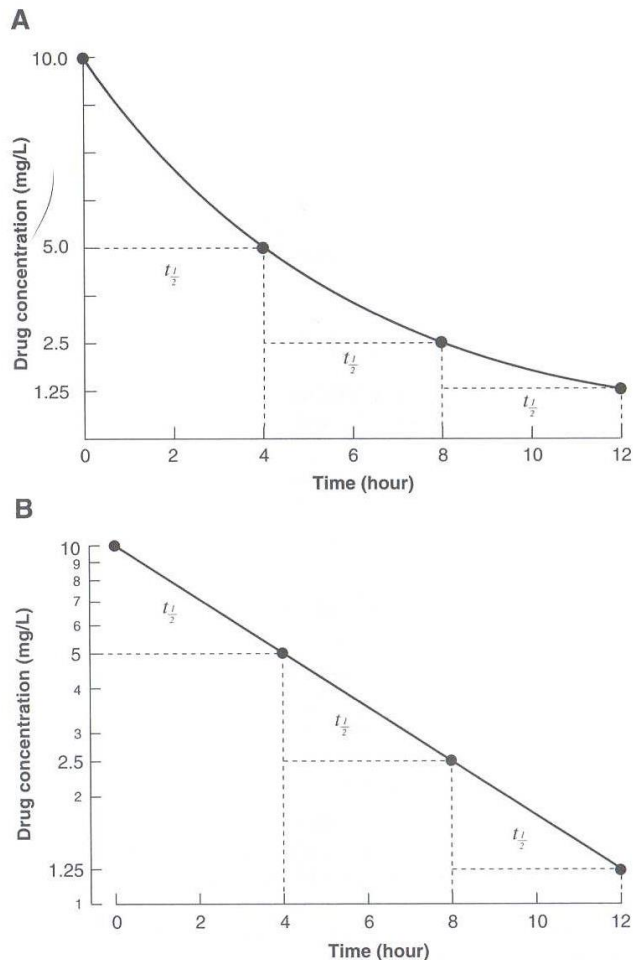
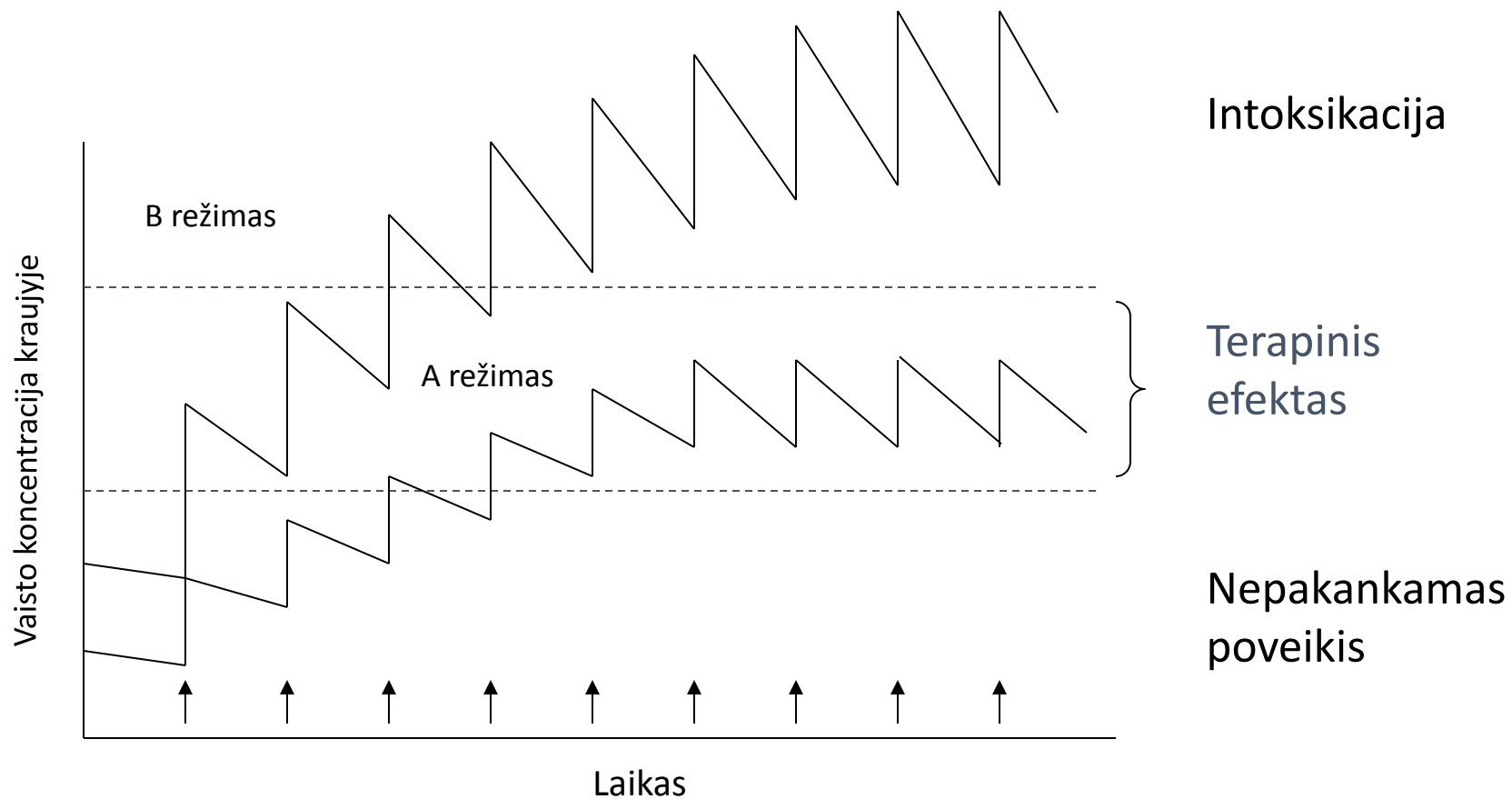


