

Основные вопросы фармакодинамики лекарственных средств

Кафедра общей и клинической
фармакологии РУДН,
2011

ПЕРЕЧЕНЬ ОБСУЖДАЕМЫХ ВОПРОСОВ:

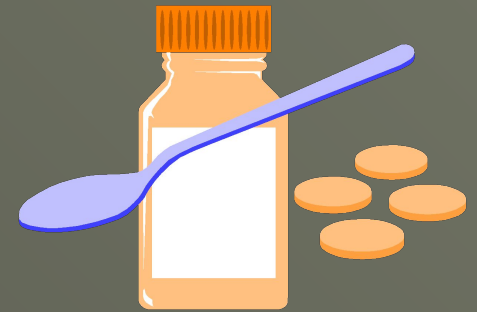
- ◆ Фармакология: составные части, цели и задачи.
- ◆ Определения и терминология.
- ◆ Виды и механизмы действия ЛС.
- ◆ Концепция рецепторов.
- ◆ Термины и понятия количественной фармакодинамики.
- ◆ Количественные закономерности фармакологического эффекта.
- ◆ Количественная оценка эффективности и безопасности ЛС.

ПЕРЕЧЕНЬ ОБСУЖДАЕМЫХ ВОПРОСОВ

(ПРОДОЛЖЕНИЕ):

- ◆ Типы фармакотерапевтического воздействия.
- ◆ Дозирование ЛС.
- ◆ Изменение чувствительности организма к действию ЛС.
- ◆ Зависимость действия ЛС от физиологических и патологических процессов в организме.
- ◆ Понятия о терапевтическом, побочном и токсическом действии ЛС.

Фармакология (pharmakon - лекарство;
logos – учение) –
наука о лекарствах.



Фармакология это наука о
взаимодействии химических
соединений с живыми организмами.

(Д.А. Харкевич)

СОСТАВНЫЕ ЧАСТИ ФАРМАКОЛОГИИ

ФАРМАКОЛОГИЯ

```
graph TD; A(ФАРМАКОЛОГИЯ) --> B[БАЗИСНАЯ ФАРМАКОЛОГИЯ]; A --> C[КЛИНИЧЕСКАЯ ФАРМАКОЛОГИЯ];
```

**БАЗИСНАЯ
ФАРМАКОЛОГИЯ**

**КЛИНИЧЕСКАЯ
ФАРМАКОЛОГИЯ**

ОПРЕДЕЛЕНИЯ И ТЕРМИНОЛОГИЯ

- ◆ Фармакологическое действие - способность оказывать влияние на структуры (мишени) организма.
- ◆ Фармакологический эффект - результат изменения в организме (вызывает - не вызывает).
- ◆ Лекарственное средство - «любое вещество или продукт, используемые, чтобы модифицировать или исследовать физиологические системы или патологические состояния для блага реципиента» (ВОЗ, 1966).
Лекарственное средство - индивидуальное вещество, смесь веществ или композиции неизвестного состава, обладающие известными лечебными свойствами.
- ◆ Лекарственный препарат - фармакологическое средство, разрешенное (МЗ) для медицинского применения, т.е. лечения, предупреждения или диагностики заболеваний (понятие более высокого уровня и юридической ответственности).

ФАРМАКОДИНАМИКА

*(от греч. pharmakon –
лекарство и
dynamis – сила, действие)*

- ◆ раздел общей фармакологии,
изучающий совокупность
фармакологических эффектов
и механизмы действия
лекарственных средств

Виды действия лекарственных средств:

- ◆ **Местное** - комплекс эффектов, возникающих на месте применения лекарственного вещества (ЛВ).
- ◆ **Резорбтивное** – действие ЛВ после его всасывания и поступления в кровь
 - ✓ рефлекторное
 - ✓ прямое
- **Общее** (неспецифическое) – ЛВ оказывает неспецифическое влияние на большинство органов и тканей организма.
- **Избирательное** (специфическое) – ЛВ оказывает специфическое действие на какие-либо определённые структуры в органах.
- **Обратимое** – функции клеток и тканей восстанавливаются через определённое время.
- **Необратимое** – восстановление функции и структуры клеток не происходит.

ОСНОВНОЕ (ГЛАВНОЕ) ДЕЙСТВИЕ ЛЕКАРСТВЕННОГО СРЕДСТВА

- ◆ ПОЛЕЗНОЕ ФАРМАКОЛОГИЧЕСКОЕ ДЕЙСТВИЕ, КОТОРОЕ ОПРЕДЕЛЯЕТ ЦЕЛЕСООБРАЗНОСТЬ ПРИМЕНЕНИЯ ПРЕПАРАТА

ПОБОЧНОЕ (НЕЖЕЛАТЕЛЬНОЕ) ДЕЙСТВИЕ ЛЕКАРСТВЕННОГО СРЕДСТВА

- ЛЮБАЯ НЕПРЕДНАМЕРЕННАЯ И ВРЕДНАЯ ДЛЯ ОРГАНИЗМА ЧЕЛОВЕКА РЕАКЦИЯ, КОТОРАЯ ВОЗНИКАЕТ ПРИ ИСПОЛЬЗОВАНИИ ПРЕПАРАТА В ОБЫЧНЫХ ДОЗАХ С ЦЕЛЬЮ ПРОФИЛАКТИКИ, ЛЕЧЕНИЯ И ДИАГНОСТИКИ

