

ОБЩАЯ ФАРМАКОЛОГИЯ
(ФАРМАКОКИНЕТИКА,
ФАРМАКОГЕНЕТИКА И
ФАРМАКОДИНАМИКА)

Бачински Николай

Д.м.н., профессор



**Кафедра фармакологии и
клинической фармакологии**



Фармакология не шаблон, ее нужно изучать каждый день

- Слышу и забываю
- Вижу и вспоминаю
- Делаю и понимаю

Confucius

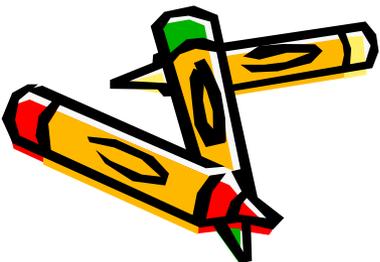
Кто перестает учить становится пожилым.

Не имеет значения если тебе 20 или 80 лет.

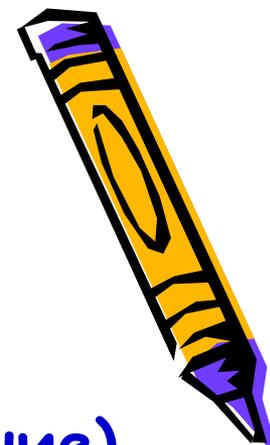
Кто продолжает учить остается молодым.

Самое значимое что можешь сделать в жизни -
это поддержание чтобы память была молодой

Henry Ford



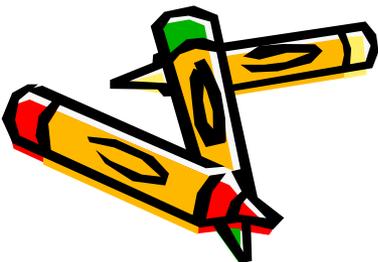
* ФАРМАКОКИНЕТИКА



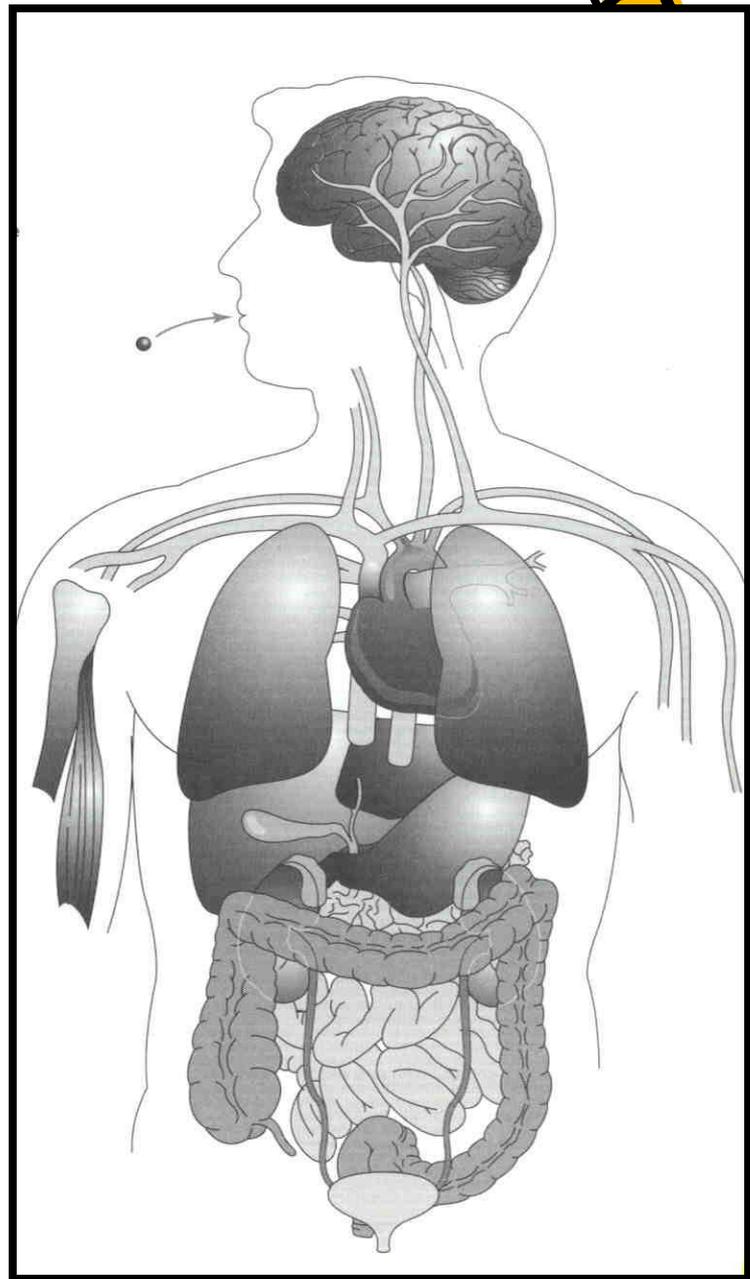
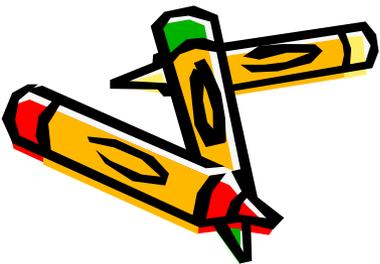
(PHARMACON – лекарство, KINEO – движение)

Фармакокинетика – раздел фармакологии, изучающий процессы всасывания, распределения, метаболизма и выведения лекарственных веществ в сопоставлении с изменениями, вызываемыми ими в организме.

Изучает зависимость эффективности и степени переносимости лекарств от данных процессов.

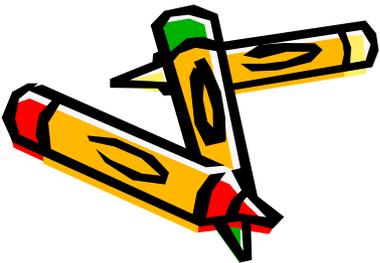


Всасывание
Распределение
Метаболизм
Экскреция

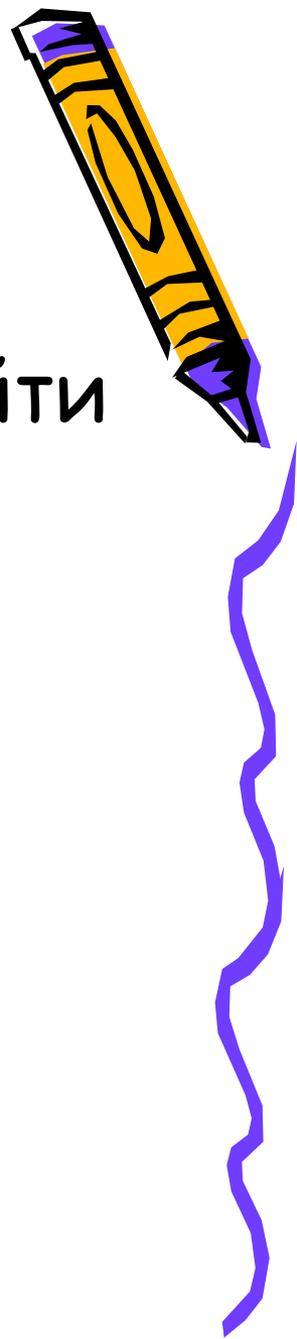


Параметры фармакокинетики

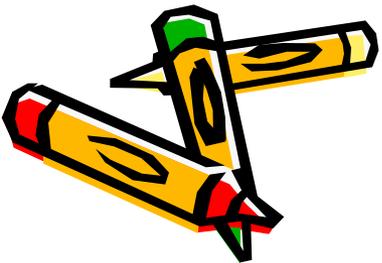
1. Биодоступность (B_d);
2. Объем распределения (V_d);
3. Концентрация в плазме (C_{pI});
4. Клиренс (Cl).
5. Период полувыведения ($T_{1/2}$);
6. Коэффициент элиминации (K_e)



*Всасывание



- чтобы повлиять на организм, как правило, лекарства должны пройти ряд биологических мембран:
- кожу,
- слизистые оболочки,
- стенки капилляров,
- клеточные структуры.





• *Различают следующие пути введения лекарств

Без повреждения кожных покровов:

A. Через ЖКТ (энтерально)

оральный (per os)

подъязычный

ректальный

интрабукальный

B. Местный

кожный

глазной

в наружный слуховой проход

C. внутриполостные

ингаляторный

интраназальный

интрауретральный

интравагинальный

С повреждением кожных покровов/

Парентерально:

A. внутрисосудистые

внутривенный

внутриартериальный

внутрисердечный

B. экстраваскулярные

внутримышечный

подкожный

внутрикожный

C. внутриполостные

интраперитониальный

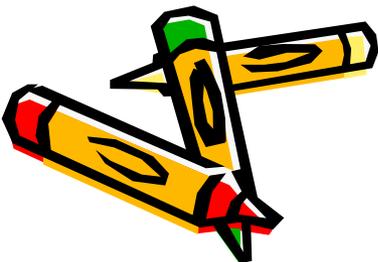
интраплевральный

интраперикардальный

внутрисуставной

внутрипредсердный

субарахноидальный



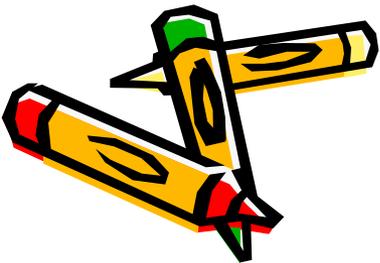
Биодоступность (Bd)

- Количество активного вещества из принятой дозы в соответствующей лекарственной форме которая поступает в системный кровоток или доходит до места действия и скорость этого процесса.

$$Bd = C_{вн}/C_{в/в} \times 100\%$$

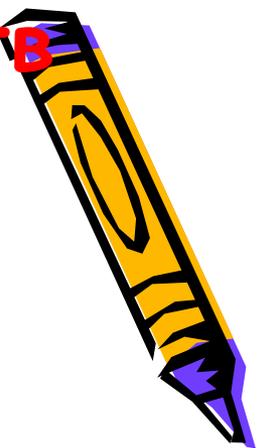
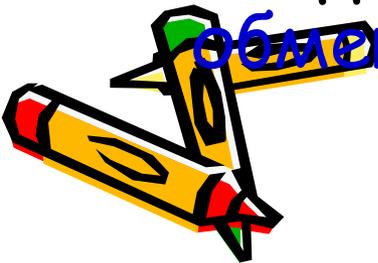
- где $C_{вн}$ - концентрация в плазме после приема внутрь,
- $C_{в/в}$ - концентрация в плазме после внутривенного введения

