

Основы клинической фармакологии

**Макалкина Л.Г., к.м.н., PhD,
кафедра клинической фармакологии
АО «Медицинский Университет Астана»**

Зачем нужна клиническая фармакология практикующему врачу?

- Иногда врач лечит лекарствами?
 - Довольно часто лекарства эффективны в лечении различных заболеваний?
 - Правильный выбор лекарственных средств облегчает/избавляет от болезненных симптомов пациентов?
 - Оптимальные пути введения, режимы дозирования, длительность применения лекарств повышают эффективность лечения пациентов?
 - Пациенты все разные: пожилые, молодые, дети, женщины, мужчины, беременные, с сопутствующими заболеваниями, полные, худые, нервные, спокойные, благоразумные, безответственные и?
 - Комбинация лекарственных средств может быть позитивной, негативной, нейтральной?
-



Виды лекарственной терапии

- **Этиотропная терапия** направлена на ликвидацию болезни (применение антибиотиков, антидотов и т.д.)
 - **Патогенетическая терапия** имеет целью устранение или подавление механизмов болезни (гипотензивные, противовоспалительные и т.д.)
 - **Симптоматическая терапия** направлена на устранение или уменьшение отдельных проявлений болезни (жаропонижающие, обезболивающие?)
 - **Заместительная терапия** проводится при недостаточности естественных БАВ (ферментные препараты, гормоны, инсулины)
 - **Профилактическая терапия** направлена на предупреждение болезней (вакцины, дезинфицирующие препараты)
 - **На всякий случай, что-то же нужно выписать пациенту?**
 - **Эмоциональная** (реклама, конференции, афилированные статьи, рекомендации уважаемых коллег и т.д.)?
 - **Обязательства** перед производителями, дистрибуторами, гос. закупками и т.д.?
-



Основные понятия клинической фармакологии

- ▣ **Фармакодинамика** (механизм действия/действие лекарственных средств)
 - ▣ **Фармакокинетика** (пути введения, всасывание, биодоступность, распределение, выведение лекарственных средств)
 - ▣ **Взаимодействие лекарственных средств** (фармакодинамическое, фармакокинетическое)
 - ▣ **Побочное действие лекарственных средств** (типы А, В, С, D)
-



механизмы действия лекарственных средств

- Действие на специфические рецепторы (агонисты, антагонисты, агонисты-антагонисты)
- Влияние на активность ферментов (активация, ингибирование)
- Физико-химическое действие на мембраны клеток
- Прямое химическое (цитотоксическое) воздействие



фармакодинамика

избирательность действия лекарственных средств

- ▣ **Низкая избирательность ЛС** приводит к влиянию на многие ткани, органы, системы, вызывая большое количество побочных реакций.
- ▣ **Высокая избирательность ЛС** способствует лучшей переносимостью и вызывает меньшее число побочных реакций.

Избирательность действия зависит от его дозы. Чем выше доза, тем меньше избирательность

**Практически нет лекарств,
оказывающих абсолютно
избирательное действие!!!**

Фармакодинамика – дозы лекарственных средств (D)

- **Разовая доза** – кол-во вещества на 1 прием
 - **Поддерживающая доза** - кол-во вещества, необходимое для поддержания терапевтической концентрации ЛВ в крови
 - **Средняя суточная доза** - кол-во вещества, применяемое в течение суток
 - **Пороговая (минимальная) доза** – мин. кол-во вещества оказывающего терапевтический эффект
 - **Высшая разовая терапевтическая доза** - макс. кол-во вещества, которое может быть применено пациенту
 - **Токсическая доза** - кол-во вещества, оказывающее опасные эффекты
 - **Эффективная доза** - кол-во вещества, вызывающая эффект в токсикологических исследованиях
 - **Летальная доза** - кол-во вещества, вызывающее смерть
-



Фармакодинамика – передозировка

- **Терапевтический индекс** – соотношение 50%-х летальной и эффективной доз.
- **Широта терапевтического действия** – интервал между минимальной терапевтической и токсической дозами.

Рекомендации. Для предупреждения нежелательного действия ЛС необходимо учитывать особенности организма больного, назначать препарат в возможно низких, но достаточно эффективных дозах, внимательно наблюдать за его действием и переносимостью.



Фармакодинамика – клиническая оценка действия лекарственных средств

□ **По срокам проведения** оценка эффективности действия ЛС может быть:

тактической – критерии устанавливаются по непосредственному фармакологическому эффекту препаратов;

стратегической – определяется по отдаленным результатам фармакотерапии:

- влияние на течение заболевания и прогноз;
 - развитие осложнений заболеваний;
 - увеличение продолжительности жизни;
 - летальность;
 - качество жизни.
-



Фармакокинетика

- Раздел клинической фармакологии, предметом которого является изучение процессов всасывания, распределения, связывания, биотрансформации и выведения лекарственных веществ из организма.
- **Пути введения:**
- **Энтеральные** – внутрь, сублингвально, буккально, ректально
- **Парентеральные** – в/венно, в/артериально, в/мышечно, п/кожно, интратекально, перидурально, местно, ингаляционно, имплантируемые формы.



