

МСвечернее

МДК 02.01. СУ при различных заболеваниях и состояниях. Клиническая фармакология

ЛЕКЦИЯ 2

РОЛЬ МЕДИЦИНСКОЙ СЕСТРЫ В ОСУЩЕСТВЛЕНИИ ФАРМАКОТЕРАПИИ ПО НАЗНАЧЕНИЮ ВРАЧА.

ОБЩИЕ ВОПРОСЫ ФАРМАКОДИНАМИКИ

Подготовил к.м.н., преподаватель ГБПОУ «КОМК» Катков Е.В.

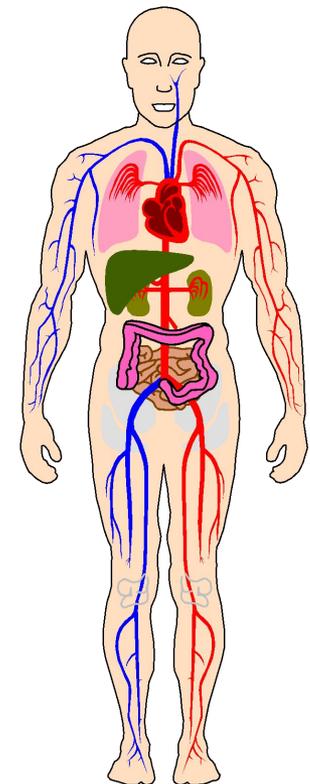
ПЛАН ЛЕКЦИИ 2

1. Определение термина «фармакодинамика», «общая фармакодинамика»
2. Уровни воздействия ЛВ на организм человека
3. «Мишени» для действия лекарственных веществ в организме человека
4. Понятие о клеточных рецепторах (циторецепторах). Механизм взаимодействия ЛВ - рецептор., Понятие о лигандах рецепторов, агонистах (полных и частичных), антагонистах, агонистах-антагонистах.
5. Типы клеточных рецепторов, характеристика их работы.
6. Ферменты как мишень для лекарственного вещества (ЛВ)
7. Транспортные системы клетки как мишень для ЛВ
8. Потенциалзависимые каналы клетки как мишень для ЛВ
4. Значение терминов «аффинитет», «внутренняя активность»
5. Варианты ответа клетки на связывание ЛВ с рецептором
6. Виды действия лекарственных веществ
7. Виды доз лекарственных веществ
8. Виды лекарственной терапии
9. Эффекты при повторном введении ЛВ, их характеристика

ОБЩАЯ ФАРМАКОДИНАМИКА

Фармакодинамика – это учение о реакции организма на лекарственное вещество.

Общая фармакодинамика изучает фармакологические эффекты, механизмы действия, локализация действия и виды действия разных лекарственных веществ.



Изменение функции рецепторов

- Длительная стимуляция рецепторов ЛВ – снижение реакции на него (десенситизация, привыкание)
- Длительная блокада рецепторов ЛВ – синтез новых рецепторов, повышение чувствительности к агонистам (синдром отдачи)

Заболевания, обусловленные нарушением функции рецепторов:

- Миастения
- Инсулинрезистентный СД
- Д-зависимый рахит 2-го типа
- Тиреотоксикоз

ЧЕТЫРЕ УРОВНЯ ВОЗДЕЙСТВИЯ ЛЕКАРСТВЕННОГО ВЕЩЕСТВА (ЛВ)

УРОВЕНЬ	ОПРЕДЕЛЕНИЕ	КОМПОНЕНТ ОТВЕТА
Молекулярный	Взаимодействие ЛВ с молекулярной мишенью (физико-химическое взаимодействие)	Мишень ЛВ (рецептор, ионный канал, фермент, молекула-переносчик и др.)
Клеточный	Трансдукция* (изменение активности систем пострецепторного сопряжения → биохимические изменения)	Молекулы, связанные с мишенью ЛВ (ионные каналы, ферменты, G-белки и др.)
Тканевый	Воздействие на функцию ткани (физиологические изменения)	Электrogenез, сокращение, секреция, метаболическая активность, пролиферация
Системный	Воздействие на функцию системы (физиологические изменения)	Интегральные системы (нервная, сердечно-сосудистая и др.)

* Трансдукция – передача сигнала

МИШЕНИ ДЛЯ ЛЕКАРСТВЕННОГО ВЕЩЕСТВА (ЛВ)

Мишень – это молекула с центром связывания для ЛВ.

1. Молекулярные мишени клетки макроорганизма

- Рецепторы нейротрансмиттеров и гормонов
- Ферменты
- Молекулы-переносчики (транспортеры, симпортеры, антипортеры, насосы)
- Ионные каналы (лиганд- и потенциалзависимые)
- Нуклеиновые кислоты

2. Молекулярные мишени вне клетки макроорганизма

- Идиосинкратические (своеобразные, необычные) мишени: ионы металлов, белки сурфактанта, содержимое желудочно-кишечного тракта

3. Молекулярные мишени клетки микроорганизмов : бактерий, вирусов, грибов, паразитов

РЕЦЕПТОР КАК МИШЕНЬ ДЛЯ ЛВ

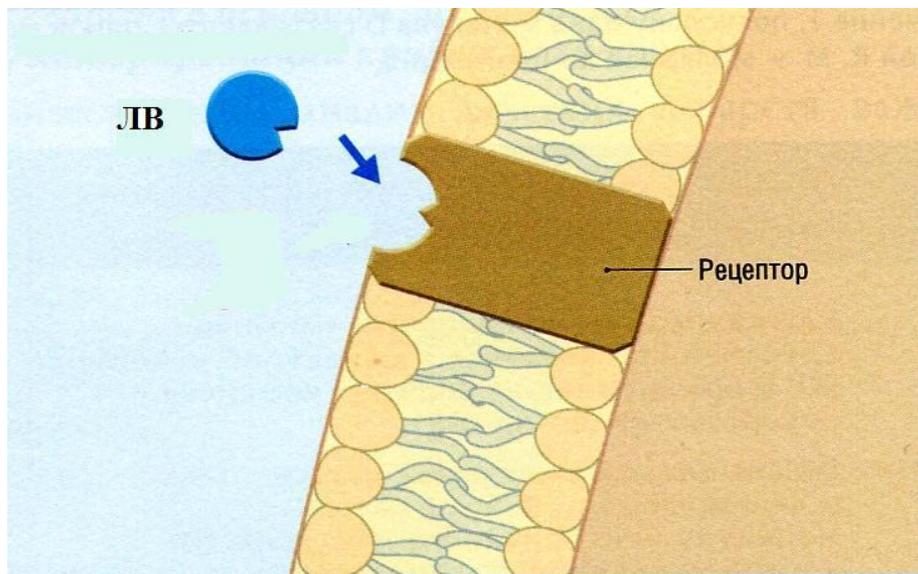
Клеточный рецептор — молекула (обычно белок или гликопротеид) на поверхности клетки, клеточных органелл или растворенная в цитоплазме. Специфично реагирует изменением своей пространственной конфигурации на присоединение к ней молекулы определенного химического вещества, передающего внешний регуляторный сигнал и, в свою очередь, передает этот сигнал внутрь клетки или клеточной органеллы, нередко при помощи так называемых вторичных посредников или трансмембранных ионных токов.

Вещество, специфически соединяющееся с рецептором, называется **лигандом** этого рецептора. Внутри организма это обычно нейромедиатор или гормон либо их искусственные заменители, применяемые в качестве лекарственных средств (**агонисты**). Некоторые лиганды, напротив, блокируют рецепторы (**антагонисты**).

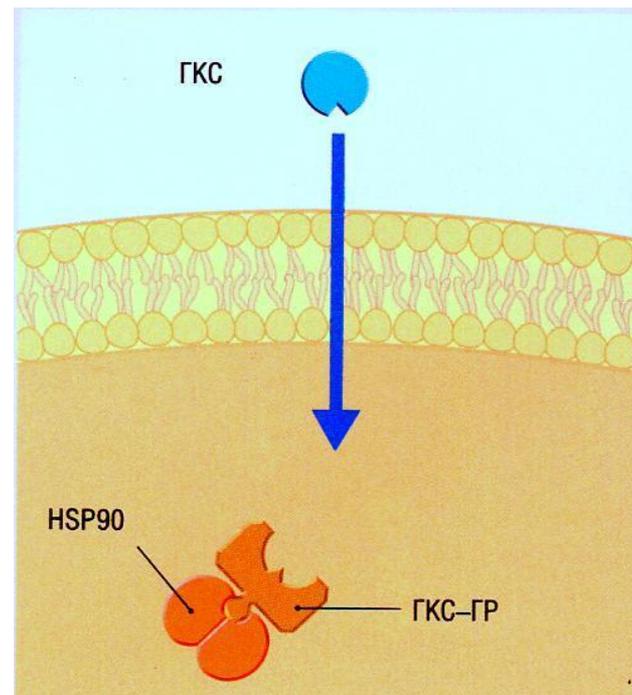
Кроме них существуют и специфические рецепторы: рецепторы обоняния и вкуса, зрительные рецепторы, рецепторы слуха и осязания, термочувствительные белки-рецепторы и белки-рецепторы, реагирующие на изменение мембранного потенциала и др..

