

СОКРАЩЕНИЯ:

- КФ – клиническая фармакология
- ФТ – фармакотерапия
- ФД – фармакодинамика
- ФК – фармакокинетика
- ЛС – лекарственное средство
- ЛП – лекарственный препарат
- ЛФ – лекарственная форма
- ПД – побочные действия

- НЛР – нежелательные лекарственные реакции
- ВОЗ – Всемирная Организация Здравоохранения
- ФГ – фармакогенетика
- ТО – терапевтическая оценка
- ИБС – ишемическая болезнь сердца

- АГ – артериальная гипертензия
- СВ – сердечный выброс
- АД – артериальное давление
- БМКК – блокаторы медленных кальциевых каналов
- БАБ – β -адреноблокаторы

- иАПФ – ингибиторы ангиотензинпревращающего фермента
- ФЭ –фармакологический эффект
- ВРД – высшая разовая доза
- ВСД – высшая суточная доза
- ОПСС – общее периферическое сопротивление сосудов
- ГК – гипертонический криз
- ААС – антиангинальные средства

ТЕМА: Предмет и задачи КФ. ФД и ФК

ПЛАН:

1. КФ, определение, цели, задачи, разделы.
2. ФТ, виды ФТ.
3. Принципы классификации и наименования ЛС. Терминология в КФ.
4. ФД, виды и механизмы действия ЛС.
5. ФК, этапы
6. ПД- НЛР – стр. 45-58 самостоятельно.
7. Взаимодействие ЛС – стр. 58-73 самостоятельно.

Домашнее задание:

учебник: С.А. Крыжановский «КФ», стр. 3
– 73

справочник: «Лекарственные средства» -
М.Д. Машковский

КОНСПЕКТ лекции

«Яды в малых количествах – лекарства, а
самые полезные препараты в чрезмерных
дозах – ядовиты»

Вильям Витринг 1789г.

«В фармакологии первенствующее значение
должен иметь анализ физиологического
действия ЛВ и соотношение этого действия с
этиологией и симптоматикой патологических
состояний»

И.П. Павлов

Определения КФ:

1. По определению ВОЗ – КФ – наука, занимающаяся изучением ЛС в применении к человеку.
2. КФ изучает лечебные качества лекарств, вопросы особенностей взаимодействия с организмом человека, определяет дозы и схемы применения при различных заболеваниях

ОСНОВНАЯ ЦЕЛЬ КФ:

Оптимизировать лекарственную терапию человека, т.е. сделать ее максимально эффективной и безопасной.

ЗАДАЧИ КФ:

1. Клинические испытания новых ЛС;
2. Клиническая оценка и переоценка старых ЛС (расширение знаний механизмов действия или/и переоценка их места и роли в лечении того или иного заболевания; пересмотр или расширение показаний к их применению);

3. Разработка рациональных методов эффективного и безопасного применения ЛС;
4. Формирование у специалиста клинического мышления – это:
 - диагностический алгоритм;
 - алгоритм – схема терапии;
 - оценка рациональности ФТ по динамике клинической картины.

РАЗДЕЛЫ КФ :

I. *Фармакология* – состоит из 3 частей:

- ФД – изучает действие ЛС на организм человека;
- ФК – изучает пути прохождения и изменения ЛС в организме человека;
- ФГ – изучает роль генетических факторов в ФД и влияние ЛС на наследственность.

II. *ТО* – *терапевтическая оценка* –
определение терапевтической
ценности ЛС и способа его
оптимального и безопасного
применения.

Главный принцип КФ –
РАЦИОНАЛЬНОСТЬ –

это выбор препаратов должен быть минимальным по количеству и дозам и вместе с тем адекватным тяжести заболевания, чтобы оказать действенную помощь страдающему человеку.

ФТ – учение о лечении болезни с помощью ЛС.

Основная задача ФТ – повышение качества жизни пациента, которая определяется следующими критериями:

- физическая подвижность;
- отсутствие болей и дискомфорта;
- способность к самообслуживанию;
- способность к нормальной социальной активности.

Золотое правило ФТ – «Лечить
больного, а не болезнь. Успех ФТ
зависит от знаний ФД, ФК и
метаболизма ЛС.»

ВИДЫ ФТ:

- 1. Этиотропная** – направлена на устранение причины заболевания.
- 2. Патогенетическая** – устранение механизмов развития болезни.
- 3. Симптоматическая** – устранение или ослабление отдельных симптомов болезни.

