

# **ФАРМАКОДИНАМИКА**

## **Побочные эффекты и взаимодействие ЛС в организме.**

**ХАБАРОВСК, 2016**

«Надо назначать лекарство не ради дозы, а ради эффекта»

«Как можно меньше лекарств и только необходимые лекарства»

**Основоположник клинической фармакологии**

**Борис Евгеньевич Вотчал**

**1895 – 1971 гг**

# Фармакодинамика

Фармакодинамика - (pharmacia - (лат.) - "относящийся к лекарств. средствам" + dynamikos (греч.) - имеющий силу, действующий) –

отдел фармакологии изучающий механизм действия конкретных лекарств на организм с точки зрения полезных и нежелательных сдвигов в его работе, т.е. **совокупность эффектов, вызванных лекарством в организме.**

Механизм действия лекарств связан с их влиянием на:

физиологические,

патофизиологические,

биохимические процессы, происходящие в организме.

Как правило, механизм действия изучают в экспериментах на ЖИВОТНЫХ.

## Действие ЛС может осуществляться за счет следующих механизмов:

влияние на специфические рецепторы (например, стимуляция или блокада  $\alpha$ - или  $\beta$ -адренорецепторов);

повышение или угнетение активности мембранных или внутриклеточных ферментов (для многих ЛС характерно влияние на аденилатциклазную систему через изменение активности аденилатциклазы или фосфодиэстеразы, регулирующих уровень внутриклеточного цАМФ);

физико-химическое действие на мембраны клеток (изменение трансмембранного электрического потенциала за счет влияния на трансмембранный ионный транспорт, что имеет существенное значение для нервной и мышечной систем и наблюдается при применении ААП, противосудорожных средств, средств для наркоза);

прямое химическое взаимодействие (например, взаимодействие некоторых антибиотиков с внутриклеточными структурами, или клеточные реакции – нейтрализация соляной кислоты антацидами, симптоматическая терапия при отравлении химическими веществами).

## Мишени для действия лекарственных средств

**Рецепторы (ЛС + R):** мембранные и внутриклеточные.

**Нерецепторные молекулы-мишени:**

ионные каналы, путем действия на свойства биомембран (ЛС + биомембрана).

специфические белки и липиды цитоплазматической мембраны  
ферменты (ЛС + фермент).

транспортные системы

и др.

# Рецепторы

вызывающие проявление действия веществ, называются **цифическими**.

деляют 4 типа рецепторов:

рецепторы, осуществляющие прямой контроль за функцией ионных каналов (ионорецепторы, ГАМКа-рецепторы, глутаматные рецепторы)

рецепторы, сопряженные с эффектором через систему «G-белки – вторичные датчики» или «G-белки – ионные каналы» (M-холинорецепторы, адренорецепторы)

рецепторы, осуществляющие прямой контроль функции эффекторного элемента, они регулируют фосфорилирование белков (рецепторы инсулина)

рецепторы, контролирующие транскрипцию ДНК. Это внутриклеточные рецепторы - растворимые цитозольные или ядерные белки (стероидные или стероидные гормоны).

существуют подтипы рецепторов, которые имеют буквенное или цифровое значение. Что привело к созданию групп избирательно действующих препаратов (гистаминовые блокаторы, селективные бета-блокаторы).

# Рецепторы

существует аллостерическое взаимодействие вещества с рецептором (глицин, бензодиазепины). При таком взаимодействии «сигнал» не возникает, а происходит модуляция основного медиаторного эффекта, который может усиливаться или ослабляться. Они не оказывают прямого действия на медиаторную передачу, а лишь видоизменяют ее в желаемом направлении. Создание таких веществ открывает новые возможности регуляции функций ЦНС.

Сродство вещества к рецептору, приводящие к созданию комплекса с ним, называется термином *аффинитет*.

# Рецепторы

щества, которые при взаимодействии с рецептором вызывают изменения, приводящие к биологическому эффекту, то есть агонисты действуют подобно БАВ - агонисты (миметики, стимуляторы). Агонист, вызывающий максимально возможный эффект - полным агонистом. Агонист, не вызывающий максимальный эффект - частичный агонист.

щества, связывающиеся с рецепторами и блокирующие этот рецептор и не дающие действовать БАВ, вызывающие эффект противоположный БАВ - антагонисты (блокаторы). Различают конкурентные и неконкурентные антагонисты. Конкурентный конкурирует с агонистом за рецептор, так как связывается с тем участком рецептора, что и агонист. Неконкурентный антагонист может быть вытеснен из связи с рецептором агонистом, так и взаимодействуют с разными участками макромолекулы.



# Рецепторы

Оценивая взаимодействие веществ с мембранными рецепторами, передающим сигнал от наружной поверхности мембраны внутрь клетки, следует учитывать различные промежуточные звенья, которые связывают рецептор с эффектором. Важнейшими компонентами этой системы являются