ТИПЫ КЛЕТОЧНЫХ РЕЦЕПТОРОВ (по локализации)

Мембранные (трансмембранные) рецепторы



Внутриклеточные рецепторы



Примечание: ГКС – глюкокортикоиды,
ГКС-ГР – глюкокортикоидный
рецептор, HSP90 – белок теплового шока

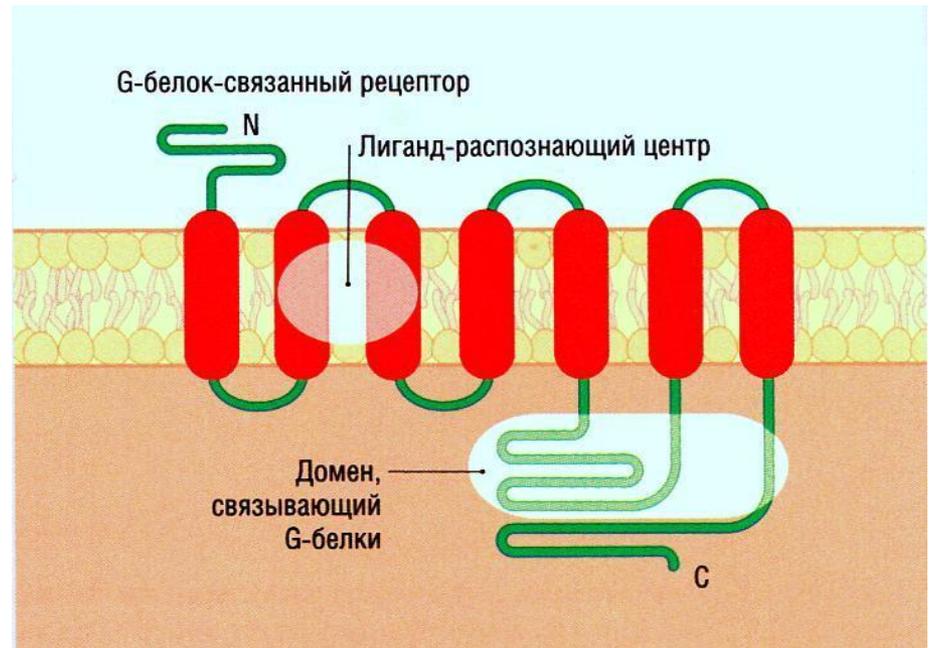
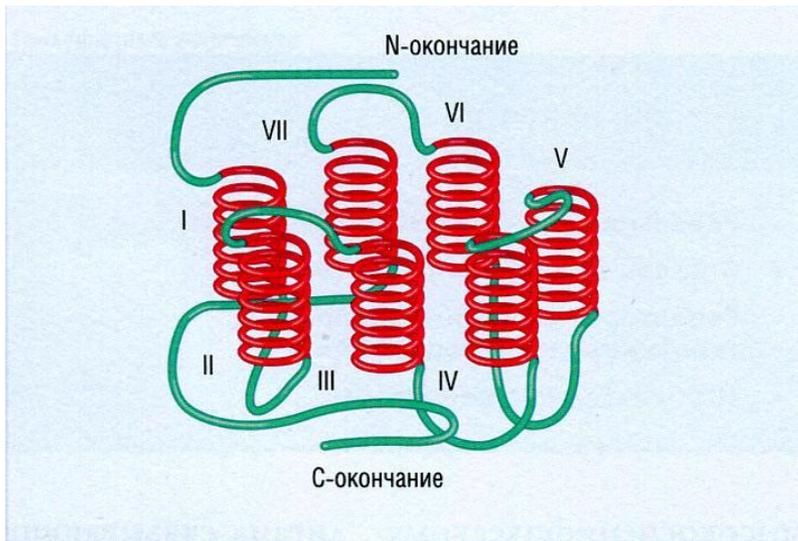
ТИПЫ РЕЦЕПТОРОВ

(по кинетическим характеристикам)

- G-белок сопряженные рецепторы
- Рецепторы, обладающие тирозинкиназной активностью (тирозинкиназные рецепторы)
- Рецептор-связанные каналы (РСК)
- ДНК-связанные рецепторы

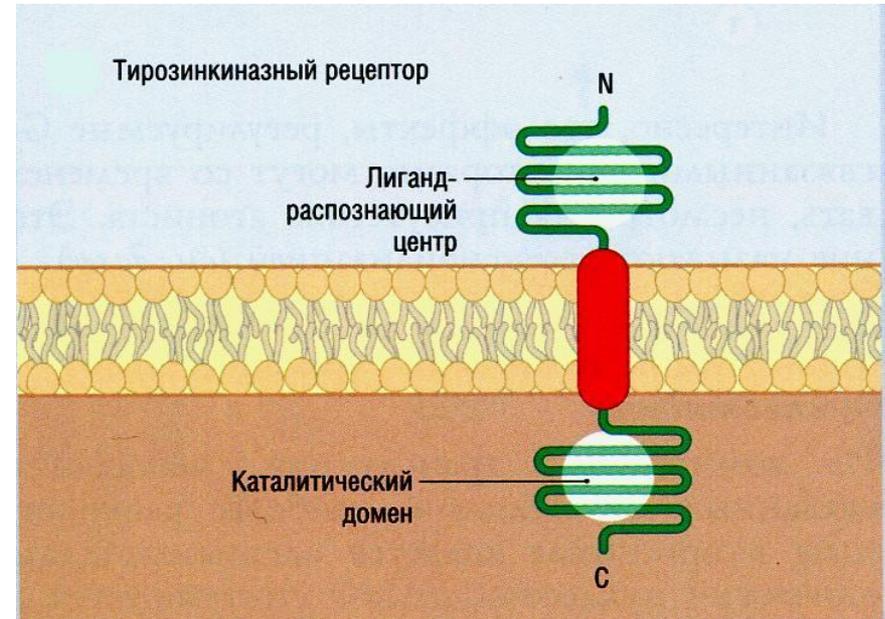
РЕЦЕПТОРЫ, СОПРЯЖЕННЫЕ С G-БЕЛКАМИ

Рецепторы, сопряжённые с G-белками (GPCR, G-protein-coupled receptor), также называются 7ТМ-рецепторами (seven-transmembrane domain receptors, рецепторы с семью трансмембранными доменами). Это трансмембранные белки с внешним доменом для связывания лиганда (N-окончание), мембранным доменом и цитозольным доменом, связанным с G-белком (С-окончание). К этому классу относят например, *М-холинорецепторы, адренорецепторы.*