4. Заместительная – восполнение дефицита в организме биогенных веществ: гормонов, ферментов, витаминов.

5. Профилактическая – предупреждение заболеваний или их осложнений (вакцины, сыворотки, противовирусные, антисептики, дезинфицирующие препараты).

6. Фитотерапия – использование лекарственных растений.

7. Паллиативная – облегчение страданий incurable больных (онкология).

8. Гомеопатическая – (homios – подобный, pathos – болезнь) – метод лечения с применением малых доз тех лекарств, которые в больших дозах вызывают у здорового человека признаки данной болезни.

Основоположник – немецкий ученый, врач – Самуил Ганеман (1755 – 1843)

Два принципа гомеопатии:

1. Принцип (закон) – подобия, т.е. подобное излечивается подобным.
2. Принцип (закон) – малых доз.

ПРИНЦИПЫ КЛАССИФИКАЦИИ ЛС.

В настоящее время в мире зарегистрировано более 20 тыс. наименований ЛС. Даже появились термины: «лекарственный бум», «лекарственная лавина», «лекарственные джунгли».

Принципы классификации ЛС:

1. Механизм или место действия:

- молекулярный – блокаторы рецепторов (α и β адреноблокаторы), ингибиторы ферментов (и АПФ) и др.;

- внутриорганный – петлевые диуретики (действуют в почке на уровне петли Генле) и др.;

- физиологическая система – вазодилататоры, гиполипидемические, антикоагулянты и др.

2. Химическое строение или
молекулярная структура:
- барбитураты, гликозиды,
стероиды и др.

3. Лечебное применение или по терапевтической направленности действия:

- антигипертензивные,
антиангинальные,
антиаритмические, седативные,
анальгезирующие и т.д.

Такое деление ЛС имеет недостатки и не совсем удобно для медицинских работников. В связи с этим в настоящее время используют комбинированные классификации . Примером такой комбинированной классификации может служить классификация, приведенная в известном справочнике академика М.Д. Машковского – «Лекарственные средства» Разработанная автором классификация отражена в оглавлении.

По этой классификации ЛС
распределены на 13 основных групп
(классов). Из них 11 включают
средства, действующие на функции
макроорганизма, большая глава
посвящена ЛС, влияющим на
микроорганизмы; одна глава посвящена
ЛС для лечения онкологических
заболеваний.

Принципы наименования ЛС.

Названия (номенклатура) ЛС могут быть 3-х видов:

- Полное химическое название, обычно не используют в медицинской практике, а приводят только в специальных справочных изданиях, аннотациях к препаратам.
- Непатентованное (международное) название: единое, официально, принятое в фармакопеях разных стран (например, пропранолол, верапамил, изосорбида динитрат и др.).

- Патентованное (коммерческое) название: присваивают фармацевтические фирмы; служит их коммерческой собственностью, торговой маркой (для пропранолола – анаприлин, индерал; для верапамила – изоптин, финоптин, для изосорбида динитрата – изокет и др.)

Непатентованные наименования ЛС должны отвечать 3-м главным требованиям:

- Иметь четкое звучание и написание;
- Выраженное отличие от других, уже существующих названий;
- Быть близким к наименованиям препаратов, сходных по строению или механизму действия (группе).

Например, для β -адреноблокаторов часто в конечной части названия – «олол»(пропранолол, метапролол, надолол, тимолол и др); для гиполипидемических средств – «статин» (симвастатин, ловастатин, правостатин и др.).

Патентованные названия преследуют цель:

максимально выделить препарат от подобных средств, выпускаемых другими фирмами. В такое название вводят буквосочетания, определяющие принадлежность той или иной фирме – «кет», «мак», «тева», «никомед», «эвалар» и др.; слова или цифры, определяющие особенности ЛС - «спрей» - ингаляционная форма»;

- «лонг», «ретард», «SR» - пролонгированные ЛС;
- «изоптин 80», «изокет 20», «изокет 60» - доза в мг действующего вещества;
- «форте» - большая доза , «митте» - малая доза.

Терминология в КФ – самостоятельно.

ФД – раздел КФ, изучающий механизмы действия ЛС (сущность процессов взаимодействия с клетками, внутриклеточными структурами, ферментами, рецепторами) и фармакологические эффекты.