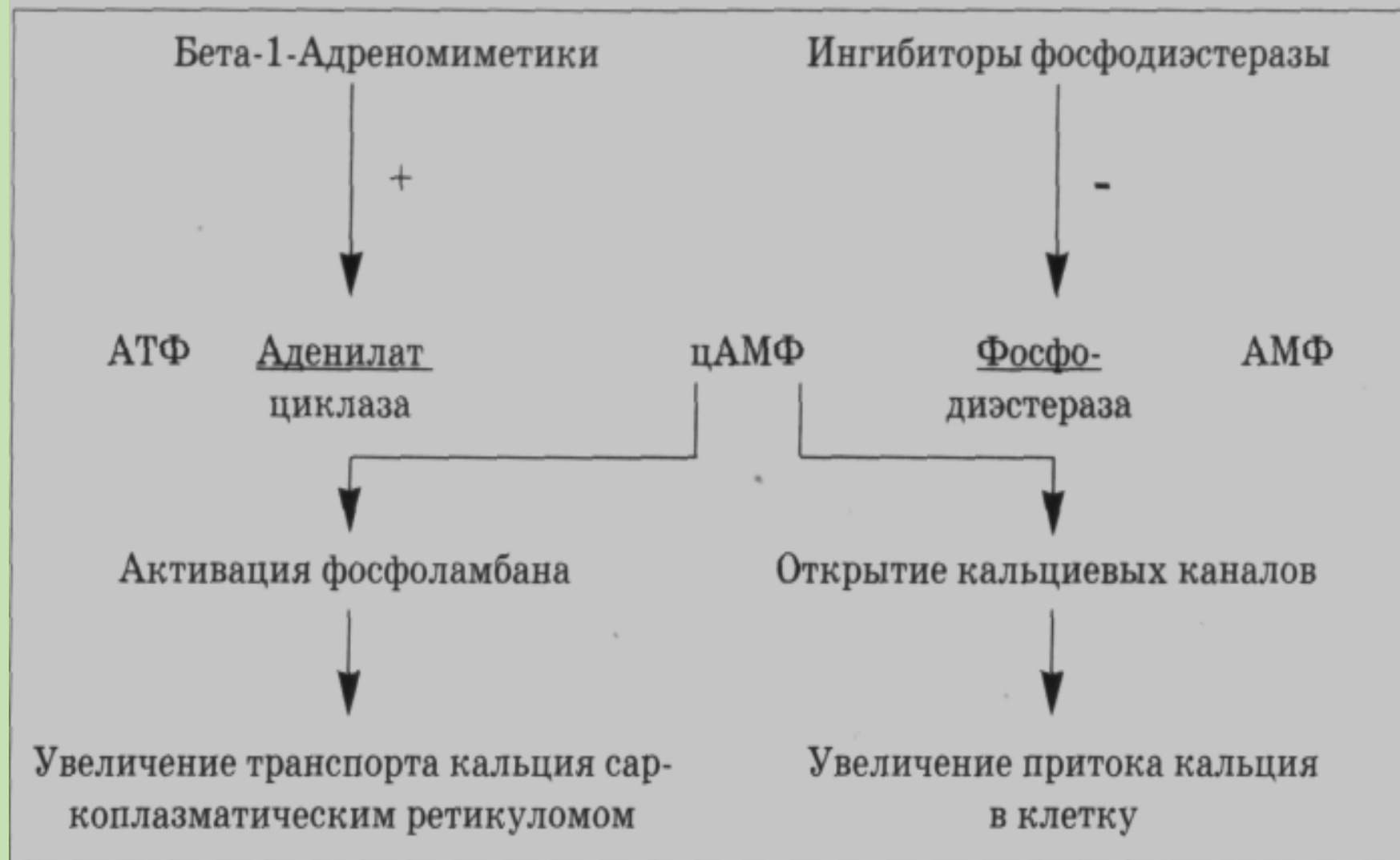
G-белки,

ферменты (аденилатциклаза, гуанилатциклаза, фосфолипаза C),

вторичные передатчики (цАМФ, цГМФ, Ca). Повышение образования вторичных передатчиков приводит к активации протеинкиназ, которые обеспечивают фосфорилирование регуляторных белков и развитие разнообразных эффектов.

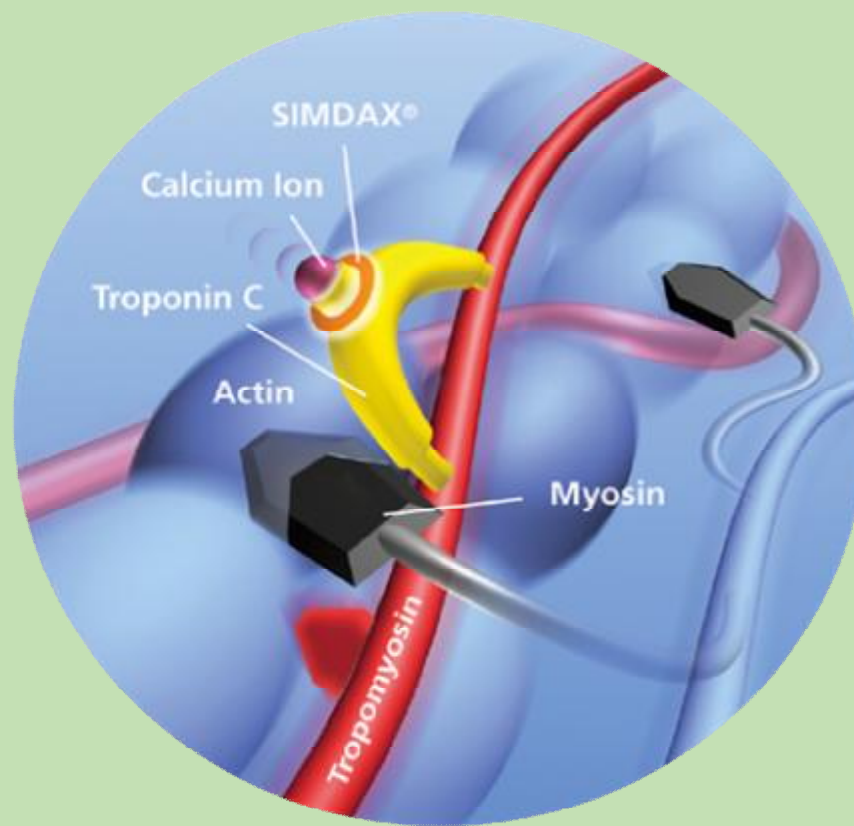
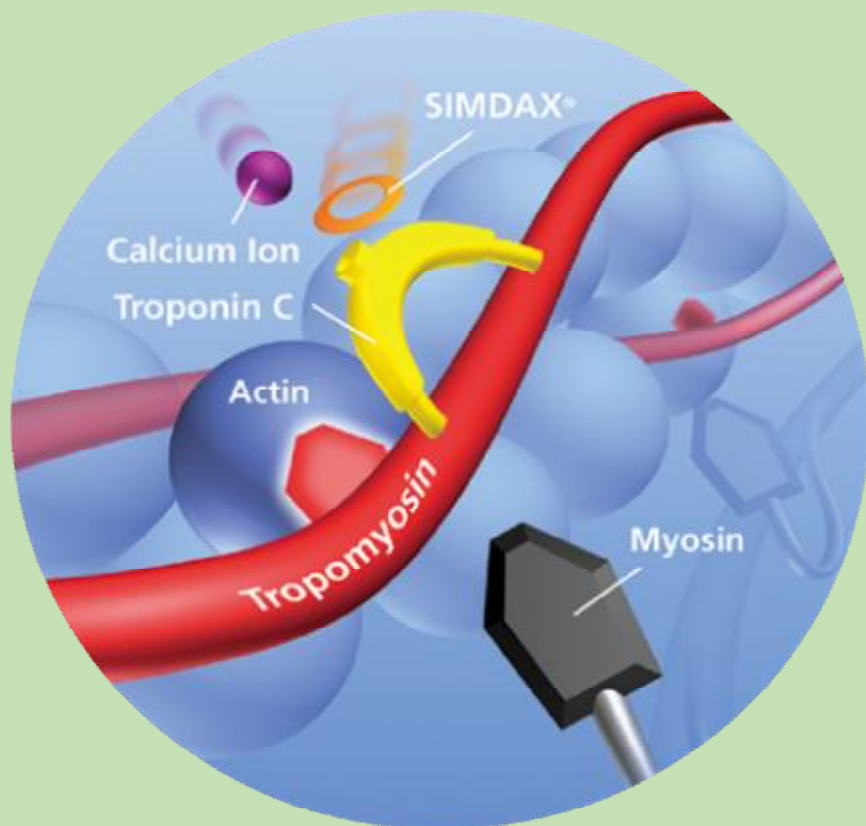
Это то же может быть точкой приложения лекарственных веществ. Насколько пока нет лекарств, есть только токсины (холерный вибрион, коклюшечный токсин, фосфодиэстеразу - метилксантины).

