

ФГАОУ ВО Первый МГМУ им. И.М. Сеченова Минздрава России
(Сеченовский Университет)

Общая фармакология

Фармакодинамика

к.м.н. ТИХОНОВ Д.А.

Москва, 2017

Фармакодинамика -

- это раздел фармакологии, который изучает биологические эффекты лекарственных средств, их механизм действия, главные и побочные эффекты, токсические явления
- описывает изменение функций клеток, органов, тканей, организма в ответ на введение лекарства

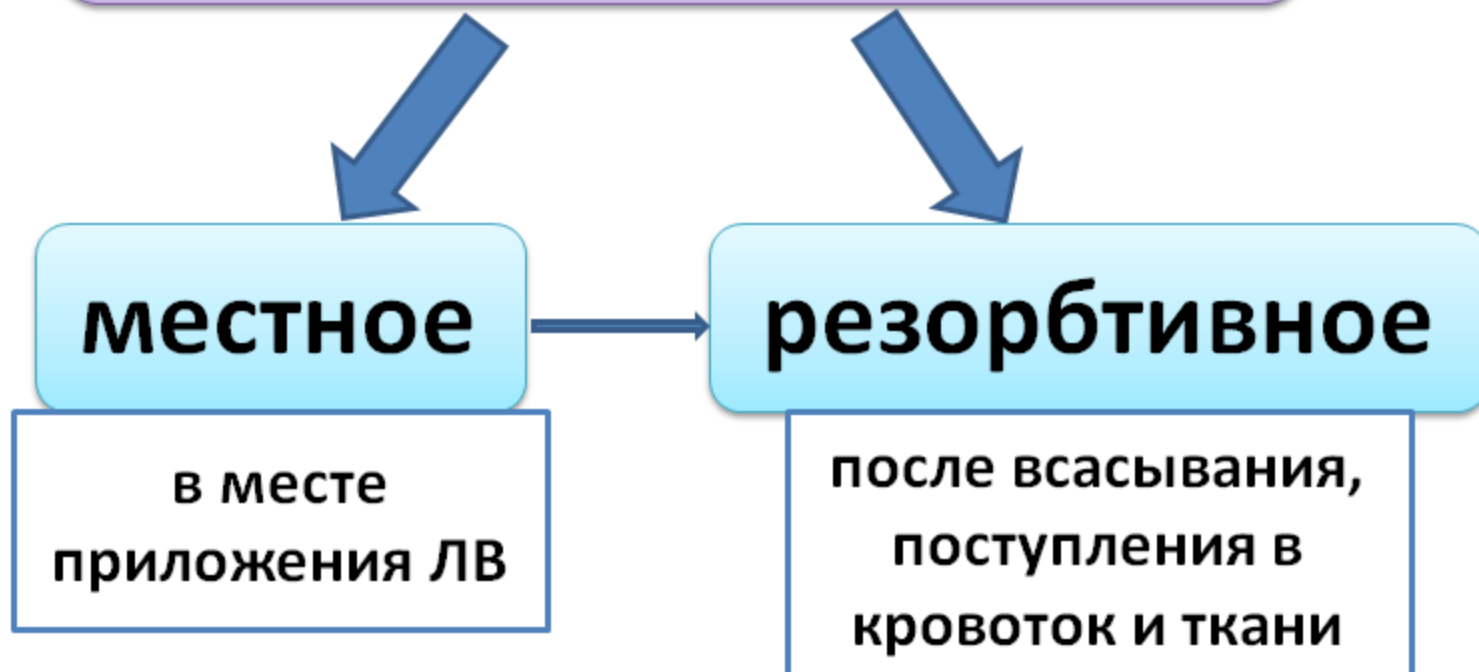
- **Основная задача фармакодинамики** — выяснить, где и каким образом действуют лекарственные средства, вызывая те или иные эффекты

Уровни: системный и органный, клеточный, субклеточный, молекулярный и субмолекулярный уровни

Фармакодинамика

- 
- Действие лекарственных веществ

ДЕЙСТВИЕ ЛЕКАРСТВЕННОГО ВЕЩЕСТВА ПО ЛОКАЛИЗАЦИИ



Зависит от пути введения и способности проникать через барьеры

Действие ЛВ на организм:

- **Прямое** – реализуется на месте непосредственного контакта вещества с тканью
- **Непрямое** - обусловлено действием ЛВ на органы или системы через другие органы и системы организма
- **Рефлекторное** – вещества влияют на рецепторы, локализованные на поверхности тела, либо во внутренних структурах организма, и эффект проявляется изменением состояния либо соответствующих нервных центров, либо исполнительных органов

Миметическое действие - действие, имитирующее эффект введения эндогенного медиатора

Миметики:

- **прямые** (приводят к схожему эффекту эндогенного лиганда через рецепторы) = **агонисты**
- **непрямые** (приводят к увеличению концентрации эндогенного медиатора)

1

Литическое действие – эффект снижения активности эндогенного медиатора

Литики:

- **прямые** (приводят к снижению эффекта эндогенного лиганда через рецепторы) = **антагонисты, блокаторы**
- **непрямые** (приводят к снижению концентрации эндогенного медиатора)

ВЕЩЕСТВА, ВЛИЯЮЩИЕ НА АДРЕНЕРГИЧЕСКИЕ СИНАПСЫ

```
graph TD; A[ВЕЩЕСТВА, ВЛИЯЮЩИЕ НА АДРЕНЕРГИЧЕСКИЕ СИНАПСЫ] --> B[СТИМУЛИРУЮЩИЕ СИНАПСЫ]; A --> C[БЛОКИРУЮЩИЕ СИНАПСЫ]; B --> D[АДРЕНОМИМЕТИКИ]; B --> E[СИМПАТОМИМЕТИКИ]; C --> F[АДРЕНОБЛОКАТОРЫ]; C --> G[СИМПАТОЛИТИКИ];
```

