ПРЕДМЕТ, ЗАДАЧИ И ОСНОВНЫЕ НАПРАВЛЕНИЯ КЛИНИЧЕСКОЙ ФАРМАКОЛОГИИ. ПОБОЧНЫЕ ЭФФЕКТЫ.

Фармакотерапия – применение лекарственных средств у пациентов с использованием специальных знаний и навыков

- Клиническая фармакология является научной и доказательной основой фармакотерапии

Клиническая фармакология -

- Это медицинская дисциплина (1), которая на научной основе (2),
- сочетает фармакологические и клинические знания (3),
- с целью повысить эффективность и безопасность (4) клинического применения ЛС

Рабочая группа ВОЗ по клинической фармакологии в Европе, 1991

- ПРИНЦИПЫ КЛИНИЧЕСКОЙ ФАРМАКОЛОГИИ:

1. Эффективность
2. Безопасность
3. Минимальность
4. индивидуальность

Основоположник клинической фармакологии

- «Надо назначать лекарство не ради дозы, а ради эффекта»
- «Как можно меньше лекарств и только необходимые лекарства»
  - Борис Евгеньевич Вотчал
    - 1895 – 1971 гг

Предмет изучения клинической фармакологии

- Фармакодинамика лекарственных средств
- Фармакокинетика лекарственных средств
- Взаимодействие лекарственных средств
- Нежелательные явления/реакции лекарственных средств
- Методы оценки эффективности и безопасности лекарственных средств

Предмет изучения клинической фармакологии (продолжение)

- Фармакоэпидемиология
- Фармакоэкономика
- Влияние лекарственных средств на **качество жизни**
- **Комлаентность** – желание пациента (ребенка, родителей) выполнять рекомендации и назначения врача
- **Клинические исследования** лекарственных средств

Фармакодинамика

- (греч. PHARMACON - ЛЕКАРСТВО,
- DYNAMIS – СИЛА, СПОСОБНОСТЬ)

- Раздел фармакологии, изучающий эффекты лекарственных средств и механизмы их действия **на организм**

(это то, что лекарство делает с организмом)

Фармакодинамика (схематически)

Место действия

↓

Механизм действия

↓

эффекты

Место действия лекарства

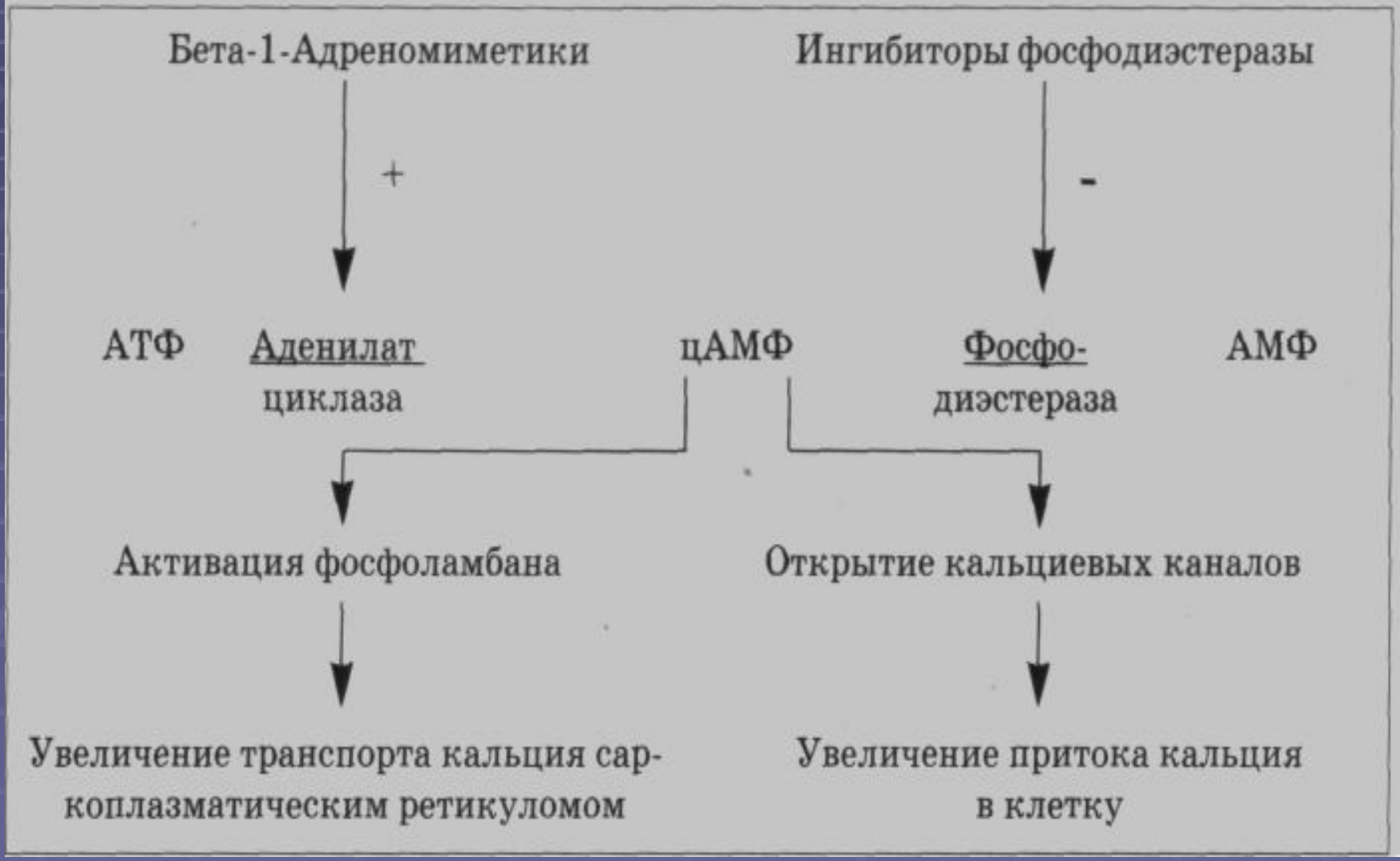
1. Рецепторы:

мембранные и внутриклеточные

2. Нерецепторные молекулы-мишени:

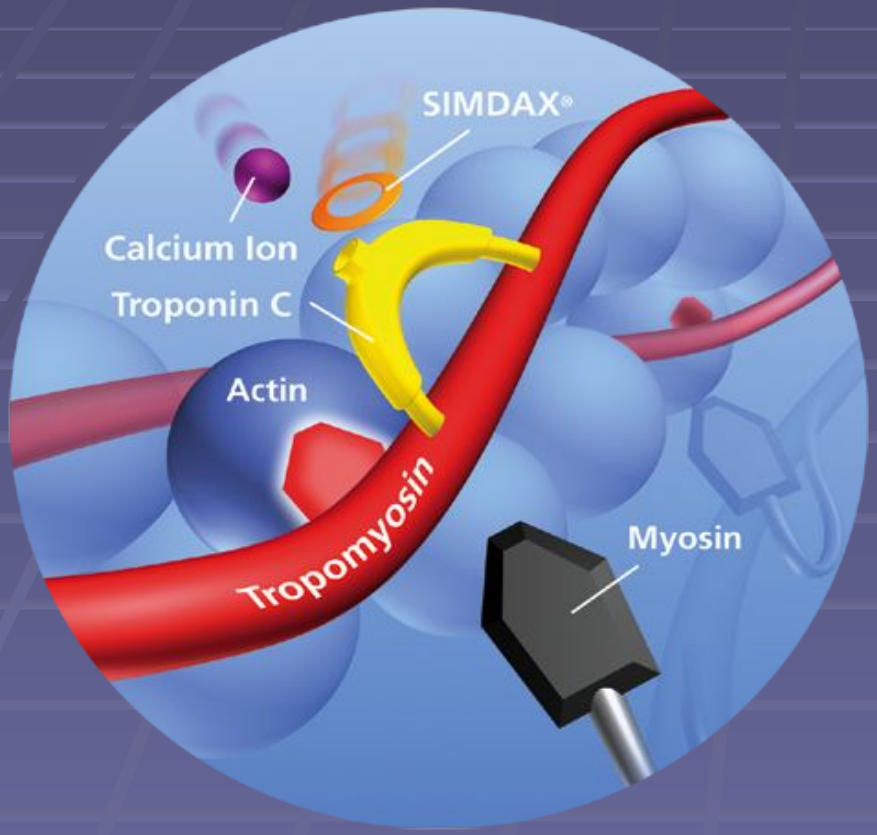
- Цитоплазматические ионные каналы
- Неспецифические белки и липиды цитоплазматической мембраны
- Иммуноглобулиновые молекулы-мишени
- Ферменты и др.

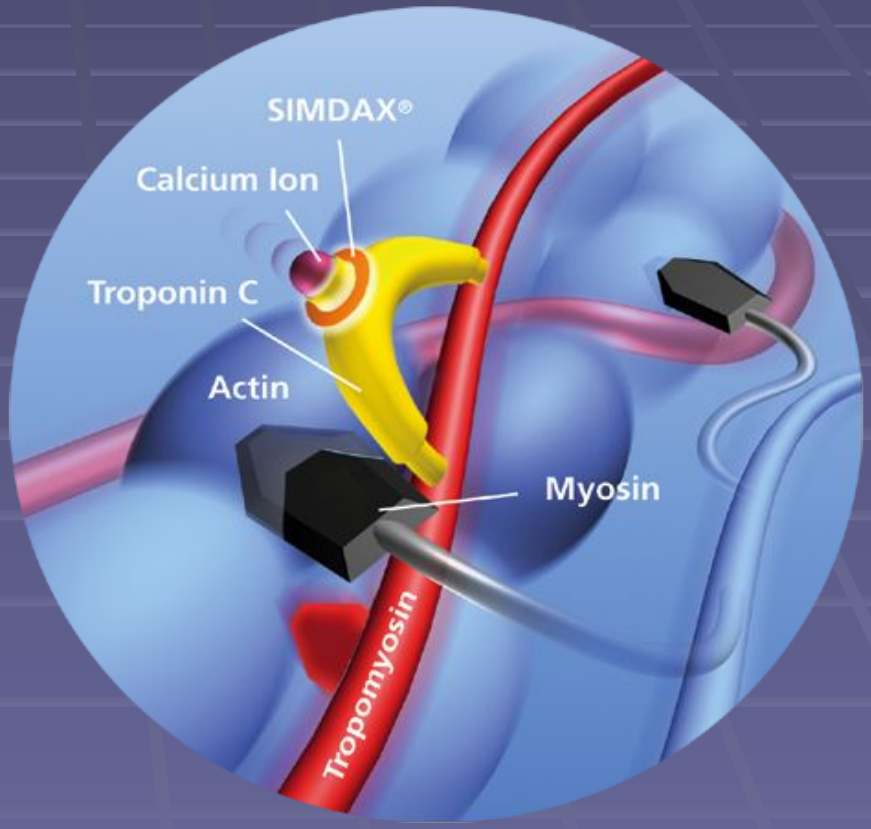
Механизм действия β_1-адреномиметиков и ингибиторов фосфодиэстеразы



Пример механизма действия сенситизатора кальция левосимендана (Simdax)

- левосимендан связывается с сердечным тропонином С и повышает реакцию миофибрилл на воздействие кальция