## Механизм действия $\beta_1$ -адреномиметиков и ингибиторов фосфодиэстеразы



## Пример механизма действия сенситизатора кальция левосимендана (Simdax)

- левосимендан связывается с сердечным тропонином С и повышает реакцию миофибрилл на воздействие кальция



# Ионные каналы

важной мишенью для действия фармакологических веществ являются ионные каналы.

а-каналы - местные анестетики, противоаритмические и противоэпилептические препараты.

а-каналы – препараты, применяемые при стенокардии, гипертонии, аритмии. Возможно создание препаратов с преимущественным действием на сердце, мозг, матку, бронхи.

каналы – препараты, применяемые при гипертонии, аритмии, сахарном диабете.

# Мишени для лекарств

ферменты. Воздействуя на ферменты можно повлиять на образование вторичных передатчиков или БАВ, так действуют ПВП, ингибиторы АПФ, АХЭ, противоопухолевые, противогерпетические (ацикловир).

транспортные системы: это белки, которые переносят вещества через мембрану (антидепрессанты, гипотензивные – резерпин, мепразол).

гены. Возможность фармакотерапии заболеваний, регулируемых генами (СД). Генная фармакология.

## **Возникающие эффекты**

- **Желательные (терапевтические)**
- **Нежелательные (токсические)**
- **Немедленные**
- **Отсроченные**
- **Кумулятивные**

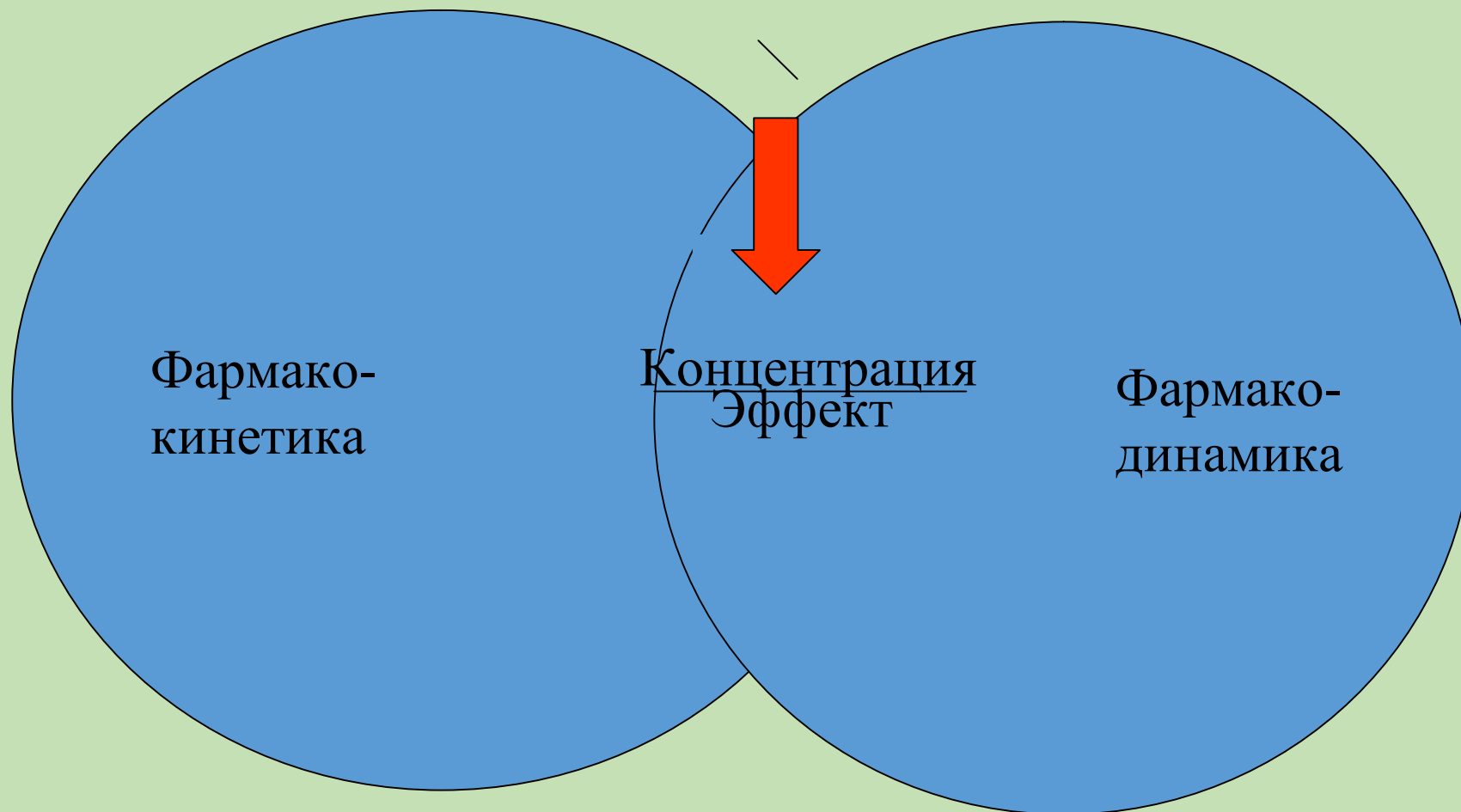
## Скорость наступления эффекта зависит от:

Скорости, способа введения и дозы ЛС, вступающего в взаимодействие с рецептором. В зависимости от дозы изменяются скорость развития эффекта, его выраженность и продолжительность.

Состояния функциональных систем, скорость и последовательность включения звеньев реакций, определяющих желаемый эффект.

Взаимодействие ЛС.

# Взаимосвязь фармакокинетики и фармакодинамики





## Дозы и концентрации.

**Д** – это количество вещества, введенного в организм. Различают:

**одовая доза** – на один прием

**суточная доза** – на сутки

**курсовая доза** – на курс лечения

**терапевтические дозы** – применяемые для лечения:

**минимальная или пороговая** – вызывает начальный биологический эффект

**эффектная** – доза, которая у большинства больных оказывает необходимое действие.

**максимальная** – максимальная доза, которую можно применить для лечения

**токсические дозы** - вызывают опасные для организма токсические эффекты

**летальная доза**

**ударная доза** – быстро создать в организме высокую концентрацию

**наращивающая доза** – для постепенного создания высокой концентрации (поддерживающая + депо)

**поддерживающая доза** – равна коэффициенту элиминации

**Минимальная терапевтическая концентрация ЛС** - величина концентрации ЛС в крови, вызывающая эффект, равный 50 % максимального;

**Терапевтический диапазон** - интервал концентраций от минимальной терапевтической до вызывающей появление первых признаков побочного действия;

**Терапевтическая широта** - отношение верхней границы терапевтического диапазона к его нижней границе, промежуточное значение терапевтического диапазона - средняя терапевтическая концентрация.