- Bd абсолютная;
- Bd относительная;
- Bd относительная оптимальная

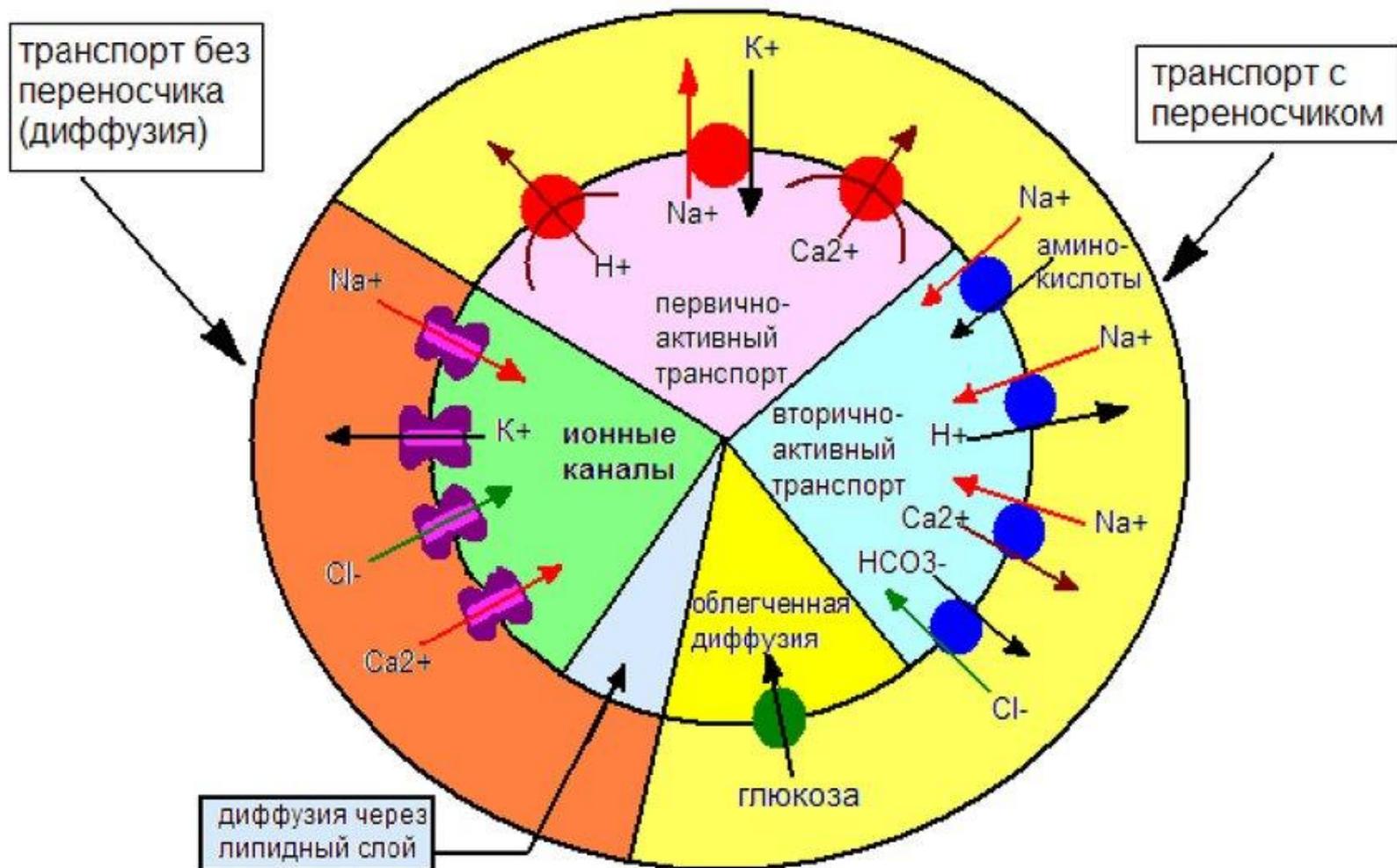


- **Механизмы транспорта лекарств через клеточные мембраны :**

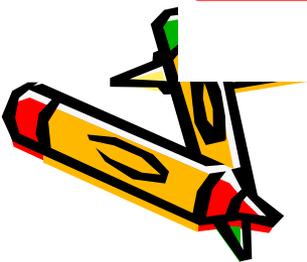
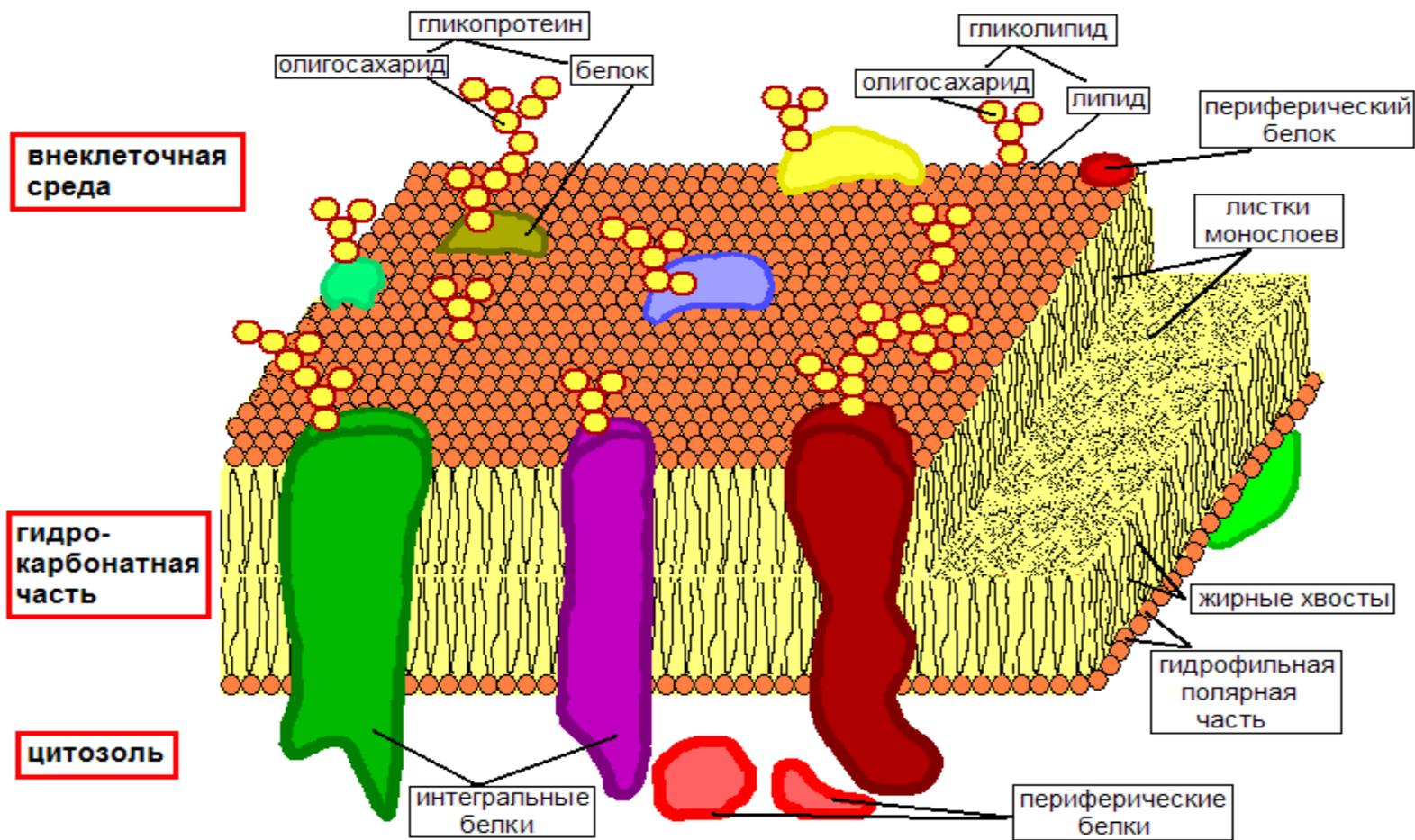
- **1. Простой транспорт (пассивный) -** происходит без затраты энергии и без использования транспортных систем.
 - В свою очередь, разделяется на : **фильтрацию, простая диффузия**
- **2. Специализированный транспорт (активный) -** протекающий с использованием транспортных систем и иногда с потреблением энергии.
 - Он делится на : **облегченную диффузию, обменную диффузию, активный транспорт, пиноцитоз .**



Проникновение веществ в клетку



Мембрана клетки



Основные правила транспорта лекарств через мембраны



1. Очень легко проходят вещества с высоким коэффициентом распределения липиды/вода.

2. Легко проходят вещества с:

- Малой молекулярной массой;
- Высоко липофильные;
- Неионизированные (недиссоциированные).

