**Теоретическое занятие №1 и №2 (лекция)**

**Тема: Клиническая фармакология**

**Введение. Определение понятий в клинической фармакологии.** Терминология. Особенности применения лекарственных средств в различные возрастные и физиологические периоды.

План:

1. Предмет и задачи клинической фармакологии

2. Клиническая фармакология и доказательные уровни эффективности лекарственных средств

3. Фармакокинетика

4. Фармакодинамика

5. Побочные реакции лекарственной терапии

6. Особенности применения лекарственных средств:

а) лекарства и беременность;

б) лекарства и кормление грудью;

в) особенности клинической фармакологии у детей, у лиц пожилого возраста.

7. Фармакогенетика.

**1. Клиническая фармакология** – клиническая дисциплина, изучающая закономерности взаимодействия лекарственных средств с организмом человека для повышения эффективности и безопасности их применения при назначении фармакотерапии пациенту с конкретным синдромом или заболеванием.

**Основная задача** клинической фармакологии – повышение качества жизни пациента, это:

- повышение физической активности;

- снижение или устранение болей и дискомфорта;

- увеличение способности больного к самообслуживанию;

- возвращение в общество или повышение социальной активности пациента.

ВОЗ признал клиническую фармакологию как самостоятельную медицинскую науку в 1971 г.

Основные разделы клинической фармакологии:

- фармакокинетика;

- фармакодинамика;

- фаромакогенетика;

- фармакоэкономика;

- фармакоэпидемиология.

В клинической фармакологии выделяют уровни доказательности эффективности лекарственных средств:

- уровень А, В, С, Д, которые получают доказательства как на основе описательных и сравнительных исследований (С), на исследовании отдельных случаев и заключений экспертных комитетов (Д) так и на основе данных нерандомизированных (В) и рандомизированных (А) контролируемых клинических исследований.

На территории Российской Федерации на основании учета данных всех уровней лекарственные средства разрешаются для применения **фармокопеей.**

Поэтому в РФ применяются средства патентованные и непатентованные.

**Непатентованные названия лекарственных средств – это единое, официально принятое в фармакопеях** всех стран (например пропраналол, верапамил).

**Патентованное** – коммерческое название, которое присваивают фармацевтические фирмы и служат как их торговая марка (для верапамила – это финоптин, для пропранолола – обзидан, индерал и т. д.), выделяющее это лекарство от других, выпускаемых другими фирмами.

I. Итак, клиническая фармакология изучает эффективность лекарственных средств – это способность лекарственными средствами оказывать максимально возможное лечебное воздействие, улучшающее качество жизни пациента. И в условиях **клинического наблюдения, сравнения действия** различных лекарственных препаратов, делается заключение об их большей или меньшей эффективности при данной патологии. Без этого мы не могли бы применять фармакотерапию в каждом конкретном случае, не добивались бы клинического (лечебного) эффекта в более краткие сроки.

2. Одним из разделов клинической фармакологии является **фармакокинетика,** которая отвечает на вопрос: «Что происходит с лекарственным веществом в организме, каким изменениям оно подвергается?» Фармакокинетика изучает несколько взаимосвязанных процессов:

- абсорбция;

- распределение;

- биотрансформация;

- выведение (экскреция) лекарственных веществ.

Абсорбция – всасывание лекарственных средств – процесс поступления ЛС (лекарственного средства) из места введения в кровь.

Различают пути введения лекарственных средств:

I. Без нарушения целости кожных покровов:

а) перорально (через рот);

б) сублингвально и суббукально

в) ректально

г) ингаляционно

е) трансдермально (мази)

ж) местно (влажные капли).

II. С нарушением целостности кожных покровов (инъекционный):

- подкожно

- внутримышечно

- внутривенно

- внутриартериально

- в полости плевры, брюшины, суставов и интралюмбально

- в желудочки мозга.

При всасывании происходит проникновение лекарственных средств через клеточные мембраны посредством диффузии, фильтрации активного транспорта и пиноцитоза.