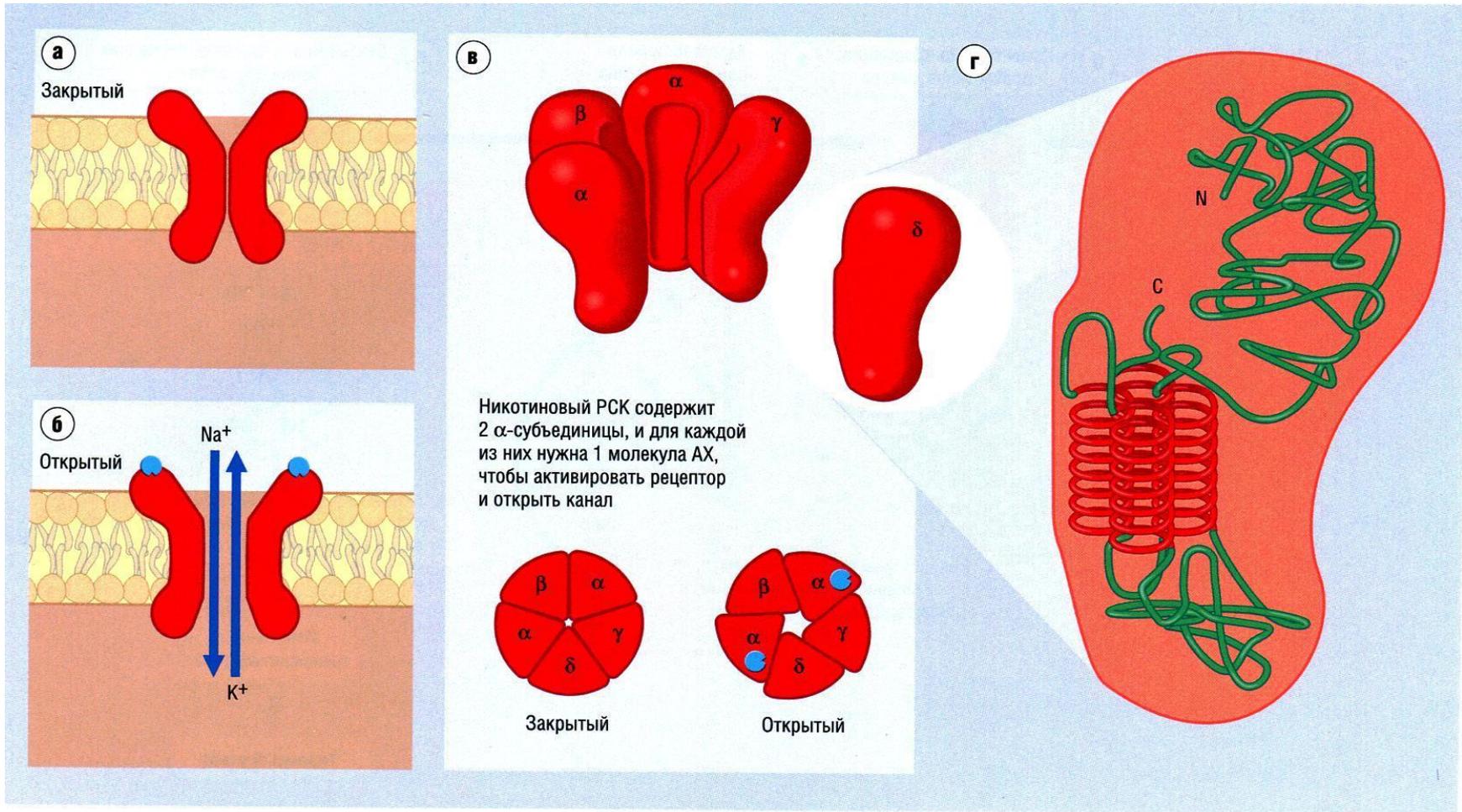


РЕЦЕПТОРЫ, СОПРЯЖЕННЫЕ С ФЕРМЕНТАМИ

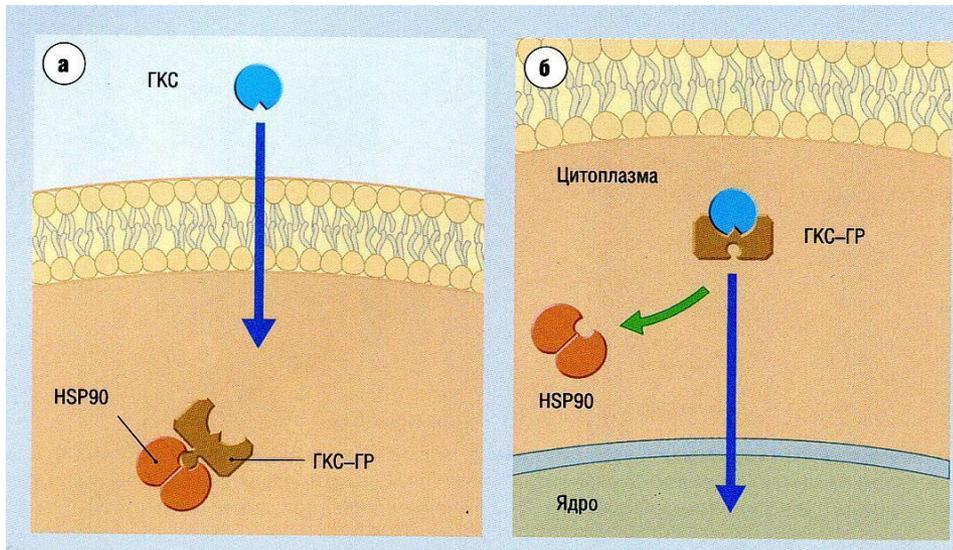
Рецепторы, сопряжённые с ферментами — это трансмембранные белки, у которых домен связывания с лигандом расположен снаружи мембраны (N-домен). В отличие от GPCR, их цитозольный домен (С-домен) не сопряжён с G-белком, а сам обладает ферментативной активностью или связывает фермент напрямую. Обычно вместо семи доменов, как у GPCR, такие рецепторы имеют только один трансмембранный домен. Эти рецепторы могут включать те же сигнальные пути, что и GPCR. К этому классу относятся *инсулиновый рецептор, рецепторы для цитокинов, рецепторы для факторов роста.*



РЕЦЕПТОР-СВЯЗАННЫЕ КАНАЛЫ (на примере N-холинорецептора)



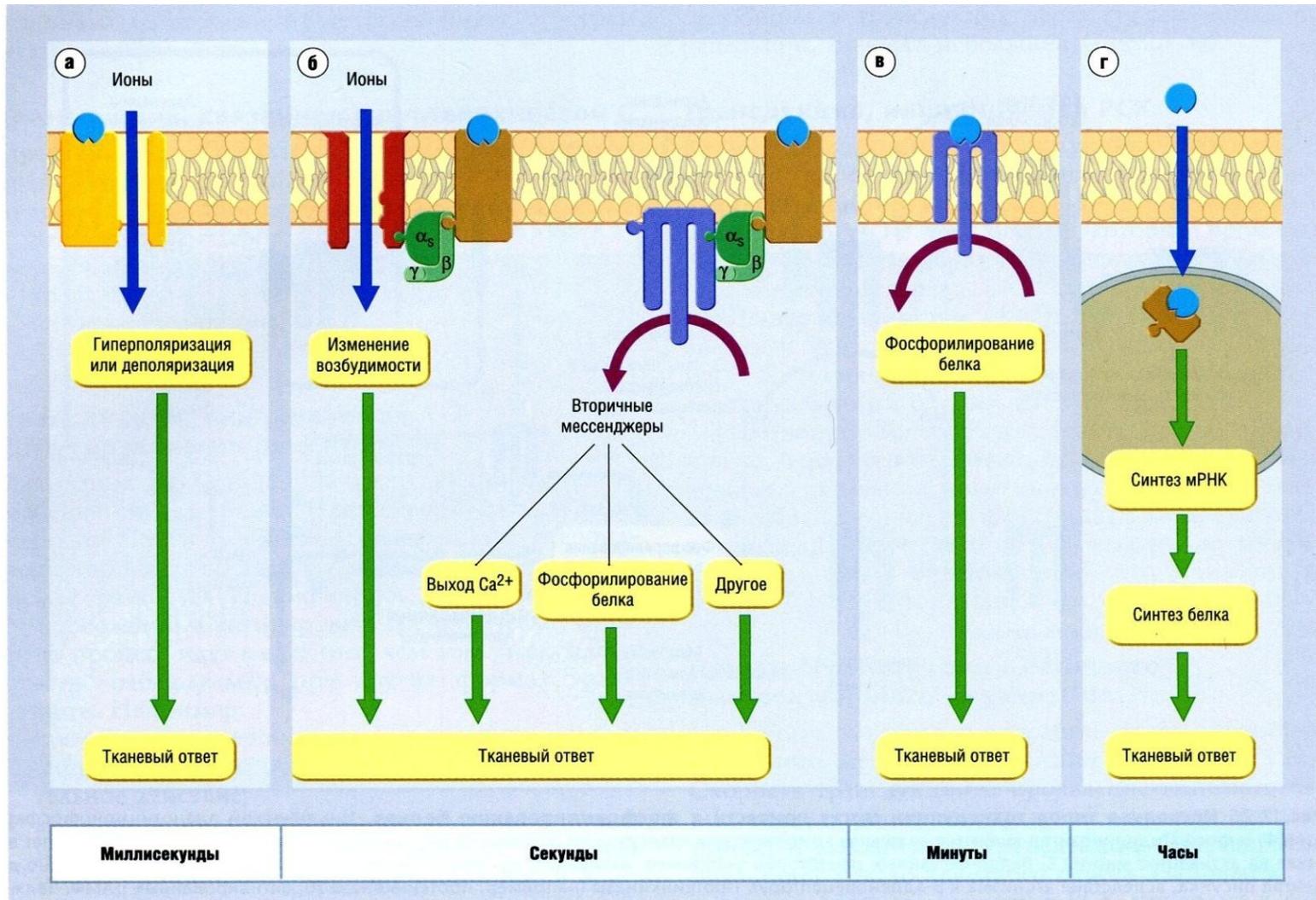
МЕХАНИЗМ ФУНКЦИОНИРОВАНИЯ ДНК-СВЯЗАННОГО РЕЦЕПТОРА



Большинство внутриклеточных рецепторов связываются с лигандами (глюкокортикостероиды, тиреоидные гормоны, витамин Д) в цитоплазме, переходят в активное состояние, транспортируются вместе с лигандом в ядро клетки, там связываются с ДНК и либо индуцируют, либо подавляют экспрессию некоторого гена или группы генов.