**СТИМУЛИРУЮЩИЕ
СИНАПСЫ**

АДРЕНОМИМЕТИКИ

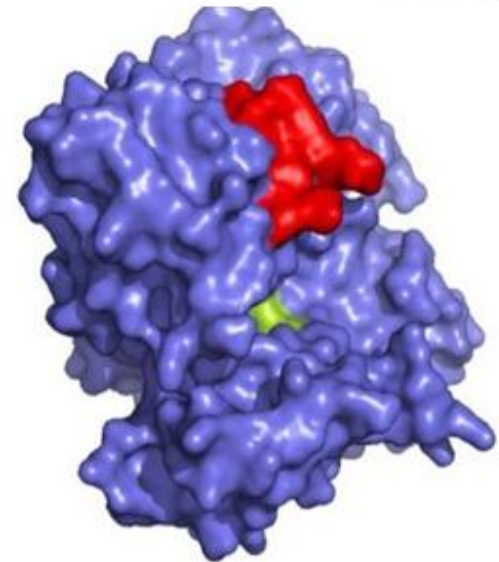
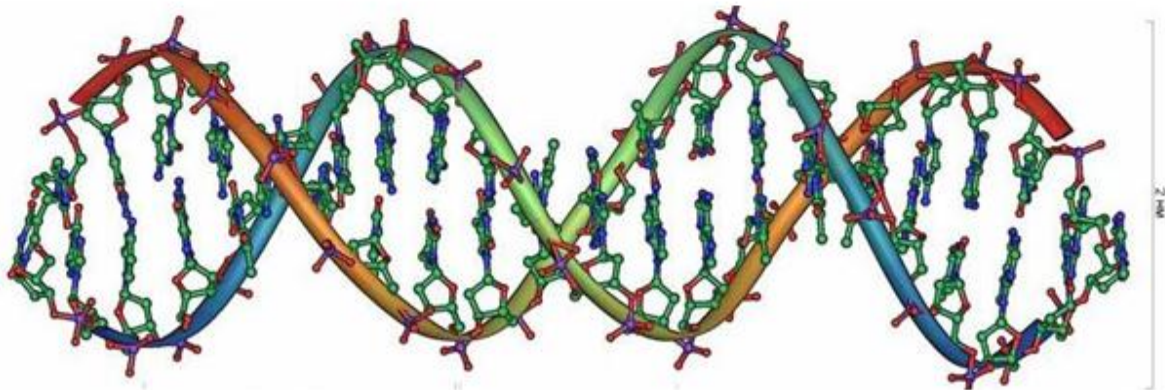
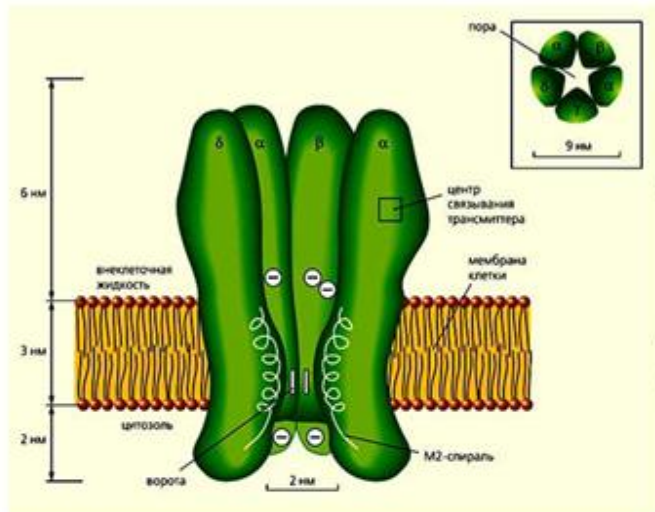
СИМПАТОМИМЕТИКИ

**БЛОКИРУЮЩИЕ
СИНАПСЫ**

АДРЕНОБЛОКАТОРЫ

СИМПАТОЛИТИКИ

«Мишени» для лекарственных веществ



Рецепторы

- это активные группировки макромолекул субстратов, с которыми взаимодействует вещество

- воспринимающий аппарат клетки, который специфически взаимодействует с лигандом и вызывает физиологический ответ клетки-мишени

Рецепторы – динамическая структура

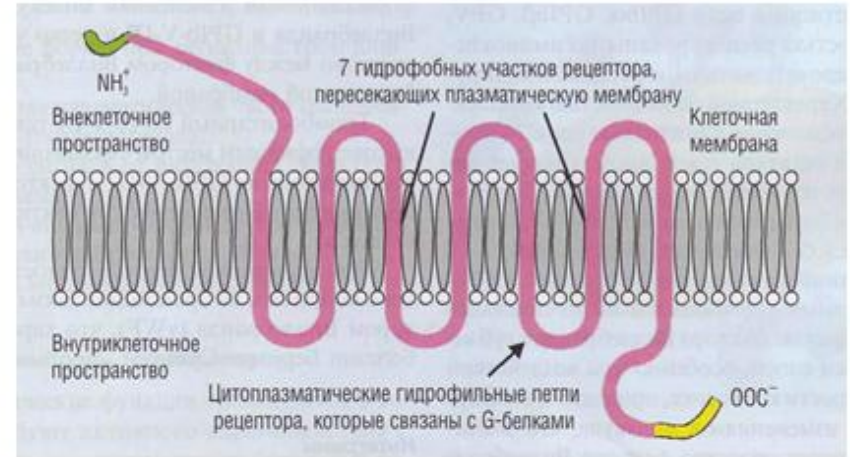
Синтез и распад рецепторов подвержены изменениям

Количество рецепторов на мембране и в цитозоле может варьировать в зависимости от дифференцировки ткани, гормонального фона, введения в организм лекарственных веществ

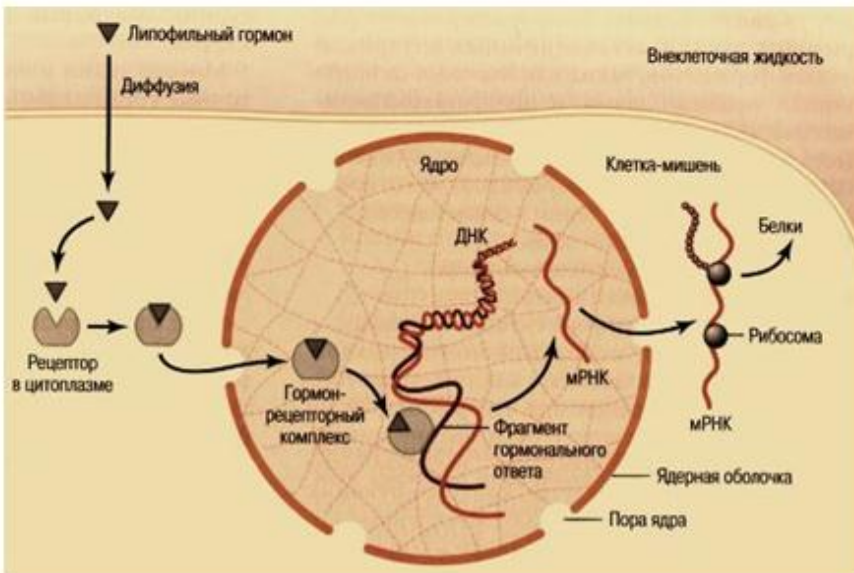
1

Типы рецепторов (по локализации)

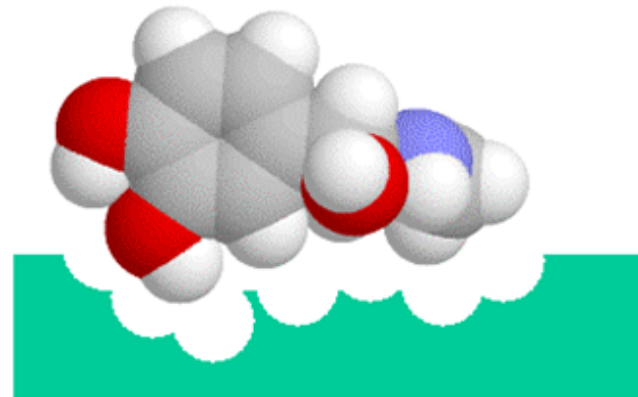
- **мембранные**
(трансмембранные)



- **внутриклеточные**
(цитозольные,
ядерные)



- **Аффинитет** к рецептору - сродство вещества к рецептору, приводящее к образованию с ним комплекса
- **Внутренняя активность** лиганда - способность вещества при взаимодействии с рецептором стимулировать его и вызывать тот или иной эффект



1

По **прочности** связи между лигандом и рецептором выделяют:

- **необратимые** действие (через ковалентное связывание лиганда и рецептора)
- **обратимое** действие (через другие виды взаимодействий лиганд-рецептора)

