

УДК 615  
ББК 52.81  
А92

Данное издание представляет собой перевод с английского книги  
**Principles Of Clinical Pharmacology, 2<sup>nd</sup> edition** авторов **Arthur J. Atkinson Jr., Darrel R. Abernethy, Charles E. Daniels, Robert L. Dedrick, Sanford P. Markey.**

Перевод данного издания был поддержан компанией Эли Лилли Восток С.А. Компания Эли Лилли Восток С.А. не принимала участия в редактировании или обработке содержимого книги — ни в оригинальном издании, опубликованном Elsevier Inc., ни в русском переводе.

#### Общая редакция

*Геннадий Тихонович Сухих* — академик РАМН, профессор, доктор медицинских наук, директор ФГБУ «Научный центр акушерства, гинекологии и перинатологии им. В. И. Кулакова» Минздравсоцразвития России.

#### Научное редактирование перевода

*Талибов Олег Букарович* — кандидат медицинских наук, доцент кафедры терапии, клинической фармакологии и скорой медицинской помощи МГМСУ

#### Перевод с английского выполнен

ООО ИЗДАТЕЛЬСКИЙ ДОМ «ПРАКТИЧЕСКАЯ МЕДИЦИНА»

А92      **Аткинсон, Артур Дж. Принципы клинической фармакологии** / Под ред. А. Дж. Аткинсона, Д. Е. Абернети, Ч. И. Дэниэлса, Р. Л. Дедрика, С. П. Марки: пер. с англ. под общ. ред. Г. Т. Сухих. — М.: Практическая медицина, 2013. — 556 е.: ил. Перевод изд. — Principles Of Clinical Pharmacology, 2<sup>nd</sup> edition / Arthur J. Atkinson Jr., Darrel R. Abernethy, Charles E. Daniels, Robert L. Dedrick, Sanford E Markey.

ISBN: 978-5-98811-235-8

Книга Principles of Clinical Pharmacology — одно из самых знаменитых и авторитетных учебных пособий по клинической фармакологии в США. В книге описаны основные принципы клинического использования и разработки лекарственных препаратов. Основой издания стал курс лекций, который читался в Клиническом центре Национального института здравоохранения в течение последних десяти лет и доказал свою эффективность в обучении молодых специалистов.

УДК 615

ББК 52.81

**Предупреждение.** Знания и практический опыт в области медицинской физиологии постоянно развиваются. Новые исследования и клинический опыт расширяют наши знания, поэтому может возникнуть необходимость в изменении методов диагностики, способов лечения и лекарственной терапии. В любом случае советуем читателям помимо этой книги обращаться к другим источникам информации. При назначении больным лекарственных средств необходимо ознакомиться с сопроводительной инструкцией, вложенной в упаковку, для уточнения рекомендованной дозы, способа и продолжительности применения, а также противопоказаний. Только профессионал, полагаясь на собственный опыт и знания о больном, отвечает за постановку диагноза, определение дозировки и наилучшей схемы лечения для каждого пациента. По закону ни издатель, ни автор не несут какой-либо ответственности за любой вред и/или ущерб, нанесенный людям или собственности в результате или в связи с любым использованием материала, содержащегося в этой книге.

**Все права защищены.** Не допускается воспроизведение или распространение в любой форме или любым способом (электронным или механическим, включая фотокопирование, видеозапись или любую систему хранения и поиска информации) без письменного разрешения издателя. Разрешение можно запросить непосредственно у Elsevier's Health Sciences Rights Department в Филадельфии, Пенсильвании, США: телефон: (+1) 215 239 3804, факс: (+1) 215 239 3805

SBN: 978-0-12-369417-1 (англ.)  
ISBN: 978-5-98811-235-8 (рус.)

© Elsevier Inc., 2006. Все права защищены.  
© ООО «Рид Элсивер», практическая медицина  
перевод на русский язык, оформление, 2013.

# Оглавление

Предисловие к первому изданию	XVI
Предисловие ко второму изданию	XVI
Авторы	XVII
Список сокращений и условных обозначений	XIX

## ГЛАВА

### 1

#### Введение в клиническую фармакологию

ARTHUR J. ATKINSON, JR.

ВВЕДЕНИЕ	1
Оптимизация применения существующих лекарств	2
Изучение и разработка лекарственных средств	3
ФАРМАКОКИНЕТИКА	5
Понятие клиренса	5
Клиническая оценка почечной функции	5
Дозозависимая токсичность часто возникает в условиях, когда ухудшение функции почек не распознано	6
ЛИТЕРАТУРА	6
Дополнительные источники информации	7

## ЧАСТЬ

### 1

#### Фармакокинетика

## ГЛАВА

### 2

#### Клиническая фармакокинетика

ARTHUR J. ATKINSON, JR.

СТРАТЕГИЯ ЦЕЛЕВОЙ КОНЦЕНТРАЦИИ И	
Пример: мониторинг концентрации дигоксина в сыворотке крови	11
Общие показания для мониторинга концентрации лекарственных средств	13

#### ПОНЯТИЯ, ЛЕЖАЩИЕ В ОСНОВЕ КЛИНИЧЕСКОЙ ФАРМАКОКИНЕТИКИ

Начало лекарственной терапии (понятие кажущегося объема распределения)	14
Продолжение лекарственной терапии (понятие о периоде полувыведения и клиренсе)	15
Препараты, не элиминируемые согласно кинетике первого порядка	17

#### МАТЕМАТИЧЕСКИЕ ОСНОВЫ КЛИНИЧЕСКОЙ ФАРМАКОКИНЕТИКИ

Кинетика выведения первого порядка	18
Понятие периода полувыведения	19
Отношение к клиренсу	20
Фактор кумуляции	20
Принцип плато	20
Применение преобразования лапласа в фармакокинетике	21

ЛИТЕРАТУРА	22
УЧЕБНЫЕ ЗАДАЧИ	23

## ГЛАВА

### 3

#### Компартментный анализ распределения лекарственных препаратов

ARTHUR J. ATKINSON, JR.

