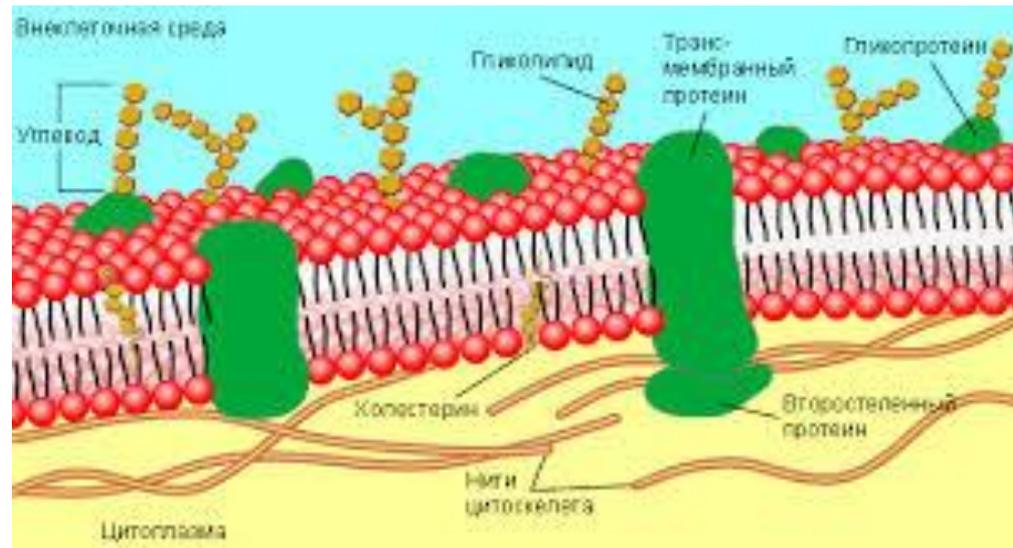


**Лекция 3.**  
**Общая фармакология.**  
**Фармакодинамика.**

Асс. каф. фундаментальной  
медицины БФУ им. И.Канта, к.м.н.  
Пятых Е.А.

- **Фармакодинамика** (от греч. *pharmakon* — лекарство, *dynamikos* — сила) - раздел фармакологии, изучающий совокупность эффектов, вызываемых ЛС, и механизмы их действия.

**Что лекарство делает с организмом?**



## Особенности действия ЛС на организм.

Попадая в организм, ЛС взаимодействует с клеточными или субклеточными структурами → в клетках изменяются биохимические и/или биофизические процессы → изменение их функционального состояния (*первичная фармакологическая реакция*, или первичный фармакологический ответ).

Изменение функционального состояния клеток органа-мишени под влиянием ЛС → изменение функции либо этого органа, либо функциональной системы организма, в состав которой входит этот орган-мишень → изменение состояния всего организма.

## **β<sub>2</sub>-адреномиметики для купирования приступа БА:**

Стимуляция β<sub>2</sub>-а/р бронхов → ↑цАМФ и расслабление кл. (1 этап на уровне клеток-мишеней) → ↓тонус бронхов → ↑Ø бронхов, улучшение функционального сост. легких (2 этап на уровне органа-мишени) → норм. газообмена → ↓СО<sub>2</sub> в крови → ↓ акт. ДЦ ЦНС → ↓одышки (3 этап — на уровне функциональной системы) → норм. доставки кислорода к орг. и тк. → ↓системной гипоксии → восстановление функц. активности организма (4 этап — на уровне организма).

# Виды воздействия ЛС на клетки-мишени:

- 1) *возбуждающее* — стимулирующее физиологическую активность кл. (н.: добутамин);
- 2) *тормозящее* — угнетающее функциональную активность кл. (н.: циметидин);
- 3) *регулирующее* — оптимизирующее, нормализующее функциональную активность кл. (н.: милдронат);
- 4) *замещающее* — аналогичное таковому, которое должно оказывать эндогенное биологически активное в-во, образование которого в организме нарушено (н.: инсулином).

Реакция организма на препарат может быть *системной* (генерализованной, неспецифической), *н.: пропранолол*;  
или реализоваться на уровне отдельных органов и тканей организма, т.е. ЛС будет оказывать *избирательное органоспецифическое действие*, *н.: фуросемид*.

