

Общая ФАРМАКОЛОГИЯ

Фармакодинамика

Карева Елена Николаевна,
д. м. н., профессор,
кафедра фармакологии ЛФ 1 МГМУ

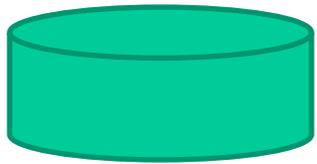
2012

ФАРМАКОЛОГИЯ

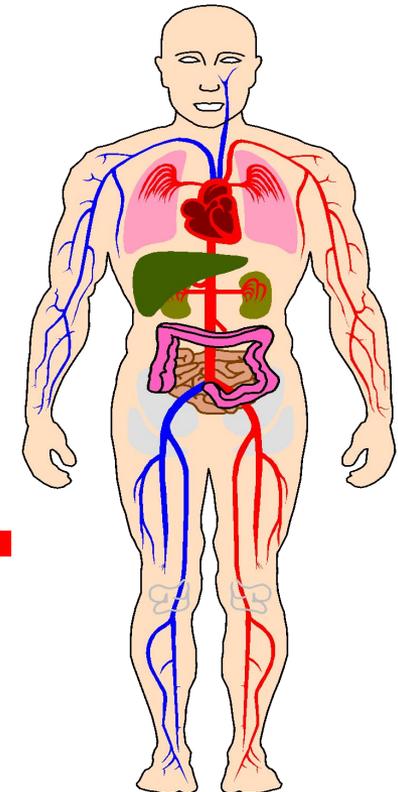
(греч. *pharmakon* – лекарство, яд; и *logos* – учение)

= наука о взаимодействии

лекарств с биологическими объектами.



Лекарствен
ное
средство



ФД изучает:

Механизмы действия ЛС,
а также их
биохимические и
физиологические
эффекты

Задачи ФД

изучение—

- химических и физических взаимодействий между препаратом и клеткой
- полного спектра и выраженности фармакологических эффектов

Фармакодинамика

механизмы действия

виды действия

**фармакологические
эффекты**

ФД – основа:

- ✓ правильного подбора медикаментозного лечения,
- ✓ создания новых препаратов,
- ✓ более глубокого понимания регуляции процессов в организме

большинство ЛВ

1 • СВЯЗЫВАНИЕ С МАКРОМОЛЕКУЛАМИ

2 •Изменение функционального состояния ЭТИХ МОЛЕКУЛ

3 •Цепь б/х и физиологических реакций организма

4 •Фармакологический эффект

Рецепторы ЛС

Любые функционально активные макромолекулы могут служить рецепторами для ЛС

ЛС могут изменять скорость любого физиологического процесса

ЛС лишь изменяют естественные физиологические функции клетки, не придавая ей новых свойств

Действие на рецепторы

Рецептор – макромолекулярный комплекс клетки, избирательно связывающий физиологический лиганд и передающий уникальный сигнал внутрь клетки, за счет чего поддерживается жизнедеятельность клетки.

ММД ЛВ

ЛВ за счет сходства своей химической структуры с эндогенным лигандом связывается с рецептором эндогенного лиганда и изменяет его работу

Рецепторно-эффекторная система

Рецептор

Вторые
посредники

Эффекторные
белки



«МИШЕНИ» ЛС

- 1. Ионные каналы**
- 2. Рецепторы**
- 3. Ферменты**
- 4. Метаболиты**
- 5. Межклеточные вещества**
- 6. Возбудители инфекционных и паразитарных заболеваний**
- 7. Токсины и яды**

Выделяют

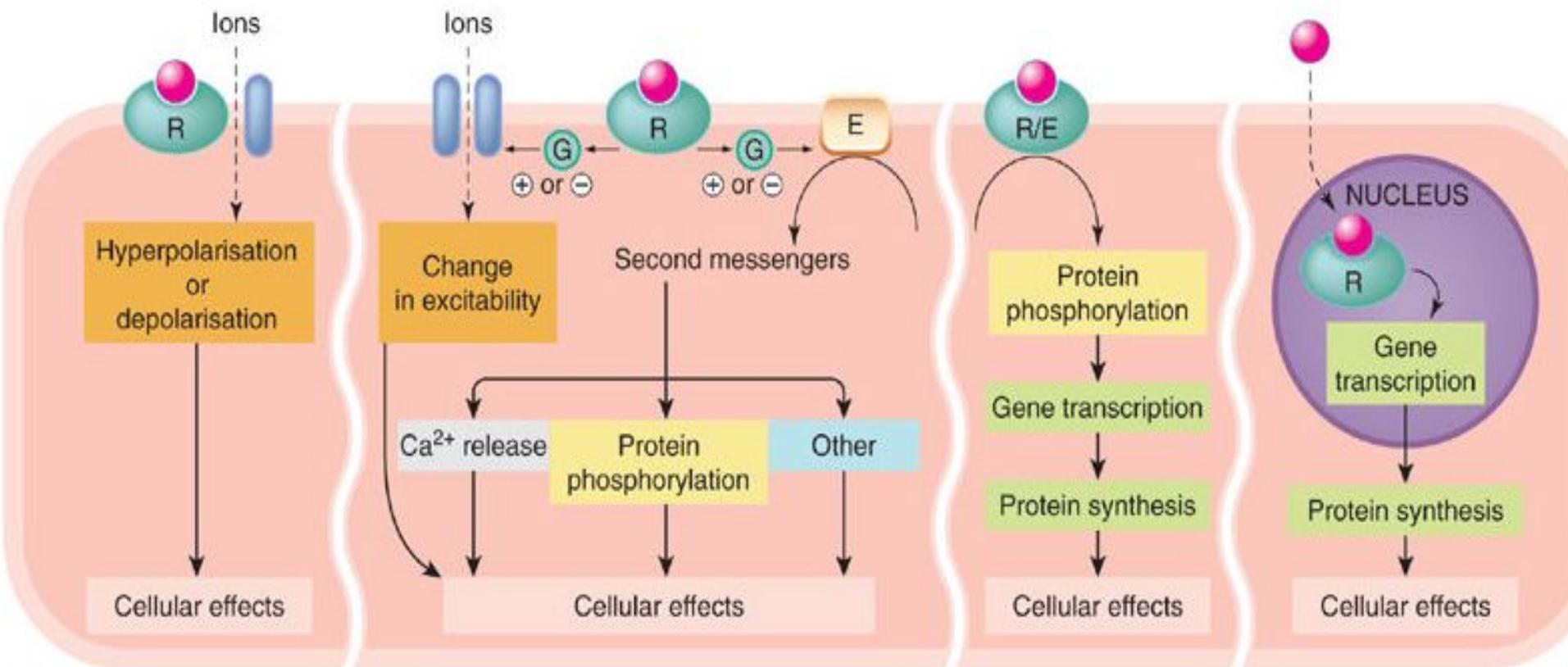
4 типа рецепторов:

ИОННЫЙ канал

g-белок связывающий рецептор

рецептор-фермент

ядерный рецептор



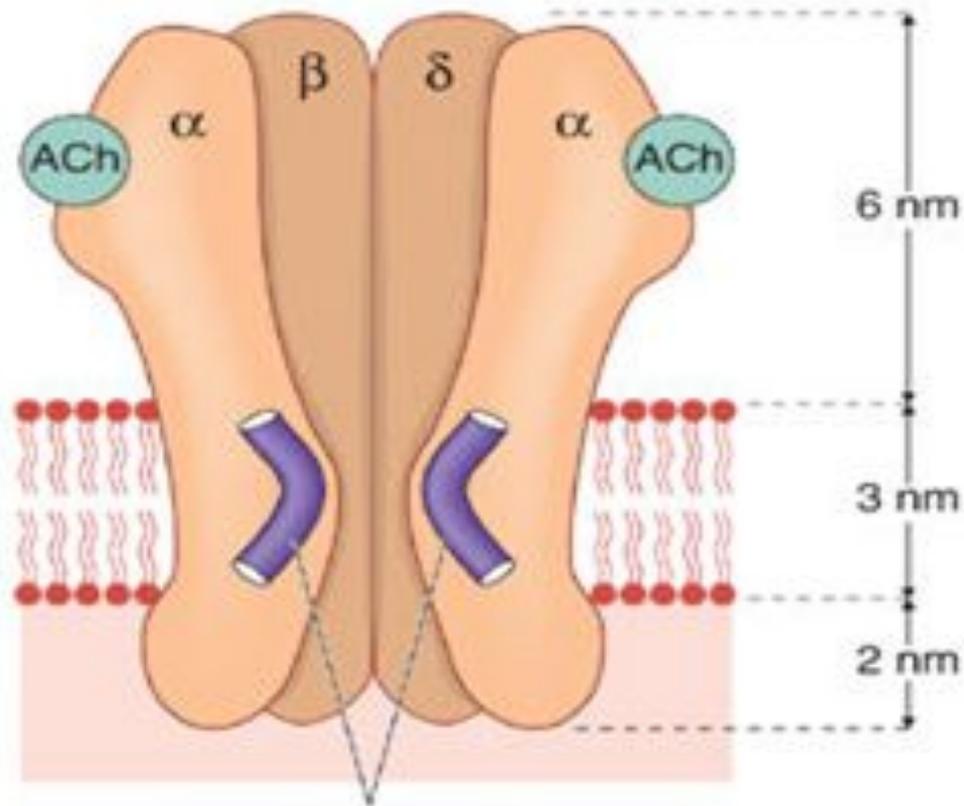
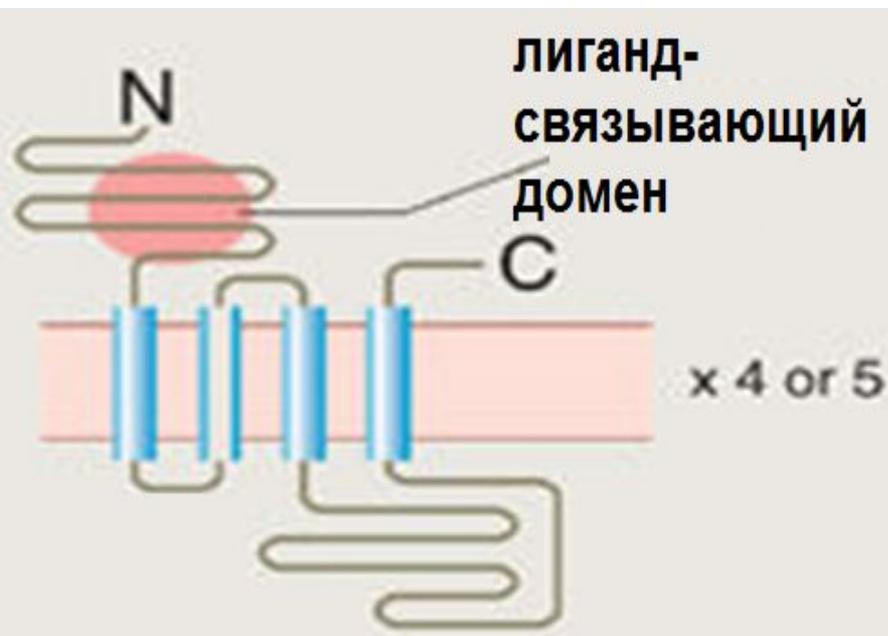
миллисекунды

секунды
М-ХР

часы
IR

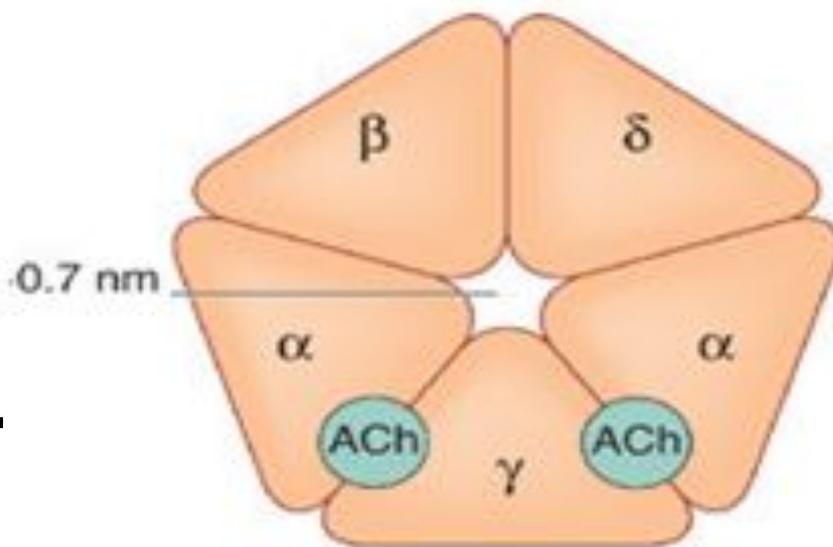
часы-сутки
РЭ

Н-ХР



Ионотропный рецептор

Н-ХР,
ГАМК_A-рецепторы,
глутаматные рецепторы



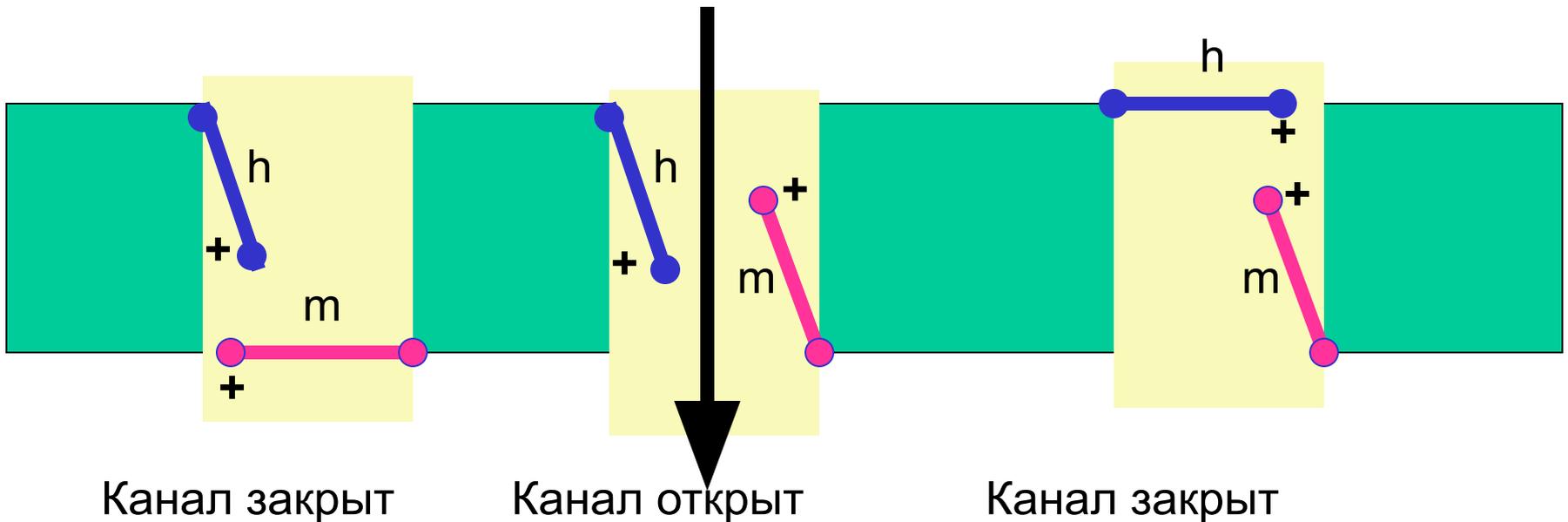
Натриевый канал

Состояния

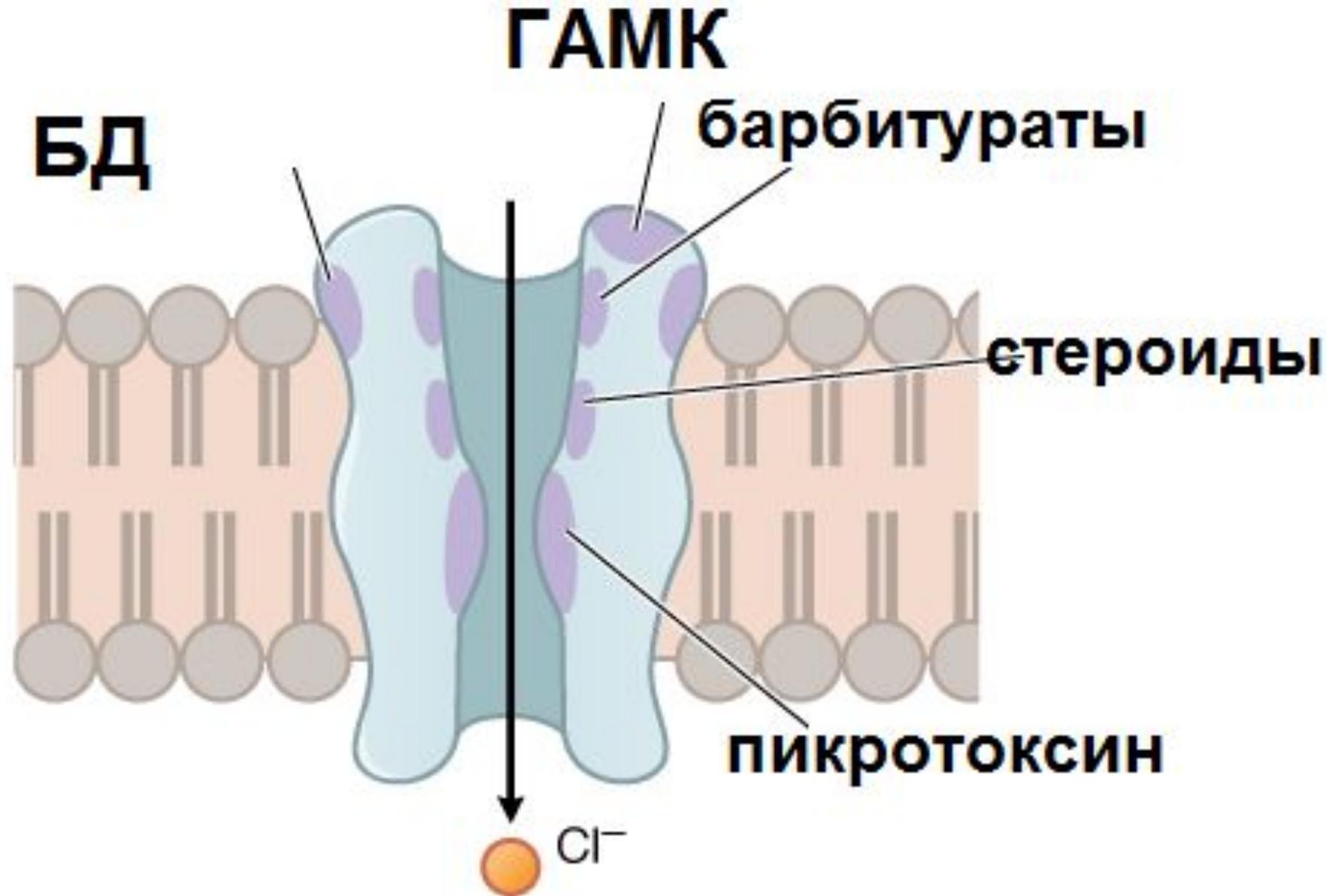
ПОКОЯ

АКТИВАЦИИ

ИНАКТИВАЦИИ



h , m - независимые подвижные диполи (ворота)