#### ФИЗИОЛОГИЧЕСКОЕ ЗНАЧЕНИЕ ОБЪЕМА РАСПРЕДЕЛЕНИЯ ПРЕПАРАТА

ФИЗИОЛОГИЧЕСКИЕ ОСНОВЫ МНОГОКОМПАРТМЕНТНЫХ МОДЕЛЕЙ РАСПРЕДЕЛЕНИЯ ПРЕПАРАТОВ	27
Основы многокомпартментной структуры	27
Механизм транскапиллярного обмена	28
КЛИНИЧЕСКИЕ ЭФФЕКТЫ РАЗЛИЧНЫХ ВАРИАНТОВ РАСПРЕДЕЛЕНИЯ ПРЕПАРАТОВ	30
АНАЛИЗ ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНЫХ ДАННЫХ	32
Выведение уравнений для двухкомпартментной модели	32
Расчет констант скорости и объемов компартментов из полученных данных	34

Различные методы расчета кажущегося объема  
распределения 35

ЛИТЕРАТУРА 35

УЧЕБНЫЕ ЗАДАЧИ 36

## ГЛАВА

### 4

#### Всасывание лекарственного препарата и биодоступность

ARTHUR J. ATKINSON, JR.

ВСАСЫВАНИЕ ЛЕКАРСТВЕННОГО ПРЕПАРАТА 37

БИОДОСТУПНОСТЬ 40

Абсолютная биодоступность 41

Относительная биодоступность 42

Прогнозирование биодоступности *in vitro* 43

КИНЕТИКА ВСАСЫВАНИЯ ЛЕКАРСТВЕННОГО

ПРЕПАРАТА ПОСЛЕ ПЕРОРАЛЬНОГО ПРИЕМА 45

Время достижения максимального уровня 47

Значение максимального уровня 47

Использование свертки и обратной свертки  
для оценки корреляций *in vitro-in vivo* 47

ЛИТЕРАТУРА 48

УЧЕБНЫЕ ЗАДАЧИ 49

## ГЛАВА

### 5

#### Влияние заболеваний почек на фармакокинетику

ARTHUR J. ATKINSON, JR., MARCUS M. REIDENBERG

ВЛИЯНИЕ ЗАБОЛЕВАНИЙ ПОЧЕК НА ЭЛИМИНАЦИЮ  
ЛЕКАРСТВЕННЫХ СРЕДСТВ 51

Механизмы действия почек на лекарственные  
средства 52

Влияние ухудшения функций почек  
на непочечный метаболизм 54

ВЛИЯНИЕ ЗАБОЛЕВАНИЙ ПОЧЕК НА РАСПРЕДЕЛЕНИЕ  
ЛЕКАРСТВЕННЫХ СРЕДСТВ 54

Связывание кислых препаратов с белками плазмы 54

Связывание щелочных и нейтральных препаратов  
с белками 55

Связывание препаратов с тканями 55

ВЛИЯНИЕ ЗАБОЛЕВАНИЙ ПОЧЕК НА ВСАСЫВАНИЕ  
ЛЕКАРСТВЕННЫХ СРЕДСТВ 56

ЛИТЕРАТУРА 56

УЧЕБНАЯ ЗАДАЧА 57

## ГЛАВА

### 6

#### Фармакокинетика у пациентов, находящихся на заместительной почечной терапии

ARTHUR J. ATKINSON, JR., GREGORY M. SUSLA

КИНЕТИКА ПРОГРАММНОГО ГЕМОДИАЛИЗА 58

Перемещение растворенного вещества  
через диализные мембраны 58

Расчет диализного клиренса 60

Индивидуальные особенности пациентов,  
оказывающие влияние на гемодиализ  
лекарственных веществ 61

КИНЕТИКА ПОСТОЯННОЙ ЗАМЕСТИТЕЛЬНОЙ  
ПОЧЕЧНОЙ ТЕРАПИИ 64

Клиренс при постоянной гемофильтрации 64

Клиренс при постоянном гемодиализе 65

Экстракорпоральный клиренс при непрерывной  
заместительной почечной терапии 65

ПРИМЕНЕНИЕ В КЛИНИКЕ 66

Рекомендации по подбору доз препаратов  
для пациентов, нуждающихся в заместительной  
почечной терапии 66

Экстракорпоральная терапия у пациентов  
с интоксикацией лекарственными  
средствами 68

ЛИТЕРАТУРА 70

## ГЛАВА

### 7

#### Влияние заболеваний печени на фармакокинетику

GREGORY M. SUSLA, ARTHUR J. ATKINSON, JR.

ВЫВЕДЕНИЕ ЛЕКАРСТВЕННЫХ СРЕДСТВ  
ЧЕРЕЗ ПЕЧЕНЬ 72

Ограниченно метаболизируемые  
лекарственные препараты ( $ER < 0,3$ ) 73

Препараты с промежуточным коэффициентом  
экстракции ( $0,3 < ER < 0,7$ ) 74

Неограниченно метаболизируемые лекарственные  
препараты ( $ER > 0,70$ ) 74

Выведение лекарственных препаратов с желчью 75

**ВЛИЯНИЕ ЗАБОЛЕВАНИЙ ПЕЧЕНИ****НА ФАРМАКОКИНЕТИКУ 76**

Острый гепатит 76

Хронический гепатит и цирроз 77

Фармакокинетические последствия  
цирроза печени 78**НАЗНАЧЕНИЕ ЛЕКАРСТВЕННЫХ СРЕДСТВ****ПАЦИЕНТАМ С ЗАБОЛЕВАНИЕМ ПЕЧЕНИ 80**Влияние заболевания печени на печеночную  
элиминацию лекарственных средств 80Влияние заболевания печени на почечную  
элиминацию лекарственных средств 82Влияние заболевания печени  
на результат лечения 83Коррекция медикаментозной терапии  
у пациентов с заболеванием печени 83**ЛИТЕРАТУРА 84****ГЛАВА****8****Сравнение компартментных  
и некомпартментных методов  
фармакокинетического анализа**