Особенно важно определять концентрацию препарата с малой широтой терапевтического действия (синонимы: терапевтический диапазон, «коридор безопасности»).

**Терапевтический индекс** – показатель безопасности ЛС.

# Факторы, влияющие на эффект лекарственного препарата

*способ введения препарата.*

*возраст больного.*

*пол больного.*

*Индивидуальная чувствительность.* Вследствие ряда генетических (наследственных) или приобретенных в течение жизни особенностей, некоторые люди могут необычным образом реагировать на введение определенного лекарственного препарата.

*Обычные состояния организма.* Периоды полового созревания, беременность, роды, половое угасание являются особыми состояниями организма человека, в которые действие некоторых лекарственных препаратов может значительно изменяться.

*Влияние определенных условий.* Некоторые препараты не оказывают своего действия без того, чтобы имелись ряд условий в организме. Например, жаропонижающие средства (парацетамол) оказывают свое действие лишь при повышенной температуре.

*Физическая нагрузка и диета* могут значительно повлиять на действие лекарственного препарата.

# Виды действия препаратов

в зависимости от способа возникновения фармакологического эффекта лекарственных препаратов выделяют:

**местное действие** - действие вещества на месте его введения до всасывания в общий ток

**системное действие** – после всасывания в кровь.

**рефлекторное действие** - эффект, который реализуется в результате рефлекса, возникшего в результате воздействия лекарственного вещества на нервные рецепторы на месте введения и всасывания. Примером является действие нашатырного спирта, который при обмороках, раздражая обонятельные рецепторы, рефлекторно приводит к стимуляции дыхательного и сосудодвигательного центров в ЦНС и восстановлению сознания.

**прямое (первичное) действие** - результат непосредственного влияния вещества на органы и ткани. Примером является действие сердечных гликозидов, которые, фиксируясь в клетках миокарда, оказывают влияние на обменные процессы в сердце, что приводит к терапевтическому эффекту при сердечной недостаточности.

**косвенное (вторичное) действие** - лекарственное вещество оказывает влияние на один орган, в результате чего опосредованно, косвенно изменяется и функция другого. Например, сердечные гликозиды, оказывая прямое действие на сердце, косвенно усиливают дыхательную функцию за счет снятия застойных явлений, увеличивают диурез за счет интенсификации почечного кровообращения, в результате чего исчезают одышка, отеки и т.д.

# Виды действия препаратов

**Общее** (неспецифическое) - вещество действует на большинство клеток тканей приблизительно одинаково

**Селективное** (специфическое) действие - влияния лекарства на ограниченную группу клеток

**По глубине воздействия лекарства на органы и ткани выделяют:**

**Обратимое** (снотворные, анальгетики) – действие лекарственного вещества проходит бесследно через определенное время.

**Необратимое** действие (ингибиторы холинэстеразы – хлорофос и др. раздражающее действие).

**С клинической точки зрения выделяют:**

**Желательное действие** - главный лечебный эффект, на который рассчитывает врач, назначая определенное лекарственное средство

Нежелательное явление в организме, вызываемые лекарственным веществом, называются **побочными**, имеющие серьезный характер называют **осложнением**.

**В зависимости от звена патологического процесса, на который действует лекарство, выделяют следующие виды действия, которые еще называют видами лекарственной терапии:**

**тиотропная терапия** - лекарственное вещество действует непосредственно на причину, вызвавшую заболевание.

**апогенетическая терапия** - лекарственное вещество влияет на патогенез заболевания.

**симптоматическая терапия** - лекарственное вещество влияет на определенные симптомы заболевания, часто не оказывая решающего влияния на течение заболевания.

**аллиативная терапия**

**аместительная терапия**

Под действием лекарственного препарата функция органа и ткани может изменяться по-разному, поэтому по характеру изменения функции можно выделить следующие виды действия:

**Регулирующее** - действие лекарственного вещества начинается на фоне сниженной функции, а под действием препарата она повышается, приближаясь к нормальному уровню.

**Седативное** (успокаивающее) действие - лекарственный препарат снижает чрезмерно повышенную функцию и приводит к ее нормализации.

**Подавляющее** (угнетающее) действие - лекарство начинает действовать на фоне нормальной функции и приводит к снижению ее активности.

**Паралитическое** действие - лекарство приводит к глубокому угнетению функции органа вплоть до полного прекращения.

**Стимулирующее** (возбуждающее) - действие лекарственного вещества начинается на фоне нормальной функции и приводит к усилению функции этого органа или системы.

**Разрушающее** клетки (**цитотоксическое**).

**Побочные реакции (нежелательное действие ЛП) - вредные, опасные для организма реакции, развивающиеся при приеме ЛС в дозах, используемых у человека для профилактики, диагностики и/или лечения заболеваний, а также для коррекции и модификации физиологических функций (ВОЗ)**

**Частота 18-40 %, из них обращаются к врачу 4-6 % (5 % госпитализируются, в т.ч. 3 % - в ОРИТ).**



# ПДЛ в стационарах-1

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

M. Pimohamed et al., 2004

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

P. Mertes et al., 2003

# ПДЛ в стационарах - 2

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

E.R. Gomes, P.Domely, 2005

# ПДЛ в стационарах - 3

- Наиболее частые провоцирующие факторы
  - ✓ Антибиотики (пенициллины,  $\beta$ -лактамы)
  - ✓ НПВП
  - ✓ Диуретики
  - ✓ Седативные
  - ✓ Антикоагулянты
  - ✓ Противозептические средства
  - ✓ Блокаторы нейро-мышечной передачи
  - ✓ Рентгеноконтрастные вещества

# ПДЛ в стационарах - 4

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

B. Thong et al., 2003

# ПДЛ среди амбулаторных пациентов - 1

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

## Структура наиболее частых причин смерти от острой лекарственной анафилаксии и идиосинкразии в общетерапевтических стационарах

- Анафилактический шок – 37.0%
- Аллергический альвеолит – 37.0%
- Фульминантная печеночная недостаточность – 11.1%
- Острая костномозговая аплазия – 7.5%
- Синдром Стивена-Джонсона – 3.7%
- Токсический эпидермальный некроз – 3.7%

## Побочные реакции

зависят от индивидуальных особенностей пациента, пола и возраста, тяжести основного и сопутствующего заболеваний, фармакодинамических и фармакокинетических характеристик, дозы, длительности применения, пути введения, а также лекарственных взаимодействий.

применения комбинаций ЛС (в 13-14 % оправдано, в 23 % - сомнительно, в 63-64 % - нецелесообразно).

**группы риска:** нарушение функции почек и печени; прием нескольких ЛС (более четырех препаратов); пожилой возраст; беременность, дети раннего возраста (недоношенные и порожденные), больные, длительно получающие лекарственные средства и получающие лекарства, вызывающие динамические нежелательные эффекты.

