

Фармакология

-наука по изысканию новых лекарственных средств и изучению изменений в живом организме при их действии.

В результате изучения фармакологии студент должен:

ЗНАТЬ:

- а) основы Законодательства РФ в сфере обращения лекарственных средств:
 1. Федеральный закон от 12.04.2010 N 61-ФЗ (ред. от 29.12.2015) "Об обращении лекарственных средств"
 2. ПРИКАЗ от 20 декабря 2012 г. N 1175н «ОБ УТВЕРЖДЕНИИ ПОРЯДКА НАЗНАЧЕНИЯ И ВЫПИСЫВАНИЯ ЛЕКАРСТВЕННЫХ ПРЕПАРАТОВ, А ТАКЖЕ ФОРМ РЕЦЕПТУРНЫХ БЛАНКОВ НА ЛЕКАРСТВЕННЫЕ ПРЕПАРАТЫ, ПОРЯДКА ОФОРМЛЕНИЯ УКАЗАННЫХ БЛАНКОВ, ИХ УЧЕТА И ХРАНЕНИЯ
 - 3.
 4. Приказ №110 от февраля 2007 г.«О порядке назначения им выписывания лекарственных средств»- оформление требований).
- б) принципы изыскания новых лекарственных средств,
- в) государственную систему экспертизы испытаний новых лекарственных средств,
- г) общие принципы фармакокинетики и фармакодинамики лекарственных средств,
- д) классификацию и характеристику основных групп лекарственных препаратов, фармакодинамику и фармакокинетику, показания и противопоказания к применению лекарственных средств; виды лекарственных форм, дозы отдельных препаратов; несовместимость лекарств,
- е) основные нежелательные реакции наиболее распространённых лекарственных средств, способы профилактики и коррекции;
- ж) общие принципы оформления рецептов и составление рецептурных прописей лекарственных средств, общепринятые сокращения и обозначения в рецептах, употребление латинского языка, правила хранения и использования лекарственных средств;
- з) источники информации: Государственная фармакопея, Государственный реестр лекарственных средств, Энциклопедия лекарств и др.

В результате изучения фармакологии студент должен: **уметь**

- а) отличать понятия «лекарственная форма», «лекарственное вещество», «лекарственное средство», «лекарственный препарат», «лекарственное сырьё», «биологически активная добавка к пище» (БАД), «гомеопатическое средство»;
- б) анализировать действие лекарственных средств по совокупности их фармакологических свойств;
- в) оценивать возможности использования лекарственных средств для фармакотерапии;
- г) выписывать рецепты лекарственных средств;
- д) оценивать возможность токсического действия лекарственных средств и способы терапии отравлений лекарственными средствами;
- е) проводить поиск по вопросам фармакологии, используя источники информации – справочники, базы данных, Интернет-ресурсы.

РАЗДЕЛЫ ФАРМАКОЛОГИИ:

1. Теоретическая (история, теории, концепции, методы, расчёты и т.д.);
2. Экспериментальная (фундаментальная);
3. Клиническая.

История фармакологии.





**Николай
Павлович
Кравков**

1865 - 1924, Рязань— Ленинград

**русский фармаколог,
основоположник советской
фармакологии русский фармаколог,
основоположник советской
фармакологии, член-
корреспондент Российской академии
наук русский фармаколог,
основоположник советской
фармакологии, член-
корреспондент Российской
академии наук (1920), академик
Военно-медицинской академии (1914).**



ФАРМАКОКИНЕТИКА

Фармакокинетика

(греч. PHARMACON - ЛЕКАРСТВО,
KINETICOS – ДВИЖУЩИЙ)

раздел фармакологии, изучающий процессы всасывания, распределения, депонирования, метаболизма и выведения лекарственных веществ в организме.

- **это то, что организм делает с лекарством**

ПУТИ СОВЕРШЕНСТВОВАНИЯ ЛЕКАРСТВ

Разработка более
эффективных способов
применения известных
лекарств

Оптимизация
используемых лекарств
путем их химической
модификации



Создание совершенно
новых лекарственных
препаратов

Этапы изучения и внедрения новых ЛС:

- I Доклинические (эксперимент) исследования
- II Рассмотрение материалов в Фармкомитете Минздрава РФ
- III Клинические исследования препарата
- IV Рассмотрение в Фармкомитете и получение разрешения на выпуск

Фазы клинических испытаний

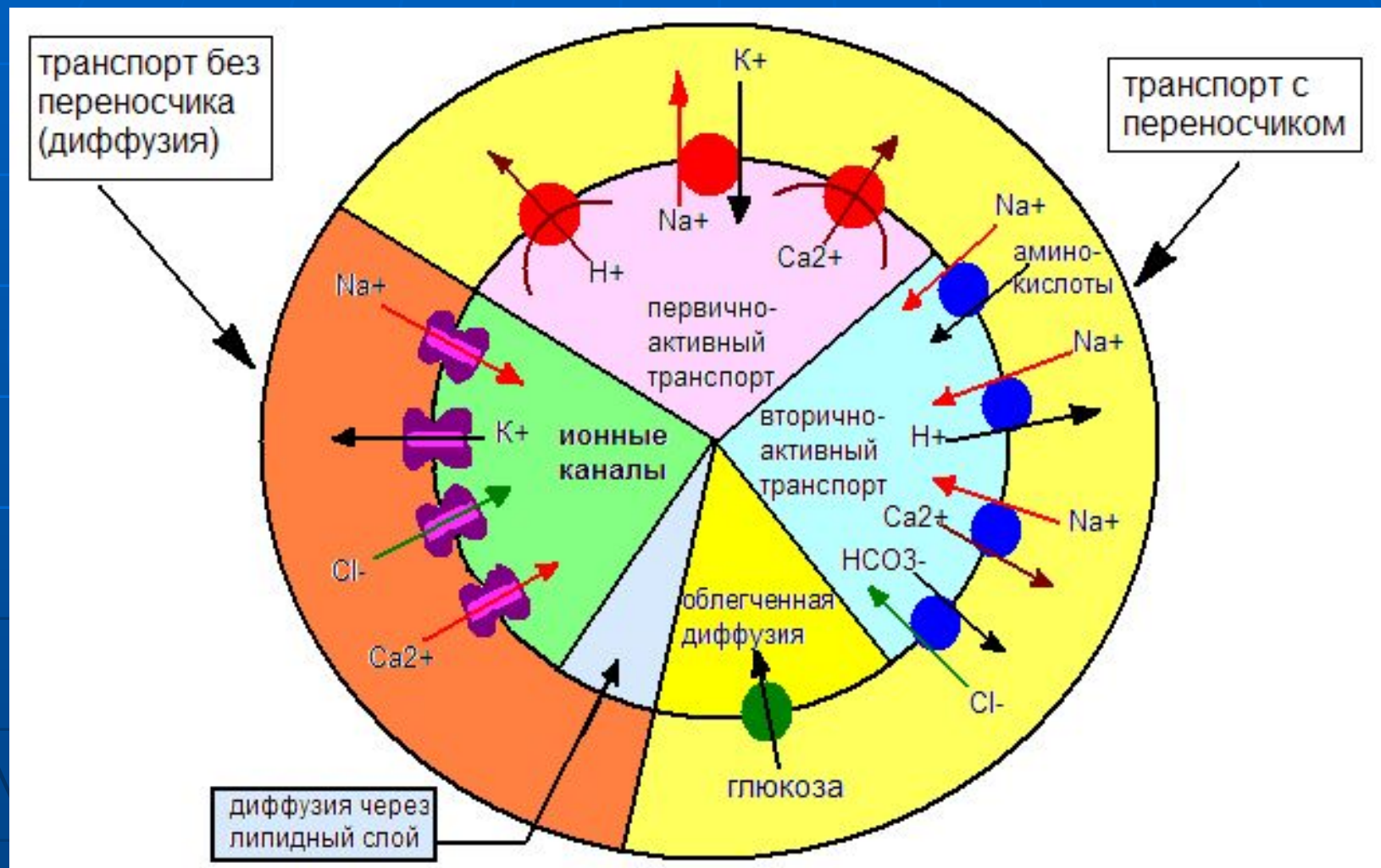
Фазы	Типичное количество пациентов	Основные задачи
I	20-80	Первое применение препарата у человека, оценка токсичности и безопасности, определение параметров фармакокинетики
II	100-800	Установление эффективности, определение оптимальных режимов дозирования, оценка безопасности
III	1000-4000	Подтверждение данных об эффективности и безопасности, сравнительные исследования со стандартными препаратами
IV	Десятки тысяч	Дальнейшее изучение эффективности для оптимизации применения препарата, долгосрочные исследования безопасности, оценка редких нежелательных лекарственных реакций

способы проникновения веществ через биологические мембраны

Механизмы

- Пассивная диффузия
- Активный транспорт
- Фильтрация через поры
- Пиноцитоз

Проникновение веществ в клетку



Пассивная диффузия

(липидная диффузия)

- процесс растворения ЛВ в липидах мембраны и движение через них.
- **по градиенту концентраций**
- Основной (не требует энергии)
- Лучше - жирорастворимые ЛС (липофильные, неполярные)
- Слабые электролиты проникают только в неионизированном виде
- Тонкая кишка (главным образом)
- Толстая и прямая кишка (дополнительно)

Фильтрация

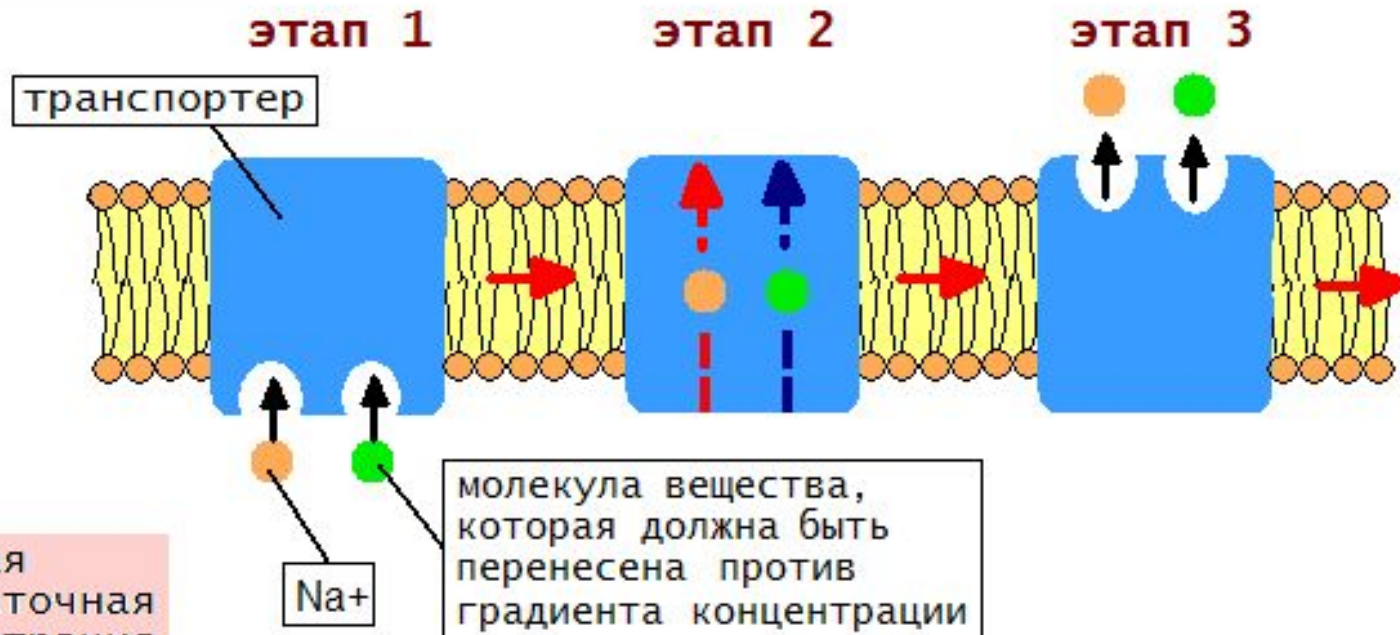
водная диффузия

- **пассивное** перемещение молекул вещества
- **по градиенту концентрации** через заполненные водой поры в мембране каждой клетки и между соседними клетками
- характерен, **мелких** гидрофильных молекул и ионов (вода, мочеви́на).