DAVID M. FOSTER

**ВВЕДЕНИЕ 87****КИНЕТИКА, ФАРМАКОКИНЕТИКА****И ФАРМАКОКИНЕТИЧЕСКИЕ ПАРАМЕТРЫ 88**

Кинетика и связь с математикой 88

Фармакокинетические параметры 89

**НЕКОМПАРТМЕНТНЫЙ АНАЛИЗ 91**

Некомпартментные модели 91

Кинетические параметры  
некомпартментной модели 91Оценка кинетических параметров  
некомпартментной модели 93**КОМПАРТМЕНТНЫЙ АНАЛИЗ 95**

Определения и допущения 95

Линейные компартментные модели  
с постоянными коэффициентами 97Параметры, получаемые из компартментных  
моделей 97**СРАВНЕНИЕ НЕКОМПАРТМЕНТНЫХ  
И КОМПАРТМЕНТНЫХ МОДЕЛЕЙ 101**Модели данных в сравнении с моделями  
системы 101

Эквивалентные ограничения входов и выходов 102

Получение фармакокинетических параметров  
с использованием компартментных моделей 103**ЗАКЛЮЧЕНИЕ 103****ЛИТЕРАТУРА 103****ГЛАВА****9****Распределенные модели в фармакокинетике**

PAUL F. MORRISON

**ВВЕДЕНИЕ 105****ОСНОВНЫЕ ПОНЯТИЯ 105****ПЕРВЫЙ ВАРИАНТ ВВЕДЕНИЯ ЛЕКАРСТВ:****ПОСТУПЛЕНИЕ ЧЕРЕЗ ПЛОСКОСТНУЮ ГРАНИЦУ  
МЕЖДУ ТКАНЯМИ 106**

Общие принципы 106

Различия между проникновением небольших  
молекул и макромолекул через плоскостную  
границу между тканями 114**ВТОРОЙ ВАРИАНТ ВВЕДЕНИЯ ЛЕКАРСТВ:****ПОСТУПЛЕНИЕ ЧЕРЕЗ ТОЧЕЧНЫЙ ИСТОЧНИК –  
ПРЯМАЯ ИНТЕРСТИЦИАЛЬНАЯ ИНФУЗИЯ 115**

Общие принципы 115

Микроинфузия с низкой объемной  
скоростью 116

Микроинфузия с высокой объемной скоростью 117

**ЗАКЛЮЧЕНИЕ 125****ЛИТЕРАТУРА 126****ГЛАВА****10****Популяционная фармакокинетика**

RAYMOND MILLER

**ВВЕДЕНИЕ 128****АНАЛИЗ ФАРМАКОКИНЕТИЧЕСКИХ ДАННЫХ 128**

Структура фармакокинетических моделей 128

Аппроксимация индивидуальных данных 129

**ПОПУЛЯЦИОННАЯ ФАРМАКОКИНЕТИКА 130**

Методы популяционного анализа 130

**ПРИМЕНЕНИЕ МОДЕЛЕЙ 134**

Смешанные модели 134

Модели «воздействие-ответ» 136

**ЗАКЛЮЧЕНИЕ 138****ЛИТЕРАТУРА 138**

Рекомендуемая литература 138

## ЧАСТЬ

## 11

**Метаболизм и транспорт лекарственных средств**

## ГЛАВА

## 11

**Пути метаболизма лекарственных средств**

SANFORD P. MARKEY

**ВВЕДЕНИЕ 141****БИОТРАНСФОРМАЦИИ I ФАЗЫ 144**Моноксигеназы печеночного микросомального  
цитохрома P-450 144Биохимические трансформации, опосредованные  
цитохромами 147Биотрансформации, протекающие без участия  
цитохромов 151**БИОТРАНСФОРМАЦИИ II ФАЗЫ (РЕАКЦИИ  
КОНЬЮГАЦИИ) 154**

Глюкуронирование 154

Сульфатирование 156

Ацетилирование 156

**ДОПОЛНИТЕЛЬНОЕ ВЛИЯНИЕ НА МЕТАБОЛИЗМ  
ЛЕКАРСТВЕННЫХ СРЕДСТВ 158**

Индукция и ингибирование ферментов 158

Биологический вид 158

Пол 159

Возраст 159

**ЛИТЕРАТУРА 159**

## ГЛАВА

## 12

**Методы анализа лекарственных средств  
и их метаболитов**

SANFORD P. MARKEY

**ВВЕДЕНИЕ 162****ВЫБОР АНАЛИТИЧЕСКОЙ МЕТОДИКИ 163****ХРОМАТОГРАФИЧЕСКОЕ РАЗДЕЛЕНИЕ<sup>1</sup> 164****АБСОРБЦИОННАЯ И ЭМИССИОННАЯ  
СПЕКТРОСКОПИИ 164****ИММУНОАФФИННЫЕ МЕТОДЫ АНАЛИЗА 166****МАСС-СПЕКТРОМЕТРИЯ 167****ПРИМЕРЫ СОВРЕМЕННЫХ МЕТОДОВ АНАЛИЗА 170**Анализ новых химических веществ с помощью  
ВЭЖХ/УФ и ВЭЖХ/МС – нуклеозидные  
лекарственные препараты 170Количественный анализ активности цитохрома  
P450 с помощью ВЭЖХ/МС/МС 173ВЭЖХ/УФ и иммуноанализ циклоспорина:  
мониторинг концентрации лекарственного  
препарата 175Заклучение по анализу F-ddA, CYP2B6  
циклоспорина 177**ЛИТЕРАТУРА 177**

