



Клиническая фармакология л 2



**Парэнтеральный путь введения:
внутривенное,
внутриартериальное,
внутримышечное подкожное
введение**



Введение в мышцы Вводят стерильные изотонические водные и масляные растворы и взвеси. Максимальный объем — 10 мл. Эффект большинства лекарственных средств развивается быстрее, чем при инъекции под кожу, — через 10 — 15 мин, так как мышцы имеют обильное кровоснабжение. При введении в мышцы масляных растворов и взвесей получают депо лекарственных средств, обеспечивающее их длительное поступление в кровь и пролонгированное действие



Введение в вену Применяют стерильные водные растворы Допустимо введение гипертонических растворов Эффект после вливания в вену в 5 — 10 раз сильнее по сравнению с активностью при приеме препаратов внутрь, наступает быстро. Внутривенные инъекции проводят медленно, чтобы в органах с богатым кровоснабжением (головной мозг, сердце, легкие, почки, печень) не создавались токсические концентрации



Введение под кожу Вводят стерильные, изотонические водные и масляные растворы лекарственных средств в объеме 1 — 2 мл. Растворы имеют физиологические значения рН. Препараты не должны оказывать раздражающего действия и вызывать спазм сосудов. Фармакологический эффект возникает через 15 — 20 мин после инъекции.



Введение в артерии Для введения в артерии, а также внутри-сердечно, в губчатое вещество костей, субарахноидальное и эпидуральное пространства, используют только стериль-ные изотонические водные растворы лекарственных ср-в. В артерии пораженных органов вводят антибиотики и проти-воопухолевые средства в высоких концентрациях.



- **задачи фармакодинамики**
- Основная задача **фармакодинамики** - выяснить, где и как действуют лекарственные вещества, вызывая те или иные эффекты, то есть установить мишени, с которыми взаимодействуют лекарства. В качестве мишеней лекарственных средств выступают рецепторы, ионные каналы, ферменты, транспортные системы, гены.



. Рецепторами называют активные группировки макромолекул субстратов, с которыми взаимодействует вещество. Рецепторы, обеспечивающие проявление действия вещества, называют специфическими. Выделяют 4 типа рецепторов: 1.рецепторы, осуществляющие прямой контроль за функцией ионных каналов (Н-холинорецепторы, ГАМКА-рецепторы); 2. рецепторы, сопряженные с эффектором через систему "G-белки-вторичные передатчики" или "G-белки-ионные каналы"



Они непосредственно связаны с тирозинкиназой и регулируют фосфорилирование белков (рецепторы инсулина); 4.рецепторы, осуществляющие транскрипцию ДНК. Это внутриклеточные рецепторы. С ними взаимодействуют стероидные и тиреоидные гормоны.Сродство вещества к рецептору, приводящее к образованию с ним комплекса "вещество-рецептор", обозначается термином "аффинитет". Способность вещества при взаимодействии со специфическим рецептором стимулировать его и вызывать тот или иной эффект называется внутренней активностью.



Фармакокинетика изучает процессы введения ЛС в организм, всасывания, распределения в органах и тканях, превращения в организме и выделения. Задачей *фармакодинамики* является изучение локализации, механизмов действия ЛС, а также изменения в деятельности органов и систем организма под влиянием лекарственного вещества, т.е. фармакологические эффекты



Фармакологический эффект ЛС зависит от его дозы: чем она выше, тем эффект более выражен (до определённого предела). Однако зависимость не всегда прямо пропорциональная и однозначная, поскольку непосредственное воздействие на чувствительные к препарату рецепторы оказывает лишь достигшая их часть ЛС. Это объясняет тесную связь между фармакодинамикой и фармакокинетикой ЛС. Объяснить возникновения различий в степени и характере терапевтического эффекта и тем более его отсутствие, активно влиять на него



Фармакологический эффект ЛС зависит от его дозы: чем она выше, тем эффект более выражен (до определённого предела). Однако зависимость не всегда прямо пропорциональная и однозначная, поскольку непосредственное воздействие на чувствительные к препарату рецепторы оказывает лишь достигшая их часть ЛС. Это объясняет тесную связь между фармакодинамикой и фармакокинетикой ЛС. Объяснить возникновения различий в степени и характере терапевтического эффекта и тем более его отсутствие, активно влиять на него, стремясь к индивидуализации и оптимизации фармакотерапии, невозможно без рассмотрения взаимосвязи фармакокинетики и фармакодинамики.