Активный транспорт

низкая
внутриклеточная
концентрация
ионов Na^+

внутриклеточная жидкость



высокая
внеклеточная
концентрация
ионов Na^+

внеклеточная жидкость

Активный транспорт

- транспортные системы- встроенные в мембрану **переносчиков** (чаще белки)
- не зависит от градиента концентрации
- избирателен
- насыщаем
- характерен для гидрофильных полярных молекул, ряда неорганических ионов, сахаров, аминокислот, пиримидинов, аминокислоты в ЖКТ, через ГЭБ

Активный транспорт

- а) облегченная диффузия – осуществляется по градиенту концентрации **без затраты АТФ**
- б) активный транспорт – против градиента концентрации **с затратами АТФ**

Пиноцитоз

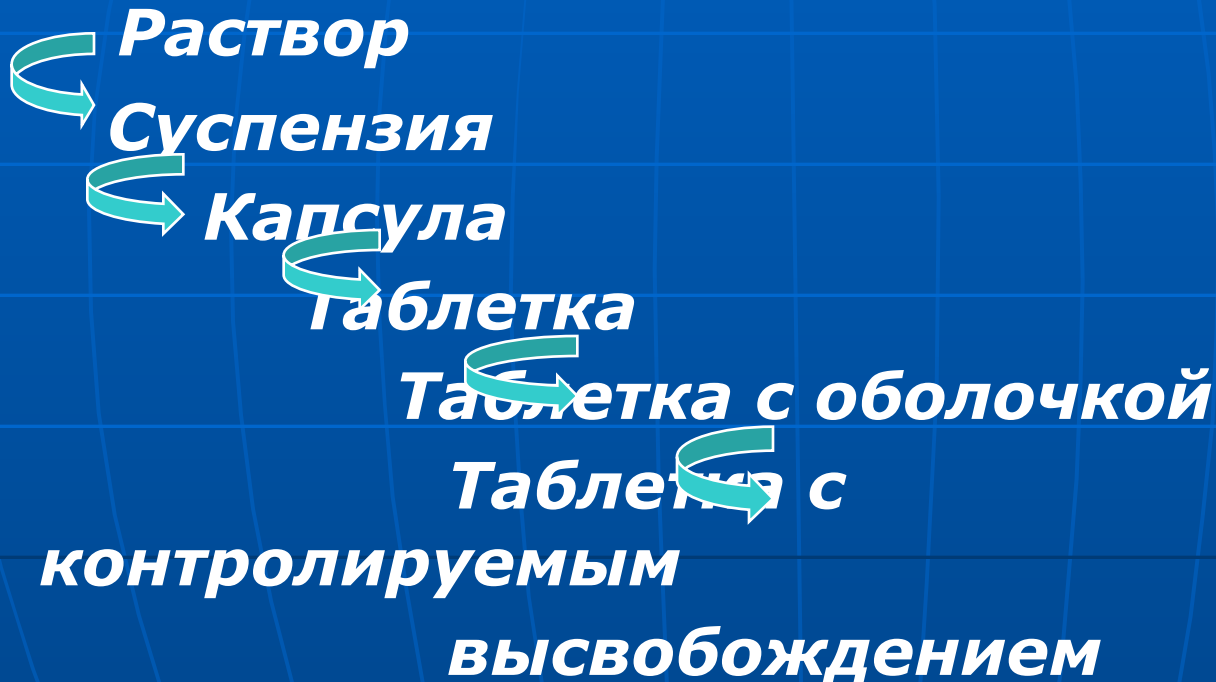
- процесс активного поглощения клеткой жидкостей или коллоидных растворов с участием вакуоли (пузырька). Захватив лекарственное вещество (молекулы его), вакуоль перемещается по цитоплазме к противоположной стороне клетки: лекарство выделяется из пузырька в клетку или транспортируется из клетки. Характерен для высокомолекулярных полипептидов.

Основные фармакокинетические процессы

- Лекарство проходит 2 фазы:
- 1. *фармацевтическая* (высвобождение из лекарственной формы) фаза
- 2. *фармакокинетическая* фаза:
 - Всасывание (абсорбция)
 - Распределение
 - Депонирование
 - Метаболизм
 - Выведение (экскреция) лекарства

Высвобождение из лекарственной формы

- **Скорость**



Фармакокинетика

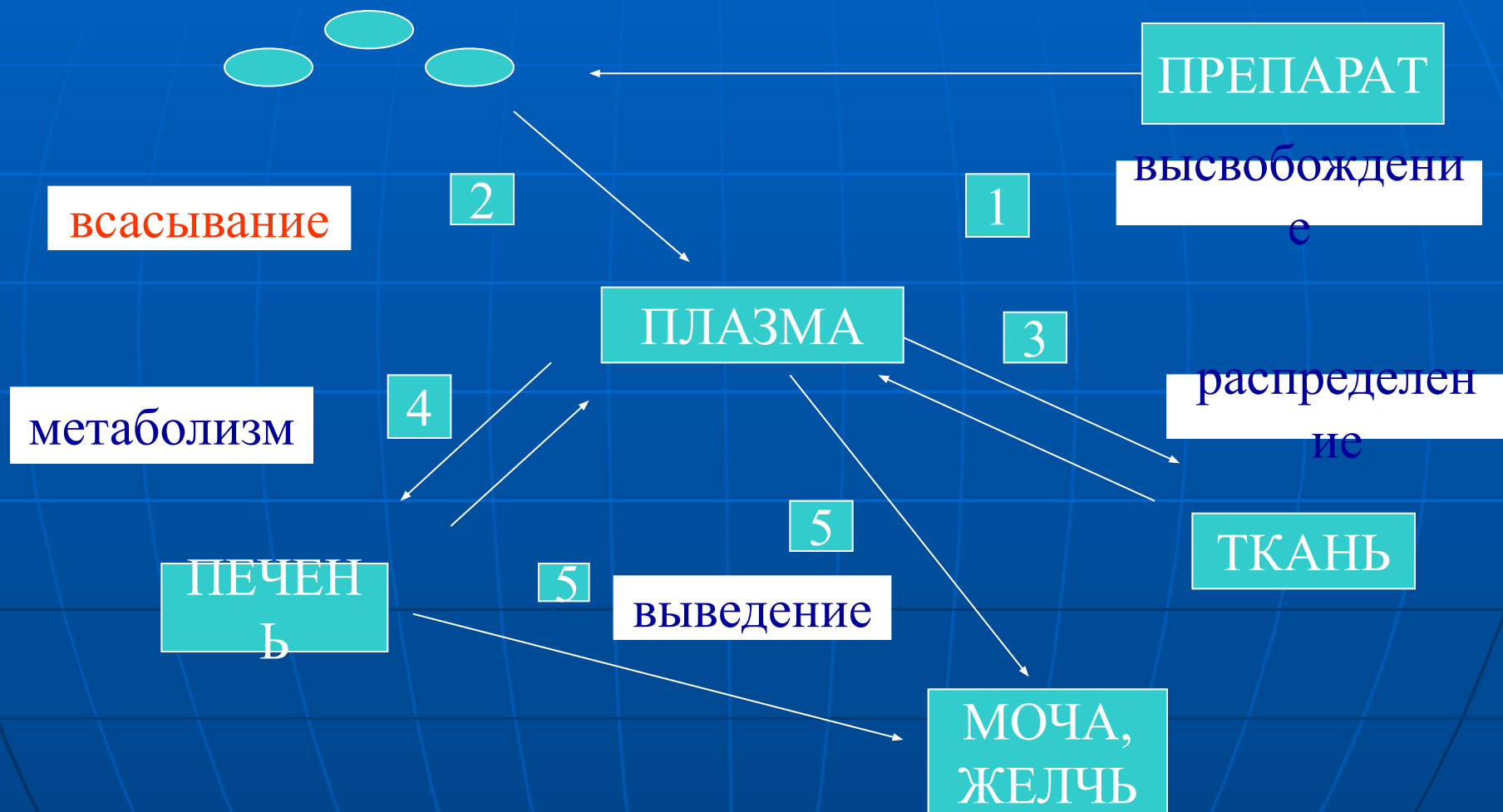
От греч. *Pharmakon* - лекарство, *kinetikos* - движущий) - раздел фармакологии, изучающий процессы

- всасывания,
- распределения,
- депонирования,
- метаболизма (превращения),
- выделения лекарственных средств.

Знание фармакокинетики

- Позволяет предвидеть появление нежелательных эффектов
- возможность взаимодействия препаратов друг с другом
- помогает выбрать оптимальный режим дозирования чтобы обеспечить **терапевтическую концентрацию (C_0)**

«СУДЬБА» ЛС В ОРГАНИЗМЕ



Всасывание—это процесс движения лекарственного вещества из места введения в системный кровоток

Пути введения

1. Энтеральный путь (через ЖКТ)
2. Парентеральный путь (минуя ЖКТ)
 - неинъекционные и
 - инъекционные

виды путей введения лекарственных средств

- **без нарушения целостности кожных покровов** – через рот (внутрь), через прямую кишку, ингаляционно, интраназально, трансдермально.
- **с нарушением целостности кожных покровов** – подкожно, внутримышечно, внутривенно, внутриартериально, эндолимфатически, в полости плевры, брюшины, суставов, интралюмбально, в желудочки мозга

Наиболее часто используемые пути введения лекарственных веществ

ЭНТЕРАЛЬНЫЕ пути введения

- Сублингвальное введение (ч/з 1-2 мин)
- Пероральное введение (per os) (ч/з 20-40 минут)
- Ректальное введение (ч/з

ПАРЕНТЕРАЛЬНЫЕ пути введения:

- Внутривенное (ч/з 1-2 мин-на кончике иглы)
- внутриартериальное (ч/з 1-2 мин-на кончике иглы)
- внутримышечное (ч/з 5-20 мин)
- подкожное (10-20 мин)
- внутрикожное (10-20 мин)
- под оболочки мозга (интратекальный, эпидуральный)
- Трансдермальное введение (10-20мин)
- Ингаляционное введение
- **МЕСТНОЕ** введение (на кожу, на слизистые)
- Интраназальное введение
- в конъюнктивный мешок

Прием внутрь

- —самый распространенный, самый безопасный, удобный и дешевый способ введения лекарственных средств.
- Не требуется стерильности препаратов
- Лекарственное вещество, абсорбируемое Лекарственное вещество, абсорбируемое из верхнего отдела ЖКТ, подвергается действию ферментов в кишечной стенке, которые могут его метаболизировать. Абсорбированное лекарство попадает в систему воротной вены и переносится в печень — основной орган, где происходит метаболизм лекарственных веществ..