Figure 3.1: Time course of drug elimination

First order elimination of a drug with a half-life of 4 hours plotted on (A) a linear scale and (B) a semi-logarithmic scale. The plasma concentration falls by half each half-life.

- Vaistų eliminacija yra eksponentinis procesas
- Eliminacijos greičio konstanta rodo, kokia vaisto dalis organizme eliminuojama per laiko vienetą
- **Pusinės eliminacijos periodas – laikas, per kurį vaisto koncentracija kraujyje sumažėja per pusę**
- Pusinės eliminacijos periodą ir eliminacijos greičio konstantą apsprendžia klirensas ir pasiskirstymo tūris
- Pusinės eliminacijos periodas lemia
 - poveikio trukmę po vienkartinės dozės
 - laiką, kurio reikia pastoviai būsenai pasiekti skiriant tam tikrą dozę tam tikrais intervalais (3-5 pusperiodžiai)

Pastovi būsena (*steady state*)



Nelinijinė (nulinio laipsnio, įsotinamoji) kinetika

- Paprastai padvigubinus dozę, dvigubai padidėja vaisto koncentracija plazmoje, nes vaisto eliminacija yra proporcinga vaisto koncentracijai
- Nelinijinė kinetika - nėra linijinės priklausomybės tarp vaisto dozės ir koncentracijos plazmoje kitimo
- Vaistus metabolizuojančių fermentų ar aktyvių pernešėjų inkstuose įsotinimas vaisto koncentraciją plazmoje padidina daugiau negu tikėtina

