

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:



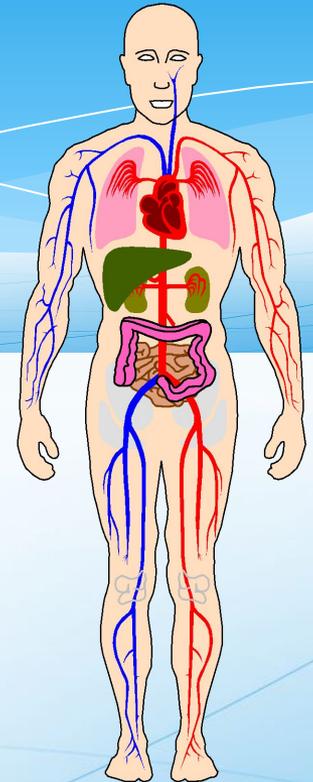
## 1. Фармакодинамика

(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**.

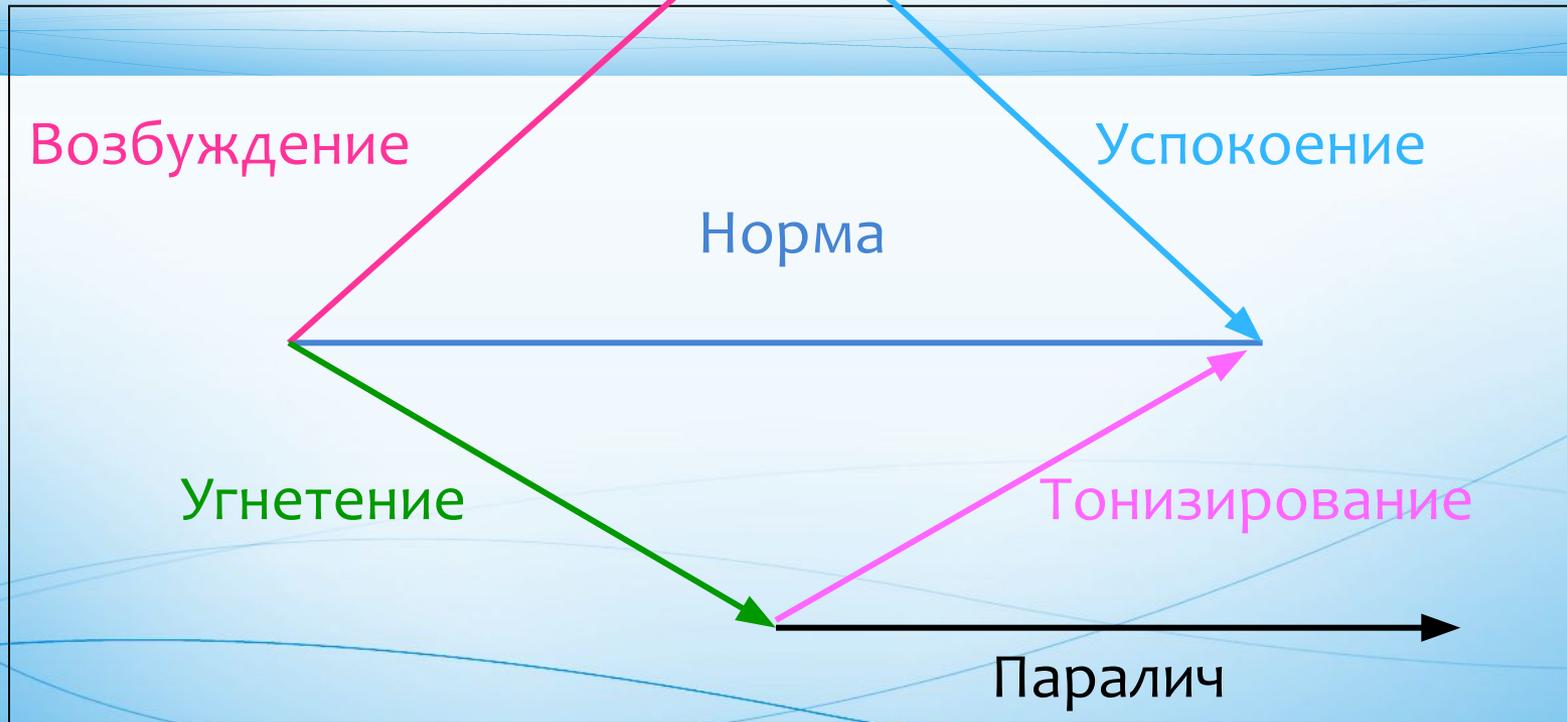
Взаимодействие ЛС с рецептором  
является причиной возникающих  
фармакологических эффектов

