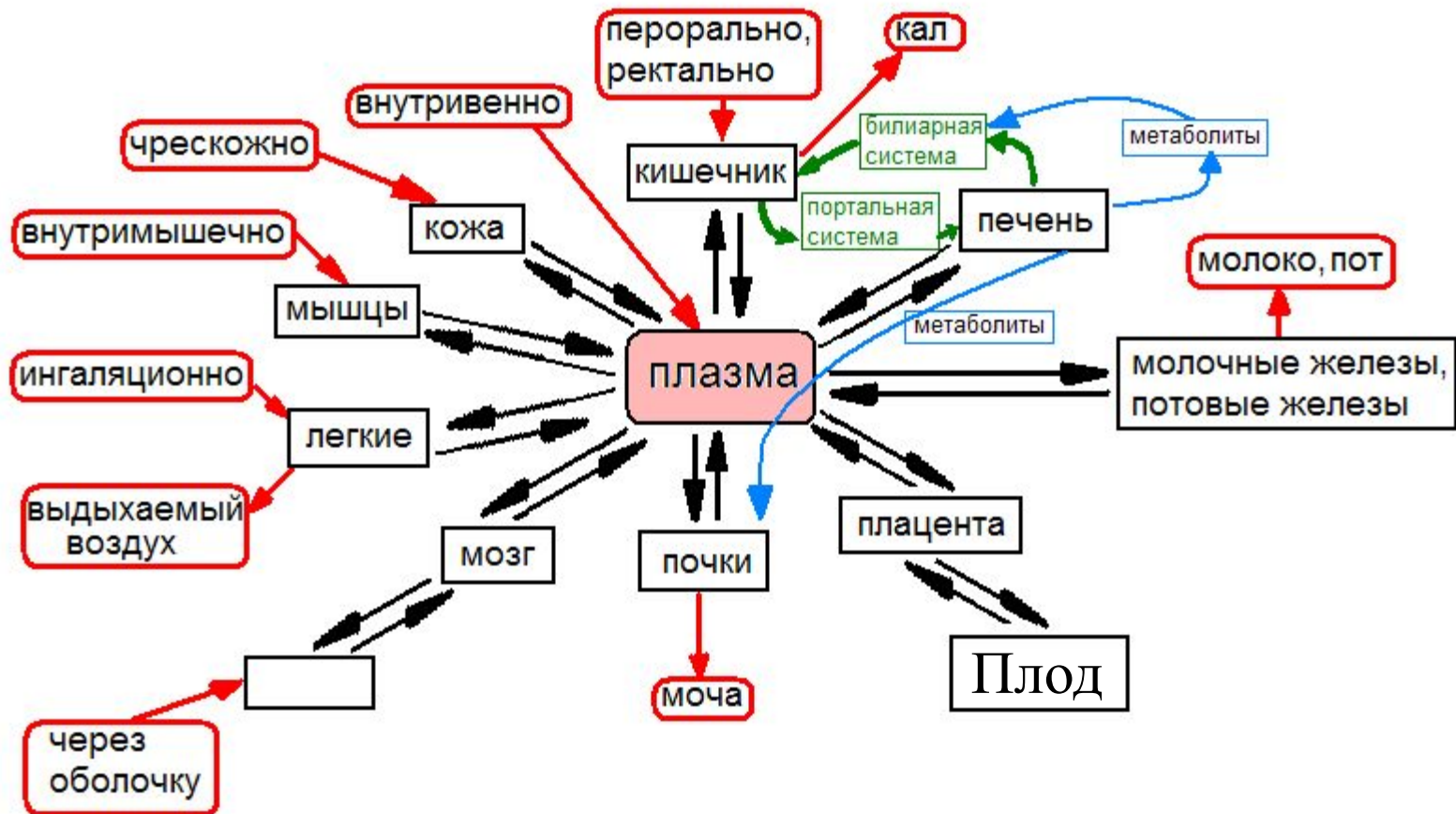


# ЛЕКЦИИ ПО ФАРМАКОЛОГИИ

# ФАРМАКОДИНАМІКА

# Поступление и удаление лекарственных веществ



# Фармакодинамика

- (греч. PHARMACON - ЛЕКАРСТВО,
- DYNAMIS – СИЛА, СПОСОБНОСТЬ)
- Раздел фармакологии, изучающий эффекты лекарственных средств и механизмы их действия **на организм**