3. Трудно проходят вещества с:

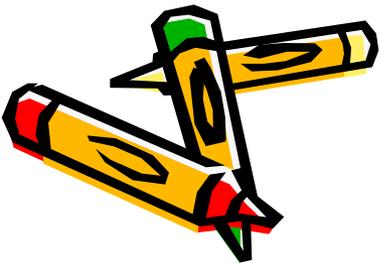
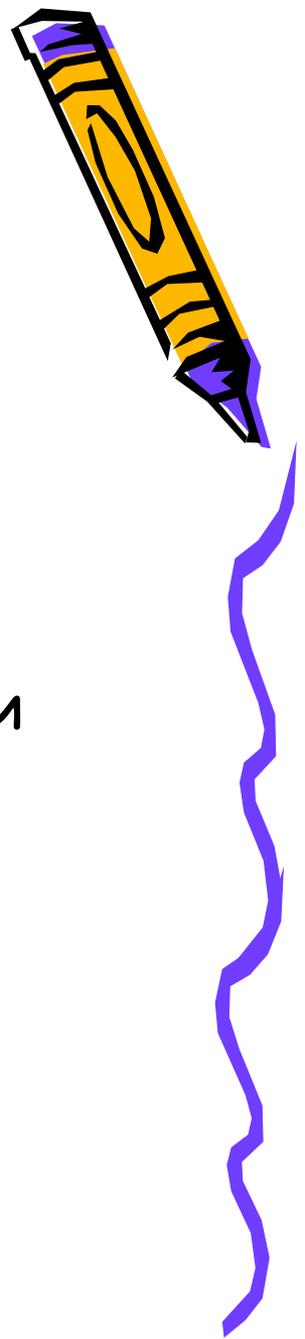
- ❖ Большой молекулярной массой;
- ❖ Связанные с белками;
- ❖ Ионизированные (диссоциированные)



* Факторы влияющие на всасывание лекарств:

Зависимые от лекарственного вещества:

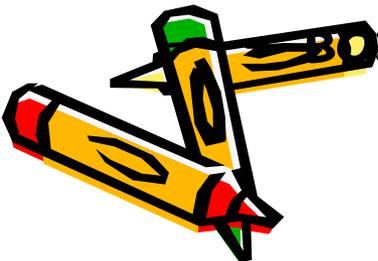
- химическая структура
- молекулярная масса
- константа ионизации pK_a и степень ионизации
- степень жирорастворимости
- доза
- физико - химические свойства.



* Зависимые от пациента

- pH среды
- время приема пищи, состав и количество пищи, и ее качество
- физиологическое состояние желудочно-кишечного тракта (пищеварительные ферменты и секреция)
- состояние перистальтики кишечника
- наличие патологий ЖКТ и организма в целом
- состояние васкуляризации желудочно-кишечного тракта
- сочетанное применение лекарственных средств, влияющих на работу ЖКТ

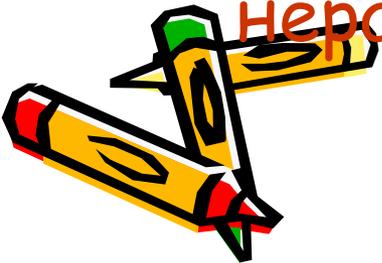
возраст .



Распределение лекарственных веществ



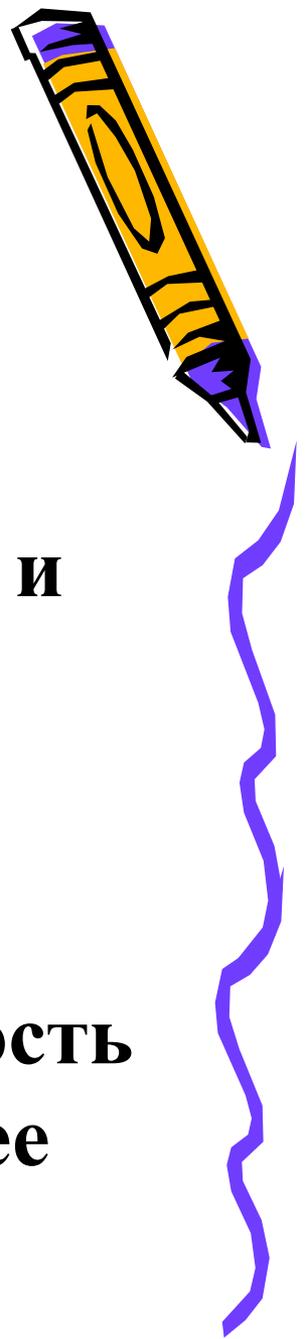
- После всасывания лекарственные вещества попадают, как правило, в системный кровоток и затем распределяются в органы и ткани.
- Характер распределения лекарственных веществ, определяется многими факторами, в зависимости от которых, лекарственные препараты будут распределены **равномерно** или **неравномерно**.



Свободная и связанная фракции

Свободная :

- ответственна за фармакологический эффект;
- Способна проникать через мембраны и барьеры;
- Подвергается биотрансформации;
- Может быстрее выводиться;
- Определяет незначительную латентность действия, высокую активность и более короткое действие.



Свободная и связанная фракции

Связанная :

- Неактивна фармакологически;
- Представляет депо в крови;
- Имеет большую латентность и длительность действия, но более низкой активностью;
- Метаболизируется и выводится медленнее;
- Не проникает через мембраны и барьеры;
- Повышает водорастворимость веществ растворимых в жирах;
- Может приобрести антигенные свойства;
- При связывании более 90% с белками плазмы могут отмечаться лекарственные взаимодействия.



Объем распределения (V_d)

• Ипотетический объем биологической жидкости в организме в котором лекарство распределяется равномерно равной концентрации в плазме крови

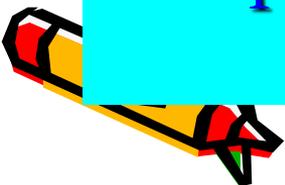
Определяется по формуле:

$$V_d = D \text{ (мг или мг/кг)} / C \text{ (мг/л)} \Rightarrow V_d \text{ (л или л/кг)}$$

Практическое значение:

D поддерживающую = $V_d \times C$

Клиренс в плазме



Концентрация в плазме (C_p)



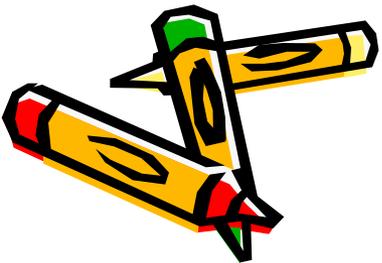
- Выражает количество лекарства способное вызвать фармакологический эффект

различают:

- C_p минимальную
- C_p максимальную
- C_{ss} - стационарную или равновесную
- C_p токсическую
- Позволяет определить:

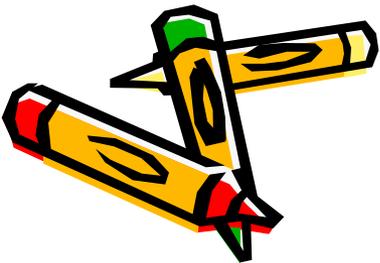
$$\triangleright D \text{ насыщения} = V_d \times C;$$

$$\triangleright D \text{ поддерживающую} = Cl \times C$$



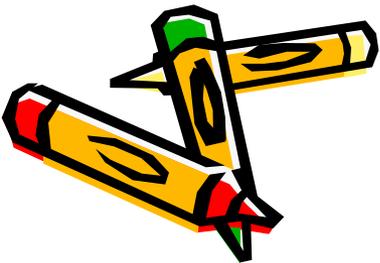
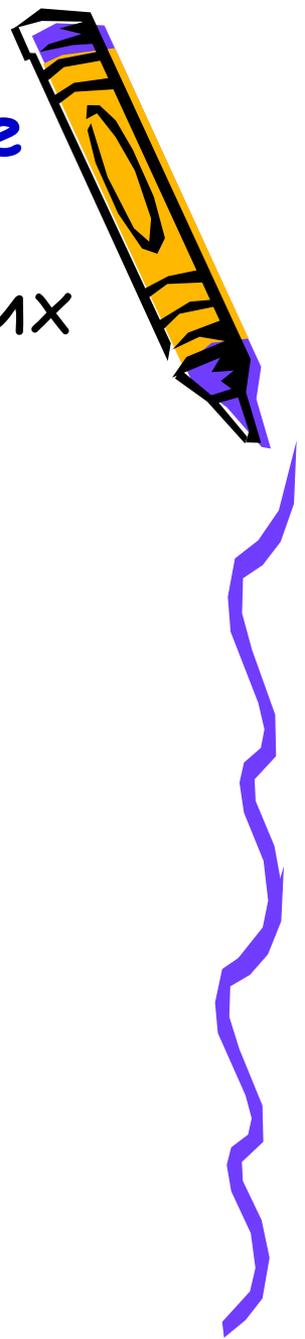
* Факторы влияющие на распределение лекарств

- Степень липофильности лекарственного вещества;
- Наличие гистогематических барьеров;
- Степень связывания с белками плазмы;
- Интенсивность регионарного кровотока;
- Наличие патологических состояний организма;
- Физико - химические свойства лекарственных средств и их сродство к определенным тканям (депонирование) .
- Использованием препаратов в комбинациях

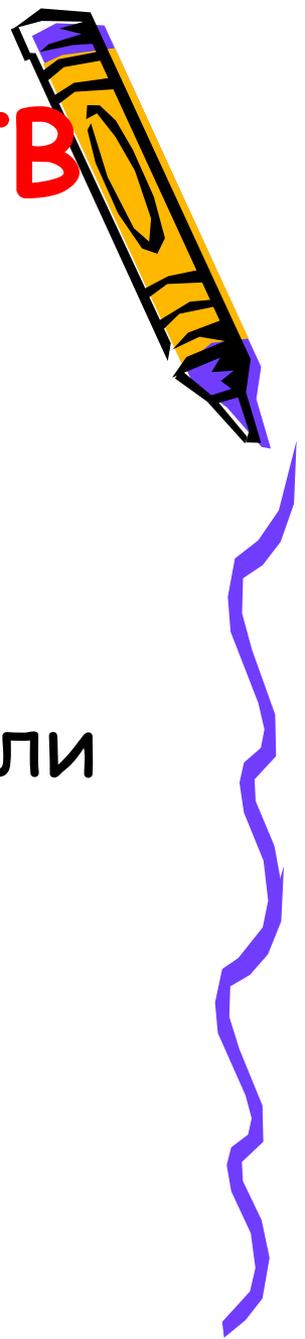


- * После распределения лекарственные средства могут:

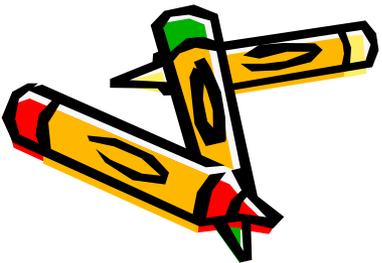
- вызывать комплексы фармакологических эффектов;
- они могут быть метаболизированы специфическими ферментами;
- изменятся самопроизвольно, трансформируясь в другие активные вещества .
- могут выводиться из организма в неизменном виде.