Nelinijinė fenitoino kinetika

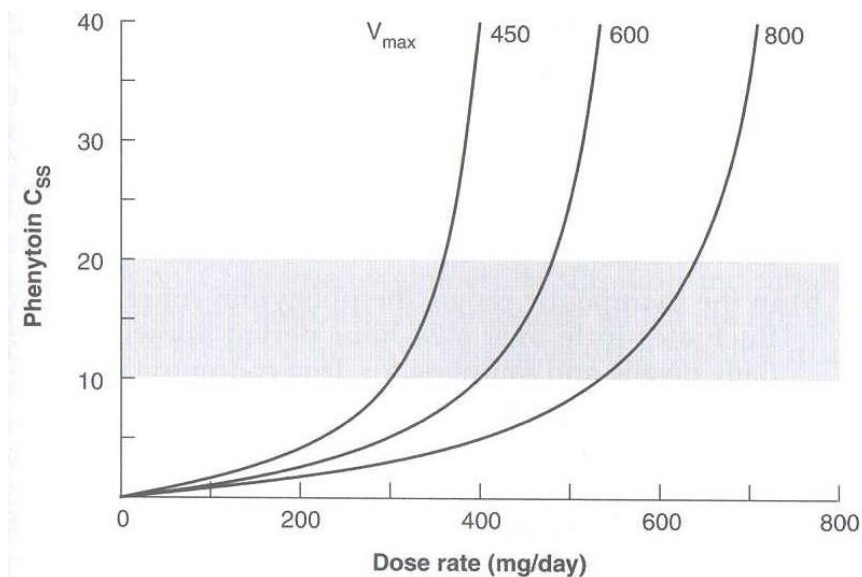
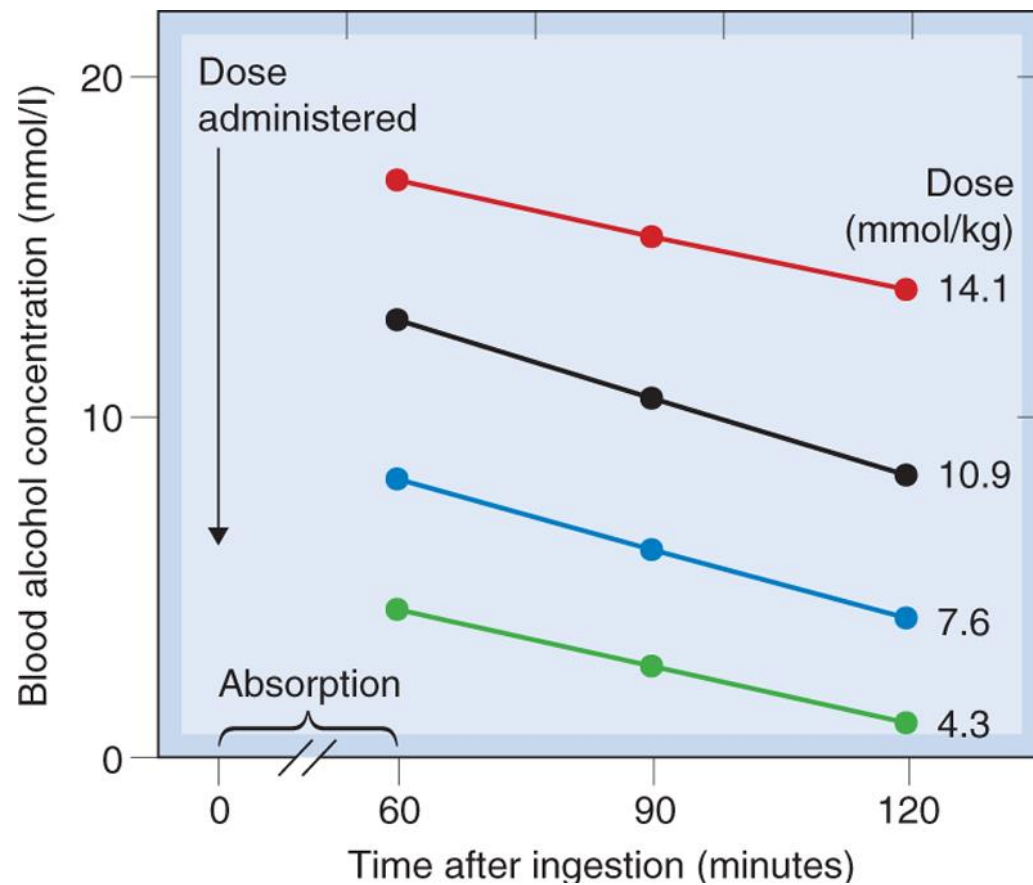


