

Раздел: ОБЩАЯ ФАРМАКОЛОГИЯ

Тема: **ФАРМАКОДИНАМИКА**

Лекция № 1

Для студентов специальности МБХ

ФАРМАКОЛОГИЯ

(от греч. *pharmakon* – лекарство, яд;
logos – учение) – наука о
взаимодействии лекарственных
веществ с биологическими системами

2 раздела ФАРМАКОЛОГИИ

1. Общая фармакология

изучает ОБЩИЕ вопросы взаимодействия ЛВ с «мишенями».

2. Частная фармакология

Изучает ЧАСТНЫЕ вопросы взаимодействия **КОНКРЕТНЫХ** ЛВ с **КОНКРЕТНЫМИ** системами (нервной, дыхательной, сердечно-сосудистой, и т.д. – до «химиотерапии»).

Разделы ОБЩЕЙ ФАРМАКОЛОГИИ:



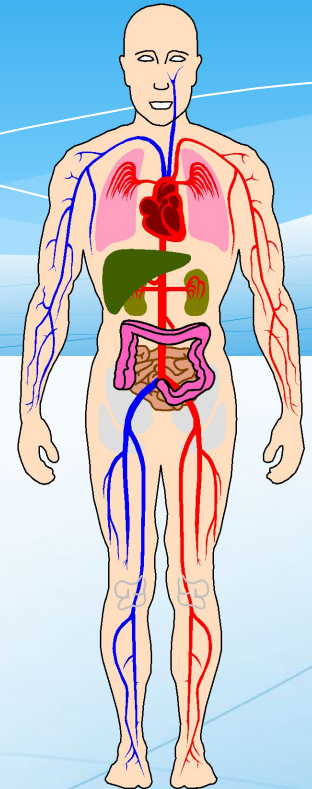
1. Фармакодинамика

(судьба организма после попадания в него ЛС)

2. Фармакокинетика

(судьба ЛС после попадания его в организм).

3. Хронофармакология (биоритмология и ЛС)



ФАРМАКОДИНАМИКА

раздел фармакологии, изучающий **совокупность эффектов** ЛС (желаемых и побочных), **локализацию и механизмы их развития** - т.е., изменения, происходящие в организме под действием ЛС

Основные вопросы ФАРМАКОДИНАМИКИ

МЕХАНИЗМ ДЕЙСТВИЯ
(«первичная фармакологическая реакция»)

- это молекулярные **взаимодействия ЛС с циторецепторами** – компоненты клеток или организма, которые специфично узнают ЛС и опосредуют развитие фармакологических эффектов.

Вещество, взаимодействующее с циторецептором — называется **лигандом**.