ВЫВЕДЕНИЕ ЛЕКАРСТВ



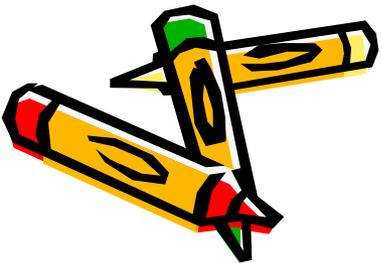
- Предусматривает освобождение организма от лекарственного вещества путем метаболической трансформации и элиминации или экскреция



Метаболическая трансформация



- Это метаболизм (химические реакции) лекарств, при котором из липофильных веществ образуются гидрофильные (полярные) вещества.
- Типы биотрансформации:
 - **Метаболические или несинтетические:** микросомальные (в печени) и немикросомальные (в печени, плазме и других тканях) – окисление, восстановление и гидролиз.
 - **Конъюгация или синтетические:** конъюгация молекулы вещества с эндогенными субстратами (глюкуроновая кислота, ацетаты, сульфаты, глицин, глутатион, метильные группы и вода)



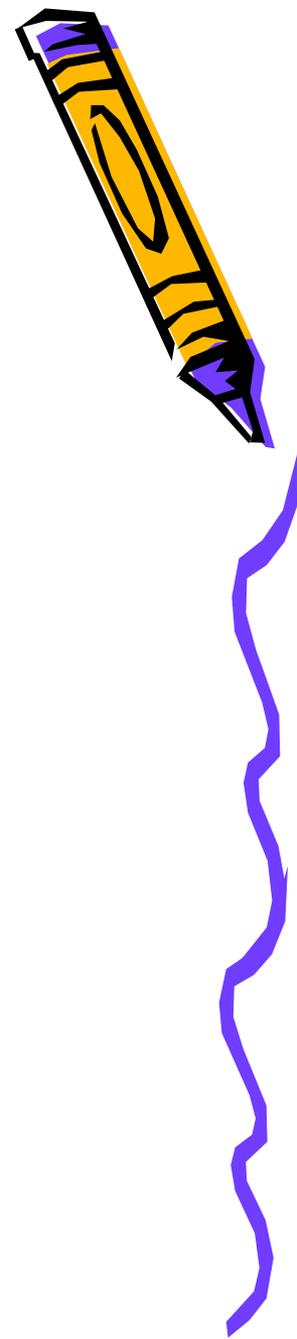
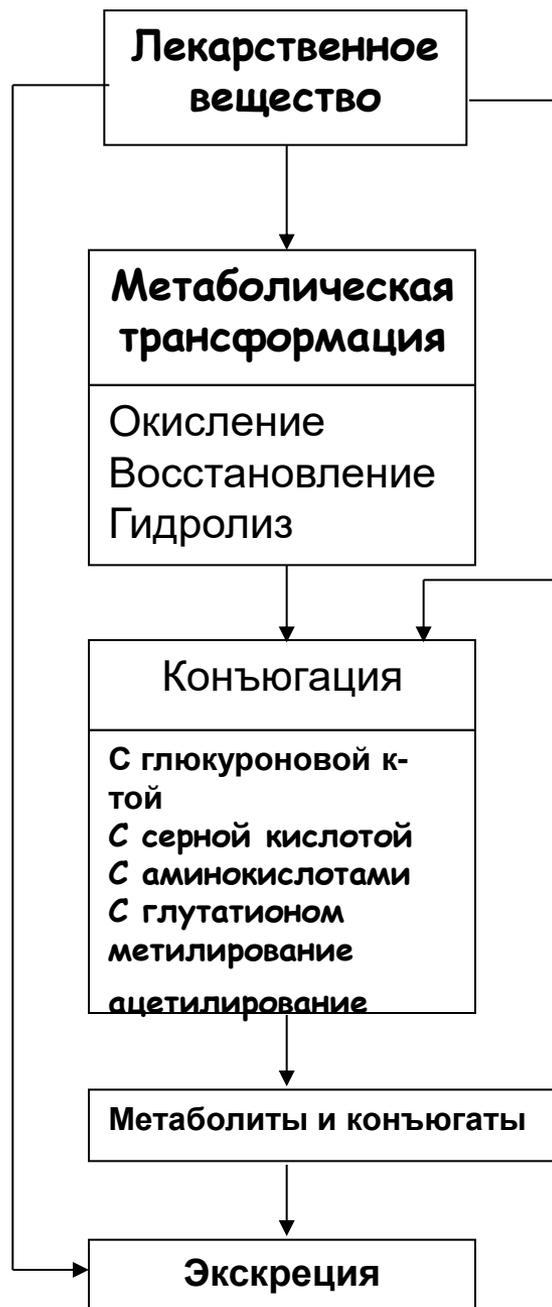
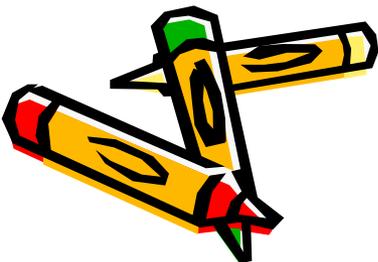
* **Метаболическая трансформация лекарственных веществ**

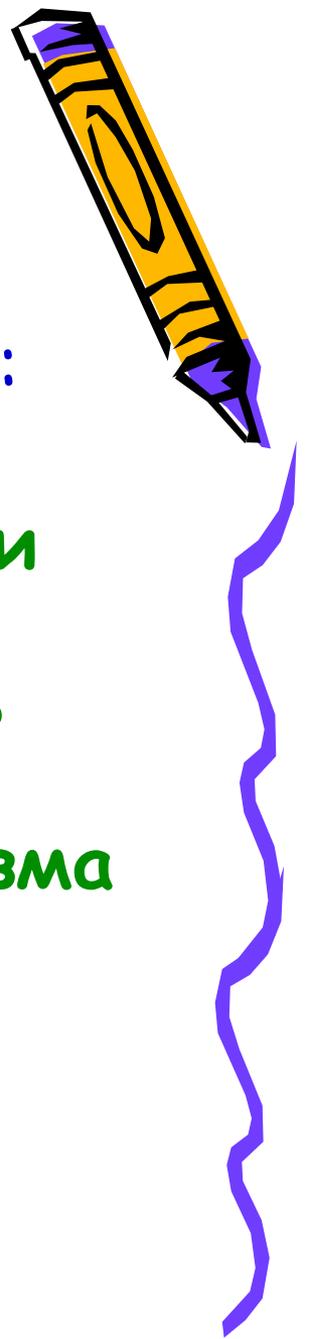
Реакции I типа (несинтетические):

- окисление
- восстановление
- гидролиз
- комбинация процессов

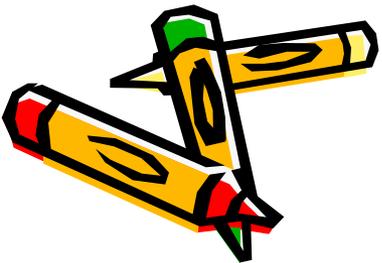
Реакции II типа (синтетические, конъюгации)

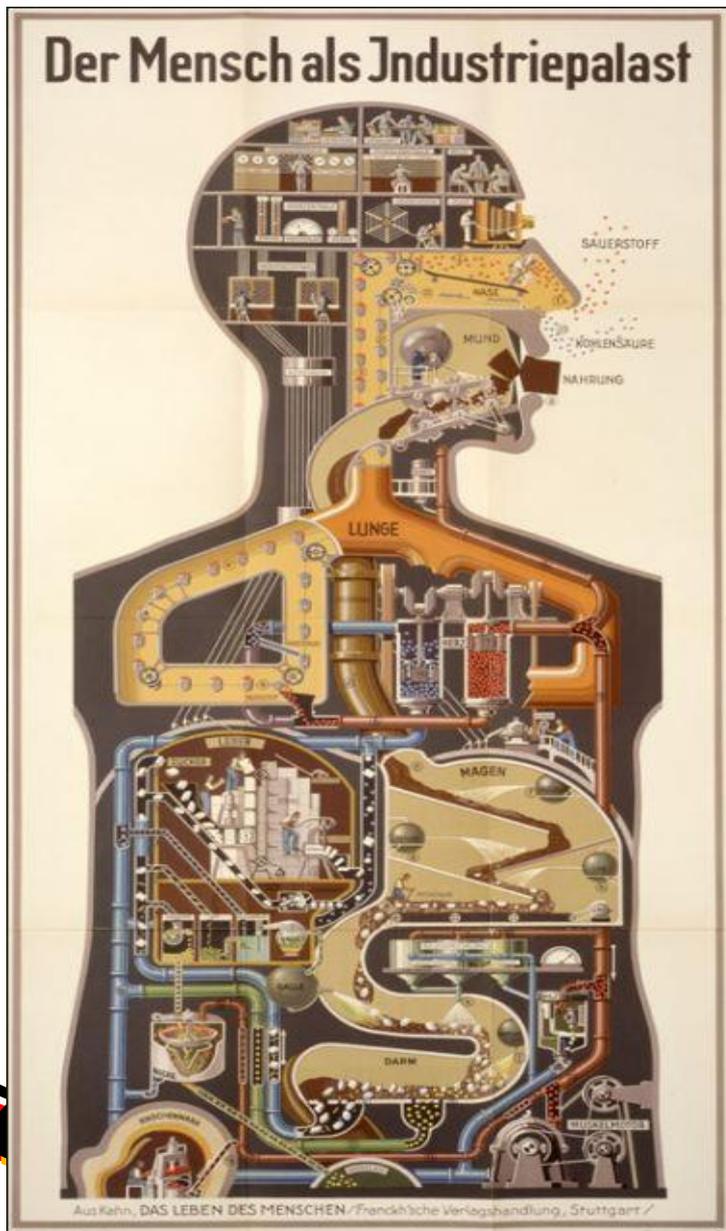
- Глюкуронизация
- Аминоконъюгация
- Ацетилирование
- Сульфоконъюгация
- Метилирование





- В результате метаболической трансформации и конъюгации, лекарственные вещества, как правило:
- **Теряют свою биологическую активность, становятся полярными и гидрофильными, таким образом - Теряют свою способность проникать через биологические мембраны и в результате они выводятся из организма через различные пути выведения.**

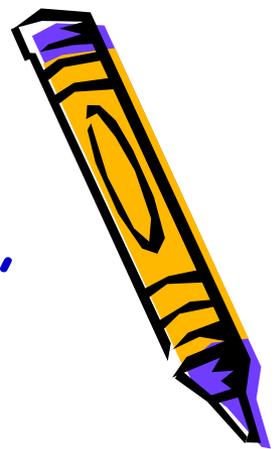




Известно более 300 ЛС, способных влиять на метаболизм в печени, угнетая или стимулируя активность гепатоцитов.

