

# Фармакодинамика

## Лекция 4

# План

- Понятие фармакодинамика
- Механизмы действия
- Виды действия
- Виды лекарственной терапии
- Факторы, влияющие на действие лекарств
- Реакции организма при повторном введении лекарств
- Комбинированное действие лекарств

# Фармакодинамика изучает

- механизм, локализацию и вид действия лекарств,
- фармакологические эффекты, (главное и побочное)
- факторы, влияющие на действие лекарств

# Механизмы действия

- ▣ Лекарственные вещества усиливают или ослабляют специфическую деятельность клетки
- ▣ *Основные «мишени» для действия лекарственных веществ:*

Медиаторы: норадреналин, гистамин

Ферменты:  
фибринолитики,  
анальгетики (ЦОГ)

Специфические рецепторы:  
холинорецепторы,  
адренорецепторы

Транспортные системы: диуретики

Ионные каналы: Блокатор Са каналов

Гены.

гормоны

**Взаимодействие препарата с рецепторами** (стимуляторы и антагонисты) и проявляется первичная фармакологическая реакция

- **Рецептор** - активный центр клеточных мембран («информационное поле» клетки)

*Специфические рецепторы*, существуют в организме для эндогенных лигандов (медиаторов, гормонов и т. п.), с которыми могут взаимодействовать и лекарственные вещества.

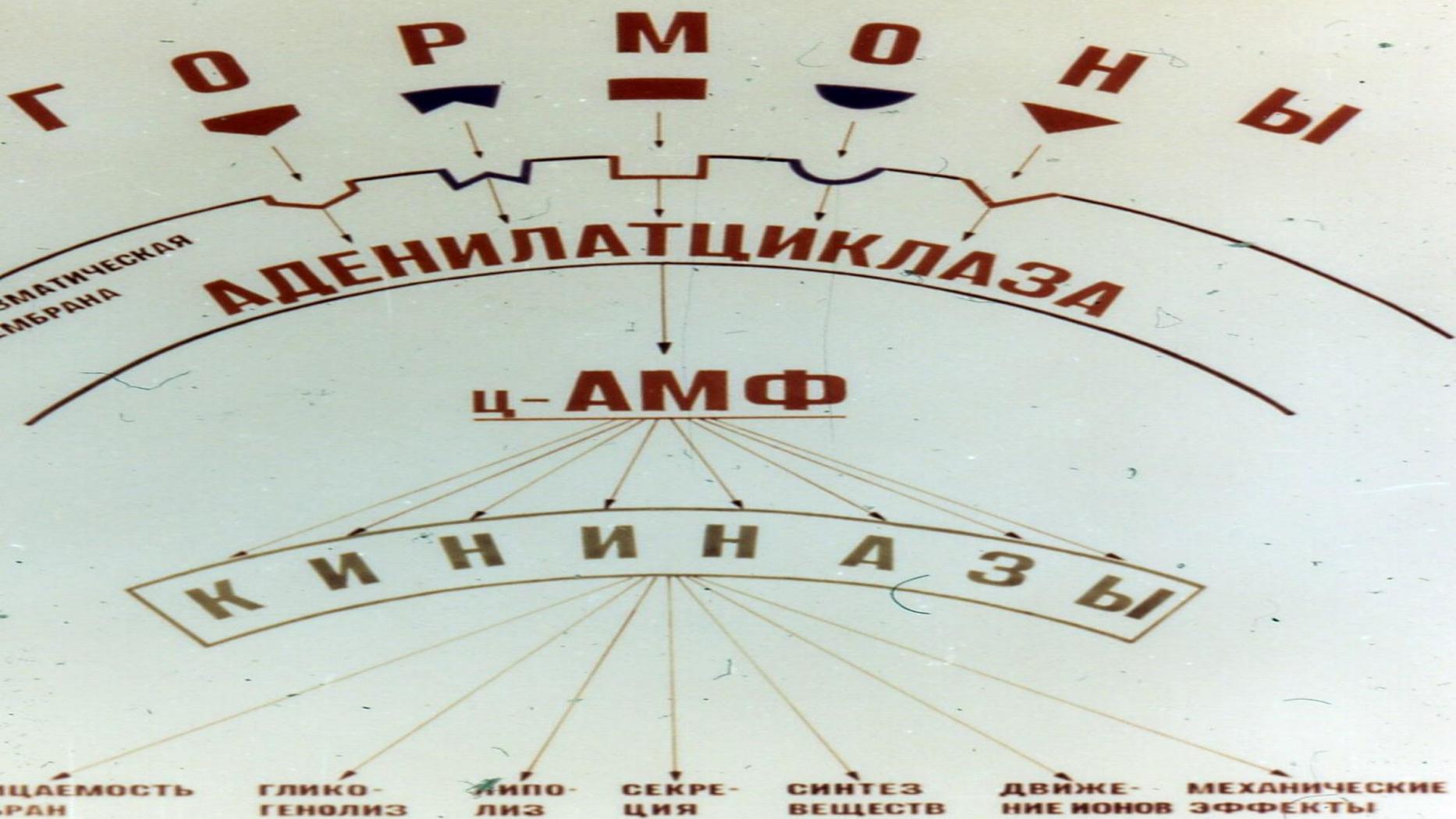
- **Медиаторы** - химические соединения, которые регулируют все функции клеток, являются биоактивными веществами.
- Естественные регуляторы: **адреналин, ацетилхолин, гистамин и др.** Медиатор реагирует со своим рецептором

✓ *Аффинитет (сродство) вещества к рецепторам, приводящее к образованию комплекса лекарство-рецептор, характеризуется константой диссоциации. Действие может быть обратимым, необратимым, избирательным.*

- *Чем больше специфично действие лекарства к определенному рецептору, тем его действие эффективнее и избирательнее*
- *Внутренняя активность - это способность вещества при связывании со специфическими рецепторами (аффинитет) и стимулировать их и вызывать эффект. Вещества, обладающие такой активностью называют **Агонисты**.*
- *Вещества, которые обладают аффинитетом к специфическим рецепторам, не имеют внутренней активности и препятствуют действию на рецепторы эндогенных лигандов и агонистов, называются **Антагонистами***

- **Взаимодействие лекарственных препаратов с ферментами** (прозерин – **ингибитор** (угнетает)) холинэстеразы, **диакарб** – ингибитор карбоангидразы)
- Стимуляторы ферментов- **индукторы**
- **Гены**- с помощью избирательно действующих лекарств возможно влияние на функцию отдельных генов
- **Гормоны**- лекарства влияют на продукцию гормонов (ингибиторы биосинтеза гормонов **тамоксифен**-антиэстроген), либо заместительная терапия при недостаточной продукции
- **Влияние на проведение нервных импульсов** (**общие анестетики**)
- **Химическая реакция с веществами**, образующимися при физиологических процессах (**антациды**)
- **Химическое или физическое взаимодействие вне клеток** ( присыпки, слизи, натрия цитрат)

