

Тема лекции:
**«Общая фармакология.
Фармакодинамика.»**

Механизм действия лекарств

Механизм действия или первичная фармакологическая реакция – это взаимодействие лекарства с молекулой-мишенью в организме, приводящее к запуску каскада фармакологических реакций, результатом которых будет изменение внутриклеточной, тканевой и органной активности.

Первичное взаимодействие лекарства может происходить с:

1. рецептором,
2. ионными каналам;
3. макромолекулами (ферментами);
4. ионами (образование хелатных комплексов);
5. как замещение метаболитов организма (антиметаболиты);
6. как прямое физико-химическое взаимодействие.

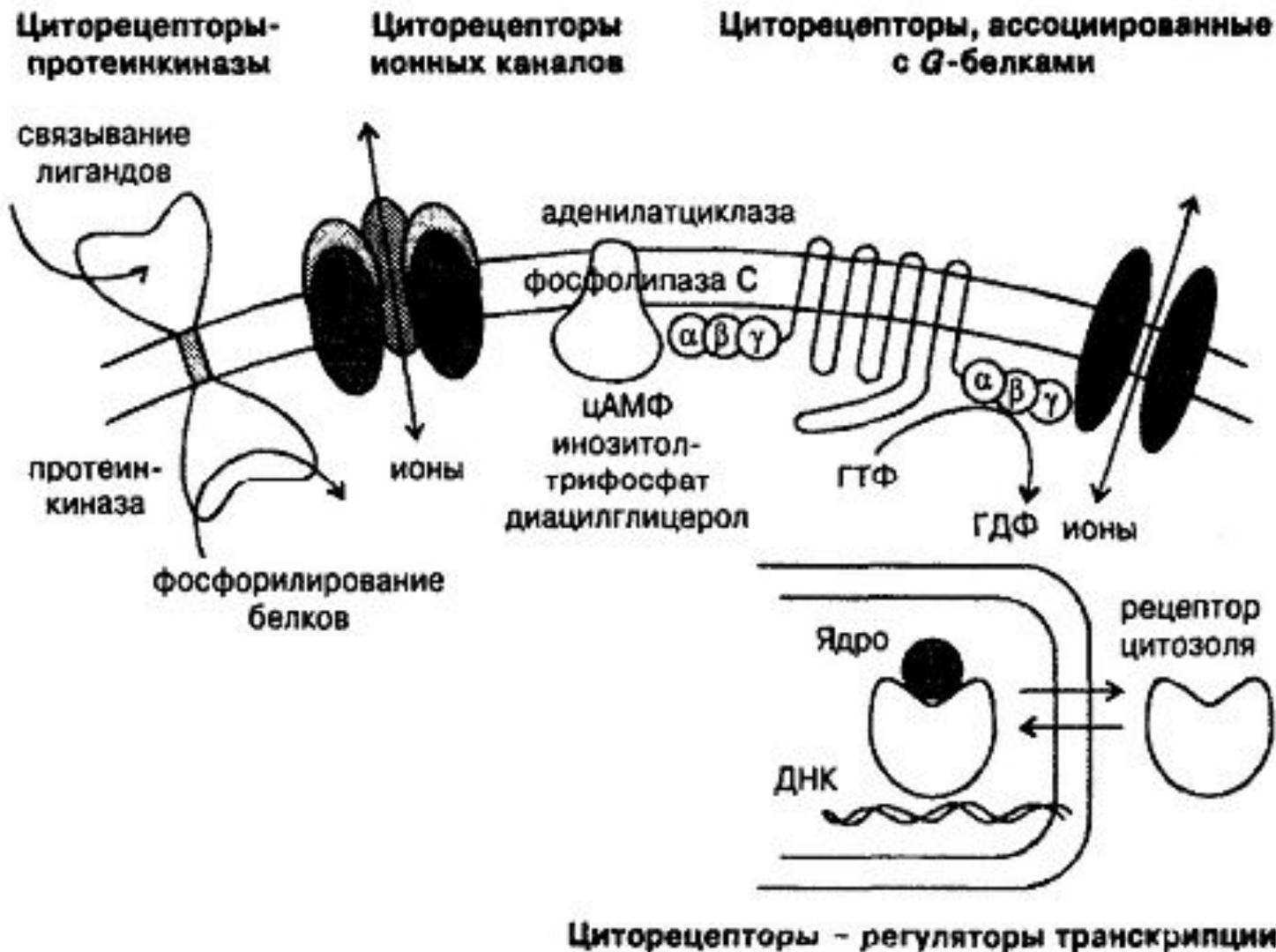
Рецепторы

Рецептор - это группировки макромолекул субстратов, с которыми взаимодействует вещество.