## ГЛАВА

## 13

**Клиническая фармакогенетика**

DAVID A. FLOCKHART, LEIF BERTILSSON

**ВВЕДЕНИЕ 179****ИЕРАРХИЯ ИНФОРМАЦИИ В ФАРМАКОГЕНЕТИКЕ 180****ВЫЯВЛЕНИЕ И ОТБОР ВЫБРОСОВ В ПОПУЛЯЦИИ 181****ПРИМЕРЫ ВАЖНЫХ ВАРИАНТОВ ГЕНЕТИЧЕСКОГО  
ПОЛИМОРФИЗМА 183**

Всасывание лекарственных средств 183

Распределение лекарственных препаратов 183

Выведение лекарственных препаратов 183

Мутации, оказывающие влияние на рецепторы  
лекарственных средств 190Комбинированные варианты метаболизма  
лекарственных средств и генов рецепторов:  
значение анализа метаболических путей  
лекарственных средств 191**ЗАКЛЮЧЕНИЕ: НАПРАВЛЕНИЕ БУДУЩИХ  
ИССЛЕДОВАНИЙ 192****ЛИТЕРАТУРА 192**

## ГЛАВА

## 14

**Равновесный и концентрирующий  
механизмы транспорта**

PETER C. PREUSCH

**ВВЕДЕНИЕ 196****МЕХАНИЗМЫ ТРАНСПОРТА ЧЕРЕЗ БИОЛОГИЧЕСКИЕ  
МЕМБРАНЫ 196**

Термодинамические принципы мембранного транспорта	197
Пассивная диффузия	199
Транспорт с помощью молекул-переносчиков: облегченная диффузия и активный транспорт	201
Механизмы захвата, зависимые от переноса через мембрану	202
Параклеточный транспорт и вещества, улучшающие проницаемость	204
<b>ОПИСАНИЕ ОТДЕЛЬНЫХ МЕМБРАННЫХ БЕЛКОВ-ПЕРЕНОСЧИКОВ</b>	<b>204</b>
Суперсемейство АТФ-связывающих кассетных транспортных белков	204
Суперсемейство MF	207
<b>РОЛЬ БЕЛКОВ-ПЕРЕНОСЧИКОВ В ФАРМАКОКИНЕТИКЕ И ДЕЙСТВИИ ЛЕКАРСТВЕННЫХ ПРЕПАРАТОВ</b>	<b>210</b>
Белки-переносчики и всасывание лекарственных препаратов	210
Белки-переносчики и распределение лекарственных препаратов	212
Белки-переносчики и выведение лекарственных препаратов	213
Белки-переносчики и взаимодействие лекарственных препаратов	214
Ингибирование Р-гликопротеина как дополнение в лечении устойчивых к химиотерапии злокачественных опухолей	215
Белки-переносчики и устойчивость к антимикробным препаратам	216
<b>ФАРМАКОГЕНЕТИКА И ФАРМАКОГЕНОМИКА БЕЛКОВ-ПЕРЕНОСЧИКОВ</b>	<b>216</b>
Фармакогеномика транспорта лекарственных препаратов	216
Фармакогенетика транспорта лекарственных препаратов	218
<b>Перспективные направления исследований</b>	<b>221</b>
Структурная биология мембранных транспортных белков	221
Прогнозирование всасывания, распределения, метаболизма и элиминации лекарственного препарата <i>in silico</i>	221
<b>ЛИТЕРАТУРА</b>	<b>222</b>
Дополнительные источники информации	227

## ГЛАВА

**15****Лекарственные взаимодействия**

SARAH ROBERTSON, SCOTT PENZAK

<b>ВВЕДЕНИЕ</b>	<b>228</b>
-----------------	------------

Эпидемиология	228
---------------	-----

Классификации	229
---------------	-----

**МЕХАНИЗМЫ ЛЕКАРСТВЕННЫХ****ВЗАИМОДЕЙСТВИЙ** 229

Взаимодействия, влияющие на всасывание лекарственных препаратов	229
---	-----

Взаимодействия, влияющие на распределение лекарственных препаратов	230
--	-----

Взаимодействия, влияющие на метаболизм лекарственных препаратов	231
---	-----

Взаимодействия, влияющие на белки, транспортирующие лекарственные средства	235
--	-----

Взаимодействия, влияющие на почечную экскрецию	240
--	-----

**ПРОГНОЗИРОВАНИЕ И КЛИНИЧЕСКАЯ ТАКТИКА ПРИ ЛЕКАРСТВЕННЫХ ВЗАИМОДЕЙСТВИЯХ** 240

Методы лабораторного скрининга	240
--------------------------------	-----

Генетические вариации	241
-----------------------	-----

Клиническая тактика при лекарственных взаимодействиях	241
---	-----

**ЛИТЕРАТУРА** 242

## ГЛАВА

**16****Биохимические механизмы лекарственной токсичности**

ARTHUR J. ATKINSON, JR., SANFORD P. MARKEY

**ВВЕДЕНИЕ** 245

Лекарственная метгемоглобинемия	245
---------------------------------	-----

**РОЛЬ КОВАЛЕНТНОГО СВЯЗЫВАНИЯ в ТОКСИЧНОСТИ ЛЕКАРСТВЕННЫХ ПРЕПАРАТОВ** 248**ЛЕКАРСТВЕННАЯ ГЕПАТОТОКСИЧНОСТЬ** 249

Гепатотоксичность, обусловленная ковалентным связыванием активных метаболитов	249
---	-----