Физико-химическое взаимодействие (неэлектролитное действие)

Химическая природа веществ:

- ◆ химически инертные углеводороды;
- ◆ инертные газы (азот, ксенон);
- ◆ простые эфиры;
- ◆ спирты;
- ◆ альдегиды;
- ◆ барбитураты,
- ◆ стероиды (некоторые);
- ◆ газообразные наркотические средства.

Механизм действия - обратимое деструктурирование мембран.

Химические (молекулярно-биологические) механизмы действия ЛС

- ◆ **Слабые взаимодействия**
(водородные, ионные, гидрофобные и др. связи);
- ◆ **Ковалентные связи.**

- ◆ **Молекулярные мишени:**
 - ◆ рецепторы
 - ◆ ферменты
 - ◆ ионные каналы
 - ◆ транспортные системы и гены

Концепция рецепторов - основа фармакологии

Рецептор - молекулярный компонент клетки или органа, взаимодействующий с ЛС и инициирующий ряд биохимических событий, ведущих к развитию фармакологического эффекта.

Концепция рецепторов в фармакологии:

1. Рецепторы детерминируют количественные закономерности действия ЛС.
2. Рецепторы ответственны за селективность и закономерность действия ЛС.
3. Рецепторы - посредники биологического действия т.н. антагонистов.
4. Концептуальная основа - целенаправленное применение ЛС, влияющих на регуляцию биохимических процессов и коммуникаций в организме.