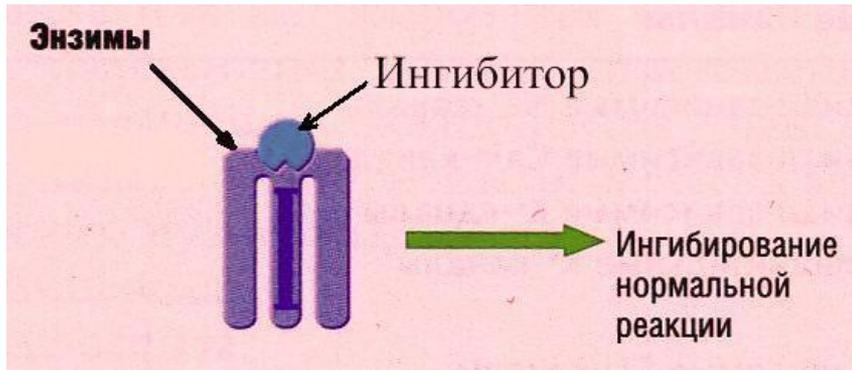
(а, б) Так глюкокортикостероиды (ГКС) проникают в клетку и связываются с цитоплазматическим рецептором, который зачастую имеет прицепленную тормозящую молекулу, например белок теплового шока с массой 90 кДа (HSP90). Молекулярным ответом является изменение конформации рецептора, что ведет к диссоциации рецептора от тормозящей молекулы.

ВРЕМЯ ОТВЕТА КЛЕТКИ НА ВОЗДЕЙСТВИЕ ЛВ (в зависимости от молекулярных и клеточных механизмов)



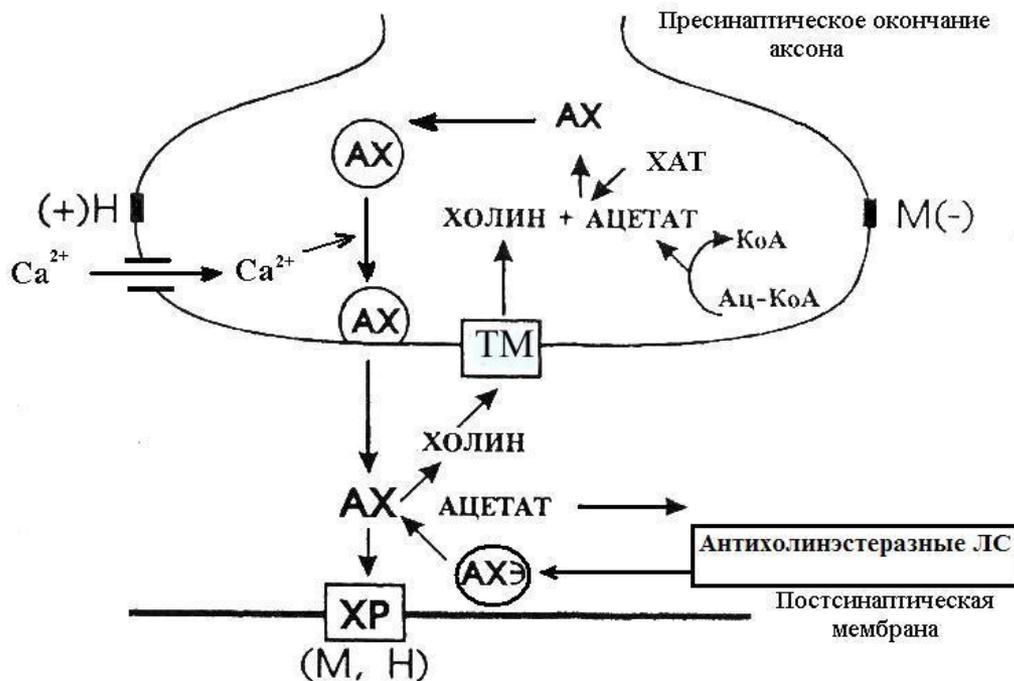
Взаимосвязь молекулярных и клеточных механизмов. (а) Очень быстрая трансдукция, ассоциированная с рецептор-связанными каналами. (б) Быстрая трансдукция, связанная с G-белком. (в) Медленная трансдукция, связанная с ферментами и насосами. (г) Очень медленная трансдукция, связанная с дезоксирибонуклеиновой кислотой. мРНК — матричная рибонуклеиновая кислота.

ФЕРМЕНТ - МИШЕНЬ ДЛЯ ЛВ

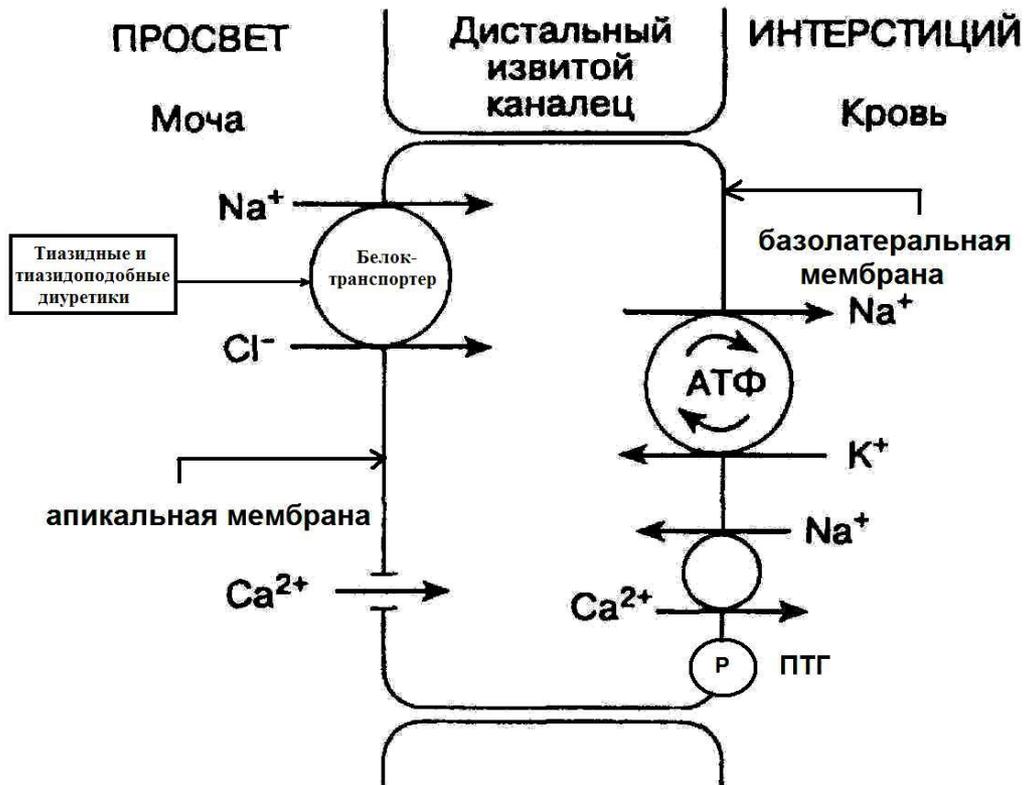
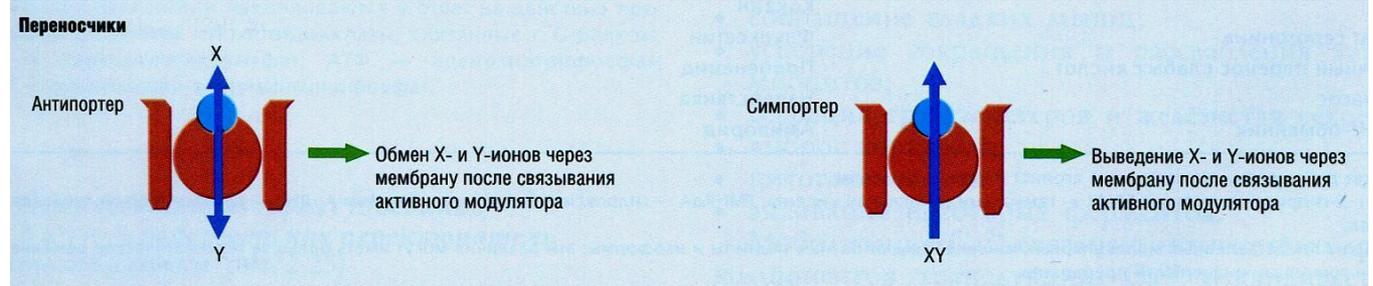


