

Основные вопросы фармакодинамики лекарственных средств

СГУ 2016 г.

ФАРМАКОДИНАМИКА

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

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

План лекции

- * 1. ФАРМАКОЛОГИЧЕСКИЕ ЭФФЕКТЫ, ЛОКАЛИЗАЦИЯ И МЕХАНИЗМЫ ДЕЙСТВИЯ ЛВ
- * 2. ВИДЫ ДЕЙСТВИЯ ЛВ
- * 3. ВЛИЯНИЕ РАЗЛИЧНЫХ ФАКТОРОВ НА ФАРМАКОДИНАМИКУ И ФАРМАКОКИНЕТИКУ ЛВ
- * 4. ВИДЫ ЛЕКАРСТВЕННОЙ ТЕРАПИИ
- * 5. ПОБОЧНОЕ И ТОКСИЧЕСКОЕ ДЕЙСТВИЕ ЛВ

1. ФАРМАКОЛОГИЧЕСКИЕ ЭФФЕКТЫ, ЛОКАЛИЗАЦИЯ И МЕХАНИЗМЫ ДЕЙСТВИЯ ЛВ

Фармакологические эффекты

- * - изменения функции органов и систем организма, вызываемые лекарственными веществами.

Конечные эффекты лекарственных средств

Это изменение функций клеток, органов или систем организма, которые возникают в итоге взаимодействия лекарственного вещества с биологическим субстратом.

Виды действия лекарств в зависимости от характера и механизма изменения функций

Тонизирующее действие - повышение функции от низкого до нормального уровня.

Возбуждающее действие - увеличение функции выше нормального уровня.

Седативное - Снижение функции до нормы.

Угнетающее - Снижение функции ниже нормы

Парализующее - Полное прекращение функции.

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

Механизмы действия ЛС -

способы, которыми ЛС вызывают фармакологические эффекты.

КАК ДЕЙСТВУЮТ ЛС?

**ЛС ВЗАИМОДЕЙСТВУЮТ СО
СПЕЦИФИЧЕСКИМИ МИШЕНЯМИ:**

РЕЦЕПТОРЫ

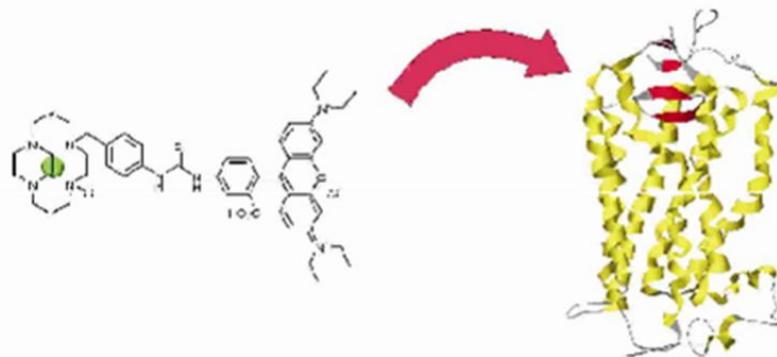
- мембранные (I-III типов)
- внутриклеточные (IV типа)