ЛС может оказывать на организм как *местное*, так и *резорбтивное* действие

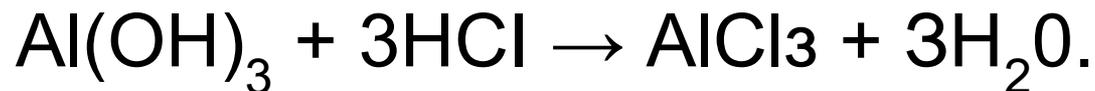
Резорбтивное действие ЛС на эффекторный орган (орган-мишень) может быть *прямым* или *опосредованным*.

Вариант опосредованного действия ЛС - *рефлекторное* действие, которое реализуется путем его взаимодействия с окончаниями чувствительных нервов.



Действие ЛС на организм может быть *обратимым* (лидокаин) или *необратимым* (бактерицидные антибиотики).

Некоторые ЛС могут реализовать свое действие на организм путем *инициации химических реакций* (антациды).



## **Основные механизмы действия ЛС.**

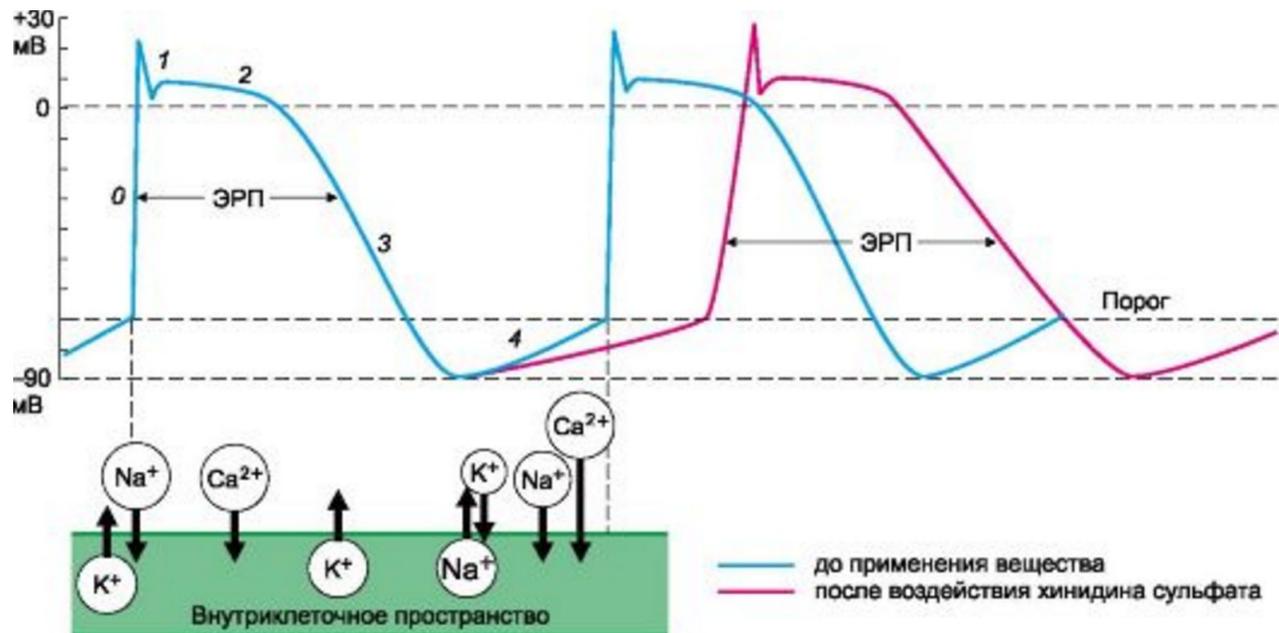
- прямое химическое взаимодействие;
- физико-химическое взаимодействие на мембране клетки;
- действие на специализированные ферменты;
- действие на регуляторные гены;
- действие на специфические рецепторы.

**Прямое химическое взаимодействие ЛС** может реализоваться вне кл. (в просвете желудка или кишечника). ЛС вступает в прямую химическую реакцию с молекулами и/или ионами, образующимися в организме (*антациды*).



# Физ.-хим. взаимодействие ЛС на мембране кл.

Взаимодействие со специальными потенциалзависимыми трансмембранными ионными каналами на кл. мембр. и изменение их функциональной активности.



# Действие ЛС на специализированные ферменты.

ЛС, повышающие активность клеточных ферментов, называют *индукторами* ферментов.

ЛС, угнетающие активность специализированных ферментов, называют *ингибиторами* ферментов.

