**Фармакодинамика и фармакокинетика лекарственных средств**

Дальневосточный государственный медицинский университет,кафедра фармакологии с курсом клинической терапии, Хабаровск 1999 г.

Выполнил: Провизор-интерн кафедры фармацевтической технологии Салимулин А.Е.

**Введение.**

Для рациональной и безопасной фармакотерапии врачу и провизору необходимо знать фармакокинетику и фармакодинамику.

Знание механизма действия позволяет осмысленно выбрать необходимый препарат для лечения конкретного заболевания. Кроме того, знание механизма действия необходимо также для правильного комбинирования лекарств и предвидения возможного возникновения нежелательных эффектов.

Знание фармакокинетики лекарственного средства дает врачу возможность осуществить индивидуальный подбор лекарственной терапии данному больному, исходя из особенностей функционирования его организма. Кроме того, знание фармакокинетики препарата позволяет предвидеть появление нежелательных эффектов, а также помогает выбрать оптимальный режим дозирования при данном пути введения для того, чтобы обеспечить терапевтическую концентрацию лекарственного вещества в области рецептора.

Активным средством в руках врача, с помощью которого он может влиять на течение того или иного заболевания, является лекарственный препарат.

Лекарственное средство в руках знающего врача приносит огромную пользу людям. Незнание лекарственных средств, неумение пользоваться ими, низкие морально-этические требования к себе могут привести к непоправимым последствиям для больного человека.

Нередко перед врачом стоит сложная задача – выбрать из большого арсенала лекарственных средств не только самое эффективное, но и наименее токсичное, а также уменьшить риск появления побочного действия. Это в значительной мере обусловлено тем, что при различных условиях одно и то же вещество может оказаться лекарством или ядом. Так, стрихнин, морфин, фосфакол и другие ядовитые и сильнодействующие лекарственные вещества в сравнительно небольших, так называемых терапевтических дозах оказывают лечебный эффект. С увеличением доз этих ЛС выше допустимых они могут проявлять токсическое действие, нередко приводящее к тяжелым последствиям. Иногда обычные дозы ЛС вместо желаемого действия могут оказать отрицательное влияние на организм, что связывают с индивидуальной чувствительностью больных к этому ЛС. Отсюда вытекает необходимость знания особенностей фармакодинамики и фармакокинетики лекарственных средств в повседневной деятельности провизора.

Фармакодинамика- раздел фармакологии, изучающий совокупность эффектов лекарственных средств и механизмы их действия.

**Механизмы действия лекарственных средств.**

Подавляющее большинство лекарственных средств оказывает лечебное действие путем изменения деятельности физиологических систем клеток, которые вырабатывались у организма в процессе эволюции. Под влиянием лекарственного вещества в организме, как правило, не возникает новый тип деятельности клеток, лишь изменяется скорость протекания различных естественных процессов. Торможение или возбуждение физиологических процессов приводит к снижению или усилению соответствующих функций тканей организма.

Лекарственные средства могут действовать на специфические рецепторы, ферменты, мембраны клеток или прямо взаимодействовать с веществами клеток. Подробно механизмы действия лекарственных веществ изучаются в курсе общей или экспериментальной фармакологии. Ниже мы приводим лишь некоторые примеры основных механизмов действия лекарственных средств.

Действие на специфические рецепторы. Рецепторы - макромолекулярные структуры, избирательно чувствительные к определенным химическим соединениям. Взаимодействие химических веществ с рецептором приводит к возникновению биохимических и физиологических изменений в организме, которые выражаются в том или ином клиническом эффекте.

Препараты, прямо возбуждающие или повышающие функциональную активность рецепторов, называют агонистами, а вещества, препятствующие действию специфических агонистов, - антагонистами. Антагонизм может быть конкурентным и неконкурентным. В первом случае лекарственное вещество конкурирует с естественным регулятором (медиатором) за места связывания в специфических рецепторах. Блокада рецептора, вызванная конкурентным антагонистом, может быть устранена большими дозами вещества-агониста или естественного медиатора.