**Диффузия** – ее называют чаще пассивной – это прохождение лекарственных средств через водяные канальцы в мембране, либо растворение в ней, из большей концентрации в сторону меньшей. К примеру, лекарственные средства принятое «per os» - из желудка лекарственное средство, где большая концентрация, попадает в кровь, где еще нет лекарственных средств.

**Фильтрация** – проникновение лекарственных средств через поры в клеточной мембране из-за разности гидростатичнского давления по обе ее стороны. В основном так проникают лекарственные средства малых размеров (из-за небольшого диаметра пор в клеточных мембранах).

**Активный транспорт** – проникновение через поры с помощью молекулоносителя (жиров, аминокислот, белков и др.).

Пиноцитоз – поглощение клеточными мембранами лекарственных средств с образованием вакуолей (везикул) как при фагоцитозе, то есть захват лекарственных средств.

2. **Распределение лекарственных веществ**. Лекарственные средства попав в кровоток ( в виде свободной фракции или связанной с белками, мепопроплинами) разносятся по тканям. В раннем детском возрасте – новорожденности распределение идет медленно и к старческому возрасту тоже замедляется. Содержание **свободного** лекарственного средства в плазме – это **биодоступность**, зависит от способа введения и от физико-химических свойств лекарственных средств.

3. После попадания в системный кровоток и ткани лекарственное средство подвергается различным превращениям. Есть 2 вида **биотрансформации:**

- метаболическая – химические изменения лекарственных средств (это гидролиз, окисление);

- конъюгация – восстановление – образуются соединения «чистые» без молекулоносителецй.

Главный орган биотрансформации – это наша химическая лаборатория – печень.

4. Следующий этап – **экскреция** – выведение метаболитов или чистых лекарственных средств с помощью всех биологических секретов – выделений организма (моча, пот, желчь, кал, пот, слеза и т. д.). При экскреции следует учитывать **период полувыведения** – время, за которое концентрация лекарственных средств в плазме крови снижается наполовину.

Через легкие выводятся этанолы, средства для ингаляции наркоза.

**Элиминация**  суммарный результат инактивации препарата в тканях и экскреции.

II**. Фармакодинамика** – раздел клинической фармакологии, изучающий действие лекарственных средств на организм человека, их взаимодействие.

Выделяют следующие **механизмы** действия лекарственных средств:

- действие на специфические рецепторы;

- влияние на активность ферментов;

- физико-химическое действие на мембраны клеток;

- прямое (цитотоксическое) воздействие.

В зависимости от **действия на рецепторы** лекарственные средства разделяют на:

- **агонисты** – лекарственные средства, возбуждающие или повышающие активность рецепторов;

- **антагонисты** – лекарственные средства, препятствующие действию рецепторов или блокирующие их;

- лекарственные средства, обладающие одновременно функцией и агонистов и антагонистов, что зависит от исходной функциональной способности рецепторов. (Это холиноблокаторы, адреноблокаторы, оно равноценно слову литик: холинолитики, адренолитики).

**Влияние на активность ферментов** – лекарственные средства могут угнетать или повышать их активность.

**Физико-химическое воздействие** на мембраны клеток – некоторые лекарственные средства изменяют транспорт ионов (например противосудорожные препараты).

**Прямое химическое воздействие** – этот принцип используется в основе действия антидотов – например нейтрализация соляной кислоты антацидами, ЭДТА связывает ионы свинца или препараты изменяют трансмембранный электрический потенциал и блокирует транспорт ионов через мембрану (например антиаритмические средства).

Прямое **цитохимическое** действие – лекарственные средства нарушают жизнедеятельность клеток (противовирусные, цитостатические лекарственные средства).

Различают **2 основных вида** действия лекарственных средств на организм человека – лечебное (терапевтическое) и токсическое (побочное) действия. Известно с давних времен, что действия лекарственных средств зависит не только от его химической структуры, физико-химических свойств, но и от количества – **в малой дозе** – лекарство, **а** **в большой** – яд!