Source: Brunton LL, Chabner BA, Knollmann BC: *Goodman & Gilman's The Pharmacological Basis of Therapeutics, 12th Edition*: www.accessmedicine.com

Copyright © The McGraw-Hill Companies, Inc. All rights reserved.

Средства, действующие на ионные каналы

Блокаторы Na^+ -каналов

- лидокаин и др. (местные анестетики)
- карбамазепин (противоаритмические)

Блокаторы Ca^{2+} -каналов

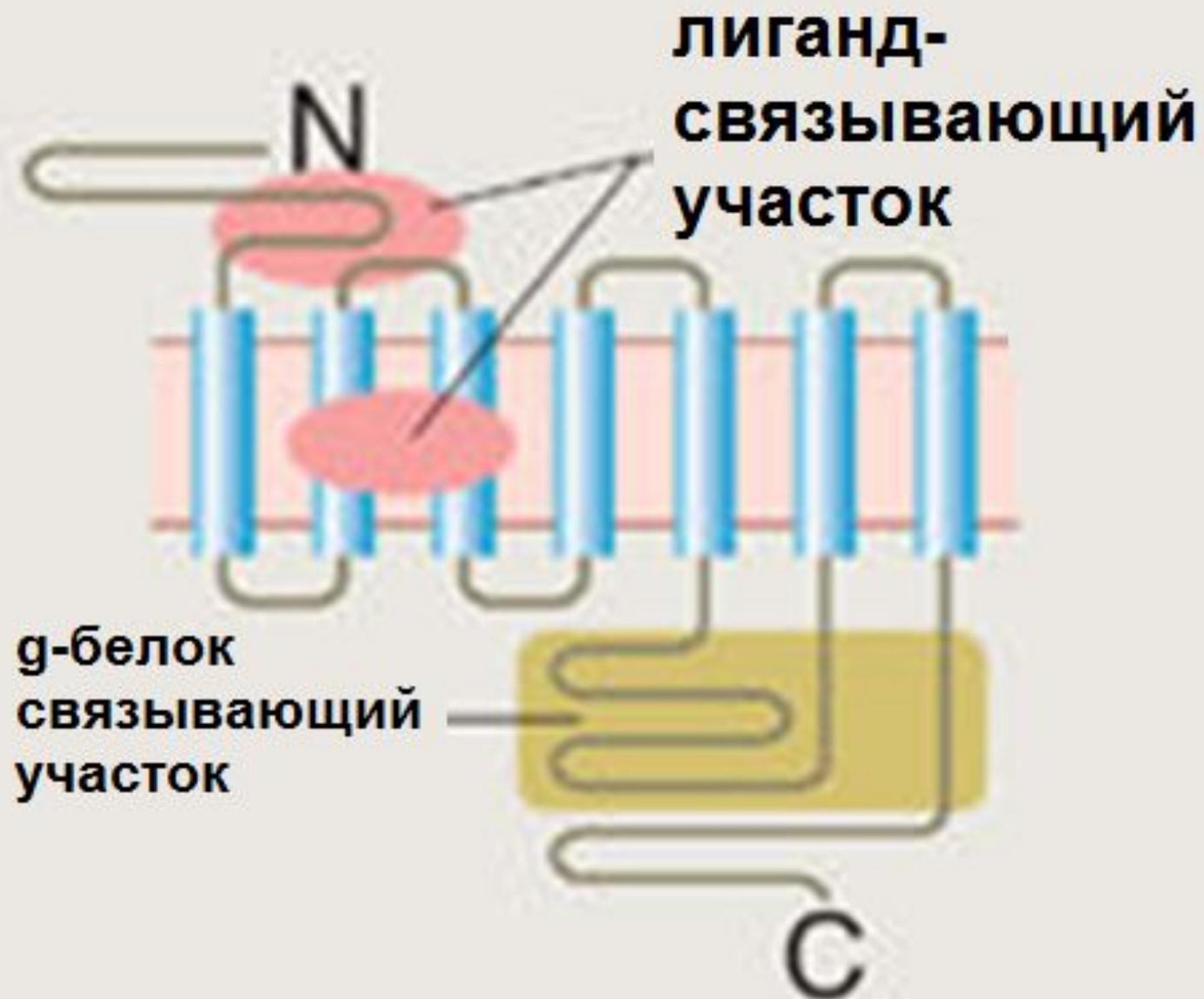
- верапамил и др. (противоаритмические)
- нифедипин и др. (гипотензивные средства)

Блокаторы K^+ -каналов

- амиодарон и др. (противоаритмические)

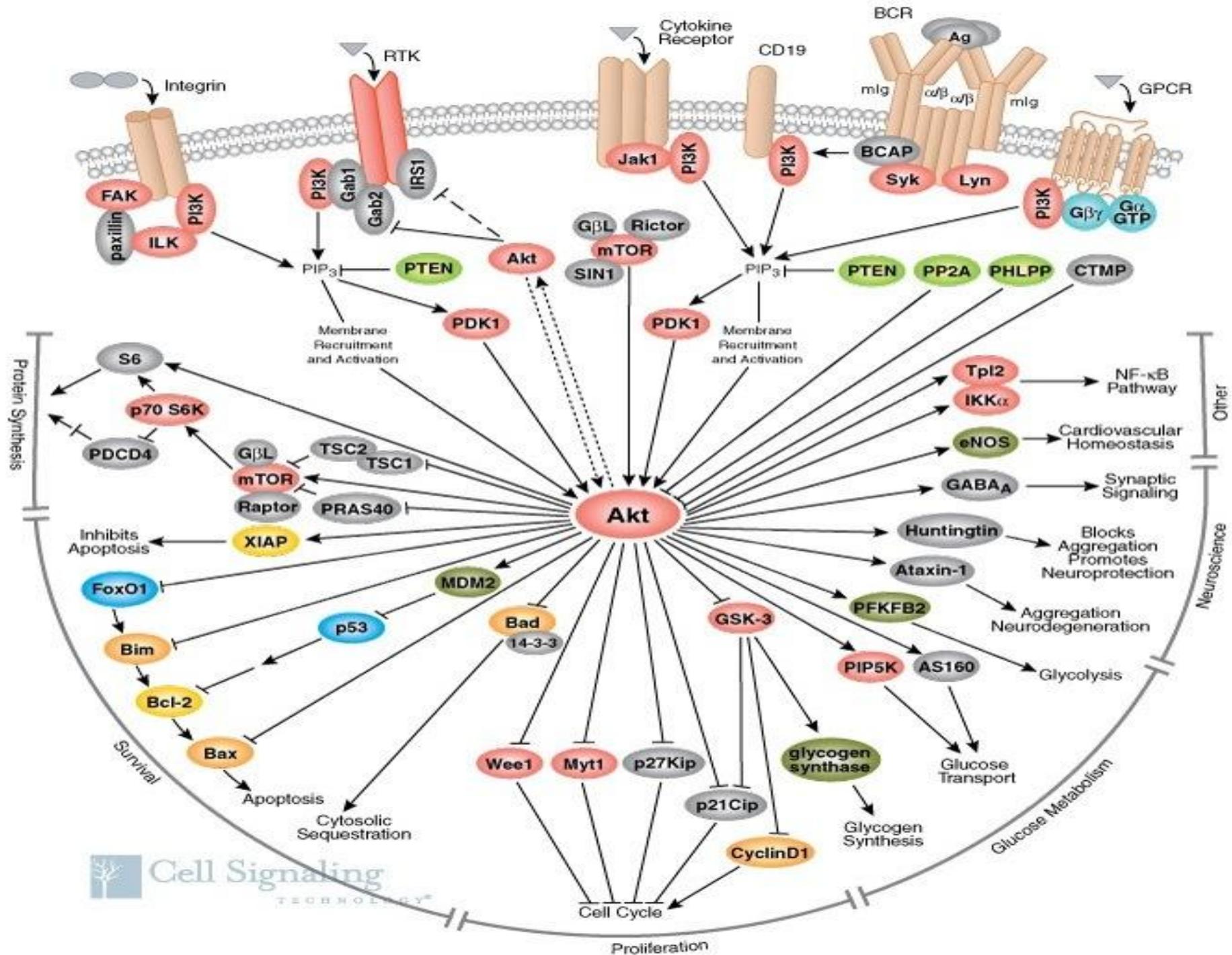
Активаторы K^+ -каналов

- миноксидил (гипотензивное средство)

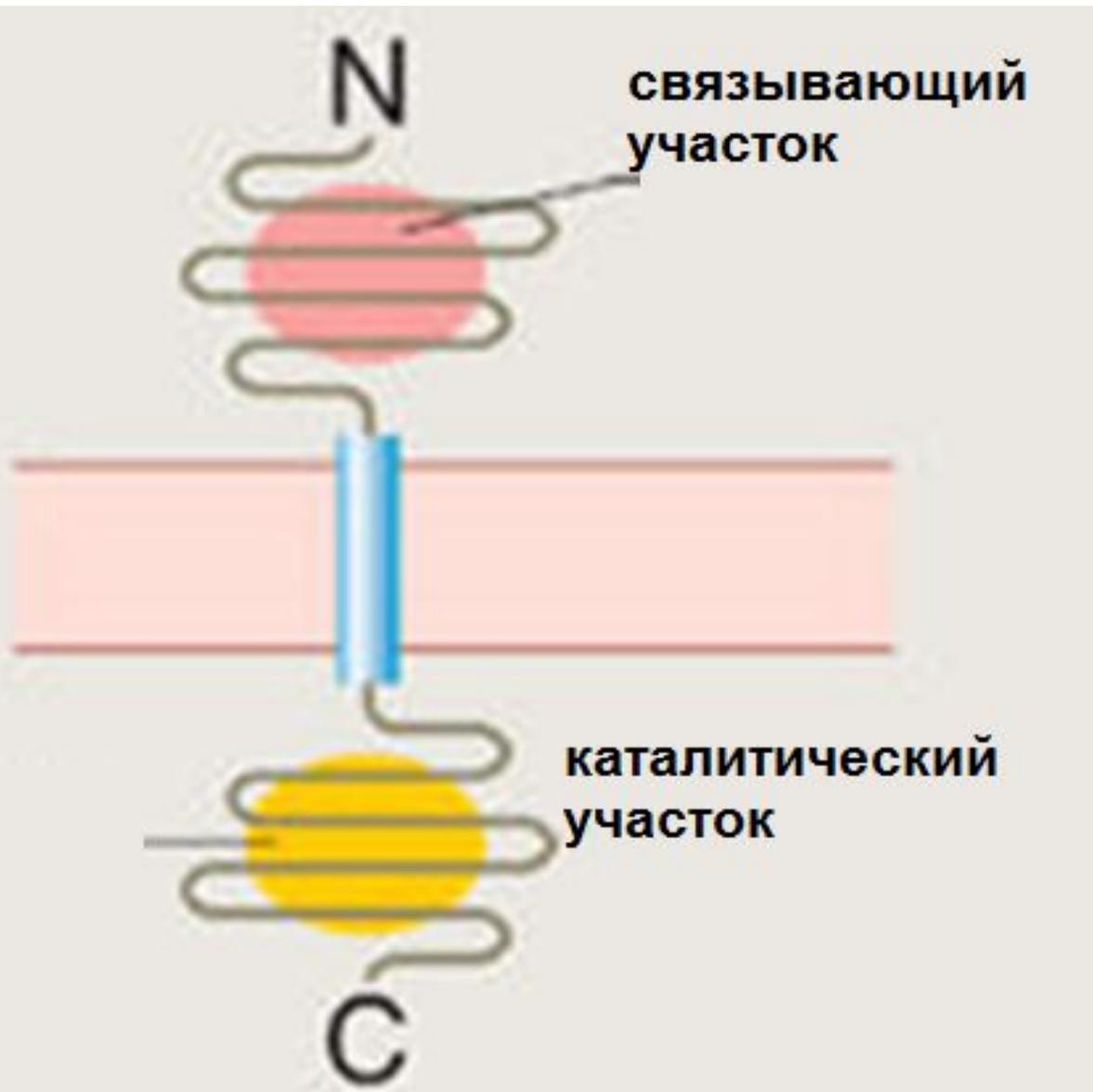


Метаботропный рецептор

G-белок	РЕЦЕПТОРЫ	ЭФФЕКТОРЫ
Gs	Бета-адрено, гистаминовые	АЦ, цАМФ
Gi	Альфа2-адрено, M2.4-холино, опиоидные	АЦ, K+- каналы
Go	Нейро- трансммиттеры	АЦ
Gq	M1,3,5 - холино	ФЛ-С, ИФЗ, ДАГ, Ca⁺⁺