# СХЕМА ВЗАИМОДЕЙСТВИЯ ГОРМОНОВ С РЕЦЕПТОРАМИ КЛЕТОЧНЫХ МЕМБРАН



# Виды действия

По особенностям  
фармакотерапевт  
ического эффекта

- ✓ Главное
- ✓ Побочное

По  
особенностям  
побочного  
действия

- ✓ Аллергическое
- ✓ неаллергическое

По особенности  
взаимодействия с  
рецепторами

- ✓ Избирательно-  
селективное
- ✓ Обратимое
- ✓ необратимое

По локализации  
действия

- ✓ Местное
- ✓ Резорбтивное

По механизму  
действия

- ✓ прямое
- ✓ Рефлекторное
- ✓ косвенное

# Виды действия лекарства на организм

главное

Основное фармакологическое действие  
первичная фармакологическая реакция

косвенное

Вторичная фармакологическая реакция, возникающая как следствие главного, разновидность-рефлекторное действие

побочное

Сопутствующие фармакологические эффекты, проявляющиеся одновременно с главным, нежелательны, связано со неспецифичностью действия лекарства

Органотоксические, ототоксическое  
Диспепсия  
Токсическое действие на плод (эмбрионотоксическое, тератогенное)  
Канцерогенность  
Мутагенность

Аллергия  
Немедленного и замедленного типа

# Виды действия

- Основное – желательное действие и побочное-нежелательное действие лекарственных веществ при их применении в терапевтических дозах.
- Для побочных эффектов лекарственного вещества неаллергической природы характерно
  1. Возникают при применении вещества в терапевтических дозах.
  2. Относятся к спектру фармакологического действия лекарственного вещества
  3. Выраженность эффектов возрастает с увеличением дозы.
- **Токсическое действие** - нежелательное действие лекарственного вещества, возникающее при его применении в дозах, превышающих терапевтические (относительная и абсолютная передозировка)

- Местное (*анестезин*) и резорбтивное (*анальгин*)(действие проявляется после всасывания лекарства в кровь)
- Главное и сопутствующее или
- Прямое (первичная фармакологическая реакция) (*сердечные гликозиды*) и косвенное (рефлекторное)(*нашатырный спирт*)
- Избирательное (селективное) *гастроцепин* и общее:*атропин*
- Обратимое и необратимое (*антибиотики*)

## Классификация неблагоприятных побочных реакций

НПР, зависящие от дозы  
(тип А)

Избыточный терапевтический эффект

Побочные действия:

- фармакологические
- токсические

Вторичные эффекты

НПР, независимые от дозы  
(тип В)

Иммуноаллергические  
Неизвестного механизма

НПР вследствие длительной  
терапии (тип С)

Толерантность

Зависимость

Синдром отмены

Кумулятивные эффекты

Эффекты подавления выработки  
гормонов

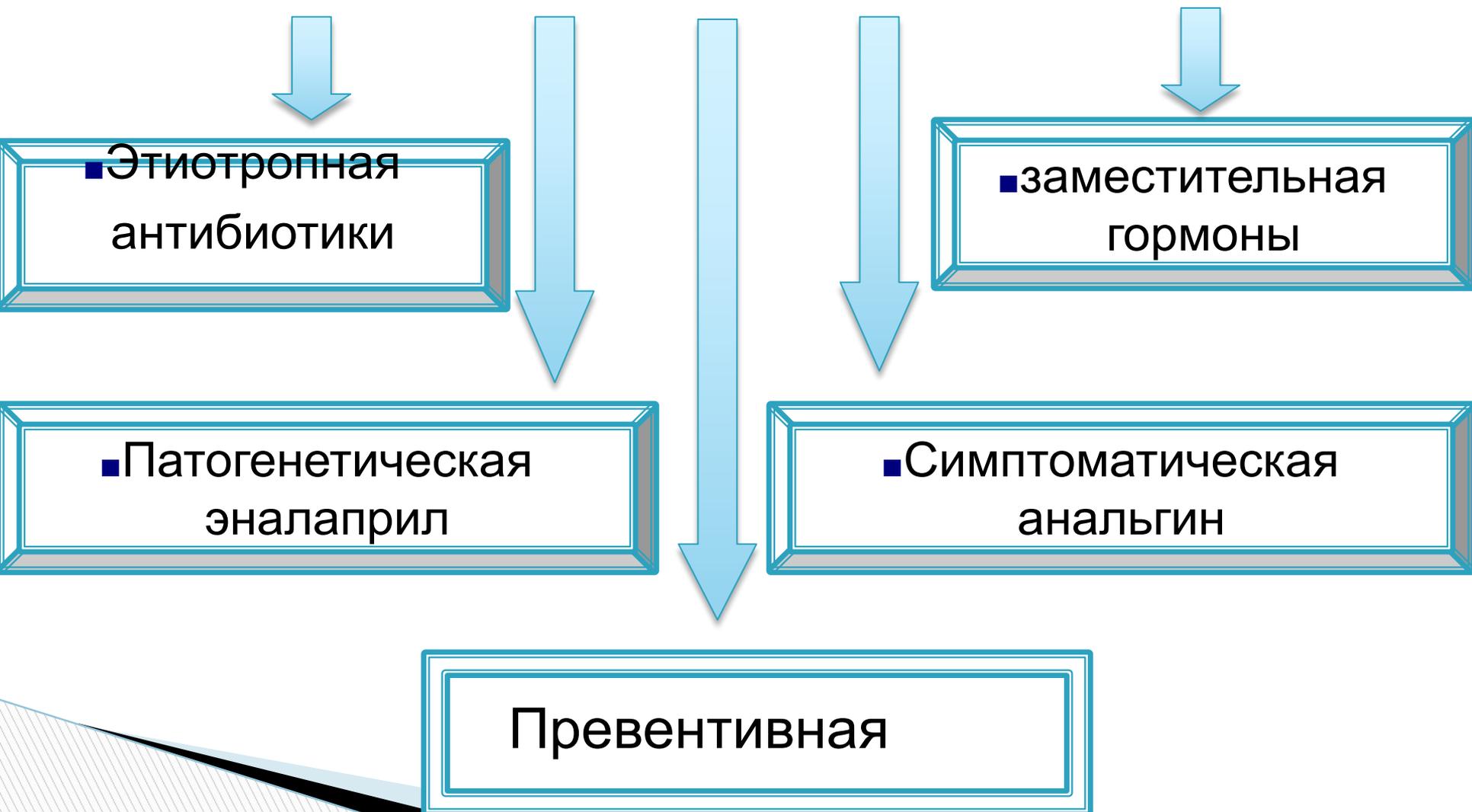
Отсроченные эффекты  
(тип D)