НЕДОСТАТКИ ПЕРОРАЛЬНОГО ПУТИ ВВЕДЕНИЯ

- 1. Абсорбция многих ЛС зависит от приема пищи, функционального состояния ЖКТ и др. факторов, с трудом учитывающихся на практике
- 2. Не все ЛС хорошо всасываются в ЖКТ
- 3. Некоторые ЛС разрушаются в желудке (инсулин, пенициллин)
- 4. Часть ЛС оказывает НЛР на слизистую ЖКТ (НПВС – изъязвления слизистой, антациды – подавляют моторику)
- 5. Не применим у пациентов в бессознательном состоянии и при нарушении глотания

Пероральный путь введения

Всасывание	Преимущества	Недостатки и меры предосторожности
Скорость и степень всасывания колеблются в зависимости от многих факторов	Самый удобный, дешевый и, как правило, наиболее безопасный	Необходимость активного участия больного. Биодоступность лекарственных средств, которые плохо растворяются в воде, медленно всасываются, нестабильны или в значительной степени метаболизируются в печени и кишечнике, низкая и сильно колеблется

Влияние pH желудка на всасывание

- Слабые кислоты

↑ pH (щелочная среда) ↓
↑ Степень ионизации ↓
↓ Липофильность ↓
↓ Всасывание ↓

- Слабые основания

↓ pH (кислая среда) ↓
↑ Степень ионизации ↓
↓ Липофильность ↓
↓ Всасывание ↓

ЛС, всасывание которых ухудшается при изменении рН в желудке

■ рН 

Салицилаты
Фенилбутазон
Сульфаниламиды
Барбитураты

■ рН 

Кодеин
Хинидин
Рифампицин
Эритромицин

ЛС, которые принимают внутрь во время еды

- Гипотиазид
- Гризеофульвин
- Пропроналол
- Метопролол
- Цефуроксим аксетил

Препараты, которые принимают внутрь за 1 час до еды

- Разрушаются при ↓ рН

Ампициллин

Эритромицин

- Связываются с пищей ↑ рН

Тетрациклин

Эритромицин

Фузидин

Сульфаниламиды

Каптоприл

Препараты Fe

ЛС, которые принимают внутрь после еды

- НПВС (курсовой прием)
- Глюкокортикоиды
- Резерпин, раунатин
- Теофиллин, аминофиллин
- Препараты калия

Причины применения других путей введения

- лекарство нестабильно или быстро инактивируется в ЖКТ;
- способность лекарства абсорбироваться в ЖКТ снижена в результате рвоты или заболеваний, нарушающих абсорбцию;
- для получения терапевтического эффекта требуется местное применение лекарства,
- системная абсорбция будет вызывать нежелательные эффекты (например, местная анестезия).
- Необходимость миновать ЖКТ и обеспечить быстрый эффект

Сублингвальный путь введения

- Абсорбция из полости рта через слизистую оболочку щек или из подъязычной области (сублингвально) дает возможность лекарству поступить непосредственно в кровь, обходя воздействия в ЖКТ и печени, связанные с переходом в систему воротной вены.
- Этот путь подходит для лекарств с приемлемым вкусом или при необходимости получения быстрого эффекта (нитроглицерин).

Сублингвальный путь введения преимущества

- 1. Удобное и быстрое введение
- 2. Быстрое всасывание ЛС
- 3. ЛС не подвергается пресистемной элиминации
- 4. Действие препарата можно быстро прервать

Сублингвальный путь введения недостатки

- 1. Неудобство, создаваемое частым регулярным использованием таблеток
- 2. Раздражение слизистой рта, избыточное выделение слюны, способствующее заглатыванию ЛС и уменьшению его эффективности
- 3. Неприятный вкус

Ректальный и назальный пути введения

- используют для введения лекарств, которые при пероральном введении подвержены значительной предсистемной элиминации.
- Лекарства могут быть введены ректально (в прямую кишку) в виде свечей, клизм и др. Степень метаболизма лекарственных веществ выражена меньше, чем при пероральном приеме, так как кровоснабжение нижних отделов ЖКТ за счет системы воротной вены менее развито, чем верхних отделов ЖКТ.
- ректальная и интраназальная абсорбция может быть нестабильной.
- Можно использовать назальный спрей для получения системного эффекта (гормоны)..

Ректальный путь введения преимущества

- 1. Половина ЛВ не подвергается пресистемному метаболизму
- 2. Не раздражается слизистая ЖКТ
- 3. Удобно, когда другие пути введения неприемлимы (рвота, морская болезнь, грудные дети)
- 4. Местное действие

Ректальный путь введения недостатки

- 1. Неприятные для пациента психологические моменты
- 2. Всасывание ЛС значительно замедляется при неопорожненной прямой кишке.

ИНТРАНАЗАЛЬНАЯ ДОСТАВКА ЛЕКАРСТВ

- ЭТО СПЕЦИФИЧЕСКИЙ СПОСОБ
ВВЕДЕНИЯ ЛЕКАРСТВЕННЫХ
ПРЕПАРАТОВ ПУТЁМ ИХ РАСПЫЛЕНИЯ В
НОСОВОЙ ПОЛОСТИ

ПРЕИМУЩЕСТВА ИНТРАНАЗАЛЬНОЙ ДОСТАВКИ ЛЕКАРСТВ

- НАЛИЧИЕ ЦЕНТРАЛЬНОГО ДЕЙСТВИЯ
- ВЫСОКАЯ БИОДОСТУПНОСТЬ
- ОТСУТСТВИЕ ПЕРВОГО ЭФФЕКТА ПРОХОЖДЕНИЯ ЧЕРЕЗ ПЕЧЕНЬ
- УДОБСТВО И ЛЁГКОСТЬ ПРИМЕНЕНИЯ
- БЫСТРОТА РАЗВИТИЯ СИСТЕМНОГО ЭФФЕКТА

НЕКОТОРЫЕ ПРЕПАРАТЫ ДЛЯ ИНТРАНАЗАЛЬНОГО ПРИМЕНЕНИЯ

- 1.СТАДОЛ (БУТОРФАНОЛ)
- 2.ИМИГРАН (СУМАТРИПТАН)
- 3.АДИУРЕТИН СД (ДЕСМОПРЕССИН)
- 4.ОКСИТОЦИН (ОКСИТОЦИН)
- 5.БЕКОНАЗЕ (БЕКЛОМЕТАЗОН)
- 6.МИАКАЛЬЦИК (КАЛЬЦИТОНИН)
- 7.ПОЛИОКСИДАНИЙ (ПОЛИОКСИДОНИЙ) И ДР.

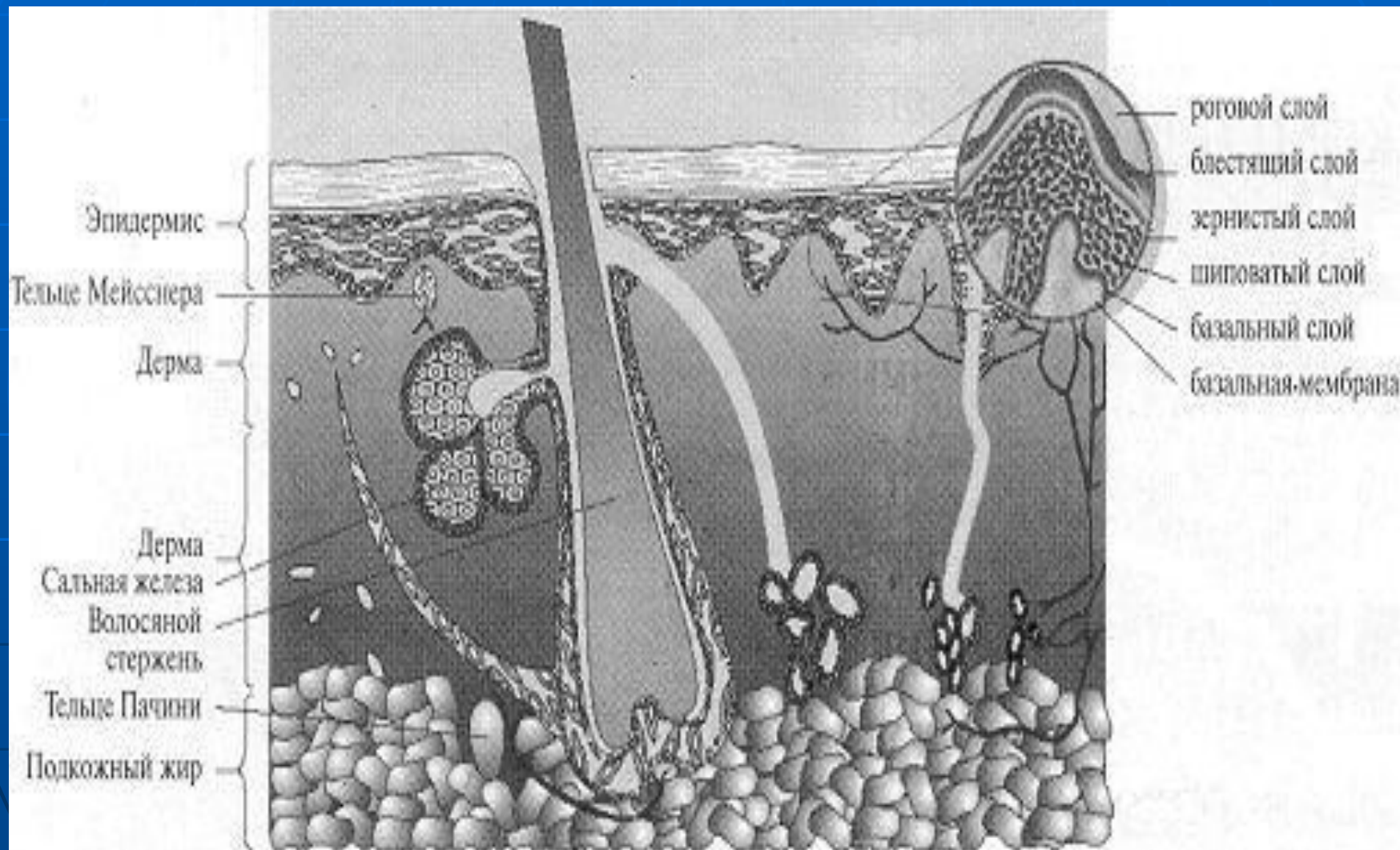
Введение лекарств через кожу (Трансдермальный путь)

- Кожа представляет собой труднопреодолимый барьер для лекарств.
- Можно получить системные эффекты, применяя этот путь введения лекарства в организм. (Нитроглицерин абсорбируется системно).
- накожный пластырь (фентанил, никотин, противозачаточные, гормональные)

ТРАНСДЕРМАЛЬНЫЕ ТЕРАПЕВТИЧЕСКИЕ СИСТЕМЫ

- ЭТО СПЕЦИАЛЬНАЯ СЛОЖНАЯ
ЛЕКАРСТВЕННАЯ ФОРМА,
ПРЕДНАЗНАЧЕННАЯ ДЛЯ ВВЕДЕНИЯ
ЛЕКАРСТВ ЧЕРЕЗ КОЖУ БЕЗ
ИНЪЕКЦИЙ.