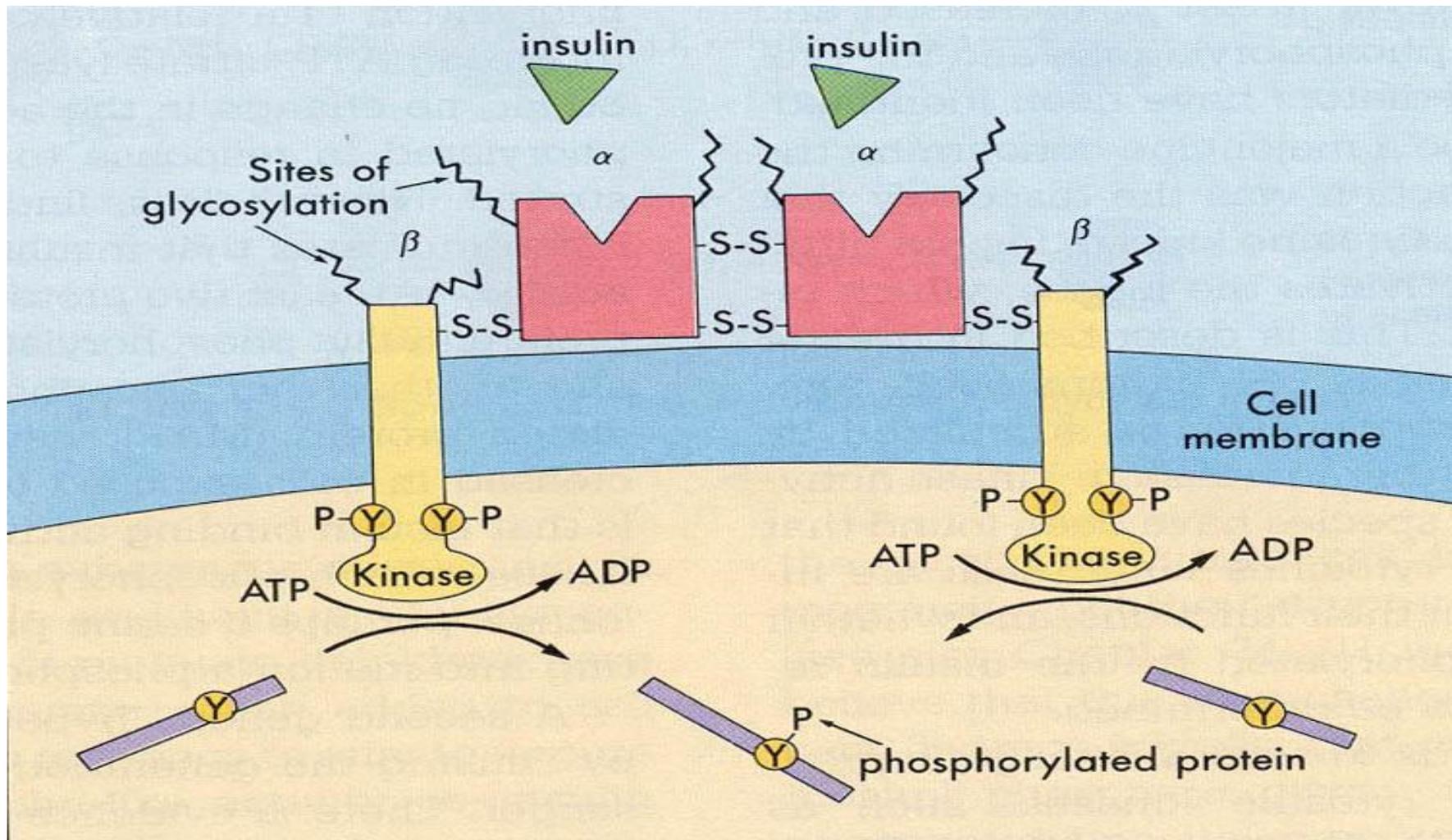


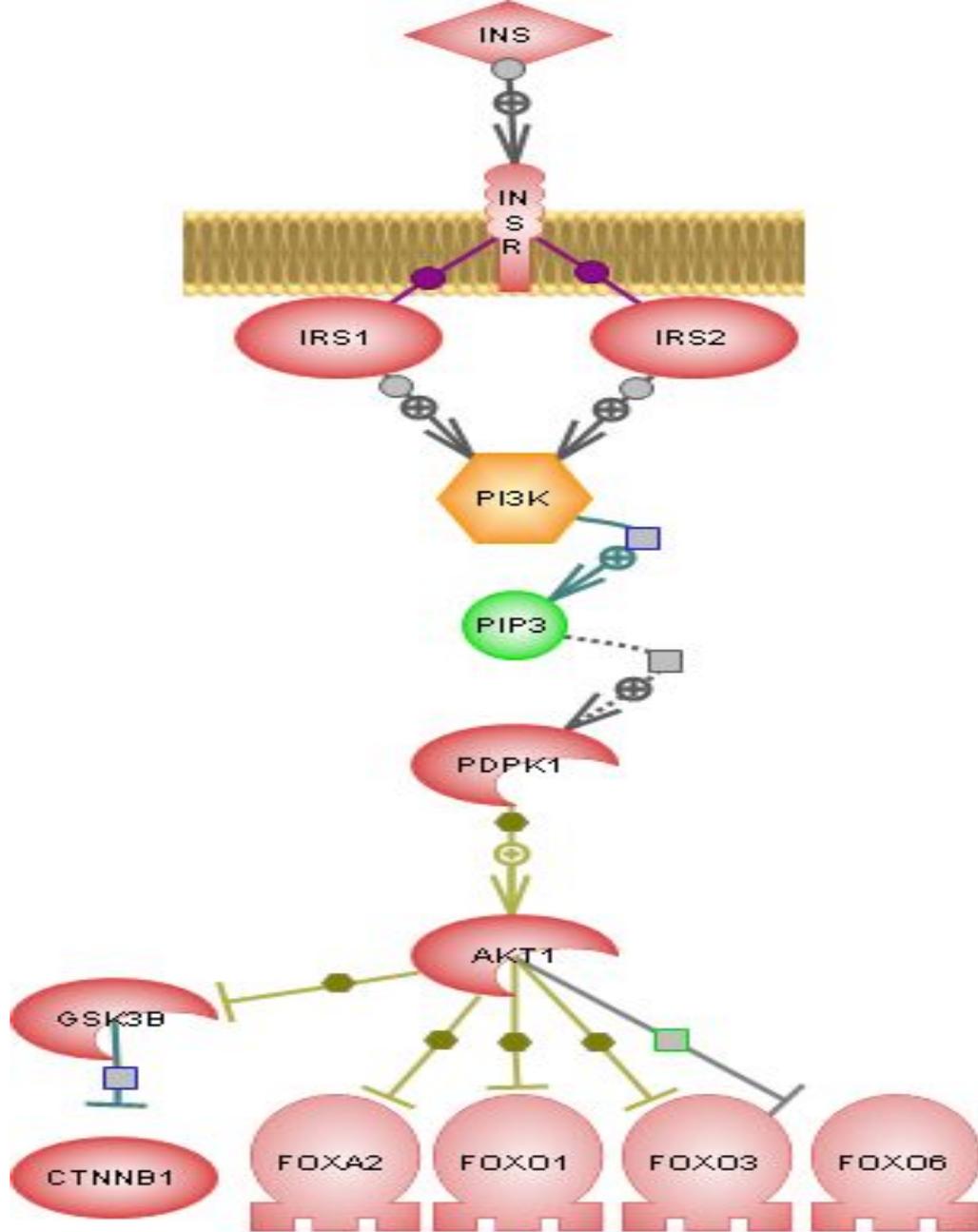
РЕЦЕПТОР-ФЕРМЕНТ

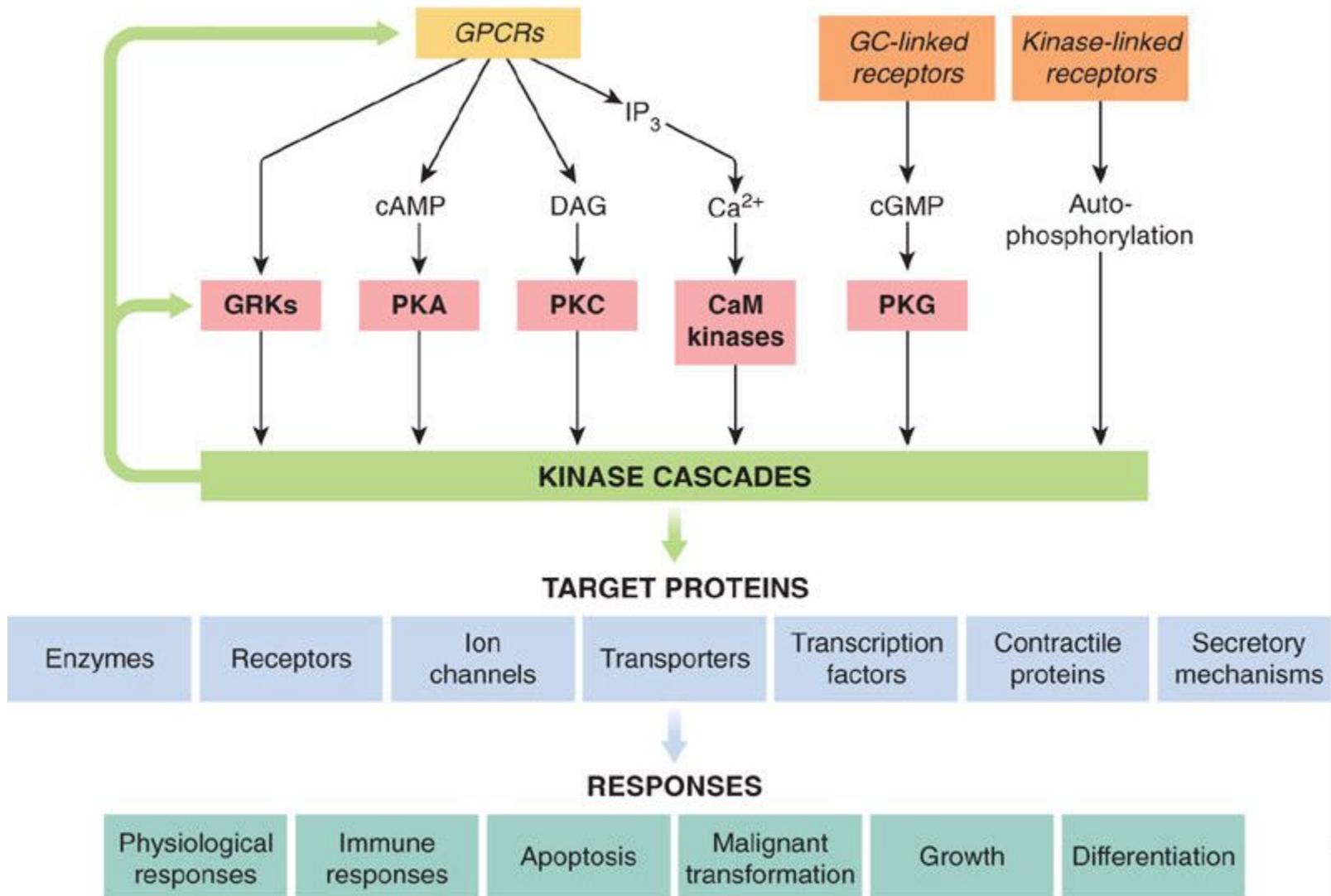


**инсулин,
цитокины
(колониестимулирующие
факторы)**

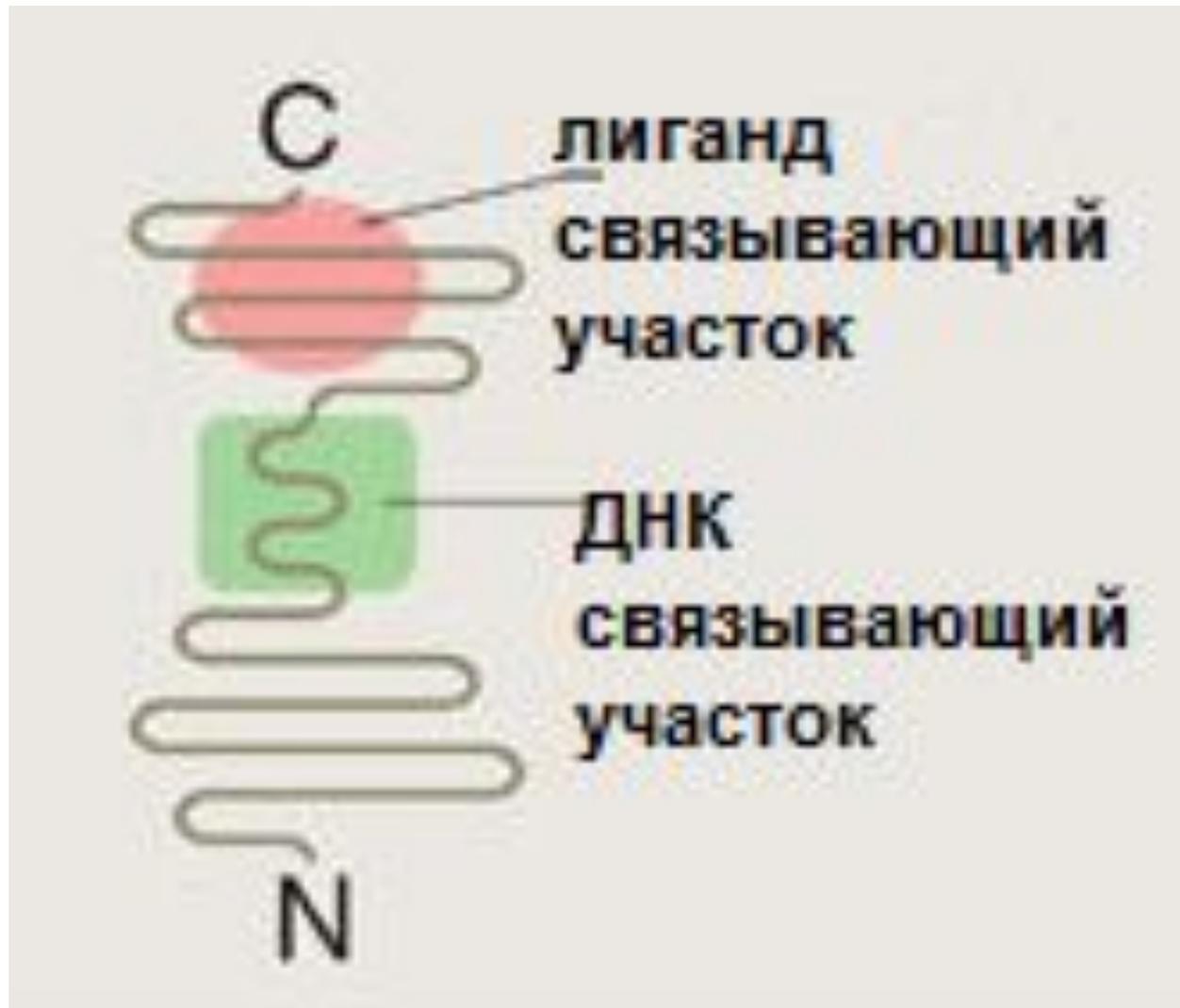
Рецепторы – ферменты ИНСУЛИНОВЫЙ







ЯДЕРНЫЙ РЕЦЕПТОР



1. Адренорецепторы – 9 подтипов (альфа-1А, В, С; альфа-2А, В, С; бета-1, 2, 3)
2. Холинорецепторы – 6 подтипов (М-1, 2, 3, 4; Н-мышечного и нейронального типа)
3. Опиатные рецепторы – 3 подтипа (мю, дельта, каппа)
4. Аденозиновые рецепторы – 4 подтипа (А1, А2а, А2в, А3)
5. Пуриновые рецепторы – 5 подтипов (P2х, P2у, P2z, P2т, P2и)
6. Ангиотензиновые рецепторы – 2 подтипа (АТ1, АТ2)
7. Брадикининовые рецепторы – 2 подтипа (В1, В2)
8. ГАМК-рецепторы – 3 подтипа (GABAа, GABAб, GABAс)
9. Гистаминовые рецепторы – 3 подтипа (H1, 2, 3)

10. Дофаминовые рецепторы – 5 подтипов (D1,2,3,4,5)
11. Лейкотриеновые рецепторы – 3 подтипа (LTB4, LTC4, LTD4)
12. Простаноидные рецепторы – 7 подтипов (DP, FP, IP, TP, EP1, EP2, EP3)
13. Рецепторы возбуждающих аминокислот – 3 подтипа (NMDA, AMPA, каинатные)
14. Рецепторы нейропептида Y – 2 подтипа (Y1, Y2)
15. Рецепторы предсердного натрийуретического пептида – 2 подтипа (ANPA, ANPB)
16. Серотониновые рецепторы – 7 подтипов (5-HT1(a-f), 5-HT2 (a-c), 5-HT3, 5-HT4, 5-HT5(a-b), 5-HT6, 5-HT7)
17. Холецистокининовые рецепторы – 2 подтипа (ССКа, ССКв)
18. Глициновые рецепторы – 1 подтип (?)