Мутагенность

Канцерогенность

Тератогенность

# Виды лекарственной терапии



# Основные факторы влияющие на действие лекарств

Особенности лекарственных средств

Химическая структура

Физико-химические свойства

Лекарственная форма

Особенности организма

Генетический полиморфизм

Функциональное состояние

экология

биоритм

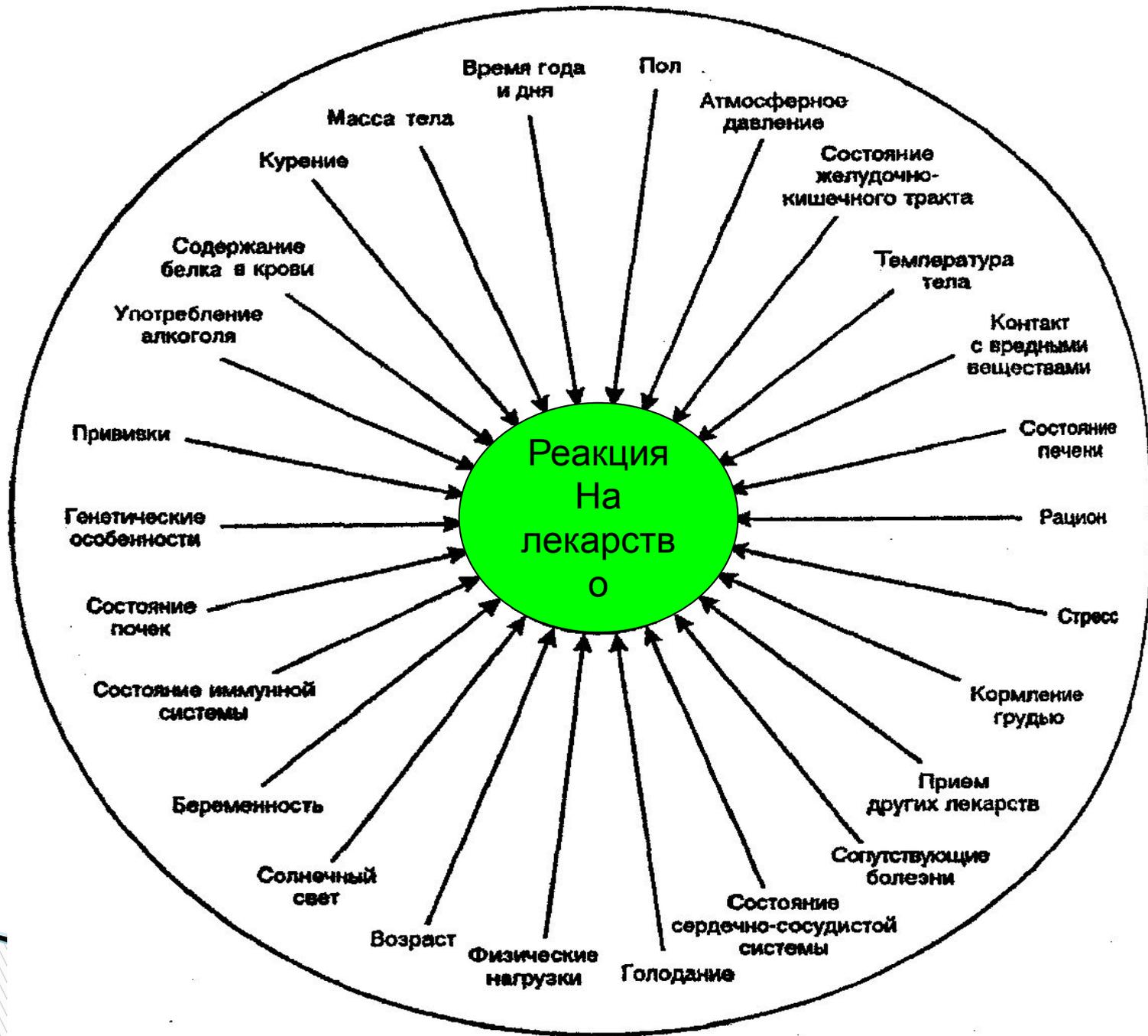
Показатели физического статуса:  
возраст, пол, масса

Особенности схемы приема и путей введения лекарств в организм

Одновременный прием

Повторное применение

доза  
(терапевтическая: разовая, суточная; летальная, ударная, поддерживающая, дробная, курсовая )



## Влияние химической структуры Лекарственного вещества

Вещества сходным химическим строением могут оказывать однотипное ( морфин, промедол) и противоположное действие ( мужские и женские гормоны)  
Вещества различного строения могут оказывать одинаковое действие ( аспирин, анальгин)  
Вещества близкого строения могут оказывать различное (морфин, кодеин) или противоположное действие (адреналин, изадрин)

Это влияет на показания к применению, противопоказания, схему приема

## Влияние вспомогательных веществ

- ❖ Усиливают
- ❖ Ослабляют
- ❖ блокируют

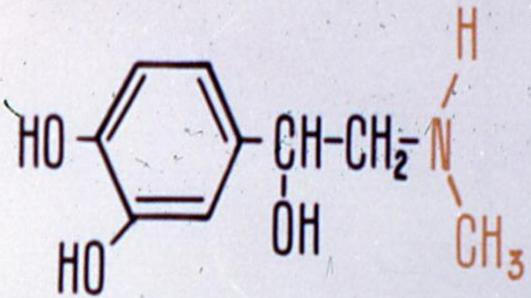
## Физико-химические свойства

Гидрофильность  
Липофильность  
Летучесть  
Дисперсность  
Электролитическая диссоциация

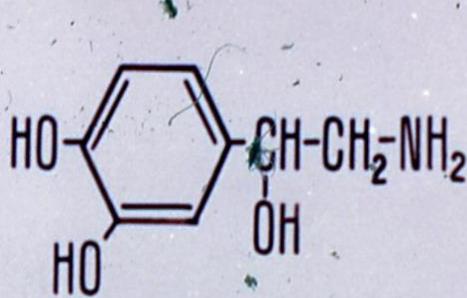
Влияют на всасывание, депонирование, биодоступность, токсичность