**(это то, что лекарство делает с организмом)**

# Фармакодинамика (схематически)

Место действия



Механизм действия



эффекты

# Взаимосвязь фармакокинетики и фармакодинамики



# Место действия лекарства

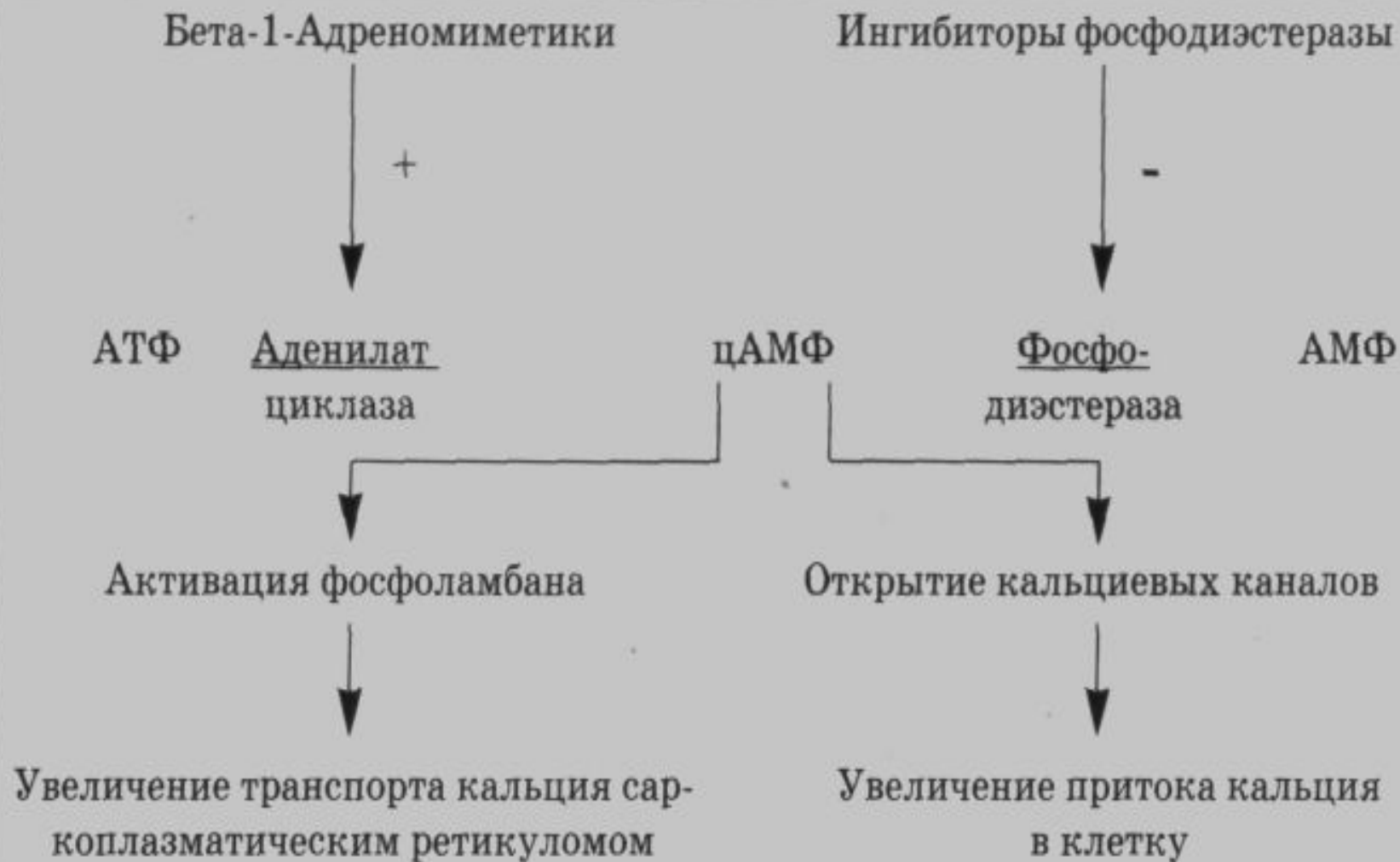
## 1. Рецепторы:

мембранные и внутриклеточные

## 2. Нерецепторные молекулы-мишени:

- Цитоплазматические ионные каналы
- Неспецифические белки и липиды цитоплазматической мембраны
- Иммуноглобулиновые молекулы-мишени
- Ферменты и др.