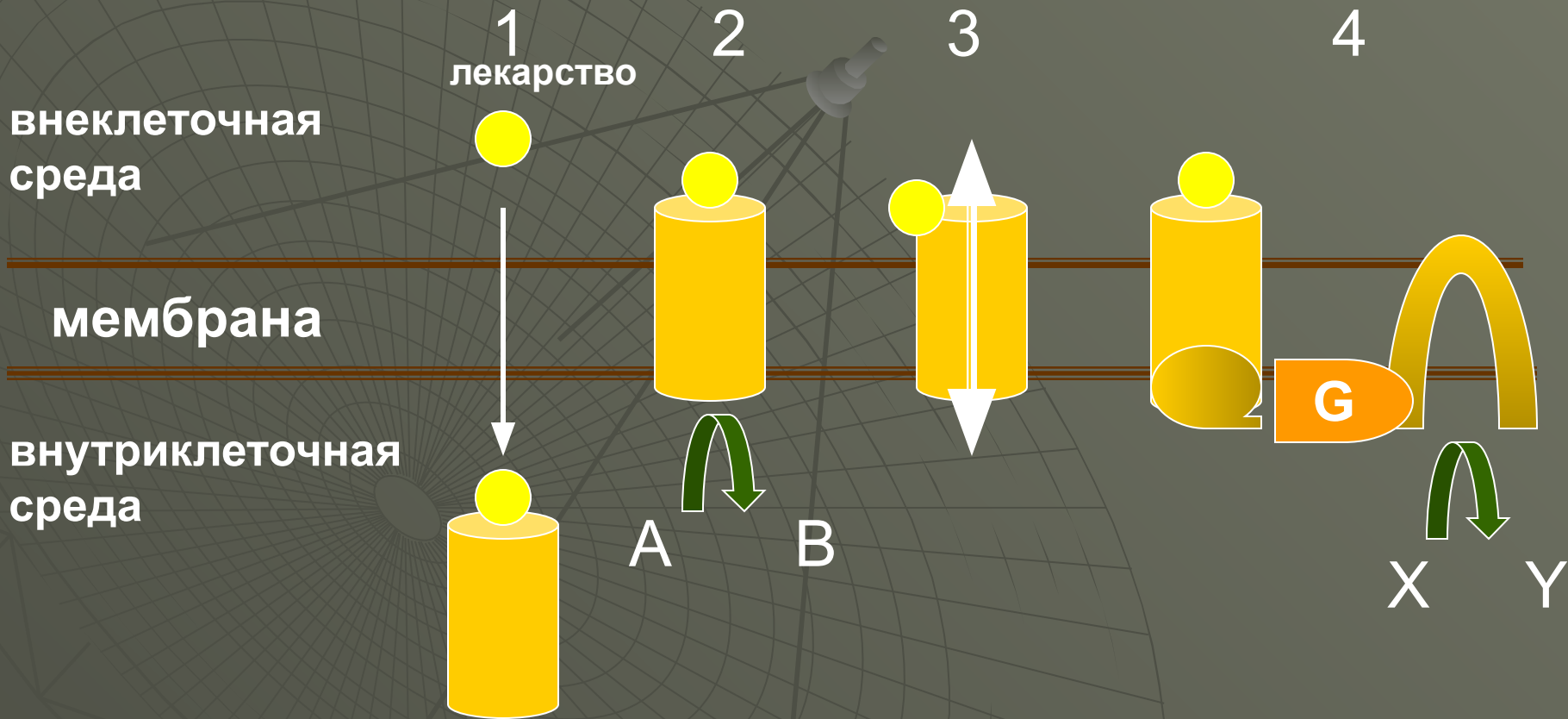
Макромолекулярная природа рецепторов

- А.** Рецепторы - регуляторные белки, посредники действия различных химических сигналов (нейромедиаторов), гормонов, аутокоидов (гистамин, серотонин и др.).
- Б.** Рецепторы - ферменты и транспортные белки (норадреналин, ацетилхолинэстераза, АТФ-азы).
- В.** Структурные белки (тубулин - аппарат движения лейкоцитов, макрофагов; белки цитоскелета, клеточной поверхности).
- Г.** Ядерные белки и нуклеотиды, нуклеиновые кислоты.

ПРИМЕРЫ ОСНОВНЫХ СИГНАЛЬНЫХ МЕХАНИЗМОВ

- ◆ Влияние на транскрипцию ДНК (стероидные и тиреоидные гормоны).
- ◆ Прямое влияние на активность эффекторного фермента (инсулиновые рецепторы).
- ◆ Прямое влияние на ионные каналы (Н-холинорецепторы, ГАМК-рецепторы).
- ◆ Опосредованное влияние через G-белки (М-холинорецепторы, адренорецепторы).

Основные трансмембранные сигнальные механизмы



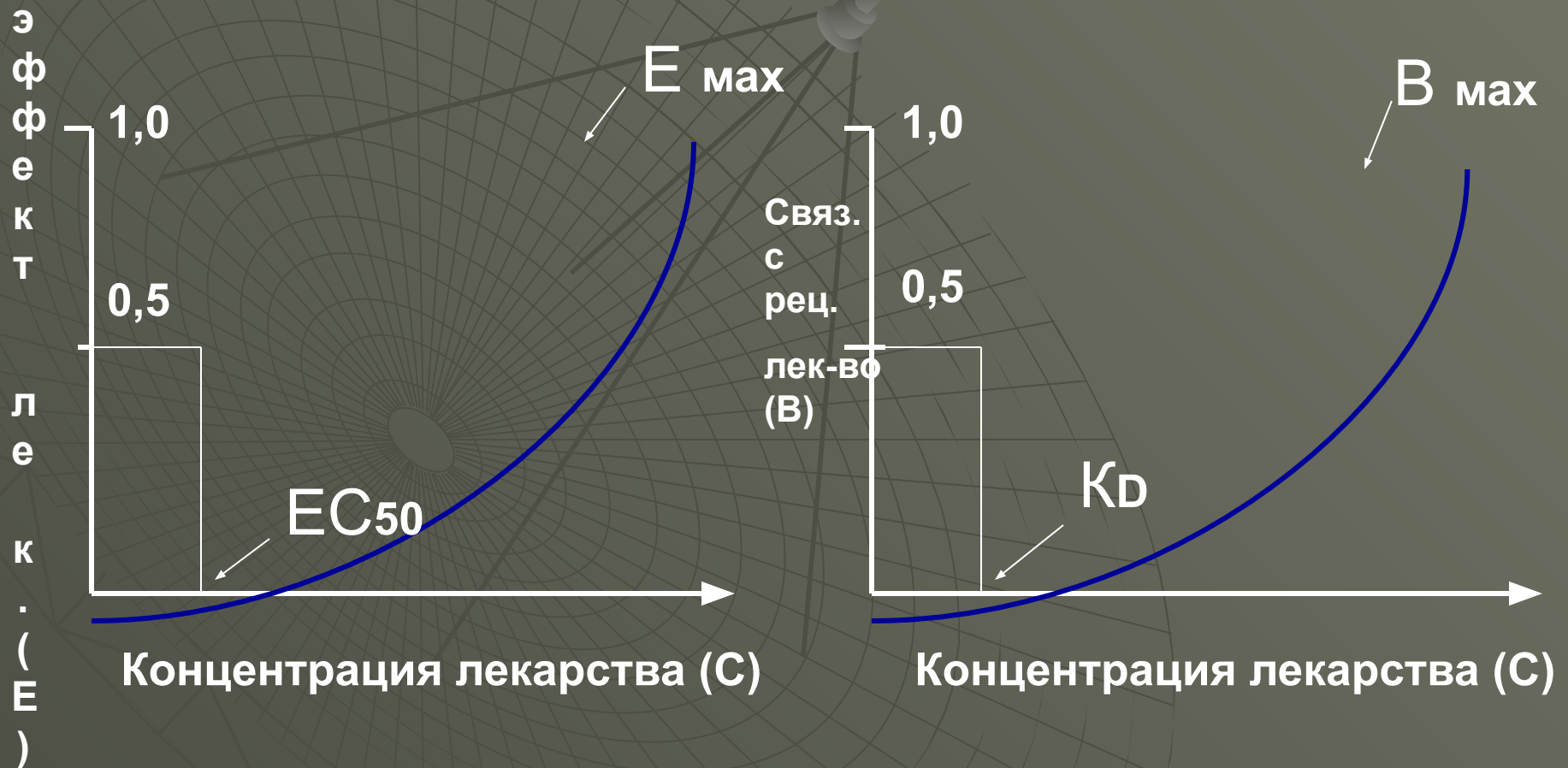
КОЛИЧЕСТВЕННЫЕ ЗАКОНОМЕРНОСТИ ФАРМАКОЛОГИЧЕСКОГО ЭФФЕКТА. МОДЕЛЬ КЛАРКА.