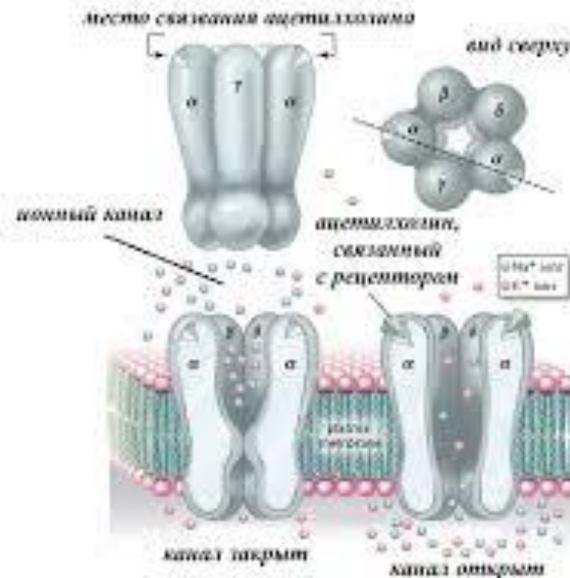
# Действие ЛС на рецепторы.

**Рецептор** (от лат. *recipio* — брать, принимать)

- высокоспециализированное образование, способное воспринимать, трансформировать и передавать энергию внешнего сигнала в нервную систему.

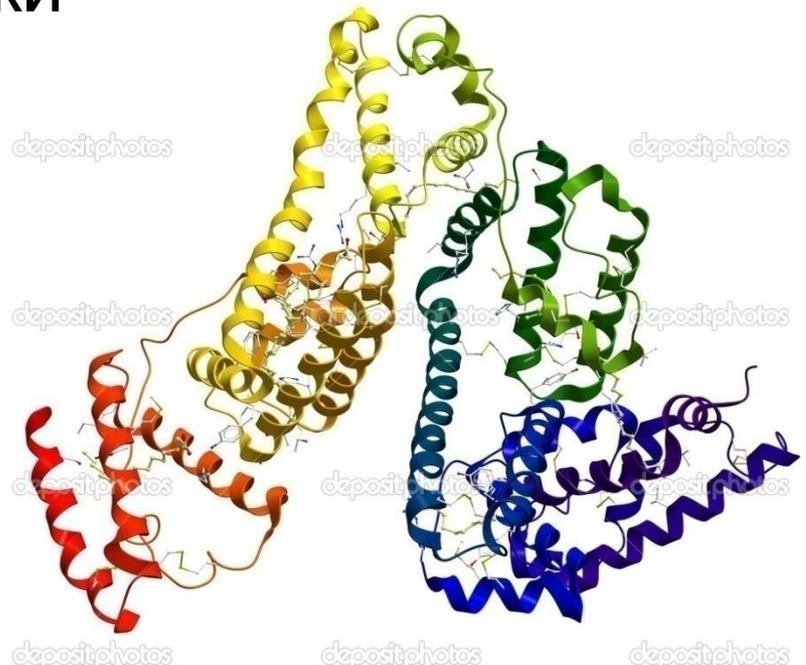
К сенсорным рецепторам (R) относятся R органов слуха, зрения, и т.д. (*экстерорецепторы*).

R внутри органов - *интерорецепторы*.



R, взаимодействуя с которыми, ЛС изменяет функциональное состояние клетки-мишени, называют *специфическими*.

Связываясь с *неспецифическими* R, ЛС не оказывают биологического эффекта, а сами становятся биологически неактивными.



ЛС могут взаимодействовать с прилежащим к R участком кл. мембраны – *аллостерическое* воздействие → изменение как структуры прилежащей к R мембраны, так и отдельных компонентов самого R → изменение чувствительности R к специфичному для него веществу.

Повышение чувствительности R к биологически активному веществу - *сенситизация* (*сенсibiliзация*) R.

Понижение чувствительности R - *десенситизация* R.

Относительно клеточной топографии:

- *мембранные рецепторы* — рецепторы, расположенные на цитоплазматической мембране;
- *цитозольные рецепторы* — рецепторы, расположенные на внутриклеточных образованиях;
- *ядерные рецепторы* — рецепторы, расположенные на мембране ядра клетки.