СТРОЕНИЕ КОЖИ



- ТРУДНОПРОХОДИМА ДЛЯ ЛЕКАРСТВ

СТРУКТУРА ТТС

- 1. ОСНОВНАЯ МЕМБРАНА, ПРЕДОТВРАЩАЮЩАЯ ВЫСВОБОЖДЕНИЕ ЛВ,
- 2. ЛЕКАРСТВЕННЫЙ РЕЗЕРВУАР,
- 3. МЕМБРАНА ОБЕСПЕЧИВАЮЩАЯ ОПТИМАЛЬНУЮ СКОРОСТЬ ВЫСВОБОЖДЕНИЯ ЛВ,
- 4. КЛЕЙ,
- 5. ЗАЩИТНАЯ ПЛЁНКА ДЛЯ ХРАНЕНИЯ СИСТЕМЫ.

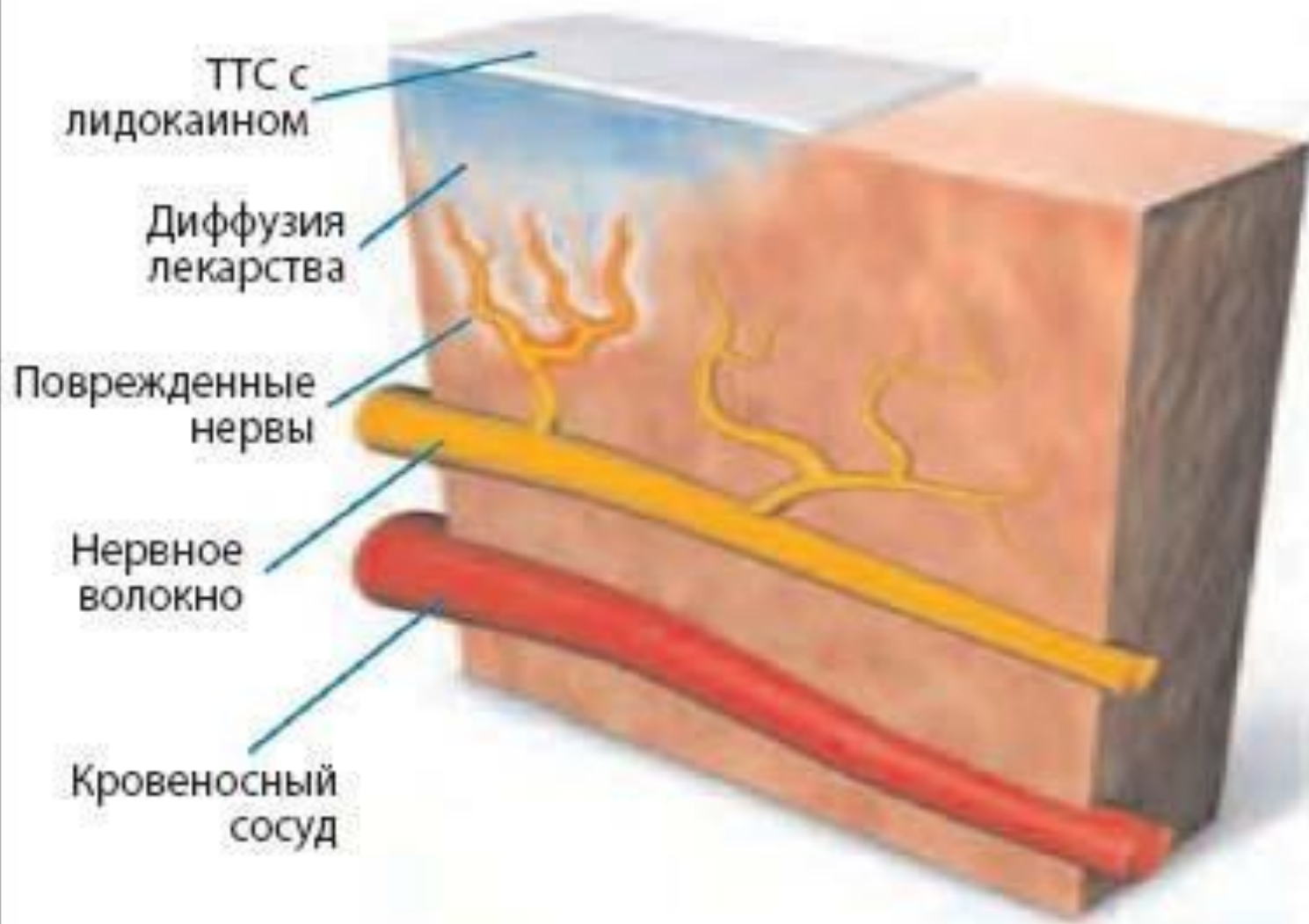


Рис. 1. Действие TTC с 5% лидокаином при постгерпетической невралгии

СОВРЕМЕННЫЕ ТТС

- 1.НИКОТИНЕЛ (НИКОТИН),
- 2.НИТРО-ДУР (НИТРОГЛИЦЕРИН),
- 3.ДЕПОНИТ (НИТРОГЛИЦЕРИН),
- 4.ДЮРОГЕЗИК (ФЕНТАНИЛ),
- 5.КЛИМАРА (ЭСТРАДИЛ),
- 6.ТРАНСДЕРМ СКОП (СКОПОЛАМИН),
- 7.ТЕСТОДЕРМ (ТЕСТОСТЕРОН)

Парентеральный путь введения

- Биодоступность, выше, действие быстрое, предсказуемое, точность дозирования.
- Применяется при неотложных состояниях или когда прием внутрь невозможен (при рвоте, бессознательном состоянии, когда больной не выполняет предписания врача)
- Наиболее быстрая абсорбция лекарства - при его введении непосредственно в кровоток, внутривенно, внутриартериально.
- недостатки: дороже, болезненный, требует соблюдения правил асептики. Сложности при самостоятельном лечении.
- если абсорбция лекарственного вещества из места введения происходит слишком быстро, ее можно замедлить следующими способами:
 - используя препараты, медленно высвобождающие лекарственное вещество из связанного состояния в месте введения;
 - одновременно применяя второй, сопутствующий препарат, снижающий кровоток в месте инъекции (например, агонист α -адренорецепторов вместе с местным анестетиком для продления действия).

Внутрисосудистое введение преимущества

- 1. Быстрое поступление в кровь (неотложные состояния)
- 2. Быстрое создание высокой системной концентрации и возможность ею управлять
- 3. Позволяет вводить ЛС, разрушающиеся в ЖКТ

Внутрисосудистое введение недостатки

- 1. Технические сложности внутрисосудистого доступа
- 2. Риск развития инфекции в месте инъекции
- 3. Тромбозы вен в месте введения ЛС (эритромицин) и болевые ощущения (калия хлорид)
- 4. Некоторые ЛС адсорбируются на стенках капельниц (инсулин)

Внутривенный путь введения

Всасывание	Преимущества	Недостатки и меры предосторожности
Отсутствует (препарат вводится непосредственно в кровь)	Используется при неотложных состояниях. Позволяет подбирать дозу. Пригоден для введения высокомолекулярных лекарственных средств (белки, пептиды). Пригоден для введения лекарственных средств в больших объемах и препаратов, обладающих раздражающим действием (если последние успевают равномерно распределиться в крови)	Повышен риск побочных эффектов. Как правило, препараты нужно вводить медленно. Не пригоден для масляных растворов и нерастворимых в воде лекарственных средств

Внутримышечный

Всасывание	Преимущества	Недостатки и меры предосторожности
<p>Достаточно быстрое для водорастворимых препаратов.</p> <p>Медленное, длительное для препаратов длительного действия</p>	<p>Пригоден для введения лекарственных средств в умеренном объеме, масляных растворов и некоторых препаратов, которые обладают раздражающим действием</p>	<p>Противопоказан во время антикоагулянтной терапии.</p> <p>Влияет на результаты некоторых диагностических исследований (например, определение активности КФК)</p>

Подкожный путь введения

- Подкожная (п/к) инъекция или имплантация лекарства обеспечивает более медленную абсорбцию по сравнению с внутривенным или сублингвальным путем. Примером может служить подкожная имплантация гестагенов (например, норгестрела) как метода контрацепции. В этом случае под кожей создается депо препарата, из которого лекарственное вещество медленно поступает в кровотоки и длительность его действия увеличивается.

Подкожный путь введения

Всасывание	Преимущества	Недостатки и меры предосторожности
<p>Достаточно быстрое для водорастворимых препаратов. Медленное, длительное для препаратов длительного действия</p> <p>ЛС</p>	<ol style="list-style-type: none">1. Пригоден для некоторых нерастворимых лекарственных средств (суспензии) и подкожных имплантатов2. Больной может делать инъекции самостоятельно после обучения3. Длительный эффект	<p>Нельзя ввести большой объем лекарственного средства. Медленное всасывание и проявление эффекта ЛС При введении препаратов, которые обладают раздражающим действием, могут возникать боль и некроз тканей Атрофия жировой ткани в месте введения и уменьшение скорости всасывания ЛС</p>

Ингаляционный путь введения

- Для ЛС, которые абсорбируются из легких (наркоз).
- если мишень действия легкие, бронхи.
- Нежелательные системные эффекты снижаются.
- Общая доза может быть снижена (глюкокортикоиды и агонисты $\beta 2$ -адренорецепторов при лечении астмы).
- различные устройства для того, чтобы обеспечить нужную дозировку (турбухалер, небулайзер)
- вводят порошки и жидкости (аэрозоли)
- требует навыка пациента или мед. персонала, спец. устройств и оборудования
- частично попадает в ЖКТ

Ингаляционный путь введения преимущества

- 1. Быстрое начало действия и высокая концентрация в месте введения при лечении заболеваний дых. путей
- 2. Хорошая контролируемость действия
- 3. Уменьшение токсических системных эффектов

Ингаляционный путь введения

недостатки

- 1. Необходимость специального устройства (ингалятора)
- 2. Сложность использования аэрозолей под давлением для некоторых больных

