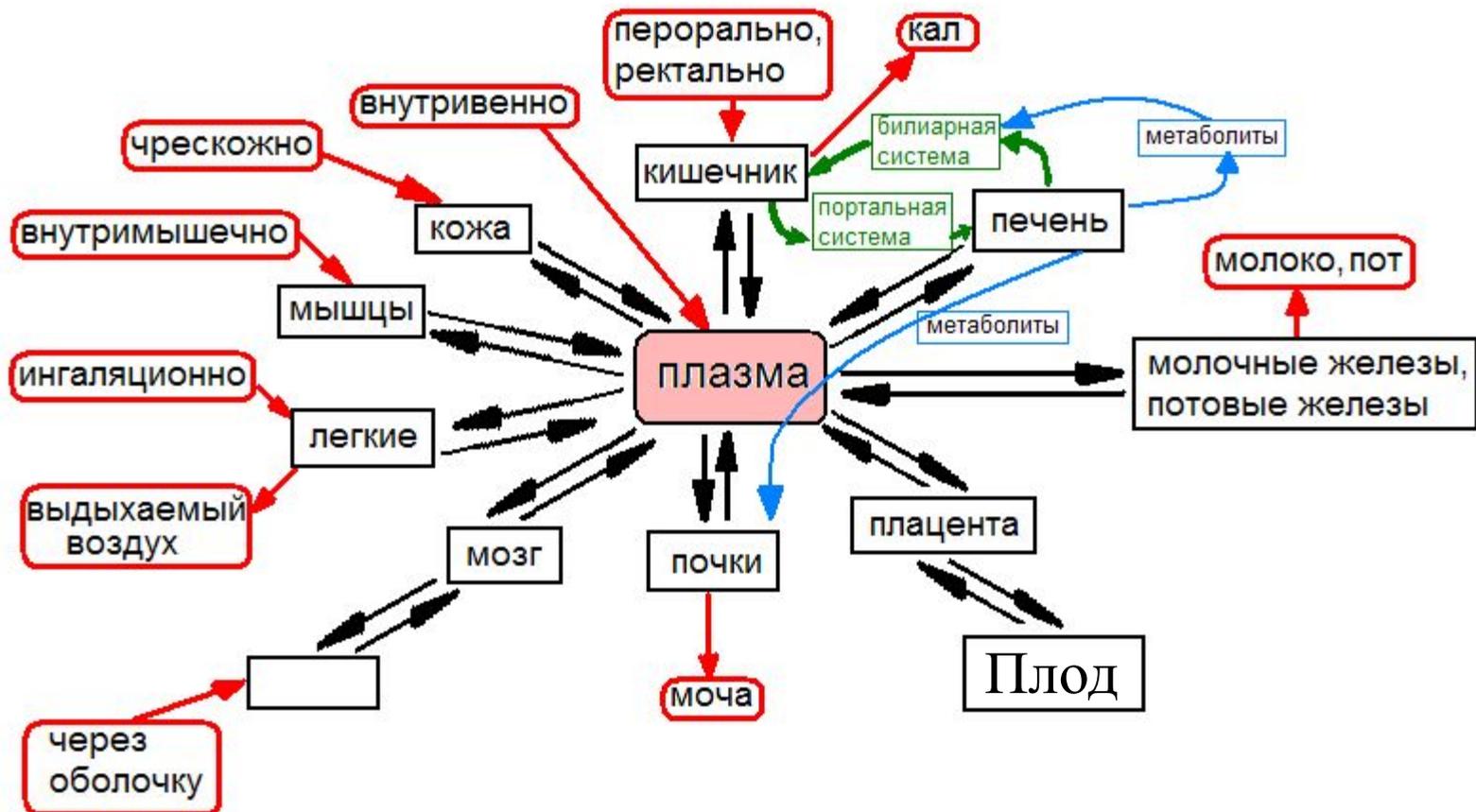


ЛЕКЦИИ ПО ФАРМАКОЛОГИИ

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:

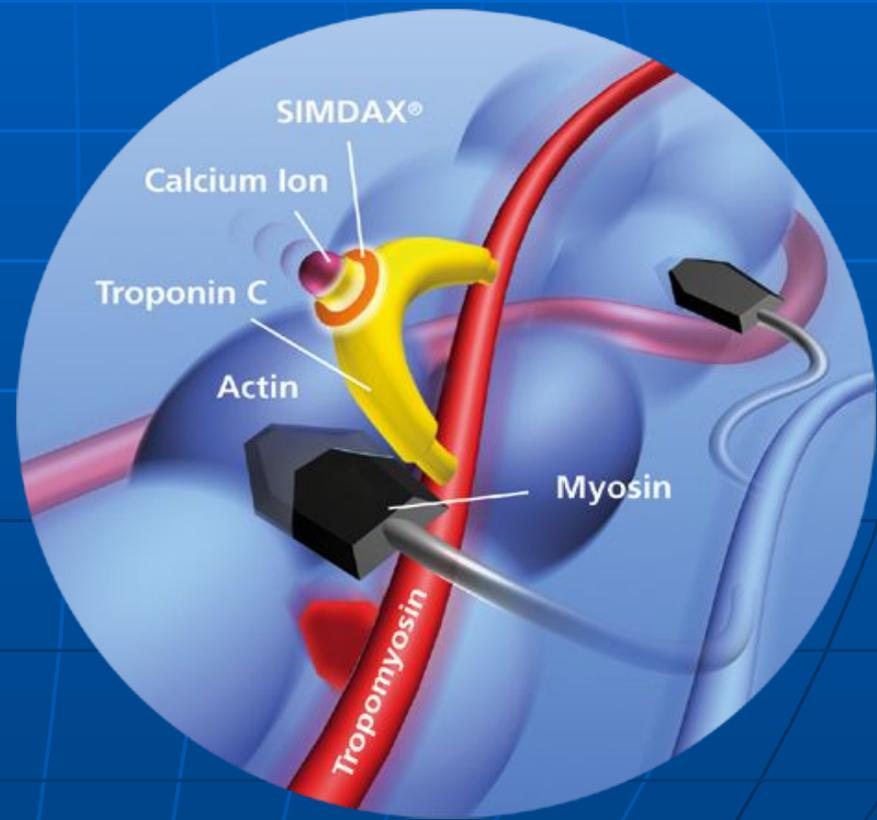
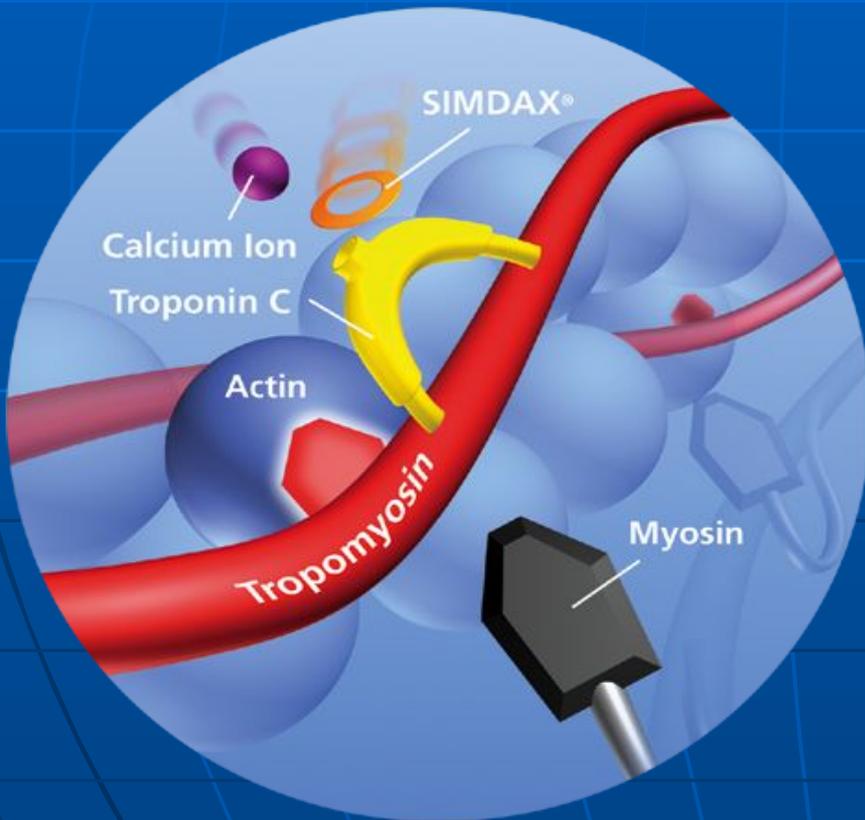
- Цитоплазматические ионные каналы
- Неспецифические белки и липиды цитоплазматической мембраны
- Иммуноглобулиновые молекулы-мишени
- Ферменты и др.

Механизм действия β_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