Разнообразные рецепторы разделяют по чувствительности к естественным медиаторам и их антагонистам. Например, чувствительные к ацетилхолину рецепторы называют холинэргическими, чувствительные к адреналину - адренергическими. По чувствительности к мускарину и никотину холинергические рецепторы подразделяются на мускариночувствительные (м-холинорецепторы) и никотиночувствительные (н-холинорецепторы). Н-холинорецепторы неоднородны. Установлено, что их отличие заключается в чувствительности к различным веществам. Выделяют н-холинорецепторы, находящиеся в ганглиях автономной нервной системы, и н-холинорецепторы поперечнополосатой мускулатуры. Известны различные подтипы адренергических рецепторов, обозначаемые греческими буквами α1,α2, β1,β2.

Выделяют также H1- и Н2-гистаминовые, допаминовые, серотониновые, опиоидные и другие рецепторы.

Влияние на активность ферментов.Некоторые лекарственные средства повышают или угнетают активность специфических ферментов. Например, физостигмин и неостигмин снижают активность холинэстеразы, разрушающей ацетилхолин, и дают эффекты, характерные для возбуждения парасимпатической нервной системы. Ингибиторы моноаминоксидазы (ипразид, ниаламид), препятствующие разрушению адреналина, усиливают активность симпатической нервной системы. Фенобарбитал и зиксорин, повышая активность глюкуронилтрансферазы печени, снижают уровень билирубина в крови.

Физико-химическое действие на мембраны клеток. Деятельность клеток нервной и мышечной систем зависит от потоков ионов, определяющих трансмембранный электрический потенциал. Некоторые лекарственные средства изменяют транспорт ионов.

Так действуют антиаритмические, противосудорожные препараты, средства для общего наркоза.

Прямое химическое взаимодействие.Лекарственные средства могут непосредственно взаимодействовать с небольшими молекулами или ионами внутри клеток. Например, этилендиаминтетрауксусная кислота (ЭДТА) прочно связывает ионы свинца. Принцип прямого химического взаимодействия лежит в основе применения многих антидотов при отравлениях химическими веществами. Другим примером может служить нейтрализация соляной кислоты антацидными средствами.

Связь "доза-эффект" Является важным фармакодинамическим показателем. Обычно этот показатель представляет собой не простое арифметическое отношение и может графически выражаться по-разному: линейно, изогнутой вверх либо вниз кривой, сигмоидальной линией.

Каждое лекарство обладает рядом желательных и нежелательных свойств. Чаще всего при увеличении дозы лекарства до определенного предела желаемый эффект возрастает, но при этом могут возникать нежелательные эффекты. Лекарство может иметь не одну, а несколько кривых отношения "доза-эффект" для его различных сторон действия. Отношение доз лекарства, при которых вызывается нежелательный или желаемый эффект, используют для характеристики границы безопасности или терапевтического индекса препарата. Терапевтический индекс препарата можно рассчитывать по соотношению его концентраций в плазме крови, вызывающих нежелательные (побочные) эффекты, и концентраций, оказывающих терапевтическое действие, что более точно может характеризовать соотношение эффективности и риска применения данного лекарства.

**Методы для изучения фармакодинамики**

Методы для изучения фармакодинамики должны обладать рядом важных свойств:

а)высокой чувствительностью- способностью выявлять большую часть тех отклонений от исходного состояния, на которое пытаются воздействовать, а также оценивать положительные изменения в организме.

б)высокой специфичностью- способностью относительно редко давать "ложноположительные" результаты.

в)высокой воспроизводимостью- способностью данным методом стабильно отображать характеристики состояния больных при повторных исследованиях в одинаковых условиях у одних и тех же больных при отсутствии какой-либо динамики в состоянии этих больных по другим клиническим данным.

Фармакокинетикаизучает особенности поступления препарата в организм в зависимости от пути введения, всасывания, связи с белками, плазмы крови, распределение и элиминацию лекарств и их метаболитов из организма.