- А. Взаимодействие между лигандом (L) и рецептором (R) обратимо.
- Б. Все рецепторы для каждого лиганда эквивалентны и независимы (их насыщение не влияет на рецепторы).
- В. Эффект прямо пропорционален числу занятых рецепторов (RL).
- Г. Лиганд существует в 2-х состояниях - свободном и связанном с рецептором.

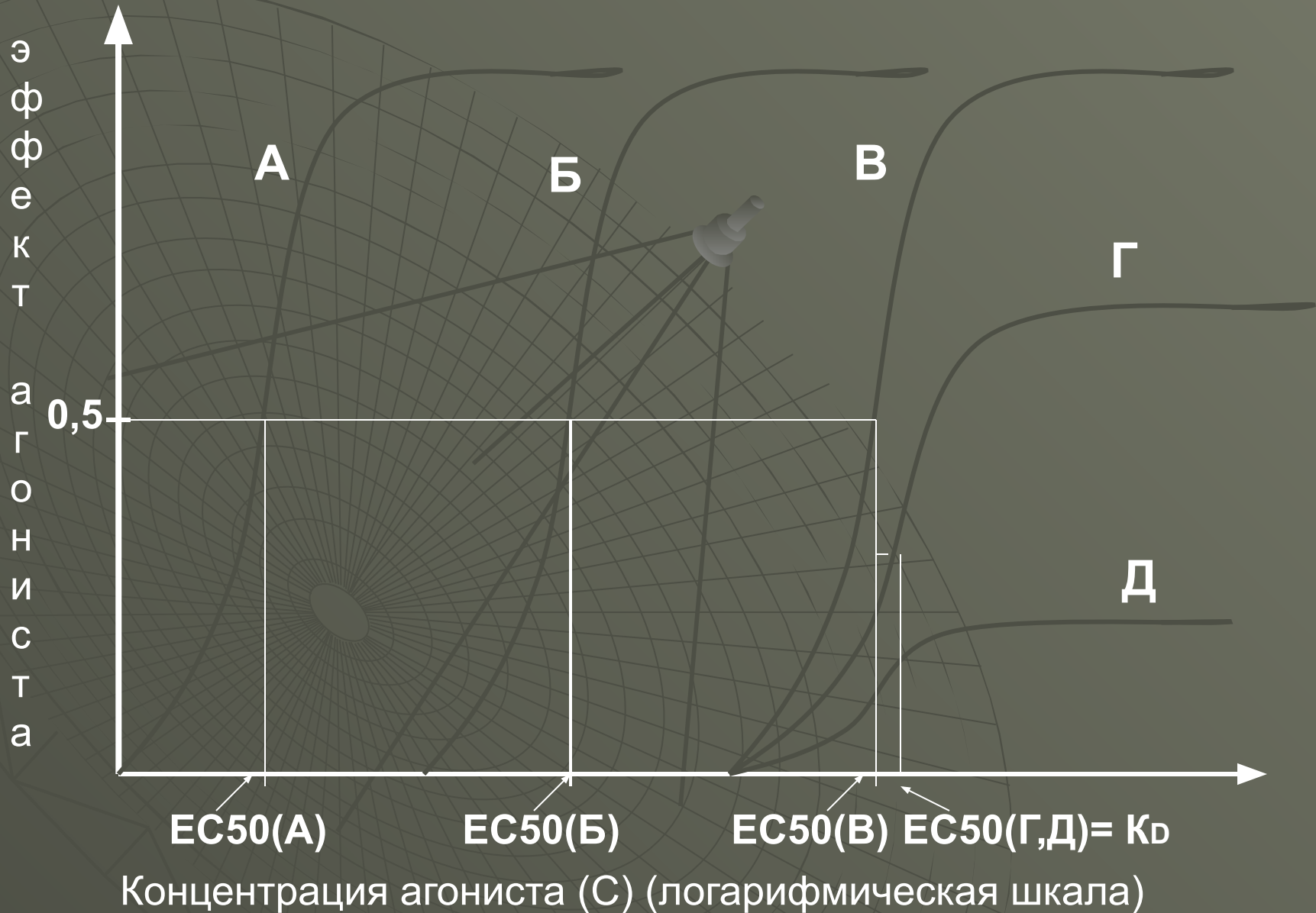
Уравнение Кларка: $R + L \xleftrightarrow{K_d} RL \rightarrow \text{эффект}$