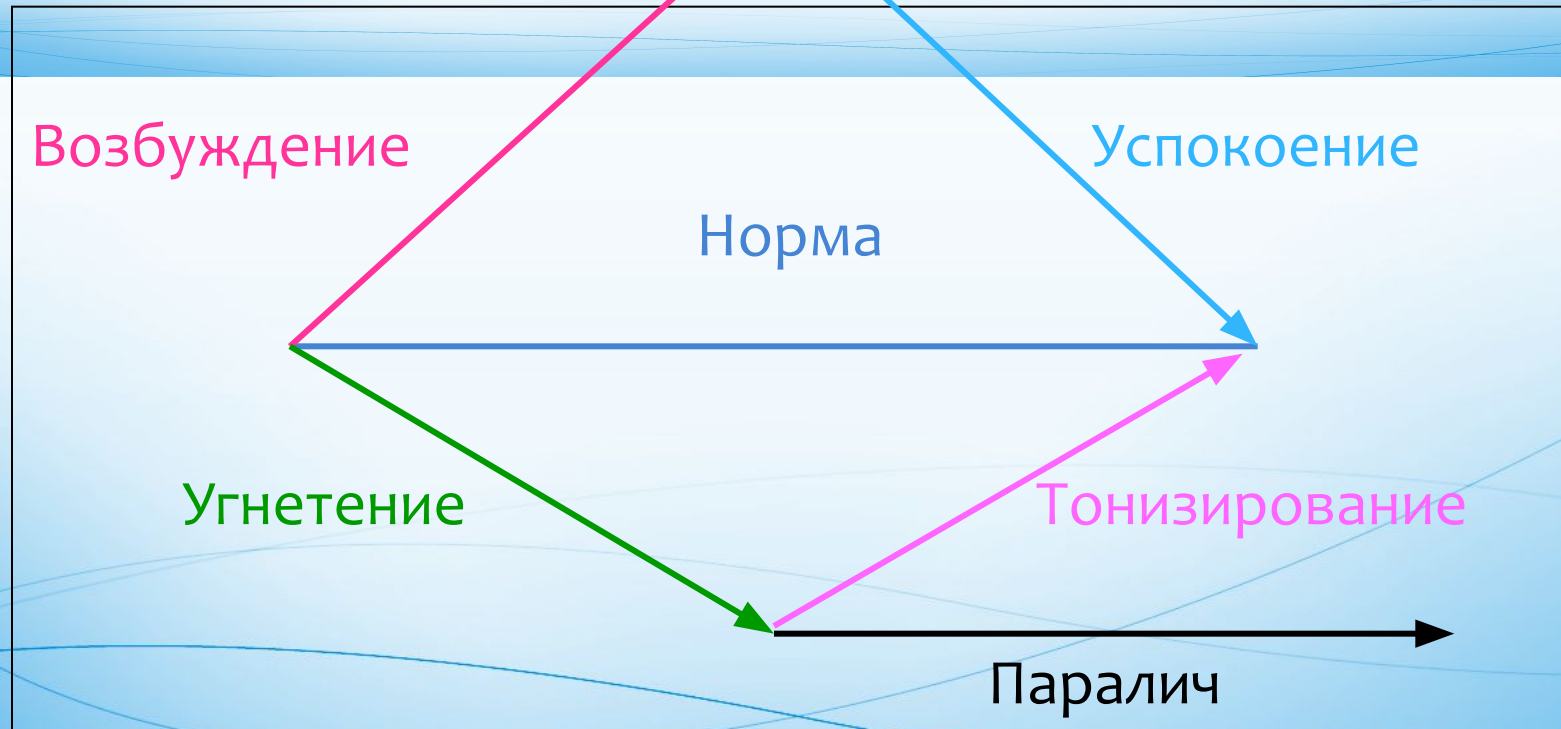
Взаимодействие ЛС с рецептором является причиной возникающих фармакологических эффектов

СПЕКТР ФАРМАКОЛОГИЧЕСКИХ ЭФФЕКТОВ

(«вторичная фармакологическая реакция»)

Под влиянием ЛС в организме изменяется **скорость и/или выраженность протекания различных естественных процессов** (торможение или возбуждение физиологических процессов приводит к снижению или усилению соответствующих функций тканей, органов, систем организма).

Функциональные изменения, вызываемые ЛС в организме (по Н.В. Вершинину)



МЕХАНИЗМЫ ДЕЙСТВИЯ ЛС

Виды взаимодействия ЛС с биосубстратом

1. БЕЗ УЧАСТИЯ РЕЦЕПТОРОВ

- * Физические
- * Химические
- * Физико-химические

Другие:

- * Изменение активности ферментов
- * Взаимодействие ЛВ со структурами микробной клетки

2. С УЧАСТИЕМ РЕЦЕПТОРОВ организма - действуют НА КЛЕТОЧНЫЕ СТРУКТУРЫ, что приводит к изменению функционального состояния клеток

- * на уровне клеточной мембраны,
- * внутри клетки,
- * вне клетки

БЕЗ УЧАСТИЯ РЕЦЕПТОРОВ

Химические взаимодействия:

Физические взаимодействия:

Лежат и в основе механизма действия

- * адсорбирующих средств (уголь активированный);
- * осмотических диуретиков (маннитол) и слабительных;
- * обволакивающих;
- * вяжущих.

- * Нейтрализация HCl в желудке содой и т.д.
- * Связывание ионов металлов комплексами (цитрат натрия, связывающий кальций, протамин сульфат, инактивирующий действие гепарина, др. → антидотная терапия)
- * Связывание [O*] антиоксидантами (мексидол, дигидрокверцетин, вит Е и др.)

Физико-химические взаимодействия:

ЛС изменяют транспорт ионов и электрический потенциал в клеточных мембранах (антиаритмические, противосудорожные препараты, средства для общего наркоза).