Выбор пути введения лекарств Выбор пути введения лекарств зависит от способности растворяться в воде или липидах, их действующего вещества, локализации патологического процесса и степени тяжести заболевания. По классификации академика АМН СССР В.М. Карасика все пути введения лекарственных средств можно разделить на 2 вида:

а) без нарушения целостности кожных покровов - через рот (внутрь), через прямую кишку, ингаляционно, интраназально, трансдермально и т.п.;

б) с нарушением целостности кожных покровов - подкожно, внутримышечно, внутривенно, в полости плевры, брюшины, суставов, интралюмбально, в желудочки мозга и т.п.

Лекарственные препараты могут преодолевать тканевые барьеры с помощью следующих механизмов:

1. Пассивная диффузия через "водные поры" по градиенту концентрации между эндотелиальными клетками капилляров только для солюбилизированных молекул, имеющих массу не более 30 000 дальтон. Между клетками эпидермиса, эпителия слизистой оболочки желудочно-кишечного тракта и т.п. промежутки меньше, и через них могут фильтроваться молекулы с массой не более 150 дальтон (например, ионы).

2.Пассивная диффузия через мембраны клеток по градиенту концентрации для липидорастворимых веществ. Это – наиболее важный механизм, так как для большинства лекарств характерна значительно большая растворимость в липидах, чем в воде.

Липидорастворимость препарата зависит от величины заряда его молекулы. Чем больше заряд, тем хуже вещество растворяется в жирах, и наоборот. Степень ионизации ксенобиотика зависит от рН среды, в которой он находится. Если препарат является слабой кислотой, то в кислой среде он будет находиться главным образом в неионизированном виде и лучше проникать через биологические мембраны, поэтому его надо назначать внутрь после еды, когда содержимое желудка максимально кислое.

И наоборот, лекарство, являющееся слабым основанием, правильнее назначать внутрь до еды (за 1-1,5 ч) или спустя 1,5-2 ч после еды, когда кислотность содержимого желудка минимальна. Важно учитывать наличие у больных нарушений кислотности (гипер - или гипоацидные состояния), а также возрастные особенности.

Например, рН в желудке на высоте секреции соляной кислоты составляете детей месячного возраста 5,8; в возрасте 3-7'мес около 5; 8-9 мес - 4,5; к 3 годам - 1,5-2,5, как у взрослых. Содержимое кишечника имеет слабощелочную реакцию (7,3-7,6).

Кроме того, лекарства - слабые кислоты лучше запивать кислыми растворами, а слабые основания - щелочными минеральными водами или молоком, которые к тому же ускоряют опорожнение желудка и поступление его содержимого в двенадцатиперстную кишку.

В плазме крови в физиологических условиях поддерживается рН 7,3-7,4. Однако при назначении лекарственных средств необходимо знать, что рН в некоторых жидких средах и тканях человека отличаются. Например, рН женского молока 6,4-6,7; слюны - 5,4-6,7; мочи - 4,8 (утром) - 7,4 (вечером) у старших детей и взрослых; клеток скелетных мышц 6,7-6,8; на поверхности кожи - 5,5; в очагах воспаления и некроза - кислая среда. При назначении препаратов это очень важно учитывать. Так, лекарство - слабое основание, попав в женское молоко, диссоциирует, что препятствует его возврату в кровь, и происходит его кумуляция в молоке, что представляет опасность при кормлении ребенка грудью. Лекарственное средство - слабая кислота, попав в мочу, имеющую кислую реакцию (утром), будет лучше реабсорбироваться, что, с одной стороны, может способствовать его задержке в организме, а с другой - уменьшать время нахождения препарата в моче, что нежелательно, если речь идет об использовании противомикробного препарата при инфекции мочевыделительной системы.

2. Облегченная диффузия через мембраны клеток с помощью специальных носителей: белков-ферментов или транспортных белков. Так осуществляется перенос глюкозы в ткани или транспортом аминокислот через гематоэнцефалический барьер и плаценту.