Figure 9.2: Saturation of drug metabolism

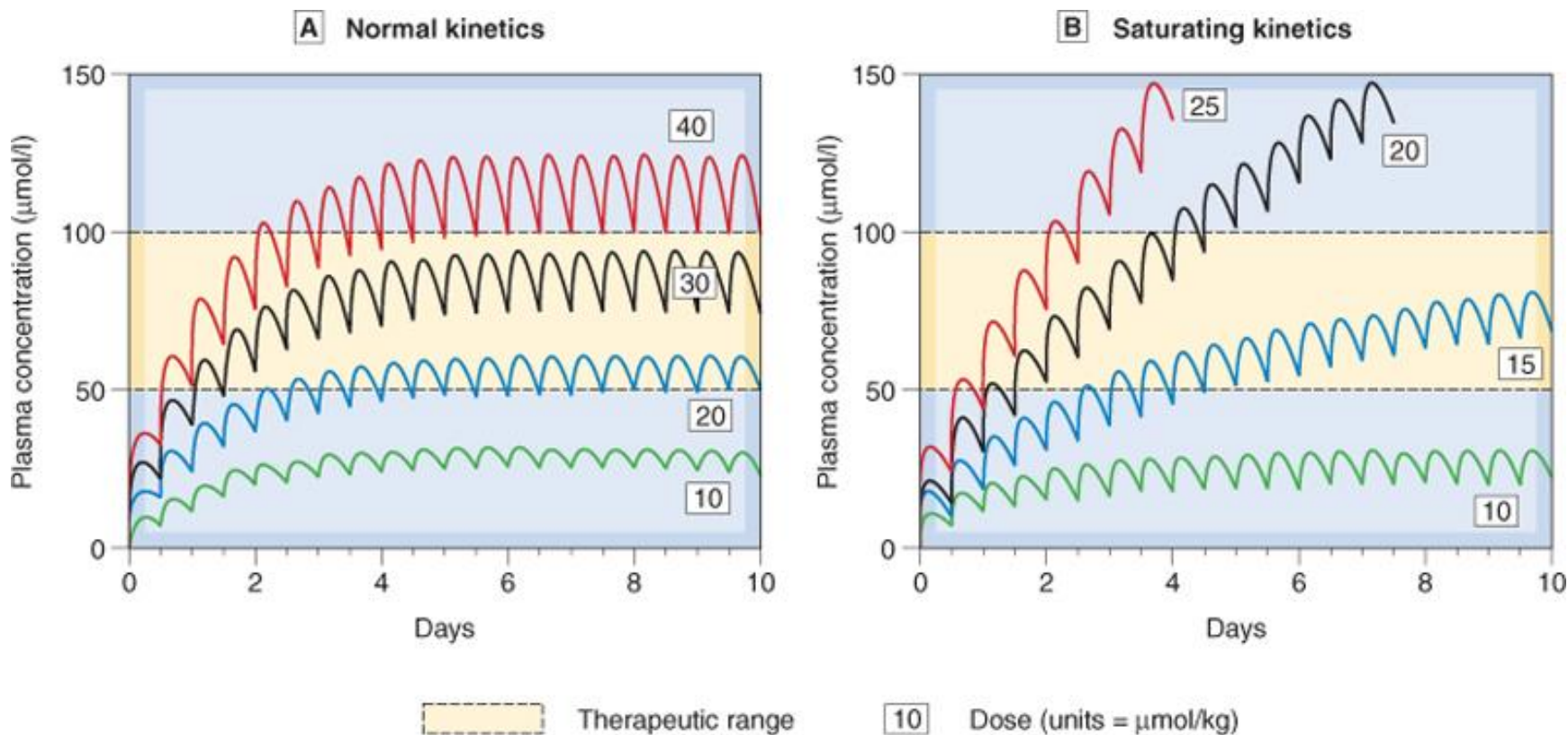
Increase in steady state phenytoin concentration with increasing dose rate. In the therapeutic range for phenytoin (10–20 mg/L), small increments in dose cause large increases in plasma phenytoin concentration. The values used for K_m (5 mg/L) and V_{max} (shown) are typical of those found in individuals with epilepsy. The therapeutic range for phenytoin is shown by the shaded area. The function used to generate the data is adapted from Equations 9.3 and 9.6:

$$C_{ss} = \frac{\text{dose rate} \cdot K_m}{V_{max} - \text{dose rate}}$$

Etanolio kinetika

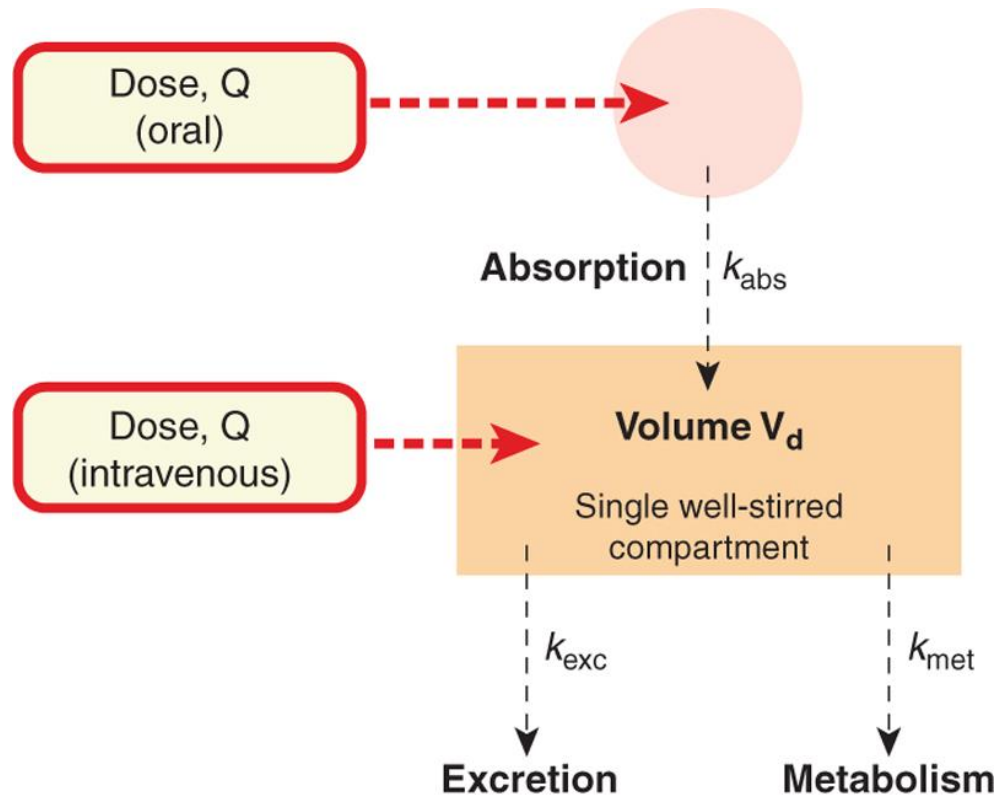


Normali ir įsotinamoji kinetika



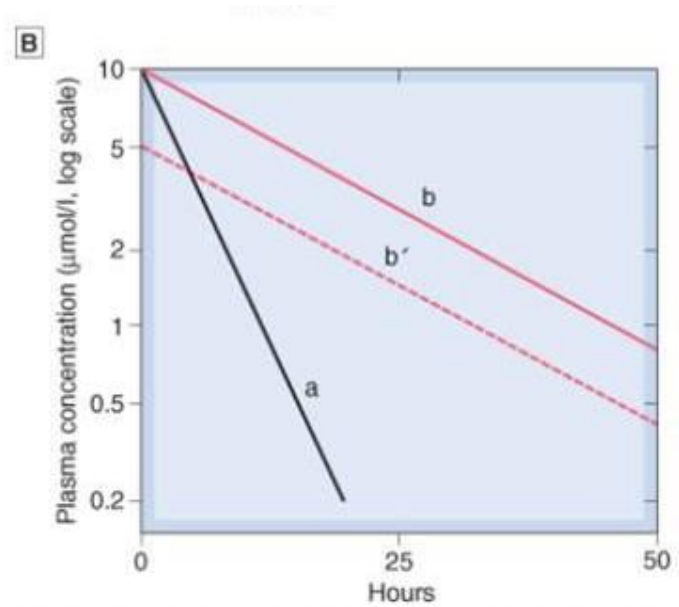
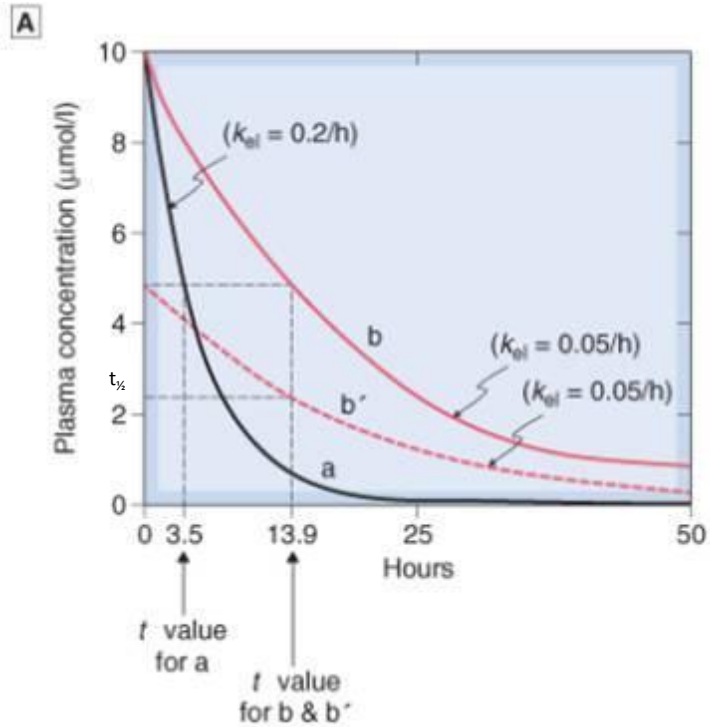
- Į veną pavartotos zoledrono rūgšties **eliminacija yra trifazė**: greitas dvifazis pasišalinimas iš