Возникающие эффекты

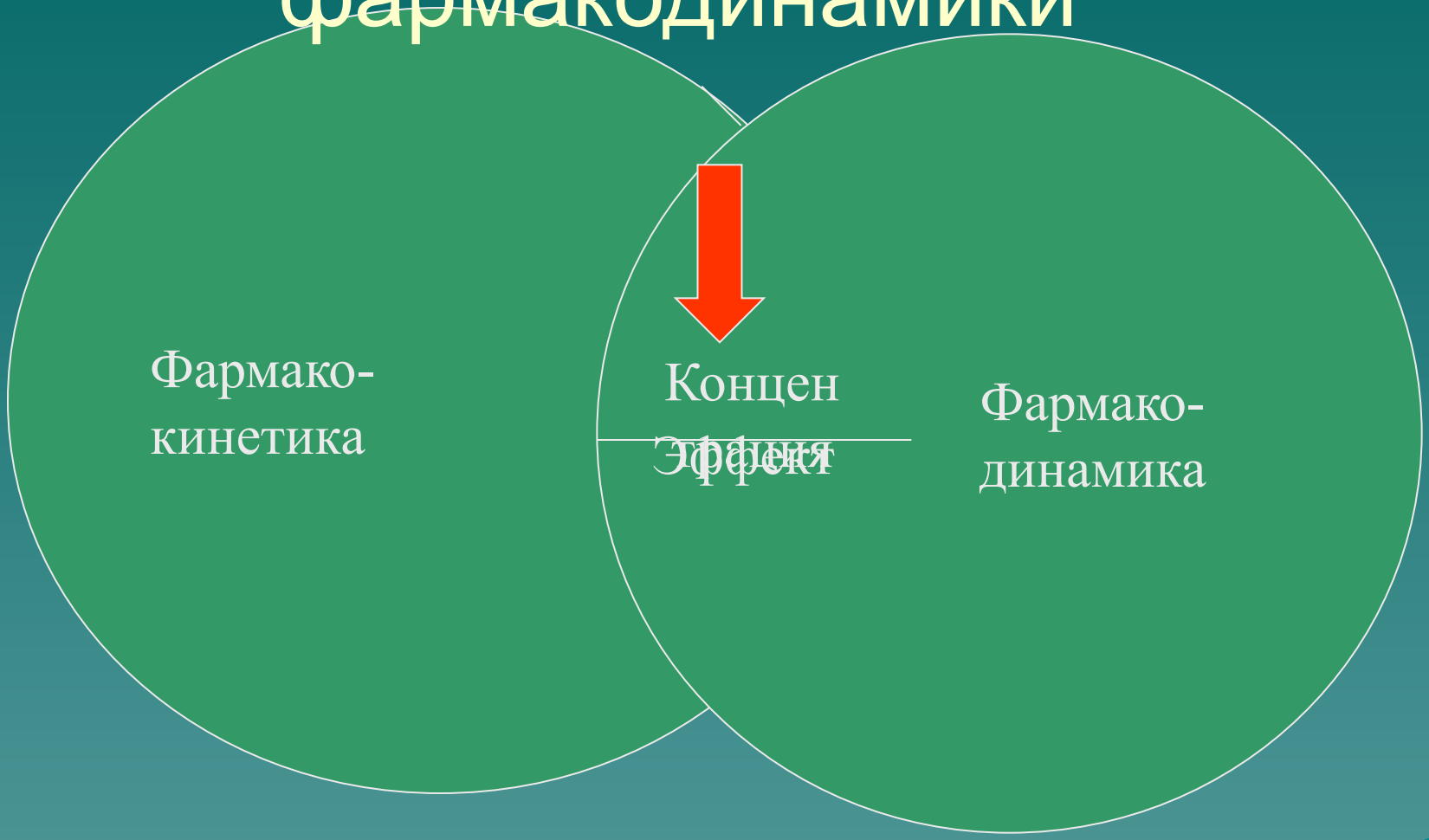
- Желательные (терапевтические)
- Нежелательные (токсические)
- Немедленные
- Отсроченные
- кумулятивные

Фармакокинетика

(греч. PHARMACON - ЛЕКАРСТВО, KYNETICOS – ДВИЖУЩИЙ)

- Раздел фармакологии, изучающий процессы всасывания, распределения, метаболизма и выведения (экскреции) лекарств) –
- **это то, что организм делает с лекарством**

Взаимосвязь фармакокинетики и фармакодинамики



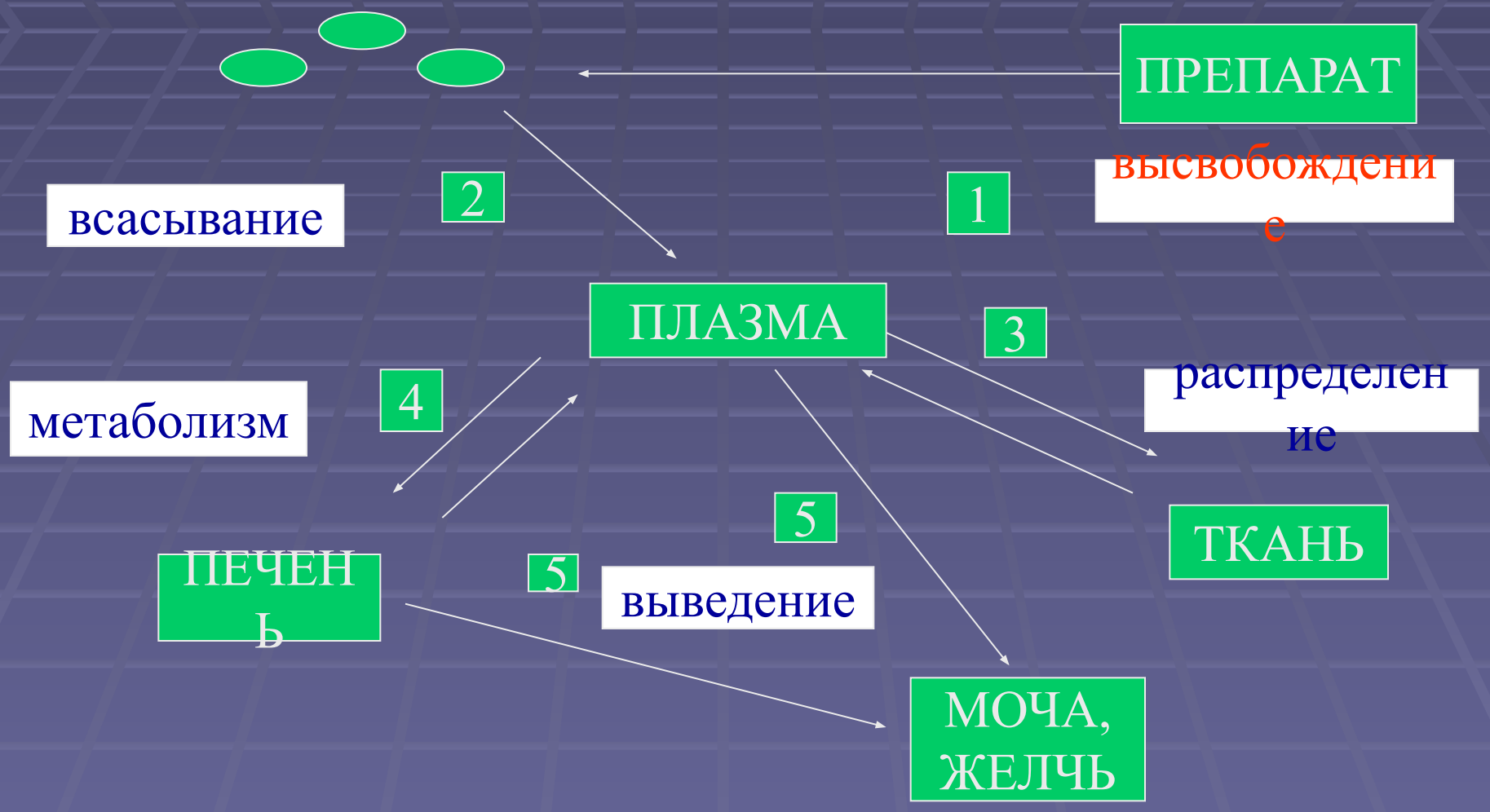
Способы введения лекарства

- прием внутрь (per os)
- Сублингвальный (под язык)
- Буккальный (на слизистую щеки, десен)
- ингаляционный
- Внутривенный
- подкожный
- внутримышечный
- трансдермальный
- ректальный способ