## **Классификация побочных эффектов**

**По прогнозируемости:** прогнозируемые и непрогнозируемые

**По характеру возникновения:** прямые и опосредованные;

**По локализации проявлений:** местные и системные;

**По течению:** острые - в первые 60 мин после приема ЛС;  
подострые - через 1-24 часа (аллергические васкулиты, диарея); латентные - через 2 суток.

**По тяжести:** легкая степень, средней степени тяжести, тяжелая степень.



# Классификация побочных эффектов

**Клиническая классификация:** общие реакции (отек Квинке, Аллергические поражения кожи и слизистых (синдром Лайелла)  
Поражение органов дыхания (бронхиальная астма, пневмония, эмфизема легких)  
Поражения сердца (нарушения проводимости, токсический миокардит)

## Классификация побочных эффектов

По генетическому виду разделяют:

**фармакодинамические** - связаны с фармакодинамикой ЛС. Они дозозависимы, предсказуемы, практически всегда обратимые, часто встречаемы.

**токсические** - связаны с непосредственным повреждением тканей и органов. Зависят от дозы и длительности применения (обычно при больших дозах), непредсказуемы, могут быть обратимыми и необратимыми.

**иммунные и аллергические** - связаны с выработкой и накоплением антител к антигенам, сенсибилизированных Т-лимфоцитов к ЛС. Часто встречается (практически всегда при ЛС), не зависит от дозы, длительности лечения, непредсказуемы, чаще встречаются у пожилых.

**фармакогенетические** - связаны с энзимопатией (ферментопатией, например, синкразия). Встречается редко, не связан с дозой и длительностью приема, непредсказуем, чаще обратим.

**побочное действие резкого прекращения приема** - развивается при одномоментном прекращении приема ЛС. Зависит от дозы и длительности лечения (одномоментная отмена, высокая доза, длительное применение, тяжелое течение заболевания), легко предсказуем и обратим. **Синдром абстиненции и синдром отмены.**

## Классификация побочных эффектов

По генетическому виду разделяют:

**Мутагенные, онкогенные, эмбриотоксические, тератогенные, фетотоксические** (канцерогенные) ПД – мало зависят от дозы, длительности приема, труднопредсказуемы. В клинике не используются. Эстрогены – рак эндометрия в анамнезе. **Мутагенные ПД** – возникновение мутаций в геномном аппарате гамет. Зависят от дозы, длительности приема, труднопредсказуемы. На мужские клетки действуют меньше (сперматогенез 64 дня), чем на женские. Антибластомные препараты, фенобарбитал, фенитоин, гексамидин, триметоприм, фенилбутазон. Особность гамет к оплодотворению, внутриутробная гибель плода, тератогенность. **Эмбриотоксичность** – на зиготу и бластоцисту в просвете фаллопиевых труб или полости матки. До имплантации в первые 3 недели. Эмбрион питается секретом эндометрия и ЛС попадает в секрет. Приводит к гибели плода. **Тератогенность** – нарушение нормального развития эмбриона и возникновение различных аномалий (пороки). В конце эмбриогенеза развиваются более легкие пороки. Чем больше доза, тем больше риск. Нарушение функции печени и почек. Возраст до 17 лет. **Фетотоксичность** – фармакодинамическая токсичность ЛС возникающая у плода. После 12 недель.

**Наследственная устойчивость и толерантность.**

# Классификация побочных эффектов

**иническая классификация:**

**п А-** прогнозируемые эффекты:

овично токсические реакции или передозировка (парацетамол  
ченочная недостаточность)

бственно побочные эффекты (седативный эффект  
гигистаминных)

оричные - дисбактериоз при антибактериальной терапии)

карственное взаимодействие (токсическое действие  
эфиллина с эритромицином)

# Классификация побочных эффектов

1 **B**- непрогнозируемые эффекты:

индивидуальная непереносимость (шум в ушах при приеме иридина)

гемолитическая анемия при дефиците глюкозо-6-фосфатдегидрогеназы при приеме антиоксидантов)

гиперчувствительность, или аллергия (анафилаксия при приеме антибиотиков)

псевдоаллергические реакции - не имеющие иммунного характера (при введении рентгенконтрастных веществ)

# Классификация побочных эффектов

**Тип С** - реакции при длительном применении ЛС (нефропатия при приеме метамизола)

**Тип D** - отсроченные эффекты (тератогенность, канцерогенность)

**Тип E** - непредсказуемая неэффективность лечения

# Классификация нежелательных эффектов

## зависимости от дозы:

возникающие при терапевтической концентрации препарата в плазме крови

возникающие при токсической концентрации препарата в плазме крови

возникновение которых не связано с величиной концентрации препарата в плазме крови

# Нежелательные эффекты, возникающие при терапевтической концентрации препарата в плазме крови

**Бочные эффекты** – те эффекты, которые возникают при применении веществ в терапевтических дозах и составляют спектр их фармакологического действия. Например, морфин в терапевтических дозах вызывает эйфорию, могут быть первичными и вторичными:

**Первичные побочные эффекты** – как прямое следствие влияния данного препарата. Например, определенный субстрат {гипосаливация при применении атропина для устранения брадикардии}

**Вторичные побочные эффекты** – косвенно возникающие неблагоприятные влияния, подавляя нормальную микрофлору, могут привести к суперинфекции}.

## Аллергические реакции

**Иммуноаллергические реакции (анафилактоидные)**

**Истинно детерминированные реакции** (истинная идиосинкразия, гиперчувствительность или непереносимость)

**Развитие психической и физической зависимости** (наркомании)

**Синдром обкрадывания** (возникает при использовании сильных вазодилаторов, антагонистов кальция) ухудшается кровоток в ишемизированных участках и, наоборот, происходит отток крови от участка органа, где сосуды эрозированы.)

**Толерантность** – ослабление эффекта лекарства при повторных введениях

**Толерантность** – быстро развивающаяся толерантность



## **Нежелательные эффекты, возникающие при токсической концентрации препарата в плазме крови**

**Токсические эффекты** – нежелательные эффекты, проявляющиеся у данн при выходе из терапевтического диапазона {передозировка ЛС}.

**Фетотоксический эффект** - возникает в первые три недели после одотворения.

**Платогенный эффект** - возникает от начала 4-й до конца 10-й недели еменности. Он заключается в нарушении дифференцировки тканей плывающая аномалии внутренних органов и систем. {талидомид: фокомелия, тивобластомные ЛП: множественные дефекты}.

**Платотоксический эффект** - это результат реакции созревающего или уже того плода на лекарственные средства. При этом качество реакции плк практически не отличается от реакции взрослого человека.

**Гаммагенное действие ЛС** – повреждение зародышевой клетки и ее этического аппарата ЛС, что проявляется изменением генотипа потомств (хромосомные аномалии, цитостатики}.