Влияние на активность ферментов вне клетки

ЛС ↑ или ↓ активность специфических ферментов:

- * **Ингибиторы ацетилхолинэстеразы** (физостигмин и неостигмин) - ↓ активность фермента, разрушающего АХ, → ↑ активность парасимпатической нервной системы.
- * **Ингибиторы МАО** (ипразид, ниаламид), препятствующие разрушению адреналина → ↑ активность симпатической нервной системы.
- * **Ингибиторы матриксных металлопротеиназ:** неовастат, приномастат, маримастат → ↓ метастазирование
- * Фенобарбитал ↑ **активность глюкуронилтрансферазы** печени → ↓ уровень билирубина в крови.

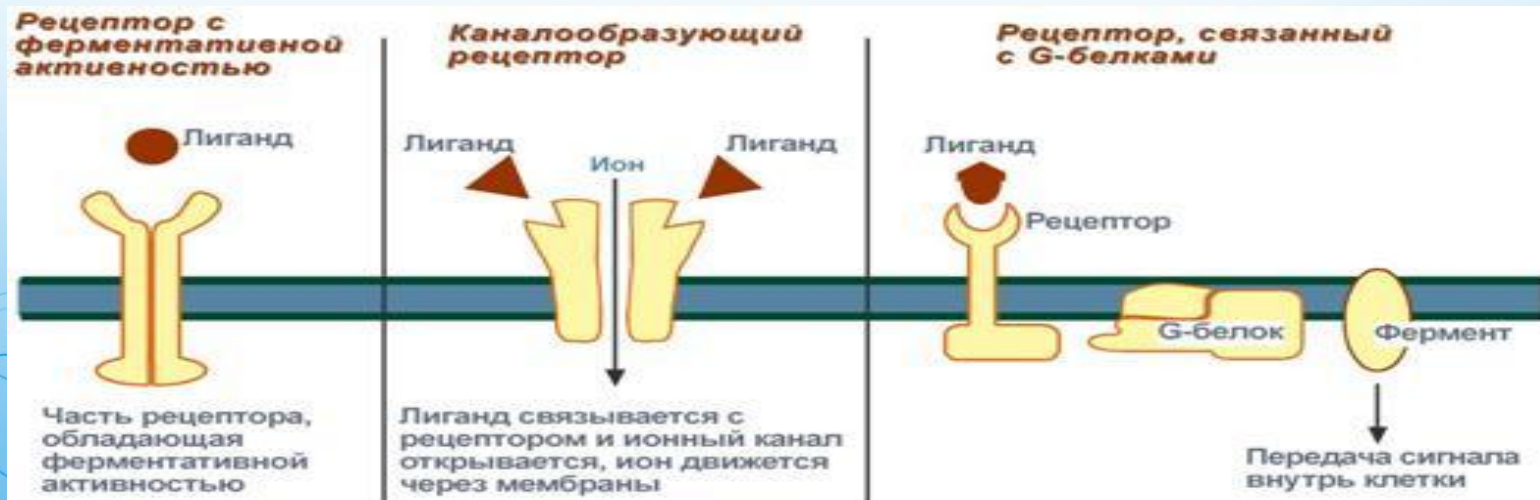
1. Мембранные рецепторы

Непосредственно **сопряженные** с

1.1. **ионными каналами** (связываются с определенными субъединицами и открывает ионный канал;

1.2. **гетеротримерными G-белками**

1.3. **ферментами** (каталитическими): тирозинкиназой (ингибиторы: гефитиниб (иресса) лапатиниб (тайверб) иматиниб (гливек)); , гуанилатциклазой и др. -



рецепторы мембранные

протеинкиназы

Ионными каналами

с G-белками

Фосфорилирование регуляторных, структурных белков

инсулин,

Цетуксимаб (Эрбитукс)

Трастузумаб (Герцептин)