Иммуноопосредованная гепатотоксичность	252
--	-----

**ДРУГИЕ МЕХАНИЗМЫ ТОКСИЧЕСКОГО ДЕЙСТВИЯ ЛЕКАРСТВЕННЫХ ПРЕПАРАТОВ** 255

Системные реакции, вызванные аллергией на лекарственный препарат	256
--	-----

Канцерогенное действие лекарственных препаратов	259
---	-----

Тератогенное действие лекарственных препаратов	263
--	-----

**ЛИТЕРАТУРА** 264

## ЧАСТЬ

## III

## Оценка эффектов лекарственных средств

## ГЛАВА

## 17

Физиологические и лабораторные маркеры  
эффектов лекарственных средств

ARTHUR J. ATKINSON, JR., PAUL ROLAN

БИОЛОГИЧЕСКИЕ МАРКЕРЫ ЭФФЕКТОВ  
ЛЕКАРСТВЕННЫХ СРЕДСТВ 271

ВЫЯВЛЕНИЕ И ОЦЕНКА БИОМАРКЕРОВ 273

ИСПОЛЬЗОВАНИЕ БИОМАРКЕРОВ И СУРРОГАТНЫХ  
КОНЕЧНЫХ ТОЧЕК 275Использование концентрации холестерина  
в сыворотке крови как биомаркера  
и суррогатной конечной точки 277Применение серийных измерений  
биомаркеров 279

БУДУЩЕЕ РАЗВИТИЕ БИОМАРКЕРОВ 279

ЛИТЕРАТУРА 281

## ГЛАВА

## 18

Анализ зависимости доза-эффект  
и концентрация-эффект

ELIZABETH S. LOWE, FRANK M. BALIS

АКТУАЛЬНОСТЬ 284

ВЗАИМОДЕЙСТВИЯ ЛЕКАРСТВА И РЕЦЕПТОРА 286

Теория насыщения рецепторов 286

Эффекты, опосредованные рецепторами 287

СТУПЕНЧАТАЯ ЗАВИСИМОСТЬ ДОЗА-ЭФФЕКТ 288

Параметры, вытекающие  
из зависимости доза-эффект 289Дозозависимый эффект и место действия  
лекарственного препарата 290

ДИСКРЕТНАЯ ЗАВИСИМОСТЬ

ДОЗА-ЭФФЕКТ 291

Терапевтический индекс 292

Эффект дозы и определение оптимальной  
дозы 293

ФАРМАКОДИНАМИЧЕСКИЕ МОДЕЛИ 294

Модель фиксированного эффекта 294

Модели максимального эффекта  
( $E_{max}$  и сигмовидная  $E_{max}$ ) 294

Линейная и логарифмическая модели 295

ЗАКЛЮЧЕНИЕ 295

ЛИТЕРАТУРА 295

## ГЛАВА

## 19

Скорость развития ответа  
при лекарственной терапииNICHOLAS H. G. HOLFORD,  
ARTHUR J. ATKINSON, JR.ФАРМАКОКИНЕТИКА И ОТСРОЧЕННЫЕ  
ФАРМАКОЛОГИЧЕСКИЕ ЭФФЕКТЫ 298

Компартмент биофазы 298

Слияние фармакодинамических моделей 300

ФИЗИОКИНЕТИКА – ЗАВИСИМОСТЬ ВРЕМЕНИ  
РАЗВИТИЯ ЭФФЕКТА ОТ СКОРОСТИ  
ФИЗИОЛОГИЧЕСКИХ РЕАКЦИЙ ОРГАНИЗМА 304ТЕРАПЕВТИЧЕСКИЙ ОТВЕТ, КУМУЛЯТИВНЫЕ  
ЭФФЕКТЫ ЛЕКАРСТВЕННЫХ ПРЕПАРАТОВ  
И РАЗВИТИЕ ОТСРОЧЕННОГО ЭФФЕКТА 305

ЛИТЕРАТУРА 307

## ГЛАВА

## 20

## Модели прогрессирования заболевания

NICHOLAS H. G. HOLFORD, DIANE R. MOULD,  
CARL C. PECKКЛИНИЧЕСКАЯ ФАРМАКОЛОГИЯ  
И ПРОГРЕССИРОВАНИЕ ЗАБОЛЕВАНИЙ 309

МОДЕЛИ ПРОГРЕССИРОВАНИЯ ЗАБОЛЕВАНИЯ 309

Модель «отсутствия прогрессирования» 310

Модель линейного прогрессирования 310

Асимптотическая модель прогрессирования 312

Ненулевая асимптота 313

Модели физиологического цикла 314

Модели роста 315

ЗАКЛЮЧЕНИЕ 316

ЛИТЕРАТУРА 317

## ЧАСТЬ

## IV

ОПТИМИЗАЦИЯ И ОЦЕНКА  
ЛЕЧЕНИЯ ПАЦИЕНТОВ

## ГЛАВА

## 21

Фармакологические различия  
между мужчинами и женщинамиMAYLEE CHEN, JOSEPH S. BERTINO, JR., MARY J. BERG,  
ANNE N. NAFZIGER

## ФАРМАКОКИНЕТИКА 321

Всасывание 322

Распределение 323

Почечная экскреция 323

Половые различия метаболических путей 323

Транспортеры лекарственных препаратов 326

Взаимодействия метаболических путей, имеющих  
особую значимость для женщин 326Хронофармакология,  
менструальный цикл и менопауза 327