**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.

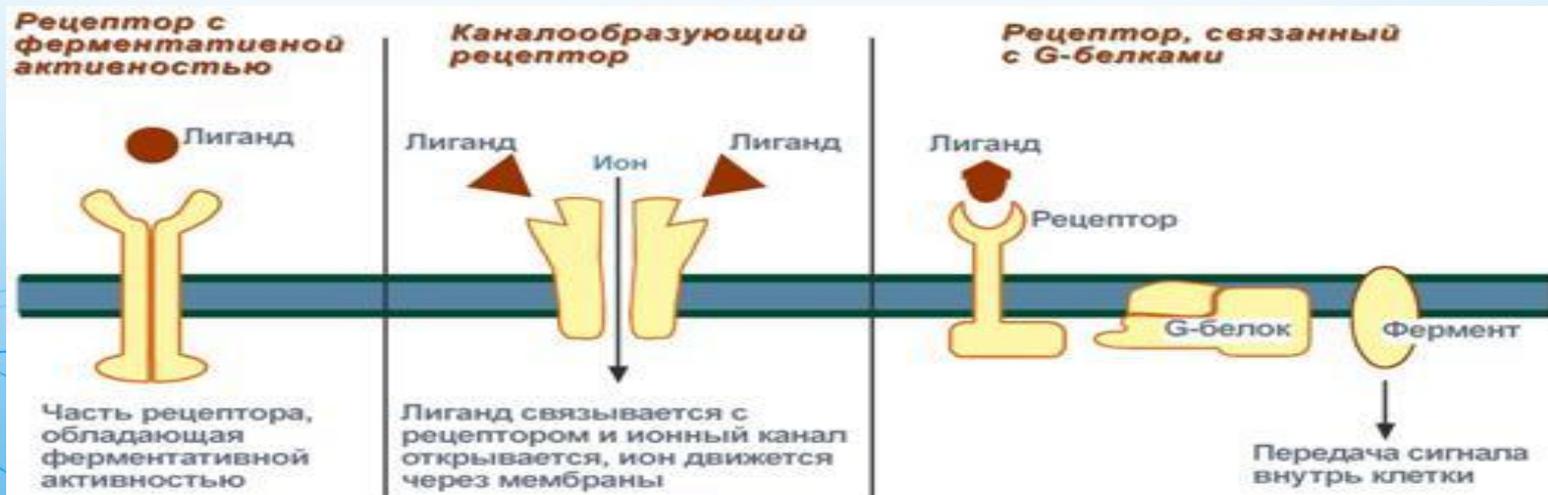
# 1. Мембранные рецепторы

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  
 $\beta$ -АР,  
D<sub>1,5</sub>, 5-НТ<sub>4,6,8</sub>,  
Н<sub>2</sub>; А<sub>2</sub>

G<sub>i</sub>-белок  
D<sub>2</sub>, 5-НТ<sub>1</sub>;  
 $\alpha_2$ -АР; А<sub>1</sub>;  
M<sub>2,4</sub>-ХР;  
ОР

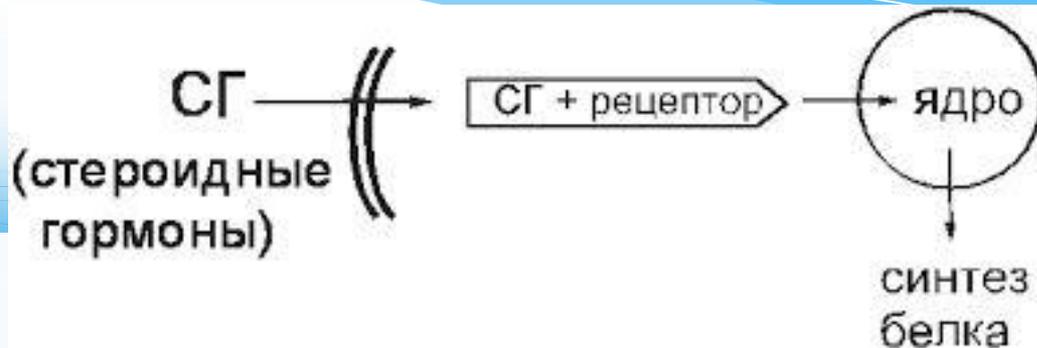
G<sub>q</sub>-белок ФЛ-С

ФИФ<sub>2</sub> → ИФ<sub>3</sub> + ДАГ

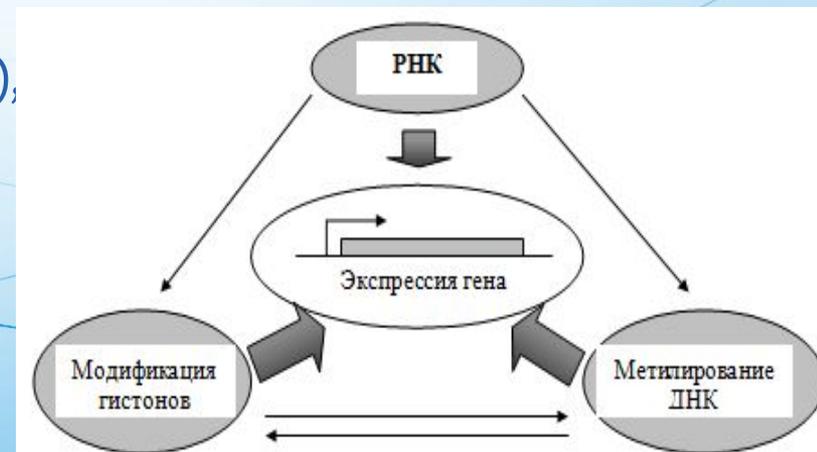
$\alpha_1$ -АР; Н<sub>1</sub>;  
5-НТ<sub>2</sub>; Н<sub>1</sub>;  
Р-ры  
ЛГ, ФСГ, ТТГ  
окситоцина;  
холецистокинина

# 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  $\beta_1$ -АР

# По характеру взаимодействия ЛС с циторецепторами

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