3. Активный транспорт через клеточные мембраны против градиента концентрации с участием транспортных систем и с затратой энергии. У детей и людей пожилого возраста такой путь проникновения лекарств плохо развит. Работа данного активного механизма зависит от состояния сердечно-сосудистой системы, гемодинамики в конкретном органе или ткани.

4. Пиноцитоз - поглощение внеклеточного материала мембранами с образованием везикул. Этот процесс особенно важен для лекарственных средств полипептидной структуры с молекулярной массой более 1000 килодальтон.

**Характеристика наиболее часто применяемых путей введения лекарств**

Наиболее частым, удобным и, как правило, экономически выгодным путем введения лекарств в организм является их прием через рот (внутрь).

При приеме внутрь ксенобиотик, всасываясь, попадает в систему воротной (портальной) вены и в печень. Уже при первом прохождении через нее он может подвергнуться биотрансформации (подробнее - см. ниже). После этого та доля дозы лекарства от введенного внутрь его количества, которая поступает по полой вене в системный кровоток в активной форме, соответствует понятию биоусвояемость (или биодоступность) лекарства. Следует подчеркнуть, что инактивация препарата может происходить и в просвете желудочно-кишечного тракта под влиянием пищеварительных соков, которых за сутки вырабатывается 2-2,5 л; ферментов микрофлоры; некоторые лекарства могут связываться компонентами пищи. Биотрансформация ксенобиотика может происходить не только в печени, но и в других органах, в частности, в клетках слизистой оболочки желудочно-кишечного тракта. Весь же комплекс процессов, приводящих к инактивизации лекарственного вещества до его попадания в системный кровоток, называется пресистемной элиминацией.

При сублингвальном и суббукальном введении разновидности приема через рот препарат не подвергается воздействиям пищеварительных и микробных ферментов, быстро всасывается (эффект наступает в 2-3 раза быстрее, чем при приеме внутрь) и попадает в системный кровоток через верхнюю полую вену, минуя печень. Пресистемная элиминация при таком введении либо совсем отсутствует, либо очень мала.

К энтеральному пути введения лекарства также относится его назначение через прямую кишку - ректально. В прямой кишке нет пищеварительных ферментов, препарат после всасывания попадает в систему нижней полой вены и далее, минуя печень, в системный кровоток. Но существуют и отрицательные стороны этого способа введения: неудобство применения (особенно вне стационара); небольшая площадь всасывающей поверхности и порой непродолжительное время контакта лекарственного средства со слизистой оболочкой (ребенку бывает трудно удержать препарат в кишке); раздражающее действие (иногда возникает проктит).

В случае назначения пролекарства - неактивного вещества, которое должно под влиянием ферментных систем печени превратиться в активный препарат, его вводят только внутрь. В некоторых случаях возможна активация пролекарства ферментными системами крови, почек и т. п. В этих случаях возможны и другие пути введения.

Ингаляционно вводят газообразные вещества, жидкости и аэрозоли. При назначении последних очень важен размер твердых частичек. Частицы размером 60 мкм и больше оседают на поверхности глотки и заглатываются в желудок, размером 20 мкм проникают в терминальные бронхиолы, размером 6 мкм - в респираторные бронхиолы, размером 2 мкм - в предальвеолярный проход и 1 мкм - в альвеолы. Всасывание происходит в основном доза препарата, как правило, в несколько раз меньше, чем при приеме внутрь; быстрое наступления эффекта.

Имеются и некоторые недостатки инъекций:

- больше опасность передозировки (особенно при введении препаратов с малой широтой терапевтического действия);

-существует опасность возникновения тромбоза и гиперволемии (при внутривенном введении);

- в случае нарушения нормального локального кровотока или при токсикозах, обезвоживании, шоке, заболеваниях сердечно-сосудистой системы возможны кумуляция препарата или повреждение подкожной клетчатки, мышцы (при подкожном и внутримышечном введении); наконец, при инъекциях возможно инфицирование.