ИОННЫЕ КАНАЛЫ

ФЕРМЕНТЫ

Рецепторы ЛВ

Рецепторы ЛВ



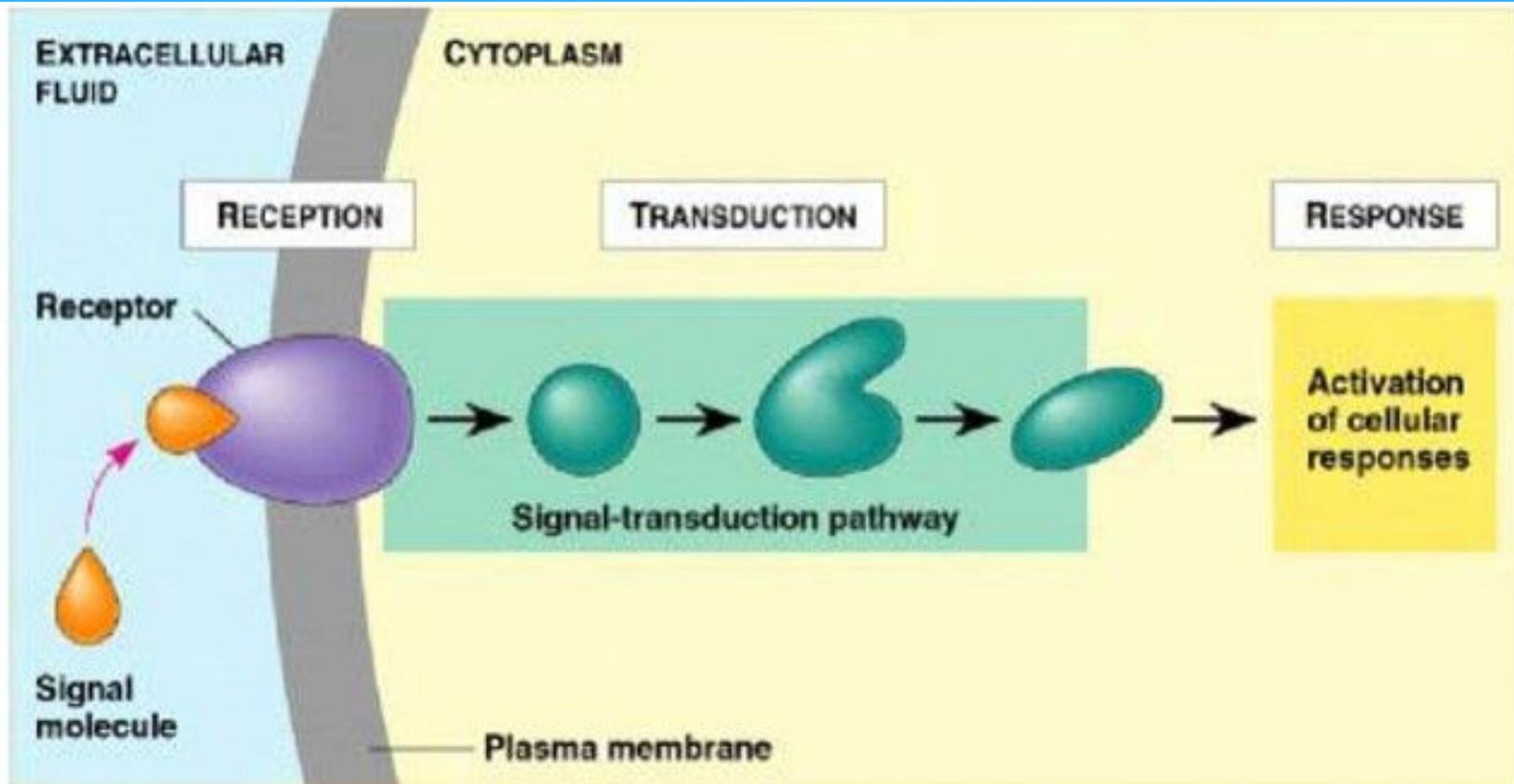
РЕЦЕПТОРЫ – это компоненты клетки или организма, которые специфично узнают ЛВ и опосредуют развитие фармакологических эффектов.

Типы: ферменты; регуляторные, транспортные или структурные белки.

Участки локализации: клеточная мембрана, вне клетки, внутри клетки.

ЛИГАНДЫ – это вещества, способные связываться с рецепторами и вызывать специфические эффекты.