С клинической точки зрения
следует различать *главное* и
побочное действие ЛС.

Главным является действие, с помощью которого достигается терапевтический (лечебный) эффект. Все остальные реакции – побочные или нежелательные лекарственные реакции (НЛР)

Например: при лечении ИБС и АГ главным действием пропранолола (неселективный β -адреноблокатор) будет \downarrow СВ, \downarrow частоты PS и \downarrow АД, а повышение тонуса беременной матки и стимуляция родов будет ПД, а в акушерской практике наоборот.

Выделяют 4 основных механизма действия ЛС:

1. Прямое химическое взаимодействие;
2. Физико-химическое действие на мембраны клеток;
3. Действие на специфические ферменты;
4. Действие через специфические рецепторы.

1. – Антидоты (унитиол), антациды
2. – Действие, основанное на способности ЛС влиять на транспорт ионов (Na^+ , K^+ , Ca^{++} , Cl^- и т.д.) через мембрану клеток и тем самым менять деятельность клеток – БМКК, сердечные гликозиды, антиаритмические.

3. –

Индукторы ферментов

Усиливают активность ферментов:

- Фенобарбитал (противосудорожный, снотворный препарат)
- Бутадион, амидопирин (нестероидные, противовоспалительные)
- Аминазин, трифтизин (нейролептики)
- Седуксен, элениум (транквилизаторы)

Ингибиторы ферментов

Угнетают активность ферментов:

- Циметидин (блокатор H_2 – гистаминовых рецепторов)
- Наркотические анальгетики
- Синкумар, неодикумарин (антикоагулянты непрямого действия)
- Прозерин (антихолинэстеразные)

4. –

АГОНИСТЫ оказывают возбуждающее, стимулирующее действие на рецепторы:

- сальбутамол, фенотерол, тербуталин (β_2 - адреностимуляторы или β_2 - агонисты)
- Адреналин (α и β адреностимулятор)

АНТОГОНИСТЫ блокирующее,
тормозящее действие ЛС на рецепторы:

- празозин – α_1 – адреноблокатор
- Небиволол – β_1 – адреноблокатор
- Лабетолол – α и β – адреноблокатор
- Пропранолол (анаприлин – β_1 и β_2 – адреноблокатор)

*По особенностям действия на организм ЛС
можно разделить
на 2 большие группы:*

1. ЛС, обладающие неспецифическим действием – с широким спектром ФЭ (физ. р-р, глюкоза, витамины, растительные адаптогены) и имеющие широкие показания к применению (оказывают системное генерализованное действие).

ЛС, обладающие специфическим действием на рецепторы (агонисты, антогонисты), ферменты (индукторы, ингибиторы) и т.д. Эти ЛС оказывать на организм конкретное действие – ↑ или ↓ АД, моторику ЖКТ и т.д.

СПЕЦИФИЧЕСКОЕ ДЕЙСТВИЕ:

ИЗБИРАТЕЛЬНОЕ или СЕЛЕКТИВНОЕ

- действие на отдельные типы или подтипы рецепторов:

β_1 – селективный адреноблокатор
(небиволол).

Чем выше селективность действия ЛС, тем его лучше переносят пациенты и тем меньше НЛР оно вызывает.

Избирательность действия ЛС зависит от его дозы. Чем она выше тем менее избирателен препарат

НЕИЗБИРАТЕЛЬНОЕ,
НЕСЕЛЕКТИВНОЕ – действие на
несколько типов или подтипов
рецепторов:

β_1 и β_2 – неселективный
адреноблокатор (пропранолол)

α и β – адреноблокатор (лабетолол).

Другие виды действия ЛС

Вид действия	Краткая характеристика	Пример
Местное	Действие ЛС в месте введения до всасывания в кровь	Анестезирующее или вяжущее вещество (лидокаин-аэрозоль)
Общее или резорбтивное	Действие ЛС на весь организм после всасывания в кровь	Снотворное ЛС и средства для наркоза
Рефлекторное	ЛС действует на один конец (рецептор) рефлекторной дуги, а фармакологический эффект развивается на другой	Горчичники, раствор аммиака (при возбуждении дыхания)