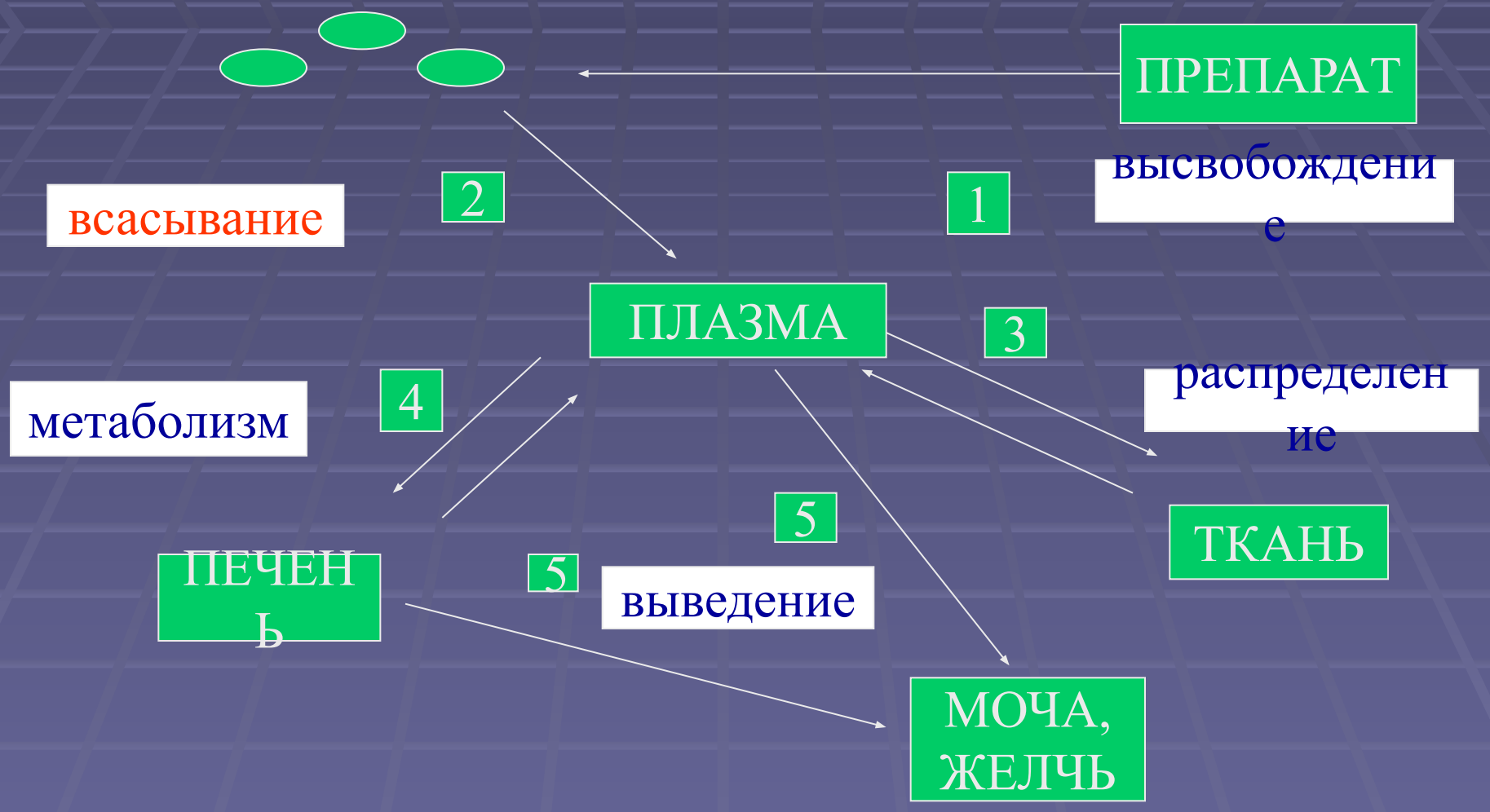
Основные фармакокинетические процессы

- Лекарство проходит 2 фазы:
- 1. *фармацевтическую* (высвобождение из лекарственной формы) фазу
- *2. фармакокинетическая* фаза:
  - 2.Всасывание (абсорбция)
  - 3. Распределение
  - 4. Метаболизм
  - 5. Выведение (экскреция) лекарства

«СУДЬБА» ЛС В ОРГАНИЗМЕ



«СУДЬБА» ЛС В ОРГАНИЗМЕ



ВСАСЫВАНИЕ

Процесс движения лекарственного вещества из места введения в системный кровоток

Механизмы:

1. *Пассивная диффузия (основной)*
2. *Активный транспорт*
3. *Фильтрация через поры*
4. *Пиноцитоз*

Механизмы всасывания (продолжение)

1. *Пассивная диффузия*

- *Основной (не требует энергии)*
- *Лучше всасываются липофильные лекарственные средства*
- *В тонкой кишке (преимущественно)*
- *А также в толстой и прямой кишке (дополнительно)*

Факторы, влияющие на всасывание препаратов в ЖКТ

I. Характеристика препарата

II. Характеристика пациента

III. Присутствие в желудочно-кишечном тракте других субстанций

Факторы, влияющие на всасывание препаратов в ЖКТ

I. Характеристика препарата

1) время дезинтеграции таблетки (наличие примесей в составе таблетки или оболочки)

2) время растворения активного вещества

3) метаболизм лекарственного средства кишечной микрофлорой

Факторы, влияющие на всасывание препаратов в ЖКТ

II. Характеристика пациента

1) pH в просвете желудка и кишечника
2) время опорожнения желудка
3) время прохождения пищи через кишечник
4) площадь поверхности ЖКТ
5) заболевания ЖКТ
6) кровоток в кишечнике

Факторы, влияющие на всасывание препаратов в ЖКТ

III. Присутствие в ЖКТ других субстанций:

1) другие препараты
2) пища и др.