Рецепторы обеспечивают передачу сигнала внутрь клетки и его трансформацию в ответ

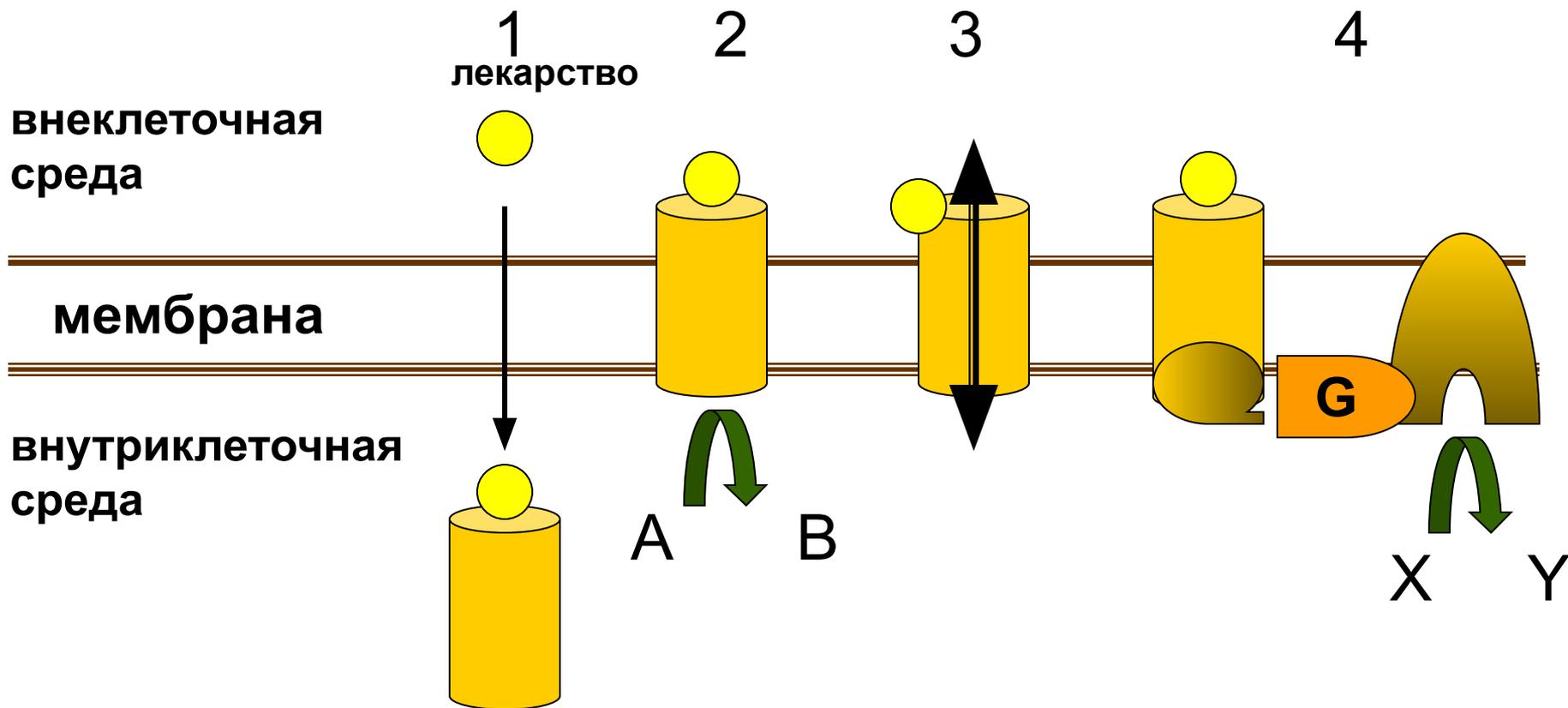


Классификация рецепторов

* Трансмембранные рецепторы

- * -Рецепторы, взаимодействующие с гуанилатсвязывающими (G) белками, которые являются трансдукторами (передатчиками) сигнала
 - * -Рецепторы, которые формируют ионный канал
 - * - Рецепторы, обладающие внутренней ферментативной активностью
- ## * Внутриклеточные рецепторы
- * Связывают липидорастворимые лиганды и регулируют транскрипционную активность хроматина.