## ФАРМАКОДИНАМИКА 327

Влияние препаратов

на сердечно-сосудистую систему 328

Альгетическое действие

лекарственных препаратов 329

Половые различия в иммунных процессах  
и иммуносупрессии 329

## ЗАКЛЮЧЕНИЕ 330

## ЛИТЕРАТУРА 330

## ГЛАВА

## 22

Лекарственная терапия беременных  
и кормящих женщин

CATHERINE S. STIKA, MARILYNN' C. FREDERIKSEN

ФИЗИОЛОГИЯ БЕРЕМЕННОСТИ И ЕЕ ВЛИЯНИЕ НА  
ФАРМАКОКИНЕТИКУ 336

Изменения в желудочно-кишечном тракте 336

Влияние на сердечно-сосудистую систему 336

Изменения в составе крови 337

Изменения функции почек 338

Изменения метаболизма

лекарственных веществ в печени 338

Изменения во время родов 340

Изменения после родов 340

ФАРМАКОКИНЕТИЧЕСКИЕ ИССЛЕДОВАНИЯ  
ПРИ БЕРЕМЕННОСТИ 341Результаты отдельных фармакокинетических  
исследований с участием беременных  
женщин 341Рекомендации по проведению исследований  
лекарственных препаратов с участием  
беременных женщин 343

## ТРАНСПОРТ ПРЕПАРАТОВ ЧЕРЕЗ ПЛАЦЕНТУ 344

## ТЕРАТОГЕНЕЗ 345

Принципы тератогенного действия 346

Меры по минимизации тератогенного риска 347

## ЛЕКАРСТВЕННАЯ ТЕРАПИЯ

У КОРМЯЩИХ ЖЕНЩИН 348

## ЛИТЕРАТУРА 350

## ГЛАВА

## 23

Лекарственная терапия новорожденных  
и детей старшего возраста

ELIZABETH FOX, FRANK M. BALIS

## АКТУАЛЬНОСТЬ 354

Лечение новорожденных хлорамфениколом 354

Лечение новорожденных, грудных детей,  
а также детей младшего возраста  
зидовудином 356Разработка федеральных  
нормативных документов 356

## ОНТОГЕНЕЗ И ФАРМАКОЛОГИЯ 357

Всасывание лекарственных  
препаратов 358Распределение лекарственных  
препаратов 359

Метаболизм лекарственных препаратов 360

Почечная экскреция 361

ТЕРАПЕВТИЧЕСКОЕ ЗНАЧЕНИЕ РОСТА  
И РАЗВИТИЯ ОРГАНИЗМА 361

Влияние на фармакокинетику 362

Влияние на фармакодинамику 366

Влияние на детские заболевания 366

## ЗАКЛЮЧЕНИЕ 367

## ЛИТЕРАТУРА 367



## ГЛАВА

**24****Медикаментозная терапия пожилых людей**

DARRELL R. ABERNETHY

**ВВЕДЕНИЕ** 370**ПАТОФИЗИОЛОГИЯ СТАРЕНИЯ** 370**ВОЗРАСТНЫЕ ИЗМЕНЕНИЯ В ФАРМАКОКИНЕТИКЕ** 372

Возрастные изменения почечного клиренса 372

Возрастные изменения в печеночной  
и внепеченочной лекарственных  
биотрансформациях 373**ВОЗРАСТНЫЕ ИЗМЕНЕНИЯ ФУНКЦИИ ЭФФЕКТОРНЫХ  
СИСТЕМ** 374

Центральная нервная система 374

Вегетативная нервная система 375

Сердечно-сосудистая система 376

Функция почек 377

Гемопоз и лечение рака 378

**ГРУППЫ ПРЕПАРАТОВ, ДЛЯ КОТОРЫХ****С УВЕЛИЧЕНИЕМ ВОЗРАСТА УВЕЛИЧИВАЕТСЯ****РИСК ТОКСИЧЕСКОГО ВОЗДЕЙСТВИЯ** 378**ВЫВОДЫ** 379**ЛИТЕРАТУРА** 380

## ГЛАВА

**25****Клинический анализ нежелательных  
лекарственных реакций**KARIM ANTON CALIS, EMIL N. SIDAWY,  
LINDA R. YOUNG**ВВЕДЕНИЕ** 383

Эпидемиология 383

Определения 384

**КЛАССИФИКАЦИЯ** 384**КЛИНИЧЕСКИЕ ПРОЯВЛЕНИЯ** 386

Факторы риска 387

Методы выявления нежелательных реакций 389

Клиническая оценка 390

Оценка причинности 390

Требования к отчетности 392

**ВЫЯВЛЕНИЕ НЛР В КЛИНИЧЕСКИХ  
ИСПЫТАНИЯХ** 393

Методология 393

Ограничения 393

Требования к отчетности 394

**ИСТОЧНИКИ ИНФОРМАЦИИ** 394**ЛИТЕРАТУРА** 395

## ГЛАВА

**26****Оценка качества лекарственной терапии**

CHARLES E. DANIELS

**ВВЕДЕНИЕ** 398

Нежелательные лекарственные реакции 398

Процесс назначения лекарственных  
препаратов 399Повышение качества назначения  
лекарственных препаратов 401**ОРГАНИЗАЦИОННОЕ ВЛИЯНИЕ НА КАЧЕСТВО  
ЛЕКАРСТВЕННОЙ ТЕРАПИИ** 401Вопросы политики назначения  
лекарственных препаратов 402

Составление формуляров 403

Анализ и предотвращение ошибок назначения  
лекарственных препаратов 405

Изучение использования лекарственных средств 410

**ЗАКЛЮЧЕНИЕ** 413**ЛИТЕРАТУРА** 413

## ЧАСТЬ

**V****ОТКРЫТИЕ И РАЗРАБОТКА  
ЛЕКАРСТВЕННЫХ ПРЕПАРАТОВ**

## ГЛАВА

**27****Портфолио, планирование проекта  
и управление процессами открытия,  
разработки и оценки лекарственных  
препаратов**