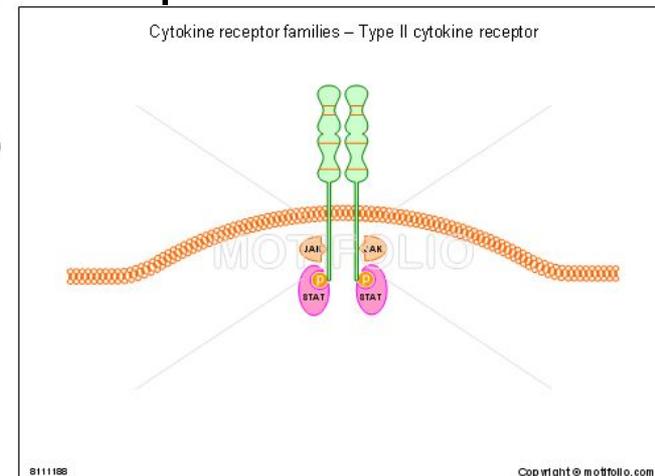
К **I типу** R относятся мембранные R, реализующие свои эффекты через *сигнальные G-белки*:

ЛС подходит к кл. мембране, взаимодействует с R → R активирует *сигнальный G-белок* на внутр. поверхности мембр. → G-белок изменяет функциональную акт. внутреннего *эффекторного элемента* → акт. *вторичного посредника* → запуск каскада биохим. реакций, изменяющих функциональную активность клеток-мишеней.

**R II типа - трансмембранный белок.** Сам R состоит из двух одинаковых мономеров. Мономер состоит из двух субъединиц. а-субъединица выступает над наружной поверхностью мембраны и отвечает за связывание R с ЛС, а b-субъединица погружена в цитоплазму клетки.

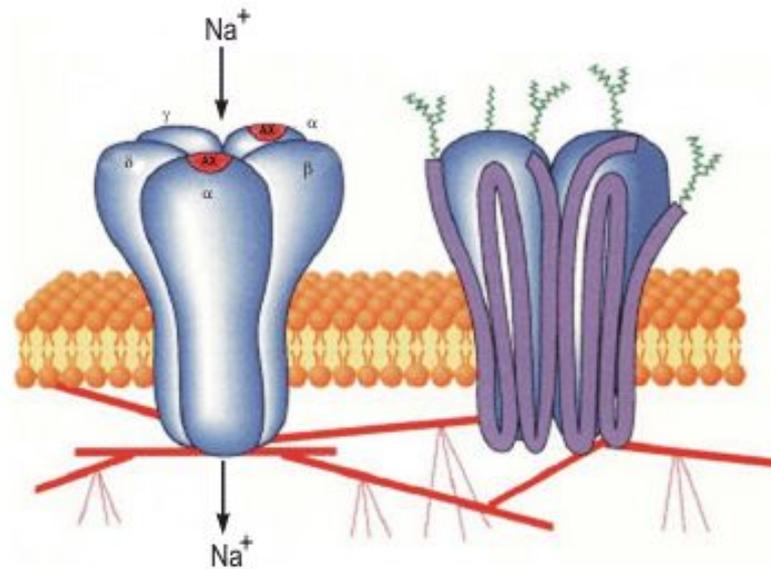
ЛС + а-субъединица R → R переходит в активное состояние (два мономера объединяются) → стимуляция ферментативной акт. b-субъединицы R.

Трансмембранные ферменты:  
*тирозинкиназа* (инсулиновые R)  
или *гуанилатциклаза*.