sisteminės kraujotakos (pusinės eliminacijos periodai – $t^{1/2\alpha}$ – 0,24 val., $t^{1/2\beta}$ – 1,8 val.), paskui ilga eliminacijos fazė, kurios **galutinis pusinės eliminacijos periodas yra $t^{1/2\gamma}$ – 146 val.**

Vienkameris modelis



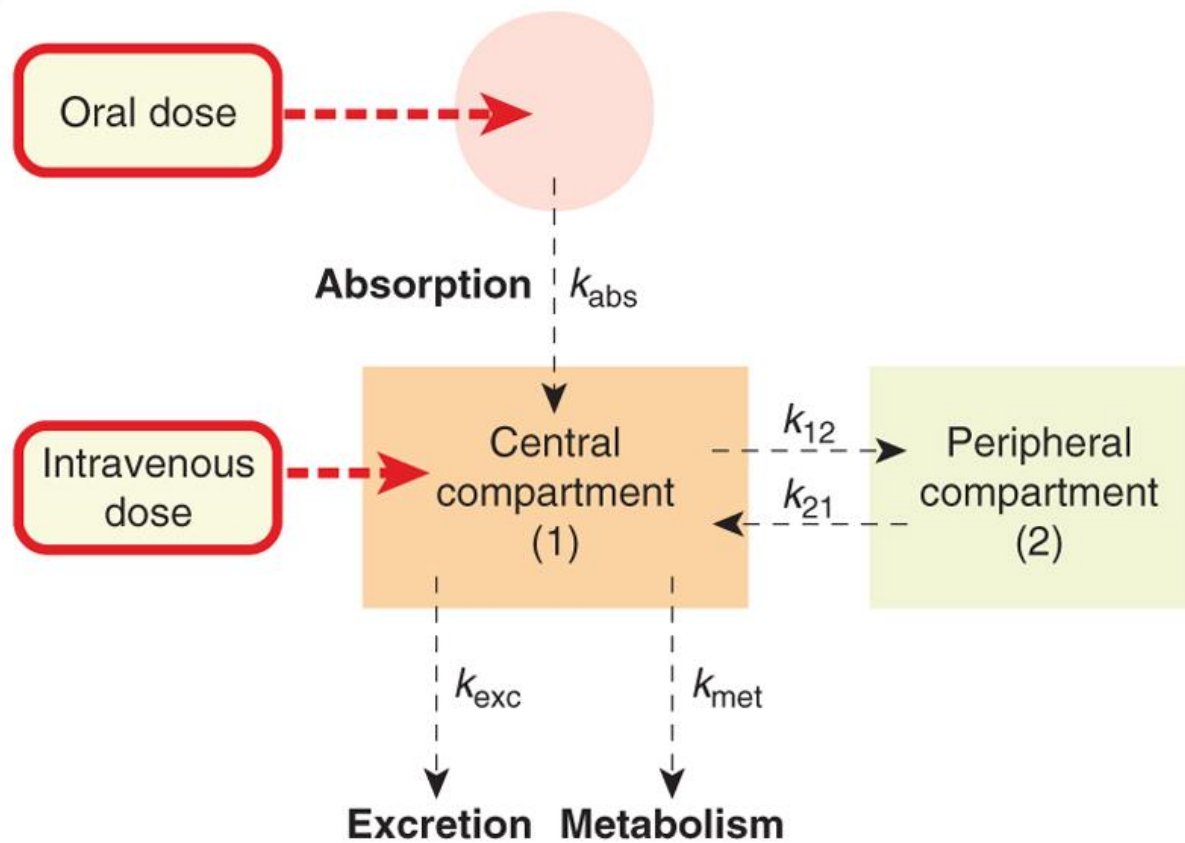
© Elsevier. Rang et al: Pharmacology 6e - www.studentconsult.com

