

## КЛИНИЧЕСКАЯ ФАРМАКОЛОГИЯ.

### ЛЕКЦИЯ №1.

Курс клинической фармакологии был основан в нашем институте в 1984 году. Причины этого:

- появление большого количества различных препаратов
- необходимость в изучении совместимости препаратов, более уточненного и дифференцированного назначения медикаментозной терапии.
- Полипрагмазия (назначение большого количества препаратов одновременно).

Клиническая фармакология - это предмет, научная специальность, который позволяет и помогает рационально выбрать лекарственные средства для терапии определенного больного, с определенным нозологическим заболеванием, а также определяет совокупность методов оценки эффективности и безопасности проводимой лекарственной терапии. Кроме того, клиническая фармакология разрабатывает методы проведения клинических испытаний новых лекарственных средств, которые появляются в медицине.

Выделяют разделы клинической фармакологии:

- изучение фармакодинамики лекарственных препаратов - механизм действия, изучение клинических эффектов
  - фармакокинетика - это изучение: путей введения лекарственных препаратов, всасывание, биодоступность и биоусвояемость, биоэквивалентность лекарственного средства, распределение препарата в организме, связь препарата с другими веществами (белками и др.), элиминация (биотрансформация, выведение).
  - Изучение взаимодействия лекарственных препаратов, виды этого взаимодействия. Выделяют несколько видов взаимодействия: фармацевтическое взаимодействие (химическая совместимость), фармакокинетическое, фармакодинамическое взаимодействие (взаимодействие по отношению к рецепторам, по механизму действия).
  - Изучение нежелательных побочных эффектов препаратов, и методы профилактики этих эффектов.
  - Методы контроля, эффективности, безопасности
  - Методы клинического испытания новых лекарственных препаратов.

### ФАРМАКОДИНАМИКА.

Механизм действия лекарственных препаратов в основном изучается на животных, так как механизм идентичен у человека и животных. А вот эффекты могут отличаться, так как у животных нет той нервной системы как у человека, и, кроме того, эффекты лекарственных препаратов зависят от возраста пола, и других факторов. Поэтому эффекты после экспериментального применения препарата уточняются при назначении веществ больному (клинические испытания).

Механизм действия необходимо знать, для того чтобы ориентироваться в выборе терапии, чтобы предугадать побочные эффекты, чтобы выбрать оптимально лекарственное средство в ситуации, когда у больного также имеются сопутствующие заболевания. Например: больной с гипертонической болезнью и сопутствующей тахикардией - наиболее оптимальны в данном случае бета-блокаторы, кальциевые антагонисты, так как они и снизят АД, и будут воздействовать на тахикардию. А если пациент страдает гипертонической болезнью и обструктивным бронхитом, то выбор уже меняется - бета-блокаторы могут провоцировать бронхиальную обструкцию, поэтому их назначают. Также это надо учитывать при комбинации препаратов - которая преследует либо снятие нежелательных эффектов основного вещества, либо усиление положительного эффекта. Например, если больной для лечения гипертонической болезни применяет ингибиторы ангиотензинпревращающего фермента (каптоприл, каптоген), и вдруг у него заболел сустав, и вы решили назначить нестероидные противовоспалительные средства, при этом вы получите уменьшение эффекта, так как одним из механизмов действия каптоприла является увеличение количества простагландинов.

## ФАРМАКОКИНЕТИКА.

Изучение путей введения. При внутривенном пути введения лекарственный препарат поступает сразу в кровь, и получаем в начале резкое увеличение концентрации, а затем происходит довольно быстрое снижение концентрации в крови. Обычно такой путь избирают, если требуется быстрое получение высокой концентрации в крови (при купировании неотложных состояний). Если после купирования тяжелого состояния требуется поддержание постоянной концентрации, то больного переводят на капельное введение. Еще одним недостатком внутривенного введения является то, что можно получить сразу очень высокие концентрации препарата, и иногда они бывают токсическими. Например, если вводят эуфиллин очень быстро, то у больных появляется тахикардия, головокружение и другие отрицательные эффекты.