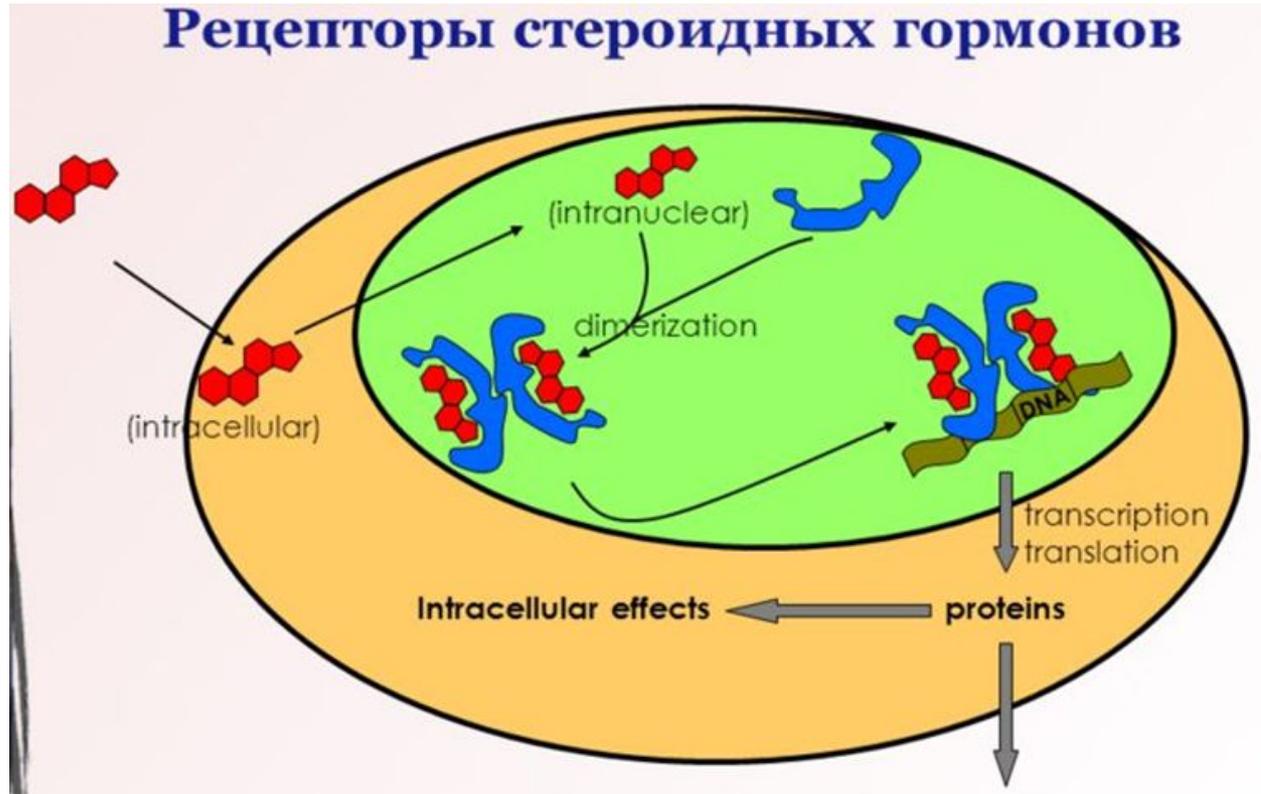


**R III типа** - R, которые под влиянием нейромедиаторов обеспечивают прохождение соотв. ионов через кл. мембрану, что приводит к изменению ее электрического заряда.

По структуре R III типа - канал, пронизывающий липидный бислой кл. мембраны, образованный несколькими полипептидными единицам



R **IV типа** - внутриклеточные и ядерные R. ЛС, взаимодействующие с этим типом R, представляют собой липофильные соединения, поэтому легко проникают через кл. мембрану и достигают специфичных для них внутриклеточных R.



Внутриклеточный R для гормонов - полипептид, состоящий из нескольких функциональных единиц.

К R подходит гормон → специализированный белок отходит от активного центра R → комплекс «R —гормон» проникает в ядро кл., где связывается с элементами на ДНК → запуск *транскрипции гена* → иРНК покидает ядро кл. и перемещается к рибосомам.

Эндогенные в-ва, взаимодействующие со специфичными для них R:

- нейромедиаторы (ацетилхолин, норадреналин, серотонин и др.),
- гормоны,
- биологически активные вещества тканевого происхождения — *аутокоиды* (простагландины, тромбоксаны, лейкотриены и др.).

Их объединяют под термином «**лиганды**» (от лат. *ligo* — связывать).

Название R получают по названию специфичных для них лигандов (*н.: R для нейромедиатора дофамина - дофаминовые, гормона инсулина — инсулиновые и т.д.*).

Сродство эндогенных нейромедиаторов или ЛС к R характеризуют термином «аффинность», а быстроту и прочность их связывания с R – «аффинитет».

Способность ЛС при взаимодействии с R приводить к какому-либо изменению в деятельности органов или тканей организма – внутренняя активность ЛС.

ЛС, обладающие внутренней активностью и аффинитетом к R, являются **агонистами (стимуляторами рецепторов, миметиками)**, т. е. действуют подобно эндогенным биологически активным веществам (*н.: фенилэфрин является агонистом  $\alpha$ -адренорецепторов*).

ЛС, обладающие аффинитетом к R, но препятствующие взаимодействию с рецептором экзогенных и эндогенных агонистов, называют **антагонистами (блокаторами рецепторов, литиками)** (*н.: атропин - M-холиноблокатор*).

**Агонисты** могут оказывать на R как **прямое, так и не прямое, т.е. опосредованное действие** (н.: морфин реализует свои эффекты путем непосредственной стимуляции опиоидных R, а эфедрин реализует свои эффекты путем непрямого возбуждения *α*- и *β*-адренорецепторов).

