

Лекция № 7
ФАРМАКОДИНАМИКА
ЛЕКАРСТВЕННЫХ
СРЕДСТВ

Фармакодинамика

раздел фармакологии, изучающий типы, виды, механизмы, локализацию действия ЛВ на организм, побочные и токсические эффекты, а также зависимость действия ЛВ от различных условий и факторов.

Типы действия лекарственных средств

- **Обратимое действие** оказывают следующие ЛС адреналина гидрохлорид, нитроглицерин действуют несколько минут; действие анальгина, атропина сульфат, несколько часов или суток.
- **Необратимое действие** характерно при действии на организм солей тяжелых металлов, мышьяка, бактерицидных химиотерапевтических средств, которое выражается в глубоких структурных нарушениях клеток и их гибели. (прижигание бородавок нитратом серебра).
- **Возбуждающее и угнетающее действие** является результатом взаимодействия ЛС с клетками и внутриклеточными образованиями тканей и органов, при которых происходит стимуляция или блокирование различных систем организма.

Виды действия лекарственных средств

- *Главное действие* — основное действие лекарственного препарата, которое применяют в клинической практике.
- *Побочное действие* — это любая реакция на ЛС, вредное и нежелательное для организма, возникающее при его назначении для лечения, профилактики и диагностики заболевания.
- *Резорбтивное действие* (от лат. resorbtio — всасывание) ЛС развивается после всасывания в кровь и распределения по всему организму.

- *Местное действие* ЛС развивается при их непосредственном контакте с тканями организма, например с кожей, слизистыми оболочками (раздражающие, местноанестезирующие, вяжущие, прижигающие вещества).
- *Рефлекторное действие* ЛС проявляется на некотором расстоянии от места их первоначального контакта с тканями с участием всех звеньев рефлекторной дуги (действие паров аммиака при обмороке)

- *Центральное действие* ЛС направлено на ЦНС. К таким препаратам относятся психотропные средства (нейролептики, транквилизаторы, аналептики, психостимуляторы), средства для наркоза, наркотические анальгетики.
- *Периферическое действие* развивается при воздействии ЛС непосредственно на печень, почки, сердце, сосуды, органы дыхания или эфферентные нервы, иннервирующие внутренние органы и скелетную мускулатуру.

Нежелательное (отрицательное) действие лекарственных средств

- *Местное нежелательное* действие проявляется при прямом контакте ЛВ или раздражающего ЛС с кожей, подкожной жировой клетчаткой, слизистыми оболочками (аминазин оказывает раздражающее действие в месте введения).
- *Рефлекторное нежелательное* действие является следствием выраженного местного эффекта и сводится к торможению функций (рефлекторная остановка сердца и дыхания возможна при использовании высоких концентраций эфира для наркоза).

- *Аллергические реакции* — это извращенная реакция иммунной системы на попадания в организм чужеродных белков (антигены)

Антибиотики, сульфаниламидные препараты, препараты инсулина при попадании в организм людей с повышенной чувствительностью приводят к образованию и накоплению специфических антител. При повторных введениях этих ЛС происходит их взаимодействие с антителами, в результате чего возникают аллергические реакции.

- *Токсическое действие* проявляется при абсолютной или относительной передозировке ЛС значительным нарушением функций отдельных органов или систем органов:
1. *Нефротоксический эффект* — повреждение клубочкового аппарата или канальцевой системы нефрона почек, вызываемое, например, аминогликозидами, полимиксинами, некоторыми цефалоспоридами.

2. *Гепатотоксическое действие* — повреждение паренхимы печени при лечении тетрациклинами и рифампицином.
3. *Ототоксический эффект*, связанный с поражением восьмой пары черепных нервов (слуховой нерв), приводит к снижению слуха при лечении стрептомицином и неомицином.
4. *Гематотоксический эффект* (угнетение кроветворения) дает большинство противоопухолевых средств, так как они угнетают размножение клеток кроветворной системы.
5. *Тератогенное действие* (от греч. teras — урод) заключается в формировании врожденных дефектов развития в результате влияния некоторых ЛС на организм плода (наиболее опасный период — 3—8-я недели беременности). Хорошо известна история применения в некоторых зарубежных странах успокаивающего и снотворного средства талидомида.

6. *Мутагенное действие* — стойкое повреждение зародышевой клетки и ее генетического аппарата в период эмбриогенеза. Мутации могут происходить в половых клетках, изменяя генотип потомства. Следствием мутаций в соматических клетках может быть развитие злокачественных образований (канцерогенное действие).

Механизмы действия лекарственных средств

Механизм действия ЛВ — это характер его взаимодействия с составными частями клетки и внеклеточных образований, обуславливающий специфический для данного вещества фармакологический эффект.

Специфические вещества, обеспечивающие проведение нервных импульсов в синапсе, называют *медиаторами*.

Медиаторами могут быть различные биологически активные вещества: биологические амины, гормоны, нейропептиды, простагландины, киназы и т.п.

Каждый медиатор имеет специфический *рецептор* — встроенный внутрь клеточной мембраны чувствительный белок, который реагирует, взаимодействует только с определенным медиатором или веществами.