Внутримышечный путь: если вводят внутримышечно препараты больным с сердечной недостаточностью, с отеками, то надо помнить что при этих состояниях лекарственные препараты рассасываются значительно медленнее чем у здорового человека.

Подкожное введение. Нецелесообразно использовать больным старческого возраста, так как у них кровоснабжение подкожной клетчатки гораздо хуже чем у молодых, поэтому рассасывание идет медленно, появляются различные инфильтраты и т.п.

Самый удобным методом введения является прием внутрь. Но здесь всасывание будет зависеть от времени по отношению к приему пищи, от качества пищи (так как пища замедляет всасывание препаратов, и тем самым изменяет его концентрацию). При назначении надо помнить, что если лекарственное средство является основанием, то оно плохо всасывается в кислой среде, поэтому их назначать за час или полчаса до еды, или через 2-3 часа после еды. Если лекарственное вещество является кислотой, то такие вещества целесообразно назначать во время еды. Также эффект зависит от того чем больной будет запивать, так как многие лекарственные вещества связываются с белками, жирами, другими химическими соединениями, поэтому наиболее целесообразно (если это специально не оговаривается) запивать препарат обычной водой. Часть лекарственных препаратов при приеме внутрь разрушается, не всасывается. Витамины, ферменты всасываются лучше при приеме во время еды.

Введение через прямую кишку. Методы хороший, но можно использовать только водорастворимые лекарственные препараты и объем должен не более 50 мл, потому что при превышении этого объема из лекарственной клизмы можно получить очистительную.

Концентрация. Концентрация в крови имеет большое значение, потому что именно концентрация в крови определяет клинический эффект, побочные эффекты и т.д. Но, к сожалению, не все препараты носят дозозависимый характер (в противном случае можно было измерять концентрацию препарата, и контролировать его эффект). Например, сердечные гликозиды у разных больных - у одного применяют 1/4 таблетки, у другого 1 таблетку с одинаковым положительным эффектом. Обычно концентрацию препарата определяют в сыворотке крови, плазме крови, в слюне (многие считают что концентрация препарата в слюне полностью отражает концентрацию препарата в крови). Методы: спектрофотометрический, иммунологический, т.д. в зависимости от свойств препарата.

Измеряя концентрацию можно оценить:

- скорость нарастания концентрации препарата
- время сохранения концентрации препарата в крови.

Иногда слабые концентрации могут быть использованы для поддерживающей терапии. Быстрое нарастание концентрации используется для купирования острых состояний. Препараты дающие быстрое повышение концентрации и затем очень медленное ее снижение или сохранение используются в терапии длительно протекающих состояний. Данные используются для построения графиков (зависимость концентрации от эффекта). Площадь под кривыми таких графиков дает расчет, насколько хорошо всасывается лекарственный препарат из желудочно-кишечного тракта. То есть эта площадь по кривой характеризует биоусвояемость препарата.

Говоря о концентрации лекарственного препарата, имеют виду концентрацию полную, как в свободном виде, так и в связанном виде. Но нужно помнить эффект оказывает только свободная фракция. Поэтому от связи с белками, мукополисахаридами и др. веществами будет зависеть эффект препарата.

Существует понятие равновесной концентрации - это состояние когда, количество всасываемого вещества, равно количеству выводимого (элиминируемого) вещества, таким образом, концентрация находится на постоянном стабильном уровне. Обычно равновесной концентрации добиваются через 3-5 периодов полувыведения.

Период полувыведения - это когда концентрация лекарственного вещества уменьшается на 50%. Например, период полувыведения для новокаинамида составляет 2-3 часа, значит равновесная концентрация создается через 6-9 часов. Дигитоксин имеет период полувыведения 100 часов, то равновесная концентрация создается через 300-500 часов (то есть на 5-7 сутки).