CHARLES GRUDZINSKAS

**ВВЕДЕНИЕ** 419

Что такое портфолио? 420

Что такое проектное планирование  
и управление? 420

**ДИЗАЙН, ПЛАНИРОВАНИЕ И УПРАВЛЕНИЕ****ПОРТФОЛИО 421**

Повышение ценности портфолио 421

Дизайн портфолио 422

Планирование портфолио 423

Управление портфолио 423

Оптимизация портфолио с использованием  
анализа чувствительности 424**ПРОЕКТНОЕ ПЛАНИРОВАНИЕ И УПРАВЛЕНИЕ 425**

Планирование проекта 426

Треугольник проектного управления 427

Проектный цикл 427

**ИНСТРУМЕНТЫ ПРОЕКТНОГО ПЛАНИРОВАНИЯ  
И УПРАВЛЕНИЯ 428**

Дерево решений 428

Диаграммы этапов 429

Диаграммы PERT/CPM 429

Диаграммы Ганта 430

Структуры рабочего анализа 430

Финансовый контроль 431

Составление графика проекта 431

**УПРАВЛЕНИЕ ПРОЕКТНОЙ КОМАНДОЙ И ПРИНЯТИЕ  
РЕШЕНИЙ 431**

Проектные команды 431

Руководство проектной группы  
и поддержка проекта 432

Проектные группы FDA 432

Повышение эффективности совещаний 432

Распределение ресурсов 433

Эффективное принятие решений по проекту 433

Процесс руководства и бенчмаркинг 433

**ЛИТЕРАТУРА 433**

## ГЛАВА

**28****Создание нового лекарственного препарата**

SHANNON DECKER, EDWARD A. SAUSVILLE

**ВСТУПЛЕНИЕ 435****ОПРЕДЕЛЕНИЕ МИШЕНЕЙ ЛЕКАРСТВЕННЫХ  
ПРЕПАРАТОВ 435**Эмпирический подход к созданию новых  
лекарственных препаратов 436Рациональный подход к созданию новых  
лекарственных препаратов 436**СОЗДАНИЕ ПУЛА ВЕЩЕСТВ 438**

Натуральные продукты 439

Библиотеки химических соединений 439

**ОПРЕДЕЛЕНИЕ ДЕЙСТВУЮЩЕГО ВЕЩЕСТВА 440**

Биохимический скрининг 440

Клеточный скрининг 440

Разработка препаратов с учетом структуры  
мишени 441**ПОДГОТОВКА ПРЕПАРАТОВ К РАННИМ СТАДИЯМ****ИСПЫТАНИЙ 441****ЛИТЕРАТУРА 442**

## ГЛАВА

**29****Доклинические исследования  
лекарственных средств**

CHRIS H. TAKIMOTO, MICHAEL WICK

**ВВЕДЕНИЕ 444****ЭТАПЫ ДОКЛИНИЧЕСКОЙ РАЗРАБОТКИ****ЛЕКАРСТВЕННЫХ СРЕДСТВ 445**Исследования *in vitro* 445Производство препарата и разработка  
лекарственных форм 446Исследования *in vivo* – тестирование  
эффективности на животных моделях 447Исследования *in vivo* – доклиническое  
тестирование фармакокинетики  
и фармакодинамики 450Исследования *in vivo* – доклиническая оценка  
токсических эффектов 451**ПРОГРАММЫ РАЗРАБОТКИ ЛЕКАРСТВЕННЫХ СРЕДСТВ  
В NCI 452**

История 452

Предварительный скрининг на трех клеточных  
линиях и скрининг на шестидесяти клеточных  
линиях 452Процесс разработки лекарственных препаратов  
в NCI 455**ПЕРСПЕКТИВЫ – МОЛЕКУЛЯРНЫЕ ТАРГЕТНЫЕ  
ПРЕПАРАТЫ И НОВЫЕ ПРИНЦИПЫ КЛИНИЧЕСКИХ  
ИСПЫТАНИЙ 456****ЛИТЕРАТУРА 456**

## ГЛАВА

**30****Биомасштабирование моделей на животных**

ROBERT L. DEDRICK, ARTHUR J. ATKINSON, JR.

**ВВЕДЕНИЕ 459**

**АЛЛОМЕТРИЯ 459**

- Аллометрия в прогнозировании фармакокинетических параметров у человека 461
- Применение принципов аллометрии при разработке схемы дозирования препарата для интраперитонеального введения 461

**ФИЗИОЛОГИЧЕСКИЕ АСПЕКТЫ****ФАРМАКОКИНЕТИКИ 463****КОРРЕЛЯЦИЯ ПЕЧЕНОЧНОГО МЕТАБОЛИЗМА****IN VITRO И IN VIVO 465****ЛИТЕРАТУРА 467****ГЛАВА****31****Клинические исследования фазы I**

JERRY M. COLLINS

**ВВЕДЕНИЕ 468****УЧЕТ ОСОБЕННОСТЕЙ ЗАБОЛЕВАНИЯ 468****НАЧАЛЬНАЯ ДОЗА И ПОВЫШЕНИЕ ДОЗЫ 469**

- Повышение доз по модифицированному ряду Фибоначчи 469
- Подбор дозы под контролем фармакологических показателей 470
- Межвидовые различия в лекарственном метаболизме 471
- Активные метаболиты 472

**ИССЛЕДОВАНИЕ ТОКСИЧНОСТИ 472****ЛИТЕРАТУРА 473****ГЛАВА****32**

**Фармакокинетические  
и фармакодинамические факторы,  
учитываемые при разработке  
биотехнологических продуктов  
и макромолекул**

PAMELA D. GARZONE

**ВВЕДЕНИЕ 474**

- Моноклональные антитела 474
- Анализ макромолекул 477
- Межвидовое масштабирование макромолекул: экстраполяция данных на человека 478