ЛС, всасывание которых изменяется при изменении pH в желудке

pH ↑

- Салицилаты
- Сульфаниламиды
- Барбитураты

pH ↓

- Кодеин
- Хинидин
- Рифампицин
- Эритромицин

Препараты, которые принимают внутрь за 1 час до еды

Связываются с пищей

- Каптоприл
- Препараты железа
- Сульфаниламиды
- Эритромицин
- Фузидин
- Тетрациклин

Рарушаются при под действием pH:

- Ампициллин
- Эритромицин

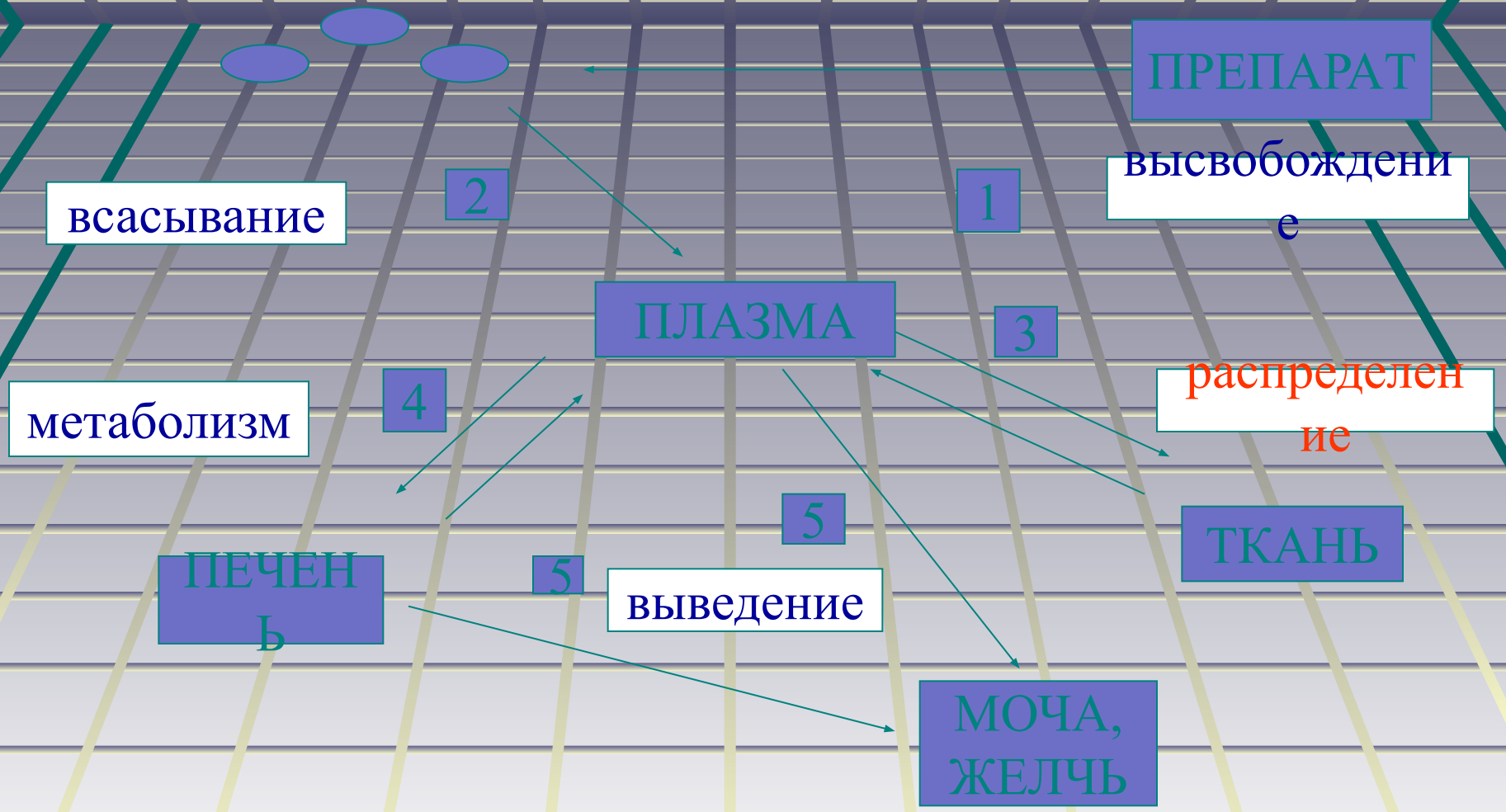
Препараты, которые принимают внутрь во время еды

- Пропранолол и другие липофильные бета-блокаторы
- Цефуроксим аксетил
- гризеофульвин

Препараты, которые принимают внутрь после еды

- Нестероидные противовоспалительные средства
- Глюкокортикоиды
- Теофиллин, аминофиллин
- Препараты калия

«СУДЬБА» ЛС В ОРГАНИЗМЕ



Распределение препарата в организме

1 фаза – гемодинамическая:

зависит от кровотока

поступление лекарства сначала

в органы с хорошим кровоснабжением –

сердце, печень, мышцы

2 фаза – тканевая:

зависит от состояния

лекарственного средства в крови

Состояния ЛС в крови

- Связанное
  - с белками плазмы,
  - с форменными элементами
- Фармакологически не активно

- *Свободное*
  растворено в воде, жирах
- Фармакологически активно

Факторы, влияющие на распределение

Свойства организма – ***барьеры:***

- гематоэнцефалический
- Гематоофтальмический
- Капсула предстательной железы
- Клеточные мембраны

Свойства препарата:

Растворимость в жирах и др.