Регуляция рецепции

усиление

угнетение

**↑ плотности
рецепторов**

**↓ плотности
рецепторов**

**Разобщение с
посредниками**

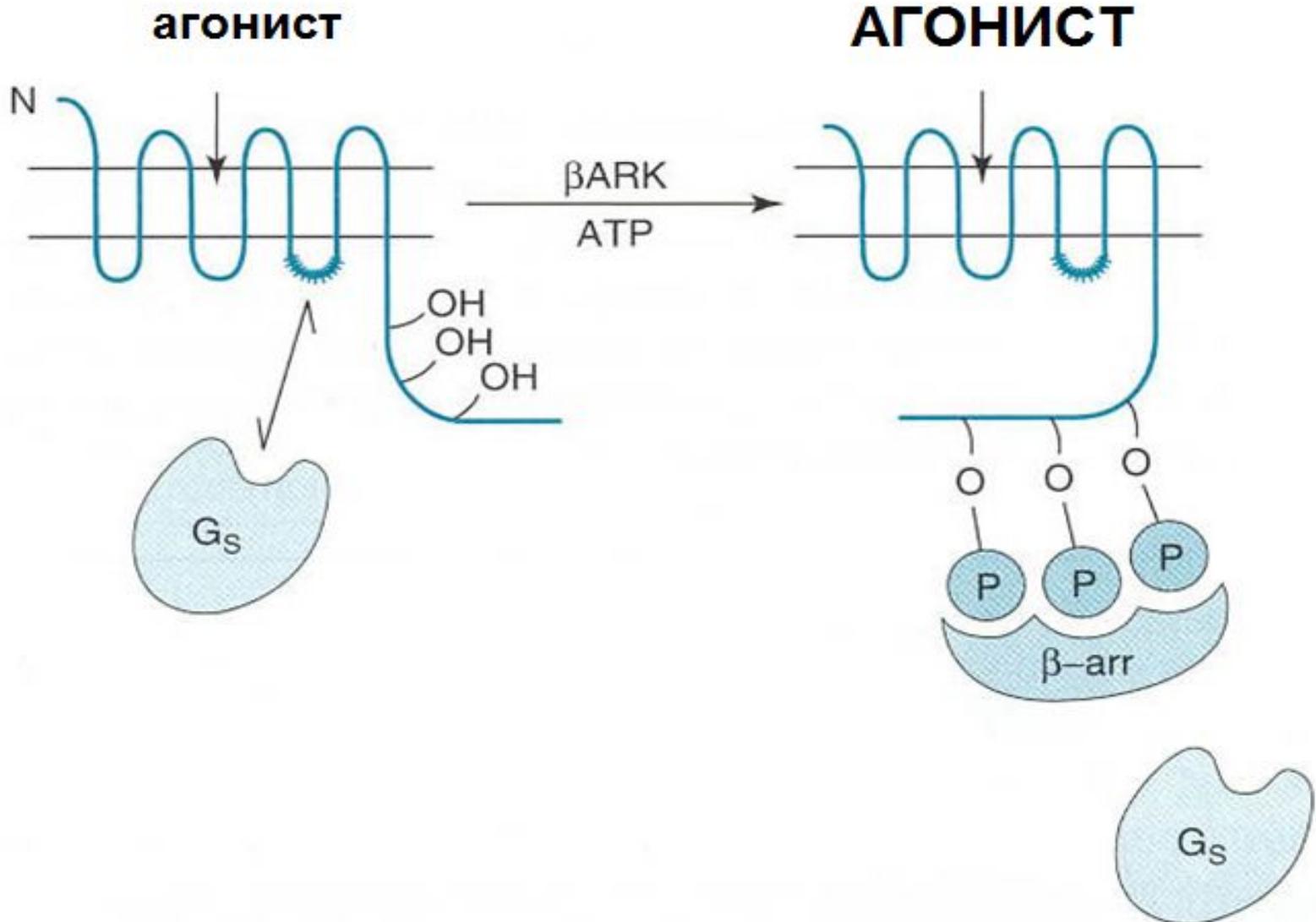
Антагонист

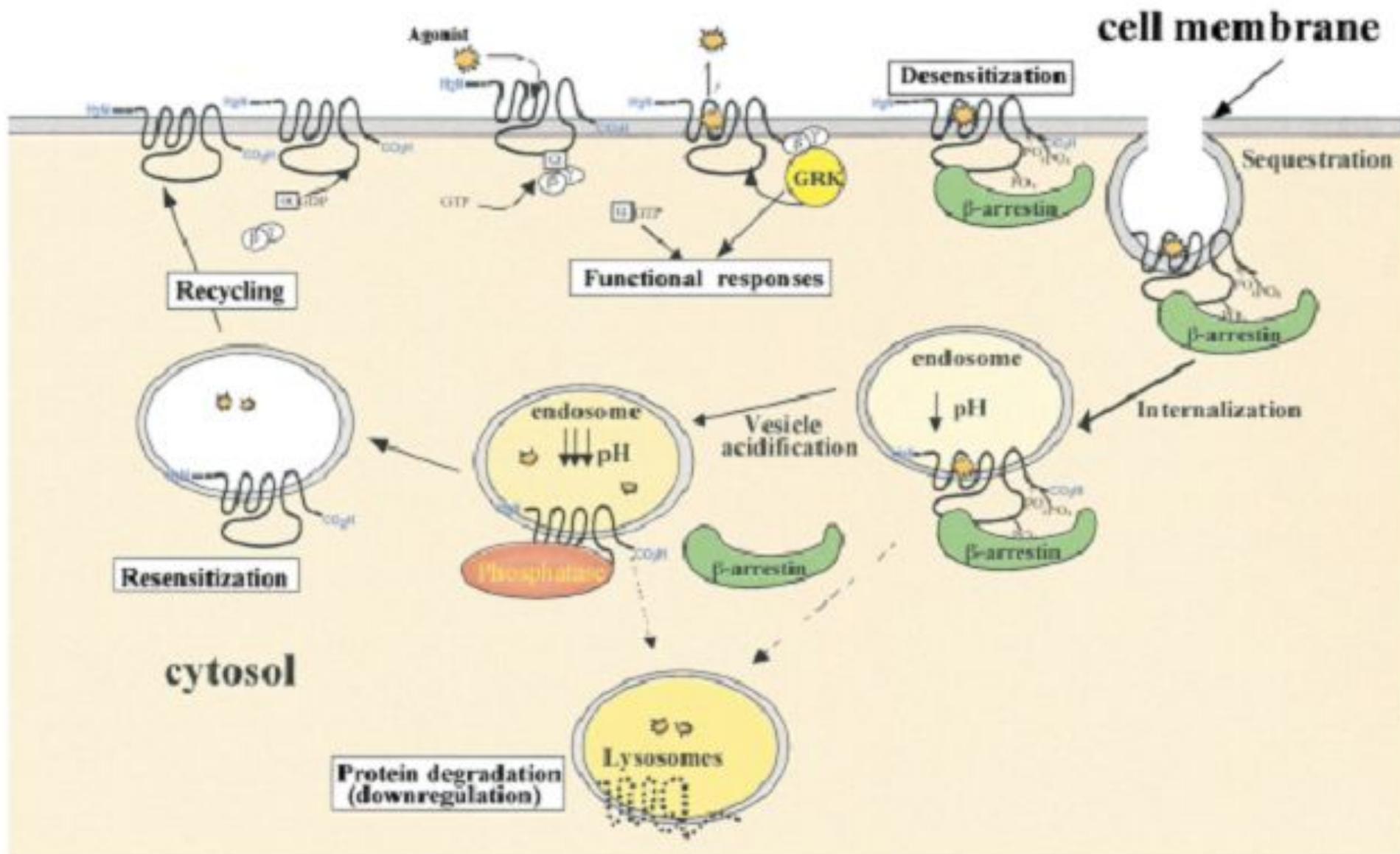
**Много -
долго**

Агонист

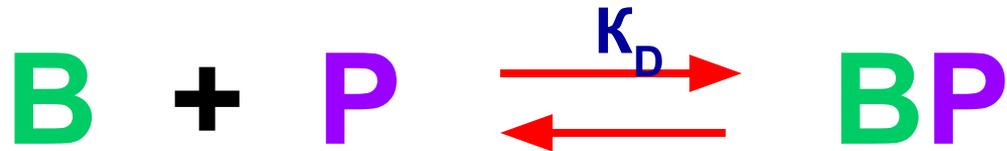
**много -
долго**

Десенситизация мембранных рецепторов





Взаимодействие веществ с рецепторами



Аффинитет

- способность вещества
связываться с рецепторами

Аффинитет фармакологических
веществ измеряется
константой диссоциации

Константа диссоциации
(K_D)

численно равна концентрации
вещества, при которой степень
связывания вещества с
рецепторами составляет половину
от максимально возможной
(моль/л)

Аффинитет фармакологических веществ

K_D вещества А 10^{-7} М

K_D вещества Б 10^{-5} М

$$pK_D = - \lg K_D$$

pK_D вещества А - 7

pK_D вещества Б - 5

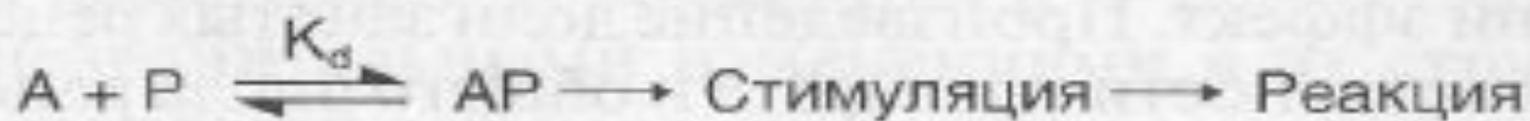
Аффинитет А
выше, чем
аффинитет Б

Взаимодействие веществ с рецепторами



Внутренняя

активность - способность веществ стимулировать рецепторы

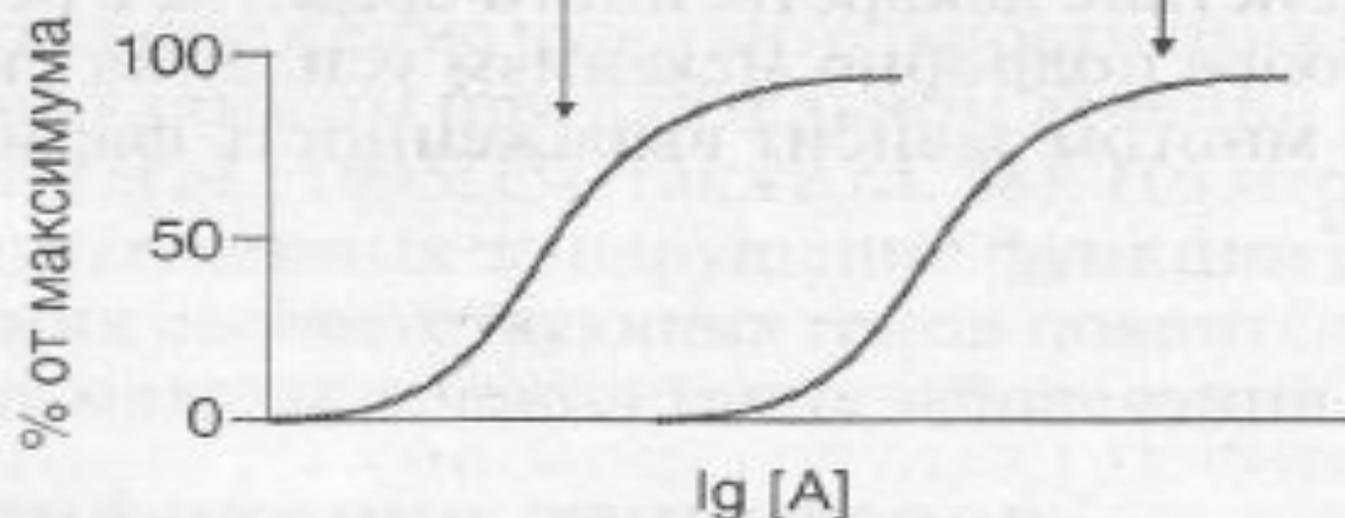


Реакция = Функция

$$\left[\frac{[A]}{[A] + K_d} \times \varepsilon \times [P] \right]$$

Физиологическая
реакция

Занятость
рецепторов



ЛС, которое при связывании с рецептором воспроизводит физиологический эффект эндогенного лиганда называют агонистом или стимулятором

ЛС, которые не вызывают такого эффекта, и препятствуют связыванию эндогенных лигандов называются антагонистами, или блокаторами

ЛС, эффект которых менее выражен, чем эффект агонистов называют частичными агонистами

Препараты, стабилизирующие рецептор в не активированной конформации, относят к обратным агонистам

ЭФФЕКТЫ ЛВ

```
graph TD; A[ЭФФЕКТЫ ЛВ] --> B[Аналогичный эндогенному лиганду]; A --> C[Блок сигнала эндогенного лиганда]; A --> D[Противоположный эффект]; B --> E[МИМЕТИКИ]; C --> F[ЛИТИКИ];
```

Аналогич-
ный
эндогенному
лиганду

Блок сигнала
эндогенного
лиганда

Противо-
положный
эффект

МИМЕТИКИ

ЛИТИКИ

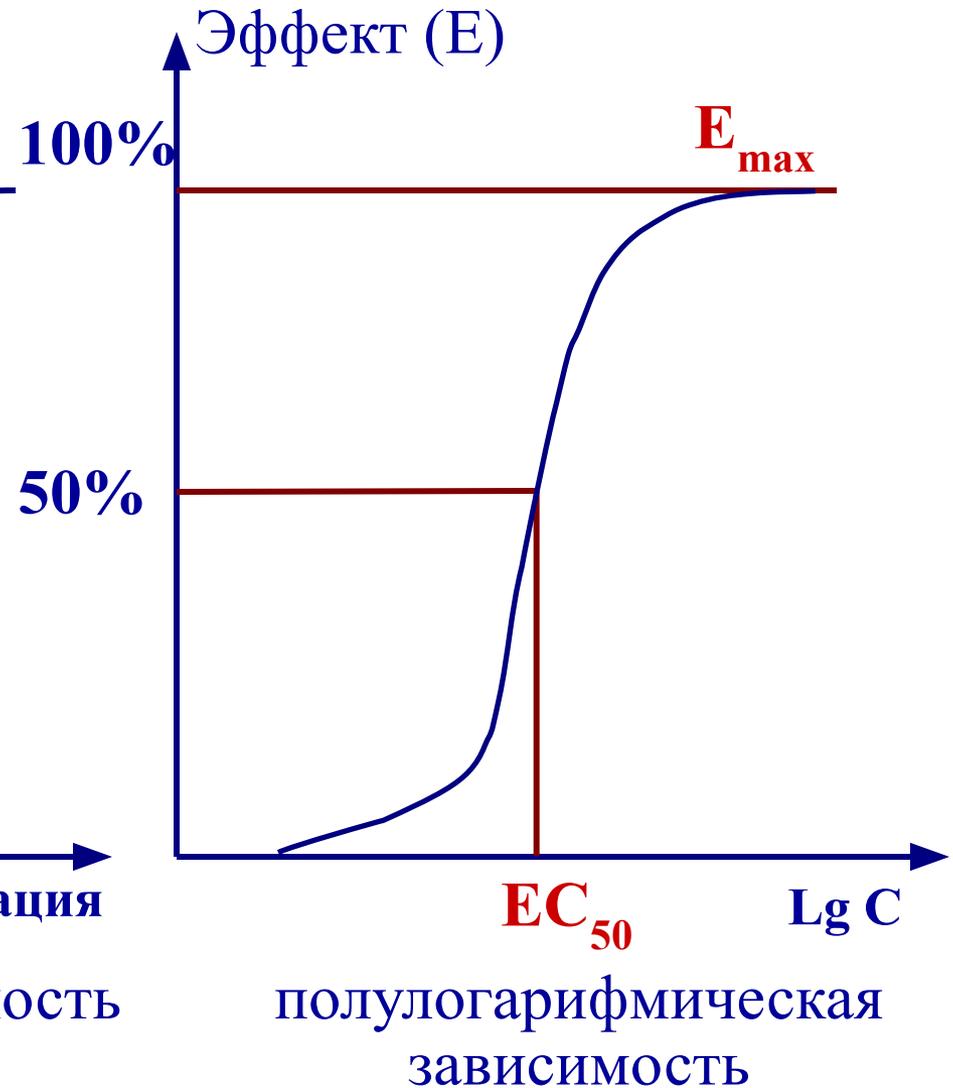
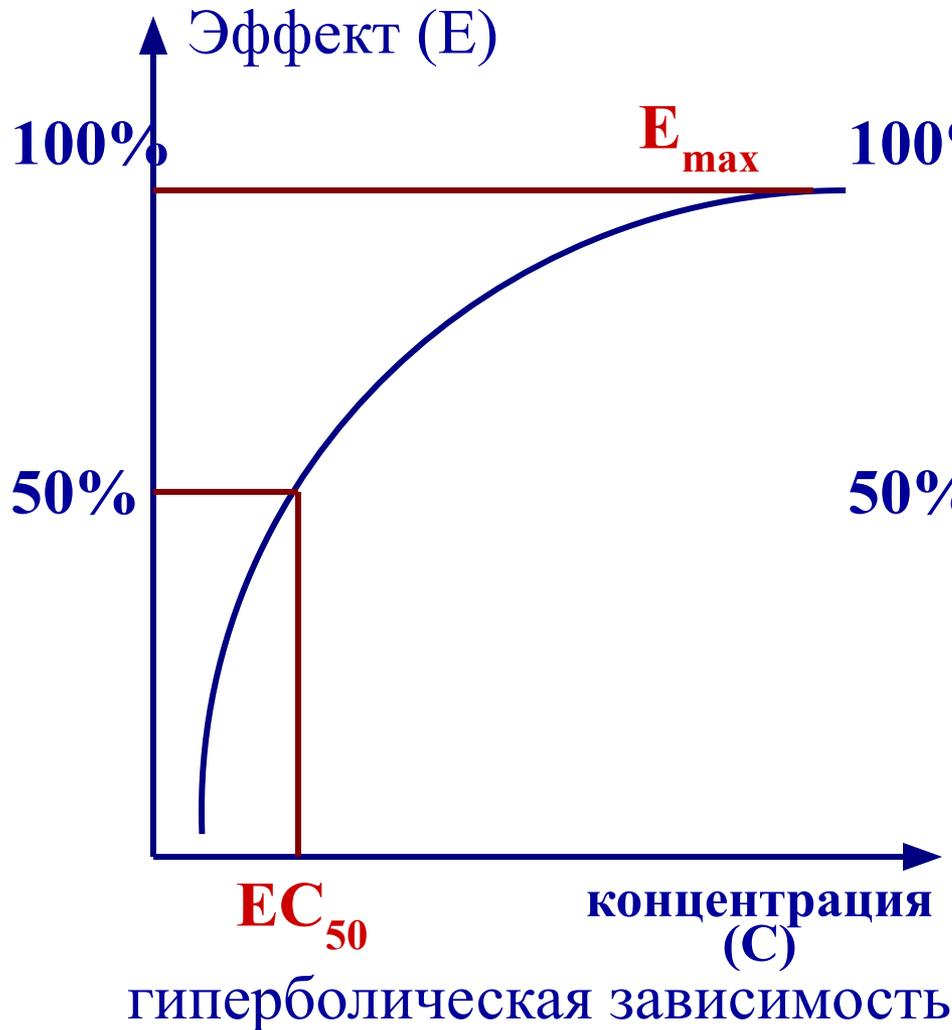
аГОНИСТЫ