Основные трансмембранные сигнальные механизмы



1. Рецепторы, сопряженные с G-белками

- * Самое большое семейство рецепторов с различными функциями. Присутствуют:
- * в эндокринной системы (**АКТГ, ТТГ, ФСГ, глюкагон и др.**)
- * в нервной системе (**катехоламины, ацетилхолин, нейропептиды**)
- * в участках воспаления (**эйкозаноиды, фактор активации тромбоцитов и др.**)
- * в иммунной системе
- * в сердечно-сосудистой системе (**катехоламины, ангиотензин II, вазопрессин и др.**)
- * в клетках органов чувств (**обоняния, вкуса, зрения**)
- * **Эти рецепторы не имеют внутренней ферментативной активности**

Вторичные мессенджеры (передатчики)

- * Действие агонистов (лигандов) на поверхностные рецепторы приводит к образованию вторичных мессенджеров внутри клетки:
- * –ц АМФ или цГМФ
- * – фосфолипиды: диацилглицерин и инозитолтрифосфат
- * –кальций
- * Вторичные мессенджеры вызывают изменения фенотипа в клетках- мишенях:
- * –Изменяют фосфорилирование (активность) белков
- * –Изменяют проницаемость мембран
- * –Опосредованно влияют на экспрессию генов
- * **Амплификация эффекта**

Биохимические эффекты рецепторов сопряженных с G-белками (примеры)

- * **Бета-1 адренорецепторы** (симпатическая иннервация) -
- * Взаимодействие **G_s**-белков с аденилатциклазой -
- * цАМФ – поступление Ca⁺⁺ - Увеличение ЧСС и силы сокращений.
- * **M₂ холинорецепторы** - Взаимодействие **G_i** белков с аденилатциклазой – уменьшение автоматизма СУ и ЧСС.
- * **Альфа1 адренорецепторы** – **G_q**-белки – фосфолипаза C - гидролизует фосфотидилинозитол-дифосфат в инозитол-3ф – взаимодействует с Ca⁺⁺ каналами СПР – поступление Ca⁺⁺ - сокращение гладких мышц сосудов.
- * Агонисты альфа 1 -адренорецепторов для лечения ринита (оксиметазолин; фенилэфрин)
- * **Дофаминовые рецепторы**
- * Агонисты опиатных рецепторов (морфин; меперидин)

2. Рецепторы, сопряженные с ИОННЫМИ каналами.

- * Рецепторы локализованы в синапсах и чувствительны к нейромедиаторам. Связывание лиганда трансформируется в электрический сигнал
- * -Возбуждающие нейромедиаторы (ацетилхолин, глутамат, серотонин) увеличение проницаемости для ионов натрия деполяризация постсинаптической мембраны
- * **Н-холинорецептор** - при связывании с АХ открывает Na^+ канал – деполяризация – эффект.
- * Увеличение проницаемости для K^+ - **миноксидил**
- * -ингибирующие нейромедиаторы (ГАМК, глицин) открытие хлорных каналов гиперполяризация

Рецепторы, сопряженные с ионными каналами (блокаторы)

* Блокаторы ионных каналов

* Блокаторы кальциевых каналов (амлодипин дилтиазем)

* Блокаторы натриевых каналов (лидокаин; амиодарон)

* ингибиторы транспортеров

* Селективные ингибиторы обратного захвата серотонина (флуоксетин [Прозак[®]]; флувоксамин)

* Ингибиторы Na-2Cl-K транспортера эпителиальных клеток почек (фуросемид)

3. Рецепторы, непосредственно сопряженные с ферментами (каталитические рецепторы)

