

ФАРМАКОДИНАМИКА ЛС

- **Фармакодинамика — раздел клинической фармакологии, изучающий механизмы действия, характер, силу и длительность фармакологических эффектов ЛС у человека.**

- **Механизм действия**
- **Избирательность действия**
- **Дозы**
- **Клиническая оценка действия**
- **Качество жизни как критерий
оценки действия**

ФАРМАКОДИНАМИКА ЛС

- Подавляющее большинство ЛС оказывает лечебное действие путем изменения деятельности физиологических систем организма.
- Под влиянием лекарственных веществ в организме, как правило, меняется скорость протекания различных естественных процессов.

Механизм действия ЛС

- **Торможение или возбуждение приводит, соответственно, к снижению или усилению соответствующих функций органов и тканей.**
- **В результате изменяется течение патологических процессов в организме, явившихся причиной заболевания, нормализуются нарушенные функции, происходит регресс болезненных симптомов.**

Механизм действия ЛС

Выделяют следующие механизмы действия лекарственных средств:

- **Действие на специфические рецепторы;**
- **Влияние на активность ферментов;**
- **Физико-химическое действие на мембраны клеток;**
- **Прямое химическое (цитотоксическое) воздействие.**

Действие ЛС на специфические рецепторы

Рецепторы клеток – макромолекулярные структуры, избирательно чувствительные к определенным химическим соединениям.

- Взаимодействие лекарственных веществ с рецепторами приводит к биохимическим и физиологическим изменениям в клетках и организме в целом, что выражается в том или ином фармакологическом эффекте (табл. 1).
- Агонисты – вещества, прямо возбуждающие или повышающие функциональную активность рецепторов;

Действие ЛС на специфические рецепторы

- **Антагонисты – вещества, препятствующие действию специфических агонистов, или блокирующие рецепторы;**
- **Вещества, обладающие одновременно свойствами агониста и антагониста. Результирующий эффект будет зависеть, во-первых, от исходной функциональной активности рецепторов, а во-вторых, от соотношения названных свойств у вещества.**

Действие ЛС на специфические рецепторы

Антагонизм к рецепторам может быть:

- **Конкурентным, если лекарственное вещество конкурирует с агонистами за одни и те же специфические рецепторы. Блокада рецептора, вызванная конкурентным антагонистом, может быть устранена большими дозами агониста (ЛВ или естественного медиатора);**
- **Неконкурентным, когда лекарственное вещество занимает другие участки макромолекулы, не относящиеся к специфическому рецептору.**

Действие ЛС на специфические рецепторы

- Разнообразные, рецепторы разделяют по чувствительности к естественным медиаторам и их антагонистам (табл.1):
- Холинорецепторы – чувствительны к ацетилхолину;
- Адренорецепторы – чувствительны к норадреналину. Известны типы адренорецепторов – α и β , которые имеют подтипы – α_1 и α_2 , β_1 и β_2 , выполняющие разные функции в клетках;

Действие ЛС на специфические рецепторы

- **М-холинорецепторы (мускариночувствительные)-чувствительные к мускарину. М-холинорецепторы неоднородны, существует несколько их подтипов – м1, м2 и др., они различаются по чувствительности к разным антагонистам;**
- **Н-холинорецепторы (никотиночувствительные) – чувствительные к никотину;**
- **Н1- и Н2-рецепторы-чувствительны к гистамину**

Действие ЛС на специфические рецепторы

- АТ1 и АТ2 – чувствительны к ангиотензину II;
- Выделяют также дофаминовые, серотониновые, опиоидные, пуриновые, глюкокортикоидные рецепторы.
- Большинство рецепторов представляет собой мишень для лекарственных веществ. При этом важны характер взаимодействия последних с рецепторами (агонизм или антагонизм) и сила связывания с ними, которая определяет длительность и обратимость фармакологического эффекта.

Действие ЛС на специфические рецепторы

- **Рекомендации.** Следует учитывать, что количество рецепторов на поверхности клеток и их чувствительность непостоянны, неодинаковы и зависят от многих факторов (возраст, патологический процесс, повреждение тканей и др.), а также от влияния самих ЛС. Так, количество и (или) функциональная активность рецепторов могут уменьшаться при длительном использовании препаратов-агонистов, что сопровождается ослаблением со временем фармакологического эффекта (толерантностью). Возможно увеличение количества и (или) функциональной активности рецепторов под воздействием препарата-антагониста; клинически это может проявляться развитием синдрома отмены после резкого прекращения введения препарата.