Доза препарата

Распределение фторхинолонов (пример)

- Ципрофлоксацин, офлоксацин

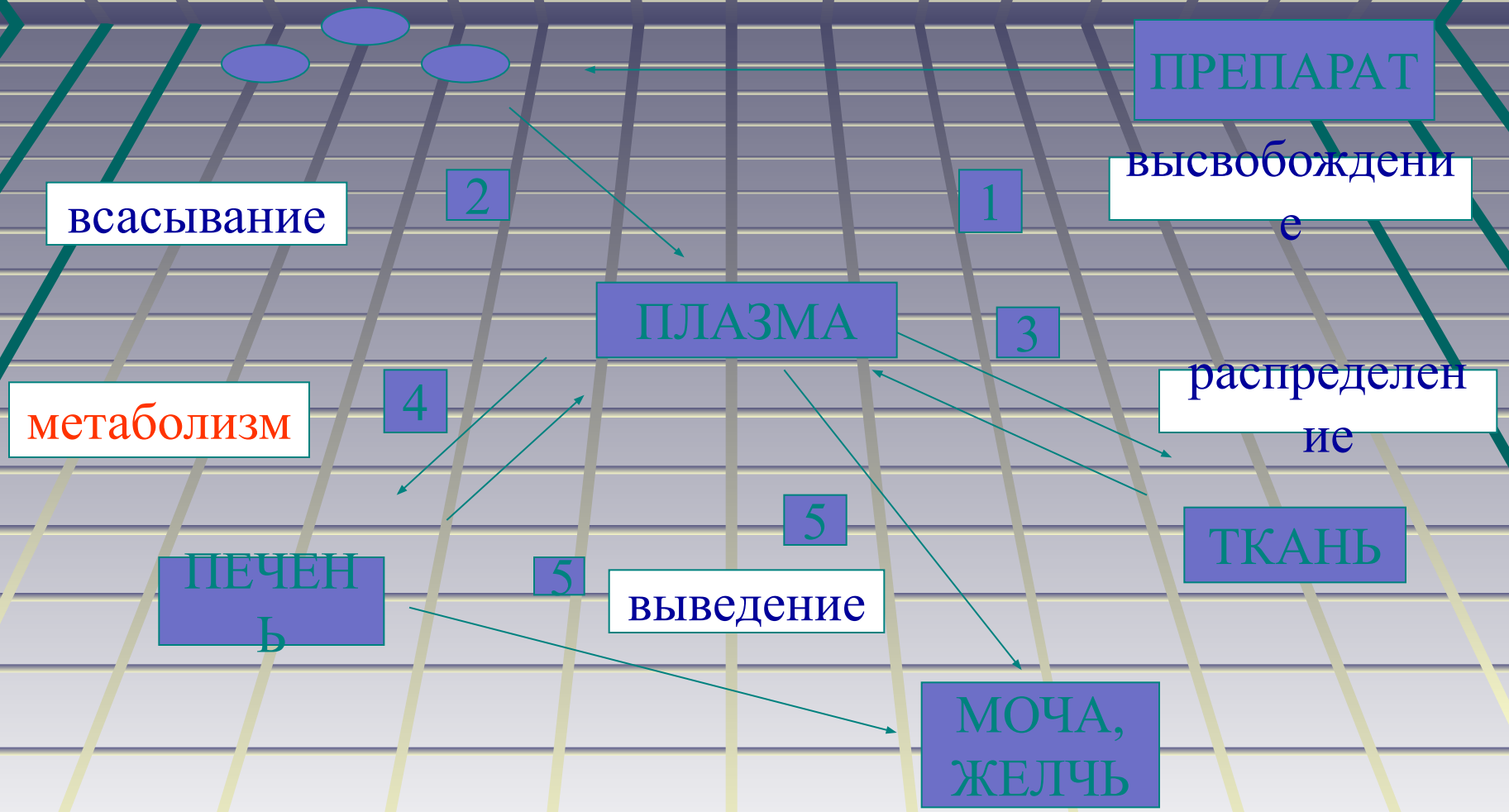
  Высокие концентрации во многих тканях, органах и средах (назначается при различных заболеваниях)

- Норфлоксацин

  Высокие концентрации в ЖКТ, моче, предстательной железе

  (среди показаний заболевания мочевыделительной системы)

«СУДЬБА» ЛС В ОРГАНИЗМЕ



Метаболизм
процесс химического изменения ЛС в организме

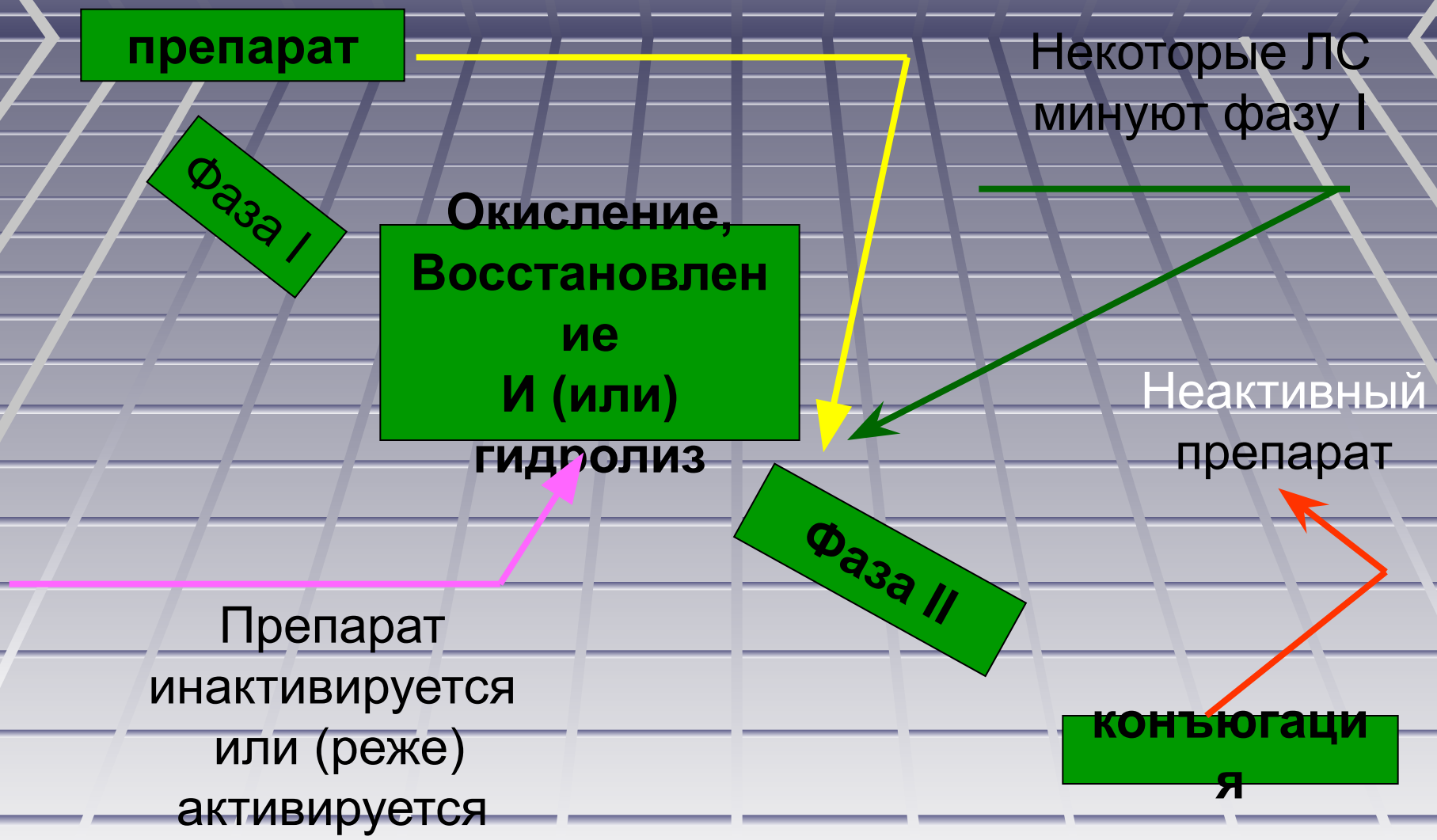
Метаболизм в печени проходят:

- Липофильные лекарственные средства
- Липогидрофильные (амфофильные) ЛС

Метаболизм приводит к:

- Инактивации лекарственного средства
- Повышению гидрофильности
- Активации (реже)

Биотрансформация ЛС



Факторы, влияющие на метаболизм

- Генетические
- Возраст (новорожденные, пожилые)
- Сопутствующие заболевания (печень!)
- Влияние др. лекарственных средств (лекарственные взаимодействия)
- Насыщение метаболизирующих ферментов (алкоголизм)

Антиаритмик ДИФЕНИН – вариабельность концентраций в сыворотке:

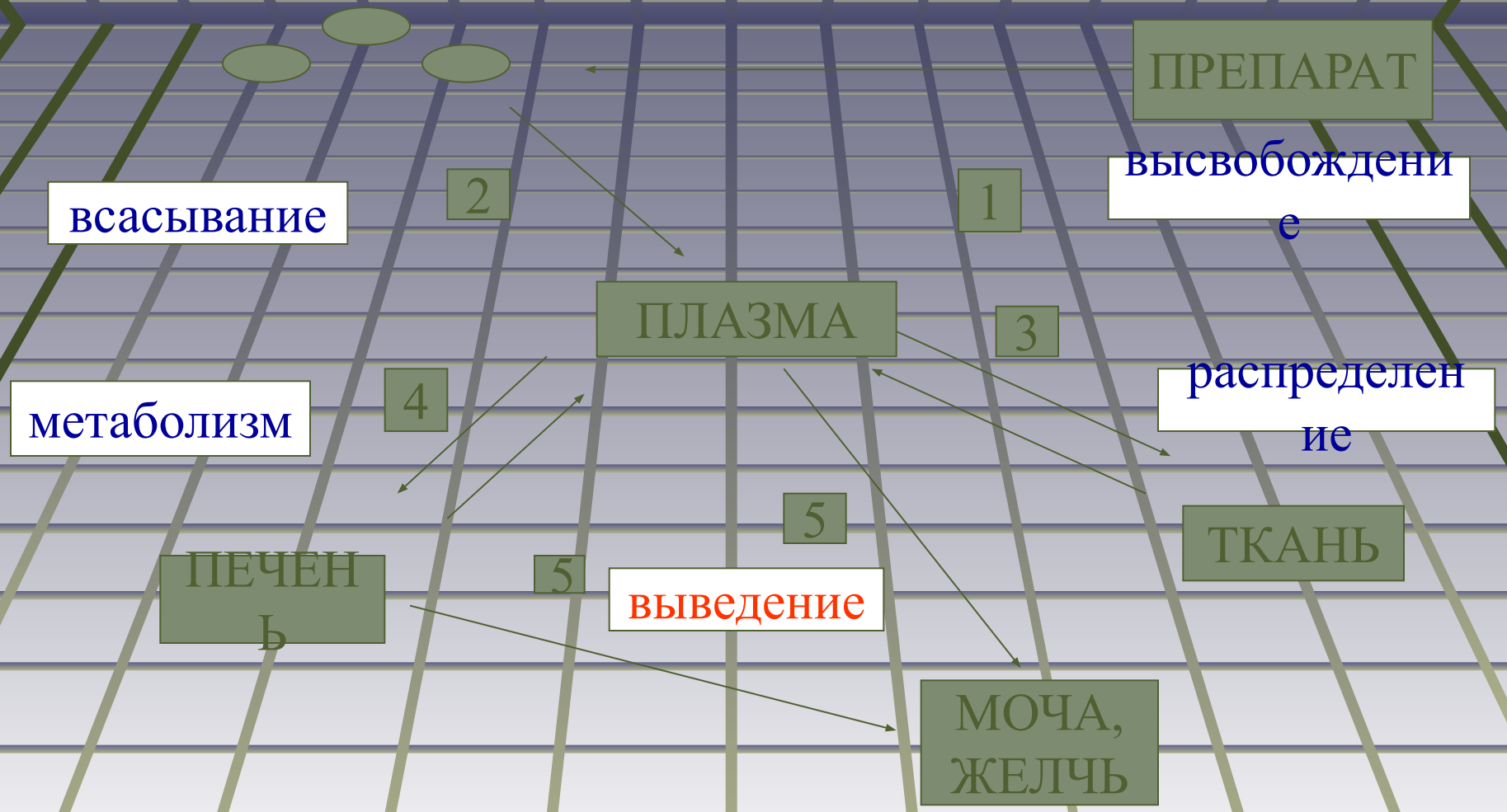
от 2,5 до > 40 мкг/мл

Пресистемный метаболизм (эффект «первого прохождения»)

- **Метаболизм ЛС** в стенке тонкого кишечника и печени после всасывания из ЖКТ **до попадания в системный кровоток**

- Примеры: верапамил
  - Пропранолол
  - лидокаин

«СУДЬБА» ЛС В ОРГАНИЗМЕ



Основные пути выведение лекарства

- **С мочой**
- **С желчью** (пенициллины, тетрациклины стрептомицин, дигитоксин и др.)
- **через кишечник (**доксициклин и др.)
- **Со слюной** (пенициллины, сульфаниламиды, салицилаты, бензодиазепины, тиамин, этанол)

Пути выведения лекарств из организма (продолжение)

- **через легкие** (ингаляционные общие анестетики, йодиды, камфора, этанол, эфирные масла)
- **с потом** (некоторые сульфаниламиды, тиамин)
- **с молоком** (антибиотики пенициллины, цефалоспорины - до 20 %), антикоагулянты и др.