АЦ-аза

АТФ → цАМФ

G-белок
 β -АР,
D_{1,5}, 5-НТ_{4,6,8},
Н₂; А₂

G_i-белок
D₂, 5-НТ₁;
 α_2 -АР; А₁;
M_{2,4}-ХР;
ОР

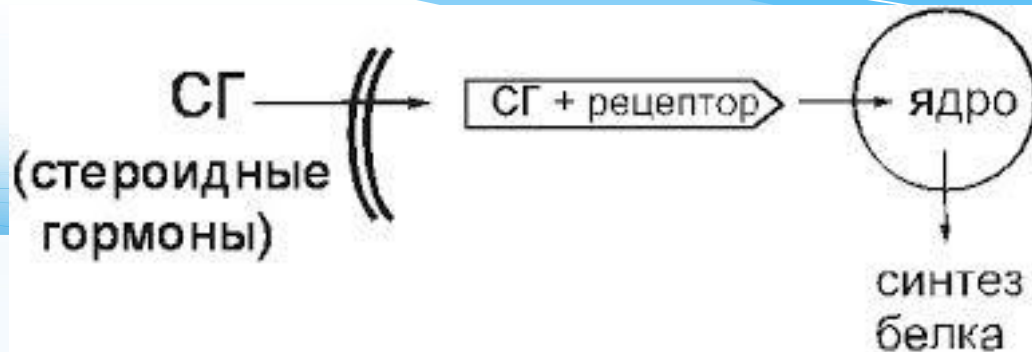
G_q-белок ФЛ-С

ФИФ₂ → ИФ₃ + ДАГ

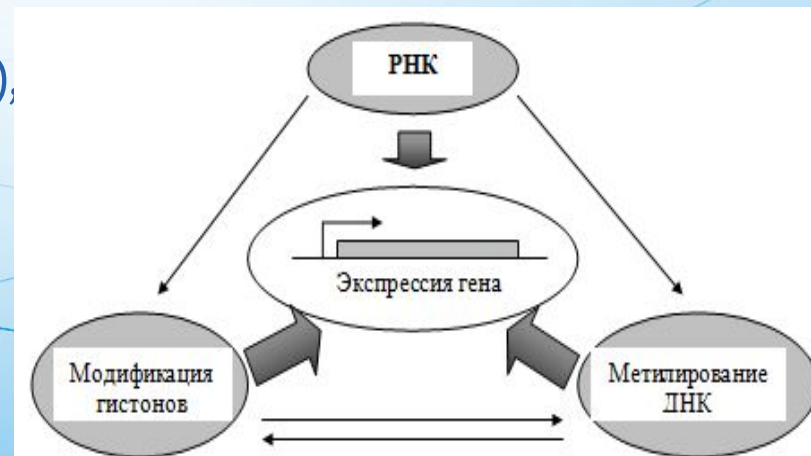
α_1 -АР; Н₁;
5-НТ₂; Н₁;
Р-ры
ЛГ, ФСГ, ТТГ
окситоцина;
холецистокинина

2. Внутриклеточные рецепторы

2.1. **Цитоплазматические** транспортные (взаимодействуют в т.ч. с геномом клетки)



2.2. **Ядерные** (в хроматине) рецепторы, регулирующие транскрипцию, амплификацию ДНК, экспрессию генов (рецепторы ретиновой к-ты: третиноин (весаноид), цис-ретиновая кислота (роаккутан), хлорохин, п/вирусные,)



ЛС образует
с рецептором
комплекс

По отношению к рецепторам

Обратимо

Необратимо

Избирательно (элективное)

Неизбирательно

Сила связывания с циторецептором

(длительность и обратимость фармакологического эффекта)

	<u>Обратимое</u> действие обусловлено установлением непрочных физико-химических связей	<u>необратимое</u>
Физико- химические связи	Ван-дер-ваальсовы, Ионные Водородные Дипольные по принципу комплементарности	ковалентные
Примеры	Обратимые ИАХЭ: неостигмин, физостигмин и др.	ИАХЭ (фосфокол, армин, экотиопат); ингибиторы K^+/H^+ - АТФазы; Ингибиторы ЦОГ-1 (АСК) Тяжелые металлы;

Избирательность

(селективность механизма действия ЛС,
распределения и накопления в тканях;)

С низкой избирательностью:

взаимодействующее с
неравнозначными

рецепторами различной локализации,
вызывая разнообразные
фармакологические
эффекты.