- **Индукторы ферментов.** Индукторами ферментов печени являются:
- снотворные средства (барбитураты, хлоралгидрат),
- транквилизаторы (диазепам, хлордиазепоксид),
- нейролептики (хлорпромазин,),
- противосудорожные (фенитоин),
- противовоспалительные (фенилбутазон),
- пищевые добавки, алкоголь, кофе. В небольших дозах некоторые ЛС (фенобарбитал, бутадиион) могут стимулировать собственный метаболизм (аутоиндукция).

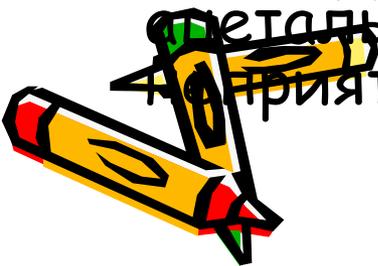
- **Ингибиторы ферментов.** К ЛС, угнетающим активность ферментов печени, относят:
- **H₂-антигистаминные препараты (циметидин),**
- **некоторые антибиотики (макролиды, хлорамфеникол),**
- **антидепрессанты.**
- В результате применения комбинации ЛС, одно из которых ингибирует ферменты печени, замедляется скорость метаболизма другого ЛС, повышаются его концентрация в крови и риск побочных реакций. Так, антагонист гистаминовых H-рецепторов циметидин дозозависимо угнетает активность ферментов печени и замедляет метаболизм антикоагулянтов непрямого действия, что повышает вероятность кровотечений, а также β -адреноблокаторов, что приводит к выраженной брадикардии и артериальной гипотензии.



NB!

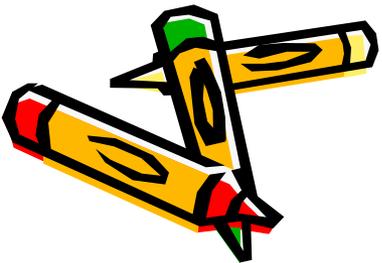
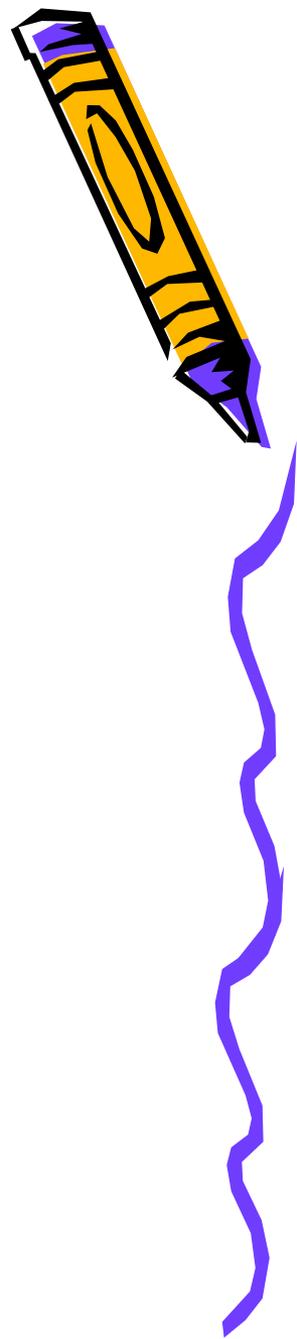
При совместном назначении двух ЛС, одно из которых индуцирует печёночные ферменты, а второе метаболизируется в печени, дозу последнего необходимо увеличить, а при отмене индуктора — снизить. Классический пример такого взаимодействия — сочетание антикоагулянтов непрямого действия и фенобарбитала. Доказано, что в 14% случаев причина кровотечений при лечении антикоагулянтами — отмена ЛС, индуцирующей микросомальные ферменты печени.

Способность одних препаратов нарушать метаболизм других иногда специально используют в медицинской практике. Например, тетурам применяют при лечении алкоголизма. Этот препарат блокирует метаболизм этилового спирта на стадии альдегида, накопление которого вызывает неприятные ощущения



Элиминация

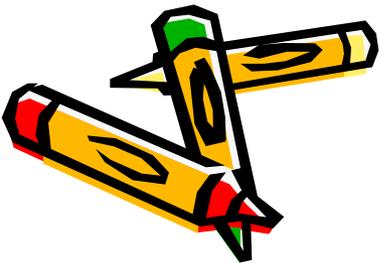
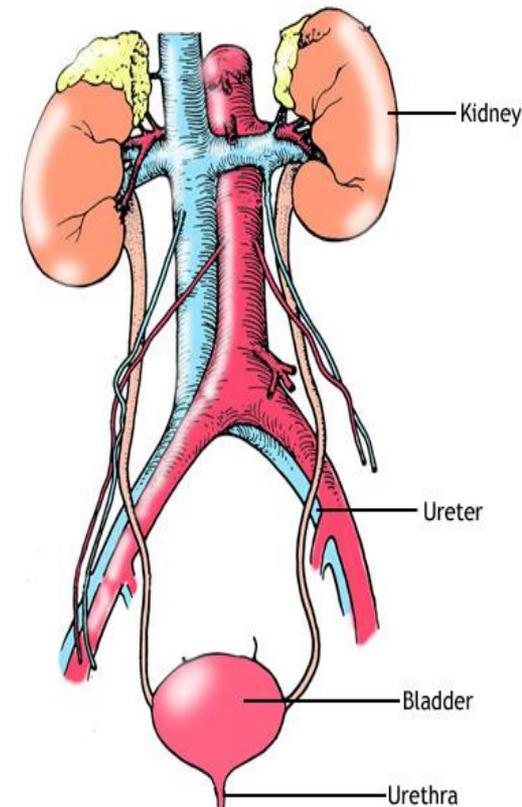
- Это выведение лекарства из организма.
- Пути элиминации:
 - Почечный: фильтрация и экскреция (секреция почечными канальцами) водорастворимых веществ;
 - С желчью липофильных веществ;
 - С выдыхаемым воздухом;
 - С потом;
 - Со слюной, слезной жидкостью.
 - С молоком матери

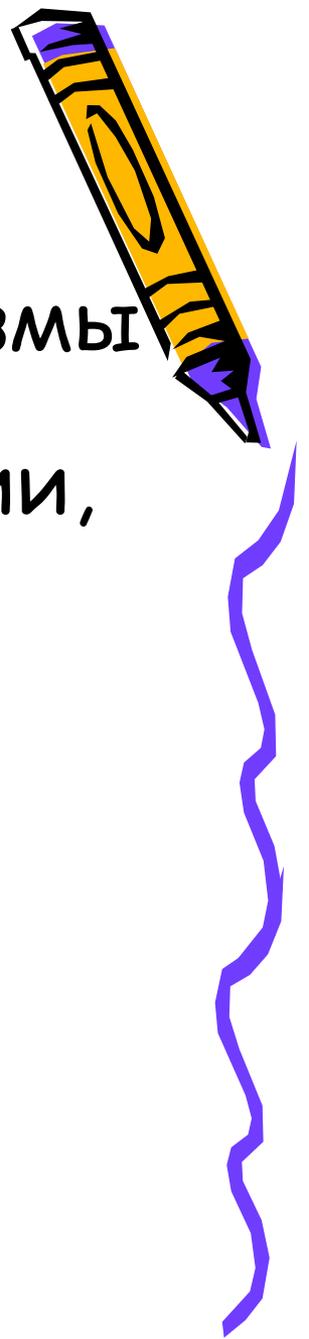


*Экскреция

Скорость выведения лекарственных веществ может зависеть от ряда факторов :

- РН мочи
- Наличие патологии почек / патологии, связанные с системными гемодинамическими и гидроэлектrolитными нарушениями (сердечная недостаточность, цирроз печени)
- Степень связи с белками плазмы крови
- Физико-химические свойства веществ (липофильность и их степень ионизации)
- Возраст больных
- Сочетанное применение лекарственных средств (осмотические диуретики, фуросемид).

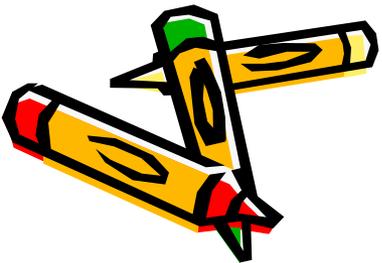




Клиренс – скорость очищения плазмы крови от вещества по определенному пути элиминации, за определенный промежуток времени.

Выделяют:

- клиренс общий,
- печеночный и
- почечный.



Период полувыведения ($T_{0,5}$ или $T_{1/2}$)

(полужизни, полуэлиминации) - время, необходимое для снижения концентрации вещества в плазме крови на 50% от исходной дозы.

Определяется по формуле

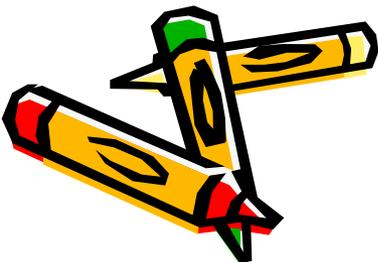
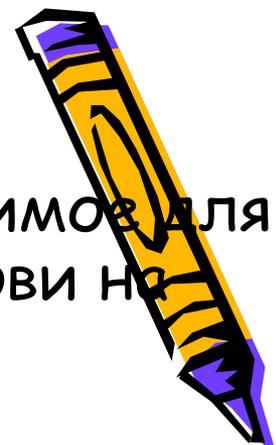
$$Cl = V/C$$

V = скорость выведения лекарства

C = концентрация в биологической жидкости

Константа элиминации (K_e):

Количество или процент лекарственного вещества выведенного из организма в течение 24 ч



- **ФАРМАКОГЕНЕТИКА** является разделом фармакологии, которая изучает влияние генетических факторов на восприимчивость лекарственных веществ, вводимых в организм, и наоборот.
- Другими словами, это раздел фармакологии который изучает действие лекарств на организм при наличии врожденных ферментных нарушений (**энзимопатиях**).

