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

<u>Рецепторы клеток</u> – 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 – α1 и α2, β1 и β2, 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 антогонистам;
- Н-холинорецепторы (никотиночувствительные) – чувствительные к никотину;
- Н1- и Н2-рецепторы-чувствительны к гистамину

Действие ЛС на специфические рецепторы

- **AT1 и AT2 – чувствительны к ангиотензину II;**
- **Выделяют также дофаминовые, серотониновые, опиоидные, пуриновые, глюкортикоидные рецепторы.**
- **<u>Большинство рецепторов представляет собой мишень для лекарственных веществ.</u> 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 уменьшатся 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 аденозинмоно-фосфата (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 <u>может быть не связано</u> с изменением функций клеток.**
- **<u>Примером</u> служит нейтрализация соляной кислоты антацидными средствами или действие масляных слабительных.**

Механизм действия сибутрамина (меридиа)

- **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 (меридиа)

- **Напротив, при голодании, диетах отмечается недостаток выделения серотонина, β-эндорфина, норадреналина и ряда других биологически активных веществ в кровь. Снижение уровня серотонина субьективно 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, <u>поэтому больным, принимающим меридиа, требуется меньше пищи</u>, 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.**
- **<u>В итоге имеет место двойное действие меридии</u>: снижение приема пищи и увеличение энергетических затрат организма.**

Избирательность действия ЛС

Достигается путем избира-тельности 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 аналгетической 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 Н2 – рецепторов третьего поколения, Н1-блокаторы третьего поколения, блокаторы М1-холинорецепторов, блокаторы К, 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 преимуществен-но 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 – сенсибилизации.**

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

- **<u>Абсолютной</u>, 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 β2 –адреностимуляторами больных бронхиальной астмой может сопровождаться снижением их бронходилатирующего действия уменьшения количества и снижения чувствительности β2-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

<u>Рекомендации</u>. 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 <u>эффективности действия ЛС может быть</u>:**
- **<u>Тактической</u>, критерии которой устанавливаются по непосредственному фармакологическому эффекту препаратов;**
- **<u>Стратегической</u>, 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 инструменталь-ных, лабораторных и морфологичес-ких методов, а также использование вычислительной техники значитель-но 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, лаборатор-ных 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 мониторирования 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 <u>после введения первой дозы ЛС</u>, например, диуретиков, можно определить, необходимо ли дальнейшее увеличение дозы.
- <u>Полный клинический эффект достигается при повторных введениях ЛС</u> 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 липидной 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 эффективности ЛС

- **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 одинаковые 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!!!