- * Наркотические
анальгетики;
- * Противоопухолевые
средства
- * Бл М-ХР (атропин)

С относительно высокой избирательностью:

взаимодействующее только с
функционально

равнозначными рецепторами по принципу
комплементарности с определенной
локализацией

- * Блокаторы H_1 3-го
поколения:
- * Бл M_1 -ХР: пирензепин;
- * Бл. Na^+/K^+ -АТФазы;
- * Противовирусные средства;
- * Бл β_1 -АР

По характеру взаимодействия ЛС с циторецепторами

Свойства	АГОНИСТЫ МИМЕТИКИ	АНТАГОНИСТЫ БЛОКАТОРЫ
Аффинитет - сродство рецептора и ЛС Способность лиганда связываться со специфическими рецепторами	умеренный	Высокий
Внутренняя активность (способность изменять конформацию рецептора - создание активной стереоконформации, приводящей к появлению клеточного ответа)	высокая	отсутствует
Константа диссоциации комплекса «лекарство-циторецептор»	высокая	низкая

Виды действия ЛС

По месту приложения

(периферическое действие) или (центральное действие)

Резорбтивное
(от лат. resorbere — поглощаю)

Местное (местные анестетики, обволакивающие, раздражающие и др)

Прямое
(первичное)
на месте непосредственного контакта

Косвенное
(вторичное)
- изменение функции органов и клеток в результате действия на другие органы и клетки, функционально связанные с первыми (сердечные гликозиды).

Рефлекторное
Развивается в результате влияния веществ на экстеро- и интерорецепторы, что приводит к изменениям возбудимости соответствующих нервных центров и функций каких-либо внутренних органов.

Фармакологические эффекты ЛС

В дозах, рекомендованных для профилактики и лечения заболеваний

главное
(желаемое)

ради которого препарат применяют в практической медицине (анальгетики - с целью обезболивания, гипотензивные средства - с целью снижения АД).

побочное
(нежелательное)

это сумма функциональных и органических проявлений действия ЛС, не отвечающих задачам лечения при их применении в терапевтическом диапазоне доз

В токсических дозах

Токсическое действие
нежелательное действие ЛС, проявляющееся при их применении в дозах, превышающих терапевтические

ПОБОЧНЫЕ РЕАКЦИИ разделяют:

По характеру возникновения:

- * прямые,
- * опосредованные.

По локализации проявлений:

- * местные,
- * системные.

По течению:

- * острые формы,
- * латентные формы (хронические).

По степени тяжести клинического течения:

- * **легкие**, купирующиеся при **отмене** препарата или даже только при **снижении дозы** (если они не имеют аллергической основы) - например, кожный зуд;
- * **средне-тяжелые**, не несущие непосредственной угрозы жизни, но требующие не только отмены препарата, но и **проведения специальной терапии** (экзематозный дерматит);
- * **тяжелые**, при которых очень **высока опасность для жизни** (анафилактический шок, желудочковая пароксизмальная тахикардия и др.);
- * **фатальные** или смертельные (агранулоцитоз при приеме хлорамфеникола [левомицетина], метамизола [анальгина, баралгина], сульфаниламидов);

Побочные реакции (классификация ВОЗ)

Тип А
прогнозируемые

- Второстепенные
- Вторичные
- Токсичность, связанная с лекарственными взаимодействиями
- Токсичность, связанная с малой шириной терапевтического действия ЛС

Тип В
непрогнозируемые

- Фармакогенетические:
(лекарственная непереносимость, идиосинкразия)
- Иммуноаллергические
- Псевдоаллергические реакции

Тип С
длительное применение

- Лекарственная зависимость
- ПЭ, вызванные внезапным прекращением приема ЛС (синдромы отмены, абстиненции)
- Лекарственная устойчивость

Тип D
отсроченные (отдаленные) эффекты

- Канцерогенные
- Мутагенные
- Тератогенные

Клинико-фармакологические особенности побочного действия ЛС

Типы и виды ПД	Зависимость от			
	Дозы	Длительности применения	Легко предсказуемы	У любого индивидуума
Тип А (структурно-/токсико-метаболические)	+	+	+	+
Тип В: Иммуноаллергические	-	+	-	-
Фармакогенетические	-	-	-	-
Тип С: Внезапное прекращение приема	+	+	+	+
Лекарственная устойчивость	+	+	-	+
Тип D	+/-	+/-	-	+/-

Иммуноаллергические ПЭ

Истинно аллергические ПЭ В основе лежит гиперактивный иммунный ответ на повторное назначение лекарства-аллергена.

Их развитие связывают со следующими тремя механизмами:

- * препарат вызывает **продукцию специфических антител или клеток**, которые перекрестно реагируют с белками тканей.
- * препарат **изменяет свойства белков** некоторых тканей, вызывает аутоиммунную реакцию;
- * препарат является химическим **гаптеном** и связывается с белками с последующим образованием антител;

ПСЕВДОАЛЛЕРГИЧЕСКИЕ ПЭ - в основе лежит способность некоторых ЛС самостоятельно разрушать тучную клетку

Клинически неотличимы от истинных аллергических реакций.