- Терапевтический диапазон (коридор безопасности, терапевтическое окно) — интервал концентраций от минимальной терапевтической до вызывающей появление первых признаков побочного действия.



Терапевтическая широта ЛС — отношение верхней границы терапевтического диапазона к его нижней границе, промежуточное значение терапевтического диапазона — средняя терапевтическая концентрация. Чем больше эти величины, тем реже развиваются побочные эффекты и больше возможностей подобрать оптимальную дозу ЛС (например, фуросемида, бензилпенициллина



- **Терапевтический индекс — показатель, отражающий отношение средней летальной дозы к средней терапевтической (LD50/ED50). Чем он выше, тем безопаснее ЛС.**



После однократного приёма концентрация ЛС в крови нарастает, достигает максимума, затем снижается. Когда концентрация ЛС в крови достигает терапевтического диапазона, развивается выраженный терапевтический эффект, сохраняющийся до уменьшения её ниже минимальной терапевтической



Таким образом, чем дольше концентрация поддерживается в пределах терапевтического диапазона, тем фармакологический эффект продолжительнее. Простейший способ продления эффекта ЛС — увеличение дозы, однако возможности этого способа ограничены, так как если концентрация ЛС превысит верхнюю границу терапевтического диапазона, могут развиваться побочные эффекты.



фармакологическое средство
вещество или смесь веществ с
установленной фармакологической
активностью и токсичностью,
являющееся объектом клинического
испытания



Лекарственные средства — вещества или смеси веществ, применяемые для профилактики, диагностики, лечения заболеваний, предотвращения беременности, полученные из крови, плазмы крови, а также органов, тканей человека или животных, растений, минералов методом синтеза или с применением биотехнологий

Л.С



Лекарственный препарат-
дозированное лекарственное средство в
определенной лекарственной форме.

ЛП



Лекарственная форма —
придаваемое лекарственному
средству или лекарственному
растительному сырью удобное для
применения состояние, при
котором достигается необходимый
лечебный эффект.]; *Различают
дозированные и недозированные
лекарственные формы*



Дозированные: Капсулы,
Таблетки Недозированные Гель, Мазь, Сироп,
Экстракт, Эликсир, Эмульсия, Лекарственный
карандаш, Отвар Пластырь может быть как
дозированной, так и не дозированной
лекарственной формой. *Лекарственные формы
также делят на:* Твердые: Таблетки, Порошки,
Капсулы, Лекарственный карандаш Мягкие: Мази,
Кремы, Гели, ТТС, Суппозитории Жидкие:
Растворы, Настойки, Суспензии, Эмульсии, Капли,
Сиропы Газообразные: Аэрозоли



**АКТИВНОЕ (ДЕЙСТВУЮЩЕЕ)
ВЕЩЕСТВО** Каждое лекарство в своем составе содержит химическую формулу или уникальную биологическую субстанцию, которая оказывает лечебное действие на организм. Активных (действующих) веществ в составе одного лекарственного препарата может быть несколько, в этом случае – это комбинированный лекарственный препарат.



**Понятия: кажущийся объем
распределения, время
полувыведения, равновесная
концентрация, клиренс.**

Процессы, происходящие с
лекарственными препаратами в
организме, могут быть описаны с
помощью ряда параметров.



Константы скорости элиминации (K_{el}), абсорбции (K_a) и экскреции (K_{ex}) характеризуют соответственно скорость исчезновения препарата из организма путем биотрансформации и выведения, скорость поступления его из места введения в кровь и скорость выведения с мочой, калом, слюной



- **Период полувыведения ($T_{1/2}$)** — время, необходимое для уменьшения вдвое концентрации препарата в крови, зависит от константы скорости элиминации ($T_{1/2} = 0,693/K_{el}$). **Период полуабсорбции ($T_{1/2,a}$)** — время, необходимое для всасывания половины дозы препарата из места введения в кровь, пропорционален константе скорости абсорбции ($T_{1/2,a} = 0,693/K_a$).