Эффект преобразования: $E = E_{\text{max}} \frac{[C]}{K_d + [C]}$

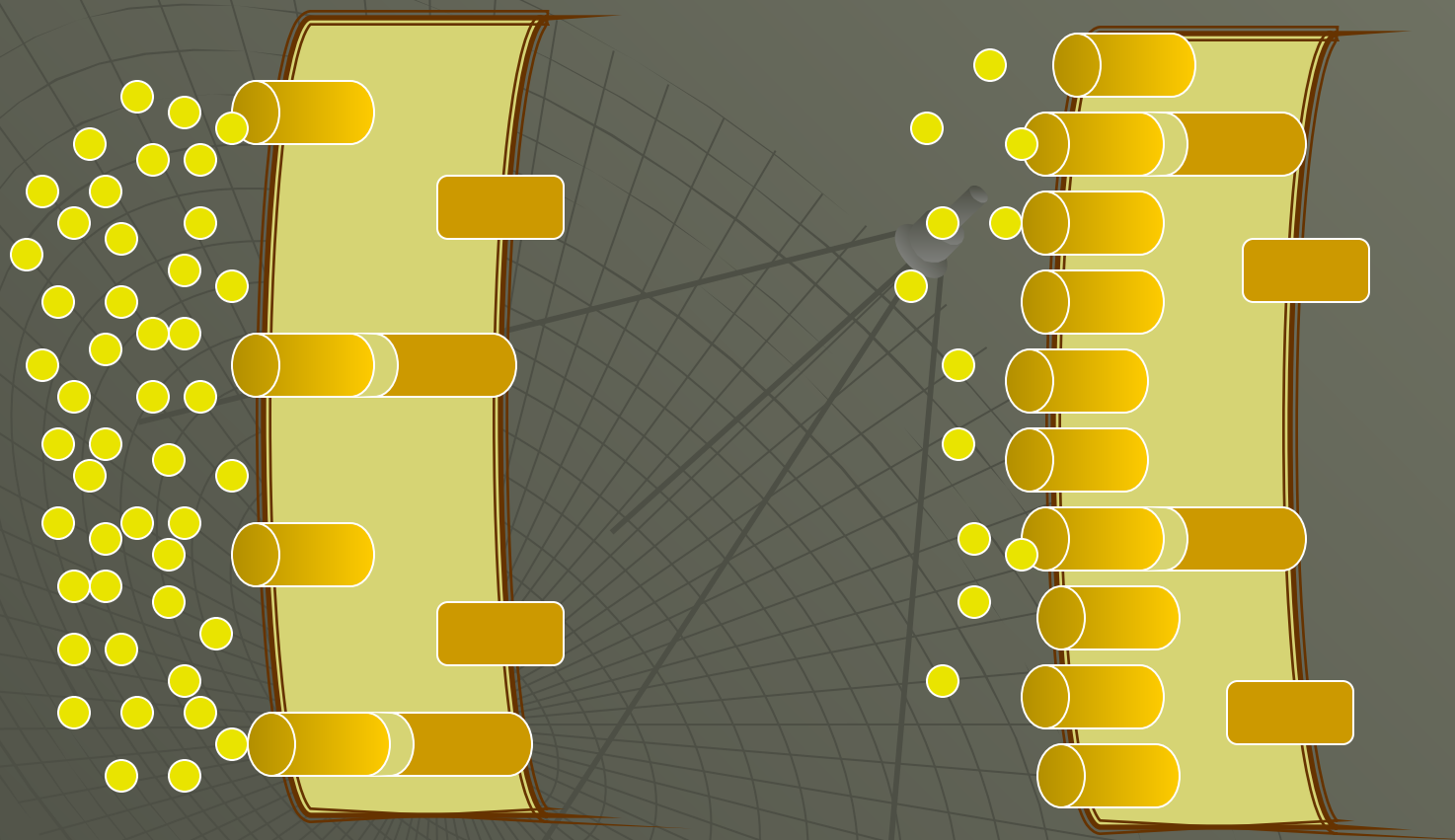
КОНЦЕНТРАЦИЯ - ЭФФЕКТ



ДОЗА - ЭФФЕКТ



ИЗБЫТОЧНЫЕ РЕЦЕПТОРЫ



АГОНИСТЫ

Агонист

вещество, лиганд, связывающийся с рецептором и вызывающий биологическую реакцию срабатывания биологической системы. Агонисты стимулируют, активируют, возбуждают рецепторы.

- ◆ **Полный агонист** - вещество, вызывающее максимальную реакцию системы при активации ее рецепторов.
- ◆ **Частичный агонист** - лиганд, вызывающий неполную (меньше 100%) реакцию системы при оккупации ее рецептором.