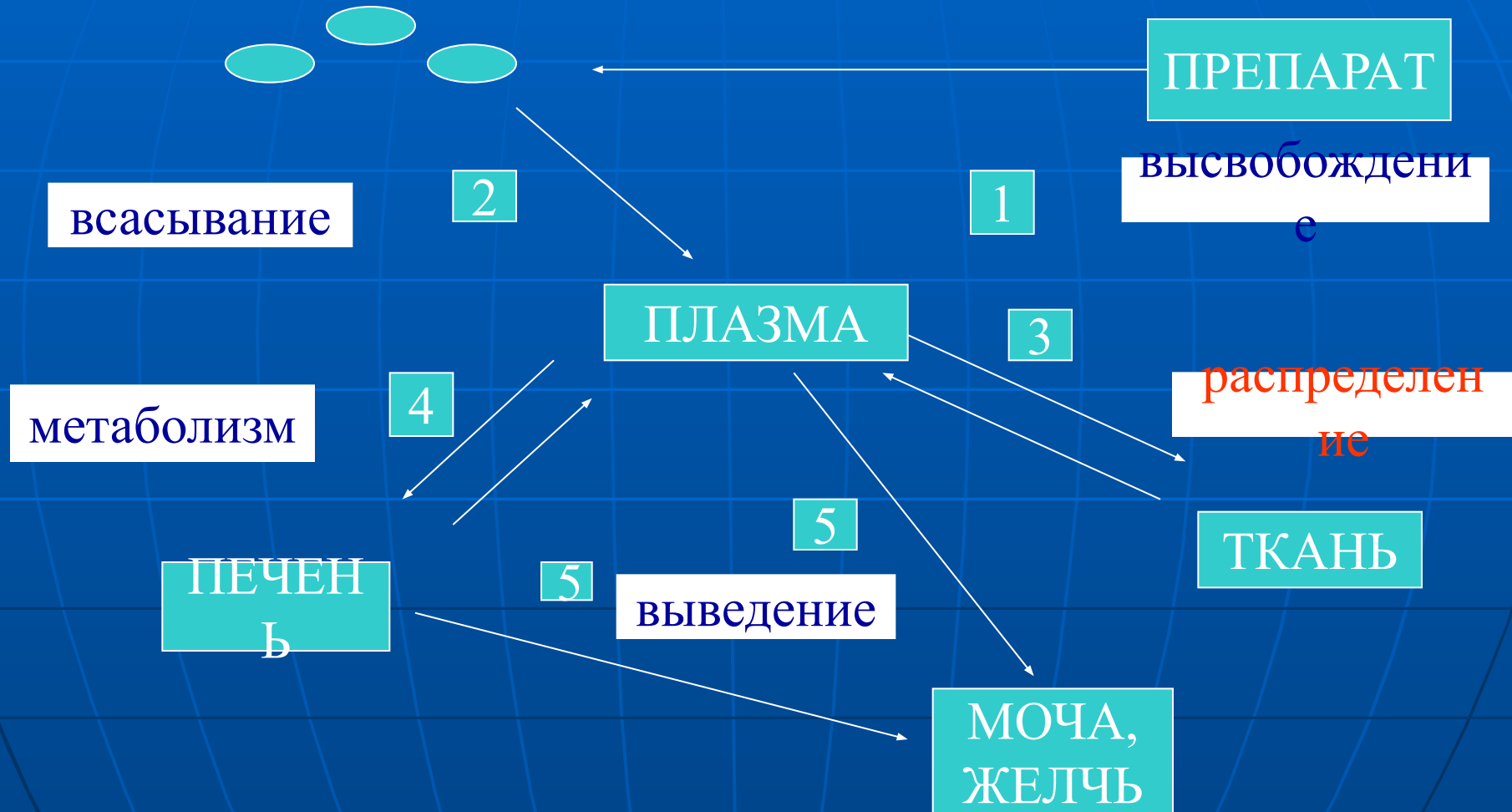
Местный путь введения

- Высокая действующая концентрация ЛС в месте введения
- Избегаются нежелательные системные эффекты данного ЛС
- При нарушении целостности кожных покровов препарат может попасть в системный кровоток – проявление нежелательных системных эффектов.

Правильно
выбранный путь
введения
обеспечивает
создание
оптимальной
концентрации
лекарства в
организме и скорости
наступления эффекта



«СУДЬБА» ЛС В ОРГАНИЗМЕ



РАСПРЕДЕЛЕНИЕ

- **Распределение ЛС** - процесс распространения ЛС по органам и тканям после того, как они поступят в системный кровоток.
- **Отсеки распределения:**
 - 1. Внеклеточное пространство (плазма, межклеточная жидкость)
 - 2. Клетки (цитоплазма, мембрана органелл)
 - 3. Жировая и костная ткань (депонирование ЛС)

РАСПРЕДЕЛЕНИЕ

- **Природа ЛС** - чем меньше размеры молекулы и липофильнее ЛС, тем быстрее и равномернее его распределение.
- · **Размер органов** – чем больше размер органа, тем больше лекарственного средства может поступить в него без существенного изменения градиента концентраций
- · **Кровоток в органе** - в хорошо перфузируемых тканях (мозг, сердце, почки) терапевтическая концентрация вещества создается значительно раньше, чем в тканях плохо перфузируемых (жировая, костная)
- · **Наличие гистогематических барьеров** – ЛС легко проникают в ткани с плохо выраженным ГБ
 - Гематоэнцефалический барьер
 - гематоофтальмический барьер
 - плацентарный барьер

- Лекарственный препарат , попав в кровь, находится в ней в двух фракциях: **свободной и связанной.**

- **Лекарства связываются с:**

- альбуминами
- кислыми альфа 1 – гликопротеинами
- липопротеинами
- гамма-глобулинами
- форменными элементами крови (эритроцитами и тромбоцитами)

Распределение ЛС в организме

1 фаза

Зависит от кровотока:

поступление в органы с хорошим кровоснабжением (сердце, печень, мышцы)

2 фаза

Зависит от связывания с белками

Основные связывающие белки:

- альбумины (ЛС - кислоты)
- альфа 1 - кислый гликопротеин (ЛС - основания)

Факторы, влияющие на распределение

I. Свойства организма - барьеры

- Гематоэнцефалический
- Гематоофтальмический
- Капсула предстательной железы
- Клеточные мембраны

II. Свойства препарата

-  растворимость в жирах

III. Доза препарата

РАСПРЕДЕЛЕНИЕ

- · **Связывание лекарства с белками плазмы** - чем больше связанная фракция ЛС, тем хуже его распределение в ткани, т. к. покидать капилляр могут лишь свободные молекулы.
- · **Депонирование лекарства в тканях** - связывание ЛС с белками тканей способствует его накоплению в них, т. к. снижается концентрация свободного ЛС в периваскулярном (вокругсосудистом) пространстве и постоянно поддерживается высокий градиент концентраций между кровью и тканями.
- Липофильные, неполярные- распределяются равномерно
- гидрофильные полярные - неравномерно

ДЕПОНИРОВАНИЕ

- это процесс накопления ЛС в различных тканях, при распределении их в организме путем обратимого связывания с белками, фосфолипидами и нуклеопротеинами клеток.

ДЕПОНИРОВАНИЕ

- Связанное с белками ЛС не проявляет фармакологической активности. Но поскольку это связывание обратимо, часть вещества постоянно высвобождается из комплекса с белком (происходит это при снижении концентрации свободного вещества в плазме крови) и оказывает фармакологическое действие.

Резервуары ЛС в организме

Белки плазмы

- активностью обладает несвязанная фракция ЛС
- связывание зависит от концентрации белков
- связывание является неселективным
- ЛС могут вытесняться эндогенными веществами и другими ЛС
- при вытеснении ЛС из связи с белками - усиление эффекта, риск развития нежелательных реакций

Резервуары ЛС в организме

- Клетки (макролиды)
- Жировая ткань (амиодарон)
- Кости (тетрациклины)
- Трансцеллюлярные резервуары (ЖКТ, ликвор)

Степень связывания препаратов с белками плазмы крови

Препарат	% связанного препарата
Варфарин	99,5
Диазепам	99
Фенитоин	96
Хинидин	71
Лидокаин	51
Дигоксин	25
Гентамицин	3
Атенолол	0

Наибольшее значение имеет связывание на 85-90% и более

Биологические барьеры:

1. Кожа
2. Гемато-энцефалический барьер
3. Фето-плацентарный барьер
4. Через эпителий молочных желез
5. Капиллярная стенка

Проникновение лекарств через гематоэнцефалический барьер (ГЭБ)

ГЭБ - это динамически функционирующая мембрана между кровью и мозгом, которая регулируется самим мозгом

Виды транспорта через гематоэнцефалический барьер

- Для глюкозы и аминокислот – специальные носители, которые синтезируются эндотелием
- Для инсулина, трансферрина – специальные рецепторы, которые их захватывают, а затем освобождают в интерстициальное пространство мозга

Состояния, при которых повышается проницаемость гематоэнцефалического барьера

- Заболевания мозга (менингит, травма)
- Нарастание остаточного азота в крови
- Новорожденные и дети грудного возраста

Удаление лекарств из мозга

- Осуществляется при участии сосудистого сплетения желудочков по типу секреции вещества в почечных канальцах или с током спинно-мозговой жидкости через ворсинки паутинной оболочки

Элиминация лекарственных средств

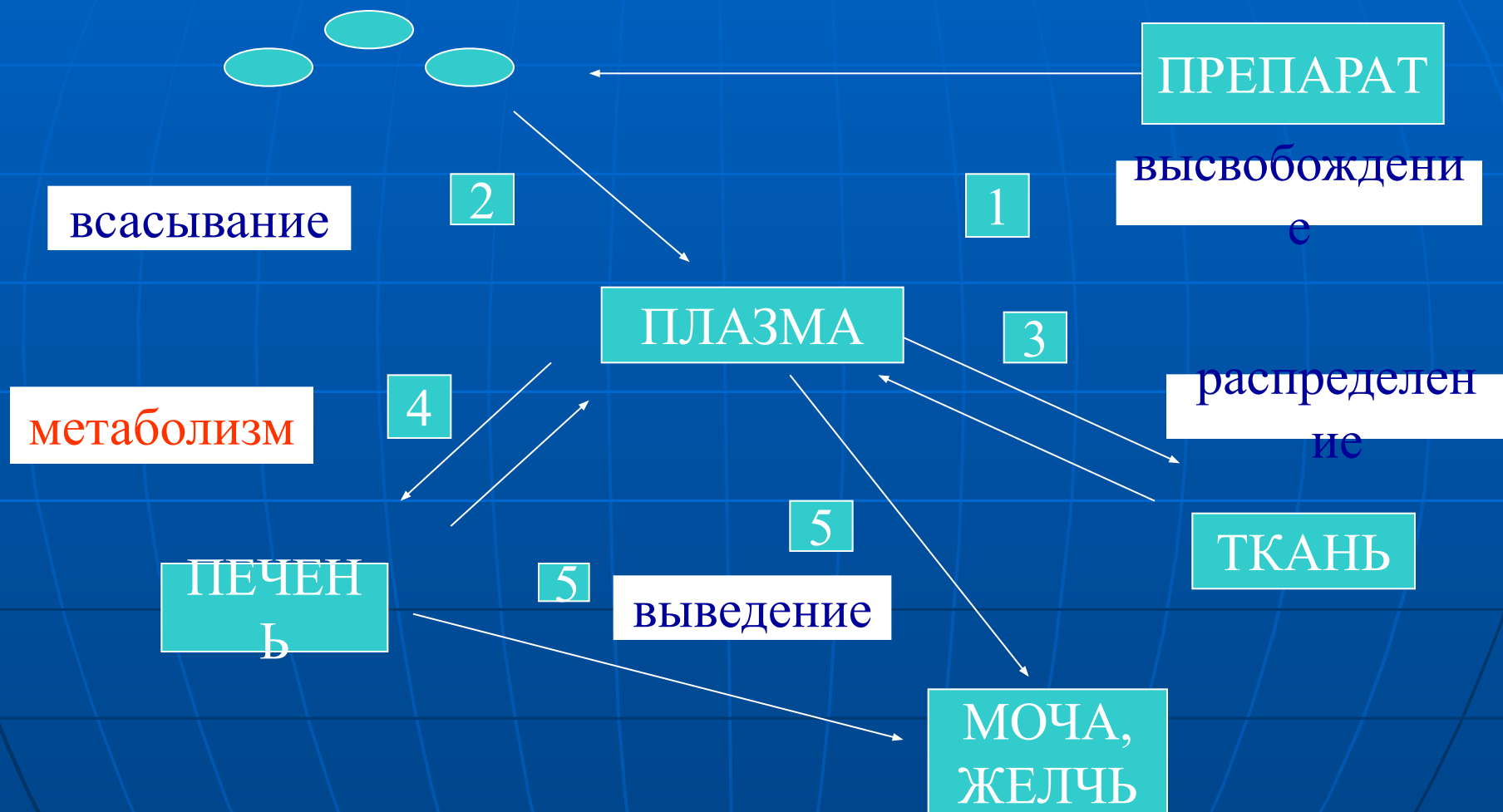
- Элиминация – это удаление лекарственного вещества из организма путем
 - -биотрансформации (метаболизм, конъюгация)
 - экскреции (выведения)

КВОТА ЭЛИМИНАЦИИ

количеством выделенного лекарственного вещества за сутки в процентах от введенной дозы.

