

**ПРЕДМЕТ, ЗАДАЧИ И ОСНОВНЫЕ
НАПРАВЛЕНИЯ КЛИНИЧЕСКОЙ
ФАРМАКОЛОГИИ**



Клиническая фармакология – это наука, обосновывающая принципы рационального дозирования лекарственных средств для терапии данного больного с конкретным заболеванием, а также методы контроля терапевтической эффективности и безопасности применения лекарств.

Выбор лекарственного средства осуществляется на основе знания клинико-фармакологической характеристики препарата



Основные клинико-фармакологические параметры

- Фармакодинамика лекарств
- Фармакокинетика лекарств
- Взаимодействие лекарств
- Методы оценки эффективности применения лекарственных средств
- Нежелательные эффекты лекарств
- Методы оценки безопасности применения лекарственных препаратов

ФАРМАКОДИНАМИКА

Включает в себя: механизм действия и фармакологические эффекты.

Механизм действия лекарств связан с их влиянием на:

- физиологические,
- патофизиологические,
- биохимические процессы, происходящие в организме.

Как правило, механизм действия изучают в экспериментах на животных.

ФАРМАКОКИНЕТИКА

- Изучает особенности поступления препарата в организм в зависимости от пути введения; всасывание и биоусвояемость; связь с белками плазмы крови; распределение и элиминацию лекарств и их метаболитов из организма.

Знание фармакокинетики

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

- Особенно важно определять концентрацию препарата **с малой шириной терапевтического действия**

(синонимы: терапевтический диапазон, «коридор безопасности»)

- **Терапевтическая широта** – это интервал от минимальной концентрации, вызывающей терапевтический эффект, до минимальной токсической концентрации

Фармакокинетические характеристики лекарственных препаратов:

2 вида 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

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



Механизмы, посредством которых лекарственные препараты могут преодолевать тканевые барьеры:

- Пассивная диффузия через «водные поры» по градиенту концентрации между эндотелиальными клетками капилляров только для растворимых в воде молекул, имеющих массу не более 3000 дальтон
- Пассивная диффузия через мембраны клеток по градиенту концентрации для липидорастворимых веществ
- Облегченная диффузия через мембраны клеток с помощью специальных носителей: белков-ферментов или транспортных белков
- Активный транспорт через клеточные мембраны против градиента концентрации с участием транспортных систем и с затратой энергии
- Пиноцитоз – поглощение внеклеточного материала мембранами с образованием везикул

- 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)

- Концентрация лекарства в плазме крови – это сумма свободной и связанной с белками его фракций

- Распределение лекарственного средства в организме характеризуется **объемом распределения (V_d)** – это условный объем жидкости, необходимый для равномерного распределения в нем лекарственного средства, обнаруживаемого в терапевтической концентрации в плазме крови после однократного внутривенного введения

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 и экскреции

Биотрансформация

- Может происходить в печени, 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)

Экскреция

- Это удаление лекарственного средства из организма
- Экскреция осуществляется:
 - печенью
 - почками
 - кишечником
 - легкими
 - железами внешней секреции

Печень

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

Почки

Выведение лекарств почками складывается из:

- фильтрации
- секреции
- реабсорбции

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

Фильтрация

- В клубочках осуществляется пассивно
- Является основным механизмом экскреции почками лекарств, не связанных с белками плазмы крови
- При почечной недостаточности корректировку режима дозирования осуществляют с помощью расчета **клиренса эндогенного креатинина** ($Cl_{кр}$)

Клиренс

- Клиренс- это гипотетический объем плазмы крови, который полностью очищается от лекарственного средства за единицу времени.
- В норме клиренс эндогенного креатинина составляет 80/120 мл/мин.

Полипрагмазия – актуальная проблема фармакотерапии.

- (от поли ... и греч. прагма - предмет вещь), одновременное назначение (нередко неоправданное) больному многих лекарственных веществ или лечебных процедур.

- Следует помнить, что лекарственное взаимодействие может приводить к очень серьезным неблагоприятным последствиям.
- По имеющимся данным, в результате взаимодействия лекарственных средств развивается около 50% побочных реакций на препараты и среди пациентов, умерших в результате побочных реакций от лекарств, приблизительно 30% умерли в результате взаимодействия препаратов.

Лекарственное взаимодействие: существуют ли "идеальные" лекарственные препараты для использования в условиях полипрагмазии?
О.Д. Остроумова, А.М.Батутина, А.А. Зыкова
Русский медицинский журнал, 2003, т.11, N21

Цели комбинирования лекарств

- Увеличение эффективности и /или активности веществ
- Нейтрализация ранее введенных веществ при их передозировке (явление антагонизма);
предупреждение или ликвидация нежелательных эффектов
- Борьба с сопутствующей патологией

Виды взаимодействия лекарственных средств

- **Фармакодинамическое** - на уровне механизма действия или фармакологических эффектов

Прямые фармакодинамические взаимодействия

- Прямые фармакодинамические взаимодействия возникают, когда два препарата действуют либо в одной точке (антагонизм или синергизм), либо на две разные точки, но с одинаковым конечным результатом.
- Антагонизм в одном и том же месте приложения. Например, устранение действия варфарина викасолом.
- Синергизм в одном и том же месте приложения. Например, верапамил и бета-адреноблокаторы при их совместном использовании чаще вызывают развитие нарушений проводимости, чем когда они используются по одному.