Виды доз:

- минимальная терапевтическая – наименьшее количество лекарственного средства, которое способно вызвать лечебный эффект;

- максимальная терапевтическая – то количество лекарственного средства, повышение которой не вызывает увеличения лечебного эффекта, а может появиться токсическое действие, это предельно допустимая доза лекарственного вещества, разрешенная для приема в течение суток – высшая суточная доза.

**Токсическая доза** – количество лекарственного вещества вызывающая токсический эффект.

**Минимальный** – минимальная токсическая доза.

**Смертельная доза** – доза, прием которой приводит к смерти.

**Разовая доза** – количество лекарственных средств на один прием. На разовые дозы разделяют суточные дозы токсических лекарственных средств или тогда, когда надо создать определенную концентрацию (антибиотик – пенициллин, сульфаниламид – билтол и др.).

**Дозовый режим** – величина дозы (разовый или суточный) и частота применения лекарственных средств в течение суток.

**Широта терапевтического действия** – диапазон между минимальной терапевтической дозой и минимальной токсической дозой. Чем больше широта, тем легче дозируется лекарственное действие, он менее токсичен.

**Токсическое или побочное действия лекарственных средств разделяют** на:

- органотоксическое (нейротоксическое, гепатотоксическое, нефротоксическое и др.);

- ортостатическое;

- диспептическое;

- аллергическое;

- тератогенный эффект;

- мутагенный;

- фетотоксическое воздействие;

- канцерогенное;

- побочное действие, связанное с фармакологическими свойствами лекарственных средств (например неселективные бетаадреноблокаторы снижают тонус мускулатуры сосудистой стенки, но повышают тонус гладкой мускулатуры бронхов, вызывая бронхоспазм. При лечении ГБ снижается АД, но появляется бронхоспазм, как побочное проявление);

- передозировка лекарственный средств;

- накопление лекарственных средств из-за нарушения вывода продуктов метаболизма – **синдром кумуляции**;

- синдром «отмены», после отмены лекарственные средства возвращаются симптомы болезни;

- синдром «обкрадывания»;

- синдром «рикошета» - противоположный эффект, «мимо цели»;

- лекарственная зависимость (наркотики);

- лекарственная устойчивость, резистентность – отсутствие эффекта от применения лекарственного средства;

- Особый вид побочное действия – **идиосинкразия** – полная непереносимость лекарственных средств, обусловленная дефицитом обезвреживающих ферментов в организме. Причем эта реакция наступает уже после первого приема лекарственных средств, в отличие от **аллергических** реакций, когда необходима **сенсибилизация** – на первый **прием возникает** в организме комплекс антиген-антител, а на повторный прием развивается аллергическая реакция.

Токсическое действие может быть **обратимым** – после отмены препарата деятельность органов и систем восстанавливается. **Необратимые** изменения вызывают деструкцию – гибель клеток тканей.

В максимальных токсических дозах действие почти всех лекарственных средств – необратимо.

**Различают:**

- **резорбтивные** действия лекарственных средств, когда оно попадает в кровь и оказывает общее действие на организм, оно может быть **прямым** – действует прямо на ткань, орган – или **косвенным** – например рефлекторным (отхаркивающее действие на кашлевый центр термопсиса).

В последние годы выделяют **избирательное** (селективное) действие – действие – действует на определенный орган или систему или рецепторы (например селективные бетаадреноблокаторы).

Взаимодействие лекарственных средств:

1. **Синергизм** – усиление действия, но и лечебного и побочного:

- **суммационный** синергизм: 1+1=2 – суммируется эффект лекарственных средств;

- **потенциированный**: 1+1=3 – действие усиливается в 1,5 раза;

- **аддиктивный**: 1+1=1,5

2. **Антагонизм** – ослабление или блокирование фармакологического действия.