ПЕРИОД ПОЛУВЫВЕДЕНИЯ - время, в течение которого содержание вещества в плазме крови снижается на 50%. Зависит от выведения вещества из организма, его биотрансформации и депонирование в тканях.

«СУДЬБА» ЛС В ОРГАНИЗМЕ



Биотрансформация

- Может происходить в печени (микросомальные ферменты) стенке кишечника, почках и других органах
- Токсические продукты биотрансформации обезвреживаются не только за счет конъюгации, но и за счет ковалентного связывания с альбуминами.
- Некоторые лекарства способны подавлять биотрансформацию (НПВС, эстрогены, сульфаниламиды, транквилизаторы, нитроглицерин, антибиотики и т.д.)
- На биотрансформацию лекарств влияет печеночный кровоток (снижение при циррозе печени)

БИОТРАНСФОРМАЦИЯ

- представляет собой совокупность процессов, обеспечивающих физико-химические и биохимические изменения ЛВ в организме и, как правило, способствующих их инактивации и выведению.
- В ряде случаев метаболиты лекарственных средств обладают биологической активностью и определяют фармакологический эффект лекарства.
Выделяют два основных вида биотрансформации:
 - **метаболическую трансформацию и**
 - **конъюгацию.**

МЕТАБОЛИЧЕСКАЯ ТРАНСФОРМАЦИЯ

- это превращение веществ за счет реакции I типа (несинтетические):
 - окисление микросомальные
 - восстановление ферменты печени
 - гидролиз
 - комбинация процессов
- в результате-**метаболиты**

КОНЪЮГАЦИЯ

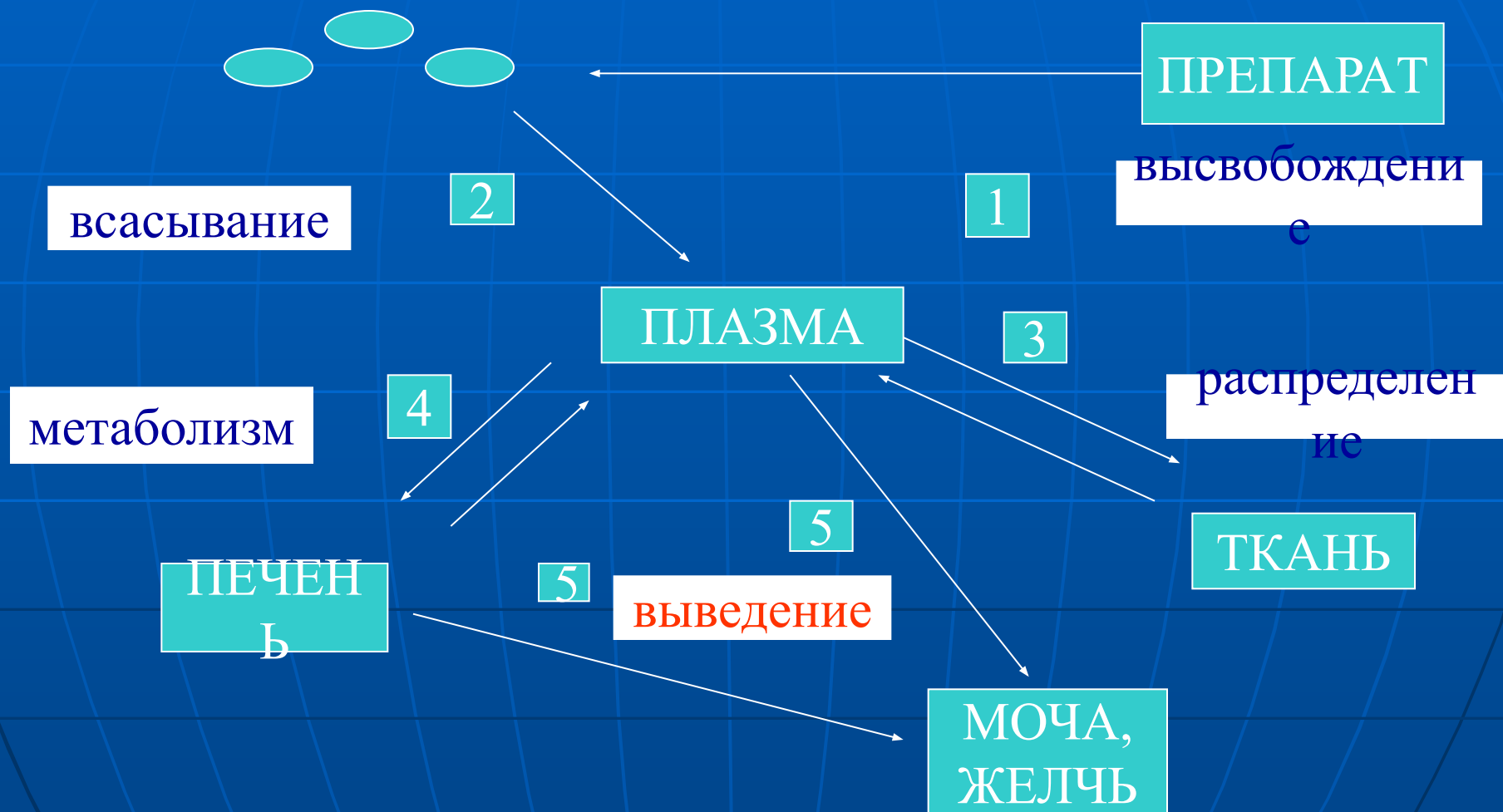
это биосинтетический процесс, сопровождающийся **присоединением** к лекарственному веществу или его метаболитам ряда химических группировок или молекул эндогенных соединений

Реакции II типа (синтетические, конъюгации)

- Глюкуронизация - микросомы печени
- Аминоконъюгация
- Ацетилирование
- Сульфоконъюгация
- Метилирование

в результате - **конъюгаты**

«СУДЬБА» ЛС В ОРГАНИЗМЕ



ЭКСКРЕЦИЯ

- **Последним этапом взаимодействия лекарств с живым организмом является их выведение или ЭКСКРЕЦИЯ.**
- **Лекарственные препараты, за исключением препаратов для ингаляционного наркоза, как правило, экскретируются не через те структуры, в которых происходила абсорбция (всасывание).**
- **Основными путями экскреции являются почки, печень, ЖКТ, легкие, кожа, слюнные железы, потовые железы, молоко матери.**

Выведение (экскрекция) лекарственных веществ и их метаболитов:

Это удаление лекарственного средства
из организма

- Экскреция осуществляется:
 - печенью
 - почками
 - кишечником
 - легкими
 - железами внешней секреции

Основные пути выведения лекарства

- **С мочой**
- **С желчью** (пенициллины, тетрациклины стрептомицин, дигитоксин и др.)
- **через кишечник** (доксидиклин 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.

Печень

- экскретирует желчью как неизмененные соединения, так и образовавшиеся в ней метаболиты

Почки

Выведение лекарств почками складывается из:

- фильтрации
- секреции
- реабсорбции

ЭКСКРЕЦИЯ

Выведение лекарств почками определяется тремя процессами, осуществляемыми в нефроне:

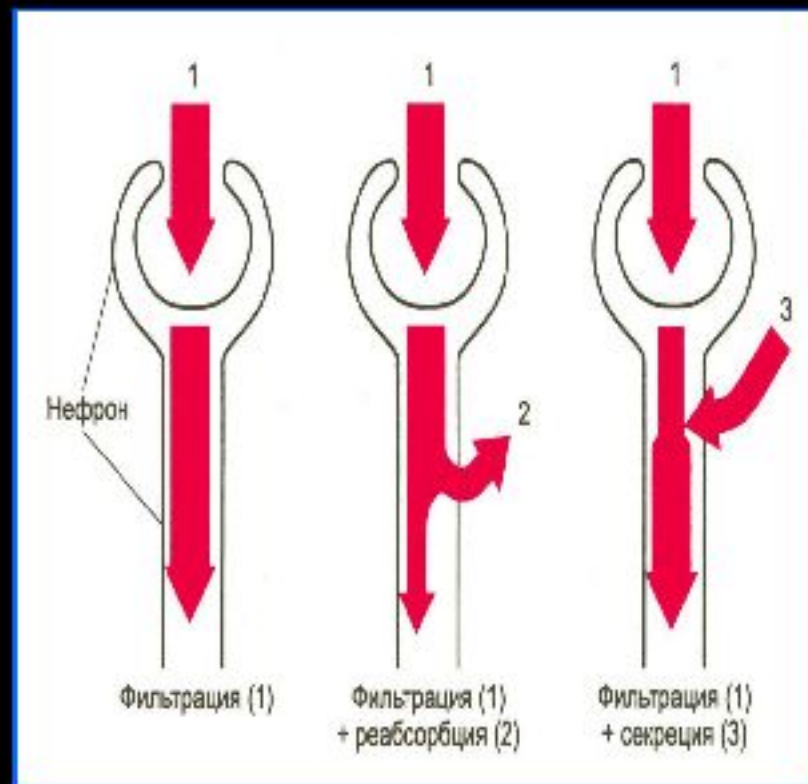
- пассивной клубочковой ФИЛЬТРАЦИЕЙ;
- пассивной диффузией через канальцы или РЕАБСОРБЦИЕЙ;
- активной канальцевой СЕКРЕЦИЕЙ.

Выведение лекарств почками складывается из их фильтрации, секреции и реабсорбции.

- **Фильтрация лекарств в клубочках осуществляется пассивно. Молекулярная масса веществ не должна быть больше 5—10 тыс, они не должны быть связаны с белками плазмы крови.**
- **Секреция — процесс активный (с затратой энергии при участии специальных транспортных систем), не зависящий от связывания препаратов с белками плазмы крови.**
- **Реабсорбция обратный захват ЛС и поступление в кровь. Глюкоза, аминокислоты, катионы и анионы реабсорбируются активно, а жирорастворимых веществ - пассивно.**

ЭКСКРЕЦИЯ

- **Фильтрация — основной механизм экскреции почками лекарств, не связанных с белками плазмы крови.**
- **В связи с этим в фармакокинетике элиминирующую функцию почек оценивают по скорости именно этого процесса.**
- **Способность почек к выведению лекарств путем фильтрации проверяется по экскреции эндогенного креатинина, так как оба процесса происходят параллельно с одинаковой скоростью.**



Фармакокинетика

- В литературе часто термины "элиминация" и "экскреция" употребляют как синонимы.
- Но необходимо помнить, что **ЭЛИМИНАЦИЯ** - это более широкий термин, соответствующий сумме всех метаболических (биотрансформация) и экскреторных процессов, в результате которых активное вещество исчезает из организма.