Следует помнить, что внутривенное введение гипертонических растворов может повредить эндотелий сосудов и нарушить функцию гистогематических барьеров.

В некоторых случаях (маленькие дети, низкое артериальное давление и т. п.) внутривенное введение затруднено. Для облегчения венепункции место инъекции за 10-15 мин до процедуры обрабатывают нитроглицериновой мазью - 0,4% (0,1 г/5 кг массы тела), а выше места венепункции устанавливают источник бестеплового света (трансиллюминация) для лучшей видимости вен.

Не рекомендуется вводить лекарственные средства в вены головы, так как при этом может произойти нарушение мозгового кровотока.

Что касается введения препаратов новорожденным в вену пуповины, следует помнить, что Аранциев (венозный) проток, через который ксенобиотик попадает в нижнюю полую вену и далее в системный кровоток, минуя печень, функционирует после рождения всего 10-15 мин (в очень редких случаях дольше – до 48 ч). При введении в более поздние сроки лекарство целиком попадает в печень и подвергается пресистемной элиминации.

Кроме осложнений, возможных при внутривенном введении, в этом случае существует опасность возникновения некроза печени.

Внутривенное введение должно быть болюсным медленным или лучше инфузионным (капельным). При введении высокоактивных препаратов и/или низких доз лекарств необходимы очень точный расчет дозы и учет величины "мертвого" объема шприца, в связи с чем лучше пользоваться разведенными растворами, кроме того, это уменьшает опасность локального повреждения эндотелия сосудов.

Таким образом, правильно выбранный путь введения обеспечивает создание оптимальной концентрации лекарства в организме и скорости наступления эффекта.

Связывание с белками плазмы крови ираспределение лекарственных средств Лекарственный препарат, попав в кровь, находится в ней в двух фракциях: свободной и связанной. Лекарства связываются, главным образом, с альбуминами, в меньшей степени - с кислыми al-гликопротеидами, липопротеинами, гамма-глобулинами и форменными элементами крови (эритроцитами). Под концентрацией лекарства в плазме крови понимают сумму свободной и связанной с белками его фракций. Особенно важно обращать внимание на связывание с белками плазмы крови, если оно превышает 70-80%, так как в некоторых случаях данный показатель может меняться. Например, связывание с белками может уменьшаться:

- при заболеваниях печени, почек, сепсисе, ожогах, белковом голодании (уменьшается синтез или увеличивается потеря белка);

- при повышении в крови уровня билирубина, остаточного азота, жирных кислот или одновременном введении нескольких препаратов (одно лекарство вытесняет другое из связи с белком);

- у недоношенных новорожденных, новорожденных и пожилых людей (онтогенетически обусловленный низкий уровень белка).

Уменьшение связанной фракции лекарства на 10-20% приводит к увеличению свободной фракции на 50-100%, что имеет особое значение при использовании препаратов с малой широтой терапевтического диапазона. Имеет значение не только процент связывания, но и степень сродства (аффинитета) ксенобиотика к белку.

Связывание с белками плазмы крови, несомненно, оказывает влияние на распределение лекарственных средств в организме. В ткани и клетки поступает только свободная фракция, именно она и оказывает фармакодинамическое действие. Однако на распределение влияют и другие факторы: степень сродства к рецептору, соотношение ионизированной и неионизированной фракции вещества, наличие лигандинов (эндогенных веществ, связывающих лекарства в клетках), относительная масса мышечной ткани, жира, внеклеточной жидкости, скорость суточной обмениваемости внеклеточной жидкости, общее содержание воды в организме и т.п.

Распределение лекарственного средства с учетом всех факторов, влияющих на этот процесс, характеризуется фармакокинетическим показателем - объемом распределения

Это - условный объем жидкости, необходимый для равно мерного распределения в нем лекарственного средства, обнаруживаемого в терапевтической концентрации в плазме крови. В большинстве руководств и справочников при характеристике лекарства приводятся величины удельного объема распределения (л/кг).