Vienkameris modelis



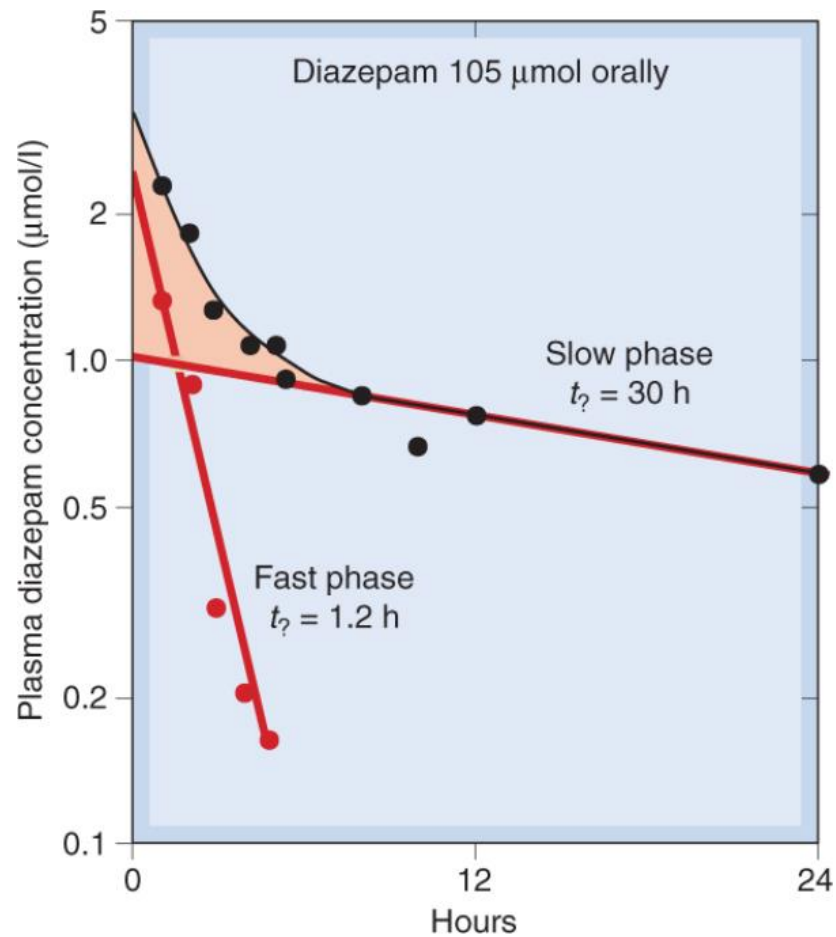
© Elsevier. Rang et al: Pharmacology 6e - www.studentconsult.com