Обратимое	После отмены ЛС деятельность органа восстанавливается	«Пробуждение» после наркоза
Необратимое	Действие ЛС, вызывающее деструкцию (гибель) клеток	Цитостатики – разрушают раковые клетки
Идиосинкразия	Врожденная гиперчувствительность организма к ЛС. Полная непереносимость ЛС в связи с отсутствием обезвреживающих ферментов в организме	Развивается при первом приеме ЛС

Аллергия	Приобретенная гиперчувствительность к ЛС в связи с развитием аллергической реакции	Развивается при повторном приеме ЛС
Прямое или первичное	Действие ЛС на какой-либо орган или систему	Сердечные гликозиды влияют на сердечную деятельность
Косвенное или вторичное	Эффект ЛС, возникающий как следствие прямого действия	Сердечные гликозиды вызывают мочегонный эффект, хотя на почки не влияют

Важнейшими характеристиками ЛС считают время действия препарата, быстроту наступления эффекта, его силу и продолжительность. По времени действия препарата выделяют:

- Латентный период;
- Период максимального действия;
- Период удержания эффекта;
- Период последействия.

ЛАТЕНТНЫЙ ПЕРИОД ДЕЙСТВИЯ ЛС -

время с момента приема препарата до начала его терапевтического действия. Чем короче латентный период, тем быстрее препарат начинает действовать.

ПЕРИОД МАКСИМАЛЬНОГО ДЕЙСТВИЯ ЛС

-

время, в течение которого в максимальной мере проявляется терапевтический эффект препарата.

ПЕРИОД УДЕРЖАНИЯ ЭФФЕКТА -

показатель, определяющий частоту и длительность приема препарата и связанный с особенностями его ФК.

ПЕРИОД ПОСЛЕДЕЙСТВИЯ ЛС -

время, в течении которого сохраняются изменения вызванные действием ЛП, после прекращения его приема

ВИДЫ ДОЗ ЛС:

- *Средняя терапевтическая доза* – после приема которой у большинства пациентов в возрасте от 20 до 60 лет с массой 70 кг проявляется устойчивый терапевтический эффект. Используется в медицинской практике для лечения больных, указывается в аннотациях

ВИДЫ ДОЗ ЛС:

- **Минимальная или пороговая терапевтическая доза** – наименьшая доза ЛС, после приема которой возникает минимальный терапевтический эффект.

ВИДЫ ДОЗ ЛС:

- **Высшая суточная доза (ВСД)** – предельно допустимая доза на прием в течение суток.

Обычно ВРД и ВСД устанавливают для ЛС списка «А» (ядовитые и наркотические вещества) и «Б» (сильнодействующие вещества).

ВИДЫ ДОЗ ЛС:

- *Широта терапевтического действия или «коридор» безопасности ЛС* – это диапазон доз ЛС от \min терапевтической до ВРД. Чем больше «коридор», тем менее токсичен препарат, и наоборот.

ВИДЫ ДОЗ ЛС:

- $T_{1/2} AC$ – это период полувыведения или полупериод жизни препарата – время, за которое из организма выводится половина введенной дозы.

Служит для определения кратности приема и поддержания стационарной (постоянной) концентрации ЛС в плазме крови.

$T_{1/2}$	Кратность приема
< 4 часов	4 раза в сутки
4 - 8 часов	3 раза в сутки
8 - 12 часов	2 раза в сутки
> 12 часов	1 раз в сутки

ФК, этапы.

ФК состоит из 4-х последовательных этапов:

- I – Абсорбция** – всасывание – проникновение ЛС через биологические мембраны.
- II – Распределение**
- III – Биотрансформация (метаболизм)**
- IV – Экскреция (выделение)**

I – Абсорбция — процесс поступления ЛС из места введения в кровь

Зависит от трех факторов:

- Путь введения;
- Растворимость ЛС в воде и липидах;
- Интенсивность кровотока в месте введения.

Виды абсорбции:

1. Пассивная диффузия.
2. Облегченная диффузия.
3. Активный транспорт.
4. Фильтрация.
5. Пиноцитоз.

II – Распределение

Зависит от 4-х факторов:

- растворимость ЛС в воде и липидах;
- степень связывания с белками плазмы крови;

Биодоступность – это свободная, не связанная с белками плазмы часть ЛВ (активная форма ЛС).

Биологический резервуар – это связанная с белками плазмы часть ЛВ (связанная, неактивная форма ЛС). Белки плазмы играют роль депо ЛС, регулирующего баланс между неактивной (связанной) формой ЛС и его активной (свободной) фракцией, т. е. свободная и связанная с белками части ЛС находятся в состоянии постоянного динамического равновесия.