**Церогенное действие ЛС** – способность некоторых ЛС индуцировать церогенез.

**келательные эффекты, возникновение которых не связано с величиной концентрации лекарства в плазме крови**

ндром отмены – возникает при резкой отмене после длительного применения.

евдомембранозный колит.

акция массивного бактериолиза (реакция Яриша-Герксгеймера) возникает при массивном освобождении эндотоксинов из погибших микроорганизмов, проявляющаяся ознобом, лихорадкой, коллапсом, олигурией.

сбактериоз – качественное и количественное нарушение нормальной флоры кишечника.

товитаминозы.

нетение иммунитета.

## Методы оценки эффективности и безопасности применения лекарственных препаратов

**Лабораторные:** определение концентрации препарата в крови, клинический анализ крови, общий анализ мочи, копрограмма, исследование биохимических, бактериологических, иммунологических показателей.

**Инструментальные:** ЭКГ, ЭХО, ЭЭГ, рентгенография, фиброгастроскопия, спирометрия.

**Клинические:** учет динамики состояния больного, наблюдение за нежелательными реакциями на препарат.

## **Факторы, предрасполагающие к побочным эффектам**

**Факторы, связанные с пациентом:** возраст > 60 лет, наследственность, пол (у женщин НЛР развиваются чаще), наличие фоновой патологии, предшествующие НЛР (риск – в 4 раза), личность (плацебо-реакторы – 35-40 %), привычки (алкоголь, курение, наркомания), срок лечения (1-10 дней).

**Факторы внешней среды:** пенициллин в воздухе процедурных кабинетов, аллергия.

**Фармацевтические факторы:** особенности препарата, метод применения, взаимодействие.

## **Профилактика побочных эффектов:**

никогда не назначать ЛС без четких показаний

как можно меньше лекарств

если возможно – используйте давно применяемые и хорошо известные препараты

новые ЛС - возможна неописанная НЛР

лекарственная аллергия или идиосинкразия в анамнезе

риск лекарственных взаимодействий

пожилой возраст, нарушенная функция почек, печени – коррекция дозы

четкие инструкции пациентам

## Лечение побочных эффектов

отменить препарат или снизить дозу;  
провести десенсибилизацию;  
провести симптоматическую терапию.

Для уменьшения риска развития ПД учитывают:

принадлежность к **фармакологической группе**, что определяет возможные фармакологические эффекты;  
возраст, антропометрические характеристики;  
функциональное состояние органов и систем;  
сопутствующие заболевания;  
образ жизни, характер питания, вредные привычки.

## **Медицинские и социальные аспекты борьбы с лекарственной зависимостью, наркоманиями и алкоголизмом. Понятие о токсикоманиях.**

**Лекарственная зависимость** – состояние психики и/или физическое состояние, которое является следствием воздействия на организм ЛС. Характеризуется специфическими поведенческими реакциями, трудным и/или невозможным стремлением повторно принимать ЛС, чтобы добиться того психического эффекта или избежать дискомфорта при отсутствии ЛС в организме. Лекарственная зависимость характеризуется

**психологической зависимостью** – развитием эмоционального стресса при прекращении приема ЛС.

**Физической зависимостью** - нарушением нормального физиологического состояния организма, которое требует постоянного присутствия в нем ЛС для поддержания состояния физиологического равновесия.

**Толерантностью.** Толерантность к средствам, вызывающим лекарственную зависимость зачастую носит перекрестный характер.

## **Медицинские и социальные аспекты борьбы с лекарственной зависимостью, наркоманиями и алкоголизмом. Понятие о токсикоманиях.**

**Наркомания (наркотическая зависимость)** – это крайне тяжелая форма лекарственной зависимости, компульсивное применение ЛС, характеризующееся нарастающим, непреодолимым влечением к введению данного лекарства все увеличивающейся его дозы. Компульсивность влечения означает, что потребность во введении лекарства доминирует у пациента над всеми другими (даже витальными) потребностями. С позиций данного определения, влечение к морфину – наркомания, а как влечение к никотину – лекарственная зависимость.

**Злоупотребление лекарственными средствами** – самовольное применение лекарственных средств в таких дозах и такими способами, которые отличаются от принятых медицинских или социальных стандартов в данной культуре и в данное время. Т.о. злоупотребление ЛС охватывает только социальные аспекты применения лекарств. Примером злоупотребления является использование анаболических стероидов в спорте или для улучшения телосложения молодыми мужчинами.

**Алкоголизм** – хроническое злоупотребление алкоголем (этилового спирта), приводящее со временем к поражению ряда органов (печени, ЖКТ, ЦНС, сердечно-сосудистой системы, иммунной системы) и сопровождающееся психико-физической зависимостью.

**Токсикомания** – хроническое злоупотребление различными ЛС (в т.ч. наркотиками, кокаином, галлюциногенами), проявляющееся многообразными психическими и соматическими расстройствами, нарушением поведения, социальной деградацией.



## 7 групп осложнений лекарственной терапии

Аллергические реакции;

Фармакотоксические реакции – при передозировке ЛП;

Изменение иммунобиологических свойств организма;

Осложнения, обусловленные врожденными энзимопатиями;

Синдром отмены;

Побочные эффекты хронофармакологического генеза (гормональным);

Проблемы взаимодействия лекарств между собой.

## Взаимодействие лекарственных средств

ИС наблюдается при одновременном назначении двух и более ЛС одному больному и заключается в том, что эффект рассматриваемой комбинации отличается от эффектов каждого ЛС, назначаемого отдельно.

Проблема ВСЛ актуальна, так как широко распространена комплексная и комбинированная терапия. Идеальным способом лечения была бы моно терапия, но, к сожалению, она не всегда возможна.

Комплексная терапия – одновременное лечение у одного больного нескольких заболеваний (ЯБ и гипертония).

Комбинированная терапия – использование нескольких ЛС для лечения одного заболевания.

## Причины нежелательных взаимодействий

**полипрагмазия** – одновременное использование большого количества ЛС, когда их комбинация необоснованна. При использовании до 5 ЛС у одного больного побочное действие от местного применения ЛС проявляется у 4%, а при использовании 15 ЛС одновременно – у 54%. Полипрагмазия – 6 ЛС дают побочных эффектов в 7 раз больше, чем если ЛС больше 6.

**ошибки врачей**

**нарушение режима дозирования**

## Полипрагмазия – актуальная проблема фармакотерапии

г поли ... и греч. pragma - предмет вещь), одновременное значение (нередко неоправданное) больному многих карственных веществ или лечебных процедур.

едует помнить, что лекарственное взаимодействие мс иводить к очень серьезным неблагоприятным последствиям.

о имеющимся данным, в результате взаимодействия лекарственных средств развивается около 50% побочных реакций препараты и среди пациентов, умерших в результате побочных действий от лекарств, приблизительно 30% умерли в результате взаимодействия препаратов.