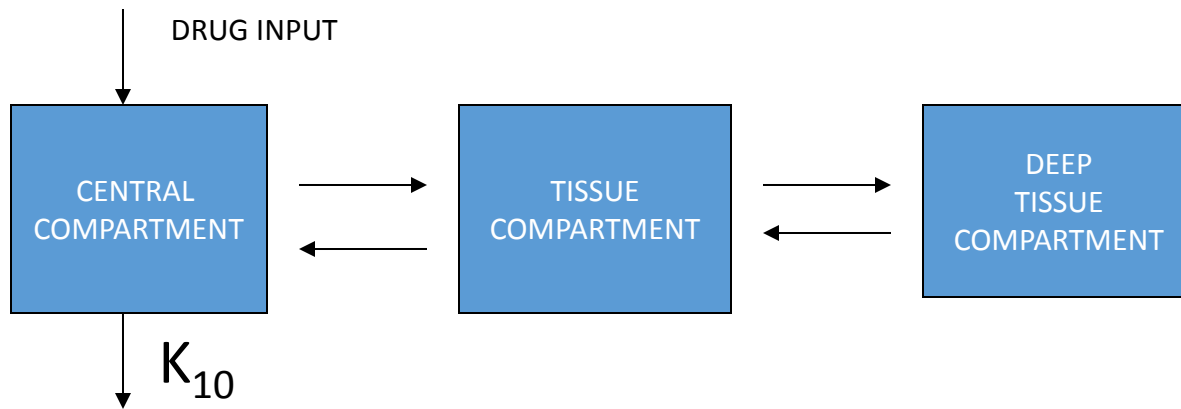
Dvikameris modelis



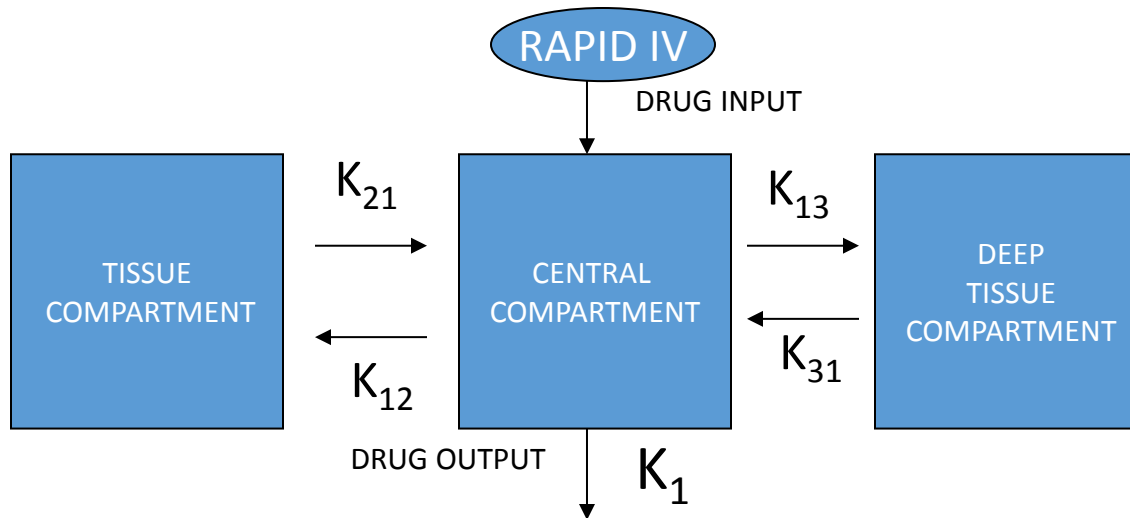
© Elsevier. Rang et al: Pharmacology 6e - www.studentconsult.com

Diazepam eliminācijas kinētika





THREE COMPARTMENT CATENARY MODEL



THREE COMPARTMENT MAMMILLARY MODEL