- * Лекарства-либераторы гистамина: полимиксины, морфин, этилморфин, хинидин, атропин, миорелаксанты, наркотические, ацетилсалициловая кислота, рентгеноконтрастные вещества.
- * Волчаночный синдром - новокаинамид, дифенин, изониазид, гидралазин.

ПД типа С

- * **Лекарственная зависимость:** реакции при длительном применении лекарственных средств (например, возникновение лекарственной зависимости при длительном приеме транквилизаторов).
- * **ПЭ, вызванные внезапным прекращением приема ЛС:** (синдромы отмены-миметики из-за обратной отрицательной связи атрофия коры надпочечников, абстиненции=отдачи- блокаторы-растормаживание регуляторных процессов–суперкомпенсация функции с обострением болезни)
- * **Лекарственная устойчивость** (толерантность) – снижение эффективности ЛС: относительная (при изменении фармакокинетики связана с изменением концентрации) и абсолютная (изменение действия ЛС на уровне клетки)

Механизмы неблагоприятного влияния на плод ЛС, полученных от матери во время беременности:

ЛС могут оказывать воздействие на

- * процессы формирования и функционирования половых клеток;
- * непосредственное на эмбрион, вызывающее летальный, токсический или тератогенный эффекты;
- * изменение функциональной активности плаценты (сужение сосудов) с нарушением газообмена и обмена питательными веществами между матерью и плодом;
- * нарушение динамики биохимических процессов гормонального, витаминного, углеводного и минерального балансов в организме беременной женщины, влияющее косвенно на физиологическое состояние плода.



Тератогенность

Лекарственное средство способно вызвать нарушения развития ребенка на любой из 3 стадий: Оплодотворения и имплантации (первые 17 дней беременности) – в эту стадию может произойти нарушение беременности, которое закончится выкидышем.

- * Органогенеза (18-55 дни гестации) – наиболее уязвимый период, его нарушение вызывает одни из самых тяжелых уродств.
- * Роста и развития (после 56 дня беременности) – в этот период редко возникают системные аномалии. Чаще всего нарушения проявляются в виде поражений части органа (пороки сердца) или различные функциональные нарушения.

Тератогенность

Категория	Экспериментальные данные	Клинический контроль	Необходимость применения ЛС
А	Не выявлено	отсутствует у людей	Безопасные (пенициллины, цефалоспорины, макролиды, линкомицин, парацетамол)
Б	Не выявлено / либо тератогенность у животных установлена,	Нет данных	риск тератогенного эффекта минимален
С	выявлено	Нет данных / либо тератогенность доказана	преимущества, связанные с назначением ЛС, превышают риск
Д	выявлено	выявлено	оправданно лишь в экстремальных, опасных для жизни пациентки ситуациях
Х	выявлено	выявлено	Абсолютно противопоказанные беременным

ФАРМАКОПРОФИЛАКТИКА — предупреждение заболеваний с помощью лекарственных средств

С профилактической целью применяют

- антисептические и дезинфицирующие лекарственные средства (для предупреждения распространения инфекционных заболеваний),
- витаминные препараты (для профилактики гиповитаминозов),
- препараты йода (для профилактики эндемического зоба) и др.

ФАРМАКОТЕРАПИЯ (лекарственная терапия) — лечение заболеваний с помощью лекарственных средств. Различают следующие виды лекарственной терапии.

- **Этиотропная** (каузальная) терапия (от греч. aethia — причина, tropos направление и от лат. causa причина) направлена на устранение или ограничение причины заболевания: химиотерапевтические средства, подавляющие жизнедеятельность патогенных микроорганизмов, которые являются причиной инфекционных заболеваний, антитоды, связывающие токсические вещества, которые являются причиной отравлений.
- **Патогенетическая терапия** (от греч. pathos — болезнь, genesis — происхождение) направлена на ограничение или устранение механизмов развития заболевания. Так, противогистаминные средства устраняют действие гистамина, выделяющегося при аллергической реакции, но они не прекращают контакта организма с аллергеном и не устраняют причины развития аллергической реакции. Сердечные гликозиды повышают сократимость миокарда при сердечной недостаточности, но не устраняют причин, вызвавших ее.