Фармакокинетика – лекарственные формы

Пероральные формы	Парентеральные формы
Таблетки простого действия Таблетки пролонгированного действия Капсулы Порошки Гранулы Суспензии Сиропы Растворы Галеновые препараты	Растворы для различного способа введения: Внутривенно Внутримышечно Внутриартериально Внутримышечно Подкожно Инtrateкально
Трансдермальные формы	Ингаляционные формы
Мази, гели Пластыри Диски	Простые ингаляторы Растворы для небулайзера Дозированный ингалятор, активируемый дыханием

Фармакокинетика – всасывание лекарственных средств

- **Механизмы всасывания:** пассивная диффузия, фильтрация, активный транспорт
 - **Показатели всасывания:**
 - **Полнота всасывания** – количество (в %) всосавшегося вещества
 - **Время достижения максимальной концентрации (T_{max})** – скорость всасывания лекарственного вещества и скорость наступления терапевтического эффекта
 - **Константа скорости абсорбции (K_a)** скорость поступления лекарственного вещества в кровь с места введения
 - **Период полуабсорбции ($T_{1/2a}$)** – время необходимое для поступления в кровеносное русло половины дозы препарата из места введения
-



всасывание лекарственных средств

- **В ЖКТ:** ферменты ЖКТ, моторика ЖКТ, объем и состав пищи, количество принимаемой жидкости, интервал времени между едой и приемом препаратов, скорость кровотока (состояние микроциркуляции)
 - **Парентерально (в/м, п/к, трансдермально):** скорость кровотока (состояние микроциркуляции)
-



Влияние интервала времени между едой и приемом ЛС на всасывание

Лекарственные вещества, у которых при одновременном приеме с пищей замедляется всасывание

Амоксициллин

Ацетилсалициловая кислота

Ацетоамифен

Дигоксин

Метронидазол

Нитрофурантоин

Препараты калия

Сульфален

Сульфаметопирилазин

Сульфадимезин

Хинидин

Цефаклор

Цефалексин

Цефрадин

Эритромицин



Биодоступность лекарственных средств

- **Определение:** биодоступность – часть принятой внесосудистым путем дозы ЛС, которая достигла системного кровотока в неизмененном виде и в виде активных метаболитов, образовавшихся в процессе всасывания и в результате пресистемного метаболизма
 - **Основные показатели биодоступности:**
 - **Абсолютная биодоступность (f)** – часть дозы препарата (в %), которая достигла системного кровотока после внесосудистого введения.
 - **Относительная биодоступность (f')** определяется с целью сравнения биодоступности двух лекарственных форм для внесосудистого введения.
-



Факторы, влияющие на биодоступность

- Путь введения ЛС
 - Индивидуальные особенности организма, состояние ЖКТ, ССС, печени, почек
 - Биофармацевтические факторы (лекарственная форма, ее состав, особенности технологии препарата)

 - При **внутривенном пути введения** лекарство полностью попадает в кровеносное русло и его биодоступность равна 100%.
 - При использовании **других путей введения** (пероральный, внутримышечный, подкожный и т.д.) только часть ЛС попадает в системный кровоток и **биодоступность почти никогда не достигает 100 %.**
-



Фармакокинетика – выведение ЛС

- **Определение:** выведение (элиминация) – процесс удаления ЛС из организма, который включает в себя нейтрализацию (биотрансформацию или метаболизм) и собственно экскрецию.
- **Параметры выведения (элиминации):**
- **Константа скорости элиминации (K_{el})** – скорость исчезновения ЛС из организма
- **Период полувыведения ($T_{1/2}$)** – время, необходимое для уменьшения вдвое концентрации препарата в плазме крови
- **Общий клиренс лекарственного средства (Cl_t)** – объем плазмы крови, очищаемый за единицу времени (мл/мин)
- **Почечный клиренс (Cl_r)** – выведение лекарства с мочой
- **Внепочечный клиренс (Cl_{er})** - выведение лекарства другими путями (прежде всего с желчью)
- **Константа скорости экскреции (K_{ex})** – скорость выведения препарата с мочой, калом, слюной и др.



Фармакокинетика – биотрансформация

- ▣ **Биотрансформация (метаболизм)** – комплекс физико-химических и биохимических превращений ЛС, в процессе которых образуются полярные водорастворимые вещества (метаболиты), способные выводиться из организма.
 - ▣ **Печень** является основным органом, в котором происходит метаболизм лекарственных веществ. Кроме того, отдельные вещества могут подвергаться биотрансформации в **почках, плазме крови и других тканях**
 - ▣ **Типы метаболических реакций:**
 - ▣ **несинтетические** – микросомальные и немикросомальные;
 - ▣ **синтетические** - конъюгация
-