Классификация рецепторов по механизму функционирования:

1. Регулирующие функцию через G-белок (большинство: адренорецепторы, М-холинорецепторы);
2. Осуществляющие прямой контроль ионных каналов (N-холинорецепторы, ГАМК_A – рецепторы);
3. Регулирующие активность мембранных тирозиновых протеинкиназ (инсулиновые, факторы роста);
4. Внутриклеточные рецепторы, располагающиеся на мембране ядра и регулирующие транскрипцию ДНК (стероидные и тиреоидные рецепторы)

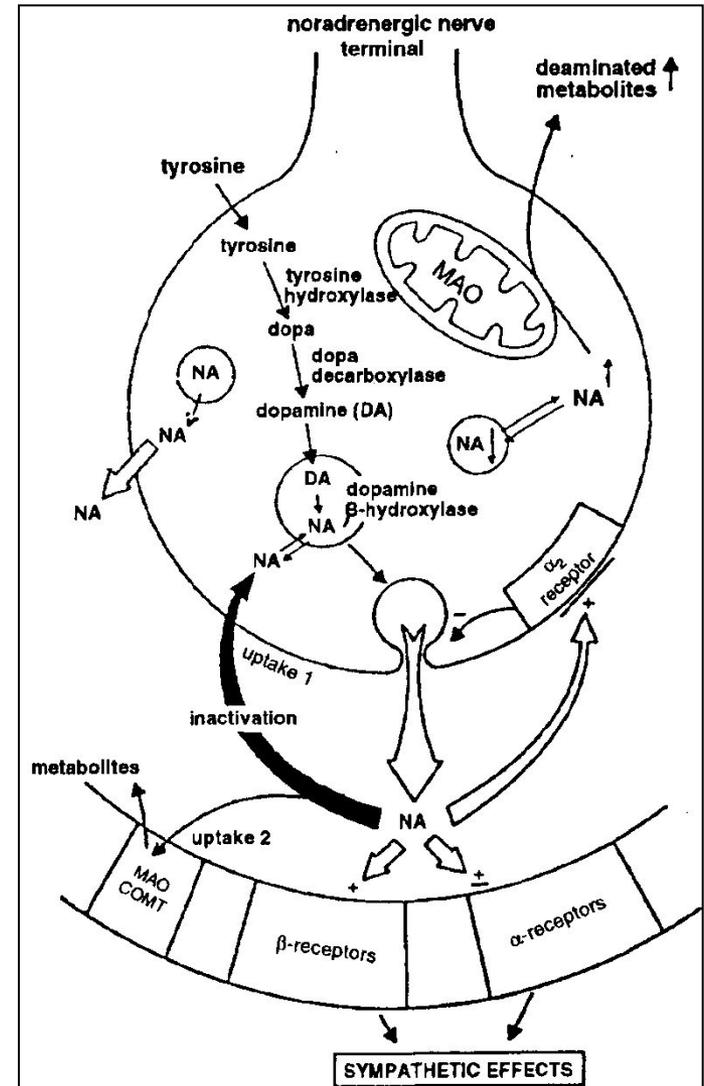
Рецепторы: классификация по механизму действия



Рецепторы

Классификация рецепторов по локализации:

1. Постсинаптические;
2. Пресинаптические;
3. Внесинаптические



адренергический синапс

Лиганды

Лиганд - это биологически активное вещество, специфически взаимодействующее с определенным рецептором.

Аффинитет – это способность вещества связываться с рецептором, в результате чего образуется комплекс «вещество-рецептор»

Внутренняя активность – это способность вещества при взаимодействии с рецептором стимулировать его и таким образом вызывать определенные эффекты.

Лиганды, обладающие аффинитетом и внутренней активностью, называются **миметиками или агонистами рецепторов**.

Лиганды, обладающие аффинитетом и не обладающие внутренней активностью, называются **антагонистами или блокаторами рецепторов**, т.к. связавшись с рецептором, они не дают на него подействовать эндогенных агонистам.

Лиганды

Эндогенными лигандами могут быть:

1. Медиаторы – химические вещества, опосредующее перенос нервного импульса через синаптическую щель и являющиеся маркерами определенной медиаторной системы. Например, ацетилхолин-холинергическая система, норадреналин-адренергическая система.

2. Гормоны – химические вещества, выделяемые эндокринными клетками в кровеносное русло, распространяемые с кровью с разные структуры организма и взаимодействующие с рецепторами, расположенными внесинаптически.

Виды действия лекарственных веществ

1. **Местное действие** – действие вещества в месте его нанесения (местные анестетики, вяжущие средства).
2. **Резорбтивное или системное действие** – эффект вещества, развивающийся после попадания его в кровь.
3. **Рефлекторное действие** – возбуждение веществами окончаний чувствительных нервов кожи, слизистых оболочек, хеморецепторов сосудов с последующей реализацией рефлекторных реакций со стороны органов, расположенных в удалении от непосредственного места контакта вещества рецепторами (горчичники).
4. **Главное действие** – эффект, ради которого применяется лекарство.
5. **Побочное действие** – все фармакологические эффекты, за исключением главного. Может быть желательными и негативными.