Дозирование лекарственных средств, критерии их эффективности и безопасности

Существует два основных аспекта проблемы дозирования ЛС: их эффективность и безопасность.

Доза — фиксированное количество ЛВ, способное вызвать ожидаемый фармакологический эффект у большинства пациентов.

Классификация доз.

По силе действия различают:

1. терапевтические (лечебные),
2. токсические (вызывающие отравление),
3. смертельные (летальные) дозы.

По способу приема различают дозы:

1. разовая доза (pro dosi) — количество вещества на один прием;
2. суточная (pro die) — количество вещества, принимаемое в течение суток;
3. курсовая — количество вещества на курс лечения.

Ударная (болюсная) доза — большая доза, вводимая при первом приеме некоторых ЛС, для того чтобы создать максимальную концентрацию ЛВ в крови или органе.

Ударная доза равняется двум или трем разовым дозам и не превышает высшую разовую дозу .

Поддерживающая доза — средние (стандартные) дозы, применяемые для поддержания необходимой концентрации ЛВ в крови.

Высшие лечебные дозы — дозы, которые используют в исключительных случаях, соблюдая специальные меры предосторожности, и которые, как правило, нельзя превышать без риска для жизни пациента.

Терапевтическая широта действия — это диапазон лечебных доз, от минимальной лечебной дозы до минимальной токсической, обеспечивающих эффективность и безопасность лекарственного лечения.

Хронофармакологические аспекты применения лекарственных средств

Хронофармакология — раздел фармакологии, изучающий зависимость действия ЛС от времени их введения в организм, закономерности взаимодействия ЛВ с организмом с учетом биоритмов физиологических и биохимических процессов, а также временных связей организма с окружающей средой.

Явления, возникающие при повторном введении лекарственных средств

- *Кумуляция* (от лат. *simulatio* — увеличение, скопление) - процесс накопления ЛВ, когда при повторном введении оно начинает действовать сильнее.
- Уменьшение фармакологического действия ЛС при их повторном введении называется *привыканием*.
(анальгетики, гипотензивные, слабительные средства).

- Привыкание, развивающееся медленно, в течение нескольких дней или недель, называется *толерантностью* (от лат. *tolerantia* — терпение).
- Быстрое привыкание, в течение нескольких часов или одних суток — *тахифилаксия* (от греч. *tachys* — быстрый, *phylaxis* — защита). Ярким примером тахифилаксии может служить снижение гипертензивного эффекта эфедрина при повторных введениях.
- *Эйфория* (от греч. *euphoria*: *eu* — хорошо, *phero* — переносу) — неоправданное реальной действительностью благодушие, повышено - радостное настроение, сочетающееся с недостаточной критической оценкой собственного состояния.
-

Вещества, вызывающие лекарственную зависимость, подразделяют на следующие группы:

- ненаркотические анальгетики (морфин, кодеин и их синтетические заменители);
- вещества, получаемые из растительного сырья: каннабис (марижуана, гашиш);
- галлюциногены (диэтиламид лизергиновой кислоты — ЛСД, мескалин, псилоцибин);
- стимуляторы ЦНС (фенамин);
- местные анестетики (кокаин);
- производные барбитуровой кислоты;
- • социально опасные вещества: алкоголь, никотин.

- **Психическая зависимость** — это состояние, при котором для поддержания вызываемого ЛВ чувства удовлетворения и психического подъема требуется периодически или постоянно вводить это ЛВ.
-
- **Физическая зависимость** — это адаптивное состояние, проявляющееся в выраженных расстройствах функций внутренних органов.
- **Наркомании** - болезнь вызвана злоупотреблением ЛВ, являющихся наркотиками.
-
- **Токсикомания** - патологические состояния, вызванных злоупотреблением промышленных ядов и химических веществ.

Взаимодействие лекарственных средств

- При лечении многих заболеваний назначают одновременно или последовательно (через небольшой промежуток времени) два или несколько лекарственных препаратов.
- Комбинирование двух или нескольких ЛС имеет следующие цели:
 1. получение более выраженного лечебного эффекта в результате одновременного влияния ЛС на разные ткани и органы;
 2. уменьшение нежелательного действия какого-либо ЛС;
 3. корригирование нежелательного действия основного ЛС;
 4. увеличение длительности фармакологического эффекта;
 5. повышение фармакоэкономической эффективности (снижение доз и уменьшение стоимости лечения).

Взаимодействие ЛС можно классифицировать:

- **Фармацевтическое взаимодействие**, которое происходит на этапе приготовления лекарственных форм, хранения и транспортировки.
- **Фармакологическое взаимодействие** происходит на фармакокинетическом и фармакодинамическом уровнях взаимодействия лекарственных веществ.
- **Фармакокинетическим** называют взаимодействие, при котором под влиянием одного ЛВ изменяется характер всасывания, выведения, распределения, терапевтическая концентрация в крови и метаболизм другого ЛВ или степень активности его метаболитов.
- **Фармакодинамическим** называют взаимодействие, при котором в результате совместного применения ЛВ изменяется спектр или выраженность основных либо побочных фармакологических эффектов одного или нескольких взаимодействующих веществ.