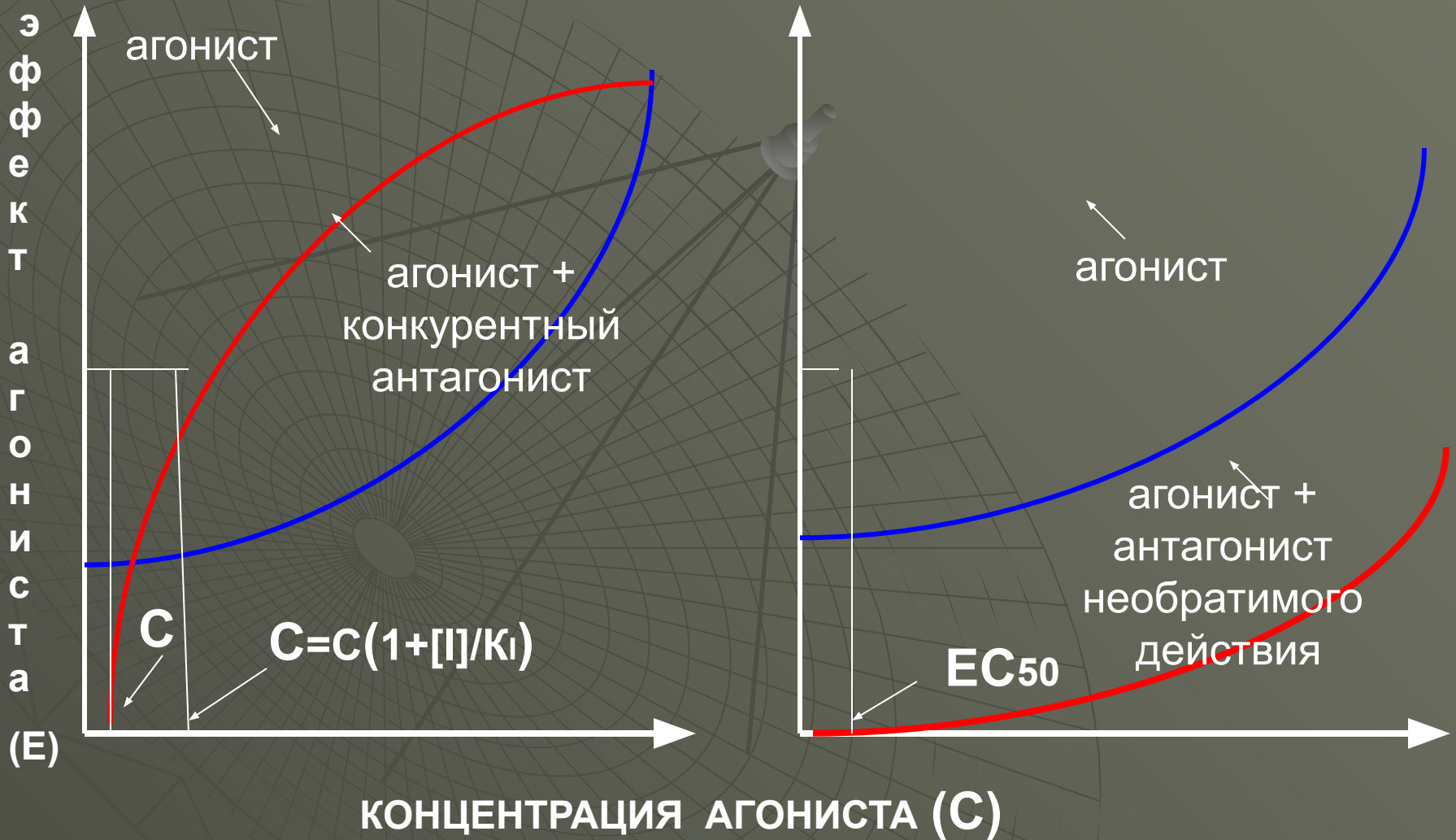
АНТАГОНИСТЫ

Антагонист

лиганд, занимающий рецепторы или изменяющий их таким образом, что они утрачивают способность взаимодействовать с другими лигандами, но сами не вызывают биологической реакции; блокируют действие агонистов.

- ◆ **Антагонизм фармакологический:**
 - а) конкурентный (обратимое взаимодействие);
 - б) неконкурентный (антагонист необратимо изменяет сродство рецептора к агонисту).
- ◆ **Антагонизм физиологический** - результат действия на 2 разных рецептора, вызывающих противоположные физиологические реакции (М-холинорецепторы и бета -1 адренорецепторы сердца).
- ◆ **Антагонизм химический** - результат прямого химического взаимодействия веществ (активированный уголь).