Энзимопатия - это врожденное аномальное нарушение (отсутствие, снижение или ускорение) активности некоторых ферментов в организме.



**Генетические
особенности**

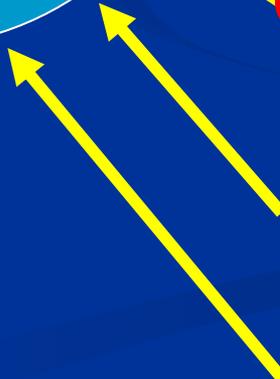


50%

50%



- секс**
- возраст**
- Основные заболевания**
- Сопутствующие болезни**
- Состояние печени, почек**
- Совместное использование лекарств**
- Особенности питания**
- Курение**
- алкоголь**
- Наркотики**



Пожалуйста
мой генотип





Типы метаболлизаторов

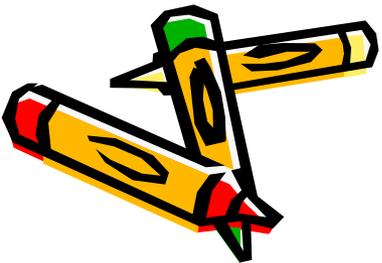
- **Активные** - лица у которых активность ферментов, участвующих в метаболизме лекарств т е изменена (основная масса);
- **Медленные** - лица несущие мутантные гены определяющие угнетение синтеза или низкая активность ферментов участвующие в метаболизме лекарств. Эффект лекарства будет более сильным;
- **Сверхактивные** - лица активность ферментов более высокая что определяет более быстрое инактивирование и снижение или отсутствие

эффекта

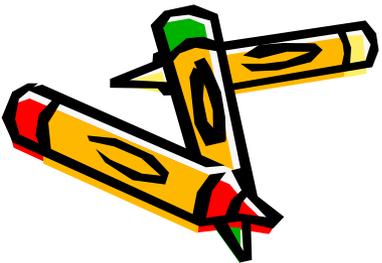




- **Врожденное отсутствие холинэстеразы плазмы.** В результате снижается метаболизм лекарственного вещества из группы миорелаксирующие кураре подобные соединения (суксаметоний). В обычных условиях Суксаметоний, расслабляет диафрагму и межреберные мышцы в течение 5-7 минут. В результате его недостаточного метаболизма, продолжительность релаксации мышц и апноэ продолжается до 4-6 часов и более.

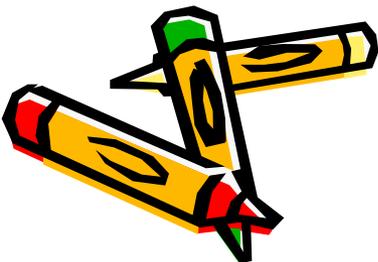


- Дефицит фермента глюкозо-6-фосфат-дегидрогеназы, появляется внутрисосудистый лизис эритроцитов при применении противомаларийных препаратов (хлорохин, примахин), ацетилсалициловая кислота, налидиксовая кислота, хлорамфеникол, фуросолидон и т.д. Дефицит данного фермента приводит к уменьшению количества восстановленного глутатиона в мембранах эритроцитов в результате они становятся более хрупкие при воздействии выше указанных лекарственных веществ.



- **Недостаточность каталазы** тканей организма у некоторых людей , приводит к отсутствию определенного эффекта (образование пены для очищения ран) при обработке ран с **перекисью водорода** .

- **Недостаточность печеночной N-ацетилтрансферазы** - что приводит к снижению метаболизма противотуберкулезного средства (**изониазид**). Люди с такой энзимопатией называются " медленные ацетиляторы" . В результате после однократного введения изониазида , с мочой выводится 6-7% введенного препарата . У этих больных появляются : головокружение, головная боль, тошнота, рвота , боль в груди , раздражительность, бессонница , тахикардия, полиневрит.



Фармакодинамика

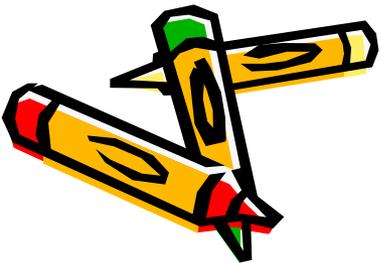
- **Часть общей фармакологии изучающая место и механизм действия, биологические эффекты лекарств** (что делает лекарство с организмом).
- **Фармакологическое действие** – результат взаимодействия лекарство-организм проявляющееся физическими, химическими, биохимическими и физиологическими феноменами, характеризующиеся изменением некоторых физиологических функций и/или уменьшением или устранением нарушений этих функций.
- **Первичное действие** – первичное взаимодействие на молекулярном уровне химического, физико-химического или биохимического характера между лекарством и молекулами живой материи.
- **Глобальный фармакологический эффект** – результат комплекса реакций на первичное действие, проявляющиеся на системном уровне (ответ организма на лекарство)

$$\text{ФД} = \text{Л} + \text{Р} = \text{ЛР} + \text{Эффект}$$

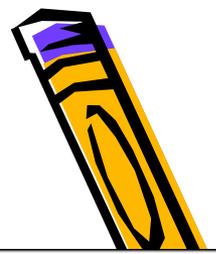


РЕЦЕПТОРЫ

- Белковые макромолекулы, способные специфически связывать активные вещества относительно малой молекулярной массой, образуя комплексы ответственные за биологические эффекты.
- **Типы** - по эндогенному, специфическому, физиологическому агонисту, (медиатору):
(M, N, D, alfa, beta, 5-HT, H etc.)
- **Подтипы** - по экзогенному веществу, селективные агонисты и антагонисты
(M1, M5, N1, N2, D1-D5, H1 H2 etc.)



РЕЦЕПТОРЫ



1. Адренорецепторы – 9 подтипов (альфа-1А,В,С; альфа-2А,В,С; бета-1,2,3)
2. Холинорецепторы – 6 подтипов (М-1,2,3,4; Н-мышечного и нейронального типа)
3. Опиатные рецепторы – 3 подтипа (мю, дельта, каппа)
4. Аденозиновые рецепторы – 4 подтипа (А1, А2а, А2в, А3)
5. Пуриновые рецепторы – 5 подтипов (P2х, P2у, P2z, P2т, P2и)
6. Ангиотензиновые рецепторы – 2 подтипа (АТ1, АТ2)
7. Брадикининовые рецепторы – 2 подтипа (В1, В2)
8. ГАМК-рецепторы – 3 подтипа (GABAa, GABAb, GABAс)
9. Гистаминовые рецепторы – 3 подтипа (H1,2,3)
10. Дофаминовые рецепторы – 5 подтипов (D1,2,3,4,5)
11. Лейкотриеновые рецепторы – 3 подтипа (LTB4, LTC4, LTD4)
12. Простаноидные рецепторы – 7 подтипов (DP, FP, IP, TP, EP1, EP2, EP3)
13. Рецепторы возбуждающих аминокислот – 3 подтипа (NMDA, AMPA, каинатные)
14. Рецепторы нейропептида Y – 2 подтипа (Y1, Y2)
15. Рецепторы предсердного натрийуретического пептида – 2 подтипа (ANPA, ANPB)
16. Серотониновые рецепторы – 7 подтипов (5-НТ1(а-f), 5-НТ2 (а-с), 5-НТ3, 5-НТ4, 5-НТ5(а-b), 5-НТ6, 5-НТ7)
17. Холецистокининовые рецепторы – 2 подтипа (ССКа, ССКв)
18. Глициновые рецепторы – 1 подтип (?)

РЕЦЕПТОРЫ



II. Пораспределению в синапсе

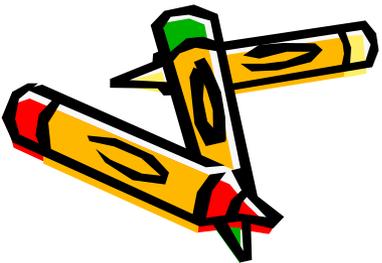
- пресинаптические: α_2 , β_2 , D1, D2.
- постсинаптические - большинство.

III. По локализации

- центральные; - периферические.

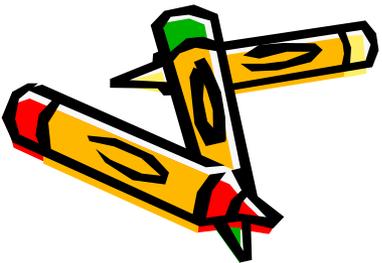
IV. По селективности

- селективные - взаимодействуют с лекарством и вызывают фармакологический эффект;
- неселективные - взаимодействуют с лекарством но не вызывают фармакологический эффект



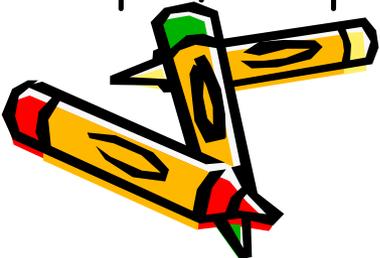
Параметры фармакодинамического действия

- направленность
- селективность
- Максимальное действие (интенсивность)
- Сила действия (потентность)
- латентность (время начала действия)
- Время максимального эффекта
- Длительность действия



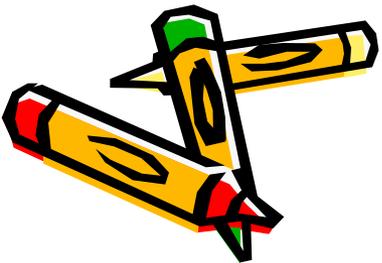
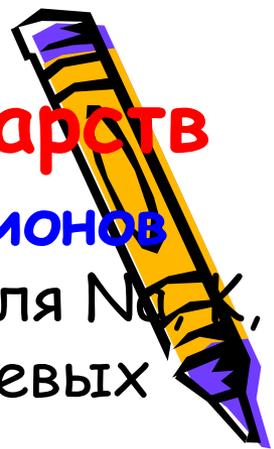
Типовые механизмы действия лекарств

- **Миметический** - от мимезис «имитировать» - препараты имитируют действие эндогенных веществ, производят аналогичные эффекты (медиаторы, гормоны, пептиды) - холиномиметики, адреномиметики, дофаминомиметики и т. д.
- **Блокирующий или литический** - препараты снимают действие эндогенных веществ или агонистов (миметиков) - холиноблокаторы, адреноблокаторы, дофаминблокаторы и др.
- **Аллостерический** - препараты взаимодействуют с рецепторами второго порядка с образованием конформационных изменений рецепторов первого порядка с увеличением сродства к эндогенному агонисту с развитием характерных эффектов. (бензодиазепины взаимодействуют с бензодиазепиновыми рецепторами, которые вызывают изменения в рецепторах ГАМК и увеличивают взаимодействие ГАМК с его рецепторами)



Типовые механизмы действия лекарств

- **Модификация проницаемости мембраны для ионов** (открытие или блокирование ионных каналов для Na^+ , Ca^{2+} - стабилизаторы мембран, блокаторы кальциевых каналов, активаторы калиевых каналов);
- **Модификация активности ферментов** (ингибирование или активация ферментов, участвующих в метаболизме медиаторов, вторичных мессенджеров - ингибиторов ацетилхолинэстеразы, ингибиторов фосфодиэстеразы, ингибиторов MAO и др.);
- **Модификация синтеза нуклеиновых кислоты белков** (ингибиторы синтеза РНК, противоопухолевые препараты)



3. Типы действия лекарственных средств.

