

Индивидуальные особенности ЖК и ФД

Тюменская медицинская академия

Кафедра клинической
фармакологии

Клиническая фармакология

- КФ – раздел фармакологии, который изучает действие фармакологических и лекарственных средств на организм здорового и больного человека с целью разработки научно-обоснованных рекомендаций по их рациональному применению
- Как наука - 2-ая половина XX века
- Как самостоятельная наука, первые кафедры – 1980 г
- Врачебная специальность – 1997 г

Алгоритм назначения ЛС

- Выбор группы препаратов
- Выбор конкретного препарата
- Выбор дозы, кратности введения, длительности курса
- Оценка эффективности и токсичности
- Решение вопроса о целесообразности комбинированной терапии

Фармакокинетика

- ФК – раздел фармакологии, изучающий все изменения происходящие с ЛВ в организме человека
- Этапы: 1. Всасывание
- 2. Распределение
- 3. Метаболизм
- 4. Выведение

Всасывание

- Процесс поступления ЛВ из мест введения в системный кровоток
 - Диффузия
 - Активный транспорт
 - Пиноцитоз

Всасывание





- Зависит от:

1. Путей введения (в/в – нет всасывания)
в/м, п/к – всасывание стабильное (кроме
диазепама, ГКС)

Накожное – редко, т.к. S кожи – $1,7 \text{ м}^2$,
ЖКТ – 200 м^2 , легкие – 100 м^2

2. Уровня кровоснабжения – при СН, АГ,
обезвоживании, коллапсе – резко
снижается

Энтеральное введение

- Преимущества ректального пути введения:
 - ЛС минует печень
 - Удобен у детей, пациентов с патологией ЖКТ, в бессознательном состоянии
- Недостатки:
 -  Всасывание нестабильное
 -  Местнораздражающее действие
 -  Психологические затруднения
 -  Неудобство применения

Введение ЛС через рот

Всасывание зависит от:

1. Лекарственной формы – капсулы < суспензии, растворов
2. Химической структуры – Ампициллин и Амоксициллин* (НО-группа в фенольном кольце)
3. Уровня кровоснабжения
4. Наличия пищи
5. Функционального состояния ЖКТ
6. Взаимовлияние ЛС: антациды, препараты Fe, слабительные, обволакивающие и др.
7. От возраста

Распределение

- Процесс поступления ЛС из системного кровотока в органы и ткани
- Зависит от:
 - Уровня кровоснабжения – костная, соединительная, хрящевая ткани - плохо
 - Нарушения микроциркуляции – хуже
- ✉ Состояния ГГБ – при воспалении распределение улучшается
- ✉ У детей проницаемость ГГБ - выше

Распределение

- **Уровня связывания с белком**
Оксациллин – на 95% - хуже, Ампициллин – на 30% - лучше
- **Гипо- и гиперальбуминемия**
- **Взаимовлияние:**
 - НПВС → непрямые а/коагулянты;
 - Хинидин → дигоксин
 - СА → сахароснижающие СА
 - СА, барбитураты → билирубин → ядерная желтуха у новорожденных

Распределение

- **От уровня белка в сыворотке крови:**
 - **Гипо-** (заболевания печени, почек, истощение) – распределение улучшается
 - **Гипер-** (переливание плазмы и альбумина) - ухудшается

Метаболизм

- Процесс превращения ЛС в неактивные или активные (реже) метаболиты
- НО! Эналаприл → эналаприлат; азатиоприн → меркаптопурин, кодеин → морфин
- Токсические метаболиты: изониазид, дифенин, парацетамол, димедрол
- 2 этапа: - Преконъюгация (НО, Н, О)
- Конъюгация: + уксусной, серной, глюкуроновой кислот, глицина

Метаболизм

- Зависит от:
 - 📌 Функции печени (цирроз)
 - 📌 Уровня кровоснабжения (АГ, ХСН)
 - 📌 Возраста (Синдром «серого младенца»)