КОНКУРЕНТНЫЙ И НЕКОНКУРЕНТНЫЙ АНТАГОНИЗМ



КОЛИЧЕСТВЕННАЯ ОЦЕНКА ЭФФЕКТА

1. Градуальная оценка реакции - мышечные сокращения, ЧСС, температура, концентрация...

По градуальным реакциям оценивают:

- ◆ фармакологическую активность (ED_{50}) и максимальную эффективность (E_{max}) ЛС;
- ◆ сравнивают разные ЛС по активности и эффективности;
- ◆ на этом основывают выбор препарата для получения эффекта средней силы при меньшей дозе и лучшей терапевтической широте.

2. Альтернативная (квантовая) оценка реакции - беременность, судороги, летальность, наркоз и т.д.

ОСНОВНЫЕ ПОНЯТИЯ КОЛИЧЕСТВЕННОЙ ФАРМАКОЛОГИИ

Эффект или реакция (ответ) - это количественный выход реакции взаимодействия клетки, системы или организма с фармакологическим агентом.

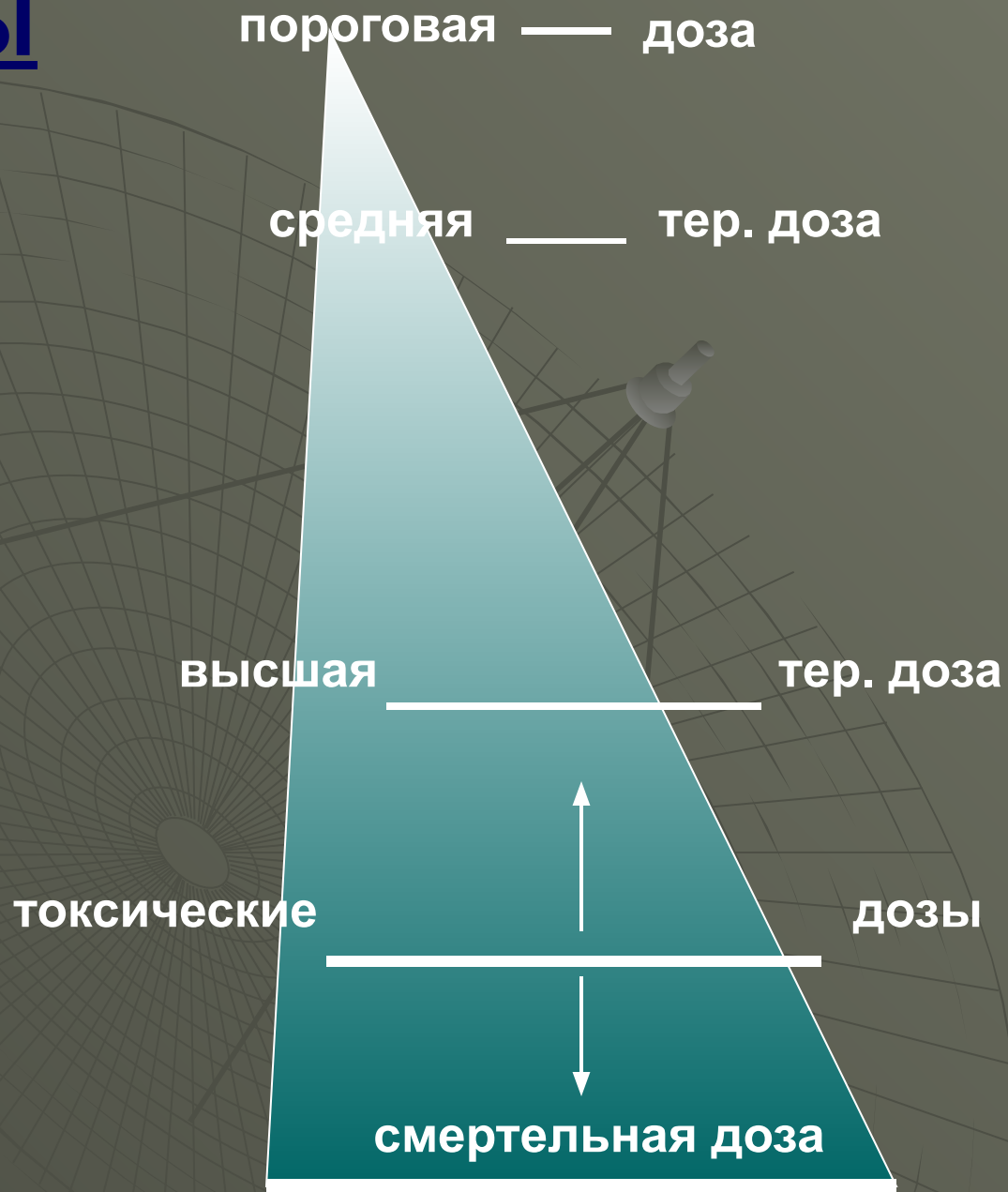
Эффективность - мера реакции по оси эффекта, т. е. величина отклика. Максимальная эффективность - максимальная величина реакции.