Примеры:

Антихолинэстеразные ЛС (блокируют АХЭ),
блокаторы АПФ,
нестероидные противовоспалительные средства (блокируют ЦОГ),
диуретик : ацетазоламид – ингибитор карбоангидразы



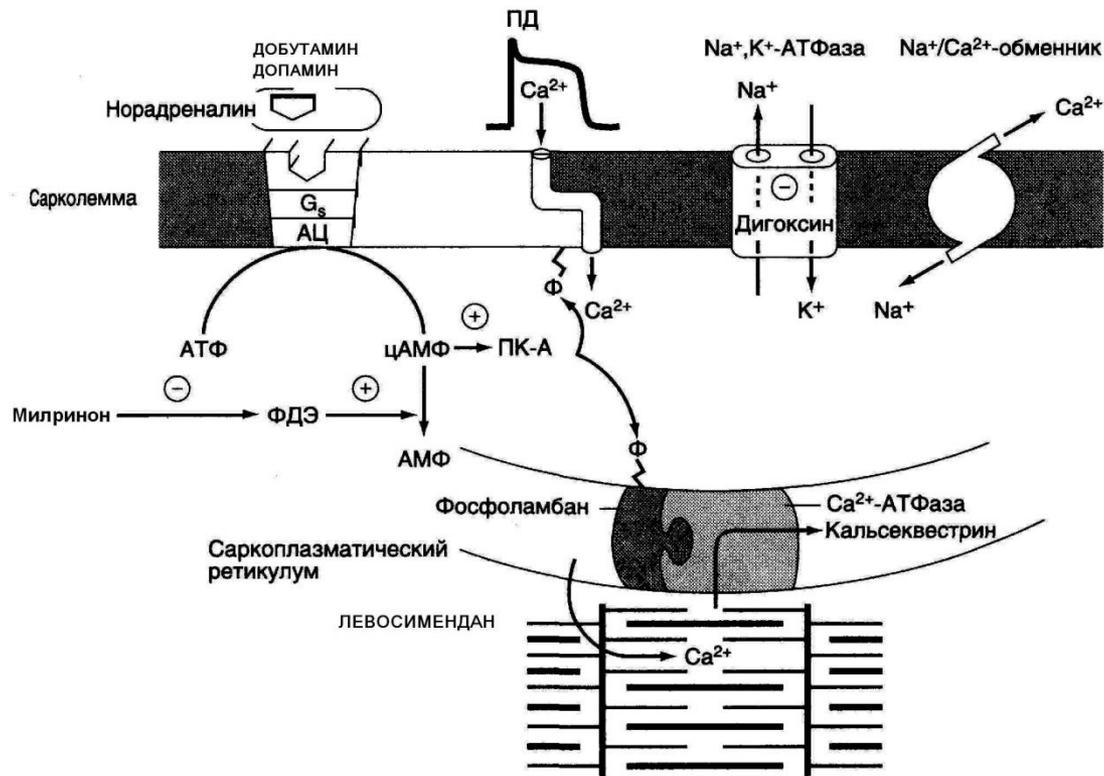
ПЕРЕНОСЧИКИ. ТРАНСПОРТ ИОНОВ – МИШЕНЬ ДЛЯ ЛВ



Примеры:

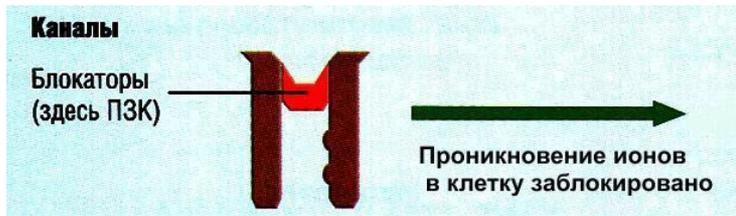
диуретики – петлевые,
тиазидные и
тиазидоподобные,
калийсберегающие

ПЕРЕНОСЧИКИ. ТРАНСПОРТНАЯ СИСТЕМА, РАБОТАЮЩАЯ С ЗАТРАТОЙ ЭНЕРГИИ (НАСОС) – МИШЕНЬ ДЛЯ ЛВ



Примеры:
сердечные
гликозиды
(блокируют Na⁺, K⁺
-АТФазу в клетках
миокарда)

ПОТЕНЦИАЛЗАВИСИМЫЕ КАНАЛЫ – МИШЕНЬ ДЛЯ ЛВ



Примеры блокаторов ионных каналов: местные анестетики (блокаторы Na^+ -каналов), блокаторы Ca^{2+} -каналов

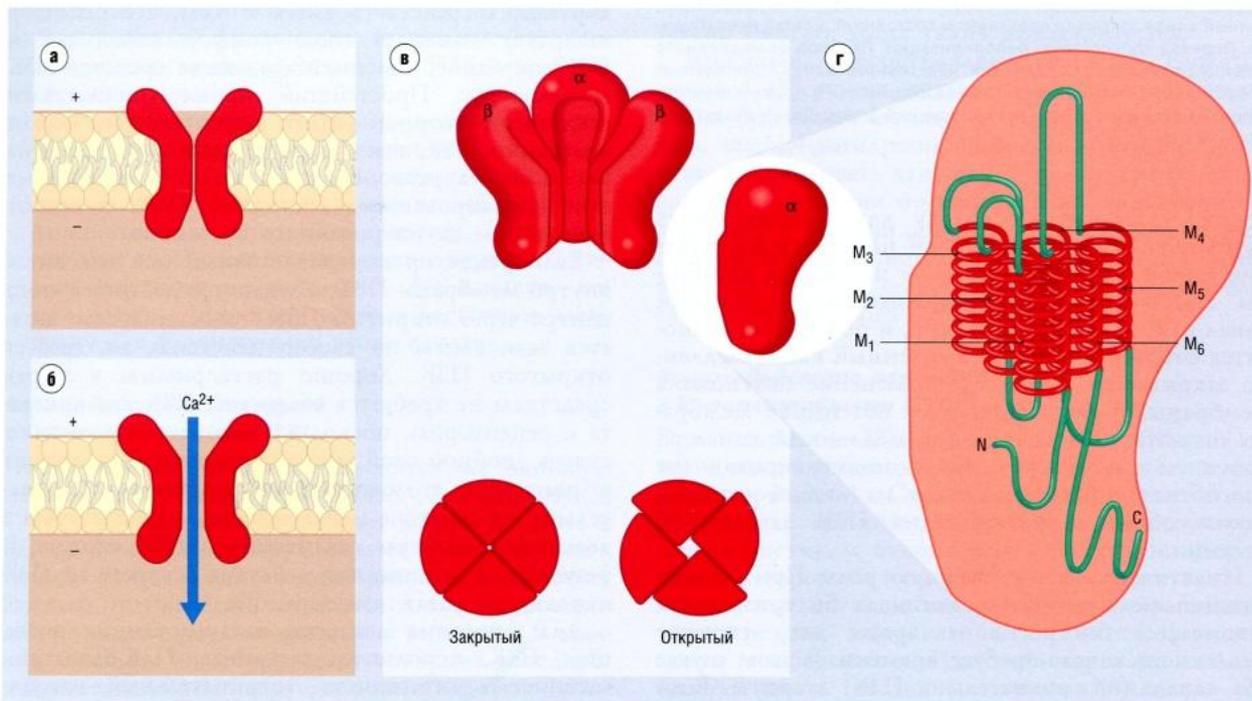


Рис. 2.17 Структура потенциал-зависимого канала для Ca^{2+} . (а) В покое канал закрыт, и пассаж ионов невозможен. (б) Когда канал открывается, ионы двигаются согласно градиенту концентрации. (в) Открытие канала обусловлено прежде всего переориентацией двух α - и β -субъединиц. (г) Полная структура одной α -субъединицы. M_1 – M_6 относятся к доменам α -субъединицы. С — С-окончание; N — N-окончание.

