

# Клиническая фармакология - наука, занимающаяся изучением лекарств в применении к человеку (ВООЗ, 1971)

- Состоит из 2 частей:
- фармакология
- терапевтическая оценка (определение клинической ценности лекарства и способа его наиболее оптимального применения).



Фармакология  
включает 2 раздела:

- Фармакодинамика - изучает биохимические и физиологические эффекты лекарств и механизм их действия **на организм**
- Фармакокинетика - динамика концентрации лекарства и продуктов его метаболизма после введения препарата в организм (изучение всасывания, распределения, метаболизма, экскреции лекарств)



# Фармакокинетика

- Лекарство проходит 2 фазы:
- *фармацевтическую* (высвобождение из лекарственной формы) фазу
- *фармакокинетическая* фаза:
  - » абсорбция
  - » распределение
  - » метаболизм
  - » экскреция лекарства



## Основные фармакокинетические параметры

- **Абсорбция** - поступление вещества из места введения через клеточные мембраны (путем диффузии, фильтрации или активным транспортом) в системное кровообращение.
- **Факторы, влияющие на абсорбцию:**
- характер кинетики и особенности лекарственной формы препарата
- поверхность абсорбции и способ введения
- присутствие в ЖКТ других препаратов или пищи
- моторика ЖКТ



# Способы введения лекарства

- Внутривенный
- подкожный
- внутримышечный
- прием внутрь
- сублингвальный
- буккальный
- ингаляционный
- трансдермальный
- ректальный способ



## Абсорбция

- а) Скорость абсорбции = константа  $V$  абс.  $x$  оставшееся кол-во, подлежащее абсорбции
- б) Кол-во абсорбиров.в-ва = биодоступность  $x$  дозу.



## Клиническое значение основных фармакокинетических параметров

- **Период полувыведения** - время, за которое концентрация вещества уменьшается наполовину - Для определения промежутка времени, необходимого для подбора режима дозирования и определения **интервала между дозами** ( $T_{1/2} = 0,693/k$ ).
- **Объем распределения** - для подбора нагрузочной дозы



## Фармакокинетические параметры

- **Клиренс** - количественная характеристика выведения препарата (по формуле) - для подбора поддерживающей дозы
- **Равновесная концентрация** - конц-ция, достигнутая при состоянии, когда в каждом интервале между приемом очередных доз количество всасывающегося ЛС = кол-ву элиминированного. При равновесной концентрации развивается полный клинический эффект.



- **Время наступления максимальной концентрации** - для прогнозирования времени развития максимального фармакологического эффекта ЛС.
- **Биодоступность** - доля введенной дозы вещества, которое поступило в системный кровоток. Служит для подбора дозы ЛС



- **Распределение:**
- а) количество вещества в организме;
- б) концентрация (С) свободного вещества в плазме крови
- **Элиминация:**  $V_{\text{элим.}} = \text{клиренс} \times C \text{ плазм.}$



## Фармакокинетические параметры (продолжение)

- $V_{\text{почечной экскреции}} = \text{почечный клиренс} \times C$   
в плазме
- $V_{\text{метаболизма}} = \text{метаболический клиренс} \times C$   
в плазме
- $V_{\text{элиминации}} = \text{константа } V_{\text{элиминации}} \times$   
количество в организме =  $\text{почечный клиренс} \times$   
 $C$  в плазме



## Основные пути выведение лекарства

- **С мочой** (клубочковая фильтрация, активная канальцевая секреция) - большинство Л в не связанной с белками форме; На почечный клиренс влияют: функциональное состояние почек, возраст больного, взаимодействие с др. ЛС;
- **С желчью** (активный транспорт, пассивная диффузия, пиноцитоз) - пенициллины, тетрациклины стрептомицин, дигитоксин и др.



## Основные пути выведение лекарства

- **через кишечник** (пассивная диффузия, желчная секреция без реабсорбции) - доксицилин, ионизированные органические к-ты
- **Со слюной** (пассивная диффузия, активный транспорт) - пенициллины, сульфаниламиды, салицилаты, бензодиазепины, тиамин, этанол;
- **через легкие** (пассивная диффузия) - ингаляционные общие анестетики, йодиды, камфора, этанол, эфирные масла;



## Пути выведения лекарств из организма (продолжение)

- с потом (пассивная диффузия) - некоторые сульфаниламиды, тиамин
- с молоком (пассивная диффузия, активный транспорт) - антибиотики (пенициллины, цефалоспорины - до 20 %), антикоагулянты и др.



# Фармакодинамика

- Фармакодинамика - (pharmacía - (лат.) - "относящийся к лекарств. средствам" + dynamikos (греч.) - имеющий силу, действующий) - раздел фармакологии изучающий механизм действия конкретных лекарств на организм с точки зрения полезных и нежелательных сдвигов в его работе, т.е. **совокупность эффектов, вызванных в организме**



- **Виды взаимодействия лекарственных веществ с биосубстратом.**
- 1. Рецепторы: мембранные и внутриклеточные
- 2. Нерцепторные молекулы-мишени:
  - а). Цитоплазматические ионные каналы
  - б). Неспецифические белки и липиды цитоплазматической мембраны
  - в). Иммуноглобулиновые молекулы-мишени
  - г). Ферменты
  - д). Неорганические соединения (соляная кислота, металлы и др.);
  - е). Чужеродные молекулы-мишени (структуры микробной клетки)



## Реакции при введении ЛС

- Ожидаемые фармакологический ответ
- Гиперреактивность - повышенная чувствительность организма к вводимому ЛС;
- Толерантность - снижение чувствительности к применяемому ЛС;
- Идиосинкразия - индивидуальная чрезмерная чувствительность (непереносимость) к данному ЛС.
- Тахифилаксия - быстро развивающаяся толерантность.
- **ВЫДЕЛЯЮТ:** латентный период действия, время максимального действия, периоды удержания эффекта и последействия.