Влияние ЛС на активность ферментов

- Некоторые ЛС повышают или угнетают активность специфических ферментов – внутриклеточных или внеклеточных. Ведущую роль в обеспечении функций клеток играет универсальная аденилатциклазная система клеток, и действие многих лекарственных веществ связано с активностью ферментов аденилатциклазы или фосфодиэстеразы, регулирующих уровень внутриклеточного циклического аденозинмонофосфата (цАМФ).

Физико-химическое действие ЛС на мембраны клеток

- **Заключается в изменении трансмембранного электрического потенциала вследствие влияния на трансмембранный транспорт ионов. Это имеет значение для деятельности клеток нервной и мышечной систем: нарушается проведение нервных импульсов через синапсы, подавляется электрическая активность клеток.**
- **Таким образом действуют антиаритмические, противосудорожные препараты, средства для общего наркоза и местные анестетики.**

Прямое химическое (цитотоксическое) воздействие ЛС

- ЛС могут непосредственно взаимодействовать с небольшими молекулами внутри клеток или внутри-клеточными структурами, приводя к нарушению жизнедеятельности клеток.
- Такое действие оказывают: антибиотики и некоторые антибактериальные препараты, противовирусные средства, цитостатики.

Прямое химическое (цитотоксическое) воздействие ЛС

- Действие ЛС может быть не связано с изменением функций клеток.
- Примером служит нейтрализация соляной кислоты антацидными средствами или действие масляных слабительных.

Механизм действия сибутрамина

- В качестве иллюстрации механизма действия рассмотрим препарат меридиа (МНН-сибутрамин) – ингибитора обратного захвата серотонина и норадреналина.
- Выделение серотонина является одним из ключевых факторов в процессе формирования ощущения насыщения. Повышение содержания в крови серотонина (и β -эндорфина) воспринимается корковыми структурами как «удовольствие».

Механизм действия сибутрамина

- **Напротив, при голодании, диетах отмечается недостаток выделения серотонина, β -эндорфина, норадреналина и ряда других биологически активных веществ в кровь. Снижение уровня серотонина субъективно может восприниматься организмом человека как состояние депрессии, уменьшение концентрации β -эндорфина – неудовольствия, дискомфорта, норадреналина – упадка сил.**
- **Применение препарата меридиа приводит к повышению содержания серотонина и норадреналина в синаптической щели.**

Механизм действия сибутрамина (меридиа)

- Увеличение содержания серотонина ускоряет наступление чувства сытости, поэтому больным, принимающим меридиа, требуется меньше пищи, чтобы достигнуть насыщения. Повышение уровня норадреналина усиливает основной обмен, повышает термогенез и вызывает чувство прилива сил, энергии. Таким образом, увеличиваются энергетические затраты организма.**

Механизм действия сибутрамина (меридиа)

- Наряду с фармакотерапией больному назначается диета, рекомендуются умеренные физические нагрузки. Доказано, что фармакотерапия позволяет легче адаптироваться больному к новому образу жизни, выполнять рекомендации лечащего врача.
- В итоге имеет место двойное действие меридии: снижение приема пищи и увеличение энергетических затрат организма.

Избирательность действия ЛС

**Достигается путем избирательности
распределения и накопления ЛС в
различных органах, тканях, клетках и
селективностью его механизма действия**

ЛС с низкой избирательностью действия

ЛС с низкой избирательностью действия оказывают влияние на многие ткани, органы и системы, вызывая большое число побочных реакций. Каждый препарат имеет более или менее широкий спектр действия и может вызвать ряд желательных либо нежелательных реакций. Практически нет лекарств, оказывающих абсолютно избирательное действие на тот или иной рецептор, орган либо патологический процесс

ЛС с низкой избирательностью действия

- Например, морфин обладает выраженной анальгетической активностью и относится к группе наркотических анальгетиков. Вместе с тем он угнетает дыхание, подавляет кашлевой рефлекс, оказывает седативное действие, вызывает рвоту, запор, бронхоспазм, высвобождение гистамина, оказывает антидиуретическое действие и т.д.
- Противоопухолевые средства, воздействуя на быстро делящиеся клетки, повреждают не только ткань опухоли, но и костный мозг, эпителий кишечника, провоцируя тяжелые нежелательные реакции.

ЛС с относительно высокой избирательностью действия

- **Чем выше избирательность действия ЛС, тем оно лучше переносится и вызывает меньше число нежелательных реакций.**
- **Примером могут служить блокаторы гистаминовых H₂ – рецепторов третьего поколения, H₁-блокаторы третьего поколения, блокаторы M₁-холинорецепторов, блокаторы K, Na, -АТФазы.**
- **Избирательность действия ЛС зависит от его дозы.**
Чем выше доза, тем менее избирательным оно становится.