Если объем распределения меньше 0,5 л/кг, лекарственный препарат находится преимущественно в плазме крови и во внеклеточной жидкости, если больше - лекарство распределено во всей водной фазе и в маловаскуляризованных тканях.

Если объем распределения более 1 л/кг, вещество преимущественно содержится в липидах, мышцах и других тканях. В этом случае применение гемосорбции при отравлении бесполезно.

Особому правилу подчиняется проникновение лекарств в мозг, через гематоэнцефалический барьер. Гематоэнцефалический барьер - динамически функционирующая мембрана между кровью и мозгом, регулируемая самим мозгом. Через данный барьер существуют следующие виды транспорта:

- для глюкозы, аминокислот обнаружены специальные носители, синтезирующиеся эндотелием;

- для инсулина, трансферрина - специальные рецепторы, которые их захватывают, а затем интернализуются и освобождают эти вещества в интерстициальное пространство мозга;

- при соприкосновении белков плазмы крови с поверхностью эндотелиальных клеток сосудов мозга происходит конформационное изменение белка и отщепление связанного с ним вещества.

Между клетками эндотелия капилляров гипофизарной и эпифизарной областей, срединного возвышения, хориоидального сплетения и acea postrema существуют "водные поры", которые могут пропускать молекулы, имеющие массу до 30 000 дальтон.

О функции гематоэнцефалического барьера можно судить по наличию в крови специальных кислых белков. При некоторых заболеваниях мозга (менингит, травма и т.п.) проницаемость гематоэнцефалического барьера повышена.

Элиминация лекарственных средств Элиминация - удаление лекарственного вещества из организма путем как биотрансформации, так и экскреции. Различают пресистемную и системную элиминацию.

Системная элиминация - удаление ксенобиотика после его попадания в системный кровоток.

Биотрансформация лекарств может происходить в печени, стенке кишечника, почках и других органах. Различают два этапа биотрансформации, каждый из которых может иметь и самостоятельное значение.

I этап - несинтетический (преобладает катаболическое направление реакций), идет перестройка молекул субстрата. Из лекарственных веществ путем окисления или, реже, восстановления образуются более полярные (а, значит, более гидрофильные)и менее активные метаболиты. Происходит это под влиянием монооксигеназной системы, основными компонентами которой являются цитохромы Р-450 и Р-В5, а также НАДФ (никотинамидадениндинуклеотид фосфорилированный). Однако под влиянием этой системы из ряда ксенобиотиков могут образовываться высоко реакционно-способные вещества, в том числе эпоксиды и азотсодержащие оксиды, которые при слабости обезвреживающих их систем (эпоксидгидраз, глутатионпероксидаз) способны взаимодействовать со структурными и ферментными белками и повреждать их. Они становятся чужеродными для организма и на них начинается выработка антител (аутоагрессия). Эпоксидыазотсодержащие оксиды и другие реакционно-способные метаболиты могут связываться и повреждать мембраны клеток, нарушат синтез нуклеиновых кислот, а, значит, вызывать канцерогенез, мутагенез, тератогенез.

2 этап - синтетический (анаболическая направленность реакций), образование конъюгатов с остатками различных кислот или других соединений. Образовавшиеся парные соединения фармакологически неактивны и высокополярны. Сульфатирование осуществляется в полной мере уже к рождению ребенка; метилирование - к концу 1-го месяца жизни; глюкуронидация - к концу 2-го; соединение с цистеином и глутатионом - в 3 мес, с глицином - в 6 мес. Недостаточное функционирование одного пути образования парных соединений в некоторых случаях может компенсироваться другим. Из-за незрелости ферментных систем печени в плазме крови новорожденных и грудных детей дольше остаются не подвергшиеся биотрансформации исходные жирорастворимые вещества, способные проникать в ткани и вызывать фармакологические эффекты. Вместе с тем, в печени детей этого возраста могут образовываться иные (иногда активные) метаболиты, необнаруживаемые у взрослых (например, теофиллин превращается в кофеин).