Индукторы и ингибиторы метаболизма

Вещества-ингибиторы	Вещества-индукторы	
Амиодарон	Антидепрессанты	Карбамазепин
Индометацин	(трициклические)	Кофеин
Левомецетин	Амидопирин	Мепробамат
Тетрациклин	Барбитураты	Никотин
Хлорпромазин	Бутадион	Нейролептики
Циметидин	Диазепам	Рифампицин
Эритромицин	Димедрол	фенилбутазон
	Дифенин	Хлорипрамин
		Этанол



Почечная экскреция

- Путем **почечной экскреции** удаляются преимущественно гидрофильные вещества, липофильные вещества экскретируется в виде гидрофильных метаболитов
- **Механизмы почечной экскреции:**
 - клубочная фильтрация;
 - канальцевая секреция;
 - канальцевая реабсорбция

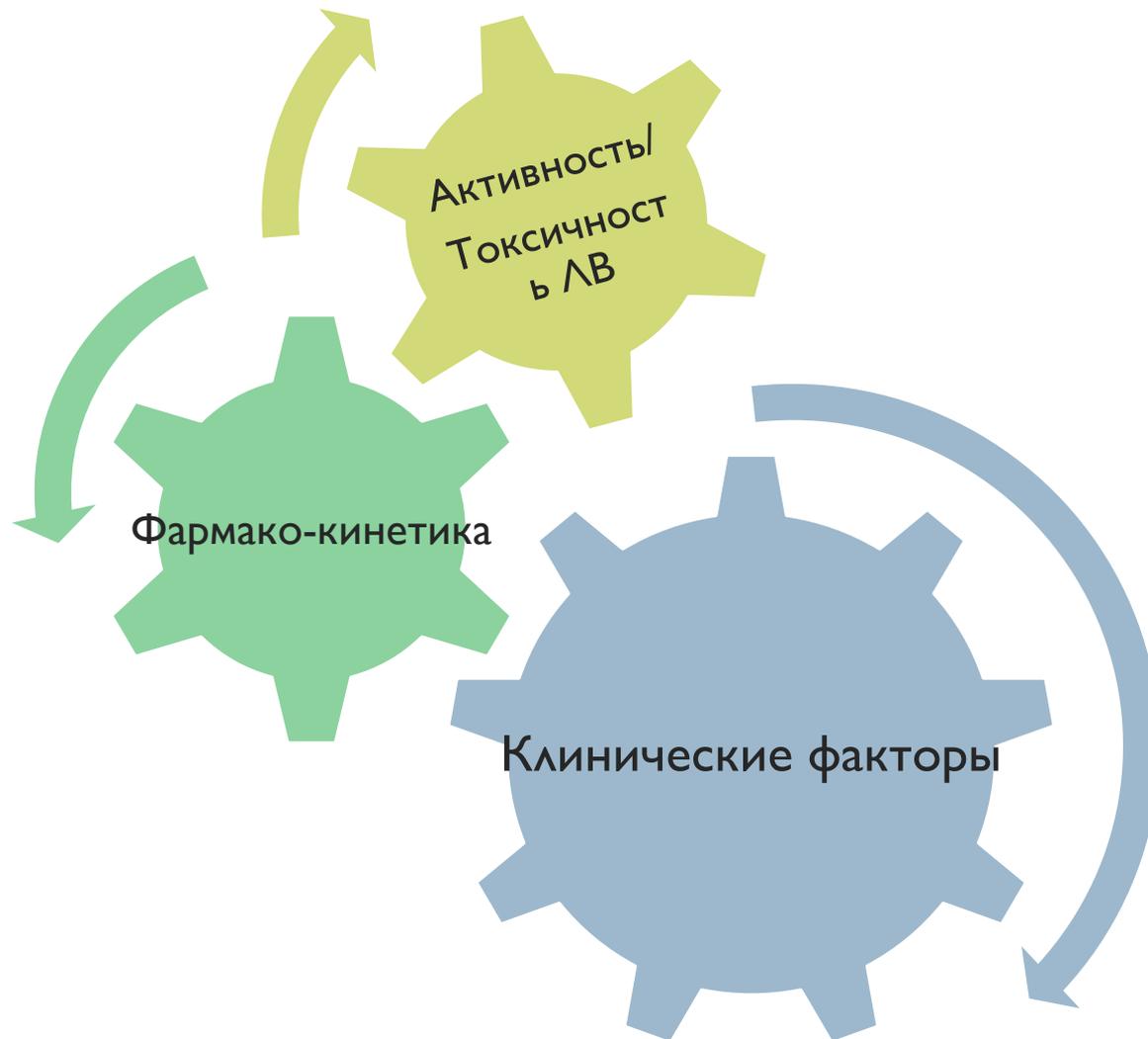


Клубочковая фильтрация

- **Клубочковая фильтрация** – пассивная экскреция ЛВ почками. Кровь, попадающая в почки, фильтруется в клубочках, и содержащиеся в ней ЛВ, проникая через клубочковый фильтр, поступают в просвет канальцев
- **Клубочковая фильтрация** зависит от:
 - молекулярной массы вещества;
 - функциональной способности почек



Режим дозирования



**Научить нельзя,
научиться можно?**

Желаю успехов!