ЛИГАНДЫ

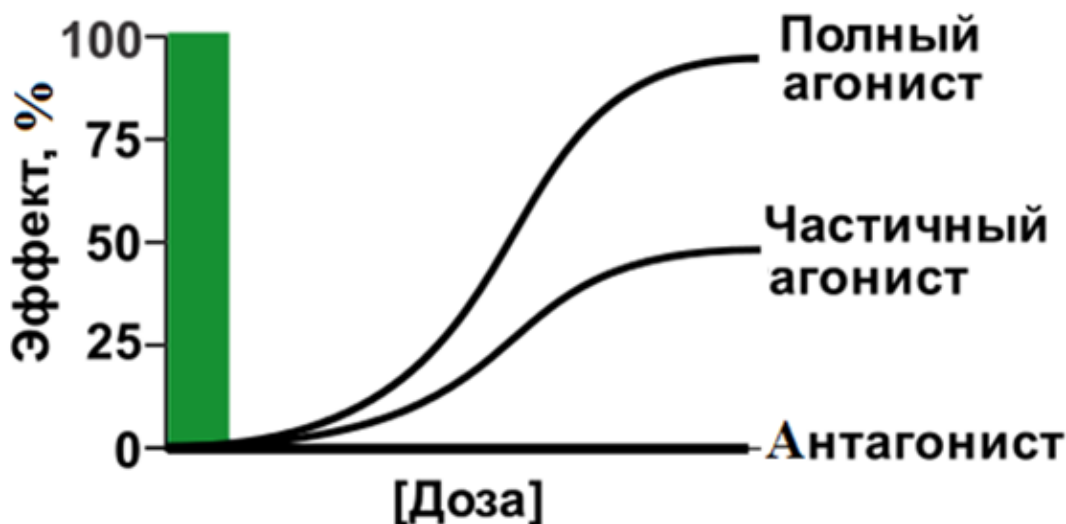
агонисты

частичные
агонисты

антагонисты

агонисты-
антагонисты

Биологические эффекты лигандов



Подтипы рецепторов – отличаются по специфичности взаимодействия с рядом агонистов и/или антагонистов

1

У антагонистов внутренняя активность отсутствует ($=0$)

Типы антагонистов

- конкурентные антагонисты
- неконкурентные антагонисты

Виды межмолекулярных связей:

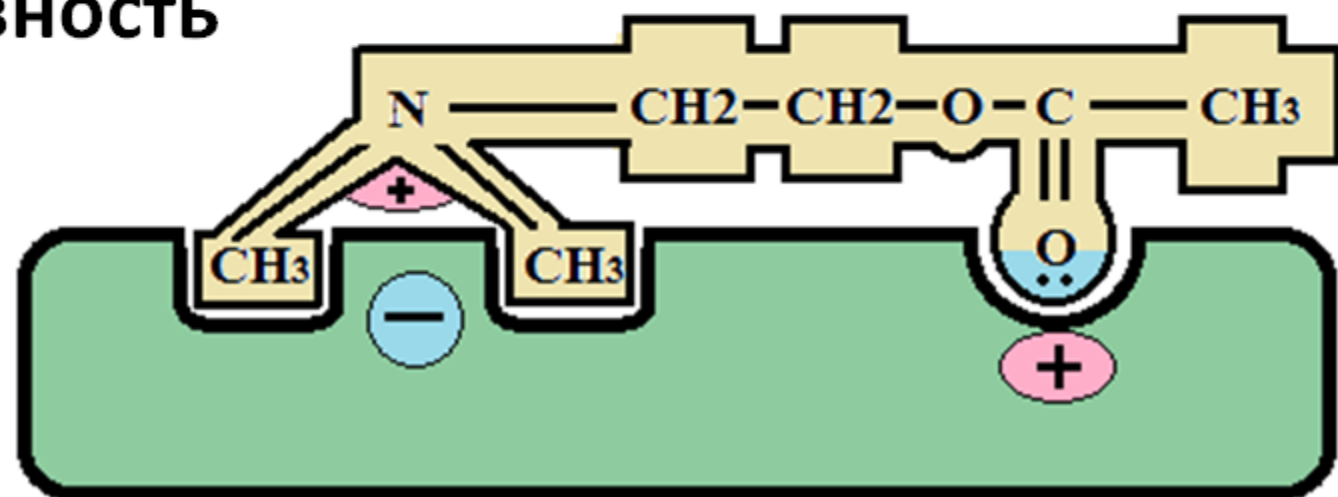
- ковалентная $>$ ионная $>$ ван-дер-ваальсовы $>$ водородные

1

Избирательное (преимущественное)
действие - вещество взаимодействует только
с функционально однозначными
рецепторами определенной локализации и
не влияет на другие рецепторы