- **Скорость наступления эффекта зависит от:**
- **скорости, способа введения и дозы ЛС, вступающего во взаимодействие с рецептором.**
- **Состояния функциональных систем, скорость и последовательность включения звеньев реакций, определяющих желаемый эффект.**
- **Взаимодействие ЛС.**



- **Минимальная терапевтическая концентрация ЛС** - величина концентрации ЛС в крови, вызывающая эффект, равный 50 % максимального;
- **Терапевтический диапазон** - интервал концентраций от минимальной терапевтической до вызывающей появление первых признаков побочного действия;
- **Терапевтическая широта** - отношение верхней границы терапевтического диапазона к его нижней границе, промежуточное значение терапевтического диапазона - средняя терапевтическая концентрация.



**Частота 18-40 %, из них обращаются к врачу 4-6 %  
(0,3-5 % госпитализируются, в т.ч. 3 % - в ОРИТ).**



## Побочные реакции

- Зависят от индивидуальных особенностей пациента, пола и возраста, тяжести основного и сопутствующего заболеваний, фармакодинамических и ф-кинетических характеристик ЛС, его дозы, длительности применения, пути введения, а также лекарственных взаимодействий.
- Нерациональное и необоснованное применения комбинаций ЛС (в 13-14 % оправдано, в 23 % - сомнительно, в 63-64 % - нецелесообразно)



## **Побочные эффекты**

- Группы риска:
- нарушение функции почек и печени;
- прием нескольких ЛС;
- пожилой возраст;
- беременность



## **Классификация побочных эффектов**

- По прогнозируемости: прогнозируемые и непрогнозируемые;
- По характеру возникновения: прямые и опосредованные;
- По локализации проявлений: местные и системные;
- По течению: острые - в первые 60 мин после приема ЛС; подострые - через 1-24 часа (аллергические васкулиты, диарея); латентные - через 2 суток.
- По тяжести: легкая степень, средней степени тяжести, тяжелая степень.



## **Классификация побочных эффектов**

- **Клиническая классификация:** общие реакции (отек Квинке, АШ);
- поражения кожи и слизистых (синдром Лайелла)
- поражение органов дыхания (бронхиальная астма, пневмония, отек легких)
- поражения сердца (нарушения проводимости, токсический миокардит)



## **Классификация побочных эффектов**

- **Клиническая классификация:**
- **Тип А-** прогнозируемые эффекты:
  - первично токсические реакции или передозировка (парацетамол - печеночная недостаточность)
  - собственно побочные эффекты (седативный эффект антигистаминных)
  - вторичные - дисбактериоз при антибакт. Терапии)
  - лекарственное взаимодействие (токсическое действие теофиллина с эритромицином)



## **Классификация побочных эффектов**

- **Тип В-** непрогнозируемые эффекты:
- индивидуальная непереносимость (шум в ушах при приеме аспирина)
- идиосинкразия (гемолитическая анемия при дефиците глюкозо-6-фосфатдегидрогеназы при приеме антиоксидантов)
- гиперчувствительность, или аллергия (анафилаксия при приеме антибиотиков)
- псевдоаллергические реакции -не имеющие иммунного характера (на введение рентгенконтрастных веществ)



## **Классификация побочных эффектов**

- Тип С - реакции при длительном применении ЛС (нефропатия при приеме анальгина)
- Тип D - отсроченные эффекты (тератогенность, канцерогенность)
- Тип E - непредсказуемая неэффективность лечения



## Лечение побочных эффектов

- Отменить препарат или снизить дозу
- провести десенсибилизация
- симптоматическая терапия
- Для уменьшения риска развития ПД учет:
  - принадлежность к **фармакологической группе**, что определяет возможные фармакологические эффекты;
  - Возраст, антропометрические характеристики;
  - Функциональное состояние органов и систем
  - Сопутствующие заболевания
  - Образ жизни, характер питания, вредные привычки



## **4 фазы клинических испытаний**

- 1 - изучение на 20-50 здоровых или больных (в зависимости от особенностей препарата и его безопасности) ф-кокинетики, ф-динамики и если возможно, то переносимости, эффективности и безопасности;
- 2 - на 60-300 больных с изучением ф-кокинетики, ф-динамики, ОПРЕДЕЛЕНИЕМ ЭФФЕКТИВНЫХ И БЕЗОПАСНЫХ ДОЗ;
- 3 -рандомизируемые контролируемые испытания на 250-1000 больных и более - ИЗУЧЕНИЕ ЭФФЕКТИВНОСТИ И БЕЗОПАСНОСТИ НОВОГО ПРЕПАРАТА (гирулог, лозартан) в диапазоне предлагаемых доз в сравнении с др. ЛС.



- 4 -изучение препарата после регистрации и поступления в аптеки на 2000 - 10 000 больных и более с целью наблюдения за безопасностью и эффективностью в сравнении с др. ЛС.



- Двойной слепой метод
- Открытое исследование



- Мета-анализ - метод статистического анализа, в ходе которого **ОБЪЕДИНЯЮТСЯ РЕЗУЛЬТАТЫ НЕСКОЛЬКИХ ИССЛЕДОВАНИЙ**, а итоговая оценка представлена в виде одного взвешенного показателя (при этом больший вес присваивают более крупным исследованиям или исследованиям более высокого методологического качества)