Фармакокинетическое взаимодействие лекарственных веществ

Влияние ЛВ на величину рН в желудочно-кишечном тракте.

- Важное значение имеет изменение процесса всасывания ЛВ под влиянием антацидных средств, которые вызывают повышение рН содержимого желудка.
- Этим объясняется снижение резорбтивного действия таких препаратов, как антикоагулянты непрямого действия, дигоксин, ацетилсалициловая кислота, сульфаниламидные препараты, нитрофураны.

Влияние ЛВ на моторику желудочно-кишечного тракта

- Основная часть ЛВ всасывается в проксимальной части тонкой кишки, поэтому от скорости эвакуации содержимого желудка зависят время наступления лекарственного эффекта и его выраженность.
- М-холиноблокаторы (атропина сульфат) и наркотические анальгетики (морфина гидрохлорид, препараты кодеина) замедляют опорожнение желудка. Это может стать причиной более длительного контакта ЛВ (например, ацетилсалициловой кислоты) со слизистой оболочкой и привести к ее раздражению и увеличению риска изъязвления. Действие же применяемых внутрь препаратов железа, дигоксина и дигитоксина в результате замедления перистальтики кишечника, вызываемой М-холиноблокаторами, усиливается, так как в этом случае ЛВ контактируют со слизистой оболочкой кишечника в течение более длительного времени, что способствует более полному их всасыванию.

Взаимодействие ЛВ с продуктами питания

- В процессе кулинарной обработки в пищу вводят многие пищевые добавки: консерванты, антиоксиданты, антикоагулянты, красители, подслащивающие вещества, эмульгаторы и пр.
- Различные фармакологически активные вещества, содержащиеся в пище, всасавшись в кровь, могут оказывать влияние на фармакодинамику ЛВ, а также изменять свою активность под их влиянием.
- Например, антибиотик тетрациклин при взаимодействии с пищей, содержащей кальций (молоко и молочные продукты), теряет свою активность в результате образования не всасывающегося в ЖКТ комплекса.

Фармакокинетическое взаимодействие лекарственных средств при их выделении из организма

- Немногие ЛВ выделяются из организма в неизмененном виде. В процессе биотрансформации они становятся водорастворимыми и удаляются с мочой или желчью.
- Совокупность процессов биотрансформации и выделения ЛВ носит название "*элиминация*". Одним из наиболее характерных ее показателей является период *полуэлиминации*, или *период полувыведения*, который обозначают $T_{1/2}$.
- Период полувыведения — это время, измеряемое в часах или минутах, в течение которого плазменная концентрация введенного препарата уменьшается на 50%.

Фармакодинамическое взаимодействие лекарственных веществ

- При одновременном или последовательном приеме нескольких ЛС может наблюдаться усиление или ослабление фармакологического эффекта.
- Если ЛС действуют и усиливают фармакологические эффекты друг друга, говорят о развитии *синергизма* (от греч. *synergeia* — содружество).
- **Инфрааддитивный синергизм** — эффект взаимодействия двух ЛВ, который ниже, чем сумма эффектов каждого из них.
- **Аддитивным (суммированным) синергизмом** называется эффект взаимодействия двух ЛВ, равный сумме эффектов каждого из них. При одновременном применении двух снотворных можно добиться усиления снотворного действия каждого из них

- **Физический антагонизм** возникает в результате адсорбции ЛВ на поверхности адсорбентов (активированный уголь, белок). ЛВ, оказывающие вяжущее и адсорбирующее действие, замедляют всасывание других веществ.
- **Химический антагонизм** наблюдается при химическом взаимодействии ЛВ и последующем образовании фармакологически неактивных метаболитов. Химически действующие антагонисты называются антидотами (от греч. antidoton — противоядие). Щелочи применяют при отравлении кислотами; Унитиол связывает ионы тяжелых металлов, сердечные гликозиды;
- **Одновременное проявление физического и химического антагонизма** - применение протамина сульфата при передозировке гепарина (прямой антикоагулянт).
- **Прямой функциональный антагонизм** проявляется в возникновении противоположных эффектов при действии двух или нескольких ЛВ на одни и те же клетки, рецепторы или ткани органов.

- **Односторонний антагонизм** возникает в тех случаях, когда действие одного из ЛВ устраняет действие другого, но не наоборот. Например, эффект пилокарпина (сужение зрачка) снимается действием атропина (расширение зрачка), но не наоборот.
- **Двусторонний антагонизм** реализуется тогда, когда любое из двух ЛВ нейтрализует действие другого вещества, т.е. происходит взаимная инактивация веществ - взаимодействие кислоты со щелочью.
- **Конкурентный функциональный антагонизм** — разновидность прямого антагонизма. При конкурентном антагонизме между ЛВ происходит борьба за связь с рецепторами - использование налоксона при отравлении морфином: происходит конкурентное вытеснение морфина из опиоидных рецепторов.
- **Косвенный (непрямой) функциональный антагонизм** — это противоположное действие двух или нескольких ЛВ на один и тот же орган или систему органов, проявляющееся через их влияние на разные биохимические процессы, рецепторы или ткани.