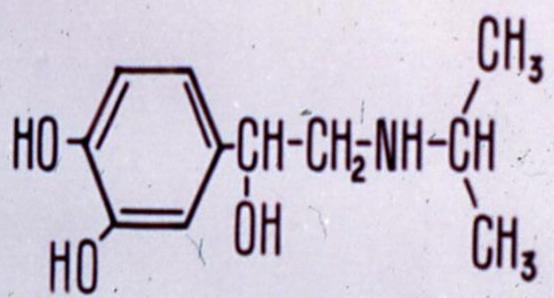
# ЗАВИСИМОСТЬ ДЕЙСТВИЯ ЛЕКАРСТВЕННЫХ ВЕЩЕСТВ ОТ ИХ ХИМИЧЕСКОЙ СТРУКТУРЫ



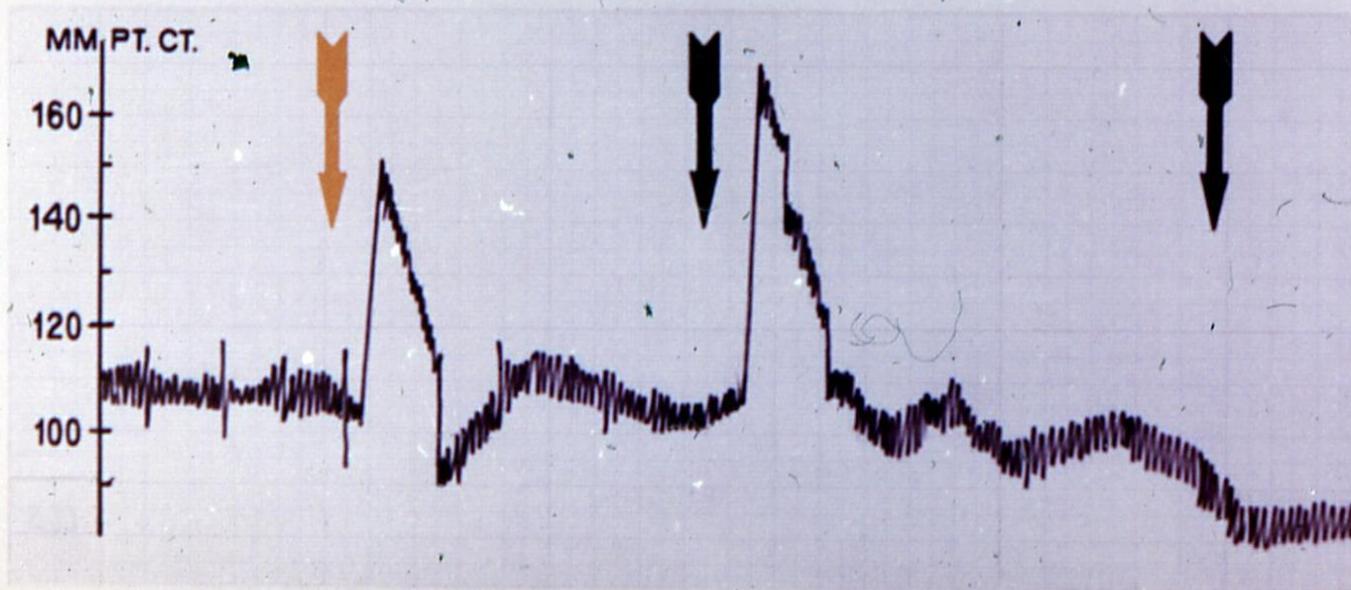
АДРЕНАЛИН 0,02 мг/кг



НОРАДРЕНАЛИН  
0,02 мг/кг



ИЗАДРИН 0,01 мг/кг



## Лекарственная форма влияет на

биодоступность

Мази и пластыри до 75%  
Аэрозоли до 100%

Побочное действие

Аспирин – вызывает эрозию и язву желудка  
Аспирин АСС- в кислотоустойчивой оболочке, не раздражает слизистую желудка

Продолжительность действия

Ретарды, дурулы 12-24 ч  
Спансулы 10 ч  
Прессованные таблетки 5 ч  
Таблетки импланты 12 мес

Скорость наступления действия

Таблетки 15 мин  
Инъекции с момента введения

# Особенности организма

## Индивидуальная чувствительность

- ▣ **Аллергия** - необычная реакция на лекарственные вещества, появляющаяся после повторного введения, в результате сенсibilизации (повышенной чувствительности), в основе лежат иммунологические реакции антиген – антитело, дозозависима.
- ▣ **Идиосинкразия** - необычные реакции на лекарственные вещества, связанные, как правило, с генетически обусловленными энзимопатиями и возникающие при первом введении веществ
- ▣ Сопутствующие заболевания

# хронофармакология

Изучает часы и сезоны наиболее эффективного воздействия лекарства при различных патологиях

Использование закономерностей биоритмов при выборе лекарства и схем лечения позволяет

Повысить активность препарата

Определить дозу и часы приема

Предупредить осложнения и рецидивы заболеваний

Предупредить формирование патологии

Предупредить сезонные заболевания

утром

14 ч

19ч

24ч

Организм более чувствителен

К инсулину

Йоду и брому

Хвойные ванны

к строфантину  
гистамину  
пенициллину

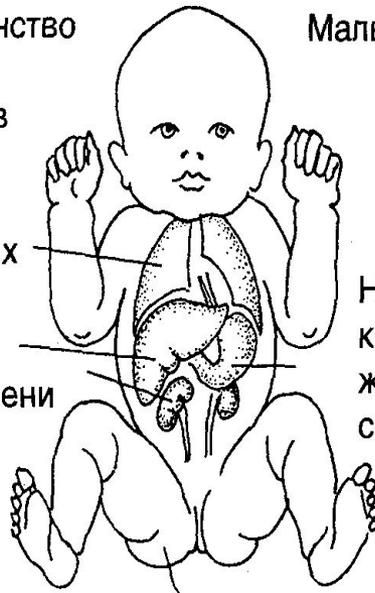
# Влияние возраста на действие лекарств

Возрастные группы



# Фармакодинамика у новорожденных

Несовершенство защитных механизмов слизистой оболочки дыхательных путей  
Незрелость почек и печени



Малые размеры!