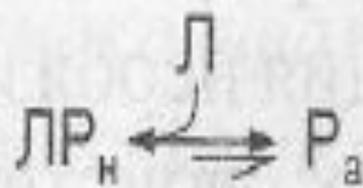
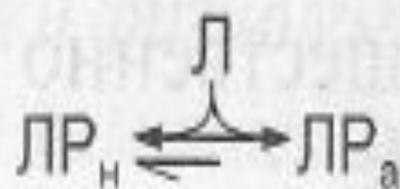
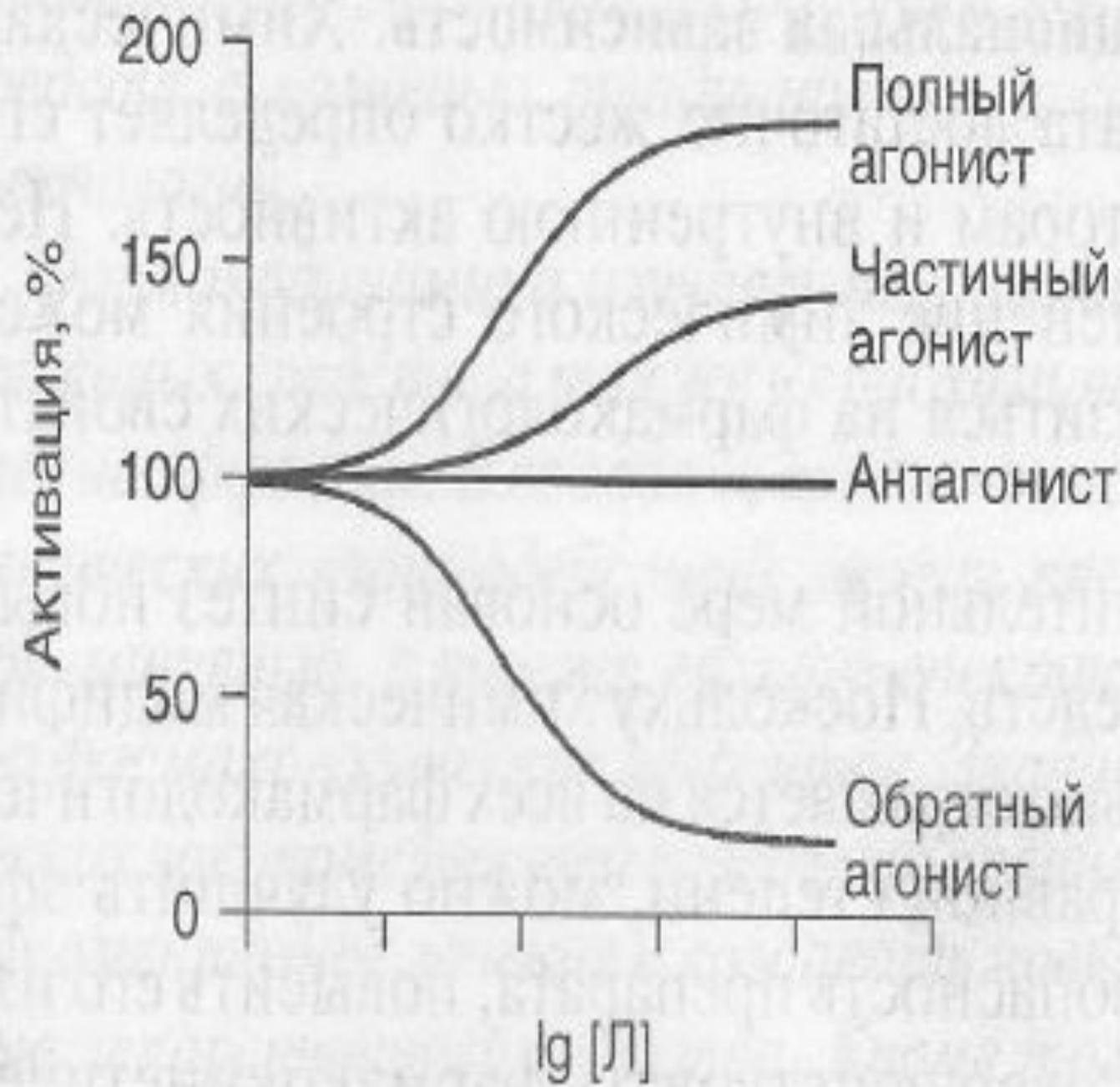
- ПОЛНЫЙ