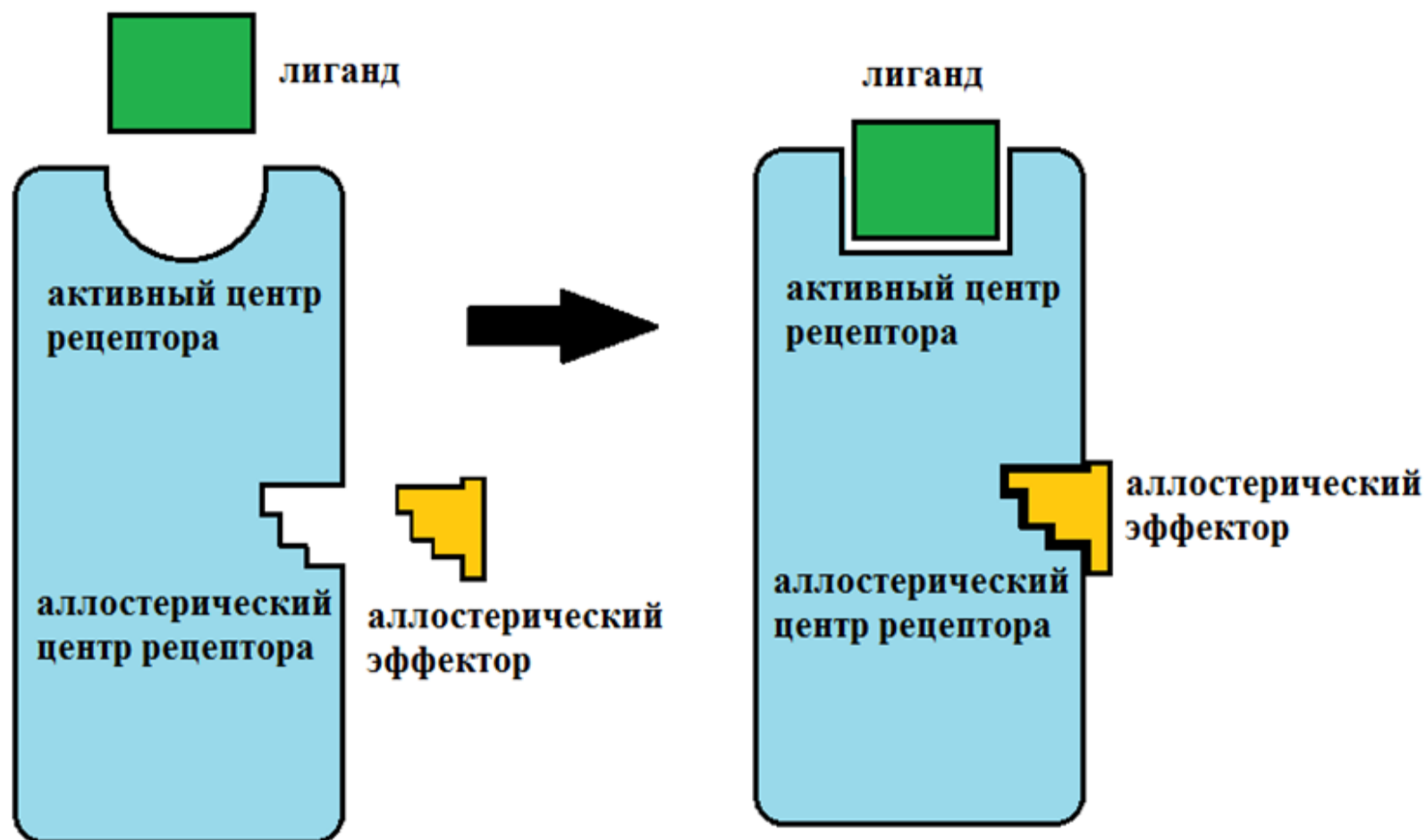
Основа избирательности – аффинитет

Селективность



1

Аллостерическая регуляция сигнала



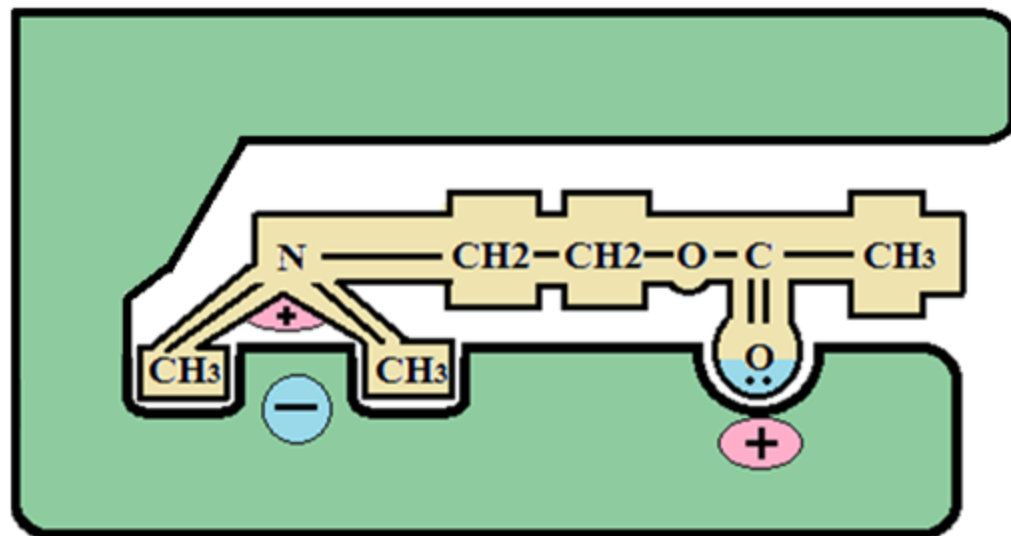
Эффекты ЛВ зависят от:

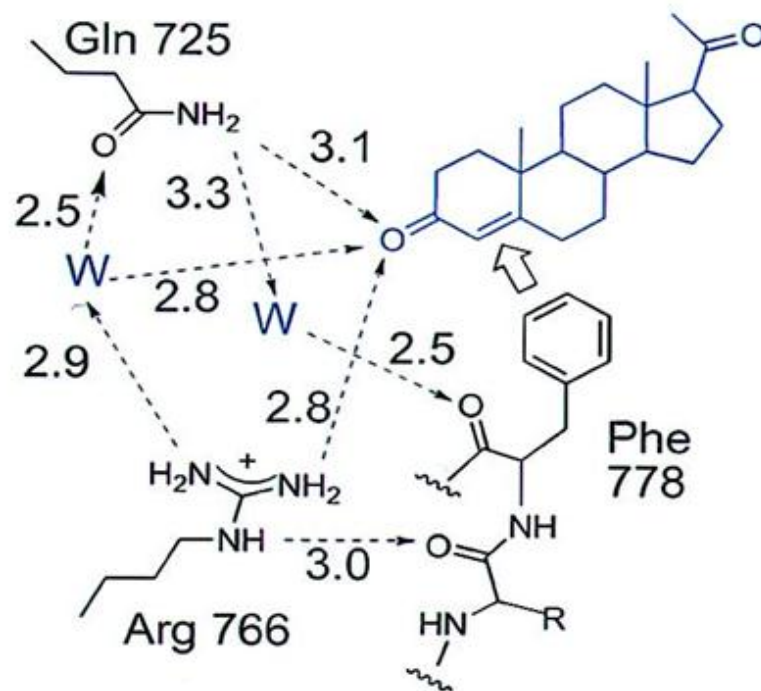
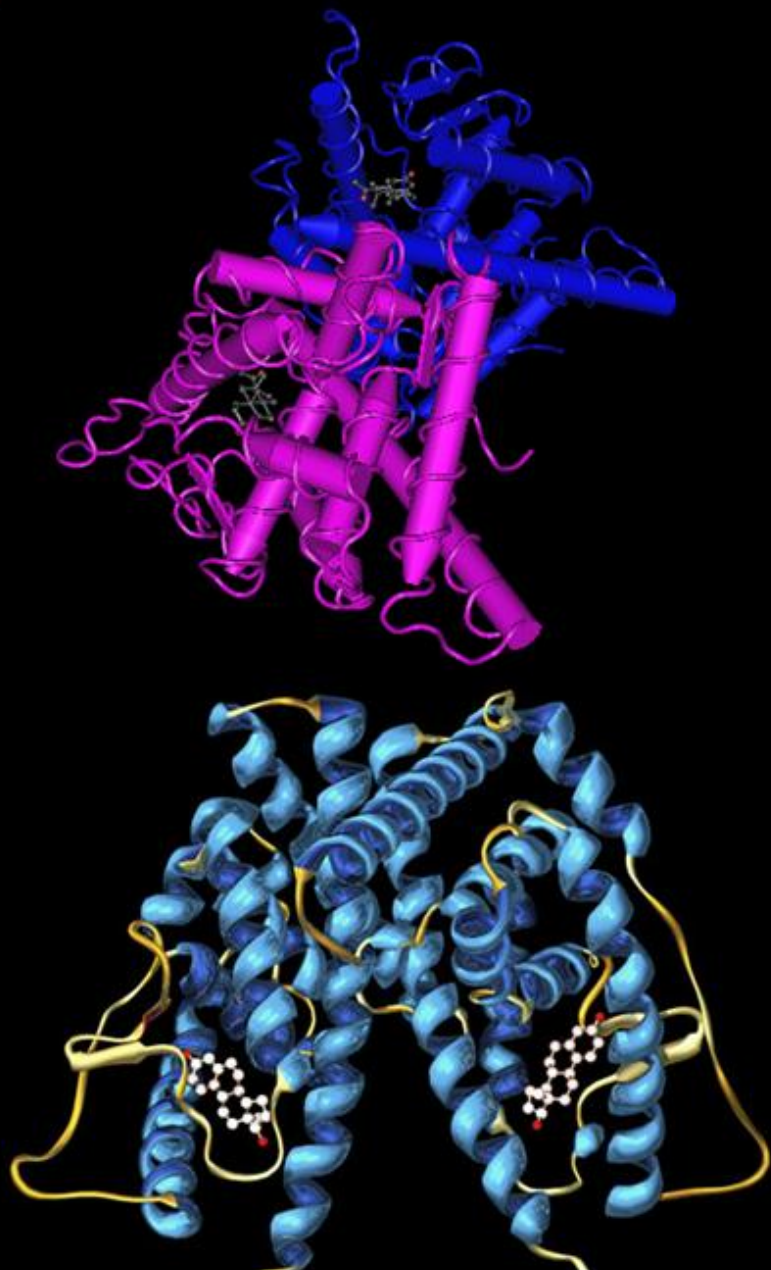
1. химического строения, физико-химических и физических свойств
2. дозы и концентрации ЛВ
3. повторного применения
4. комбинированного применения