**Антагонисты** так же могут реализовывать свои фармакологические эффекты **прямо или опосредованно**, блокируя соответствующие R (*н.: ранитидин непосредственно взаимодействует с H<sub>2</sub>-гистаминовыми рецепторами желудка, а резерпин выбрасывает НА из пресинаптических окончаний, параллельно блокируя синтез нового НА*).

Некоторые ЛС сочетают свойства агонистов и антагонистов, т.е. в определенных условиях возбуждают или блокируют одни и те же Р.

Если в фарм. эффекте ЛС преобладает стимул. компонент - препарат является *частичным, или парциальным, агонистом*.

Механизм действия: ЛС фиксируются на Р. Однако в связи с особ. своей структуры вызывают не полный, а лишь частичный стимул. ответ. Одновременно они препятствуют взаимодействию с этим Р других ЛС и/или соотв. нейромедиатора.

Если в фарм. эффекте ЛС преобладает блокирующее действие - препарат является *антагонистом с собственной или внутренней активностью* (н.: ацебуталол).

ЛС могут обладать специфическим и неспецифическим действием.

К ЛС, обладающим *неспецифическим действием*, относятся препараты, имеющие широкий спектр фарм. активности и различные точки приложения эффектов (*н.: витамины, антиоксиданты, адаптогены*).

К ЛС, обладающим *специфическим действием*, относятся препараты, характ. свойствами агонистов или антагонистов соответствующих R.

Специфическое действие ЛС может быть **селективным или избирательным** и **неселективным или неизбирательным**.

*Селективность* ЛС определяется тем, влияет ли оно на все подвиды каких-либо R или на определенный их подвид.

- ***Гиперчувствительность*** – повышенная реакция больного на обычную дозу препарата.
- ***Гиперреактивность*** – обычная реакция больного при необычно низкой дозе лекарства.
- ***Гипореактивность*** – обычный эффект препарата при приеме очень больших доз.
  
- ***Синдром развития толерантности к препарату*** – привыкание больного к принимаемому ЛС.  
При длительном применении препарата происходит снижение его эффективности и возникает необходимость постоянного увеличения дозы.

- ***Тахифилаксия*** – очень быстрое развитие толерантности.
- ***Рефрактерность*** – исходная нечувствительность пациента к препарату. ***Относительная рефрактерность*** может быть вызвана применением недостаточной дозы, одновременным назначением преп., обладающих антагонистическим д-ем, или ЛС с низкой биодоступностью.  
***Истинная рефрактерность*** - абсолютная неэффективность преп. на фоне высокой терапевт. конц. препарата в крови.

## Взаимодействие ЛС.

- одновременное применение двух и более препаратов дает эффект, который отличается от эффекта каждого из них в отдельности.
- **Антагонизм** – уменьшение или полное устранение д-ия одного из препаратов;
- **Синергизм** – усиление эффекта комбинации лекарств при однонаправленном действии;

Результатами однонаправленного д-ия могут быть:

- **Суммация** – комбинация двух ЛС дает эффект, равный простой сумме эффектов каждого из них;
- **Потенцирование** – более выраженный эффект комбинации ЛС, чем простая сумма эффектов каждого из них;
- **Аддитивное действие** – эффект меньше суммы, но больше, чем эффект каждого из них.

# Классификация взаимодействий ЛС.

## 1. Фармацевтическое взаимодействие.

Реализуется при непосредственном взаимодействии молекул ЛВ. Может быть экстракорпоральным (*абактал в физ.р-ре*) и интракорпоральным (*активированный уголь для лечения отравлений*).

## 2. Фармакокинетическое взаимодействие.

- взаимодействия ЛС друг с другом при всасывании, транспорте, в процессе биотрансформации и выведения.
- **При всасывании** имеет значение скорость и полнота всасывания.

Изменяется под влиянием др. преп., если они:

- взаимодействуют с ним химически;
- изменяют рН сод. желудка и кишечника;
- влияют на время прохождения сод. по ЖКТ;
- влияют на микрофлору ЖКТ.

## ***Взаимодействия на этапе распределения.***

Влияние оказывает величина кровотока, которая зависит от сердечного выброса и тонуса кровеносных сосудов.

## ***Взаимодействия в процессе связ. с белками плазмы крови и тканями.***

Способность в-ва вытеснять др. преп. из комплексов с белком ув. по мере возрастания его конц. и сродства к альбуминам.