Виды действия лекарственных веществ

6. **Прямое действие** – действие вещества непосредственно на орган-мишень (сердечные гликозиды действуют прямо на кардиомиоциты).
7. **Косвенное действие** – опосредованное влияние на ткань или орган (улучшая гемодинамику, сердечные гликозиды косвенно увеличивают диурез).
8. **Центральное действие** – эффект препарата, реализующийся через ЦНС.
9. **Периферическое действие** – непосредственное действие вещества на органы и ткани.
10. **Селективное действие** – действие вещества распространяется на ограниченную группу клеток, отдельный фермент, рецептор.
11. **Неселективное действие** – действие вещества на большинство клеток и тканей приблизительно одинаково.

Виды действия лекарственных веществ

12. **Обратимое действие** – действие препарата, развивающееся при обратимом связывании с мишенью. Действие такого вещества можно прекратить путем вытеснения его из связи с рецептором другим соединением.

13. **Необратимое действие** – возникает при прочном связывании вещества с рецептором.

Нежелательные побочные эффекты лекарств

1. Аллергические реакции – сверхчувствительность иммунной системы при повторном воздействии аллергена на сенсibilизированный организм.
2. Неспецифическое токсическое действие – обусловлено передозировкой препарата, проявляется тошнотой, рвотой и т.п.
3. Специфическое токсическое действие – обусловленное механизмом действия негативное влияние. Например, гастротоксичность ацетилсалициловой кислоты.
4. Генетические:
 - идиосинкразия – генетически обусловленная ферментопатия. При дефиците фермента глюкозо-6-фосфатдегидрогеназы применение сульфаниламидов может вызвать гемолитическую анемию.
 - мутагенное действие – развитие генных мутаций или хромосомных aberrаций под действием препаратов (противоопухолевые средства)

Нежелательные побочные эффекты лекарств

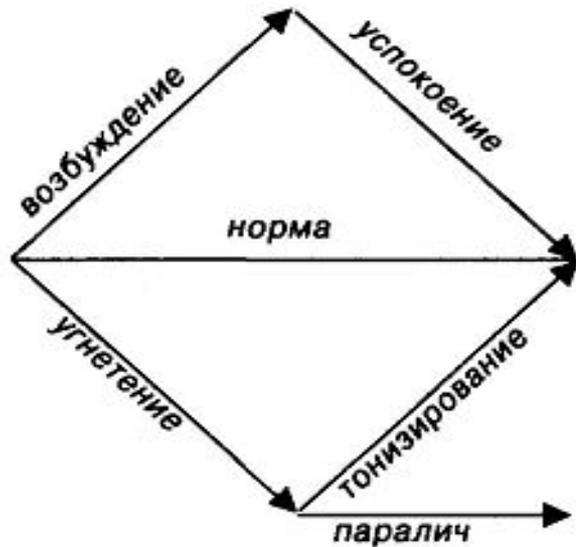
5. Пренатальные:

- эмбриотоксические – повреждающее воздействие на эмбрион, которое, как правило, приводит у его гибели;
- тератогенное – нарушение дифференцировки тканей плода с 3 по 10 неделю развития;
- фетотоксическое – токсическое действие веществ на плод в период с 12 недели до родов.

6. Канцерогенное действие – вызывающее злокачественное перерождение клетки.

Эффекты лекарственных веществ по Вершинину

Примеры:



1. **Возбуждение** – прием мочегонных;
2. **Угнетение** - прием снотворных;
3. **Успокоение** – жаропонижающие при лихорадке;
4. **Тонизирование** – адаптогены при астеническом синдроме;
5. **Паралич** – прекращение функции – устранение болевой чувствительности при действии сильных местных анестетиков.

Виды фармакотерапии

1. Этиотропная – направлена на устранение или ослабление причины заболевания (антибиотики);
2. Профилактическая – частный случай этиотропной – проводится для предупреждения заболеваний (прием витаминов, антисептика);
3. Патогенетическая – направлена на устранение или подавление механизмов развития болезни (гипотензивные, антиаритмические и т.п.);
4. Заместительная – частный случай патогенетической терапии – восполнение естественных биологически активных веществ при их недостаточности (инсулин при сахарном диабете);
5. Симптоматическая – направлена на устранение или уменьшение отдельных симптомов болезни;
6. Паллиативная – терапия, направленная на облегчение страданий больного.