Основные фармакокинетические термины

- Биодоступность
- Клиренс
- Период полувыведения

Биодоступность

- **Часть активного вещества, достигающая системного кровотока, выраженная в %**

- Служит для подбора дозы лекарства
- При внутривенном введении – 100 %

На биодоступность влияют:

- Скорость всасывания
- Полнота всасывания
- Путь введения
- Пресистемный метаболизм

ПРИМЕР:

При приеме внутрь биодоступность:

- Ампициллина – 35-40 % (натощак)
- Оксациллина – 25-30 % (натощак)
- Амоксициллина – 75 – 93 %

- Параметром БИОДОСТУПНОСТИ

является

биоэквивалентность

(устанавливается в клинических испытаниях по упрощенной схеме)

Пример:

СРАВНЕНИЕ оригинального препарата с генериком

Фармакокинетические термины (продолжение)

- Биодоступность
- Клиренс
- Период полувыведения

Клиренс

- **Объем крови или плазмы, из которого лекарственное вещество выводится за единицу времени**

- отражает скорость метаболизма и экскреции (выведения) лекарства

- Расчитывается по формуле:

CL = CL печ + CL поч + CL другие

- Пример: Антибиотик ЦЕФАЛЕКСИН
- **Плазменный клиренс 4,3 х мин-1,**
- 91 % экскретируется (выводится) в неизменном виде с мочой

Мужчина (вес 70 кг):

вычисляется ***общий клиренс*** по формуле:

(4,3 х 70) или ***300 мл/мин***

Почечный клиренс составляет 91 % - ***273 мл/мин***

Таким образом: почки способны каждую минуту очищать 273 мл плазмы от цефалексина

Основные фармакокинетические термины (продолжение)

- Биодоступность
- Клиренс
- Период полувыведения

ПЕРИОД ПОЛУВЫВЕДЕНИЯ

- **время, в течение которого концентрация лекарства в организме уменьшается в 2 раза (на 50 %)**

- Используется для оценки скорости элиминации лекарства
- Для определения времени достижения равновесной концентрации лекарства

Равновесная концентрация

- Постоянный уровень ЛС в крови при одинаковой скорости его введения и выведения
- При равновесной концентрации развивается максимальный клинический эффект для данной дозировки.

Взаимосвязь фармакокинетических параметров с фармакокинетическими процессами

- Всасывание характеризует биодоступность
- Распределение – объем распределения
- Метаболизм – клиренс
- Элиминация - период полувыведения

Особые реакции на лекарства

Гиперреактивность – повышенная чувствительность к малым дозам

- Гиперчувствительность – (аллергия)
- Идиосинкразия – извращенная (необычная) реакция на ЛС
- Толерантность –ослабление эффекта ЛС при повторных введениях
- Тахифилаксия – быстро развивающаяся толерантность
- Пристрастие (лекарственная зависимость)- неукротимое, болезненное влечение к ЛС

Побочные реакции (определение ВОЗ)- вредные, опасные для организма реакции,
развивающиеся при приеме лекарств в дозах,
используемых у человека для профилактики, диагностики и/или лечения заболеваний,
а также для коррекции и модификации физиологических функций

Частота 18-40 %

КЛАССИФИКАЦИЯ ПОБОЧНЫХ ЭФФЕКТОВ ЛЕКАРСТВ И ОСЛОЖНЕНИЙ ФАРМАКОТЕРАПИИ

1. Связанные с фармакологическими свойствами лекарственных средств;
2. Токсические осложнения вследствие передозировки лекарств
3. Вторичные эффекты из-за нарушения иммунобиологических свойств организма (дисбактериоз, кандидоз и др.)
4. Аллергические реакции.
5. Синдром отмены (после прекращения приема лекарства)

КЛАССИФИКАЦИЯ ПОБОЧНЫХ ЭФФЕКТОВ

- **По прогнозируемости:**
  - прогнозируемые и
  - непрогнозируемые;
- **По характеру возникновения:**
  - прямые и
  - опосредованные;

КЛАССИФИКАЦИЯ ПОБОЧНЫХ ЭФФЕКТОВ (продолжение)

- 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.

Клиническая классификация побочных эффектов:

Тип А-

- возрастание качественно обычного ответа на ЛС
- предсказуемые: (парацетамол - печеночная недостаточность)
- Могут развиться у каждого пациента
- Зависят от дозы

Клиническая классификация побочных эффектов (продолжение):

Тип В

- необычные, неожиданные реакции, чаще более тяжелые, нередко с летальным исходом
- Плохо предсказуемые
- Развиваются не у каждого пациента
- Не зависят от дозы

Примеры типа В

- индивидуальная непереносимость (шум в ушах при приеме аспирина)
- гиперчувствительность, или аллергия (анафилаксия при приеме антибиотиков)
- псевдоаллергические реакции – не имеющие иммунного характера (на введение рентгенконтрастных веществ)

КЛАССИФИКАЦИЯ ПОБОЧНЫХ ЭФФЕКТОВ (продолжение)

- **Тип С –**

реакции при длительном применении лекарств (нефропатия при приеме анальгина

- **Тип D –**

отсроченные эффекты (канцерогенность)

- **Тип Е –**

непредсказуемая неэффективность лечения

Факторы, предрасполагающие к побочным эффектам

- Факторы, связанные с пациентом
- Факторы внешней среды
- Лекарственные факторы

Факторы, связанные с пациентом

- Возраст > 60 лет
- Наследственность
- Пол (у женщин НЛР развиваются чаще)
- Наличие фоновой патологии
- Предшествующие НЛР (риск – в 4 раза)
- Личность (плацебо-реакторы – 35-40 %)
- Привычки (алкоголь, курение, наркомания)
- Срок лечения (1-10 дней)

Факторы внешней среды

- Пенициллин в воздухе процедурных - аллергия

Лекарственные факторы, предрасполагающие к побочным эффектам

- Особенности препарата
- Метод применения
- Взаимодействие

Профилактика побочных эффектов:

- Никогда не назначать ЛС без четких показаний
- Как можно меньше лекарств
- Если возможно – используйте давно применяемые и хорошо известные препараты
- Новые ЛС - возможна неописанная НЛР
- Лекарственная аллергия или идиосинкразия в анамнезе
- Риск лекарственных взаимодействий
- Возраст, нарушенная функция почек, печени – коррекция дозы
- Четкие инструкции пациентам

Один опыт я ставлю выше, чем тысячу мнений, рожденных только воображением.

М.В. Ломоносов