Распределение препарата в организме характеризуют период полураспределения, кажущаяся начальная и стационарная (равновесная) концентрации, объем распределения. Период полураспределения ($T_{1/2,a}$) — время, необходимое для достижения концентрации препарата в крови, равной 50% от равновесной, т.е. при наличии равновесия между кровью и тканями. Кажущаяся начальная концентрация (C_0) — концентрация препарата, которая была бы достигнута в плазме крови при внутривенном его введении и мгновенном распределении по органам и тканям



Равновесная концентрация (C_{ss}) — концентрация препарата, которая установится в плазме (сыворотке) крови при поступлении препарата в организм с постоянной скоростью. При прерывистом введении (приеме) препарата через одинаковые промежутки времени в одинаковых дозах выделяют максимальную (C_{ssmax}) и минимальную (C_{ssmin}) равновесные концентрации



. Объем распределения препарата (V_d) характеризует степень его захвата тканями из плазмы (сыворотки) крови. V_d ($V_d = D/C_0$) — условный объем жидкости, в котором нужно растворить всю попавшую в организм дозу препарата (D), чтобы получилась концентрация, равная кажущейся начальной концентрации в сыворотке крови (C_0).



Общий клиренс препарата (Cl_t) характеризует скорость “очищения” организма от лекарственного препарата. Выделяют почечный (Cl_r) и внепочечный (Cl_{er}) клиренсы, которые отражают выведение лекарственного вещества соответственно с мочой и другими путями (прежде всего с желчью). Общий клиренс является суммой почечного и внепочечного клиренса.



Введение в мышцы Вводят стерильные изотонические водные и масляные растворы и взвеси. Максимальный объем внутримышечной инъекции — 10 мл. Эффект большинства лекарственных средств развивается быстрее, чем при инъекции под кожу, — через 10 — 15 мин, так как мышцы имеют обильное кровоснабжение. Медленно всасываются дифенин, бутадион, сибазон, образующие прочную связь с белками мышечной ткани.



При введении в мышцы масляных растворов и взвесей получают депо лекарственных средств, обеспечивающее их длительное поступление в кровь и пролонгированное действие (ретаболил, препараты инсулина, бензилпенициллина).



Введение в вену Применяют стерильные водные растворы или жировые ультраэмульсии заводского приготовления. Допустимо введение гипертонических растворов и средств со слабыми раздражающими свойствами (во избежание флебита вены промывают физиологическими растворами глюкозы или натрия хлорида)



Эффект после вливания в вену в 5 — 10 раз сильнее по сравнению с активностью при приеме препаратов внутрь, наступает быстро. Например, наркозные средства гексенал и тиопентал-натрий вызывают потерю сознания через несколько секунд после введения («на конце иглы»). Внутривенные инъекции проводят медленно, чтобы в органах с богатым кровоснабжением (головной мозг, сердце, легкие, почки, печень) не создавались токсические концентрации



Введение под кожу Вводят стерильные, изотонические водные и масляные растворы лекарственных средств в объеме 1 — 2 мл. Растворы имеют физиологические значения рН. Препараты не должны оказывать раздражающего действия (подкожная жировая клетчатка богата болевыми окончаниями) и вызывать спазм сосудов. Фармакологический эффект возникает через 15 — 20 мин после инъекции. При введении под кожу растворов раздражающего вещества кальция хлорида и сильного сосудосуживающего средства норадrenalина возникает некроз.



Введение в артерии Для введения в артерии, а также внутрисердечно, в губчатое вещество костей, субарахноидальное и эпидуральное пространства, используют только стерильные изотонические водные растворы лекарственных средств. В артерии пораженных органов вводят антибиотики и противоопухолевые средства в высоких концентрациях



При эндартериите и отморожении в артерии конечностей вливают сосудорасширяющее средство ацетилхолин. Доступ к артериям хирургический, создают артериовенозный шунт, чтобы исключить попадание токсических лекарственных средств в системный кровоток.