## ***Взаимодействия на этапе биотрансформации.***

Многие препараты ускоряют синтез и повышают акт. ферментов, катализирующих превращения др. ЛВ. В результате индукции ферментов уменьшается  $T_{1/2}$  препарата.

Некоторые ЛС подавляют синтез и активность ферментов, участвующих в метаболизме других ЛС.

## **Взаимодействия на этапе выведения.**

Многие ЛВ являются слабыми электролитами, а их растворимость зависит от степени ионизации. На степень ионизации в-ва большое влияние оказывает кислотность р-ра. Изменения рН, вызываемые другими препаратами, могут существенно изменить выведение ЛВ с мочой.

### **3. Фармакодинамические взаимодействия.**

- взаимодействия ЛВ друг с другом на уровне R и других механизмов д-ия, которые не приводят к изменению их биодоступности.
- Конкуренция за рецепторы (агонисты, антагонисты).

### **Взаимодействие эффектов лекарств.**

- Взаимодействия ЛС, имеющих разные механизмы д-ия, могут изменять выраженность клинического эффекта.

# Принципы дозирования ЛС.

**Доза** (от греч. *dosis* — порция, доза) — кол-во биологически активного вещества, введенного в организм, выраженное в ед. массы, объема или условных ед.

Доза таблетированных, капсулированных, порошкообразных ЛС выражается в ед. массы — граммах, миллиграммах, микрограммах.



Некоторые растворы, настойки, жидкие экстракты, отвары, новогаленовые препараты для приема per os дозируются в объемных ед.

1 капля водного раствора = 0,05 мл,

чайная ложка = 5 мл,

десертная = 7 мл,

столовая = 15 мл раствора.



Некоторые ЛС дозируют в условных ед., н.: единицах действия (ЕД) или международных единицах (МЕ).

Выделяют пороговые, терапевтические, токсические, смертельные дозы.

**Терапевтическая доза** (от лат. *therapeutica* — лечебная) — доза ЛС, вызывающая определенный терапевтический эффект.

Терапевтическую дозу подразделяют на пороговую, среднюю и максимальную дозы.

**Пороговая терапевтическая доза** (доза минимально действующая, ЕД5) — наименьшая доза, вызывающая определенный терапевтический эффект.

**Средняя терапевтическая доза (ЕД50)** — доза ЛС, оказывающая желательный терапевтический эффект у большинства больных.

**Максимальная терапевтическая доза (ЕД90)** — доза ЛС, не достигающая минимальной токсической дозы, и условно принимается за наибольшую допустимую дозу, разрешенную к применению в медицинской практике.

**Разовая доза** — количество ЛС, назначаемое на один прием.

**Высшая разовая доза** — *разовая* доза ЛС, принятая за наибольшую допустимую.

**Суточная доза** — количество ЛС, назначаемое на прием в течение суток.

**Высшая суточная доза** — суточная доза ЛС, принятая за наибольшую допустимую.

**Курсовая доза** — количество ЛС, назначаемое на весь курс лечения.

**Высшая курсовая доза** — курсовая доза ЛС, принятая за наибольшую допустимую.

**Поддерживающая доза** — количество ЛС, необходимое для поддержания какого-либо терапевтического эффекта.

**Профилактическая доза** — количество ЛС, необходимое для профилактики какого-либо заболевания.

**Ударная доза** (син.: болюс) — высшая разовая или близкая к ней доза, которую назначают больному для того, чтобы создать макс. концентрацию препарата в плазме крови в целях получения макс. действия.

Диапазон доз от пороговой до макс. терапевтической называется *широтой специфического терапевтического действия*, или *терапевтической широтой*.

Чем больше терапевтическая широта ЛС, тем более безопасным является его клиническое применение и тем проще подбирать индивидуальную дозу для каждого конкретного больного.

Отношение максимальной терапевтической дозы к пороговой - *индекс специфического терапевтического действия.*

Чем больше терапевтический индекс (ТИ) препарата, тем безопаснее его клиническое применение.

*ТИ - отношение среднелетальной дозы препарата к среднетерапевтической.*

ТИ определяет безопасность ЛС, и чем он выше, тем большую терапевтическую широту имеет препарат.

**Токсическая доза** — доза ЛС, вызывающая в организме патологические изменения, не приводящие к летальному исходу. Токсическая доза подразделяется на минимальную, среднюю и максимальную.

**Смертельная доза** (греч. — *d. letalis* — летальная доза) — доза ЛС, вызывающая смертельный исход. Смертельная доза подразделяется на *минимальную* (LD5 — вызывающую гибель 5 % животных), *среднюю* (LD50 — вызывающую гибель 50 % животных) и *абсолютную* (LD100 — вызывающую гибель 100% животных).