1

Химическое строение и свойства

Эффекты зависят от взаимодействия лиганда и рецептора: функционально активных группировок, формы, размера, ионизации и пространственного строения молекул лиганда; гидрофильности, лекарственной формы.

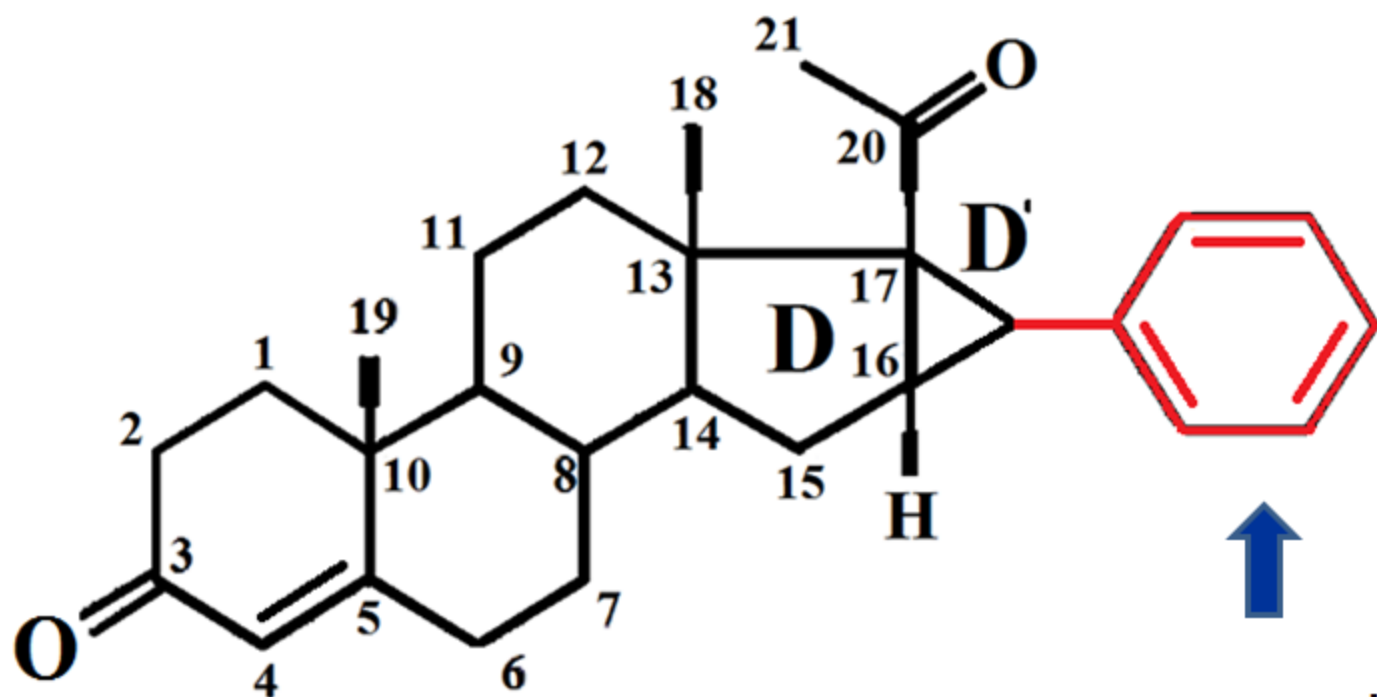




Gln – глутамин,
 Arg – аргинин,
 Phe – фенилаланин,
 W – Ван-дер-Ваальсовы силы,
 числа – в Ангстремах (10^{-10} м).

1

Структурно-функциональная связь на примере гомологического ряда прегна-D'- пентаранов