- ЧАСТИЧНЫЙ

- ОБРАТНЫЙ

Зависимость эффекта ЛВ от дозы





100 %

Эффект

ПАг

ЧАг

Ант

ОА

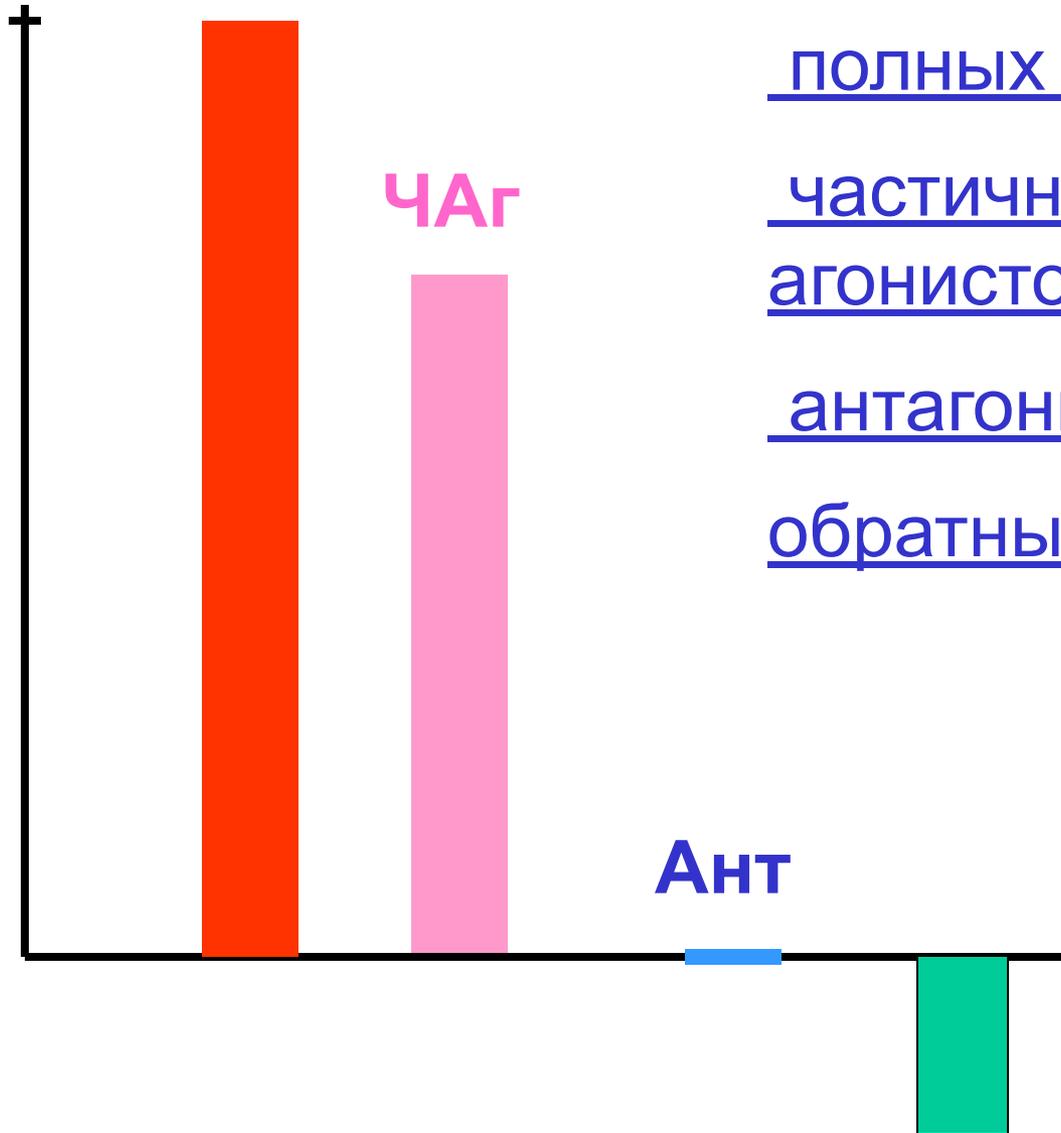
Сравнение

полных агонистов,

частичных агонистов

антагонистов,

обратных агонистов



АНТАГОНИСТЫ

конкурентные

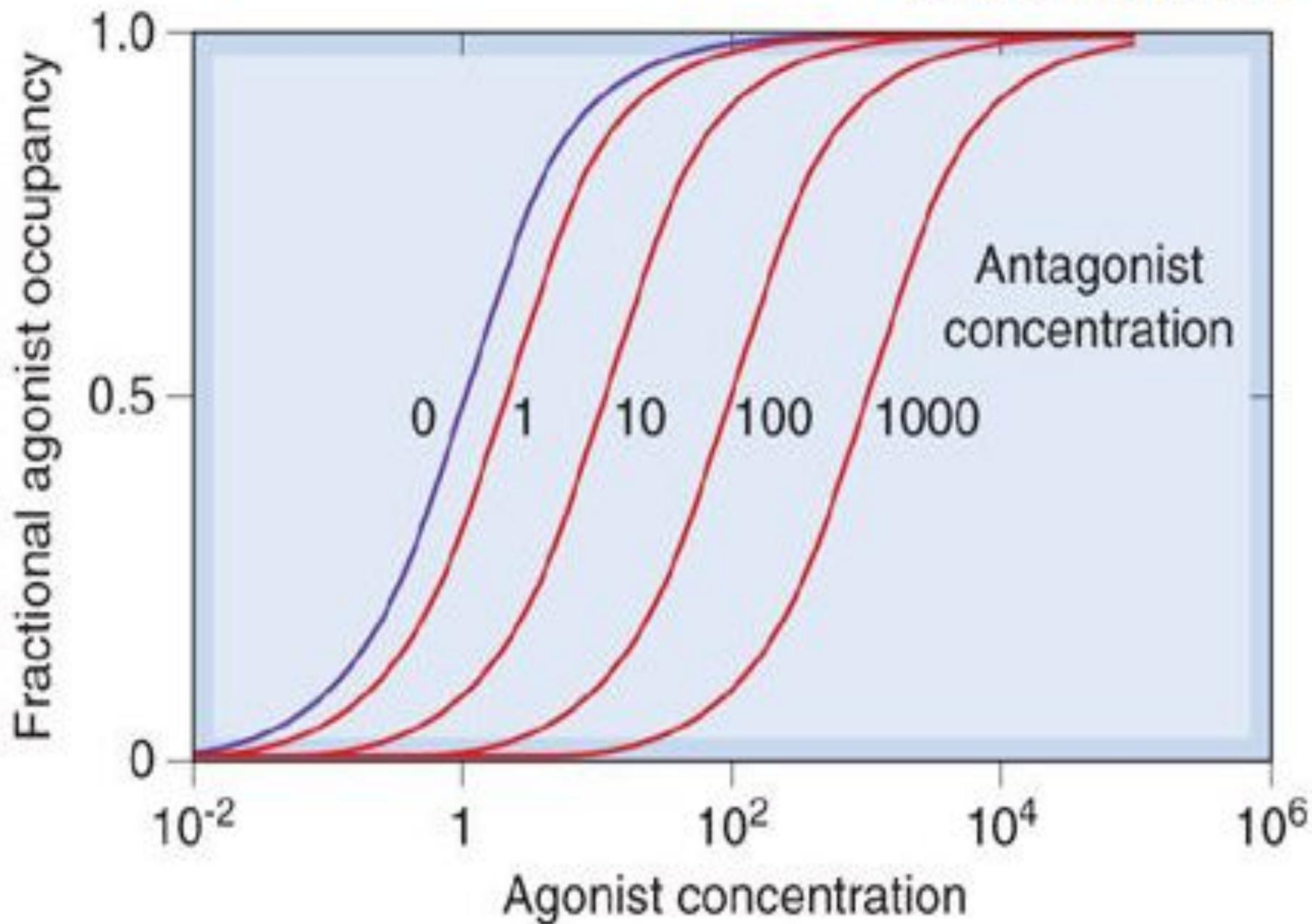
неконкурентные

Прямые
обратимые

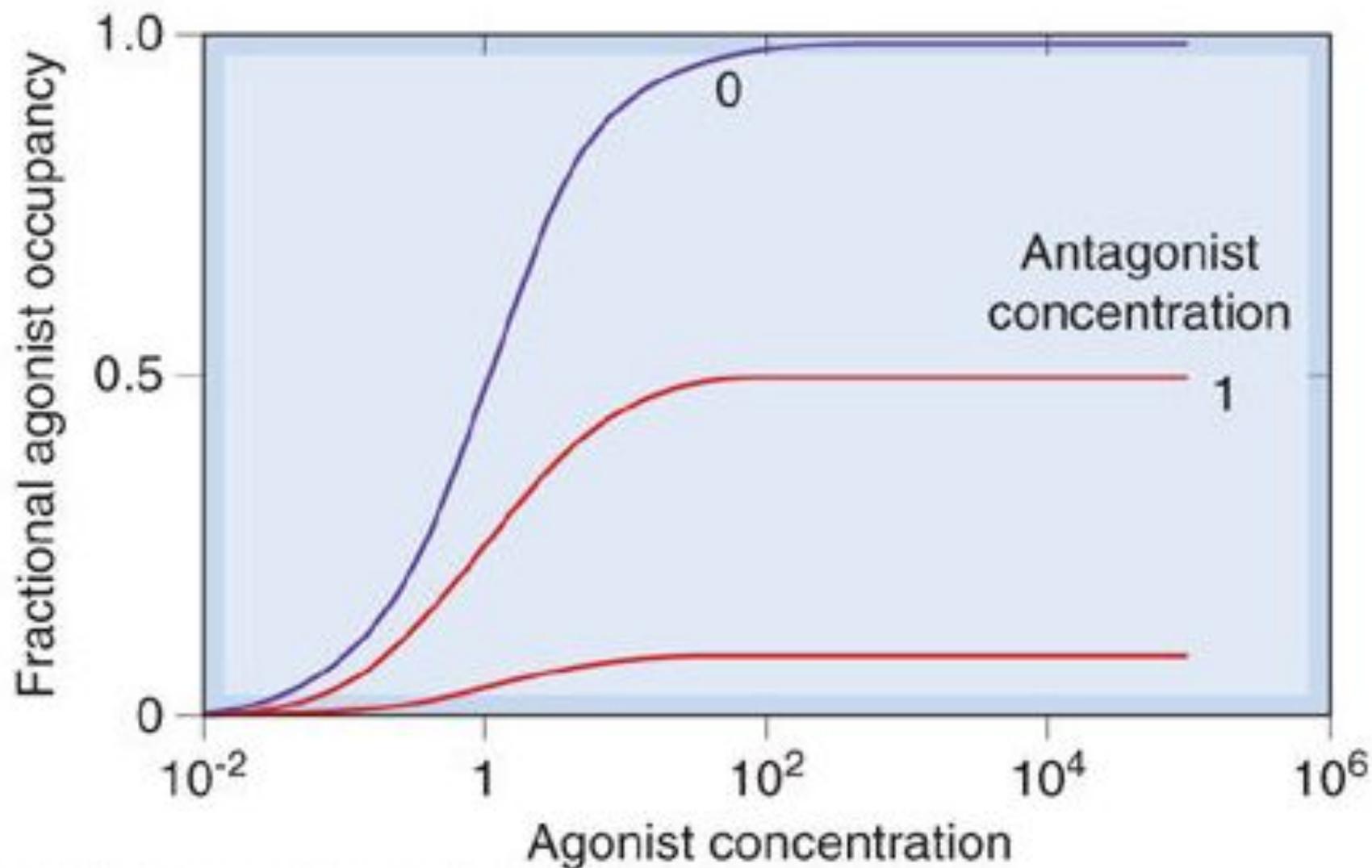
Прямые
необратимые

аллостерические

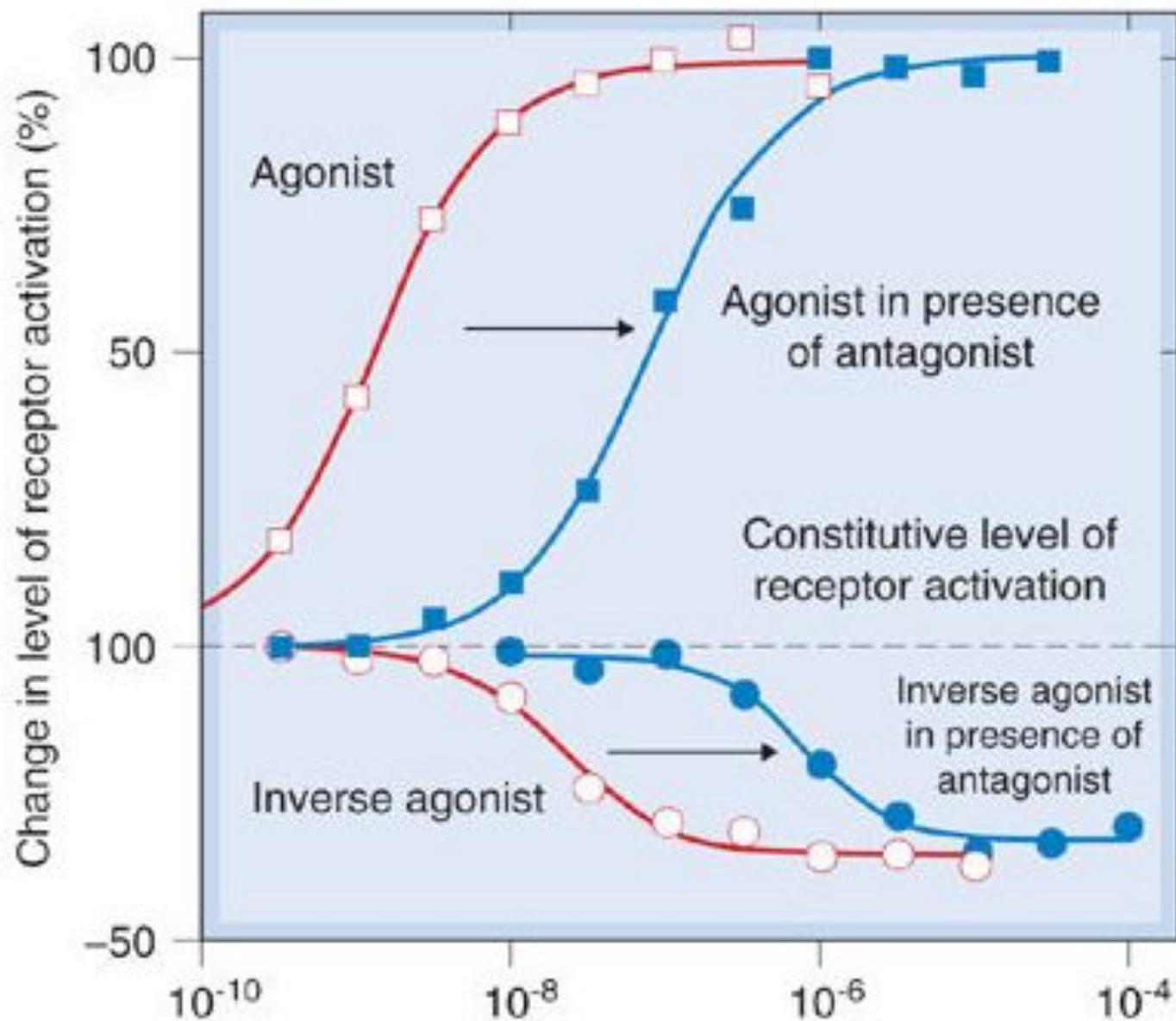
обратимый конкурентный антагонист



необратимый конкурентный антагонист



обратный агонист



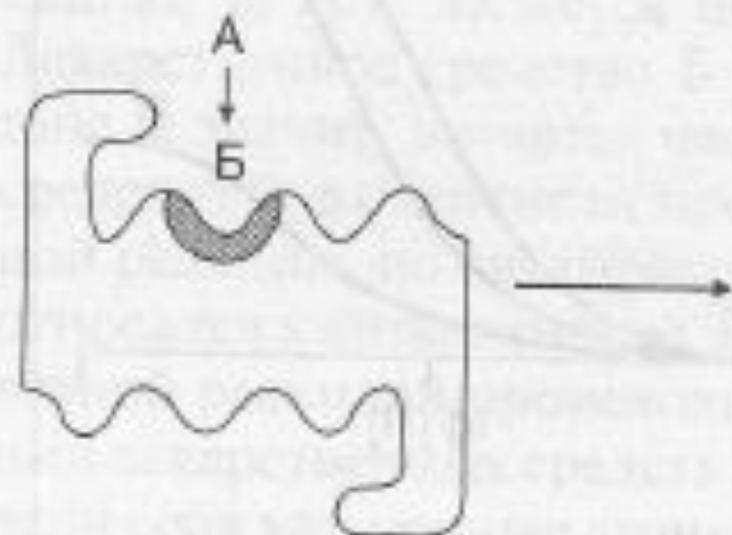
Конкуренция за участки связывания



Эффект, % от максимального



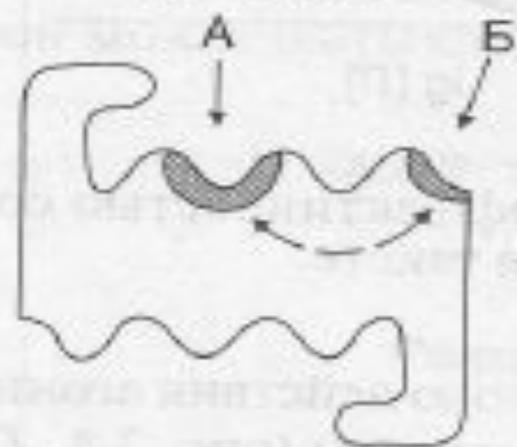
Необратимое или
малодиссоциирующее
соединение антагониста
с рецептором



Эффект, % от максимального



Аллостерическое взаимодействие



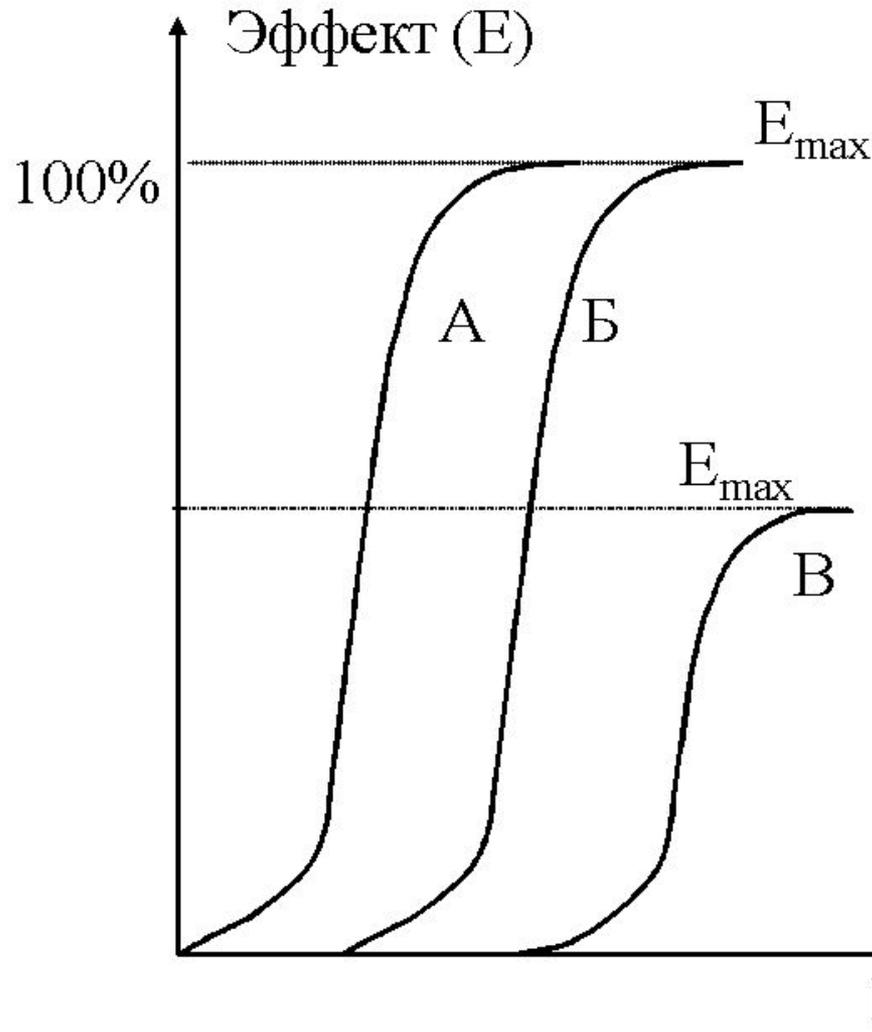
Эффект, % от максимального



Эффект, % от максимального



Эффективность лекарственных веществ

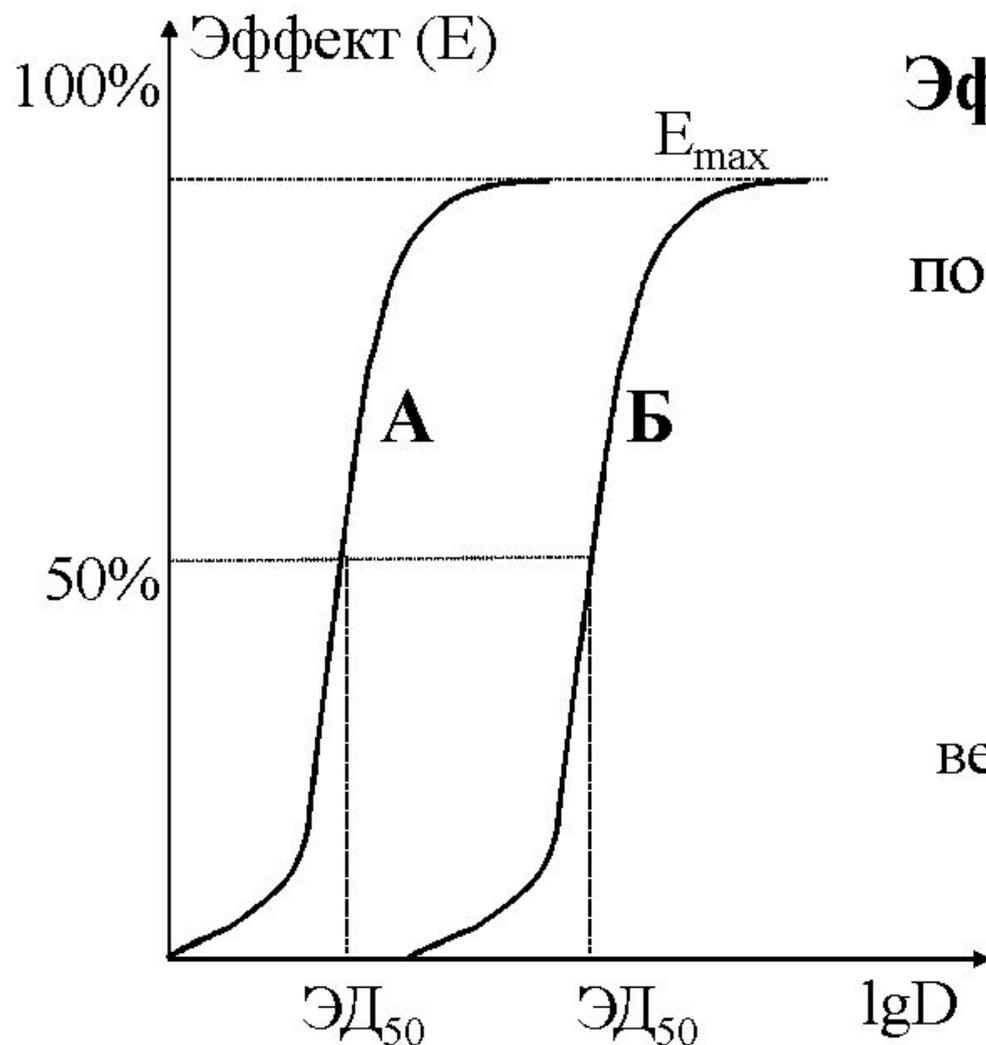


Максимальное увеличение
суточного диуреза при
использовании диуретиков:

препарат В – на 2 л в сутки
препарат А, Б – на 4 л в сутки

вещества **А и Б** в 2 раза
эффективнее вещества **В**
вещества **А и Б** **одинаковы** по
эффективности

Активность лекарственных веществ



Эффективная доза (ЭД₅₀) –
доза, вызывающая
полумаксимальный эффект.

ЭД₅₀ вещества А = 2 мг/кг
ЭД₅₀ вещества Б = 4 мг/кг

вещество А в 2 раза активнее
вещества Б

ЭД₅₀ (ЕС₅₀)

ЭД₅₀ вещества А 2 мг/кг

ЭД₅₀ вещества Б 4 мг/кг

- вещество А в 2 раза

активнее вещества Б

Эффективность диуретиков

Максимальное увеличение суточного диуреза:

препарат А - на 2 л в сутки

препарат Б - на 4 л в сутки

- вещество Б в 2 раза

эффективнее вещества А



Не рецепторные механизмы

Прямое химическое взаимодействие

ЛВ с небольшими молекулами или ионами

ЭДТА - свинец. Антидот.

антацидные средства –

маннитол

Средства, действующие на ферменты

Антихолинэстеразные средства – неостигмин

Ингибиторы моноаминоксидазы – ниаламид

Ингибиторы циклооксигеназы - аспирин и др.

Ингибиторы ангиотензинпревращающего фермента (АПФ) - каптоприл и др.

Ингибиторы 3-ГМГ-КоА-редуктазы - ловастатин и др.