Секреция

- Активный процесс (с затратой энергии при участии транспортных систем), не зависящий от связывания препарата с белками плазмы

Реабсорбция

- Реабсорбция глюкозы, аминокислот, катионов, анионов происходит активно.
- Реабсорбция жирорастворимых веществ происходит пассивно

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 дженериком

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:**
$$CL = CL_{\text{печ}} + CL_{\text{поч}} + CL_{\text{другие}}$$

- Пример: Антибиотик ЦЕФАЛЕКСИН
- **Плазменный клиренс** $4,3 \text{ х мин}^{-1}$,
- 91 % экскретируется (выводится) в неизменной виде с мочой

Мужчина (вес 70 кг):

вычисляется **общий клиренс** по формуле:

$(4,3 \text{ х } 70)$ 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

Фармакокинетика

- Термин "ПЕРИОД ПОЛУЭЛИМИНАЦИИ" более удачен, чем "ПЕРИОД ПОЛУВЫВЕДЕНИЯ", так как лекарства не только выводятся, но и биотрансформируются.
- Период полуэлиминации можно определить по графику "концентрация-время", измерив интервал времени, за который любая концентрация вещества на кривой уменьшилась наполовину.

Фармакокинетика

- **Количественно элиминацию ксенобиотика можно оценить и с помощью коэффициента элиминации.**
- **Он отражает ту часть (в процентах) лекарственного вещества, на которую происходит уменьшение его концентрации в организме в единицу времени (чаще за сутки).**

Равновесная концентрация

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

Различают терапевтические, токсические и летальные дозы

- Терапевтические дозы: минимальные действующие, средние терапевтические и высшие терапевтические.
- Минимальные действующие дозы (пороговые дозы) вызывают минимальный терапевтический эффект. Обычно они в 2–3 раза меньше средней терапевтической дозы.
- Средние терапевтические дозы оказывают у большинства больных необходимое фармакотерапевтическое действие.
- Разовая доза (pro dosi) — количество ЛВ на один приём, суточная доза (pro die) — количество ЛВ, которое больной принимает в течение суток. Поскольку индивидуальная чувствительность больных и тяжесть заболеваний могут варьировать, средние терапевтические дозы обычно выражают в виде диапазона доз (например, разовая доза диклофенака составляет 0,025 – 0,05 г).
- Ударная доза — доза, превышающая среднюю терапевтическую дозу. С неё обычно начинают лечение противомикробными средствами (антибиотиками, сульфаниламидами), чтобы быстро создать высокую концентрацию вещества в крови. После достижения определённого терапевтического эффекта назначают поддерживающие дозы.

Различают терапевтические, токсические и летальные дозы

- Курсовая доза – доза на курс лечения (при длительном применении ЛВ)..
- Высшие терапевтические дозы — предельные дозы, превышение которых может привести к развитию токсических эффектов. Их назначают, если применение средних доз не оказывает желаемого действия. Для ядовитых и сильнодействующих веществ в законодательном порядке установлены высшие разовые и высшие суточные дозы.
- Токсические дозы — дозы, оказывающие токсическое действие на организм.
- Летальные дозы (от лат. *letum* — смерть) — дозы, вызывающие смертельный исход.

Расчеты доз ЛС для детей

Расчеты доз ЛС для детей ВОЗ

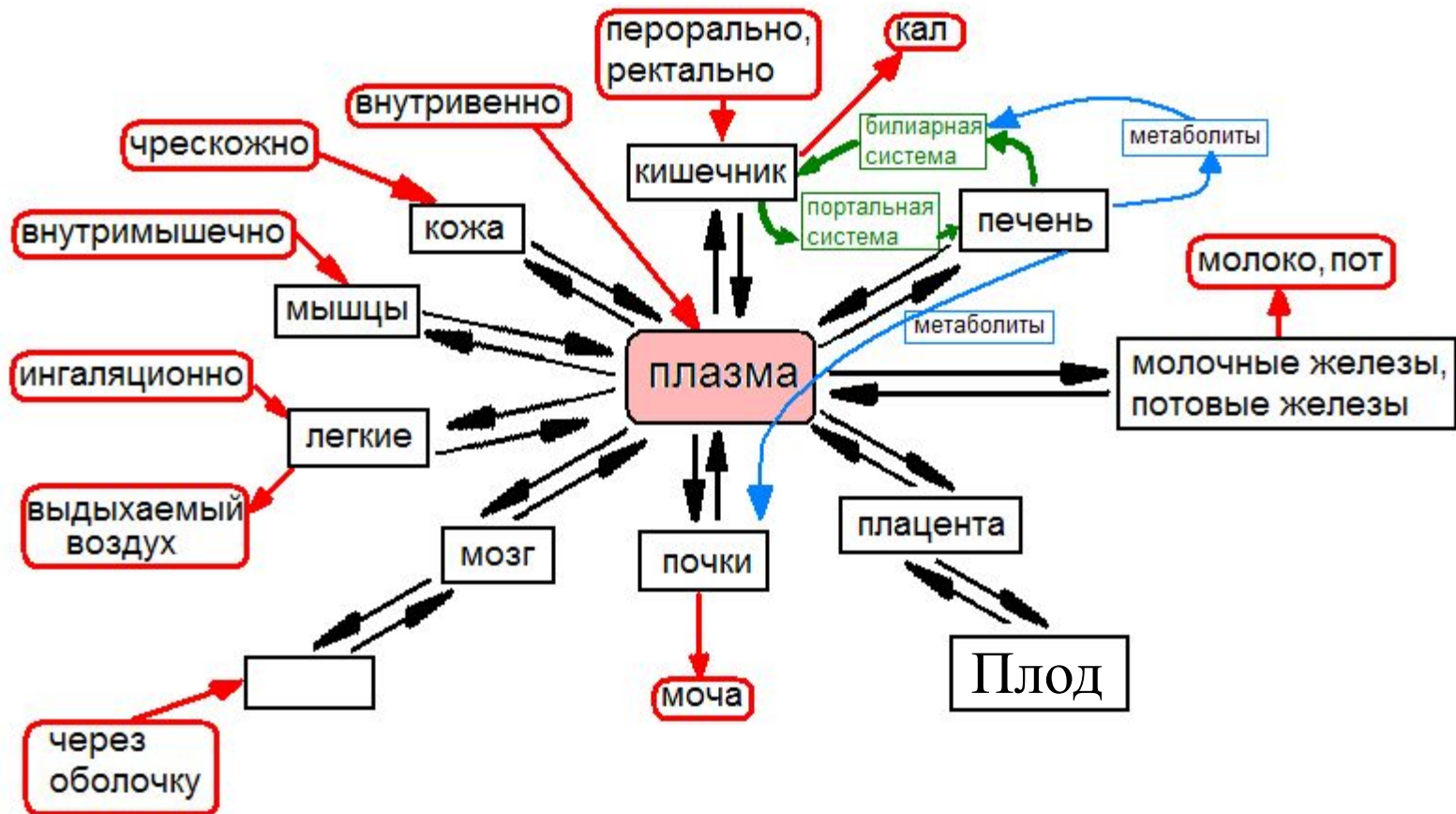
- Ребенку до 1 года назначают $1/24$ — $1/12$ дозы взрослого,
- в 1 год — $1/12$,
- в 2 года — $1/8$, в 4 года — $1/6$,
- в 6 лет — $1/4$,
- в 7 лет — $1/3$,
- в 14 лет — $1/2$,
- в 15—16 лет — $3/4$ дозы взрослого.

Взаимосвязь фармакокинетических параметров с фармакокинетическими процессами

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

ФАРМАКОДИНАМІКА

Поступление и удаление лекарственных веществ



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

Взаимосвязь фармакокинетики и фармакодинамики



Фармако-
кинетика

Концен
Эффект

Фармако-
динамика

Фармакодинамика

Выделяют 5 основных механизмов действия:

- **Имитация действия БАВ на рецептор** (норадреналин, серотонин, гистамин) – сальбутамол, адреналин, орциприналина сульфат, сальбутамол.
- **Блокирование рецепторов**- атенолол, анаприлин, димедрол, супрастин, тавегил - (R-н1), атропин – (R-м);
- **Блокирование ферментных систем осуществляющих метаболизм БАВ** (циклооксигеназы - НПВС, фосфодиэстеразы – эуфиллин)
- **Блокирование основных транспортных систем.** (H, K – АТФ азы –омепрозол;
- **Лекарства могут оказывать свое действие и за счет их способности вступать в химическое и физическое взаимодействие** (например, антациды ней-трализуют соляную кислоту в желудке; холестирамин или активи-рованный уголь связывают токсические вещества в просвете кишечника и этим препятствуют их всасыванию и т.д.).

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.

ОСНОВНЫЕ ЭФФЕКТЫ ЛЕКАРСТВ

- 1) физиологические эффекты, когда лекарства вызывают такие изменения, как повышение или снижение АД, частоты сердечных сокращений и т. д.;
- 2) биохимические (повышение уровня ферментов в крови, глюкозы и т. д.).

Виды действия лекарственных веществ

По локализации фармакологических эффектов	По механизму возникновения эффектов	По специфичности действия на отдельные органы, ткани и системы	По степени выраженности и клиническому проявлению эффектов	По типу воздействия на патологический процесс
1. Местное 2. Резорбтивное: а) центральное б) периферическое 3. Рефлекторное	1. Прямое (первичное) 2. Опосредованное (косвенное, вторичное)	1. Общее 2. Преимущественное 3. Избирательное	1. Главное а) лечебное б) токсическое 2. Второстепенное: а) лечебное б) токсическое	1. Этиотропное 2. Патогенетическое 3. Симптоматическое

По локализации фармакологических эффектов

- Резорбтивное действие развивается после всасывания (резорбции) лекарственных веществ в кровь. Лечебный эффект большинства препаратов - результат их резорбтивного действия.
- В связи с тем что функции всех органов и систем регулируются центральной нервной системой, очень часто объектом медикаментозного воздействия является не сам орган или система, а центральная нервная система.

По локализации фармакологических эффектов

- В связи с этим резорбтивное действие лекарственных веществ подразделяется на центральное и периферическое.
- Центральное действие препарата есть результат влияния его на головной и спинной мозг.
- Периферические эффекты являются следствием действия вещества на периферические органы и ткани.
- Влияние препарата на один и тот же орган за счет центральных и периферических эффектов может не совпадать и быть даже противоположным.
- Например, кофеин на тонус сосудов оказывает двойное действие. За счет прямого (периферического) действия на метаболизм сосудистой стенки он снижает тонус сосудов. Однако поскольку кофеин (у большинства людей) возбуждает головной мозг, в том числе и сосудодвигательный центр, поток вазоконстрикторных импульсов к тем же самым сосудам под воздействием кофеина увеличивается и сосуды суживаются.
- Таким образом, центральное действие кофеина на сосуды — сосудосуживающее, периферическое сосудорасширяющее. Результирующий эффект зависит в первую очередь от исходного состояния сосудистого тонуса.

ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА ДЕЙСТВИЯ ЛЕКАРСТВЕННЫХ СРЕДСТВ НА ОРГАНИЗМ

- **тонизирование (повышение функции до нормы);**
- **возбуждение (повышение функции сверх нормы);**
- **успокаивающее действие (седативное), то есть понижение повышенной функции до нормы;**
- **угнетение (снижение функции ниже нормы);**
- **паралич (прекращение функции).**
- **Сумма тонизирующего и возбуждающего эффектов называется результирующим действием.**

Выделяют **ОСНОВНЫЕ** (или **главные**) **и НЕОСНОВНЫЕ** (второстепенные) эффекты лекарств.