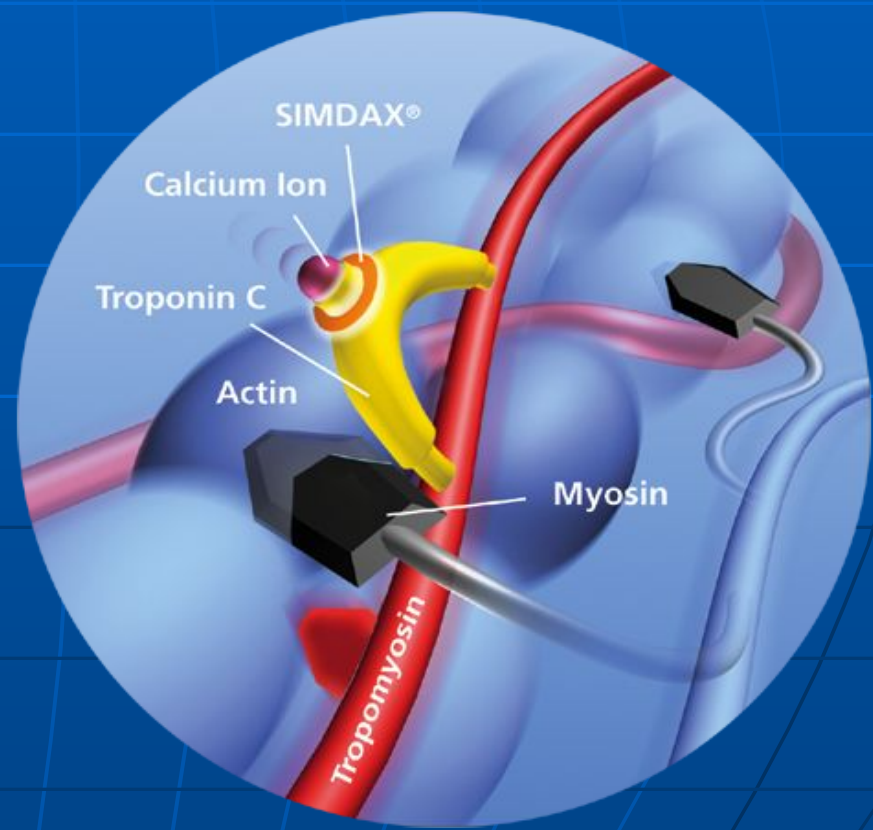
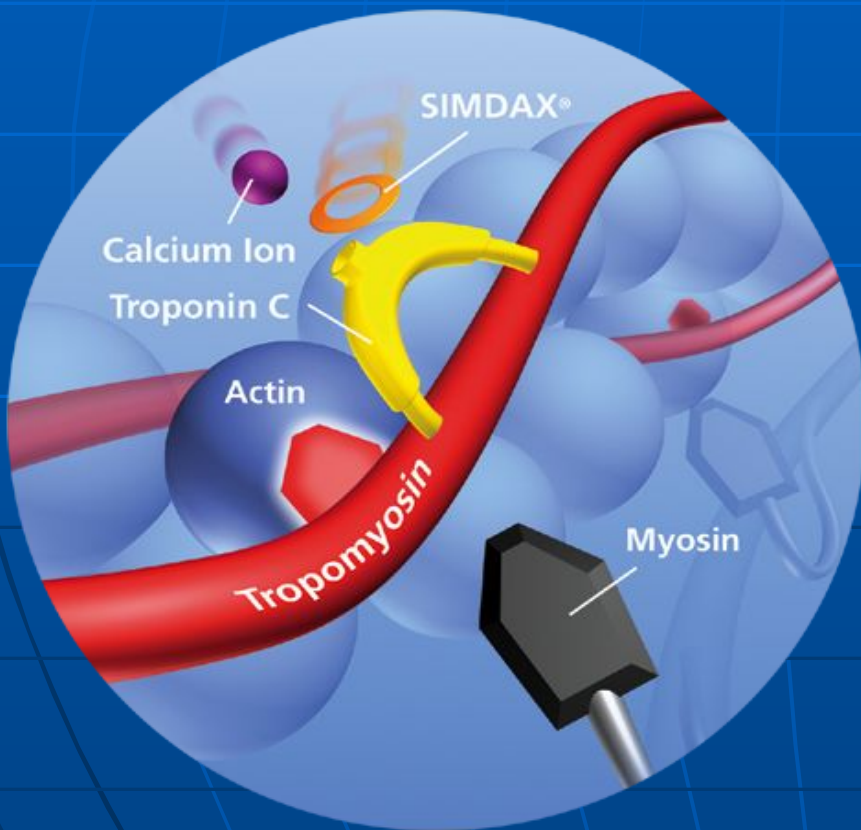
## Механизм действия $\beta_1$ -адреномиметиков и ингибиторов фосфодиэстеразы