НУКЛЕИНОВЫЕ КИСЛОТЫ КАК МИШЕНЬ ДЛЯ ЛВ

Определенные типы противоопухолевых препаратов реализуют свои эффекты путем направленного действия на нуклеиновые кислоты, ДНК и РНК. Клеточный ответ (ингибирование синтеза ДНК или РНК) происходит за счет различных молекулярных механизмов, например:

- блеомицин повреждает ДНК и препятствует её восстановлению
- алкилирующие ЛВ, такие как митомицин и цисплатин сшивают ДНК

ТЕРМИНЫ

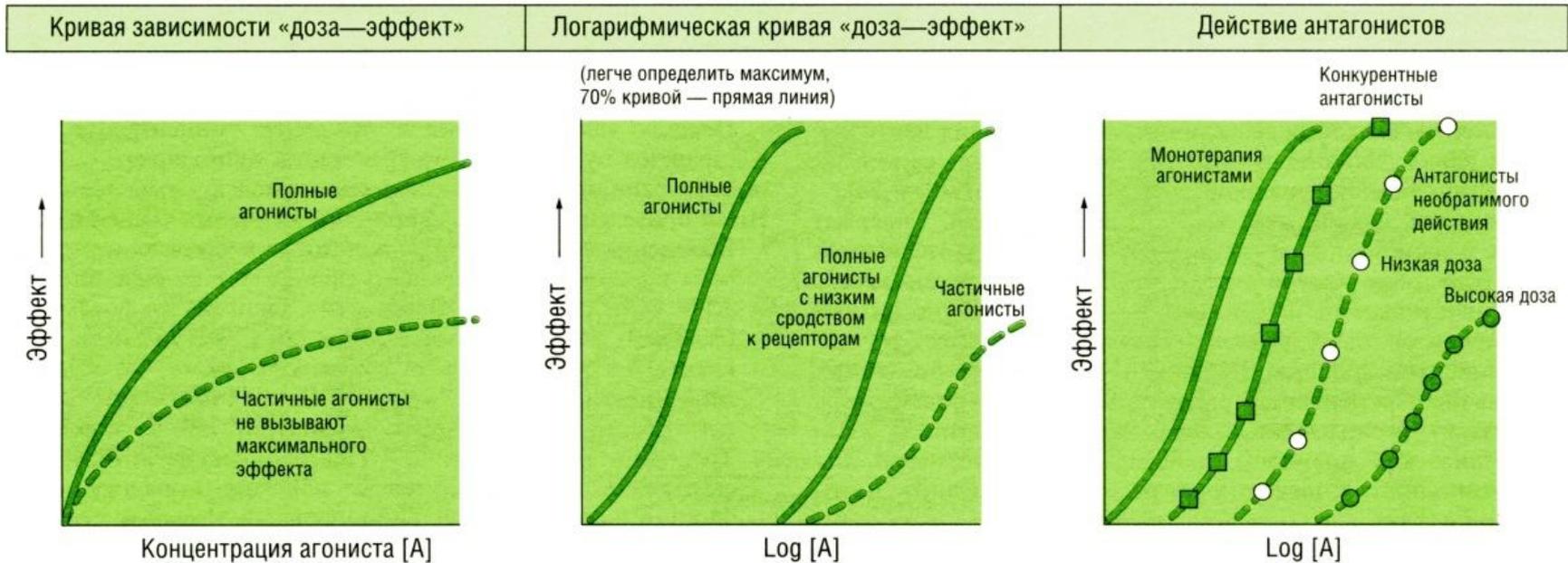
- **Аффинитет** (*синоним сродство*) – это способность лиганда связываться с рецепторами.
- **Эффективность** - это взаимосвязь между оккупацией рецептора и способностью вызывать ответ на молекулярном, клеточном, тканевом или системном уровнях.
- **Внутренняя активность** - способность одного комплекса лекарство-рецептор вызывать ответ. Связь между тканевым ответом и количеством комплексов лекарство – рецептор нелинейная.

ВАРИАНТЫ ОТВЕТА В РЕЗУЛЬТАТЕ СВЯЗЫВАНИЯ ЛВ С РЕЦЕПТОРОМ



- Вещество, со 100 % вероятностью вызывающее при связывании с рецептором переход рецептора в конфигурацию «100 % включено», называется *полным агонистом* рецептора.

ВАРИАНТЫ ОТВЕТА В РЕЗУЛЬТАТЕ СВЯЗЫВАНИЯ ЛВ С РЕЦЕПТОРОМ (окончание)

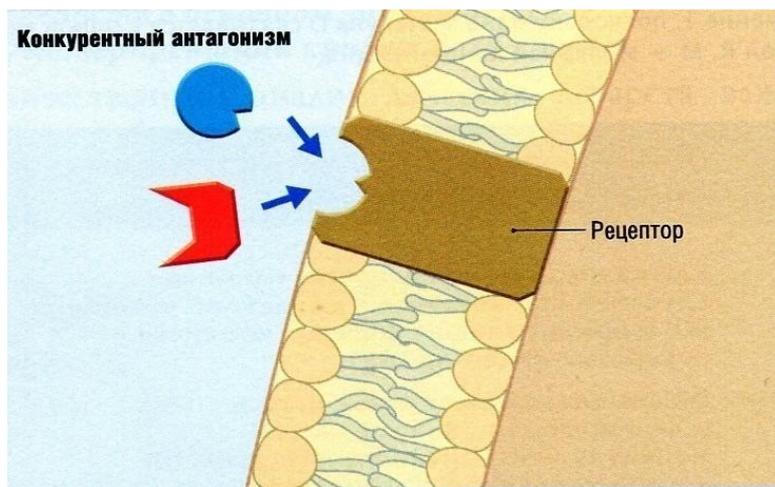


Вещество, вызывающее переход рецептора в одну из промежуточных конфигураций либо вызывающее изменение состояния рецептора не со 100 % вероятностью (то есть часть рецепторов при связывании с этим веществом включится, а часть — нет), называется **частичным агонистом**.

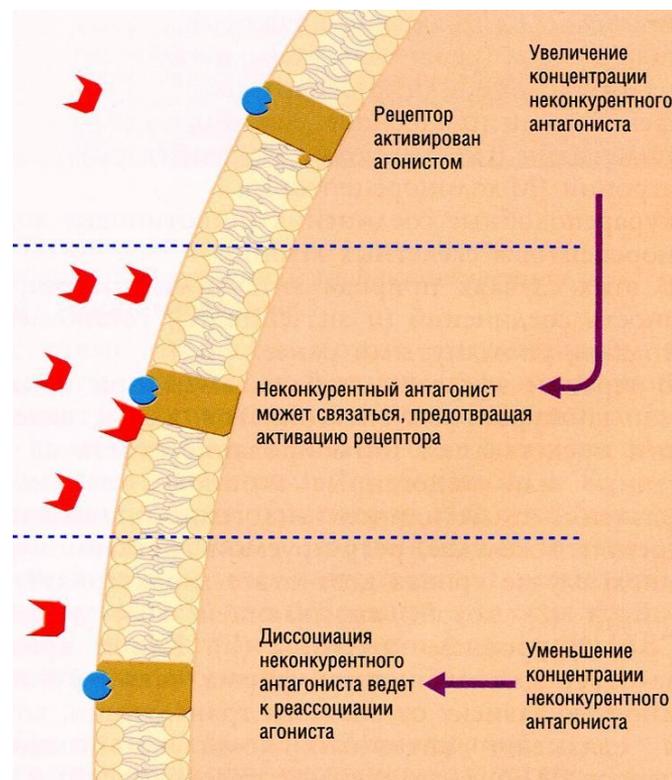
Если вещество действует как агонист на один подтип рецепторов и как антагонист - на другой, оно обозначается как **агонист-антагонист**.

ТИПЫ АНТАГОНИЗМА

Конкурентный. Антагонист связывается с тем же местом на поверхности рецептора, что и эндогенный лиганд, блокируя ему доступ к участку связывания.



Неконкурентный. Антагонист связывается с каким-либо другим участком данного рецептора, и блокирует отклик рецептора нарушением или модуляцией его работы.



ВИДЫ ДЕЙСТВИЯ ЛЕКАРСТВЕННЫХ ВЕЩЕСТВ (ЛВ)

- *Местное* действие характеризуется развитием фармакологического эффекта непосредственно на месте применения лекарственного вещества.
- *Резорбтивное (системное)* действие характеризуется развитием фармакологического эффекта после всасывания (резорбции) лекарственного вещества в системный кровоток. Локализация эффекта отдалена от места применения ЛВ.
- *Рефлекторное* действие характеризуется воздействием лекарственного вещества на рефлексогенные зоны, приводящее к возникновению рефлекторных реакций.