ЛС с относительно высокой избирательностью действия

- **Так, селективные В1 – адреноблокаторы преимущественно влияют на миокард, но при увеличении дозы они оказывают действие и на В2-адрено-рецепторы, локализованные в бронхах, сосудах, поджелудочной железе и др. органах, приводя к развитию нежелательных реакций (бронхоспазма, вазоконстрикции).**

ЛС с относительно высокой избирательностью действия

- Селективность действия противо-вирусных препаратов, например ацикловира, также зависит от дозы: подавление вирусной ДНК-полимеразы происходит при концентрациях препарата в 3000 раз меньших, чем те, которые оказывают влияние на ДНК-полимеразу клеток человеческого организма, поэтому ацикловир в терапевтических дозах не токсичен.

Дозы ЛС

- Действие ЛС в большей степени определяется их дозой – количеством вещества на один прием (разовая доза). От дозы препарата зависит не только эффективность лечения, но и безопасность больного. Для некоторых больных средние терапевтические дозы (дозы вещества, наиболее часто используемые в практике) недостаточны, и увеличение дозы сопровождается появлением желаемого действия без побочных реакций.

Дозы ЛС

● Индивидуальная чувствительность к ЛС зависит от различных факторов, влияющих на фармакодинамику и фармакокинетику: возраста, пола, массы тела, состояния ЖКТ, кровообращения, функций печени и почек, лекарственной формы препарата, пути введения, состава и количества пищи, скорости метаболизма, одновременного применения других ЛС и т.д. Если возникает необходимость быстро создать терапевтическую концентрацию лекарственного вещества в организме, первая (начальная) доза превышает последующие. Такую дозу еще называют нагрузочной или ударной.

Дозы ЛС

- Дозу обозначают латинской буквой D, используя следующие определения:
- Поддерживающая доза – доза, необходимая для поддержания терапевтической концентрации ЛВ в крови;
- Суточная доза – количество вещества, применяемое в течение суток;

Дозы ЛС

- Курсовая доза – доза препарата на курс лечения;
- Пороговая (минимально действующая) доза – минимальная доза, в которой лекарственные средства проявляют фармакотерапевтическую активность;

Дозы ЛС

- Высшая разовая терапевтическая доза – доза вещества, применяемая при недостаточной выраженности терапевтического эффекта средней терапевтической дозы;
- Высшая суточная терапевтическая доза – доза вещества, применяемая в течение суток, при недостаточной выраженности терапевтического эффекта средней терапевтической дозы

Дозы ЛС

- Токсическая доза – доза , в которой вещество вызывает опасные для организма токсические эффекты;
- Эффективная доза – доза, вызывающая эффект в токсикологических исследованиях;
- Летальная доза – доза вещества, приводящая к летальному исходу.

Дозы ЛС

- Усиление действия лекарственного вещества, особенно белковой (антигенной) природы, при повторном применении препарата может быть результатом повышения чувствительности к нему организма – сенсibilизации.

Дозы ЛС

- При повторном применении ЛС действие их может усиливаться или снижаться. Усиление эффекта препарата, как правило, связано с кумуляцией (накоплением) лекарственного вещества в организме.
- Кумуляция характерна для длительно действующих препаратов, которые медленно выводятся из организма, например, сердечных гликозидов

Дозы ЛС

- Накопление лекарственного вещества при длительном применении препарата может привести к возникновению токсических эффектов.
- Рекомендации. Для предотвращения токсических эффектов, связанных с накоплением лекарственного вещества при длительном применении, необходимо постепенно уменьшать дозу, увеличивать интервалы между приемами лекарства или делать перерывы в лечении.

Толерантность

- При применении некоторых ЛС (гипотензивных, анальгетиков, слабительных средств и т.д.) их эффективность может снижаться – развивается толерантность (привыкание). Толерантность к ЛС бывает:
- Относительной, которая обычно развивается при изменении фармакокинетики ЛС (уменьшение всасывания, увеличение скорости биотрансформации и выведения), вследствие чего снижается концентрация препарата в плазме крови;

Толерантность

- **Абсолютной**, которая не связана с уменьшением концентрации лекарственного вещества в плазме крови, а является результатом изменения его действия на уровне клетки, например, в связи со снижением чувствительности рецепторов.