**ФАРМАКОКИНЕТИЧЕСКИЕ ХАРАКТЕРИСТИКИ****МАКРОМОЛЕКУЛ 480**

- Эндогенные концентрации 480
- Всасывание 481
- Распределение 483
- Метаболизм 485
- Почечная экскреция 486
- Применение методик «разреженной» выборки и популяционной кинетики 489

**ФАРМАКОДИНАМИКА 490**

- Модели 490
- Зависимость от схемы лечения 492

**ЛИТЕРАТУРА 493****ГЛАВА****33****Дизайн программ клинических исследований**

CHARLES GRUDZINSKAS

**ВВЕДЕНИЕ 497****ФАЗЫ, РАЗМЕР И МАСШТАБ ПРОГРАММ****КЛИНИЧЕСКИХ ИССЛЕДОВАНИЙ 498****Глобальное развитие 498****ФАЗЫ КЛИНИЧЕСКИХ ИССЛЕДОВАНИЙ****ЛЕКАРСТВЕННЫХ СРЕДСТВ 498**

- Длительность разработки лекарственного средства и ее стоимость: переменчивая картина 499
- Влияние регуляторных органов на программы клинических исследований 500

**ЦЕЛИ И ЗАДАЧИ КЛИНИЧЕСКОЙ РАЗРАБОТКИ****ЛЕКАРСТВЕННЫХ ВЕЩЕСТВ 502**

- Задача 1: Клиническая фармакология и фармакометрия 503
- Задача 2: Безопасность 503
- Задача 3: Активность 503
- Задача 4: Эффективность 503
- Задача 5: Дифференциация 503
- Задача 6: Подготовка качественной NDA/BLA 503
- Задача 7: Расширение рынка и постмаркетинговый контроль 503

**ОСНОВНЫЕ ПРИНЦИПЫ РАЗРАБОТКИ****ЛЕКАРСТВЕННЫХ СРЕДСТВ 504**

- Принцип разработки, основанный на создании Инструкции 504
- Принцип дифференциации 504
- Принцип «действие препарата X ответ x исход x польза» 505
- Принцип «изучение против подтверждения» 505
- Принцип «принятия решений» 505

Принцип «ранний провал = дешевый провал»	506
<b>КРИТИЧЕСКИЕ ТОЧКИ ПРИНЯТИЯ РЕШЕНИЙ ПРИ КЛИНИЧЕСКОЙ РАЗРАБОТКЕ ЛЕКАРСТВЕННЫХ СРЕДСТВ</b>	<b>507</b>
На какой стадии заболевания используется препарат?	507
Каковы цели дифференциации?	508
Является ли препарат «достаточно безопасным» для проведения первых испытаний на человеке?	509
Начальная доза в первых исследованиях на человеке	509
Были ли получены клинические доказательства механизма действия и клинической концепции?	509
Были ли определены доза, режим дозирования и популяция пациентов?	510
Будет ли препарат успешным в постмаркетинговый период?	511
Позволит ли программа клинической разработки получить одобрение регуляторных органов?	511
<b>УЧИМСЯ СОВРЕМЕННОЙ КЛИНИЧЕСКОЙ РАЗРАБОТКЕ ЛЕКАРСТВЕННЫХ СРЕДСТВ</b>	<b>512</b>
Курсы и другие возможности для образования	512
Обучающие примеры неудачных программ клинической разработки лекарственных средств	513
<b>ЛИТЕРАТУРА</b>	<b>513</b>

## ГЛАВА

**34****Роль FDA в разработке  
лекарственных средств**

LAWRENCE J. LESKO, CH/ NDRA G. SAHAJWALLA

<b>ПОЧЕМУ FDA ПРИНИМАЕТ УЧАСТИЕ В РАЗРАБОТКЕ ЛЕКАРСТВЕННЫХ СРЕДСТВ?</b>	<b>516</b>
---	------------

<b>КОГДА FDA ПРИНИМАЕТ УЧАСТИЕ В РАЗРАБОТКЕ ЛЕКАРСТВЕННЫХ СРЕДСТВ?</b>	<b>517</b>
<b>КАКИМ ОБРАЗОМ FDA РУКОВОДИТ РАЗРАБОТКОЙ ЛЕКАРСТВЕННЫХ ПРЕПАРАТОВ?</b>	<b>518</b>
<b>ЧТО ПРЕДСТАВЛЯЮТ СОБОЙ РУКОВОДСТВА FDA?</b>	<b>520</b>
<b>ЛИТЕРАТУРА</b>	<b>521</b>

## П Р И Л О Ж Е Н И Е

**I****Выдержка из таблицы  
преобразований Лапласа**

## П Р И Л О Ж Е Н И Е

**II****Ответы на учебные задачи**

ARTHUR J. ATKINSON, JR.

<b>ОТВЕТЫ НА УЧЕБНЫЕ ЗАДАЧИ – ГЛАВА 2</b>	<b>524</b>
Задача 1. Ответ: E	524
Задача 2. Ответ: A	524
Задача 3. Ответ: C	524
Задача 4. Ответ: C	524
Задача 5. Ответ: D	525
Задача 6. Ответ: B	525
Задача 7. Ответ: E	525
Задача 8. Ответ: D	525
<b>ОТВЕТЫ НА УЧЕБНЫЕ ЗАДАЧИ – ГЛАВА 3</b>	<b>526</b>
Задача 1	526
Задача 2	526
<b>ОТВЕТЫ НА УЧЕБНЫЕ ЗАДАЧИ – ГЛАВА 4</b>	<b>527</b>
Задача 1	527
Задача 2	528
Задача 3	528
<b>ОТВЕТЫ НА УЧЕБНЫЕ ЗАДАЧИ – ГЛАВА 5</b>	<b>529</b>