- **ОСНОВНОЙ ЭФФЕКТ** - это тот, на котором врач строит свои расчеты при лечении данного (!) больного (анальгетики - для обезболивающего эффекта, гипотензивные - для снижения АД и т. п.).
- **НЕ ОСНОВНЫЕ**, или не главные эффекты, дополнительные иначе, те, которые присущи данному средству, но развитие которых у данного больного необязательно (анальгетики ненаркотические - помимо обезболивающего эффекта вызывают жаропонижающий эффект и т. п.).

ОСНОВНЫЕ ЭФФЕКТЫ ЛЕКАРСТВ

- Выделяют Главные и Второстепенные эффекты лекарств.
- Среди эффектов могут быть **ЖЕЛАТЕЛЬНЫЕ** и **НЕЖЕЛАТЕЛЬНЫЕ** (или **ПОБОЧНЫЕ**) эффекты.
- **Пример.** Атропин - расслабляет гладкую мускулатуру внутренних органов. Однако при этом же он одновременно улучшает проводимость в АВ узле сердца (при блокаде сердца), увеличивает диаметр зрачка и т. д. Все эти эффекты нужно рассматривать индивидуально в каждом конкретном случае

Возникающие эффекты

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

Биосубстраты организма, которые являются «мишенями» для действия лекарств:

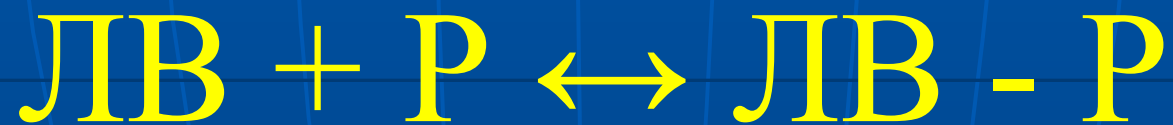
1. Рецепторы
2. Ионные каналы
3. Ферменты
4. Транспортные системы

Рецепторы — специальные белковые молекулы клеток, расположенные в мембранах или в цитоплазме, с которыми в физиологических условиях взаимодействуют эндогенные регуляторы (гормоны, медиаторы и др.)

С рецепторами обычно
взаимодействуют
лекарственные вещества,
которые по своему
химическому строению
имеют сходство с
эндогенными регуляторами.

В основе взаимодействия лекарственного вещества с рецептором лежит образование химических связей между их молекулами так, как это бывает при химическом взаимодействии веществ.

Чаще всего такое взаимодействие выражается уравнением обратимой химической реакции:



Агонисты при взаимодействии с рецептором вызывают такой же эффект, как и эндогенный регулятор, так как они обладают **аффинитетом** (сродство к рецептору) и внутренней активностью (способны активировать рецептор).

Антагонисты связываются с рецептором, **но не активируют его**, так как у них нет внутренней активности.

Агонисты, вызывающие
максимальный эффект,
называют полными агонистами.

Частичные агонисты при
взаимодействии с теми же
рецепторами не вызывают
максимального эффекта, так как
у них слабая внутренняя
активность.

По характеру взаимодействия с рецептором лекарственного вещества делят на три категории: агонисты, частичные агонисты и антагонисты

Лекарственное вещество	Аффинитет	Внутренняя активность
Агонист	+	+
Частичный агонист	+	+
Антагонист	+	-

Конкурентные антагонисты блокируют те же участки рецепторов, с которыми взаимодействуют эндогенные регуляторы или агонисты. Они устраняют эффекты агонистов в определенном диапазоне концентраций.

Неконкурентные антагонисты образуют ковалентные связи с рецептором или действуют алостерически.

Конечные эффекты лекарственных средств

Это изменение функций клеток, органов или систем организма, которые возникают в итоге взаимодействия лекарственного вещества с биологическим субстратом.

В зависимости от
характера и механизма
изменения функций
выделяют следующие
виды действия лекарств.

Тонизирующее действие

Это повышение
функции от низкого
значения до
нормального уровня.

Возбуждающее действие

Это увеличение
функции выше
нормального уровня.

Седативное действие

Снижение функции до
нормы.

Угнетающее действие

Снижение функций
ниже нормы

Парализующее действие

Полное прекращение
функции.

В зависимости от
локализации и
механизма развития
различают следующие
действия лекарств.

Местное действие

Это эффекты, которые
возникают на месте
контакта
лекарственного
вещества с тканью.

Системное действие

Оно развивается после всасывания и распределения ЛВ в организме, когда оно реагирует с биологическими субстратами.

Рефлекторное действие

Это рефлекторные реакции

в ответ на

стимулирование ЛВ

окончаний афферентных

нервов.

Прямое действие

Изменение функций органа,
в результате действия ЛВ
на биосубстрат этого же
органа.

Косвенное действие

Это изменение функций органа, обусловленное действием ЛВ на биосубстрат другого органа.

Косвенное действие может
возникнуть рефлекторно.

Вдыхание паров аммиака
вызывает раздражение
рецепторов носа и это
рефлекторно приводит к
усилению дыхания.

Избирательное действие
возникает при
взаимодействии ЛВ с
рецепторами одного
типа.

Неизбирательное
действие развивается
при взаимодействии
ЛВ с рецепторами
разных типов.

Обратимое действие —
функция возвращается к
исходному уровню после
диссоциации комплекса
лекарственное вещество —
рецептор.

Необратимое действие

возникает при

образовании

ковалентных связей

между лекарственным

веществом и

рецептором.

Главное действие — это эффект лекарственного вещества, который вызывают с целью лечения, профилактики или диагностики заболевания.

Все остальные эффекты, возникающие после введения лекарственного вещества, относят к **побочным эффектам**, которые в свою очередь делят на **аллергические и неаллергические**.

ФАКТОРЫ, ВЛИЯЮЩИЕ НА ВЕЛИЧИНУ ЭФФЕКТА ЛЕКАРСТВЕННЫХ СРЕДСТВ

1) *Первая группа факторов - фармакокинетические факторы* (скорости всасывания или абсорбции, биотрансформации, экскреции (препарата, лекарственного средства).

2) *Вторая группа факторов - физиологические.*

- *Возраст.* С возрастом меняется чувствительность больного к лекарственным средствам. Выделились даже в связи с этим:
- *Масса больного.* Чем больше масса, тем выше доза. Поэтому ЛС дозируют в (мг/кг).
- *Пол.* Выявляется разная чувствительность у мужчин и женщин к некоторым веществам, например, к никотину, алкоголю и т. п., что объясняется различием метаболизма, разницей удельного веса жировой прослойки и т. п
- *Состояние организма.* Действие ЛС на организм после существенной физической нагрузки будет иным, чем без таковой.
- *Биологические ритмы* (суточные, месячные, сезонные, годовые, а сейчас даже популяционные) оказывают самое серьезное влияние на действие ЛС в организме.

ФАКТОРЫ, ВЛИЯЮЩИЕ НА ВЕЛИЧИНУ ЭФФЕКТА ЛЕКАРСТВЕННЫХ СРЕДСТВ

4) Генетические факторы. Недостаточность фермента бутирилхолинэстеразы в крови, встречающаяся у одного из 2500 человек, является причиной длительной миорелаксации на введение дитилина.

5) Внушабельность больных или плацебо эффект. В этом плане антиангинальный эффект лекарств плацебо, например, достигает 40% и до 81% эффект-плацебо возникает от инъекционного пути введения препаратов. Вероятно поэтому использование витаминных препаратов, тонизирующих средств, транквилизаторов во многом обусловлены этим эффектом.

6) Доза лекарства. Действие ЛС в очень большой степени определяется их дозой. Дозой называют количество лекарственного вещества, предназначенное на один прием (обычно обозначается как разовая доза).

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 %

Группы риска в возникновении нежелательных эффектов

- Дети раннего возраста (недоношенные и новорожденные)
- Пожилые люди
- Беременные
- Больные с поражением органов биотрансформации и экскреции
- Больные, длительно получающие лекарственные средства
- Больные, получающие одновременно более четырех препаратов
- Больные, получающие лекарственные средства, вызывающие одинаковые нежелательные эффекты

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 развиваться 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)
- аллергические (крапивница, отек Квинке, анафилактический шок)
- 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 E –**

непредсказуемая неэффективность лечения

Классификация нежелательных эффектов

- Возникающие при терапевтической концентрации препарата в плазме крови
- Возникающие при токсической концентрации препарата в плазме крови
- Возникновение которых не связано с величиной концентрации лекарства в плазме крови

Нежелательные эффекты, возникающие при терапевтической концентрации препарата в плазме крови

- Побочные эффекты
- Аллергические реакции
- Псевдоаллергические реакции (анафилактоидные)
- Генетически детерминированные реакции (истинная **идиосинкразия** – гиперчувствительность или непереносимость)
- Развитие **психической и физической зависимости** (наркомании)
- **Синдром обкрадывания** (возникает при использовании сильных вазодилататоров (нитратов, антагонистов кальция) улучшается кровоток в неишемизированных участках и, наоборот, происходит отток крови от участка органа, где сосуды склерозированы.)
- **Толерантность** – ослабление эффекта лекарства при повторных введениях
- **Тахифилаксия** – быстро развивающаяся толерантность

Нежелательные эффекты, возникающие при токсической концентрации препарата в плазме крови

- **Эмбриотоксический эффект** возникает в первые три недели после оплодотворения
- **Тератогенный эффект** возникает от начала 4-й до конца 10-й недели беременности. Он заключается в нарушении дифференцировки тканей плода, вызывая аномалии внутренних органов и систем.
- **Фетотоксический эффект** – это результат реакции созревающего или уже зрелого плода на лекарственные средства. При этом качество реакции плода практически не отличается от реакции взрослого человека.

Нежелательные эффекты, возникновение которых не связано с величиной концентрации лекарства в плазме крови

- **Дисбиоз** – качественное и количественное нарушение естественной флоры кишечника
- **Гиповитаминозы**
- **Угнетение иммунитета**
- **Реакция массивного бактериолиза (реакция Яриша-Герксгеймера)** – возникает при массивном освобождении эндотоксинов из погибших микроорганизмов, проявляющаяся ознобом, лихорадкой, коллапсом, олигурией
- **Псевдомембранозный колит**
- **Синдром отмены** – возникает при резкой отмене после длительного применения

Методы оценки эффективности и безопасности применения лекарственных препаратов

- **Лабораторные:** определение концентрации препарата в крови, клинический анализ крови, общий анализ мочи, копрограмма, исследование биохимических, бактериологических и иммунологических показателей
- **Инструментальные:** ЭКГ, ЭХО, ЭЭГ, рентгенография, гастроскопия, спирометрия
- **Клинические:** учет динамики состояния больного и нежелательных реакций на препарат

В основе аллергического действия лежит сенсibilизация организма лекарственным веществом, при котором развивается иммунная реакция, ведущая к повреждению органов или тканей.

Тератогенное действие приводит к нарушению процессов эмбриогенеза и возникновению аномалий развития. Поэтому не следует применять лекарственные вещества в первые 3 месяца беременности, когда осуществляется эмбриогенез.

Эмбриотоксическое

действие

—

это

токсическое

действие,

которое

проявляется

у

эмбриона (до 12 недель

беременности).

Фетотоксическое
действие проявляется у
плода (после 12 недель
беременности).

Мутагенное действие —
это изменение в генах,
вызываемое
лекарственным
веществом.

Канцерогенное

действие – способность
лекарственного вещества
вызывать развитие рака.

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

- Строение, Физико-химические свойства ЛВ
- Путь введения
- Лекарственная форма
- Дозы
- 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