Метаболизм

- Индукторы: ЛС- фенобарбитал, ТАД, ГКС, рифампицин, прогестерон, димедрол, дифенин, нейролептики,, зверобой
- Аутоиндукторы: Диазепам. Барбитураты
- Продукты - Алкоголь, никотин, капуста, пища, жаренная на углях
- Ингибиторы: ЛС- хлорамфеникол, статины, макролиды, ТЦ, ОК, амиодарон, омепразол
- Аутоингибиторы: В-блокаторы, верапамил
- Продукты - Грейпфрутовый сок

Метаболизм

- Генетические дефекты:

1. Ацетилтрансфераза – изониазид, СА, апрессин
2. Г₆ФДГ – АСК, СА, НФ, хингамин, ПАСК
3. Псевдохолинэстераза – дитилин
4. Атропинэстераза – атропин
5. Акаталазия – Н₂О₂
6. Фенилаланингидроксилаза – фенилкетонурия – катехоламины
7. Альдегиддегидрогеназа – ацетальдегид (спирт) → покраснение лица, рвота

Выведение

- Процесс, с помощью которого ЛС или его метаболиты выводятся из организма без дальнейших превращений
- Почками – водорастворимые ЛС - чаще
- ЖКТ – жирорастворимые ЛС
- Потовыми железами – водорастворимые ЛС
- Дыхательными путями – газообразные ЛС

Выведение

- Зависит от:

1. Функции почек (гломерулонефрит, ХПН)
2. Уровня кровоснабжения (АГ, ХСН)
3. рН мочи: кислоты (НФ, СА, АСК, барбитураты) → в щелочную мочу, а щелочи (морфин, делагил, кодеин, эфедрин, метадон, хинидин) → в кислую
4. Взаимовлияние ЛС: диуретики, а/агреганты, а/коагулянты, СГ
5. Конкуренция ЛС: Фуросемид ↓ выведение пеницил, гентамицина, хлорамфеникола (конкуренция за белки переносчики)

Фармакодинамика

- **ФД – раздел фармакологии, изучающий все изменения происходящие в организме человека под действием ЛС**
- **Механизм действия ЛС с терапевтическими и токсическими эффектами**

Механизм действия НПВП



Фармакодинамика

- **Лекарственные рецепторы (Л R) –**
 - 1. эндогенные образования макромолекул, с которым взаимодействует ЛС**
 - 2. Функциональные образования в синапсах ЦНС и периферии (адрено-, холино-, гистаминовые, аденозиновые R)**
 - 3. Ферментные системы (АПФ, ФДЭ,)**
 - 4. Ионные каналы (Ca^{++} , K^+ , Na^+ , Cl^-)**

Фармакодинамика

- **Чувствительность ЛР зависит от:**
 - **Возраста:** у детей $>$ чем у пожилых к БКК, но $<$ к СГ, диуретикам
 - **Воздействия ЛС:** длительное применение блокаторов \rightarrow к \uparrow чувствительности и количества функционирующих ЛР (синдром отмены), миметиков \rightarrow к \downarrow чувствительности и количества ЛР (толерантность)

Индивидуальные особенности ФК

- Пол:
- ↓ метаболизирующей активности печени у Ж в период менструации и беременности
- Тератогенное, мутагенное, эмбриотоксическое действие ЛС при беременности
- ↑ активности микросомальных ферментов печени у мужчин (андрогены) → элиминация некоторых ЛС (парацетамол) быстрее
- Более высокая эффективность БРА при ХСН у Ж (прогноз) и ИАПФ – у мужчин

Индивидуальные особенности ФК

- **Возраст:**
- **Дети:** ↑ всасывание, ↑ распределение, ↓ метаболизм, ↓ выведение ЛС; повышена чувствительность R к БКК, НА, но снижена к СГ, диуретикам
- **Пожилые пациенты:** ↓ всасывание, ↓ распределение, ↓ метаболизм, ↓ выведение ЛС; повышена чувствительность R к СГ, диуретикам, но снижена к БКК, В-миметикам

Индивидуальные особенности ФК

- **Масса тела, S поверхности тела – для всех возрастных категорий: при расчете доз противоопухолевых препаратов, средств для неингаляционного наркоза, миорелаксантов, антибиотиков-аминогликозидов; всех ЛС – у детей**
- **Функциональное состояние организма**
- **Сопутствующая патология**
- **Генетические дефекты**