***При дифференцированном подборе дозы препарата следует учитывать:***

**Назначение ЛС женщинам:** массу тела и гормональный фон, наличие беременности. Метаболизм ЛС в печени у женщин происходит медленнее, чем у мужчин. Женщины сильнее реагируют на психотропные, гормональные и сердечно-сосудистые ЛС.



## Назначение ЛС лицам пожилого и старческого возраста:

процессы всасывания, распределения, выведения их значительно замедлены.

Поэтому, как правило, фармакотерапию этой категории пациентов начинают с назначения ЛС в дозе  $1/3$ —  $1/2$  рекомендованной среднетерапевтической;



**Подбор адекватной дозы ЛС для детей:** используют специальные справочные таблицы, где указывается доза ЛС в зависимости от возраста и массы тела ребенка.

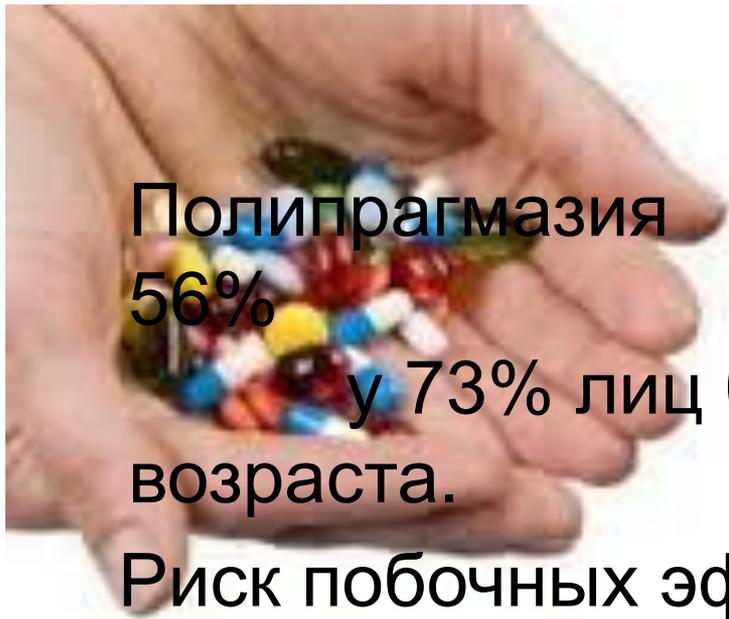


# полипрагмазия

*«Когда я вижу рецепт, содержащий пропись трех и более лекарств, я думаю: какая темная сила заключена в нем!»* И. П. Павлов

*«Поменьше лекарств, только то, что совершенно необходимо»* Б. Е. Вотчал

**Полипрагмазия** (*poly* – много, *pragma* - действие греч.) – одновременное назначение множества ЛС или лечебных процедур.



Полипрагмазия встречается у  
56% больных моложе 65 лет и  
у 73% лиц более старшего  
возраста.

Риск побочных эффектов и смертельных  
исходов от лекарственной перегрузки у  
пожилых людей в 3-7 раз выше, чем в  
молодом возрасте.

Небезобидны (в плане риска лекарственных взаимодействий) так же биологически активные добавки и травы.



Фитопрепарат	Лекарственное растение	Изофермент цитохрома P-450	Характер влияния
«Капилар»	Лиственница сибирская <i>Larix sibirica</i>	CYP2C9	Ингибирование (кверцетин*)
«Сосудистый доктор»	Зверобой <i>Hypericum perforatum</i>	CYP3A4	Индукция
			Ингибирование (гиперфорин)
			Ингибирование (ацилфлороглюцинол)
		CYP2C9	Индукция
			Ингибирование (гиперецин)
		CYP2C19	Индукция
	CYP1A2	Не влияет	
	Валериана <i>Valeriana officinalis</i>	CYP3A4	Ингибирование
Не влияет			
Экстракт пустырника	Пустырник <i>Leonurus cardiaca</i>	CYP3A4	Ингибирование
		CYP2C9	Ингибирование
		CYP2C19	Ингибирование
		CYP1A2	Ингибирование

Полипрагмазия или назначение более 5 препаратов – может быть обоснованной (н.: в отделении реанимации, у тяжелых больных) и необоснованной (н.: использование более 5 препаратов у больного с варикозной болезнью).

- Наше "ноу-хау" -  
бригадный подряд!..