Если концентрацию определяют несколько раз в периоде лечения, то это определение называется терапевтическим мониторингом, который определяет оптимальную дозу для конкретного больного. Терапевтический мониторинг чаще всего делается для эуфиллина, потому что он имеет дозозависимый эффект.

Биоусвояемость. Это понятие в большей степени относится к препаратам вводимым через рот, через прямую кишку. Когда вводят препарат внутрь, то далеко не полностью происходит всасывание, и многие препараты инактивируются при прохождении через стенку кишки, и в основном при первичном прохождении через печень (является барьером для всех чужеродных веществ). Первичная инактивация лекарственных препаратов называется пресистемной элиминацией (разрушение в стенке кишечника, печени). При прохождении через печень лекарственные препараты становятся не только инактивированными, но при этом из некоторых препаратов образуются токсические вещества (например, продукты метаболизма циметидина являются канцерогенами). При первичном прохождении некоторые вещества активируются (существует понятие пролекарства, которое проходя через печень активируется), например, эналаприл - пролекарство, проходя через печень активируется с помощью печеночных ферментов, поэтому при патологии печени назначение этого препарата бесполезно. Биоусвояемость зависит от лекарственной формы, лучше усваиваются водорастворимые препараты в виде эмульсий, хуже таблетированные препараты. Зависит также от степени измельченности (дисперсии). Есть пролонгированные формы препаратов - таблетки с постепенным рассасыванием. Также биоусвояемость зависит от технологии изготовления - например, аспирин имеют активную и неактивную форму, от содержания первой зависит скорость нарастания препарата. Здесь есть положительные и отрицательные моменты. Синдром Рея - при применении аспирина - нервно-печеночное состояние, сопровождающееся падением АД, судорогами, с частым летальным исходом. Состояние развивается внезапно, и самое опасное что через неделю после приема аспирина.

В России нет закона о лекарствах, поэтому возможна реклама чего угодно. Если биоусвояемость 80%, то можно вводить препарат внутрь, но если сначала препарат вводится внутривенно, а затем переводится на пероральный прием, то доза должна быть увеличена на 20%. Если биоусвояемость до 30%, то, как правило, такие препараты нецелесообразно назначать внутрь.

Биоэквивалентность. Это понятие, когда два лекарственных препарата обеспечивают одинаковый эффект. Например, больного лечили преднизолоном, а он кончился, то надо подобрать эквивалентную дозу другого препарата. Существуют специальные коэффициенты пересчета. Такие схемы существуют для сердечных гликозидов.

После того как препарат всасывается в кровь, частично в большей или меньшей степени связывается с белками крови, в основном с альбуминами, может связываться с гликопротеидами, глобулинами. Кроме того, частично препараты связываются с жирами и депонируются в жировой ткани, другие депонируются в костной ткани. Связанные препараты неактивны. Оказывается, то именно посредством связи с белками осуществляется транспорт препарата в организме и депонирование. Связь белками может быть описана как

количественная и качественная. Количественная связь - процент связи с белками (строфантин, коргликон на 5-7% связываются с белками крови, остальная фракция свободна, поэтому эффект очень быстрый, но и короткий; дигоксин на 40-60% связывается с белками крови, дигитоксин связывается на 96-97%). Клиническое значение: если у больного имеется гипопроteinемия (при патологии почек, печени, истощении, у беременных в конце беременности и т.д.) поэтому свободная фракция препарата будет выше, то есть при обычной дозе препарата можно получить передозировку. Качественная характеристика - разные лекарственные препараты имеют разный аффинитет к различным белкам, поэтому те препараты у которых прочность связи выше будут вытеснять другие лекарственные препараты, повышая концентрацию последних. Например, пациент получает непрямые антикоагулянты и ему назначили диклофенак натрия (вольтарен), и последний вытесняет антикоагулянт, и свободная фракция возрастает. Возникает кровоточивость за счет антикоагулянтов, и антиагрегантного действия нестероидных противовоспалительных средств. Или антибиотики аминогликозидового ряда в комбинации с нестероидными противовоспалительными средствами дают усиление нефротоксического, ототоксического действия.