Активность (аффинитет), E_{d50} , K_d - мера чувствительности к лекарственному веществу, характеризует сродство (аффинитет) взаимодействия лиганда с рецептором. Оценивается по оси концентрации (дозы).

ФАРМАКОЛОГИЧЕСКАЯ АКТИВНОСТЬ



ДОЗЫ



ДОЗЫ

Доза – количество вещества, предназначенное на один приём (разовая доза)

Пороговая (минимальная действующая доза) – доза, в которой ЛС вызывает начальный биологический эффект

Курсовая доза – доза ЛС на курс лечения

Токсическая доза – доза в которой Лс вызывает опасные для организма токсические эффекты

Летальная доза – доза, которая вызывает смертельный исход

ОЦЕНКА БЕЗОПАСНОСТИ ЛЕКАРСТВЕННОГО СРЕДСТВА

Терапевтический индекс - отношение между дозами, вызывающими терапевтический эффект данной направленности и летальной дозой.

$$\text{Терапевтический индекс} = \frac{LD_{50}}{ED_{50}}$$

Взаимодействие лекарственных средств

фармакологическое взаимодействие

- фармакодинамический тип взаимодействия
- фармакокинетический тип взаимодействия
- химическое и физико-химическое взаимодействие

фармацевтическое взаимодействие (взаимодействие ЛС вне организма)

Фармакодинамический тип взаимодействия

(результат прямого или косвенного взаимодействия веществ на уровне рецепторов, клеток, ферментов, органов или физиологических систем)

СИНЕРГИЗМ

одновременное действие в одном направлении двух или нескольких ЛС



усиление конечного эффекта

АНТАГОНИЗМ

взаимодействие ЛС, при котором наступает полное устранение или ослабление фармакологического эффекта одного препарата другим

СИНЕРГИЗМ

- ◆ **Суммированный** – общий фармакологический эффект равен сумме эффектов двух компонентов

$$AB = A + B$$

- ◆ **Потенцированный** - общий фармакологический эффект двух препаратов превышает сумму их эффектов, одно вещество усиливает (потенцирует) действие другого

$$AB > A + B$$

- ◆ **Прямой** – оба соединения действуют на один субстрат
- ◆ **Косвенный** – разная локализация действия препаратов

АНТАГОНИЗМ

- ◆ **Конкурентный** - между ЛС происходит борьба за связь с рецептором
- ◆ **Неконкурентный**
- ◆ **Прямой**
- ◆ **Косвенный**

Повторное применение лекарственных средств

- ◆ увеличение действия ЛС
- ◆ уменьшение действия ЛС
- ◆ сенсбилизация
- ◆ лекарственная зависимость

Увеличение действия ЛС

КУМУЛЯЦИЯ

A diagram illustrating drug accumulation. It features a grid of concentric circles and radial lines. A central point is marked with a small grey oval. Two arrows originate from a point on the grid, pointing towards the left and right sides. The left arrow points towards the text 'материальная', and the right arrow points towards the text 'функциональная'. The word 'КУМУЛЯЦИЯ' is centered above the arrows.

материальная

накопление лекарственного
вещества в плазме и тканях

функциональная

развивается при повторном
введении вещества, когда
эффект от предыдущего
введения ещё не закончился,
накапливается эффект

Уменьшение действия ЛС

- ◆ **Толерантность (привыкание)** – снижение эффективности лекарственных веществ при их повторном применении.
- **Тахифилаксия (феномен ускользания)** - при повторном введении некоторых ЛС отмечается быстрое ослабление фармакологического действия, иногда после первого применения ЛС.

Лекарственная зависимость

НЕПРЕОДОЛИМОЕ СТРЕМЛЕНИЕ К
ПРИЁМУ ЛЕКАРСТВЕННОГО ВЕЩЕСТВА

ПСИХИЧЕСКАЯ

ФИЗИЧЕСКАЯ

Виды фармакотерапии

Профилактическая терапия – проводится для предупреждения определённых заболеваний

Этиотропная терапия – направлена на устранение причины заболевания

Патогенетическая терапия – направлена на ликвидацию или подавление механизмов развития болезни

Симптоматическая терапия – направлена на устранение или уменьшение отдельных симптомов заболевания

Заместительная терапия – используется при недостаточности естественных биологически активных веществ

ФАКТОРЫ, ОПРЕДЕЛЯЮЩИЕ ЭФФЕКТИВНОСТЬ ЛС

СВОЙСТВА ЛЕКАРСТВА	ВНУТРЕННИЕ ФАКТОРЫ <i>(СОСТОЯНИЕ ОРГАНИЗМА)</i>	ВНЕШНИЕ ФАКТОРЫ
1. Химическое строение, стереоизомерия, структурная комплементарность 2. Доза и концентрация	1. Возраст и пол 2. Генетические факторы 3. Состояние организма, органов и систем, обеспечивающих гомеостаз 4. Биологические ритмы организма	1. Метеорологические факторы 2. Разные виды лучистой энергии 3. Социальные факторы