# Пример механизма действия сенситизатора кальция левосимендана (Simdax)

- левосимендан связывается с сердечным тропонином С и повышает реакцию миофибрилл на воздействие кальция



# Возникающие эффекты

- Желательные (терапевтические)
- Нежелательные (токсические)
- Немедленные
- Отсроченные
- кумулятивные

Известны следующие биосубстраты  
организма, которые являются  
«мишенями» для действия  
лекарств:

1. Рецепторы
2. Ионные каналы
3. Ферменты
4. Транспортные системы

Рецепторы — специальные белковые молекулы клеток, расположенные в мембранах или в цитоплазме, с которыми в физиологических условиях взаимодействуют эндогенные регуляторы (гормоны, медиаторы и др.)

С рецепторами обычно  
взаимодействуют  
лекарственные вещества,  
которые по своему  
химическому строению  
имеют сходство с  
эндогенными регуляторами.

В основе взаимодействия лекарственного вещества с рецептором лежит образование химических связей между их молекулами так, как это бывает при химическом взаимодействии веществ.

Чаще всего такое взаимодействие выражается уравнением обратимой химической реакции:



Агонисты при взаимодействии с рецептором вызывают такой же эффект, как и эндогенный регулятор, так как они обладают аффинитетом (сродство к рецептору) и внутренней активностью (способны активировать рецептор).

Антагонисты связываются с рецептором, но не активируют его, так как у них нет внутренней активности.



Агонисты, вызывающие  
максимальный эффект,  
называют полными агонистами.

Частичные агонисты при  
взаимодействии с теми же  
рецепторами не вызывают  
максимального эффекта, так как  
у них слабая внутренняя  
активность.

По характеру взаимодействия с рецептором лекарственного вещества делят на три категории: агонисты, частичные агонисты и антагонисты

Лекарственное вещество	Аффинитет	Внутренняя активность
Агонист	+	+
Частичный агонист		
Антагонист	+	+
	+	-

Конкурентные антагонисты блокируют те же участки рецепторов, с которыми взаимодействуют эндогенные регуляторы или агонисты. Они устраняют эффекты агонистов в определенном диапазоне концентраций.

Неконкурентные антагонисты образуют ковалентные связи с рецептором или действуют алостерически.

# Конечные эффекты лекарственных средств

Это изменение функций клеток, органов или систем организма, которые возникают в итоге взаимодействия лекарственного вещества с биологическим субстратом.

В зависимости от  
характера и механизма  
изменения функций  
выделяют следующие  
виды действия лекарств.

# Тонизирующее действие

Это повышение  
функции от низкого  
значения до  
нормального уровня.

# Возбуждающее действие

Это увеличение  
функции выше  
нормального уровня.

# Седативное действие

Снижение функции до  
нормы.



# Угнетающее действие

Снижение функции  
ниже нормы

Парализующее действие

Полное прекращение  
функции.

В зависимости от  
локализации и  
механизма развития  
различают следующие  
действия лекарств.

# Местное действие

Это эффекты, которые  
возникают на месте  
контакта  
лекарственного  
вещества с тканью.

# Системное действие

Оно развивается после всасывания и распределения ЛВ в организме, когда оно реагирует с биологическими субстратами.

# Рефлекторное действие

Это рефлекторные реакции  
в ответ на  
стимулирование ЛВ  
окончаний афферентных  
нервов.

# Прямое действие

Изменение функций органа,  
в результате действия ЛВ  
на биосубстрат этого же  
органа.

# Косвенное действие

Это изменение функций органа, обусловленное действием ЛВ на биосубстрат другого органа.



Косвенное действие может  
возникнуть рефлекторно.

Вдыхание паров аммиака  
вызывает раздражение  
рецепторов носа и это  
рефлекторно приводит к  
усилению дыхания.

Избирательное действие  
возникает при  
взаимодействии ЛВ с  
рецепторами одного  
типа.