Эффекты повторного применения лекарств

- 1. Кумуляция** – накопление в организме вещества (материальная) или его эффекта (функциональная). Материальная кумуляция характерна для длительно действующих липофильных препаратов (сердечные гликозиды), может привести к развитию токсических эффектов. Функциональная кумуляция характерна для психотропных средств, в частности этилового спирта.
- 2. Сенсбилизация** – усиление действия лекарственного вещества при повторном применении из-за повышения чувствительности к нему организма.
- 3. Синдром «отмены»** - появление негативных последствий для организма, связанных с резкой отменой препарата после его длительного применения. **Синдром «отдачи»** - резкое восстановление симптомов заболевания, связанное с внезапной отменой длительно назначавшегося препарата.

Эффекты повторного применения лекарств

- 4. Привыкание (толерантность)** – снижение эффективности препарата при длительном приеме. Может быть связано с уменьшением всасывания, увеличением биотрансформации, снижением чувствительности рецепторов к нему. Особые виды привыкания:
 - **тахифилаксия** – быстрое привыкание, формирующееся иногда даже после первого приема препарата;
 - **десенситизация** – снижение эффективности лекарства из-за уменьшения плотности рецепторов, которые возбуждает препарат
- 5. Зависимость** – непреодолимое стремление к приему вещества. При **психической зависимости** при прекращении приема препарата возникает только эмоциональный дискомфорт; при **физической зависимости** – помимо психических отклонений развиваются тяжелые соматические нарушения.

Сочетанное применение лекарств

Фармацевтическое взаимодействие:

1. Физико-химическое взаимодействие – приводит к незапланированному изменению агрегатного состояния;
2. Химическое взаимодействие – инактивация лекарственных веществ при их смешивании вне организма или в просвете кишечника.

Фармакологическое взаимодействие:

1. Фармакокинетическое взаимодействие.
2. Фармакодинамическое взаимодействие:
 - однонаправленное (синергетическое);
 - взаимодействие с целью ослабления эффекта препарата (антагонизм)

Фармакокинетические взаимодействия

- 1. При всасывании.** Одно лекарство может ослаблять всасывание другого. Например, сосудосуживающие препараты замедляют всасывание местных анестетиков и удлиняют их действие.
- 2. При транспорте.** Одни препараты могут способствовать или препятствовать связыванию с белком-носителем других. Сульфаниламиды вытесняют сердечные гликозиды из связи с белками, что приводит к интоксикации.
- 3. При биотрансформации.** Лекарственные вещества могут ускорять (барбитураты) или замедлять (вальпроаты) скорость микросомального окисления других лекарств в печени.
- 4. При экскреции.** Изменение рН мочи лекарствами может приводить к снижению или увеличению выведения других препаратов. Например, введение средств, вызывающих ощелачивание мочи, повышает выведение барбитуратов и салицилатов, что может использоваться при интоксикации этими препаратами.

Фармакодинамические взаимодействия

Синергетические взаимодействия:

1. Сенситизация – когда при совместном приеме нескольких средств усиливается эффект одного из них. Например, применение поляризующей смеси (глюкоза, инсулин, хлорид калия, магнезия) для купирования нарушения сердечного ритма.
2. Аддитивное действие – вид взаимодействия, при котором эффект комбинации препаратов больше, чем эффект отдельных препаратов, но меньше суммы их эффектов. Например, комбинированное применение сальбутамола и теофиллина.
3. Суммация – когда эффект комбинации препаратов равен сумме эффектов отдельных препаратов. Так действуют препараты с одинаковым механизмом действия: комбинация средств для наркоза, противоболевых средств.
4. Потенцирование – когда эффект комбинации препаратов значительно превышает сумму эффектов отдельных препаратов. Например, повышение АД на фоне совместного назначения преднизолона и норадреналина при шоке

Фармакодинамические взаимодействия

Антагонизм лекарственных средств – этот тип взаимодействия используется для лечения отравлений:

1. Прямой антагонизм – результат разнонаправленного действия препаратов на одну и ту же мишень. Например, М-холинолитики конкурируют за рецепторы с М-холиномиметиками.
2. Обратимый антагонизм – когда одно лекарство обратимо вытесняет из с рецептором другое (альдостерон и блокатор альдостероновых рецепторов верошпирон).
3. Необратимый антагонизм – когда после вытеснения из связи с рецептором обратного вытеснения не происходит (М-холинолитики таким образом вытесняют М-холиномиметики).
4. Непрямой (косвенный) – лекарства взаимодействуют с разными типами мишеней, приводя к противоположным физиологическим эффектам. Например, адреналин расширяет зрачки вследствие сокращения радиальной мышцы радужной оболочки, ацетилхолин суживает зрачки, вызывая сокращение круговой мышцы глаза.

Принципы терапии острых отравлений

1. Задержка всасывания вещества в кровь.
2. Удаление токсичного вещества из организма.
3. Устранение всосавшегося токсичного вещества (применение антидотов – антагонистически действующих препаратов).
4. Симптоматическая терапия острых отравлений.
5. Профилактика острых отравлений.