Лекарственные препараты могут влиять на скорость биотрансформации в печени, угнетая ее (индометацин, циметидин, аминазин, левомицетин, эритромицин, тетрациклин, новобиоцин, ПАСК и др.) или ускоряя (фенобарбитал, зиксорин, дифенилгидантоин (дифенин), бутадион, амидопирин, рифампицин, теофиллин, ноксирон, хлордиазепоксид и др.). Длительно назначая и/или комбинируя лекарственные препараты, необходимо учитывать такую возможность.

На биотрансформацию лекарств влияет печеночный кровоток. Если препараты (ацетилсалициловая кислота, имизин, изадрин, лидокаин, пропранолол (анаприлин), морфин, верапамил) способны быстро инактивироваться, то при остром гепатите, когда скорость кровотока не снижена (и даже может возрастать), их биотрансформация не меняется.

Она уменьшается при цирротическом процессе, с обеднением кровотока. Когда препараты (карбамазепин, дифенилгидантоин (дифенин), варфарин, дигитоксин, аминазин, хинвдин) медленно трансформируются в печени, более важна функция печеночных клеток, уровень активности ферментов которых снижался при гепатите.

Экскреция - удаление ксенобиотика из организма может быть осуществлено печенью, почками, кишечником, легкими, железа ми внешней секреции. Главное значение имеют печень и почки.

Печень экскретирует с желчью как неизмененные соединения, так и образовавшиеся в ней метаболиты. При этом большинство веществ обратно не всасываются и выводятся кишечником.

Однако глюкурониды и некоторые другие парные соединения, выделяющиеся с желчью, могут гидролизоваться кишечными или бактериальными ферментами; при этом образуются липидорастворимые вещества, которые вновь реабсорбируются и попадают в кровь, поддерживая в ней и тканях свою концентрацию, а затем вновь экскретируются с желчью. Так осуществляется энтерогепатическая циркуляция.

При печеночной недостаточности корректировка режима до зирования препаратов крайне сложна, поэтому на практике она производится эмпирически, основываясь на клинических эффектах. При невозможности модификации дозировки от препарата надо отказываться и искать ему замену.

Выведение лекарств почками складывается из их фильтрации, секреции и реабсорбции.

Фильтрация лекарств в клубочках осуществляется пассивно. Молекулярная масса веществ не должна быть больше 5-10 тыс, они не должны быть связаны с белками плазмы крови. Секреция - процесс активный (с затратой энергии при участии специаль ных транспортных систем), не зависящий от связывания препара тов с белками плазмы крови. Реабсорбция глюкозы, аминокислот, катионов и анионов происходит активно, а жирорастворимых веществ - пассивно. У детей младшего возраста (до 3 лет) эти процессы осуществляются медленнее, чем в более старшем возрасте. Способность почек к выведению лекарств путем фильтрации проверяется по экскреции эндогенного креатинина, так как оба процесса происходят параллельно с одинаковой скоростью.

Фильтрация - основной механизм экскреции почками лекарств, не связанных с белками плазмы крови. В связи с этим в фармакокинетике элиминирующую функцию почек оценивают по скорости именно этого процесса.

При почечной недостаточности корректировку режима дозирования осуществляют с помощью расчета клиренса эндогенного креатинина (С/ кр). Клиренс - это гипотетический объем плазмы крови, который полностью очищается от лекарственного средства за единицу времени. В норме клиренс эндогенного креатинина составляет 80-120 мл/мин.

Кроме того, для определения клиренса эндогенного креатини на существуют специальные номограммы. Они составлены с учетом уровня креатинина в сыворотке крови, массы тела и роста больного.

Определив клиренс, врач пользуется соответствующими рекомендациями по дозированию и/или кратности назначения соответствующего препарата.