Непрямые фармакодинамические взаимодействия

- При непрямом фармакодинамическом взаимодействии фармакологический, терапевтический или токсический эффекты "провоцирующего" препарата изменяют терапевтический или токсический эффект препарата-объекта.
- Однако эти два эффекта между собой не связаны и не влияют друг на друга.
- Изменение водного или электролитного баланса может вторично оказать влияние на действие некоторых препаратов (Действие сердечных гликозидов усиливается при гипокалиемии, в то время как действие некоторых антиаритмических препаратов (лидокаина, хинидина, новокаинамида) уменьшается.)
- Существуют лекарственные средства, не вступающие в метаболические или транспортные взаимодействия, что резко повышает их безопасность в случае необходимости назначения нескольких медикаментов.

Фармакокинетическое взаимодействие

- на уровне всасывания лекарств, вытеснение друг друга из связи с белками плазмы крови, изменение активности биотрансформации и скорости выведения лекарств с желчью и мочой

Физико-химическое (фармацевтическое) взаимодействие

Возникновение
реакций при
смешивании
лекарств в одном
шприце или месте
введения
(инфузионный
сосуд, желудочно-
кишечный тракт)



Нежелательные эффекты лекарств

Согласно определению ВОЗ, нежелательной считается «любая реакция на лекарственное средство, вредная для организма, которая возникает при его использовании для лечения, диагностики, или профилактики заболевания»

Введение-1

- Побочное действие лекарства (ПДЛ) – патологическая реакция организма на вводимое (принимаемое) лекарство, применяемое в стандартной дозировке

Тип А: Дозозависимые и предсказуемые ПДЛ (85-90%)

Тип В: Дозонезависимые и непредсказуемые ПДЛ (10-15%)

M.Rawlings, J. Thomson, 1985

ПДЛ в стационарах-1

- 18 820 пациентов – наблюдение 6 месяцев – Англия:
 - ПДЛ у 1 225 человек (6,5%)
 - ПДЛ типа А (дозозависимые) – 95%
 - ПДЛ типа В (дозонезависимые) – 5%

M. Pimohamed et al., 2004

- 13 000 случаев общей анестезии (Французский регистр анафилаксии при проведении общей анестезии – наблюдение 2 года)
 - 789 случаев анафилаксии и идиосинкразии – 6% - 1/13000 процедур общей анестезии
 - ✓ Лекарственная идиосинкразия – 34%
 - ✓ Ig E-опосредованная анафилаксия – 66%

P. Mertes et al., 2003

ПДЛ в стационарах - 2

- Причина госпитализации – 4.5% (3.1-6.5%)
- Частота среди госпитализированных пациентов – 7.3% (1.8-15.1%)
- Частота ПДЛ, не распознанных врачами при госпитализации пациентов 56.9%
- ПДЛ, декларируемые врачами – 12.3%
- Тяжелые реакции – 33.1% (13.8-41.7%)
- Летальность среди лиц с ПДЛ – 3.3% (0.15-8.5%)

E.R. Gomes, P.Domely, 2005

ПДЛ в стационарах - 3

- Наиболее частые провоцирующие факторы
 - ✓ Антибиотики (пенициллины, β -лактамы)
 - ✓ НПВП
 - ✓ Диуретики
 - ✓ Седативные
 - ✓ Антикоагулянты
 - ✓ Противозепилептические средства
 - ✓ Блокаторы нейро-мышечной передачи
 - ✓ Рентгеноконтрастные вещества

ПДЛ в стационарах - 4

- Лекарственная аллергия – 4.2/1000 госпитализированных:
 - Кожные реакции – 98%
 - Симптомы системного поражения – 30%
 - Тяжелые реакции – 5.2%
 - Синдром Стивена-Джонса
 - Токсический эпидермальный некроз
 - Генерализованный эксфолиативный дерматит
 - Смертность – 0.1/1000 госпитализированных

B. Thong et al., 2003

ПДЛ среди амбулаторных пациентов - 1

- Частота «лекарственной аллергии» - 5.5% (1.9-7.8%)
- Доминируют иммунологически опосредуемые реакции немедленного типа – 43%
 - развитие в первый день лечения – 78.5%
 - кожные реакции – 64%
- Наиболее частые провоцирующие факторы:
 - пенициллины и другие антибиотики – 45%
 - аспирин и НПВП – 19%
 - другие лекарства – 15%
 - не установленные – 21%

ЗАДАЧА Врача/фельдшера

- Предусмотреть возможность появления нежелательных эффектов
- Вовремя их заметить (отличить их от симптомов заболевания)
- Постараться предупредить их появление
- Не довести нежелательные реакции на лекарства до тяжелых
- Не допустить появления нового, ятрогенного заболевания
- Исключить одновременное назначение токсических веществ одной направленности
- при необходимости отказаться от применения препарата

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 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 ишемизированных 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

A night sky with a city skyline and lightning bolts. The sky is dark blue with several bright yellow lightning bolts striking down. The city lights are visible in the foreground, including a large building with many lit windows and a row of smaller buildings with lights. The text is centered in the sky.

**Благодарю за
внимание**