Низкая кислотность желудочного содержимого

Тонкость и проницаемость кожи



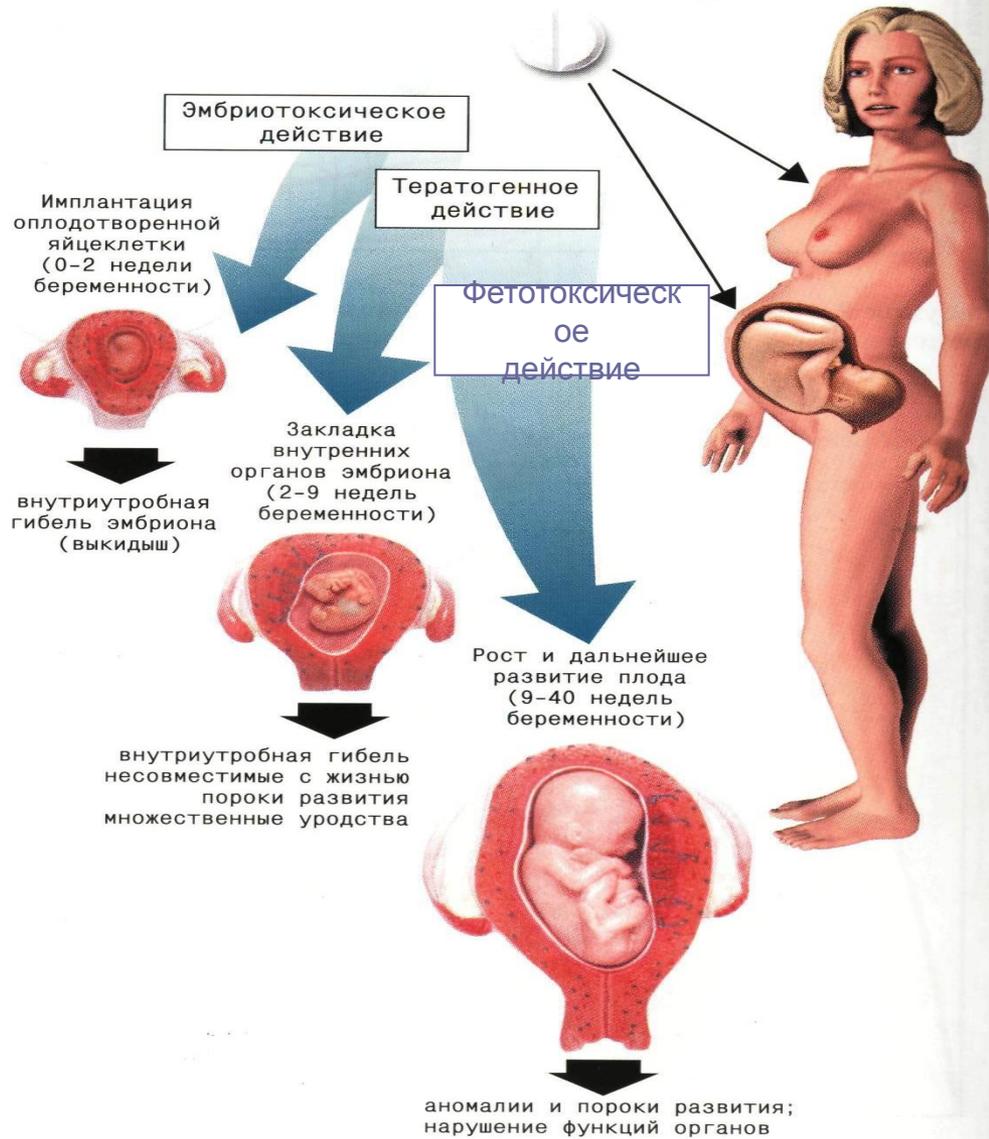
Причины, по которым новорожденные особенно чувствительны к лекарствам.

Доза ребенка =  $\frac{\text{взрослая доза}}{24 \times \text{возраст}}$

# Фармакодинамика лекарств у ПОЖИЛЫХ



# ЛЕКАРСТВЕННОЕ СРЕДСТВО



- **Эмбриотоксическое действие** - неблагоприятное действие на эмбрион, не сопровождающееся развитием врожденных уродств, проявляется в нарушении развития эмбриона, процессов имплантации, беременность может закончиться самопроизвольным абортом.  
- ( 0-2 недели)
- **Тератогенное действие** - действие лекарственных веществ во время беременности, которое приводит к возникновению врожденных уродств - (1 триместр 2-9 недель)
- **Фетотоксическое** - неблагоприятное действие на плод, с нарушением функций органов и систем, обмена веществ плода, не сопровождающееся развитием врожденных уродств,- (2-3 триместр 9-40 недель)
- **Мутагенное действие** - стойкое повреждение зародышевой клетки и её генетического аппарата в период эмбриогенеза

# Виды доз

терапевтические

Минимальная

курсовая

средняя

Ударная x2

максимальная

разовая

суточная

Отдельно для приема  
внутри и внутривенно

Высшие  
терапевтические  
(для ядовитых и  
сильнодействующих  
лекарств)