снижает специфическую
связывающую
активность соединения

Фармакодинамика



• Действие лекарственных веществ

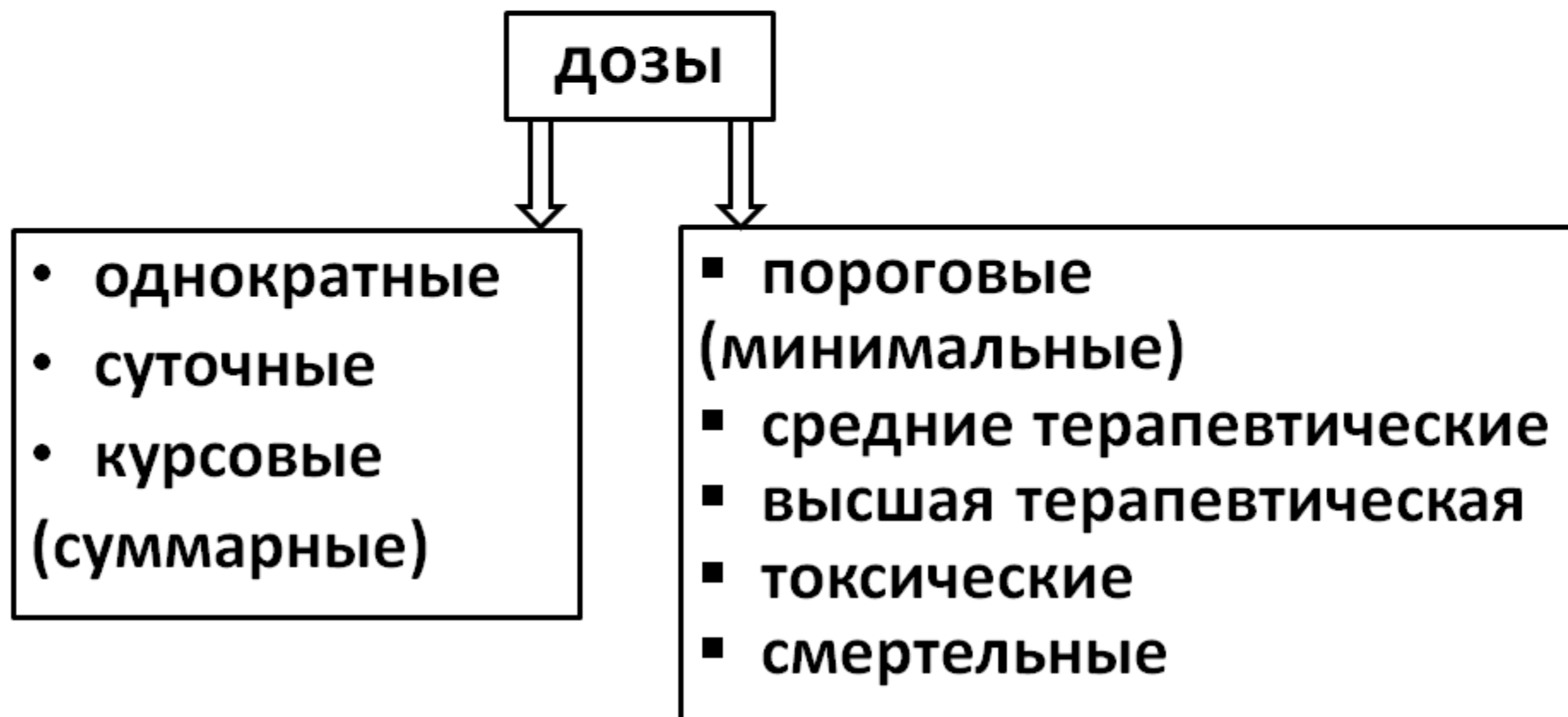


• Влияние доз и концентраций на эффекты



Дозы

Доза – это определенное количество ЛВ, выраженное в единицах массы, объемных или условных (биологических) единицах, вводимое в организм для лечения, диагностики или профилактики заболеваний



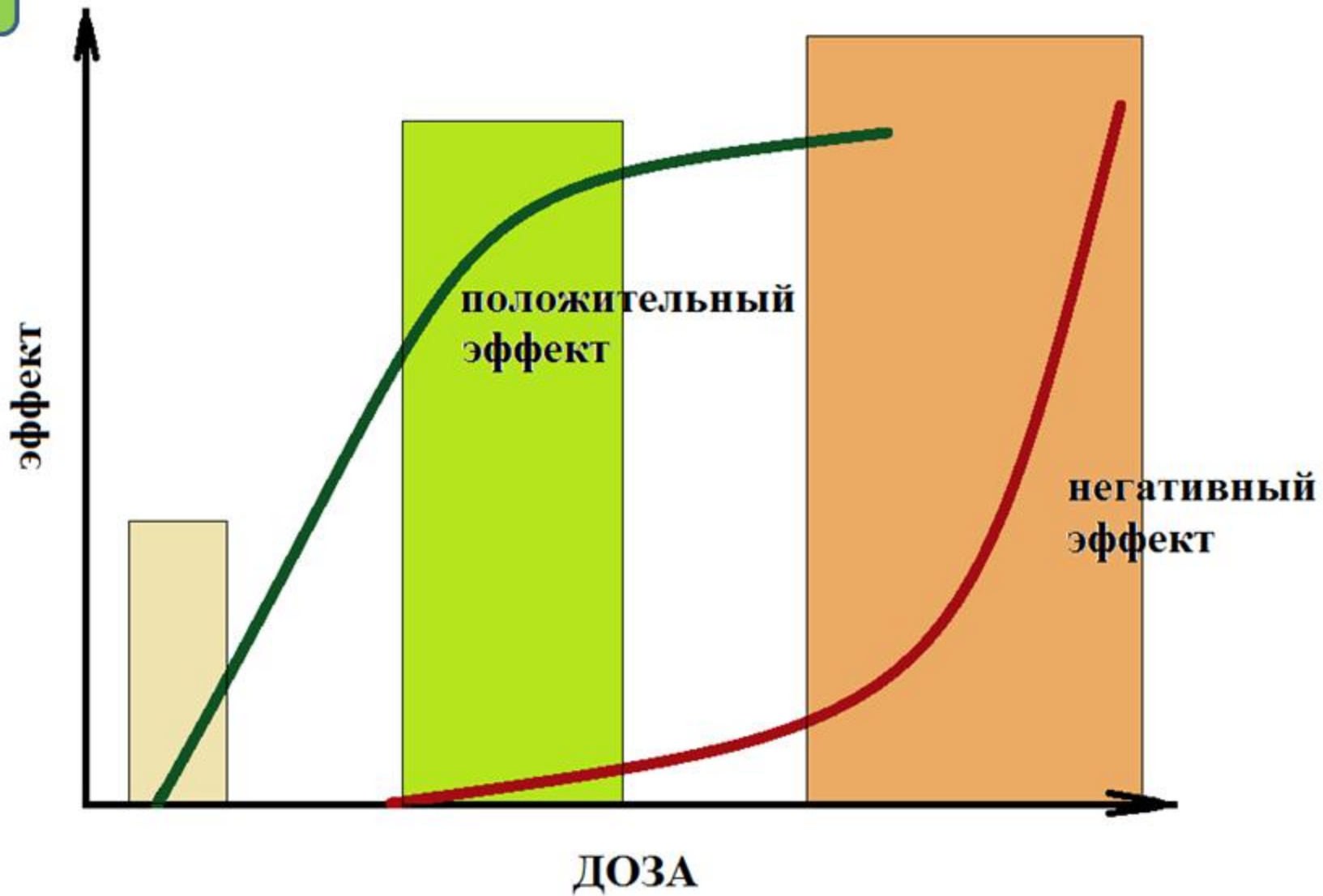
2

Ударная доза (knock-out) –

это высшая разовая доза, назначаемая больному для создания максимальной концентрации ЛВ в плазме крови или органе-мишени

Поддерживающая доза - доза, с помощью которой можно поддерживать плазменную и тканевую концентрацию ЛВ, восполняя убыль препарата в процессе элиминации

2



 пороговая д.  терапевтическая д.  токсическая д.