Средства, действующие на транспортные системы

Ингибиторы обратного нейронального захвата норадреналина и серотонина

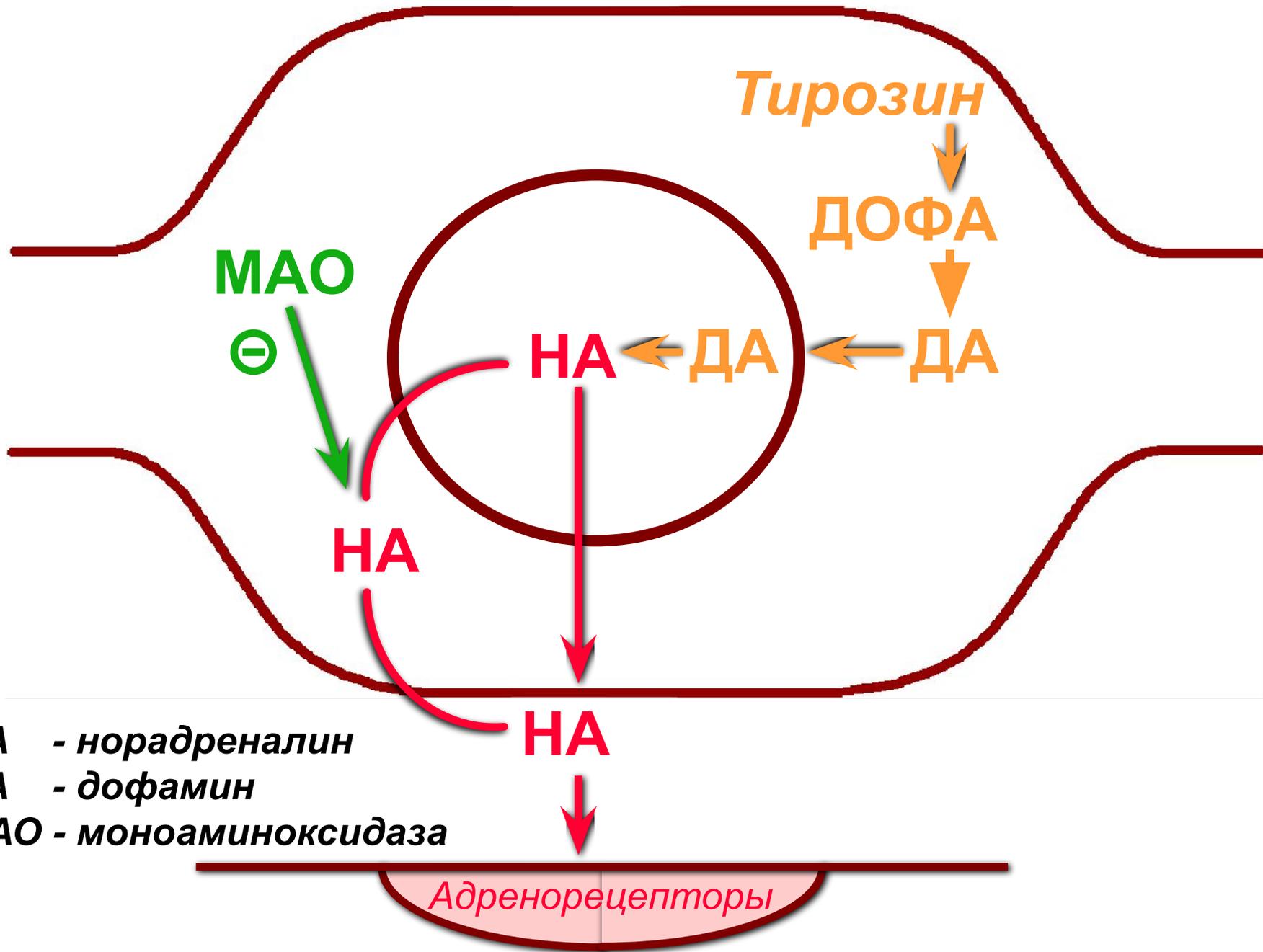
- амитриптилин

Ингибиторы обратного нейронального захвата серотонина

- флуоксетин

Симпатолитики

- резерпин



Тирозин

ДОФА

МАО

⊖

НА

ДА

ДА

НА

НА

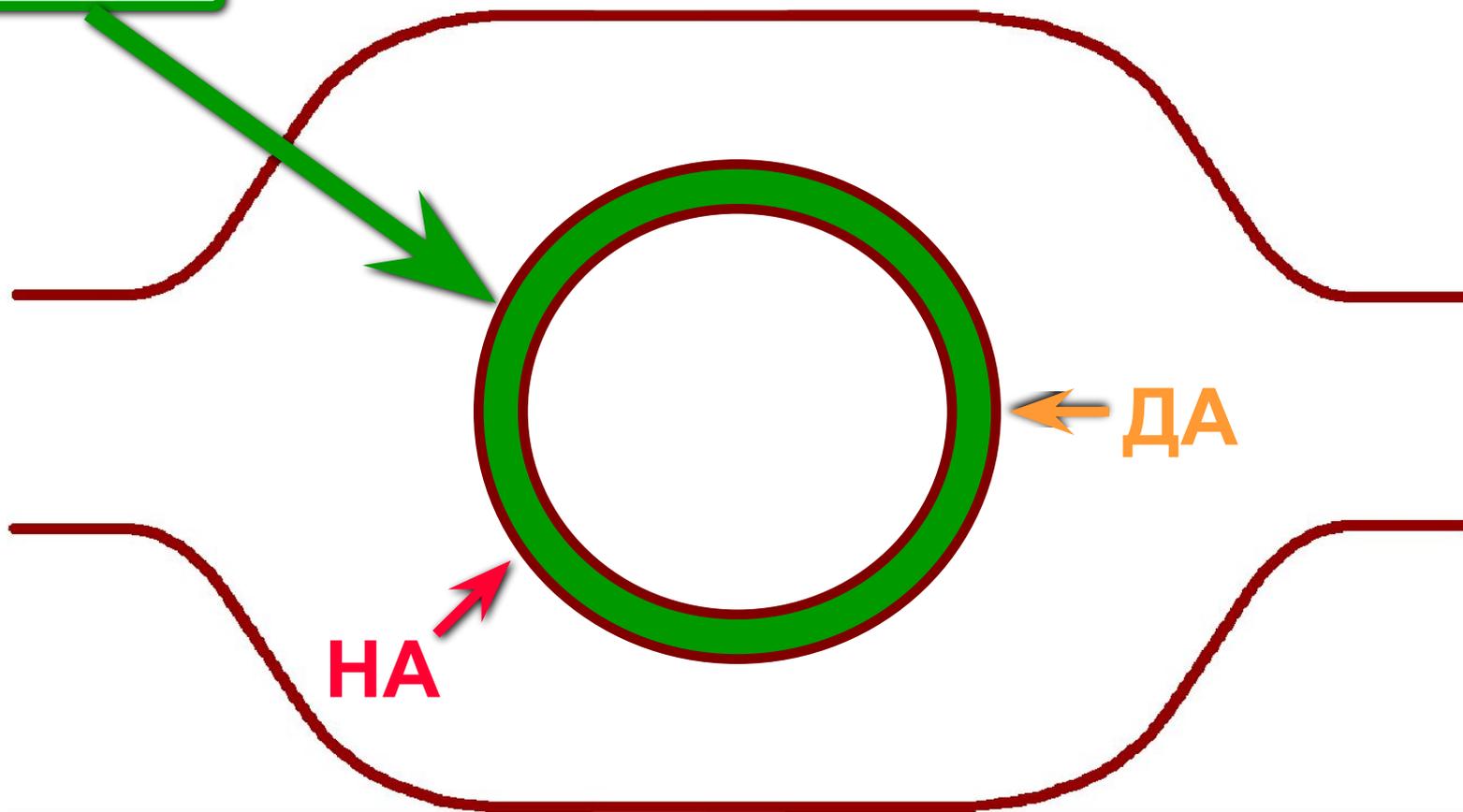
Адренорецепторы

НА - норадреналин

ДА - дофамин

МАО - моноаминоксидаза

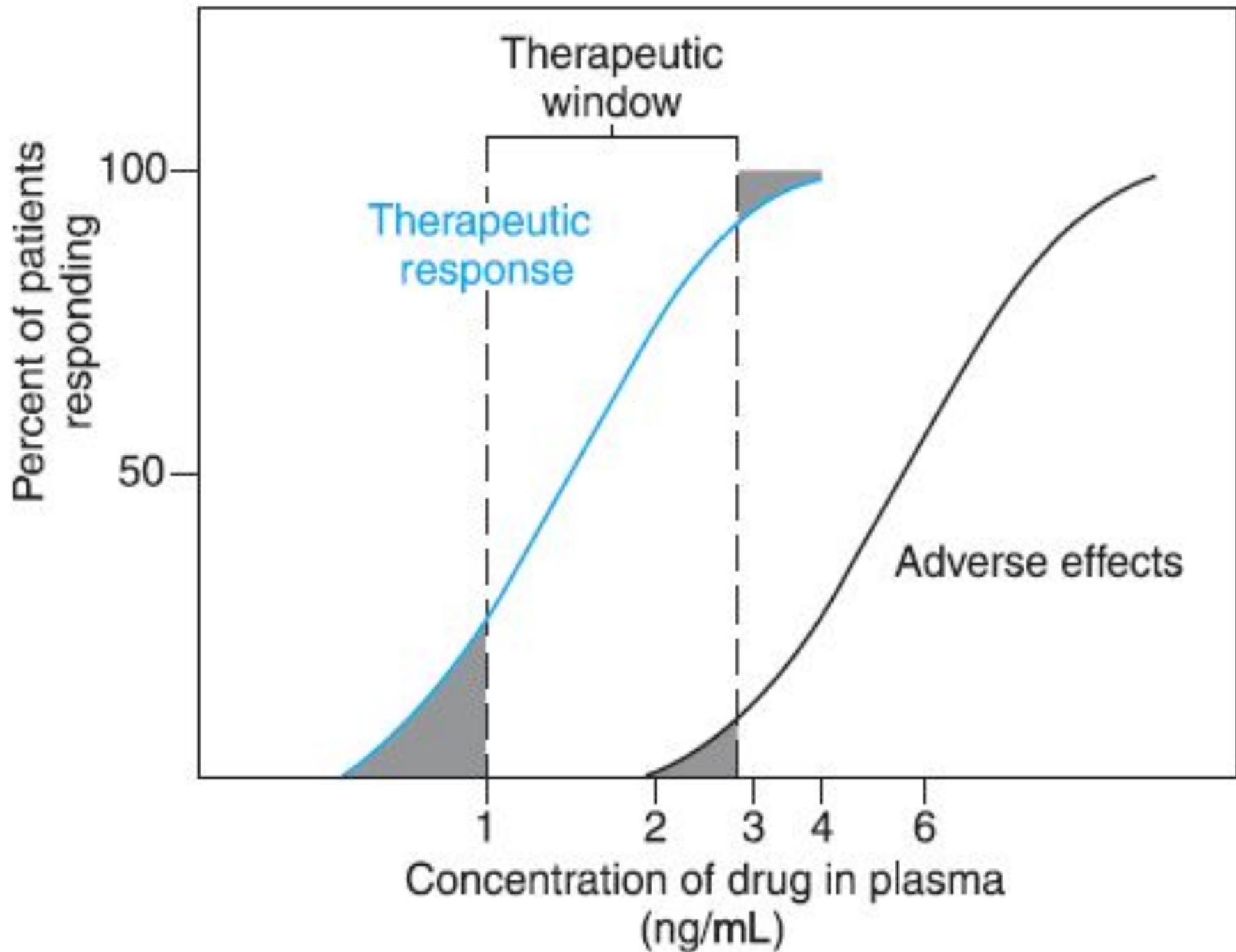
РЕЗЕРПИН



*НА - норадреналин
ДА - дофамин*

Адренорецепторы

Виды действия лекарственных веществ



Виды действия ЛВ в зависимости от локализации фармакологического эффекта

а) **Местное** – действие ЛВ развивающееся в месте введения препарата,

б) **Резорбтивное** - действие ЛВ, которое развивается после всасывания препарата в кровь,

в) **Рефлекторное** – возникающее в результате действия ЛВ на интра- и экстра-рецепторы

Виды действия ЛВ В зависимости от механизма возникновения эффекта ЛВ :

- а) **Прямое** – действие, обусловленное непосредственным влиянием ЛВ на патологически измененный орган/систему
- б) **Опосредованное** – действие, обусловленное действием ЛВ на тот или иной орган или систему через другие органы и системы организма

**В зависимости от
специфичности действия на
отдельные ткани, органы и
системы организма:**

- а) **Общее** – влияние ЛВ на биохимические процессы, протекающие во всех или большинстве тканей, органов или систем
- б) **Преимущественное** - влияние ЛВ на биохимические процессы в большей степени в одних органах и системах, чем в других
- в) **Избирательное** – действие ЛВ только на определенный орган или систему

Виды действия ЛВ **В зависимости от типа воздействия на патологический процесс**

- а) **Этиотропное** – действие ЛВ на причину заболевания
- б) **Патогенетическое** - действие ЛВ на какое-либо звено патогенеза заболевания
- в) **Симптоматическое** - действие ЛВ на одно из проявлений болезни

Виды действия ЛВ В

зависимости от характера

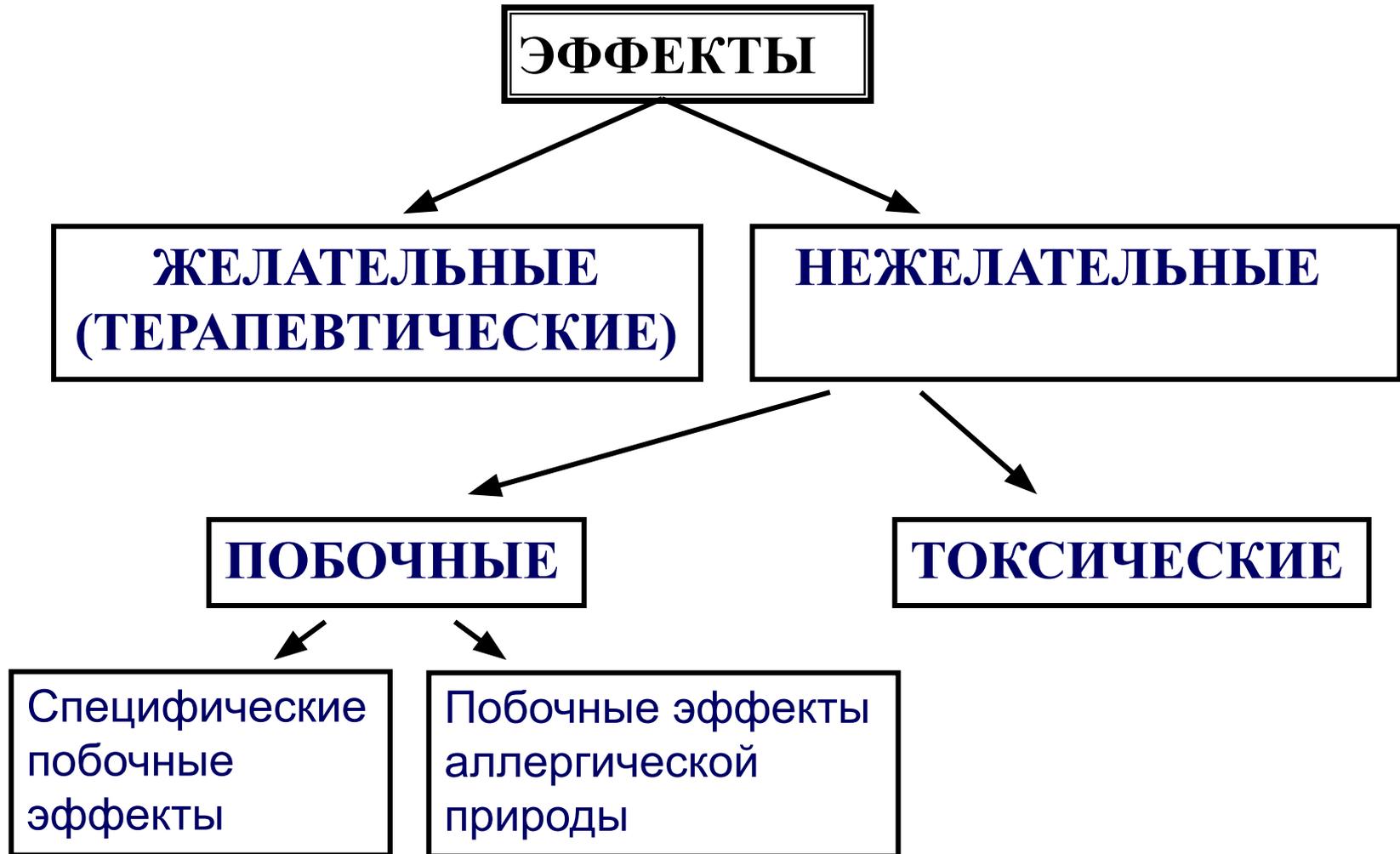
ожидаемого эффекта

- а). Желательное (терапевтическое) – это действие ЛВ, которое дает такое изменение функций органов и систем организма, которое необходимо в лечебных целях.
- б) Нежелательное (побочное) – это действие, изменяющее функции тканей или органов, которые менять нецелесообразно или вредно

**Все есть яд. Ничто не лишено
ядовитости.
И только доза отличает
яд от лекарства.**

**Теофаст Парацельс
(1493-1541)**

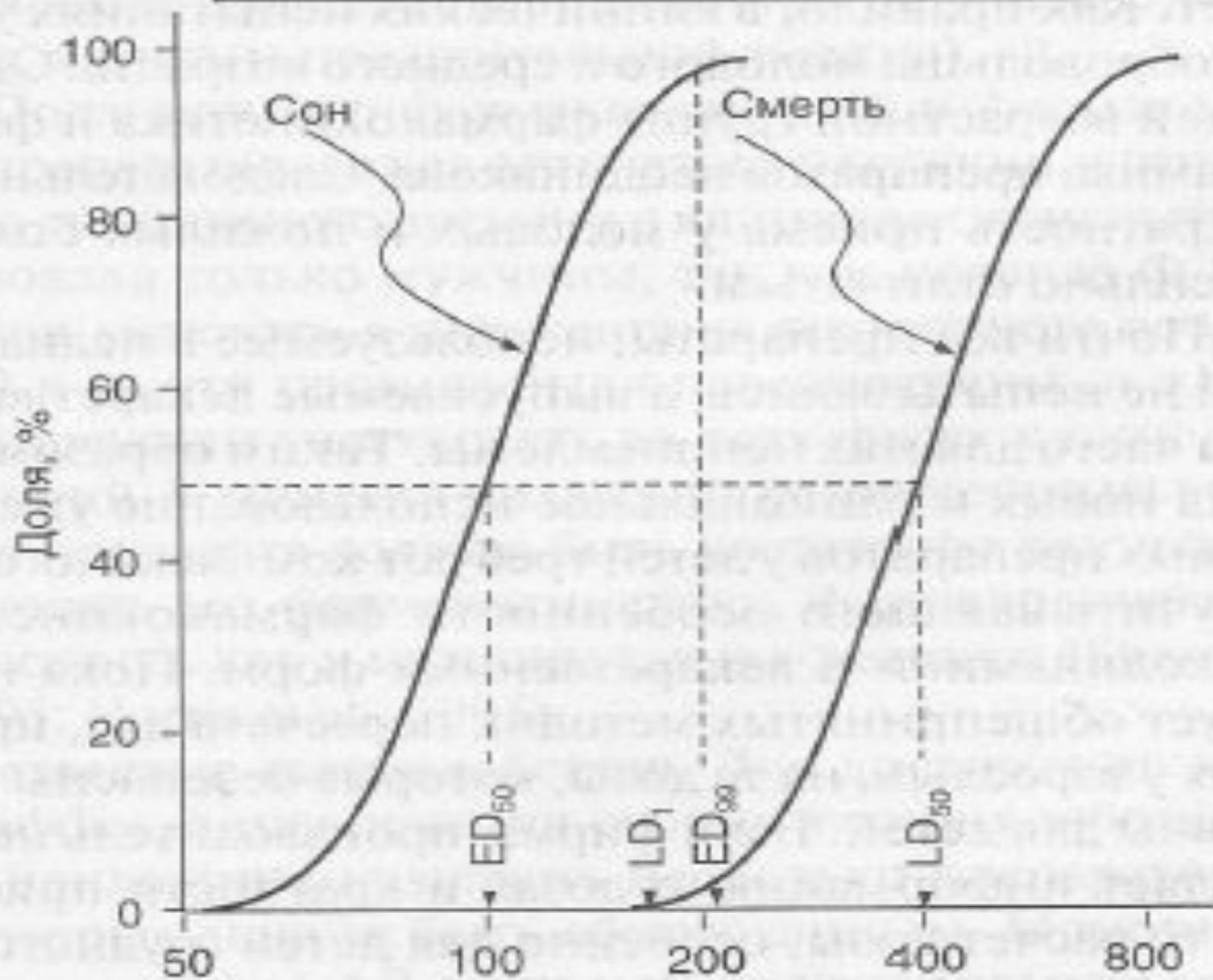
ВЛИЯНИЕ ЛВ НА ОРГАНИЗМ



	ПЭ тип А	ПЭ тип В
Предсказуемость	да	нет
Зависимость от дозы	да	нет
частота	высокая	низкая
летальность	низкая	высокая
Лечение	Коррекция дозы	Прекращение применения