- Лекарственное взаимодействие: существуют ли "идеальные" лекарственные препараты для использования в условиях полипр  
О.Д. Остроумова, А.М.Батутина, А.А  
Русский медицинский журнал, 2003,

## Причины полипрагмазии:

Избыточное назначение ЛП для устранения вполне переносимых симптомов болезни – лихорадки, кашля, боли.

Игнорирование предупреждения побочных действий ЛП, которые уже назначены

Назначение плацебо-лекарств плацебо-реакторам, или назначение ЛП взамен психотерапии больному-фармакоману

Синдром «принятых мер» со стороны врача или терапия-алиби

**Взаимодействие ЛС**– это изменение выраженности и характера эффектов при одновременном или предварительном применении нескольких лекарств.

<b>Эффекты</b>	<b>Желательный результат</b>	<b>Нежелательный результат</b>
<b>Основной</b>	Синергизм: суммация, потенцирование	Антагонизм
<b>Терапевтические и токсические</b>	Ослабление	Усиление
<b>Эффективность лекарственной терапии</b>	Повышение	Снижение

## Цели комбинирования лекарств

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

## Обоснование комбинированной терапии:

Монотерапия недостаточно эффективна.

Отсутствие при большинстве болезней этиотропной терапии  
необходимость лекарственного воздействия на разные звенья патогенеза

Полиморбидность – чем старше человек, тем больше у него заболеваний, протекающих одновременно

Необходимость в коррекции нежелательных эффектов ЛС

Снижение количества приемов и введения ЛС {удобство для пациента, экономия труда медработников}



## ВЗАИМОДЕЙСТВИЕ ЛС

о изменение фармакологического эффекта одного или нескольких ЛС при одновременном или последовательном их приеме.

ды взаимодействия ЛС.

армацевтическое (до введения в организм):

изическое;

имическое.

армакологическое:

армакокинетическое (может осуществляться на любом этапе): на уровне всасывания лекарств, вытеснение друг друга из связываемыми плазмы крови, изменение активности биотрансформации и скорости выведения лекарств с желчью и мочой.

армакодинамическое – осуществляется на этапе взаимодействия ЛС с рецепторами в виде конкуренции за него и изменения кинетики ЛС на уровне рецепторов; за счет влияния медиаторов; взаимодействие эффектов ЛС.

## Физико-химическое (фармацевтическое) взаимодействие

появление реакций при смешивании лекарств в одном  
ице или месте введения (инфузионный сосуд, желудочно-  
очный тракт).

взаимодействия, связанный с физико-химической реакцией  
ду ЛС в процессе изготовления лекарственного препарата,  
до введения этих средств в организм человека



**фармакологическое** - взаимодействие лекарств, которое проявляется только в организме человека после их совместного применения

**фармакокинетическое**: тетрациклины взаимодействуют с кальцием, магнием, железом, магнием с образованием хелатных комплексов. вызывают перистальтику: некоторые антидепрессанты, гистаминовые ЛС, фенотиазиновые антипсихотические, психотические ЛС, повышают абсорбцию дигоксина, кортикостероидов, коагулянтов, снижают всасывание леводопы. Конкурентное вытеснение из связи с альбуминами в плазме крови: индометацин, пироксикам, токсин, варфарин связаны с белками крови на 90-98%, следовательно, повышение свободной фракции ЛС в два раза – резко увеличивает токсические эффекты. ЛС могут повышать или снижать активность цитохрома Р450 и его ферментов {этанол повышает активность определенных изоферментов цитохрома}. Пенициллин + С увеличивают экскреции пенициллина. Увеличение сахара в моче – увеличение экскреции: витамина С, хлорамфеникола, морфина, диазида, глутатиона и их метаболитов.

## Прямые фармакодинамические взаимодействия

Прямые фармакодинамические взаимодействия возникают, когда препараты действуют либо в одной точке (антагонизм или синергизм), либо на две разные точки, но с одинаковым конечным результатом.

**Антагонизм в одном и том же месте приложения.** Например, уменьшение действия варфарина викасолом.

**Синергизм в одном и том же месте приложения.**

Примеры клинически значимых нежелательных синергичных взаимодействий:

ВП + варфарин – увеличение риска кровотечения

Алкоголь + бензодиазепины – потенцирование седативного эффекта

Ингибиторы АПФ + К<sup>+</sup>-сберегающие диуретики – увеличение риска гиперкалиемии

Верапамил +  $\beta$ -адреноблокаторы – брадикардия и асистолия

## Непрямые фармакодинамические взаимодействия

При непрямом фармакодинамическом взаимодействии фармакологический, терапевтический или токсический эффекты "провоцирующего" препарата изменяют терапевтический или токсический эффект препарата-объекта.

Однако эти два эффекта между собой не связаны и не влияют друг на друга.

Изменение водного или электролитного баланса может вторично оказывать влияние на действие некоторых препаратов (Действие сердечных гликозидов усиливается при гипокалиемии, в то время как действие некоторых антиаритмических препаратов (лидокаина, этацидина, прокаинамида) уменьшается.)

Существуют лекарственные средства, не вступающие в фармакодинамические или транспортные взаимодействия, что резко повышает их безопасность в случае необходимости назначения нескольких медикаментов.

# ХАРАКТЕРИСТИКА ВИДОВ ВЗАИМОДЕЙСТВИЯ ЛЕКАРСТВ ПО КОНЕЧНОМУ ФАРМАКОДИНАМИЧЕСКОМУ ЭФФЕКТУ.

**Синергизм** – однонаправленное действие ЛС, проявляющееся усилением конечного эффекта. Бывает двух видов **суммация и потенцирование**.

**Суммация (A + B = AB)** - суммирование эффектов или аддитивное взаимодействие – вид лекарственного взаимодействия при котором эффект комбинации равен простой сумме эффектов каждого из ЛС в отдельности. Т.е.  $1+1=2$ . Характерен для ЛП из одной фармакологической группы, которые имеют общую мишень действия {кислотонейтрализующая активность комбинации гидроокиси алюминия и магнезия равна сумме их кислотонейтрализующих способностей в отдельности}

**Потенцирование** – вид взаимодействия, при котором эффект комбинации превышает сумму эффектов каждого из веществ взятых по отдельности. Т.е.  $1+1=3$ . Синергизм может касаться как желаемых (терапевтических), так и нежелательных эффектов лекарств. Сочетанное введение тиазидного диуретика флуротиазида и ингибитора АПФ эналаприла приводит к усилению гипотензивного действия каждого из средств, что применяется при лечении АГ. Однако одновременное назначение аминогликозидных антибиотиков (гентамицина) и петлевого диуретика фуросемида вызывает резкое возрастание риска оксического действия и развития глухоты.