Конечно, для контроля за коррекцией доз и режимом введения наиболее информативно определение уровня лекарств в плазме крови при известных терапевтических и токсических концентрациях вещества, но сделать это бывает не всегда возможно.

Количественно элиминацию ксенобиотика можно оценить и с помощью коэффициента элиминации. Он отражает ту часть (в процентах) лекарственного вещества, на которую происходит уменьшение его концентрации в организме в единицу времени (чаще за сутки).

Связь между объемом распределения и клиренсом вещества выражается периодом полуэлиминации (t 1/2). Период полуэлиминации вещества - это время, за которое концентрация его в плазме крови снижается наполовину. Как показатель распределения или элиминации лекарств t 1/2 играет второстепенную роль. Точное представление о величине t 1/2 не всегда подсказывает тактику введения препарата больному, так как уменьшение наполовину концентрации лекарства в плазме крови может сопровождаться как сохранением еще терапевтически действующей новой концентрации, так и возникновением уровня препарата, значительно меньшего, чем терапевтический уровень.

Известно, что при введении постоянной поддерживающей дозы препарата при одинаковом интервале дозирования в среднем через 4-5 t 1/2 в плазме крови создается его равновесная концентрация. Поэтому после начала лечения в ответ на продолжающиеся жалобы больного надо начинать реагировать через 4-5 t 1/2, т.е. надо увеличивать дозу или менять препарат. Именно через этот период можно оценивать результат терапии после отмены препарата. Наконец, исчезновение большинства нежелательных эффектов (кроме аллергических) происходит тоже в это время.

Знание и строгий учет всех вышеперечисленных фармакокинетических параметров лекарств обеспечивает сохранение их концентрации в плазме крови в пределах терапевтического диапазона.

Это имеет особо важное значение для препаратов с малой широтой терапевтического действия.

Факторы, количественно и качественно изменяющие эффект лекарств

1. Физиологические факторы:

а) возраст - дети часто более чувствительны к вызываемым лекарствами изменениям в водном и электролитном обмене, кислотно-щелочном балансе; пожилые больные могут необычно реагировать из-за нарушений распределения, инактивации и выведения лекарства вследствие возрастных анатомических и физиологических изменений в организме, а также из-за сопутствующих заболеваний;

б) пол - женщины, особенно во время беременности, могут быть более чувствительными к лекарствам;

в) хронестезия и хронергия; хропестезия - циклические изменения в чувствительности биологических систем организма к лекарствам (циркадные изменения - в течение суток; циркатригентантные - в течение месяца; цирканнуальные - в течение года); хропергия - ритмические изменения в биосистемных эффектах, в частности в эффективности лекарств; учет хронергии позволяет определять время достижения оптимального эффекта при минимальном риске побочных эффектов, например гормональных препаратов.

2. Особенности индивидуальной фармакокинетики лекарств.

3. Время приёма лекарств в зависимости от приёма и характера пищи, влияния факторов внешней среды.

4. Генетические факторы, влияющие на биоусвояемость и эффективность лекарств.

5. Лекарственное взаимодействие при приёме нескольких лекарств.

6. Сопутствующие патологические изменения в органах (печень, почки, желудочно-кишечный тракт).

7. Чувствительность больного к лекарству.

8. Приверженность больного назначаемому врачом лечению.

Таким образом, незнание фармакокинетики и фармакодинамики лекарственных средств может повлечь за собой серьезные отклонения и отягощающие состояние больного человека.

**Список литературы**

1. Лепахин В.К. Клиническая фармакология и фармакотерапия М. 1997. С. 24-42.

2. В.И. Метелица Справочник по клинической фармакологии сердечно сосудистых лекарственных средств. М.: Издательство Медицина. 1996 с. 16-33.

3. И.Б. Михайлов Клиническая фармакология и терапия 1998, С.-Пб.: с 6-30.

4. Гаевый М.Д. Фармакотерапия с основами клинической фармакологии. Волгоград. 1996. С. 6-22.