ВИДЫ ДЕЙСТВИЯ ЛЕКАРСТВЕННЫХ ВЕЩЕСТВ (продолжение)

Прямое (первичное) действие ЛВ вещества на сердце, сосуды, кишечник и другие органы возникает при непосредственном воздействии его на клетки этих органов. Например, сердечные гликозиды вызывают кардиотонический эффект (усиление сокращений миокарда) вследствие их непосредственного действия на кардиомиоциты. В то же время вызываемое сердечными гликозидами повышение диуреза у больных с сердечной недостаточностью обусловлено увеличением сердечного выброса и улучшением гемодинамики. Такое действие, при котором лекарственное вещество изменяет функцию одних органов, воздействуя на другие органы, обозначается как *косвенное (вторичное)* действие.

ВИДЫ ДЕЙСТВИЯ ЛЕКАРСТВЕННЫХ ВЕЩЕСТВ (продолжение)

Основное действие. Действие, ради которого применяется лекарственное вещество при лечении данного заболевания. Например, фенитоин (дифенин) обладает противосудорожными и антиаритмическими свойствами. У больного эпилепсией основным действием фенитоина является противосудорожное, а у больного с сердечной аритмией, вызванной передозировкой сердечных гликозидов — антиаритмическое.

Все остальные эффекты лекарственного вещества (кроме основного), которые возникают при его приеме в терапевтических дозах, расцениваются как проявления **побочного** действия.

Побочный эффект (побочное действие) может быть:

желательным, способствующим скорейшему выздоровлению пациента, улучшающим качество терапии, и т.д.. Например, пропранолол при ИБС с тревожным состоянием (антиангинальный эффект – основной и седативный эффект – побочный желательный);

нежелательным, ухудшающим состояние пациента, приводящим к появлению осложнений заболеваний, и т.д.;

индифферентным, т.е. непосредственно не сказывающимся на состоянии пациента.

ВИДЫ ДЕЙСТВИЯ ЛЕКАРСТВЕННЫХ ВЕЩЕСТВ (окончание)

- *Избирательное* действие лекарственного вещества направлено преимущественно на один орган или систему организма. Так, сердечные гликозиды обладают избирательным действием на миокард, окситоцин — на матку, снотворные средства на ЦНС.
- Взаимодействие "вещество-рецептор" осуществляется за счет межмолекулярных связей. Один из наиболее прочных видов связи - ковалентная связь. Она известна для небольшого количества препаратов (например, некоторые противобластомные вещества). Менее стойкой является более распространенная ионная связь. Важную роль играют вандерваальсовы силы (основа гидрофобных взаимодействий) и водородные связи.

В зависимости от прочности связи "вещество-рецептор" различают *обратимое действие*, характерное для большинства веществ, и *необратимое действие* (в случае ковалентной связи).

ВИДЫ ДОЗ

Доза - это количество (или порция) ЛВ, оказывающая определенный терапевтический или профилактический эффект.

По эффекту:

1. Терапевтические дозы

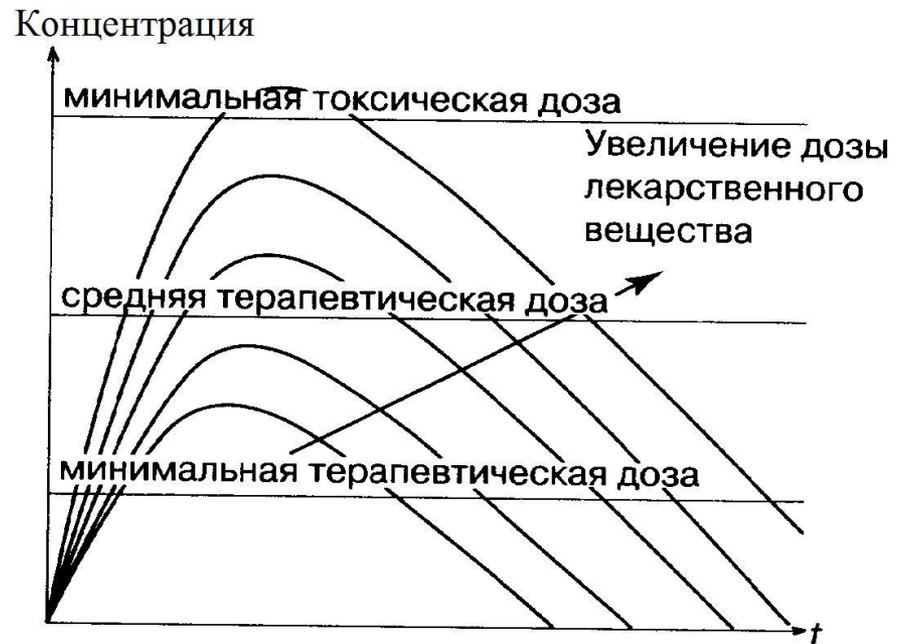
- минимальная
- средняя
- максимальная

2. Токсические

- минимальная
- средняя
- максимальная

3. Летальные

- ЛД₅
- ЛД₅₀
- ЛД₁₀₀



ВИДЫ ДОЗ (продолжение)

Минимальная (пороговая) терапевтическая доза это наименьшее количество ЛВ, еще оказывающее фармакологическое действие.

Высшая (максимальная доза) - это максимальное количество ЛВ, которое может быть введено без вреда для больного (эти дозы используют редко, обычно в ургентных случаях)

Чаще всего используют средние терапевтические дозы, которые обычно составляют $1/2$ - $1/3$ от максимальной дозы (они, как правило, приводятся в информациях на препарат).

Терапевтические дозы могут быть разовыми (pro dosi), суточными (pro die) и курсовыми.

ВИДЫ ДОЗ (окончание)

Для ЛВ, склонных к кумуляции:

1. Ударные (нагрузочные) дозы
2. Поддерживающие дозы

Ударная (нагрузочная) и поддерживающая дозы могут быть одинаковыми или различными (ударная выше, чем поддерживающая).

Пример: сердечные гликозиды, препараты железа, антибиотики.

По цели применения:

1. Лечебные дозы
2. Профилактические дозы.

Пример: некоторые антиинфекционные ЛВ по некоторым заболеваниям; витамины.

ВИДЫ ЛЕКАРСТВЕННОЙ ТЕРАПИИ

- **Этиотропная терапия** - направлена на ликвидацию причины болезни; например, применение антиинфекционных ЛС при инфекционных заболеваниях ; антидотов - при отравлениях.
- **Патогенетическая терапия** - направлена на устранение или подавление механизмов развития болезни. Многие ЛВ оказывает именно патогенетическое действие — гипотензивное, антиаритмическое, противовоспалительное, анта-цидное, антидепрессивное и т.д.
- **Симптоматическая терапия** - направлена на устранение или уменьшение отдельных проявлений болезни. К симптоматическим средствам можно отнести обезболивающие препараты, не влияющие на причину или механизм развития болезни. Однако в некоторых случаях (например, при инфаркте миокарда) они могут существенно влиять на течение патологического процесса, по сути дела оказывая патогенетическое действие. Сюда можно отнести жаропонижающие ЛС, слабительные и др.

ВИДЫ ЛЕКАРСТВЕННОЙ ТЕРАПИИ

(окончание)

- **Заместительная терапия.** Она проводится при недостаточности естественных биологически активных веществ. К средствам заместительной терапии относят ферментные препараты, гормоны и их аналоги, витамины, которые, не устраняя причины заболевания, могут обеспечить нормальную жизнедеятельность организма в течение многих лет. Например, препараты инсулина не влияют на выработку инсулина в островках поджелудочной железы, но при условии постоянного введения в течение всей жизни больного обеспечивают нормальный обмен углеводов в его организме.
- **Профилактическая терапия.** Её проводят для предупреждения развития заболеваний. Профилактическими средствами являются некоторые противовирусные, дезинфицирующие препараты, витамины.

ЭФФЕКТЫ ПРИ ПОВТОРНОМ ПРИМЕНЕНИИ ЛВ

- Привыкание (толерантность)
- Тахифилаксия
- Кумуляция
- Пристрастие (лекарственная зависимость).

ПРИВЫКАНИЕ (ТОЛЕРАНТНОСТЬ).

- При постоянном введении вещества его действие может ослабевать. Такой эффект называется *привыканием (толерантностью)*.

Привыкание к лекарственным средствам может иметь *фармакокинетическую и (или) фармакодинамическую природу*.