О степени связывания препарата в организме судят по объему распределения. Объем распределения - понятие гипотетическое, как правило, оно рассчитывается исходя из дозы и концентрации. Объем распределения равняется отношению дозы на концентрацию. Если объем распределения равняется 0.05 л/кг, или 5% то мы говорим что такое лекарственное вещество полностью распределяется в крови, потому что в организме 5% приходится на кровь. Если объем распределения составляет 40-60%, то это говорит что лекарственное вещество распределяется в крови и жидкой части организма. Если объем распределения больше 100% (тетрацилин 130%) то это говорит что это вещество задерживается в тканях. Зная объем распределения можно знать о кумуляции. Объем распределения важен также при отравлениях: отравление фенobarбиталом - больной в состоянии наркоза - надо промыть желудок, выполнить диализ и оставили больного забыв что объем распределения фенobarбитала больше 1, и из жировой ткани препарат поступает в кровь и больной опять впадает в кому. По объему распределения можно рассчитать дозу (объем распределения умноженный на концентрацию) - это нагрузочная доза (максимальная) - максимальная доза, которая может быть введена однократно. Поддерживающая доза определяется исходя из клиренса умноженного на концентрацию.

Выведение. Элиминация - это сумма всех метаболических процессов, в результате которых активное лекарственное вещество исчезает из организма. Элиминация происходит двумя путями - биотрансформация и экскреция. Существует два основных органа участвующих в этих процессах - печень и почки. Биотрансформация может проходить во многих других органах. По участию в биотрансформации все органы можно распределить: печень, ЖКТ, почки, легкие, кожа, мозг.

Различают два этапа биотрансформации - происходит образование полярных соединений (водорастворимые). Этот переход осуществляется с помощью фермента цитохрома P450. Лекарственные препараты находятся в разном взаимодействии с этим ферментом - есть препараты которые являются индукторами этого фермента (фенobarбитал, рифампицин, зиксорин), есть ингибиторы этого фермента (левомицетин синоним хлорамфеникол, циметидин, эритромицин). Явления индукции проявляются не сразу, а на 3-5 сутки от момента назначения препарата. Ингибция процесс немедленный. Клиническое значение: если вместе с этими препаратами назначать другие лекарственные препараты, то их концентрация будет меняться. Например: больной бронхиальной астмой получает эуфиллин, затем назначают эритромицин или другой макролид и получили замедление разрушение эуфиллина, то есть передозировку. То же самое при применении фенobarбитала и антидиабетических препаратов (может возникнуть кома).

Второй этап биотрансформации - полярные вещества соединяются с серной или глюкуроновой кислотой, образуются сульфатированные соединения и глюкурониды и в этом виде они выводятся. При назначении лекарственных препаратов нужно учитывать функциональное состояние печени.

Клиренс - процесс выведения препарата из организма, клиренс - это объем плазмы крови, который полностью очищается от лекарственного вещества за единицу времени. Поэтому нужно знать функциональное состояние почек, что можно посмотреть по клиренсу креатинина. Выведение происходит с двумя процессами - фильтрация и секреция. По клиренсу креатинина рассчитывается клиренс лекарственных препаратов, если они выводятся почками в неизменном виде (антибиотики, каптоприл, др.). Например, доза гентамицина при клиренсе креатинина 50% должна быть уменьшена на 40-50%, если клиренс креатинина составляет 30,% то такие препараты противопоказаны. Клиренс по инсулину проводится со специальными целями. Фильтрацию оценивают по парааминогипуровой кислоте.

В выделении препаратов участвуют легкие, кожа, молочные железы.