# Неизбирательное

действие развивается

при взаимодействии

ЛВ с рецепторами

разных типов.

**Обратимое действие** —  
функция возвращается к  
исходному уровню после  
диссоциации комплекса  
лекарственное вещество —  
рецептор.

# Необратимое действие

возникает при

образовании

ковалентных связей

между лекарственным

веществом и

рецептором.

**Главное действие** — это эффект лекарственного вещества, который вызывают с целью лечения, профилактики или диагностики заболевания.

Все остальные эффекты, возникающие после введения лекарственного вещества, относят к побочным эффектам, которые в свою очередь делят на аллергические и неаллергические.

# Особые реакции на лекарства

Гиперреактивность – повышенная чувствительность к малым дозам

- Гиперчувствительность – (аллергия)
- Идиосинкразия – извращенная (необычная) реакция на ЛС
- Толерантность –ослабление эффекта ЛС при повторных введениях
- Тахифилаксия – быстро развивающаяся толерантность
- Пристрастие (лекарственная зависимость)- неукротимое, болезненное влечение к ЛС

**Побочные реакции** (определение ВОЗ)-  
вредные, опасные для организма  
реакции,  
развивающиеся при приеме лекарств в  
дозах,  
используемых у человека для  
профилактики, диагностики и/или  
лечения заболеваний,  
а также для коррекции и модификации  
физиологических функций

Частота 18-40 %



# Группы риска в возникновении нежелательных эффектов

- Дети раннего возраста (недоношенные и новорожденные)
- Пожилые люди
- Беременные
- Больные с поражением органов биотрансформации и экскреции
- Больные, длительно получающие лекарственные средства
- Больные, получающие одновременно более четырех препаратов
- Больные, получающие лекарственные средства, вызывающие одинаковые нежелательные эффекты

# КЛАССИФИКАЦИЯ ПОБОЧНЫХ ЭФФЕКТОВ ЛЕКАРСТВ И ОСЛОЖНЕНИЙ ФАРМАКОТЕРАПИИ

1. Связанные с фармакологическими свойствами лекарственных средств;
2. Токсические осложнения вследствие передозировки лекарств
3. Вторичные эффекты из-за нарушения иммунобиологических свойств организма (дисбактериоз, кандидоз и др.)
4. Аллергические реакции.
5. Синдром отмены (после прекращения приема лекарства)

# КЛАССИФИКАЦИЯ ПОБОЧНЫХ ЭФФЕКТОВ

- **По прогнозируемости:**
  - прогнозируемые и
  - непрогнозируемые;
- **По характеру возникновения:**
  - прямые и
  - опосредованные;

# КЛАССИФИКАЦИЯ ПОБОЧНЫХ ЭФФЕКТОВ (продолжение)

- По течению:
  - острые - в первые 60 мин после приема ЛС;
  - подострые - через 1-24 часа (аллергические васкулиты, диарея);
  - латентные - через 2 суток.
- По тяжести:
  - легкая степень,
  - средней степени тяжести,
  - тяжелая степень.

# Клиническая классификация побочных эффектов:

## Тип А-

- возрастание качественно обычного ответа на ЛС
- предсказуемые: (парацетамол - печеночная недостаточность)
- Могут развиваться у каждого пациента
- Зависят от дозы

# Клиническая классификация побочных эффектов (продолжение):

## Тип В

- необычные, неожиданные реакции, чаще более тяжелые, нередко с летальным исходом
- Плохо предсказуемые
- Развиваются не у каждого пациента
- Не зависят от дозы

# Примеры типа В

- индивидуальная непереносимость (шум в ушах при приеме аспирина)
- гиперчувствительность, или аллергия (анафилаксия при приеме антибиотиков)
- псевдоаллергические реакции – не имеющие иммунного характера (на введение рентгенконтрастных веществ)

# КЛАССИФИКАЦИЯ ПОБОЧНЫХ ЭФФЕКТОВ (продолжение)

## ■ Тип С –

реакции при длительном применении лекарств (нефропатия при приеме анальгина)

## ■ Тип D –

отсроченные эффекты (канцерогенность)

## ■ Тип E –

непредсказуемая неэффективность лечения



# Классификация нежелательных эффектов

- Возникающие при терапевтической концентрации препарата в плазме крови
- Возникающие при токсической концентрации препарата в плазме крови
- Возникновение которых не связано с величиной концентрации лекарства в плазме крови