разовая

суточная

*ВРА*

*ВСА*

токсическая

летальная

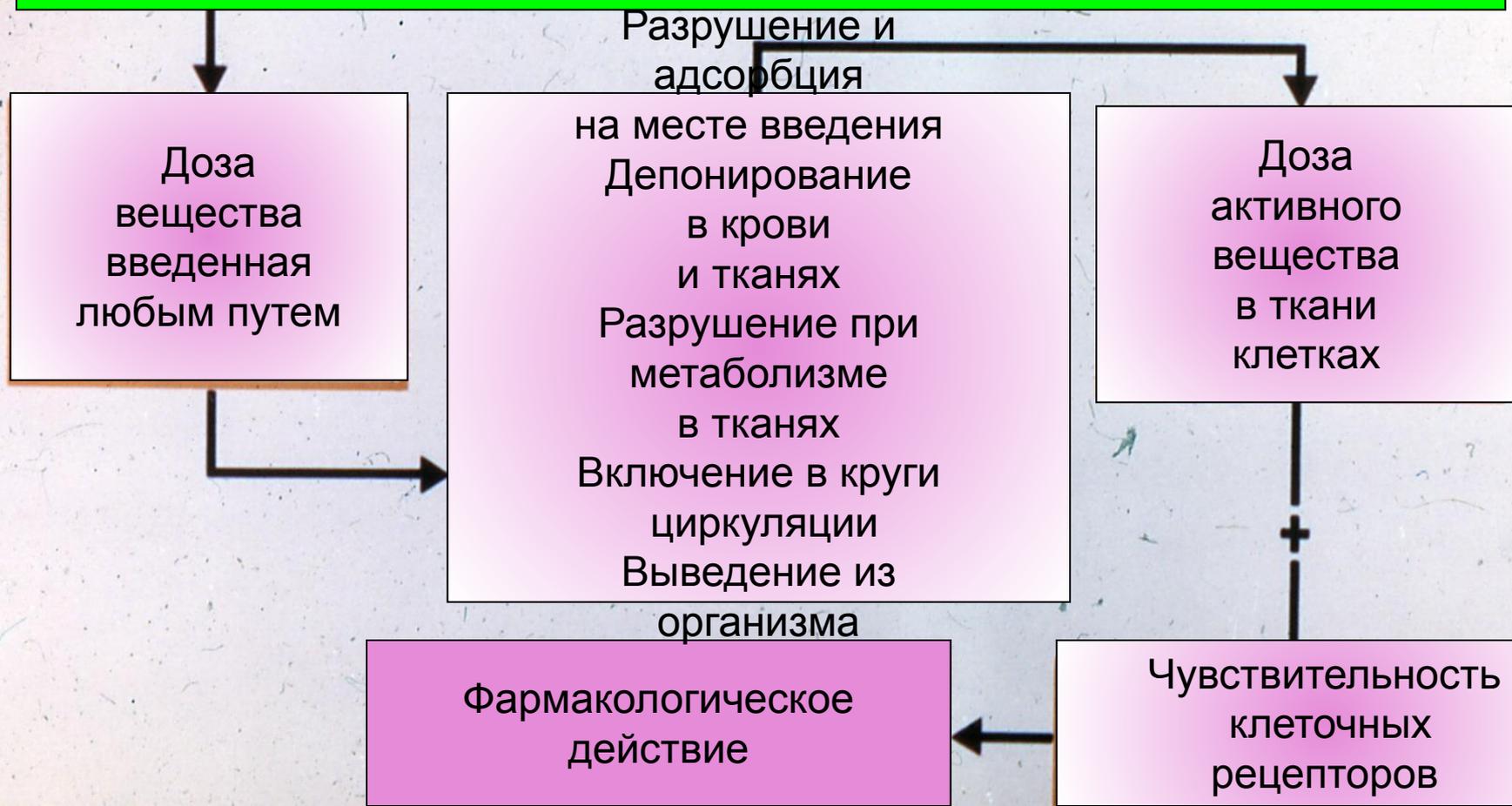


# Принципы дозирования

## лекарств

- **Минимальная действующая доза** – наименьшее количество препарата (весовых, объемных единицах или единицах действия) на которое больной отвечает нужной реакцией минимальной степени.
- **Средняя терапевтическая доза** – достигается оптимальный лечебный эффект без токсических проявлений
- **Высшие разовые и суточные дозы** превышать не допускается и могут привести к токсическим реакциям (определены Фармакопеей)
- Дозирование зависит: от особенности клинического течения заболевания, особенности препарата (кумуляция, взаимодействие с другими препаратами), функциональное состояние организма, пути введения.

# Причины, объясняющие отсутствие прямой зависимости между введенной дозой лекарственного вещества и действующей дозой в тканях



- **Терапевтическая широта** (широта терапевтического действия) лекарственного вещества определяется диапазоном между минимальной эффективной и минимальной токсической дозами (чем выше широта, тем лекарство безопаснее)

Терапевтический индекс лекарственного вещества - отношение максимальной безопасной и минимальной эффективной доз.

- **активность лекарственного вещества** - минимальная доза при которой достигается лечебный эффект. Мерой являются:

1. Доза, в которой вещество вызывает полумаксимальный эффект (ЭД50).
2. Минимальная эффективная доза вещества.
3. Средняя терапевтическая доза вещества

- **ЭД 50** - это доза, при которой вещество вызывает эффект, равный половине максимального эффекта и является мерой активности вещества.

- **Об эффективности** лекарственного вещества можно судить по величине максимального эффекта.

*Handwritten notes:*  
Dose  
min dose  
mid  
tox

# Особенности действия лекарств при различных схемах приема

- Повторный (длительный) прием
- Одновременный прием нескольких лекарственных средств