Б

Терапевтический индекс: $\frac{LD_{50}}{ED_{50}} = \frac{400}{100} = 4$



АЛЛЕРГИЧЕСКИЕ РЕАКЦИИ

на лекарственные средства

(побочные эффекты аллергической природы)

- Развиваются на повторное введение препарата (развитию предшествует сенсibilизация)
- Мало зависят от дозы
- Неспецифичны
- Устраняются противоаллергическими средствами

Типы аллергических реакций на лекарственные средства:

1. **IgE** → Аллергические реакции немедленного типа (анафилактический шок, крапивница, ринит, бронхиальная астма и др.)
2. **IgG, IgM** → Цитотоксические (гемолитическая анемия, тромбоцитопеническая пурпура, гранулоцитопения)
3. **IgG** → Иммунокомплексные реакции (сывороточная болезнь, системные васкулиты, например, синдромы Стивенса-Джонса, Лайела)
4. **Сенсibilизированные Т-лимфоциты и макрофаги** → Аллергические реакции замедленного типа

ИДИОСИНКРАЗИЯ -

Генетически обусловленная патологическая реакция на ЛВ

Ослабление

Изменение

Усиление

ФАКТОРЫ, ВЛИЯЮЩИЕ НА ФАРМАКОДИНАМИКУ И ФАРМАКОКИНЕТИКУ

Факторы, влияющие на фармакодинамику и фармакокинетику

1. Свойства лекарственного вещества
2. Свойства организма
3. Порядок назначения лекарственного средства

Факторы, влияющие на фармакодинамику и фармакокинетику

1. Свойства лекарственного вещества

2. Свойства организма:

1) пол,

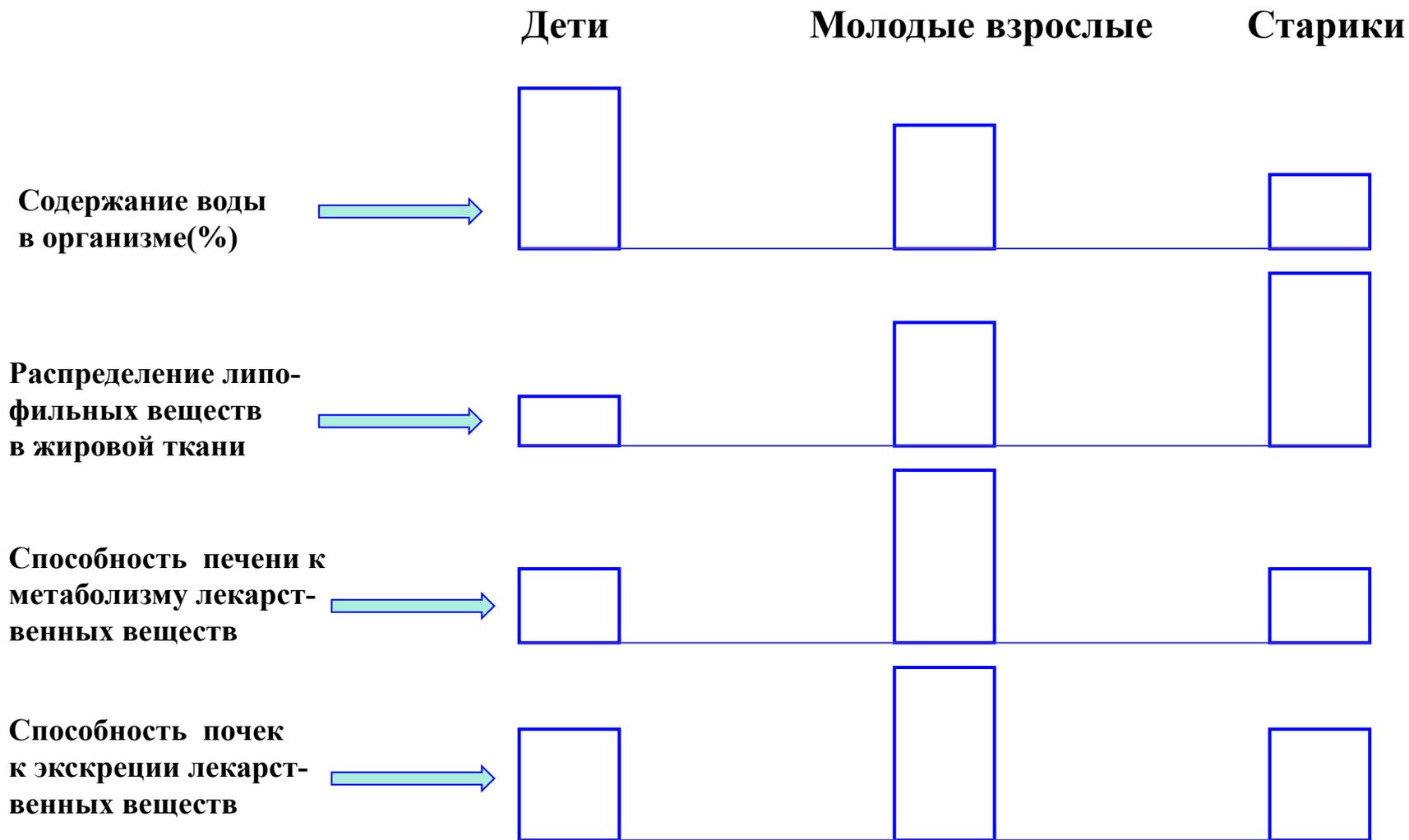
2) возраст,

3) генетические особенности,

4) функциональное состояние,

5) патологическое состояние.

Зависимость фармакокинетики лекарственных веществ от возраста



Факторы, влияющие на фармакодинамику и фармакокинетику

1. Свойства лекарственного вещества

2. Свойства организма

3. Порядок назначения лекарственного средства:

1) время назначения,

2) повторность назначения,

3) комбинированное применение.

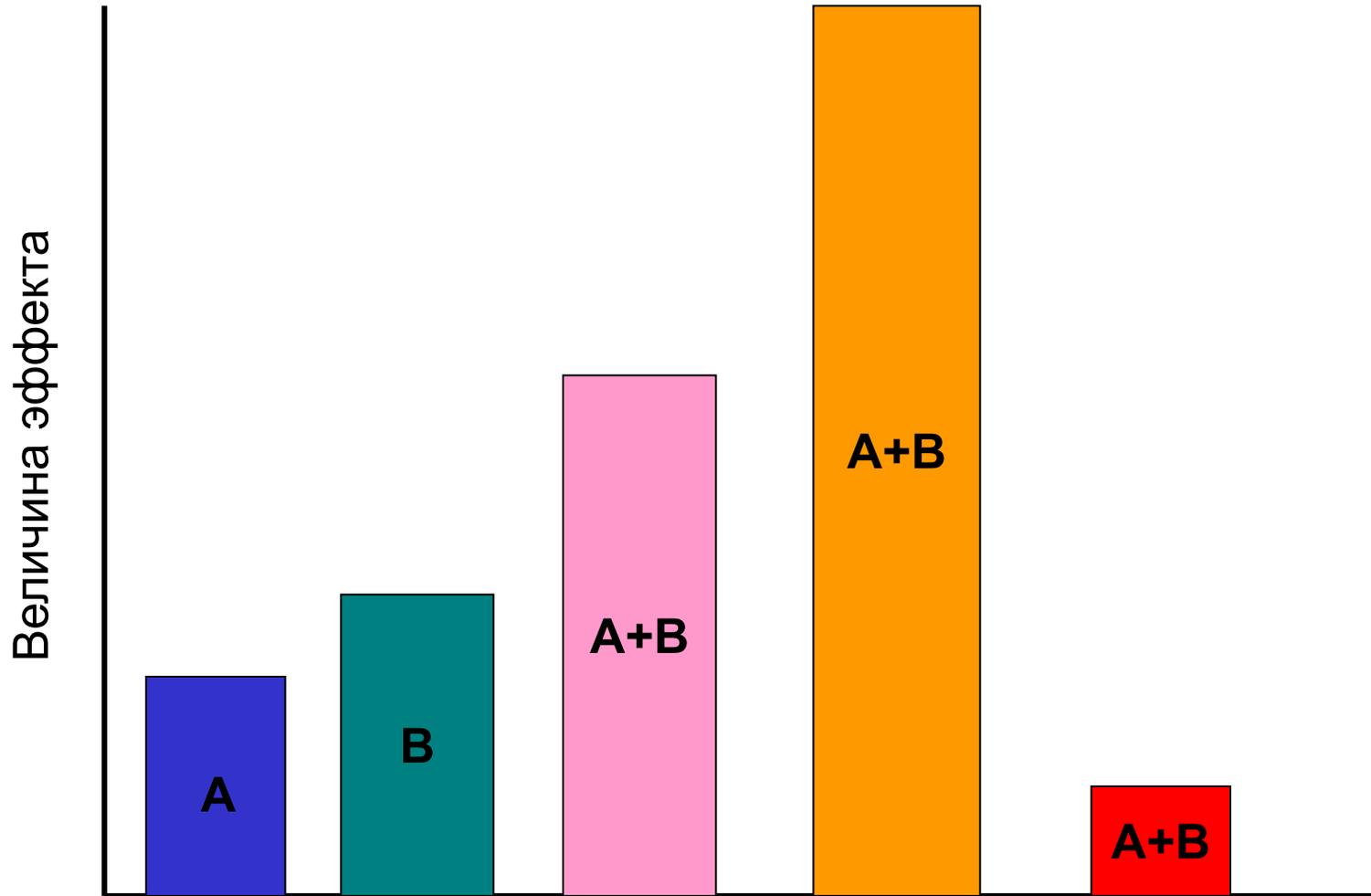
Эффекты при повторном и комбинированном применении ЛВ



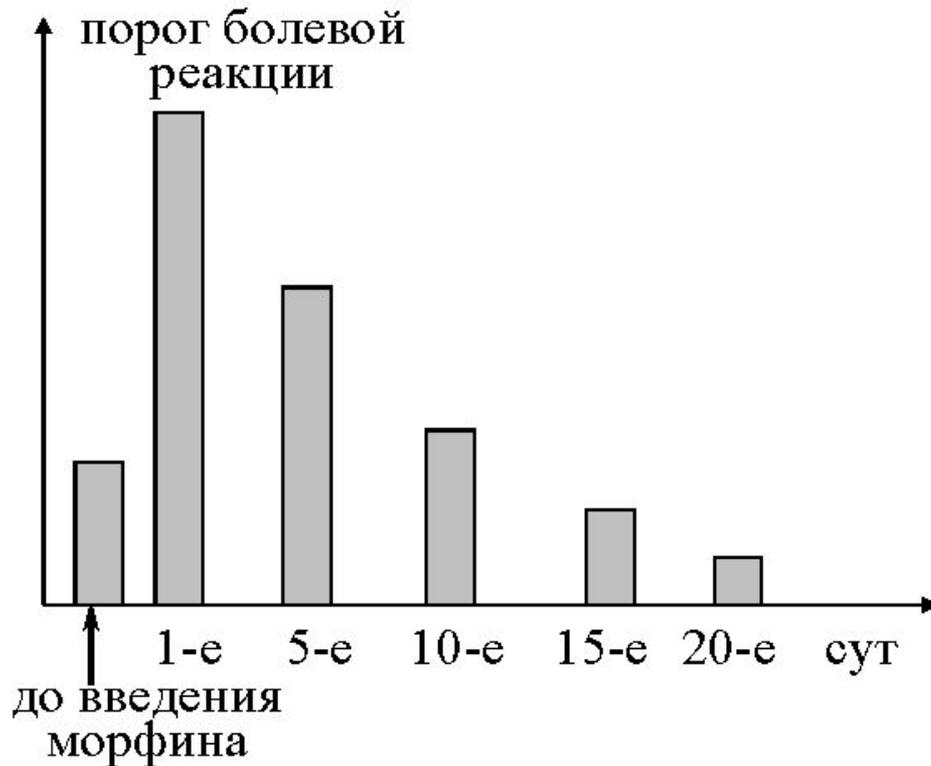
Явления, возникающие при повторном применении ЛВ

- ✓ **Привыкание** (в том числе **тахифилаксия**)
- ✓ **Лекарственная зависимость** – непреодолимое стремление к приему определенных ЛВ
- ✓ **Кумуляция** – накопление в организме фармакологически активного вещества или вызываемых им эффектов
 - материальная – накопление ЛВ
 - функциональная – увеличение эффекта
- ✓ **Сенсибилизация**

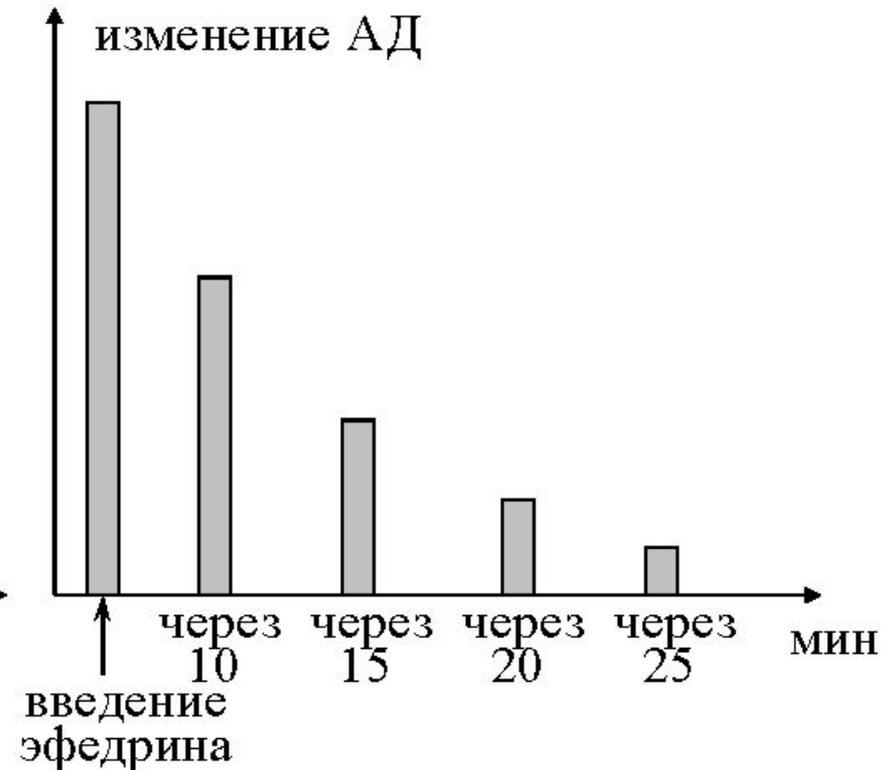
Комбинированное применение лекарственных средств



Толерантность
(привыкание) –
уменьшение
фармакологического
эффекта при повторных
введениях ЛВ в одной и
той же дозах



Тахифилаксия –
быстрое развитие
привыкания при повторных
введениях препарата через
короткие промежутки
времени



КОНТРОЛЬ

Перечислите факторы, которые
могут влиять на
фармакодинамику ЛВ.

На листочках указать

- ✓ *Фамилию преподавателя*
- ✓ *№ группы*
- ✓ *Свою фамилию*
- ✓ *Очень лаконично ответы*