Местное (пререзорбтивное) действие лекарственных средств — это сочетание явлений, которые развиваются на месте применения лекарств; проявляется при нанесении лекарств на кожу, слизистые поверхности. Однако местное действие нельзя рассматривать отдельно от реакции всего организма. Местное действие лекарств характеризуется вяжущим, раздражающим, прижигающим, обволакивающим, местноанестезирующим эффектом. С целью местного действия применяют присыпки, растворы, мази, пасты, гели, пластыри.

Резорбтивное действие лекарственных средств возникает после всасывания лекарств в кровь и сопровождается их взаимодействием с тканями и органами.

Прямое действие лекарственных средств — это непосредственное влияние лекарственного вещества на орган-мишень. Оно всегда первично.

В результате прямого действия лекарств могут возникать вторичные процессы в других тканях и органах — **непрямое действие**. Оно всегда вторично.

Проявлением прямого действия лекарств служит **избирательное действие** — влияние только на ограниченную группу клеток или органов.

Виды действия лекарственных веществ на организм

Вид действия	Отличительная особенность	Пример
Местное (пререзорбтивное)	Проявляется на месте применения ЛС (кожа, слизистая оболочка и др.)	Местноанестезирующие Вяжущие Обволакивающие ЛС
Резорбтивное (общее)	Развивается после всасывания или непосредственного введения ЛВ в кровь	Большинство ЛС
Прямое	Изменение ЛС функций органов или систем организма в результате их прямого действия на клеточные или рецепторные механизмы	Блокирование М-холино-рецепторов М-холиноблокаторами; Высвобождение ионизированного Ca^{2+} из саркоплазматического ретикулума кардиомиоцитов сердечными гликозидами

Вид действия	Отличительная особенность	Пример
Опосредованное	Изменение ЛС функций органов и клеток в результате их действия на другие органы и клетки, которые функционально связаны с первыми	Мочегонное действие сердечных гликозидов в результате улучшения сократительной функции миокарда, нормализации кровообращения и увеличения диуреза
Рефлекторное	Проявляется после раздражения окончаний чувствительных нервов и рефлекторно изменяются функции внутренних органов	Стимулирование дыхательного и сосудодвигательного центров продолговатого мозга нашатырным спиртом; Горчичники рефлекторно улучшают трофику легких
Избирательное	В результате действия на функции определенных органов и систем, зависит от избирательного взаимодействия с рецепторами	Гепатопротекторы Ангиопротекторы

Вид действия	Отличительная особенность	Пример
Неизбирательное	Проявляется со стороны разных органов и систем	Атропин расширяет зрачок, учащает работу сердца, снижает секрецию желудочного сока, ослабляет перистальтику кишечника
Обратимое	Определяется временной физико-химической связью ЛС с рецептором и после определенного времени эффект исчезает	Характерно для большинства лекарственных средств
Необратимое	Возникает в результате сильных ковалентных связей ЛС с биологическими субстратами, нарушается не только функция, но и структура клетки	Цитостатики Тяжелые металлы Необратимые ингибиторы ферментов

Виды действия лекарственных веществ на организм

Вид действия	Отличительная особенность	Пример
Главное (Основное)	Обеспечивающее лечебный эффект	Клофелин снижает АД
Побочное	Нежелательное действие, возникающее, наряду с основным, в процессе лечения	Клофелин вызывает сухость слизистой оболочки носа, ротовой полости

ДОЗА

количество лекарственного вещества вызывающего
определенный эффект.

I. По длительности лечения:

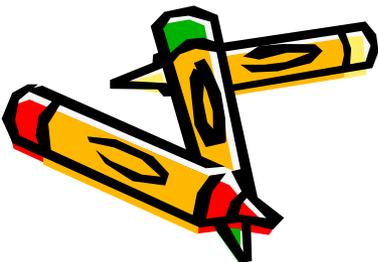
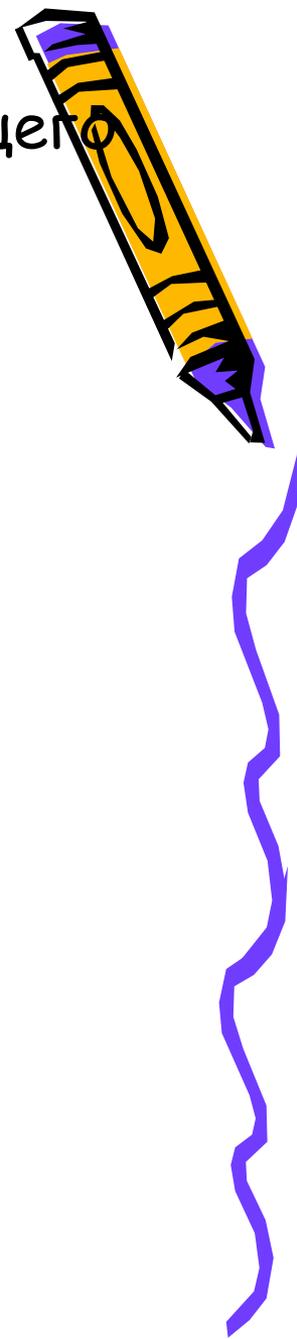
1. Однократная доза (prizā);
2. Суточная доза (24 ч);
3. Курсовая доза.

II. По интенсивности эффекта:

1. Дозы эффективные:
 - минимальная (DE25);
 - средняя (DE50);
 - высшая (DM sau DE99)
2. Дозы токсические;
3. Дозы летальные:
 - минимальная (DL25);
 - средняя (DL50);
 - Высшая (DL100).

III. По способности получения стабильного эффекта:

1. доза насыщения;
2. доза поддерживающая.



Различают терапевтические, токсические и летальные дозы

- Терапевтические дозы: минимальные действующие, средние терапевтические и высшие терапевтические.
- Минимальные действующие дозы (пороговые дозы) вызывают минимальный терапевтический эффект. Обычно они в 2–3 раза меньше средней терапевтической дозы.
- Средние терапевтические дозы оказывают у большинства больных необходимое фармакотерапевтическое действие.
- Разовая доза (pro dosi) — количество ЛВ на один приём, суточная доза (pro die) — количество ЛВ, которое больной принимает в течение суток. Поскольку индивидуальная чувствительность больных и тяжесть заболеваний могут варьировать, средние терапевтические дозы обычно выражают в виде диапазона доз (например, разовая доза диклофенака составляет 0,025 – 0,05 г).
- Ударная доза — доза, превышающая среднюю терапевтическую дозу. С неё обычно начинают лечение противомикробными средствами (антибиотиками, сульфаниламидами), чтобы быстро создать высокую концентрацию вещества в крови. После достижения определённого терапевтического эффекта назначают поддерживающие дозы.

Принципы дозирования у детей

1. По весу : Формула Hamburgен:

$$D_{детей} = G / 70 \times D_{взрослого}$$

G - вес ребенка

При ожирении:

- Реальный вес в случае жирорастворимых веществ;
- Идеальный вес в случае водорастворимых веществ.

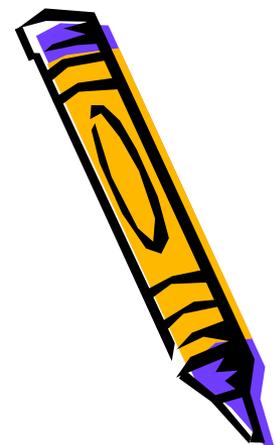
2. По поверхности тела

$$D_{детей} = S(m^2) / 1,73m^2 \times D_{взрослого}$$

S - поверхность тела

3. Специальные таблицы

- Особенно для детей до 1 года и для веществ с малым диапазоном терапевтического действия.



Принципы дозирования у детей



4. "дозис-фактор" - "дозис -фактор" соотношение между поверхностью тела и весом-

- 6 месі = 1,8;
- 1- 6 лет = 1,6;
- 6 - 10 лет=1,4;
- 10 - 12 лет=1,2.

Вначале $D_{\text{взрослого}}/70\text{кг}$, затем умножается на дозис фактор и весом ребенка соответствующего возраста.

5. Соотношение к дозе взрослого

Если $D_{\text{взрослого}} = 1,0$, тогда

До 1 года - $1/40$ - $1/12$ $D_{\text{взрослого}}$;

2 года - $1/10$;

6 лет - $1/4$;;

3 года - $1/8$;

8 - 10 лет - $1/3$;

4 года - $1/6$;

11 - 14 лет- $1/2$

5 лет- $1/5$;

15 - 16 лет - $2/3$.