Основой фармакокинетических механизмов развития привыкания является снижение концентрации лекарственных средств в области чувствительных к ним рецепторов вследствие изменения при повторных введениях каких-либо параметров фармакокинетики препаратов, например их всасывания, распределения, снижения биодоступности за счет усиления биотрансформации, ускорения печеночного, почечного и других видов клиренса.

Фармакокинетические механизмы имеют преимущественное значение в развитии привыкания к препаратам из группы производных барбитуровой кислоты, транквилизаторам бензодиазепинового ряда и др..

ПРИВЫКАНИЕ (ТОЛЕРАНТНОСТЬ)

(продолжение)

При фармакодинамическом типе привыкания к лекарственным средствам их концентрация в области соответствующих специфических рецепторов не изменяются, однако происходит снижение чувствительности органов и тканей к препаратам. Причинами такого рода адаптивной реакции организма на лекарства являются уменьшение плотности специфических рецепторов, снижение их чувствительности к лекарственным средствам и изменение процесса сопряжения функции рецепторов их внутриклеточных посредников и эффекторных молекулярных систем. Фармакодинамические механизмы характерны для привыкания к опиоидным анальгетикам, адреномиметикам, симпатомиметикам, адреноблокаторам и др.

КЛИНИЧЕСКОЕ ЗНАЧЕНИЕ ПРИВЫКАНИЯ К ЛЕКАРСТВЕННЫМ ВЕЩЕСТВАМ

Привыкание сопровождается ослаблением различных эффектов лекарственных средств, включая их основные (фармакотерапевтические) и побочные эффекты.

Ослабление терапевтического действия лекарственных средств вследствие привыкания к ним (например, гипотензивного эффекта ганглиоблокаторов, симпатолитиков и адреноблокаторов при артериальной гипертензии болеутоляющего действия, анальгетиков при хроническом болевом синдроме, бронхорасширяющего эффекта β -адреномиметиков при бронхообструктивном синдроме и т.д.) в практическом отношении нежелательно.

Вместе с тем снижение проявлений побочного действия лекарственных средств при привыкании (например, ослабление седативного эффекта карбамазепина, диспептических расстройств, вызываемых леводопой, головных болей и головокружения, вызываемых препаратами нитроглицерина, и т.д. позволяет достичь необходимого терапевтического эффекта при относительно менее выраженных осложнениях лекарственной терапии.

Привыкание к некоторым лекарственным средствам (опиоидным анальгетикам, барбитуратам, транквилизаторам бензодиазепинового ряда и др.) может сочетаться с формированием лекарственной зависимости.

ПУТИ ПРЕОДОЛЕНИЯ ПРИВЫКАНИЯ

1. Увеличение дозы ЛВ по мере снижения его эффективности
2. Увеличение интервалов между введениями ЛВ
3. Ограничение продолжительности курса лечения
4. Чередование или одновременное назначение вызывающих привыкание ЛВ с другими препаратами, аналогичными по эффекту, но с иными механизмами действия, либо путем комбинированной фармакотерапии, основанной на различных принципах взаимодействия лекарственных средств.

Пример: органические нитраты (см. лекцию «Антиангинальные ЛС»)

ТАХИФИЛАКСИЯ

Если же реакция на определенные дозы вещества снижается быстро, после нескольких последовательных введений (после 2—4 введений), то речь идет о *тахифилаксии*.

Примеры: эфедрин, антигистаминные средства первого поколения.

КУМУЛЯЦИЯ

Кумуляция (позднелат. *cumulatio* — скопление, от лат. *cumulo* — накапливаю, усиливаю) — накопление ЛВ (**материальная кумуляция**) или вызываемых им эффектов в организме (**функциональная кумуляция**) при его повторных применениях.

Материальная кумуляция, как правило, характерна для ЛВ, которые медленно метаболизируются и недостаточно полно выводятся из организма. В связи с этим при повторных введениях, если интервалы между ними недостаточно продолжительны, в организме постепенно нарастает концентрация таких веществ, что сопровождается усилением их эффекта и может приводить к развитию интоксикации.

Материальная кумуляция часто возникает при приеме ряда сердечных гликозидов (например, дигоксина), алкалоидов (атропина, стрихнина), барбитуратов длительного действия (фенобарбитала), антикоагулянтов непрямого действия (синкумара и др.), солей тяжелых металлов (например, ртути).

КУМУЛЯЦИЯ (продолжение)

Развитию *материальной кумуляции* способствует снижение антитоксической функции печени и выделительной способности почек, что может быть обусловлено не только патологическими изменениями этих органов при некоторых заболеваниях (циррозе печени, нефрите и др.), но и возрастными отклонениями в их функциональной активности, например у детей и лиц преклонного возраста.

Иногда способность некоторых лекарственных средств (сердечных гликозидов наперстянки, амиодарона и др.) к *материальной кумуляции* используют в лечебных целях, назначая их в относительно высоких дозах в начале лечения, чтобы обеспечить быстрое накопление действующих веществ в организме в концентрациях, оказывающих терапевтический эффект, а затем переходят на так называемые поддерживающие дозы.

Для профилактики осложнений, связанных со способностью лекарственных препаратов к кумуляции, наиболее важное значение имеют правильный подбор доз препаратов, выбор оптимальной схемы их назначения, тщательный контроль за динамикой функциональных изменений в организме.

Для ЛВ, способных к материальной кумуляции главным является использование современных методов количественного определения содержания препаратов в крови и тканях.

КУМУЛЯЦИЯ (окончание)

Функциональная кумуляция в большей степени свойственна веществам, влияющим на деятельность ЦНС, и, как правило, свидетельствует о высокой чувствительности организма к таким веществам.

Классическим примером функциональной кумуляции является нарушение психики и изменение личности при хроническом алкоголизме и наркоманиях. Функциональная кумуляция возможна также при приеме антидепрессантов из группы ингибиторов моноаминоксидазы, антихолинэстеразных средств необратимого действия (фосфакол) и др. При функциональной К. концентрации действующих веществ в доступных для измерения средах организма не превышают таковые после однократного введения соответствующих лекарственных препаратов.

ПРИСТРАСТИЕ (ЛЕКАРСТВЕННАЯ ЗАВИСИМОСТЬ)

Пристрастие - патологическое стремление субъекта к постоянному или эпизодическому злоупотреблению ЛС с целью достижения психического или физического комфорта.

- Стадия психической зависимости - при отмене психический дискомфорт.
- Стадия физической зависимости - грубые нарушения обмена и физиологические сдвиги при отмене ЛС. Клинически может проявиться синдромом абстиненции, который может привести даже к летальному исходу.

Примеры: опиоидные анальгетики, анксиолитики (производные бензодиазепинов)

КОНТРОЛЬНЫЕ ВОПРОСЫ К ЛЕКЦИИ

1. Что изучают «фармакодинамика», «общая фармакодинамика»?
2. Какие уровни воздействия ЛВ на уровне организма человека выделяют?
3. Что является «мишенями» для воздействия ЛВ в организме человека?
4. Какие силы межмолекулярного взаимодействия могут возникать между ЛВ и рецептором?
5. Как можно классифицировать рецепторы по расположению в клетке и по кинетическим характеристикам?
6. Что означают термины «лиганд», «агонист», «антагонист» рецепторов?
7. Что из себя представляют рецепторы, связанные с G-белками, и как они работают?
8. Какие существуют рецепторы, непосредственно связанные с эффекторными ферментами, и как они работают?
9. Как работают рецепторы, связанные с ионными каналами? Какие ионные каналы могут быть исполнительной частью рецепторов?
10. Как работают ДНК-связанные рецепторы (рецепторы-регуляторы транскрипции)?

КОНТРОЛЬНЫЕ ВОПРОСЫ К ЛЕКЦИИ 2 (окончание)

11. Какие ферменты могут быть мишенью для ЛВ? Приведите примеры
12. Могут ли белки-транспортеры быть мишенью для ЛВ? Приведите примеры
13. Могут ли потенциалзависимые каналы быть мишенью для ЛВ? Приведите примеры
14. Что означают термины «аффинитет», «внутренняя активность»?
15. Какие варианты ответа при взаимодействии ЛВ с рецептором можно наблюдать?
16. Как можно классифицировать виды антагонизма?
17. Как можно классифицировать виды действия ЛВ?
18. Как можно классифицировать дозы ЛВ?
19. Какие виды лекарственной терапии выделяют?
20. Какие эффекты при повторном введении ЛВ могут возникать?
21. Что означают термины «привыкание», «тахифилаксия», «кумуляция», «пристрастие»? Приведите примеры применительно к фармакологическим группам