# Нежелательные эффекты, возникающие при терапевтической концентрации препарата в плазме крови

- Побочные эффекты
- Аллергические реакции
- Псевдоаллергические реакции (анафилактоидные)
- Генетически детерминированные реакции (истинная **идиосинкразия** – гиперчувствительность или непереносимость)
- Развитие психической и физической зависимости (наркомании)
- **Синдром обкрадывания** (возникает при использовании сильных вазодилататоров (нитратов, антагонистов кальция) улучшается кровоток в неишемизированных участках и, наоборот, происходит отток крови от участка органа, где сосуды склерозированы.)
- **Толерантность** – ослабление эффекта лекарства при повторных введениях
- **Тахифилаксия** – быстро развивающаяся толерантность

# Нежелательные эффекты, возникающие при токсической концентрации препарата в плазме крови

- **Эмбриотоксический эффект** возникает в первые три недели после оплодотворения
- **Тератогенный эффект** возникает от начала 4-й до конца 10-й недели беременности. Он заключается в нарушении дифференцировки тканей плода, вызывая аномалии внутренних органов и систем.
- **Фетотоксический эффект** – это результат реакции созревающего или уже зрелого плода на лекарственные средства. При этом качество реакции плода практически не отличается от реакции взрослого человека.

# Нежелательные эффекты, возникновение которых не связано с величиной концентрации лекарства в плазме крови

- **Дисбиоз** – качественное и количественное нарушение естественной флоры кишечника
- **Гиповитаминозы**
- **Угнетение иммунитета**
- **Реакция массивного бактериолиза (реакция Яриша-Герксгеймера)** – возникает при массивном освобождении эндотоксинов из погибших микроорганизмов, проявляющаяся ознобом, лихорадкой, коллапсом, олигурией
- **Псевдомембранозный колит**
- **Синдром отмены** – возникает при резкой отмене после длительного применения

# Методы оценки эффективности и безопасности применения лекарственных препаратов

- **Лабораторные:** определение концентрации препарата в крови, клинический анализ крови, общий анализ мочи, копрограмма, исследование биохимических, бактериологических и иммунологических показателей
- **Инструментальные:** ЭКГ, ЭХО, ЭЭГ, рентгенография, гастроскопия, спирометрия
- **Клинические:** учет динамики состояния больного и нежелательных реакций на препарат

В основе аллергического действия лежит сенсibilизация организма лекарственным веществом, при котором развивается иммунная реакция, ведущая к повреждению органов или тканей.

Тератогенное действие приводит к нарушению процессов эмбриогенеза и возникновению аномалий развития. Поэтому не следует применять лекарственные вещества в первые 3 месяца беременности, когда осуществляется эмбриогенез.

Эмбриотоксическое  
действие — это  
токсическое действие,  
которое проявляется у  
эмбриона (до 12 недель  
беременности).



Фетотоксическое  
действие проявляется у  
плода (после 12 недель  
беременности).

Мутагенное действие –  
это изменение в генах,  
вызываемое  
лекарственным  
веществом.

Канцерогенное

действие – способность  
лекарственного вещества  
вызывать развитие рака.

# Факторы, предрасполагающие к побочным эффектам

- Факторы, связанные с пациентом
- Факторы внешней среды
- Лекарственные факторы

# Факторы, связанные с пациентом

- Возраст > 60 лет
- Наследственность
- Пол (у женщин НЛР развиваются чаще)
- Наличие фоновой патологии
- Предшествующие НЛР (риск – в 4 раза)
- Личность (плацебо-реакторы – 35-40 %)
- Привычки (алкоголь, курение, наркомания)
- Срок лечения (1-10 дней)

# Факторы внешней среды

- Пенициллин в воздухе процедурных - аллергия

# Лекарственные факторы, предрасполагающие к побочным эффектам

- Особенности препарата
- Метод применения
- Взаимодействие

# Профилактика побочных эффектов:

- Никогда не назначать ЛС без четких показаний
- Как можно меньше лекарств
- Если возможно – используйте давно применяемые и хорошо известные препараты
- Новые ЛС - возможна неописанная НЛР
- Лекарственная аллергия или идиосинкразия в анамнезе
- Риск лекарственных взаимодействий
- Возраст, нарушенная функция почек, печени – коррекция дозы
- Четкие инструкции пациентам



**Один опыт я ставлю выше, чем тысячу  
мнений, рожденных только  
воображением.**

**М.В. Ломоносов**