- интенсивность регионарного кровотока;
- функциональное состояние сердечно-сосудистой системы.

III – Биотрансформация (метаболизм)

Это комплекс физико-химических или биохимических превращений, способствующих образованию полярных(водорастворимых) менее токсичных и менее активных метаболитов, которые легче выводятся из организма.

СХЕМА метаболизма ЛС в организме

Метаболизм ЛС

1. Пищеварительные соки;
2. Слизистые ЖКТ;
3. Печень;
4. Другие органы и ткани

Химические изменения –
несинтетические реакции:

1. – окисление;
2. - восстановление;
3. - гидролиз.

Конъюгирование (соединение)
активного радикала ЛС через
синтетические реакции с полярными
эндогенными субстратами –
глюкуроновой, серной, фосфорной
кислотами; водой; глицином и др.
Молекула ЛС становится более
полярной и менее токсичной.

Снижение или утрата
фармакологической активности

Увеличение растворимости в воде и
ускорение выведения из организма

IV – Экскреция (выделение)

Заключительный этап ФК, приводит к полной элиминации ЛС из организма. Элиминация – суммарный результат метаболизма и экскреции ЛС различными путями.

Пути экскреции ЛС из организма:

1. Почки;
2. Печень;
3. Кишечник;
4. Кожа;
5. Слюнные, сальные, потовые, молочные железы;
6. Легкие.

Основной путь почки.

Почечная экскреция зависит от величины почечного клиренса, концентрации препарата в крови, а также от степени его связывания с белком.

Почечный клиренс ЛС – это частное от деления скорости появления препарата в моче на его концентрацию в плазме:

$$Cl = K_m * V / K_p \quad \text{мл/мин}$$

Cl - клиренс;

K_m - концентрация препарата в моче;

K_p - концентрация в плазме;

V - скорость мочеотделения.

Основные механизмы экскреции ЛС в почках:

- Клубочковая фильтрация;
- Канальцевая экскреция;
- Канальцевая реабсорбция.

При клубочковой фильтрации в клубочках
почек фильтруется вода и
низкомолекулярные ЛС с молекулярной
массой ниже 50000. В силу того, что
молекулярная масса большинства ЛС не
превышает 10000, то за счет этого механизма
экскреции из организма выводится
подавляющая часть ЛС. Клубочковая
фильтрация может быть резко нарушена при
снижении микроциркуляции в почечной ткани
– шок , коллапс, синдром длительного
сдавливания и т.д.

Канальцевая экскреция происходит в проксимальном отделе почечных канальцев с затратой энергии с участием специальных транспортных ферментов против градиента концентрации. Выделяются таким путем:

1. Слабые органические кислоты:
 - пенициллины;
 - сульфаниламиды;
 - Фуросемид, гипотиазид;
 - салицилаты, бутадион.

2. Слабые органические основания:

- гистамин;
- морфин;
- хинидин;
- Фенамин;
- дофамин.

Канальцевая экскреция может быть нарушена при снижении энергетического обмена в почках – интоксикация, гипоксия, ишемия и т.д.

Канальцевая реабсорбция ЛС происходит в дистальных канальцах по принципу диффузии по градиенту концентрации. Этим путем легко выводятся ЛС, растворимые в липидах.

ПД – НЛР самостоятельно стр.45 - 58

Обратить внимание:

- «Побочное (токсичное) действие ЛС»;
- «Побочный (сопутствующий) эффект ЛС»;
- ПД ЛС, связанное с их фармакологическими свойствами;
- ПД ЛС, вызванное повышенной тканевой чувствительностью (идиосинкразия, аллергические реакции);
- Токсические осложнения, обусловленные передозировкой ЛС;

- ПД ЛС, вызванное особенностями функционального состояния организма;
- Синдром отмены;
- Синдром «обкрадывания»;
- Синдром рикошета;
- Лекарственная зависимость;
- Лекарственная устойчивость;
- Парамедикаментозное ПД ЛС.

Самостоятельно стр. 58-61

Обратить внимание:

- Полипрагмазия;
- Синергизм – 4 вида:
 1. Сенситизация
 2. Аддитивное действие
 3. Суммация эффекта
 4. Потенцирование эффекта