Параметры безопасности

1. Терапевтический индекс (IT)

$IT = DL50/DE50$ (в эксперименте)

$IT = DE50 /DT50$ (в клинике)

Если : $IT > 10$ - Л может быть использовано в клинике

$IT < 10$ - Л лекарство может быть использовано если другие имеют более низкий индекс

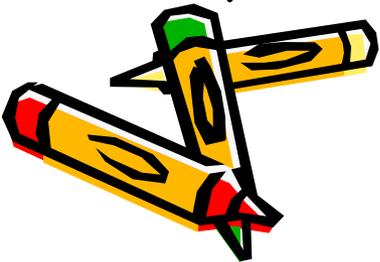
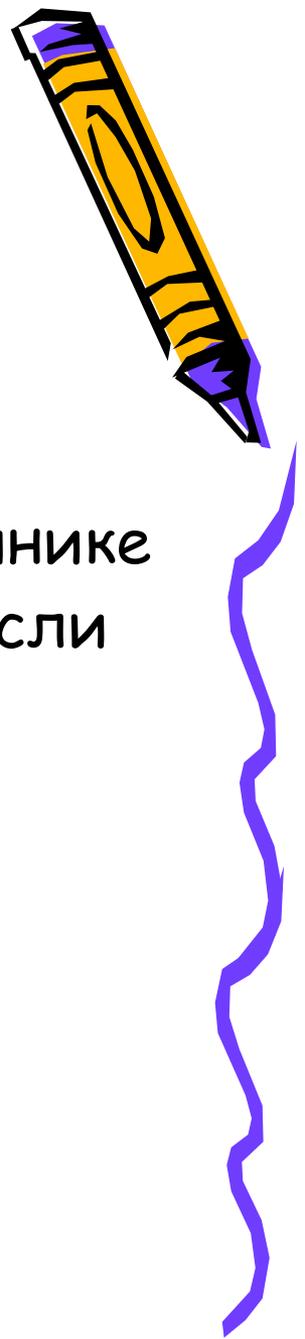
2. Фактор безопасности (Fs) $Fs = DL1/DE99$

3. Лимита безопасности (LSS)

$LSS = DL1 - DE99/DE99 \times 100$

4. Диапазон терапевтического действия

Интервал между DE25 și DE99 (DM)

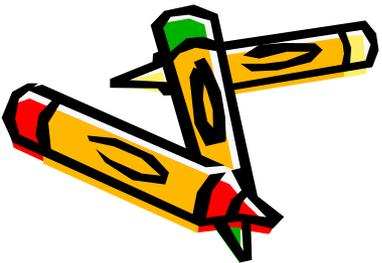


Нежелательное действие лекарств при беременности

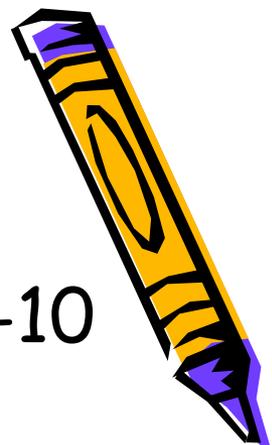


Эмбриотоксическое - влияние на зиготу
и бластоцисту до имплантации

- 1-3 недели
- Эстрогены, гестагены, антиметаболиты (mercaptopurina, fluoruracilul), салицилаты, дезоксикортикостерон, барбитураты, сульфаниламиды etc.

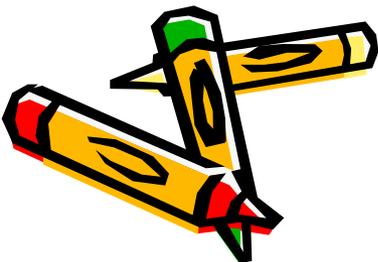


Нежелательное действие лекарств при беременности



Тератогенное - влияние на органогенез 4-10
недели

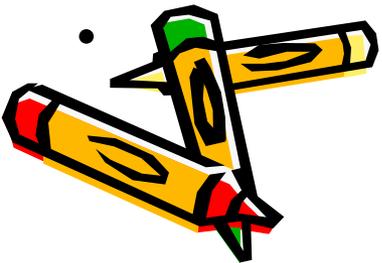
- **I группа - наиболее опасные** (абсолютно противопоказанные): талидомид, метотрексат, триметоприм, андрогены, противозачаточные.
- **II группа - опасные:** антиэпилептические, допан, варколизин, пероральные противодиабетические,
- **III группа - менее опасные:** салицилаты, хлорамфеникол, тетрациклины, противотуберкулезные, нейролептики, пропранолол.



Нежелательное действие лекарств при беременности



- Фетотоксическое** - влияние на плод специфическое для лекарственного вещества
- Особенно в последние недели
 - индометацин - преждевременное закрытие Боталового протока.
 - аминогликозиды - ототоксический эффект.
 - β - адреномиметики - нарушение углеводного обмена
 - алкоголь.



Безопасность ЛС у беременных

Категория А - Адекватные, хорошо контролируемые исследования у беременных не продемонстрировали повышенного риска аномалий плода;

Категория В - Исследования на животных выявили отсутствие вреда для плода; однако не проводилось адекватных, хорошо контролируемых исследований у беременных

ИЛИ Исследования на животных выявили риск для плода, но адекватные, хорошо контролируемые исследования у беременных не выявили риска для плода;

Категория С - Исследования на животных выявили риск для плода; при этом не проводилось адекватных, хорошо контролируемых исследований у беременных ИЛИ Исследования на животных не проводились и не проводилось адекватных, хорошо контролируемых исследований у беременных — лекарство следует давать в случае, если польза оправдывает возможный риск для плода;

Категория D - Исследования у беременных женщин выявили риск для плода, однако польза терапии может преобладать над возможным риском;

Категория X - Исследования у животных или беременных женщин выявили аномалии развития плода. Возможный риск при применении вещества у беременных женщин определенно превосходит любую возможную пользу.



Побочные эффекты при резкой отмене препаратов

- **Синдром отдачи** - развивается в ответ на внезапную отмену при длительном применении фармакологического антагониста-блокаторов: **H₂-антигистаминны; β -адреноблокаторы; центральные холиноблокаторы.**
- **Синдром отмены** - развивается в ответ на внезапную отмену при длительном применении фармакологического агониста: **опиоиды; барбитураты; бензодиазепины.**
- **Функциональная недостаточность** - развивается в ответ на внезапную отмену при длительном применении природного или синтетического гормона используемого для ортопатологического лечения в фармакологических дозах: **глюкокортикоиды.**



Эффекты при повторном применении лекарств

Кумуляция

- материальная (барбитураты, непрямые антикоагулянты, сердечные гликозиды и др..).
- функциональная - повышение лечебного эффекта и появление побочных эффектов предшествует материальной кумуляции препарата.

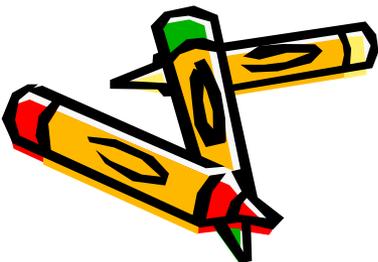
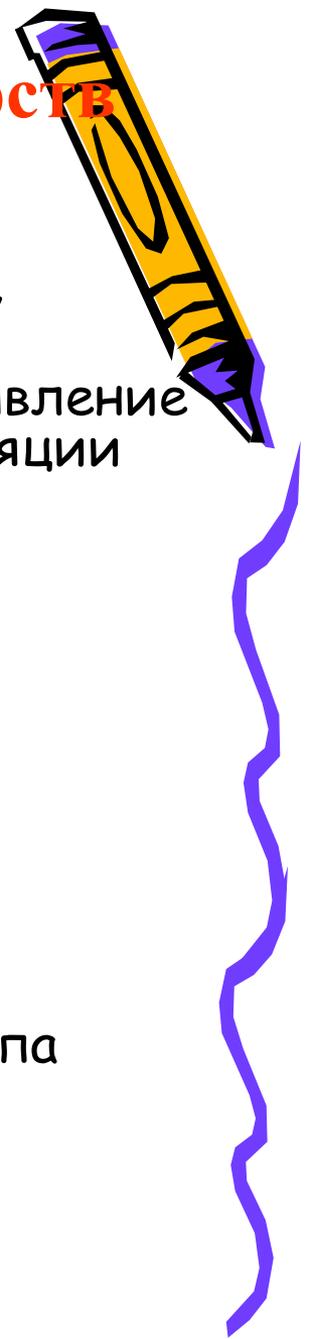
Толерантность - постепенное снижение или полное исчезновение эффектов:

- Снижение реактивности рецепторов;
- Усиление метаболизма;
- Развитие компенсаторных механизмов.

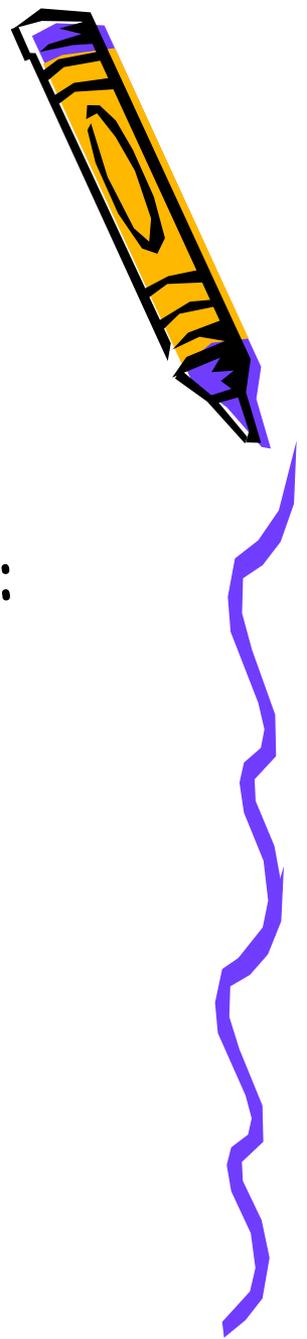
Лекарственная зависимость

- Психическая или /и физическая

Сенсибилизация - образование антител с развитием аллергических реакций в том числе и немедленного типа



Эффекты при совместном применении лекарств



Синергизм

- суммирования.
- потенцирования.

Антагонизм - micșorarea efectului la administrarea concomitentă a preparatelor:

- прямой - влияют на те же рецепторы;
- непрямой - влияют на разные рецепторы;
- химический
- физиологический
- односторонний ;
- двухсторонний.

Индифферентность.



Спасибо за внимание !