**Парэнтеральный путь введения:
ингаляционный,
интратекальный, местное
применение, электрофорез**



Ингаляционный путь Ингаляции позволяют получить быстрый резорбтивный эффект лекарственных средств в связи с большой площадью контакта альвеол и капилляров (150 — 200 м²). Ингаляционно вводят наркотные средства — летучие жидкости и газы, а также с целью местного действия применяют аэрозоли бронхолитических средств, глюкокортикоидов, местных анестетиков, антибиотиков



Глубина проникновения аэрозолей в дыхательные пути зависит от размеров частиц. Частицы величиной 60 мкм оседают в глотке и попадают в желудок, частицы величиной 20 мкм проникают в терминальные бронхиолы, размером 2 мкм — в предальвеолярный жом, 1 мкм — в альвеолы. Аэрозоли с особо мелкодисперсными частицами распыляют с помощью ингалятора-небулайзера (лат. *nebula* — туман).



Он позволяет быстро доставлять терапевтическую дозу препарата в аэрозольной форме, пригоден для применения с первых месяцев жизни ребенка. **Электрофорез лекарственный** - это один из методов физиотерапии,



который заключается в одновременном воздействии на организм постоянного электрического тока и вводимых им (через кожу или слизистые оболочки) ионов лекарственных веществ. Доказано, что при электрофорезе повышается чувствительность рецепторов к лекарственным веществам, которые полностью сохраняют свои фармакологические свойства



. Основные особенности электрофореза - выраженное и продолжительное терапевтическое действие малых доз лекарственных веществ за счёт создания своеобразного кожного депо применяемых препаратов, а также возможность оказывать местное воздействие при некоторых патологических состояниях (например, при местных сосудистых расстройствах), затрудняющих поступление препарата в патологический очаг из крови



. При электрофорезе возможно одновременное применение нескольких лекарственных веществ. В ряде случаев для электрофореза используют также импульсный ток постоянного направления, что повышает лечебный эффект метода.



Метаболизм лекарственных средств

К несинтетическим реакциям относятся

ОКИСЛЕНИЕ, ВОССТАНОВЛЕНИЕ и

ГИДРОЛИЗ. Все несинтетические реакции

метаболизма, называемые также

метаболической трансформацией

лекарственных препаратов, также можно

разделить в зависимости от локализации 2-х

основных биотрансформирующих систем

на 2 группы: а) основная группа реакций, по

которым биотрансформируются



большинство лекарственных средств, это реакции катализируемые ферментами эндоплазматического ретикулума гепатоцитов или **МИКРОСОМАЛЬНЫЕ** реакции; б) реакции, катализируемые ферментами другой локализации, **НЕМИКРОСОМАЛЬНЫЕ** реакции.



Микросомальные реакции окисления или восстановления лекарственных средств, а точнее их отдельных активных групп в структуре лекарственной молекулы, происходят при участии монооксигеназных систем, основными компонентами которых являются цитохром Р-450 и никотин-амидаденин-динуклеотид фосфорированный восстановленный (НАДФ Н). Эти цитохромы являются первичными компонентами окислительной ферментной монооксигеназной системы. В большинстве случаев фармакологическая активность таких метаболитов становится меньше активности исходного вещества.



- Немикросомальная биотрансформация препаратов происходит также в печени, но может протекать в плазме крови и других тканях (желудке, кишечнике, легких



- . В основе **синтетических реакций** лежит образование парных эфиров лекарственных средств с глюкуроновой, серной, уксусной кислотами, а также с глицином и глутатионом, что помогает созданию высокополярных соединений, хорошо растворимых в воде, мало растворимых в липидах, плохо проникающих в ткани и в большинстве случаев фармакологически неактивных. Естественно, что эти метаболиты хорошо выводятся из организма.



- Таким образом, синтетические реакции ведут к образованию, синтезу нового метаболита и осуществляется с помощью реакций конъюгации, ацетилирования, метилирования и пр.



СПАСИБО ЗА ВНИМАНИЕ