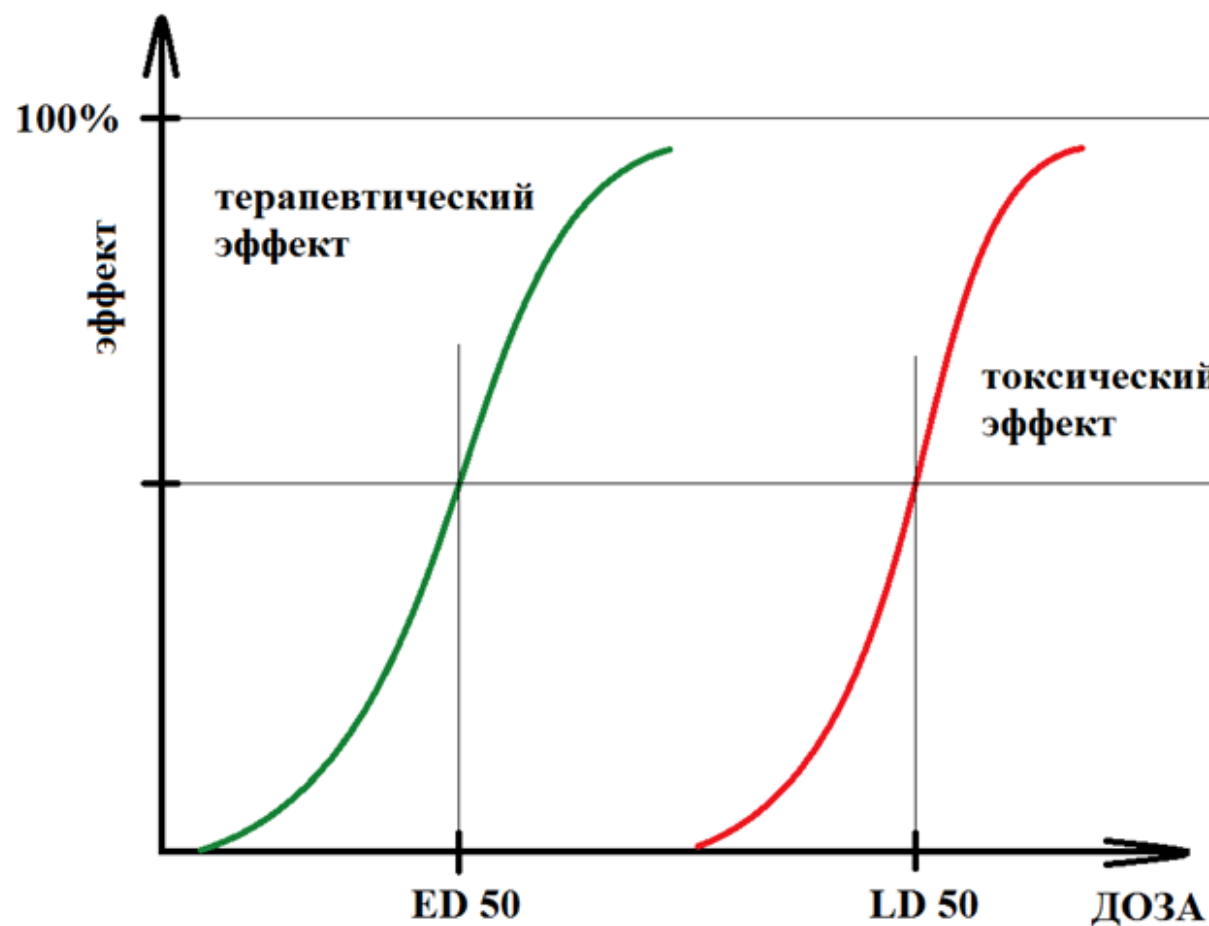
ED50 (**E**ffective **D**ose **50%**, полуэффективная доза) – доза вещества, которая вызывает нужный терапевтический эффект у 50% больных

EC50 (**E**ffective **C**oncentration **50%**, полумаксимальная эффективная концентрация) – концентрация лекарства при которой возникает эффект равный половине максимального

LD50 (**L**ethal **D**ose **50%**, среднелетальная доза) – доза вещества, необходимая для того, чтобы погибла половина членов испытываемой популяции

2

TI (Therapeutic Index, ТИ) - показатель широты безопасного действия лекарственного средства



$$TI = \frac{LD\ 50}{ED\ 50}$$

Чем TI выше, тем безопаснее вещество


Фармакодинамика



- Действие лекарственных веществ



- Влияние доз и концентраций на эффекты



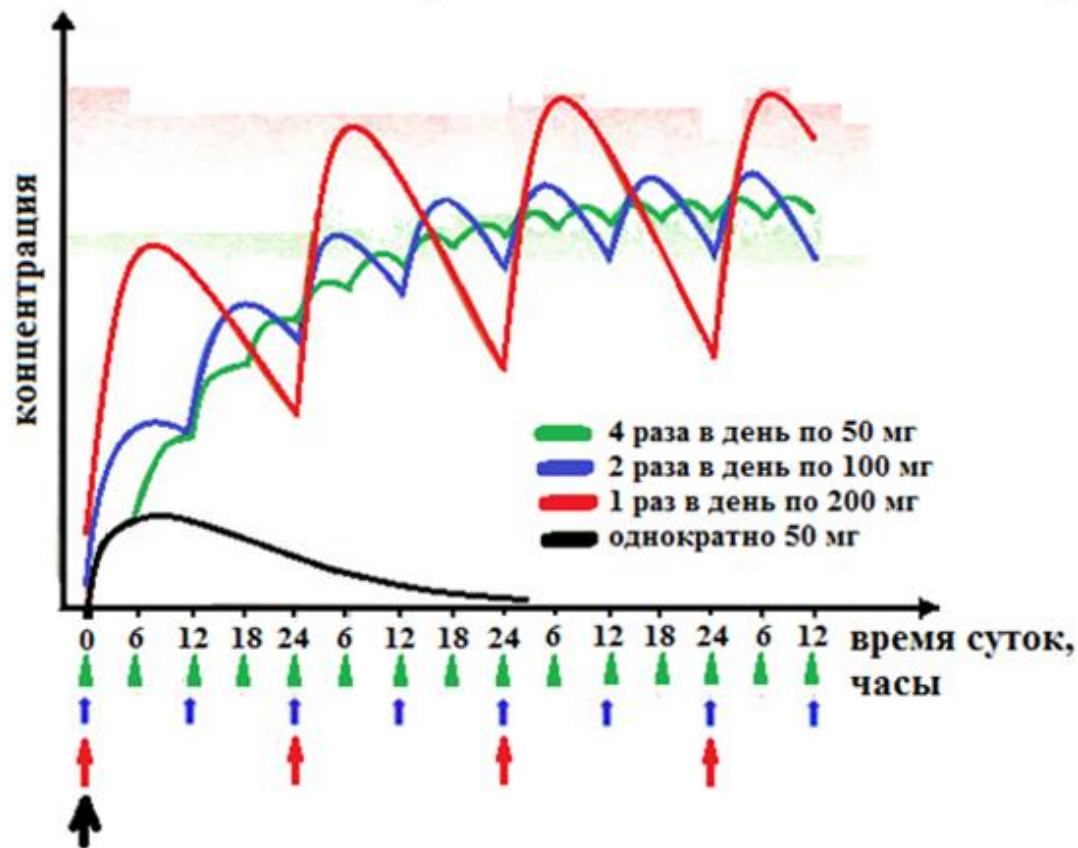
- Повторное и комбинированное применение ЛВ



Повторное применение ЛВ (с увеличением эффекта)

Кумуляция – это накопление в организме ЛВ

- *материальная* (накапливается само ЛВ)
- *функциональная* (накапливается эффект)



2

Повторное применение ЛВ (с уменьшением эффекта)

Привыкание (толерантность) - снижение эффективности ЛВ при их повторном применении => ↑ дозы

- ✓ **тахифилаксия** – крайне быстрое привыкание
- ✓ **зависимость** (психическая/физическая) - непреодолимое стремлением к повторному приему ЛВ
- ✓ синдром **абстиненции** (лишения) – тяжелые состояния при отмене препарата

Причины привыкания:

- угнетение всасывания ЛВ
- ускорение метаболизма ЛВ
- увеличение скорости выведения ЛВ
- **десенситизация рецепторов** (уменьшение чувствительности рецептора при повторных воздействиях ЛВ)
- **снижение количества рецепторов** (в т.ч. интернализацией - путем погружения рецепторов внутрь клеток или снижением экспрессии генов рецепторов)
- **изменение сопряженности** между рецепторами и посредниками и\или эффекторными молекулами

Комбинированное применение ЛВ

Фармакологическое взаимодействие:

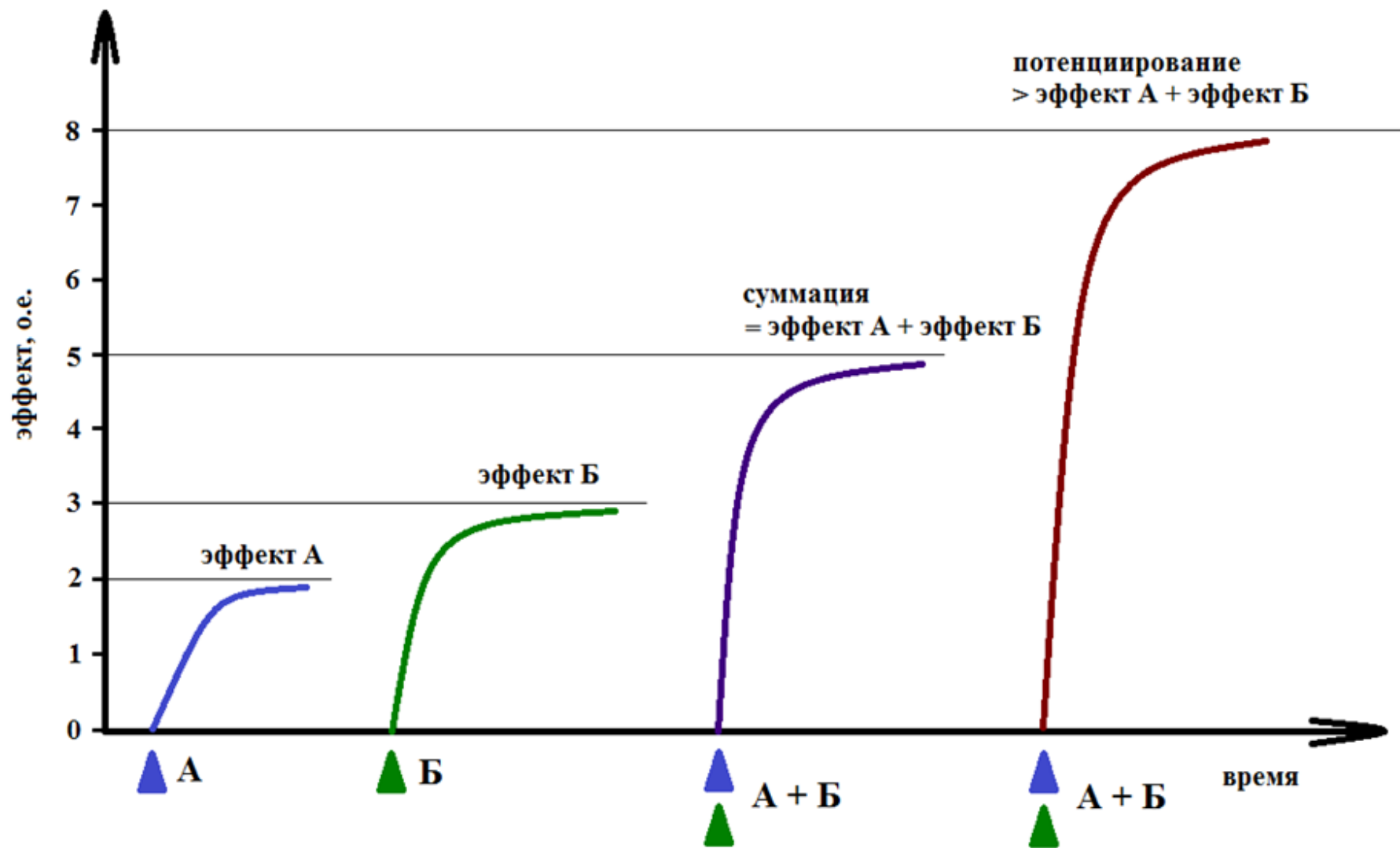
- изменение фармакокинетики ЛВ
- изменение фармакодинамики ЛВ
- химическое и физико-химическое взаимодействие ЛВ в средах организма

Фармацевтическое взаимодействие

3

Изменение фармакодинамики ЛВ

Синергизм ЛВ – взаимодействие веществ с усилением конечного эффекта



Изменение фармакодинамики ЛВ

Антагонизм ЛВ – взаимодействие веществ с уменьшением конечного эффекта

Синергоантагонизм ЛВ – взаимодействие веществ с увеличением одного эффекта и снижением другого

Лекарственная несовместимость - ослабление, потеря, извращение лечебного действия, либо усиление побочного или токсического эффекта лекарственных средств в результате их взаимодействия

Индивидуальные особенности организма, влияющие на фармакодинамику

- **Возраст** (->перинатальная, педиатрическая и гериатрическая фармакология)
- **Пол**
- **Генетические факторы** (-> фармакогенетика)
- **Состояние организма** (заболевания, беременность, функциональная активность органов и систем)
- **Суточные ритмы** (-> хронофармакология)


Фармакодинамика




- Действие лекарственных веществ



- Влияние доз и концентраций на эффекты



- Повторное и комбинированное применение ЛВ



- Терапевтические, побочные и токсические эффекты

ВИДЫ ЛЕКАРСТВЕННОЙ ТЕРАПИИ

- **Профилактика** (для предотвращения заболевания\симптомов)
- **Этиотропная** (для устранения причины)
- **Патогенетическая** (для воздействия на пути развития заболевания)
- **Симптоматическая** (для купирования симптомов)
- **Заместительная** (для восполнения дефицитных эндогенных лигандов)

Побочные эффекты лекарственных средств

- это нежелательные эффекты, возникающие при применении лекарственных средств в *терапевтических дозах*

Виды:

- первичные
- вторичные

Локализация: нервная система, кровь,, дыхания, пищеварения, почки, эндокринные железы,

Аллергические реакции

Токсические эффекты

- это серьезные нарушения функций органов и систем человека при действии токсического вещества

Причины:

- **передозировка** — случайное или сознательное превышение максимально переносимых доз
- накопление ЛВ в организме
- нарушения метаболизма
- замедленное выведение

- **Тератогенное действие** – это такой эффект, при котором нарушается формирование плода в период его эмбрионального развития и развиваются врожденные уродства
- **Эмбриотоксическое действие** - это способность вещества отрицательно действовать на развивающиеся эмбрионы
- **Фетотоксическое действие** - токсическое действие лекарственных средств на плод в период от 12 недель беременности до родов



- **Мутагенной действие** – способность вещества вызывать повреждения наследственного аппарата клеток
- **Канцерогенное действие** — это способность веществ вызывать развитие злокачественных опухолей



Общие принципы лечения острых отравлений ЛВ

- 1. Профилактика отравлений** (обоснованное назначение, правильное хранение, соблюдение дозировки)
- 2. Задержка всасывания ЛВ в кровь** (промывание желудка, адсорбенты и слабительные - при пероральном введении, адреналин - при местном применении)
- 3. Удаление ЛВ из организма** (форсированные диуретики, гемодиализ, гемосорбция, замещение крови, лимфорез)

5. Устранения токсического действия ЛВ
(*антидоты* (противоядия) -
лекарственные препараты,
прекращающие или ослабляющие
действие токсического вещества на
организм)

4. Симптоматическая терапия
(поддержка жизненно важных органов и
систем – кардиотоники, стимуляторы
дыхания, кровообращения....)

Контрольный вопрос

**Взаимодействие ЛВ с
уменьшением конечного
эффекта – это а.... .**

На листочках указать

- ✓ **Фамилию преподавателя**
- ✓ **№ группы**
- ✓ **Свою фамилию**
- ✓ **Очень лаконично ответ**