Проявление токсического действия

Снижении эффекта

Фармакотерапевтическое действие может проявляться

Стабильном эффекте

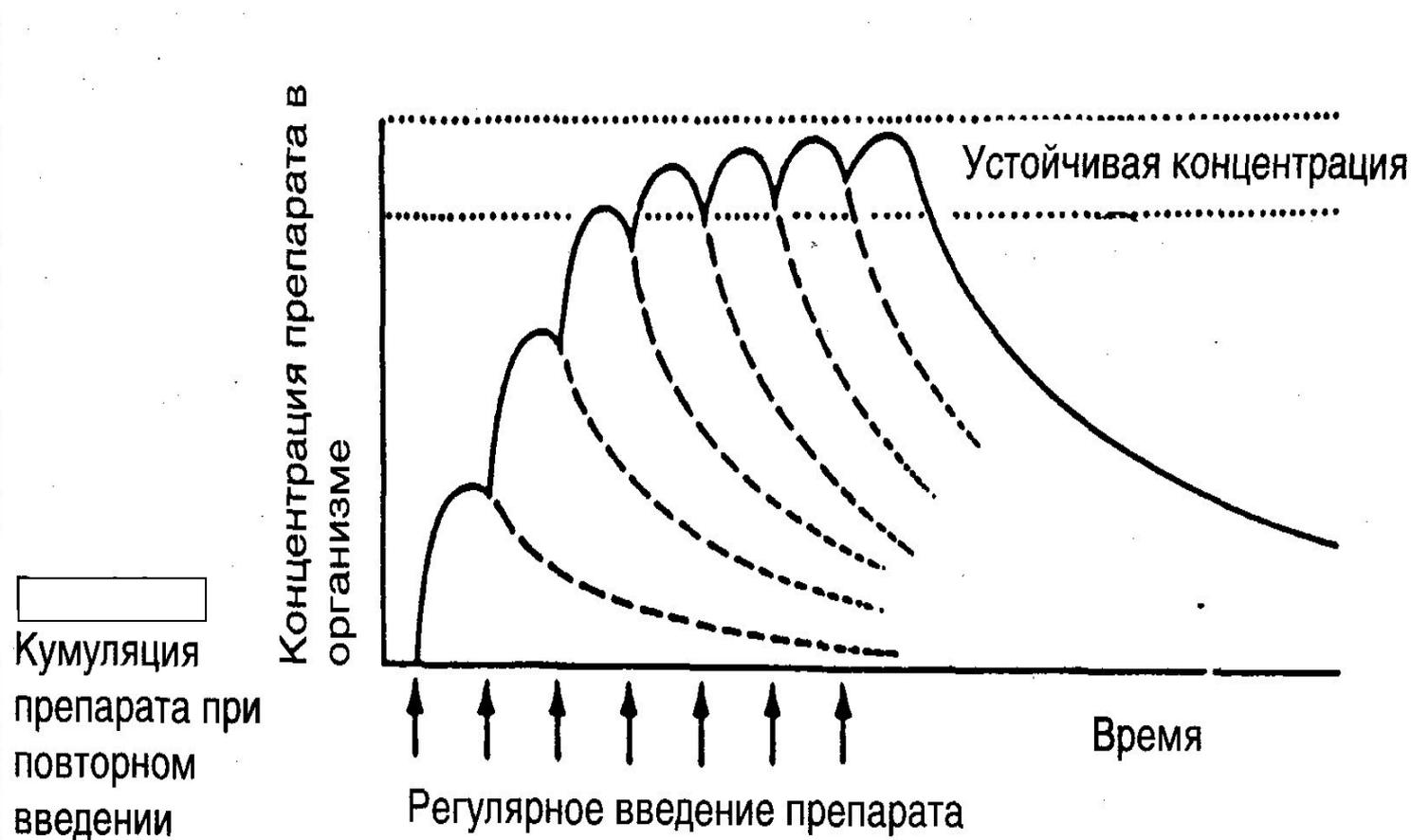
Усиление побочных эффектов

Усилении эффекта

# Реакция организма на повторное введение

- **Привыкание** ( эфедрин, нафтизин, сальбутамол, слабительные средства) Ослабление действия лекарственного вещества.  
Необходимость увеличения дозы вещества для получения прежнего эффекта или замена другим препаратом, аналогичного фармакологического эффекта.  
**Тахифилаксия** -снижение эффекта лекарственного вещества после его введения с небольшими интервалами (быстрое привыкание) эфедрин
- **Кумуляция** ( дигитоксин, фенобарбитал) усиление действия в результате накопления при повторном введении
- **Феномен отмены** (Феномен отдачи «рикошета»)  
(клофелин, анаприлин, гормоны, ранитидин)
- **Сенсибилизация**- повышенная чувствительность
- **Лекарственная аллергия** (новокаин, пенициллин, аспирин) приобретенная повышенная чувствительность, обусловленная нарушением иммунитета,

# Кумуляция - накопление



- ▣ *Физическая (материальная)кумуляция* - накопление препарата, в результате особенности лекарства, образующих в организме стойкие соединения, задержки инактивации и выведения из-за патологии печени и почек или повышения дозировок при повторном введении.
- ▣ *Функциональная кумуляция* – нарастание лечебного эффекта, переходящее в интоксикацию, из-за высокой чувствительности больного к препарату (снотворное действие).
- ▣ Необходима корректировка доз и режима дозирования (*фенобарбитал, дигитоксин*).

- **Лекарственная зависимость** (психическая и физическая, абстиненция, развитие токсикомании) Непреодолимое стремление к повторным приемам лекарственного вещества
- ( **наркотические и психотропные препараты** )
- **Психическая зависимость**- приводит к возникновению тягостных переживаний, дискомфорта после отмены препарата
- **Физическую лекарственную зависимость** характеризует:
  1. Улучшение самочувствия после приема лекарственного вещества, вызывающего зависимость
  2. Абстинентный синдром (нарушения функций организма, серьезные психосоматические нарушения) при отмене препарата.
  3. Необходимость постепенной отмены препарата при лечении физической зависимости.
- **абстиненция** –синдром отмены, возникает при прекращении приема вещества, вызывающего физическую зависимость, возникает на фоне сформированной лекарственной зависимости и выражается в глубоком нарушении дыхания, ССС, ЦНС.

# Феномен «рикошета»

- Прием всасывающихся антацидов (в частности, карбоната кальция, натрия гидрокарбоната) может привести к возникновению феномена "рикошета", то есть вторичному – после первоначального ощелачивающего эффекта – повышению секреции соляной кислоты.
- Этот феномен связан как со стимуляцией гастринпродуцирующих клеток, так и с непосредственным действием катионов кальция и натрия на обкладочные клетки слизистой оболочки желудка. Выделение углекислоты, растягивает стенки желудка

# Феномен межкоронарного обкрадывания

**ФЕНОМЕН ОБКРАДЫВАНИЯ** - углубление ишемии в бассейне закупоренного сосуда в результате оттока крови в соседние, неишемизированные участки при воздействии сосудорасширяющих средств. Усиление кровотока в непораженных коронарных артериях, что сопровождается снижением его в пораженной зоне и развитием ишемии миокарда дистальнее участков стеноза.

у больных стенокардией большая часть крови идет «туда, где легче», т.е. вне зон сужений коронарных артерий, и кровотоков в пораженных (стенозом или спазмом) артериях снижается.

- ▣ **ФЕНОМЕН ОТДАЧИ** - быстрая смена одного действия другим, антагонистическим первому; например гипертензия при отмене гипотензивных средств. Синдром отдачи обусловлен растормаживанием регуляторных процессов после прекращения приема препарата, который подавлял этот процесс, сопровождается обострением болезни (клофелин)
- ▣ **Синдром отмены**-недостаточность функций органов после прекращения приема препарата (глюкокортикоиды), острая надпочечниковая недостаточность

- **Синдром отдачи** обусловлен растормаживанием регуляторных про-, цессов после прекращения приема препарата, который подавлял этот процесс, происходит обострение болезни (клофелин)
- **Синдром отмены**-недостаточность функций органов после прекращения приема препарата (глюкокортикоиды), острая надпочечниковая недостаточность

# Комбинированное действие лекарственных веществ

«Назначать лекарств  
столько, сколько нужно,  
но не больше, чем  
можно»  
академик Б.Е. Вотчал

**Полипрагмазия** – одновременное назначение несколько препаратов и преследует цели повысить лечебный эффект, снизить побочное действие и вероятность осложнения от основного заболевания (например при ОРВИ назначают антибиотики, сульфаниламиды, иммуномодуляторы, витамины, жаропонижающие, противокашлевые, антигистаминные, препараты кальция и т.д)

Возможно необоснованное назначение нескольких препаратов, без учета их взаимодействия, сопутствующих заболеваний, возраста.

# Ятрогения

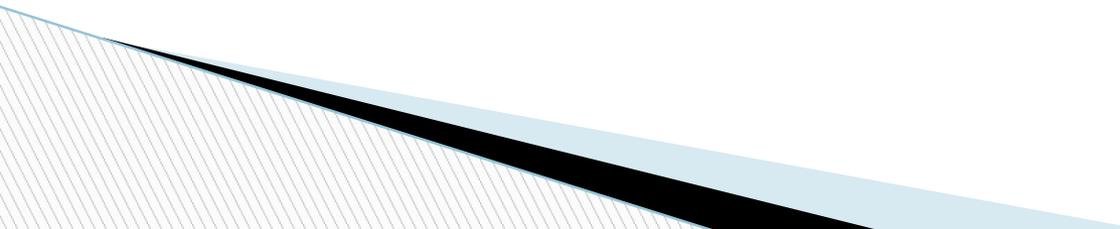
- Этот термин был предложен в 1925 году немецким психиатром Бумке.
- Ятрогения подразумевает ухудшение состояния пациента, вызванное неосторожным словом, поведением врача или неправильным пониманием больным медицинских терминов и специальной литературы.
- общество предъявляет к медикам повышенные требования; ведь в процессе лечения личность медика играет иногда куда большее значение, чем лечебные манипуляции и медикаменты. Одной из основных задач является поддержание чувства оптимизма, душевного спокойствия, доверия и уважения у пациента. При нарушении этой заповеди у больного и развиваются ятрогенные заболевания.