**Синергизм** – вид лекарственного взаимодействия, при котором одно из ЛС, которое само по себе не оказывает данного эффекта, может приводить к резкому усилению действия другого лекарственного средства. Т.е.  $1+0=3$  {клавулановая кислота не обладает противомикробным действием, но способна усиливать эффект  $\beta$ -лактамного антибиотика амоксициллина за счет того, что она блокирует  $\beta$ -лактамазу, которая разрушает антибиотик. Аспирин не оказывает местноанестезирующего действия, но при добавлении к раствору ультракаина резко удлиняет его анестезирующий эффект за счет замедления всасывания анестетика из места инъекции}.

# ХАРАКТЕРИСТИКА ВИДОВ ВЗАИМОДЕЙСТВИЯ ЛЕКАРСТВ ПО КОНЕЧНОМУ ФАРМАКОДИНАМИЧЕСКОМУ ЭФФЕКТУ.

абление эффектов ЛС при их совместном применении называют **антагонизмом**:

**Химический антагонизм или антидотизм** – химическое взаимодействие веществ между собой с образованием неактивных продуктов {химический антагонист ионов железа пероксамин, который связывает их в неактивные комплексы; протамина сульфат, молекула которого имеет избыточный положительный заряд - химический антагонист гепарина, молекула которого имеет избыточный отрицательный заряд}. Химический антагонизм лежит в основе действия антидотов (противоядий).

**Фармакологический (прямой) антагонизм** – антагонизм, вызванный разнонаправленным действием 2 лекарственных веществ на одни и те же рецепторы в тканях. Фармакологический антагонизм может быть конкурентным (обратимым) и неконкурентным (необратимым):

**Конкурентный антагонизм**: конкурентный антагонист обратимо связывается с активным центром рецептора, т.е. экранирует его от действия агониста.

**Неконкурентный антагонизм**: неконкурентный антагонист связывается практически обратимо с активным центром рецептора или же взаимодействует вообще с его аллостерическим центром. Поэтому, как бы ни повышалась концентрация агониста – он не способен вытеснить антагонист из связи с рецептором.

**Физиологический (непрямой) антагонизм** – антагонизм, связанный с влиянием 2-х лекарственных веществ на различные рецепторы (мишени) в тканях, что приводит к взаимному ослаблению их эффекта. Например, физиологический антагонизм наблюдается между инсулином и адреналином.

Конкурентный антагонист	Неконкурентный антагонист
По строению на агонист	По строению отличается от агониста
Связывается с активным центром рецептора	Связывается с аллостерическим участком рецептора
Смещает кривую «доза-эффект» вправо	Смещает кривую «доза-эффект» по вертикали
Антагонист снижает чувствительность ткани к агонисту ( $EC_{50}$ ), но не влияет на максимальный эффект ( $E_{max}$ ), который может быть достигнут при высокой концентрации.	Антагонист не изменяет чувствительность ткани к агонисту ( $EC_{50}$ ), но уменьшает внутреннюю активность агониста и максимальную реакцию ткани на него ( $E_{max}$ ).
Действие антагониста может быть устранено высокой дозой агониста	Действие антагониста не может быть устранено высокой дозой агониста.
Эффект антагониста зависит от соотношения доз агониста и антагониста	Эффект антагониста зависит только от его дозы



## АНТАГОНИЗМ. СИНЕРГОАНТАГОНИЗМ.

**Конкурентным антагонистом** в отношении  $AT_1$ -рецепторов ангиотензина является **лозартан**, он нарушает взаимодействие ангиотензина II с рецепторами и способствует снижению артериального давления. Действие лозартана можно преодолеть, если ввести высокую дозу ангиотензина II.

**Неконкурентным антагонистом** в отношении этих же  $AT_1$ -рецепторов является **валсартан**. Его действие нельзя преодолеть даже при введении высоких доз ангиотензина II.

**Синергоантагонизм** - заключается в проявлении синергизма в отношении одних и антагонизма в отношении других фармакологических эффектов при комбинации ЛС.

## Повторное применение лекарственных средств

действие может изменяться как в сторону увеличения, так и в сторону уменьшения эффекта.

**кумуляция (накопление).** Различают материальную кумуляцию, т. е. накопление препарата в организме (депонирование его в жировой, мышечной, соединительной ткани). Препарат медленно выводится и стойко действует в организме. При повторных назначениях может развиваться токсическое действие, в связи с этим препараты должны дозировать с учетом кумуляции – постепенно уменьшать их дозу или увеличивать интервал между приемами. Функциональная кумуляция – накопление действия, а эффекта. При алкоголизме суммируются изменения функции печени, что приводит к развитию белой горячки, хотя спирт в организме быстро окисляется и не задерживается. Ингибиторы MAO.

## Повторное применение лекарственных средств

**Привыкание** (толерантность, устойчивость) – снижение эффективности ЛС при повторном приеме (наркотические анальгетики, гипотензивные, нитраты, снотворные, слабительные). Может быть связано с уменьшением количества рецепторов, с потерей чувствительности этих рецепторов, с повышением метаболизма ЛС в печени, с уменьшением всасывания ЛС или с увеличением его выведения, встречается природная толерантность обусловленная генетическими наследственными факторами.

Перекрестное привыкание к веществам действующим на тот же рецептор (имеющим одну химическую структуру).

**Тахифилаксия** – быстрое привыкание (эфедрин).

## Повторное применение лекарственных средств

**Лекарственная зависимость** – это состояние психики, а иногда и физического состояния человека, являющееся следствием взаимодействия живого организма (главным образом ЦНС) и ЛС и характеризующееся определенными поведенческими и другими реакциями, в число которых входит потребность длительно или периодически принимать препарат, чтобы получить определенный эффект в отношении психики или избежать психического и физического дискомфорта при отсутствии препарата в организме (ВОЗ). Развивается к препаратам, действующим на психику человека, которые применяются с целью улучшить настроение и достичь эйфории (первый этап) – **психическая зависимость**, а так же для устранения болезненных нарушений со стороны многих систем организма, которые при приеме препарата могут привести к смертельному исходу (второй этап) – **физическая зависимость**. Проявляется непреодолимым стремлением к получению препарата. Психическая зависимость появляется первой, характеризуется тем, что при приеме препарата – хорошее настроение (эйфория), без препарата - дисфория. Физическая - развивается после психической, без нее не бывает, без препарата не функционируют нормально важные органы и системы. **Синдром абстиненции** (лишения) развивается при резком прекращении приема ЛС, вызывающих лекарственную зависимость. Проявления синдрома обычно противоположны эффектам, которые вызывает препарат. Термин «Лекарственная зависимость» можно заменить термином «наркомания» (ВОЗ).

# Повторное применение лекарственных средств

**аллергия**

**абсолютная передозировка**

**относительная передозировка** – назначение без учета индивидуальных особенностей организма, которые изменяют фармакокинетику вещества (всасывание, метаболизм, белки-переносчики, депонирование, выведение).