Учитывая **качественные стороны** фармакодинамики фармапромышленность создает препараты:

- **с избирательным действием** (селективным);

- **комбинированные** лекарственные средства, когда в 1 таблетке совмещены 2 препараты (например триампур – мочегонное, энап-Н и др.);

- **пролонгированные** препараты (сустак, натронг и др.), когда лекарственные средства покрываются оболочкой или специальными химическими соединениями, тогда лекарственное средство медленно освобождается, оказывая длительно фармакологическое действие (в течение суток – сальметерол). Преимущества очевидны.

Виды фармакотерапии:

1. **Этиотропная** – воздействие на причину болезни (например антибактериальные лекарственные средства при пневмонии);

2. **Патогенетическая** – устранение или ограничение патологического процесса, вызвавшего заболевания (например кетотифен при бронхиальной астме тормозит выделение из тучных клеток гистамина и приступ астмы не развивается).

3. **Заместительная –** проводится с целью замещения дефицита естественных биологических веществ (например инсулинотерапия при сахарном диабете, левотироксина при гипотиреозе и др.).

4. **Симптоматическая**  - направлена на устранение симптомов заболевания (например применение анальгетиков, которые устраняют боль, но не устраняют причину болезни).

5. **Паллиативная** – применяют для облегчения страданий неизлечимых больных (например применение наркотиков у онкологических больных).

**Лекарственные средства и беременность**

В течение беременности выделяют критические периоды, когда эмбрион и плод уязвимы для воздействия лекарственных средств:

1. 1-10 дней – гибель плода и тератогенный эффект (развитие пороков и уродств);

2. 11-28 дней – до 4 недели (органогенез) – **тератогенное воздействие**, часто объединяют от 1 до 4 недели как первый критический период.

3. С 4-9 недели – риск задержки развития роста плода (без развития уродств) – **фетотоксический эффект**.

4. С 9 недели до окончания беременности – вызывают нарушение функции органов и систем в пренатальном и постнатальном периоде (СДР при применении обезболивания родов и др.).

На действие лекарственных средств влияет состояние плаценты, через плацентарный барьер абсорбция происходит и путем диффузии, активного транспорта и пиноцитоза, лучше проникают **липофильные** (растворимые в жирах лекарственные средства). Если плацента повреждена, недоразвита, то действие лекарственного средства снижается, может развиться кумуляция (накопление) и токсическое воздействие.

У беременных выделение прогестерона увеличивается в 10 раз, а он тормозит активность внутриклеточных печеночных ферментов и дезинтоксикациция лекарственных средств (биотрансформация) ослаблена.

Лекарственные средства по воздействию на плод разделяется на следующие группы:

I группа – **высокого риска** (гибель плода, тератогенное воздействие);

- иммуннодепресанты (азатиоприн);

- антибиотики цефалоспоринового ряда;

- цитостатики (метотрексат);

- противоопухлевые;

- противогрибковые (длительного приема и общего действия).

II группа – **значительного риска** (тератогенное воздействие, выкидыши);

- нейролиптики (аминазин);

- препараты лития (оксибутират);

- антипаркинсонические;

- противосудорожные;

- нестероидные противоспалительные (напроксен);

- глюкокортикоиды постоянного применения;

- антикоагулянты непрямого действия;

- иодиды;

- антибиотики-аминогликозиды и рифампицин.

III группа – умеренного риска:

- антидепрессанты типа амитриптимина;

- транквилизаторы типа метробомата;

- эстрогены;

- сульфаниламиды;

- метронидазол (трихопол).

Остальные лекарственные средства оказывают также побочные действия:

- Противосудорожные – препарат выбора при лечении неотложного состояния у беременной – эклампсип (раствор магния сульфата) может вызвать у новорожденного остановку дыхания, летаргию.