# Виды ятрогении

- ▣ **Ятрогэ́ния** (др.-греч. ἰατρός — врач + др.-греч. γένεά — рождение) — изменения здоровья пациента к худшему, вызванные неосторожным действием или словом врача.
- ▣ В настоящее время термин ятрогения понимается как любые нежелательные или неблагоприятные последствия профилактических, диагностических и лечебных вмешательств либо процедур, которые приводят к нарушениям функций организма, ограничению привычной деятельности, инвалидизации или смерти; осложнения медицинских мероприятий, развившееся в результате как ошибочных, так и правильных действий врача<sup>1</sup>
- ▣ Иными словами, ятрогения в современном употреблении этого термина понимается как «брак медицинской работы»<sup>1</sup>

# ятрогенные факторы

- ▣ Риски, связанные с терапевтическим воздействием
    - Неблагоприятные (побочные) эффекты назначенных лекарственных средств
    - Избыточное назначение лекарственных средств (например, приводящее к антибиотикорезистентности)
    - Нежелательные лекарственные взаимодействия
  - ▣ Врачебные ошибки
  - ▣ Неверное выполнение назначений, обусловленное, например, неразборчивым почерком врача или опечатками
  - ▣ Халатность
  - ▣ Недоучёт или недостаток информации, ненадлежащее оснащение, выполнение процедур, техник и методов
- 

# Лекарственная ятрогения

- выделяются следующие группы лекарственных болезней:
- 1) фармакологически негативные эффекты (например, гипогликемический шок после введения инсулина);
- 2) лекарственные интоксикации, включая токсическое, мутагенное, онкогенное, тератогенное, эмбриотоксическое, иммунодепрессивное действие;
- 3) лекарственная аллергия;
- 4) лекарственная непереносимость псевдоаллергической природы;
- 5) лекарственная зависимость;
- 6) лекарственные психозы;
- 7) реакции обострения, например бактериальный (эндотоксический) шок;
- 8) осложнения основной болезни, вызванные физико-химической, фармакодинамической и фармакокинетической несовместимостью одновременно вводимых лекарств;
- 9) поствакцинальные реакции и осложнения.

❖ Синергизм (суммирование и потенцирование)

❖ Антагонизм

❖ Синергоантагонизм

❖ Несовместимость

Антагонизм-ослабление действия

Функциональный  
(психостимуляторы и снотворные)

Химический или физический  
Витамин С и В

Двусторонний:  
аскорбиновая и никотиновая кислота

Односторонний-ослабление действия одного препарата

Специфический на локсо-н-морфин

Взаимодействие лекарственных веществ:  
Физико-химическое  
Фармакологическое  
( влияние на процессы всасывания, распределения, выведения, функциональный антагонизм и синергизм)

## синергизм

Усиление фармакотерапевтического эффекта при введении в организм лекарственных средств однонаправленного действия: снотворные и анальгетики

Аддитивный  
(суммированный)

$$1+1=2$$

потенцированны  
й

$$1+1=3$$

## несовместимость

Изменение характера действия, вплоть до появления токсических свойств, при взаимодействии лекарств при их одновременном применении или при их изготовлении и хранении

Фармакологическая

фармацевтическая

На уровне фармакокинетики и фармакодинамики и Химическое взаимодействие

При изготовлении при хранении при смешивании в одном шприце , капельнице

# Примеры разного типа взаимодействий

## □ Фармакодинамическое взаимодействие

- Потенцирование гипотензивного эффекта

Резерпин + гипотиазид

- Прямой антагонизм при отравлении морфином – антидот налоксон

## □ Фармакокинетическое взаимодействие

- Ослабление всасывания тетрациклина в присутствии ионов кальция
- Ускорение выведения норсульфазола при приеме соды

## □ Физико-химическое взаимодействие

Нейтрализация соляной кислоты антацидными средствами («альмагель»)

# Лекарственная интоксикация

На долю отравлений лекарствами приходится 80% от всех экзогенных отравлений. Отравления вызывают около 5 тыс наименований лекарств: психотропные средства, снотворные, наркотические анальгетики, гипотензивные средства, железосодержащие препараты

Чрезвычайно  
опасные

опасные

Умеренно-  
опасные

Условно-  
опасные

Причины  
интоксикации

- ✓ Случайность
- ✓ Преднамеренность
- ✓ Медицинская ошибка
- ✓ профпатология

Формы  
интоксикации

- ✓ Острое
- ✓ Подострое
- ✓ хроническое

# Диагностика лекарственных отравлений

Оценка токсикологической ситуации

Токсикологический анамнез

Клиника отравления

Лабораторные исследования и идентификация

Общие принципы лечения отравления

Выведение в-ва, предупреждение их поступления в сосудистое русло

Восстановление функций органов и систем организма

Этапы организации и проведения детоксикации

Токсикологическая оценка

Определение локализации токсических в-в

Восстановление функций организма

# Профилактика лекарственных отравлений

## Особенности препарата

- ✓ Особенность кумуляции
- ✓ Широта терапевтического действия
- ✓ Побочное действие
- ✓ Характер взаимодействия при одновременном приеме несколько препаратов

## Особенности организма

- ✓ Склонность к аллергии , идиосинкразия
- ✓ Состояние органов и систем
- ✓ Возраст, вес

## Необходимо соблюдать

- ✓ Правила хранения
- ✓ Правила приема

## Необходимо учитывать

- ✓ Химическое взаимодействие
- ✓ Физическое взаимодействие
- ✓ Фармакологический конкурентный антагонизм

# Детоксикационная терапия

- **1. Задержка всасывания:** введение рвотных средств, промывание желудка, введение адсорбентов, солевые слабительные, очистительную клизму
- При попадании на кожу-тщательное промывание
- При попадании кровь(укус):инъекция адреналина, пузырь со льдом, накладывание жгута
- **2. Удаление токсического в-ва из организма:** форсированный диурез, гемодиализ, гемосорбция, плазмофорез, искусственная вентиляция легких, перинатальный диализ
- **3. Устранение действия всосавшегося яда:** использование антидота
- **4. Симптоматическая терапия**

# Симптоматическая терапия

Восстановление жизненно важных функций - кровообращения и дыхания

Сердечные гликозиды

Регуляция АД

оксигенотерапия

Стимуляция дыхательного центра

Улучшение микроциркуляции в периферических тканях

Интенсивная терапия