Толерантность

- Так, длительная терапия β_2 –адреностимуляторами больных бронхиальной астмой может сопровождаться снижением их бронходилатирующего действия уменьшения количества и снижения чувствительности β_2 -адренорецепторов бронхов.
- Длительная терапия нитратами в высоких дозах также приводит к ослаблению их антиангинального действия в результате уменьшения количества тиоловых групп и активности циклического гуанозинмонофосфата (Цгмф) в клетках сосудистой стенки. В случае применения противомикробных средств ослабление их действия происходит в связи с развитием устойчивости микроорганизмов.
- Рекомендации. При относительной толерантности дозу препарата необходимо увеличить; при абсолютной толерантности повышение дозы не приводит к усилению эффекта, поэтому требуется замена препарата другим с иным механизмом действия.

Передозировка

- Опасность передозировки зависит от двух показателей, которые определяют в экспериментах на животных:
- Терапевтического индекса, который представляет собой отношение 50%-ных летальной (ЛД50) и эффективной (ЭД50) доз;
- Широты терапевтического действия (терапевтической широты, терапевтического окна), т.е. интервала между минимальной действующей концентрацией препарата и минимальной концентрацией, когда ЛС начинает оказывать токсическое действие. Терапевтическая широта свидетельствует о безопасности применения препарата у большинства больных в широком диапазоне доз (кроме больных с повышенной чувствительностью к данному препарату)

Передозировка

Рекомендации. Для предупреждения нежелательного действия ЛС необходимо учитывать особенности организма больного, назначать препарат в возможно низких, но достаточных для получения терапевтического эффекта дозах, внимательно наблюдать за его действием и переноси

Клиническая оценка действия ЛС

- По срокам проведения оценка эффективности действия ЛС может быть:
- Тактической, критерии которой устанавливаются по непосредственному фармакологическому эффекту препаратов;
- Стратегической, определяемой отдаленными результатами фармакотерапии.

Клиническая оценка действия ЛС

Эффективность и переносимость ЛС, их дозы и продолжительность лечения зависят от особенностей патологического процесса и его динамики, которые оценивают при помощи объективных критериев. Внедрение новых инструментальных, лабораторных и морфологических методов, а также использование вычислительной техники значительно расширили возможности врача в количественной оценке действия ЛС.

Клиническая оценка действия ЛС

Рекомендации. Назначая препарат, врач должен хорошо представлять, какое действие он оказывает **при данном заболевании** (этиотропное, патогенетическое, симптоматическое), **динамику** каких **субъективных и объективных симптомов,** **лабораторных показателей, функциональных параметров** и в какие сроки следует ожидать, когда и какие дополнительные исследования проводить.

Критерии объективной оценки действия препаратов

- Критерии объективной оценки действия препаратов в большой степени зависят от характера заболевания.
- Например, при АГ наибольшее значение имеет измерение АД. В последнее время появилась возможность более надежной оценки эффективности гипотензивных средств путем суточного мониторинга АД при помощи специальных портативных аппаратов. Необходимо также следить за изменениями глазного дна, ЭКГ и показателей центральной гемодинамики.

Критерии объективной оценки действия препаратов

- При изучении действия мочегонных средств контролируют диурез, определяют экскрецию электролитов с мочой и их содержание в крови. Достаточно четко определены критерии оценки действия ЛС при сердечной недостаточности и стенокардии.
- Труднее оценить эффективность ЛС при неосложненном инфаркте миокарда (за исключением обезболивающих средств).

Критерии объективной оценки действия препаратов

- При заболеваниях печени и почек решающее значение приобретают данные различных лабораторных тестов (определение уровня билирубина, активности аминотрансфераз, уровня креатинина в крови, степени протеинурии и т.д.).
- Большое значение для оценки эффективности терапии имеет возможный срок наступления действия ЛС.

Критерии объективной оценки действия препаратов

- Вместе с тем по выраженности эффекта после введения первой дозы ЛС, например, диуретиков, можно определить, необходимо ли дальнейшее увеличение дозы.
- Полный клинический эффект достигается при повторных введениях ЛС и определяется по времени установления стационарной концентрации лекарственного вещества в организме, особенностям механизма действия и взаимосвязи между концентрацией и эффектом.

Критерии объективной оценки действия препаратов

Например, полный гипотензивный эффект антагонистов кальция развивается после того, как установится их плазменная концентрация; полный гипотензивный эффект β -адреноблокаторов или ингибиторов АПФ наступает через более длительное время в результате влияния на сложные нейрогуморальные механизмы регуляции сосудистого тонуса.

Критерии объективной оценки действия препаратов

- Все большую актуальность приобретает длительное изучение действия различных препаратов. При этом критериями оценки эффективности действия ЛС являются отдаленные результаты лечения (end-point), такие как:
 - Влияние на течение заболевания и прогноз;
 - Развитие осложнений;
 - Увеличение продолжительности жизни;
 - Летальность.