- Наркотические анальгетики (при обезболивании родов) могут вызвать у новорожденного вялость, заторможенность (особенно морфин);

- Мочегонные тиазидового ряда вызывают брадикардию плода и мертворождаемость, поэтому беременным не назначается, лучше малые дозы фуросемида.

- Противорвотные (витамин В6, дипразин, метаклопрамид) применять только в поздние сроки.

Безвредна для плода на протяжении всей беременности – хлорид калия, препараты железа, прийотиронин, поливитамины, инсулин.

**Лекарства и кормление грудью**

Многие лекарства выводятся с грудным молоком (до 2%) могут оказывать влияние на новорожденного.

Концентрация лекарственных средств зависит от степени связывания его с белками - они остаются в плазме крови кормящей женщины. Лекарственные средства, растворяющиеся в липидах (жирах) - концентрируются в молоке: цефалоспорины – до 20%, теофиллин – 70 %. Хорошо проникает в молоко тетрациклин, сульфаниламиды, литий, мепробамат, аспирин и др.

Лекарственные средства могут вызывать у новорожденного:

- аллергические реакции;

- подавление костного мозга (левомицетин);

- деструкцию щитовидной железы (радиоактивный йод);

- препараты золота – нефрит, гепатит;

- слабительные препараты – диарею;

- подавляют лактацию комбинированные контрацептивы оральные.

Поэтому женщине не следует принимать вышеназванные лекарства или прекратить кормить ребенка (перевести на искусственное вскармливание), если лекарственные средства нужны по жизненным показаниям.

Другие лекарственные средства рекомендуется принимать сразу после кормления и к моменту следующего кормление оно выведется из организма матери, лучше принимать лекарственные средства во кормления, тогда концентрация совсем мала.

Молоко матери нередко используется для лечения детей первых месяцев жизни (например мать принимает настой мяты – ребенок спокойно спить, для лечения гипотиреоза у ребенка мать принимает повышенную дозу левотироксина).

**Особенности применения лекарственных средств у новорожденных и детей раннего возраста**

У детей раннего возраста снижено всасывание жирорастворимых лекарственных средств, всасывание при внутримышечном введении ниже, понижено распределение лекарственных средств, выявлен недостаток ферментативных систем снижено выведение лекарственных средств. Это диктует **особенности введения и дозирования**:

- детям дозы рассчитывают на 1 кг веса, но **вводить лекарственные средства больше суточной дозы нельзя** (у большевесных новорожденных и недоношенных особенно).

**Особенности применения лекарственных средств у лиц пожилого возраста**

В пожилом возрасте снижается функция почек, лекарственные средства выводятся хуже и поэтому их концентрация в крови повышается. Поэтому **дозировка лекарственных средств должна быть уменьшена на 50%** от суточной дозы (кроме антибактериальных средств). Следует запомнить принципы фармакотерапии в старческом возрасте:

- назначать минимальное количество лекарственных средств (не более 2-3 наименований) – не допускать полипрагмазии – нельзя лечить все имеющиеся болезни у лиц пожилого возраста;

- доза, назначаемая пациенту, должна в 1,5-2 раза быть меньше общепринятых терапевтических доз;

- соблюдать принцип индивидуализации доз: кратность 1-2 раза в сутки, предпочтительно таблетированные формы в блистерной форме и лучше пролонгированные формы.

**Фармакогенетика**

Изучает генетические основы чувствительности организма человека к лекарственным средствам. Генетически обусловлены различия в метаболизме лекарственных средств, мутации ферментивных систем – это изменяет. снижает биотрансформацию, нередко вызывает у пациента нежелательные реакции (гемолитические кризы, коллапсы на внезин, на этиловый спирт). Однако эта наука только развивается и будем надеяться найдет в будущем при фармакотерапии.

**Фармакоэкономика**

Стоимость назначенного лечения должна быть сопоставимой с доходами конкретного пациента и его семьи. Однако экономический аспект проблемы может быть решен, когда лекарственные средства будут производиться у нас в стране, а не покупать за доллары и евро за границей.