Критерии объективной оценки действия препаратов

- Прежде всего это касается гипотензивных средств, их влияния на частоту осложнений АГ, возникновения ИБС и летальность в целом.
- Так, сегодня доказана отдаленная эффективность диуретиков и β -адреноблокаторов по снижению частоты развития инсультов у больных с АГ, в то время как частота развития ИБС (в том числе инфаркта миокарда) снизилась незначительно. Причиной этого является неблагоприятное влияние препаратов на липидный обмен: при длительном применении они вызывают атерогенные изменения в плазме крови.

Критерии объективной оценки действия препаратов

- Однако новые классы гипотензивных средств – антагонисты кальция и ингибиторы АПФ – лишены этого эффекта, а отдаленные результаты их применения в настоящее время изучаются. Важное значение имеет оценка отдаленных результатов лечения у больных с сердечной недостаточностью.
- Доказано, что применение сердечных гликозидов и других препаратов с положительным изотропным действием не способствует увеличению продолжительности жизни больных, а использование ингибиторов АПФ, наоборот, не только смягчает основные симптомы заболевания, но и уменьшает смертность. Для оценки противоязвенной терапии имеет значение не только скорость и частота рубцевания язв, но и противорецидивный эффект – длительность ремиссий.

Качество жизни как критерий оценки действия ЛС

- Качество жизни (КЖ)- это совокупность параметров, отражающих изменение течения жизни, включающих физическое состояние, психологическое, социальное и духовные благополучие, в том числе социальные отношения и функциональные способности.
- особенно важно при хронических заболеваниях (АГ, ревматоидный артрит, сахарный диабет, ИБС, бронхиальная астма), требующих постоянного лечения на протяжении длительного времени.

Качество жизни как критерий оценки действия ЛС

- Эксперты ВОЗ предложили следующее определение здоровья: «состояние полного физического, умственного, социального благополучия, а не только отсутствие болезни».
- Функциональное состояние (работа способность, толерантность к физической нагрузке, выполнение домашней работы);
- Симптомы, связанные с заболеванием и/или его лечением (боль, одышка, побочные эффекты ЛС – тошнота, сухость во рту, отеки, выпадение волос);
- Психическое состояние (депрессия или возбуждение, которые могут быть как следствием самого заболевания, так и результатом применения ЛС);
- Социальная активность, половая функция, удовлетворение медицинской помощью и т.д.

Качество жизни как критерий оценки действия ЛС

- Существует различные методы оценки качества жизни: одни применимы к больным с любыми заболеваниями, другие – только при определенной патологии.
- Помощь врачу, определяющему влияние препарата на качество жизни больного, может оказать психолог или специалист в области социальной медицины, однако наибольшее значение, пожалуй, имеет мнение самого больного. Только он может учесть и соотнести все объективные к субъективные факторы, определяющие качество его жизни.
- Например, легкая сухость во рту при приеме клофелина или снижение либидо при использовании β -адреноблокаторов может быть врачом незамечена.

Качество жизни как критерий оценки

- Влияние ЛС, даже одной группы, на качество жизни может существенно отличаться.
- Например, нифедипин и некоторые новые препараты из группы дигидропиридинов (исрадипин или амлодипин) оказывают практически одинаковое гипотензивное действие, однако переносимость последних значительно лучше. Побочные реакции, связанные с периферической вазодилатацией (головная боль, приливы, тахикардия), встречаются у 25-30% больных, получавших нифедипин, и менее чем у 10%, получающих амлодипин.

- Хотя данные реакции нередко имеют преходящий характер, резкое ухудшение качества жизни (даже при наличии хорошего гипотензивного эффекта) может привести к отказу от лечения. Другое преимущество антагонистов кальция второго поколения – большая продолжительность действия, позволяющая сократить кратность приема в сутки. При 1-2-кратном приеме препарата приверженность больных к лечению обычно значительно выше, чем при 3-4-кратном приеме.

Качество жизни как критерий оценки

- С понятием качества жизни неразрывно связано еще одно понятие – «приверженность к лечению» (compliance). Если больному предписывается сложный режим приема препарата (в неудобные часы, в зависимости от приема пищи, неудобный путь введения, например ингаляционный), он может не выполнять его, что ухудшит результаты лечения. Напротив, полностью выполняя предписанный режим приема, пациент значительно улучшит качество своей жизни.
- Рекомендации. Наиболее частая причина нарушения приверженности к лечению – большая кратность приема лекарства в сутки, поэтому ее уменьшение до 1-2раз позволяет не только обеспечить выполнения врачебных рекомендаций, но и улучшить качество жизни.



СПАСИБО ЗА ВНИМАНИЕ!!!