- * Ферменты катализируют превращение субстратов в продукты реакции. ЛС, связываясь с ферментами, увеличивают их ферментативную активность
- * Большинство рецепторов этой группы обладает тирозинкиназной активностью : рецепторы **инсулина, некоторых факторов роста и цитокинов**
- * Активаторы гуанилатциклазы для лечения стенокардии (**нитроглицерин; динитрата изосорбид**)
- * Реактиваторы холинэстеразы после отравления нервными газами или фосфорорганическими инсектицидами (**пралидоксим**)

Некоторые примеры – (ингибиторы)

* ингибиторы ферментов

- * Ингибиторы ангиотензинпревращающего фермента (АПФ - каптоприл; рамиприл)
- * Ингибиторы (3-гидрокси-3-метилглутарил) ГМГ-КоА редуктазы применяют при гиперхолестеринемии (аторвастатин; правастатин)

* ИНГИБИТОРЫ ТРАНСДУКТОРОВ СИГНАЛА

- * Ингибиторы тирозинкиназы для лечения хронического миелолейкоза (иматиниб)
- * Ингибиторы фосфодиэстеразы типа 5 для лечения эректильной дисфункции (силденафил [Viagra®])

4. Внутриклеточные рецепторы (для стероидных и тиреоидных гормонов, жирорастворимых витаминов: А и Д)

- * Относятся к факторам транскрипции.
- * Лиганды после проникновения внутрь клетки связываются с цитозольными или ядерными (ретиноиды) рецепторами.
- * Связывание лиганда индуцирует конформационные изменения рецептора R, которые необходимы для активации или подавления транскрипции гена.

Внутриклеточные рецепторы (примеры)

- * Агонисты эстрогенных рецепторов (эстрадиола валерат)
- * Агонисты глюкокортикоидных (гидрокортизон; дексаметазон)
- * Антагонисты минералокортикоидных рецепторов (спиронолактон)
- * Антагонисты эстрогенных рецепторов применяют для профилактики и лечения рака молочной железы (тамоксифен)

Связывание вещества с рецептором

Связи: ковалентные, ионные, водородные, ван-дер-вальсовы, гидрофобные

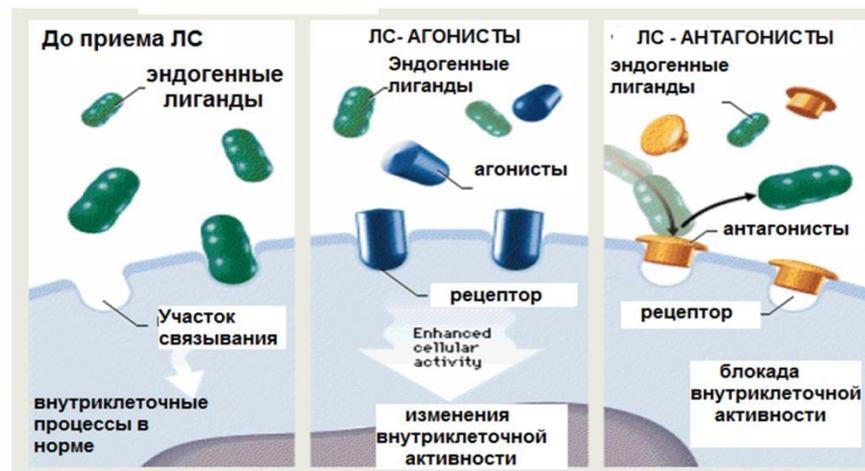
АФФИНИТЕТ

- * – способность молекулы ЛВ связываться со специфическим участком (рецептором) или сродство ЛВ к рецептору.
- * Колич. Мера аффинитета – **константа диссоциации K_d** - равна концентрации вещества, при которой половина рецепторов в данной системе связана с веществом. Выражается в молях/л (М).

ВНУТРЕННЯЯ АКТИВНОСТЬ

- * – способность ЛВ при связывании с рецептором стимулировать его и вызывать определенные эффекты.
- * В зависимости от наличия внутренней активности лекарственные вещества разделяют на:
 - * агонисты и
 - * антагонисты.

АГОНИСТ VS АНТАГОНИСТ

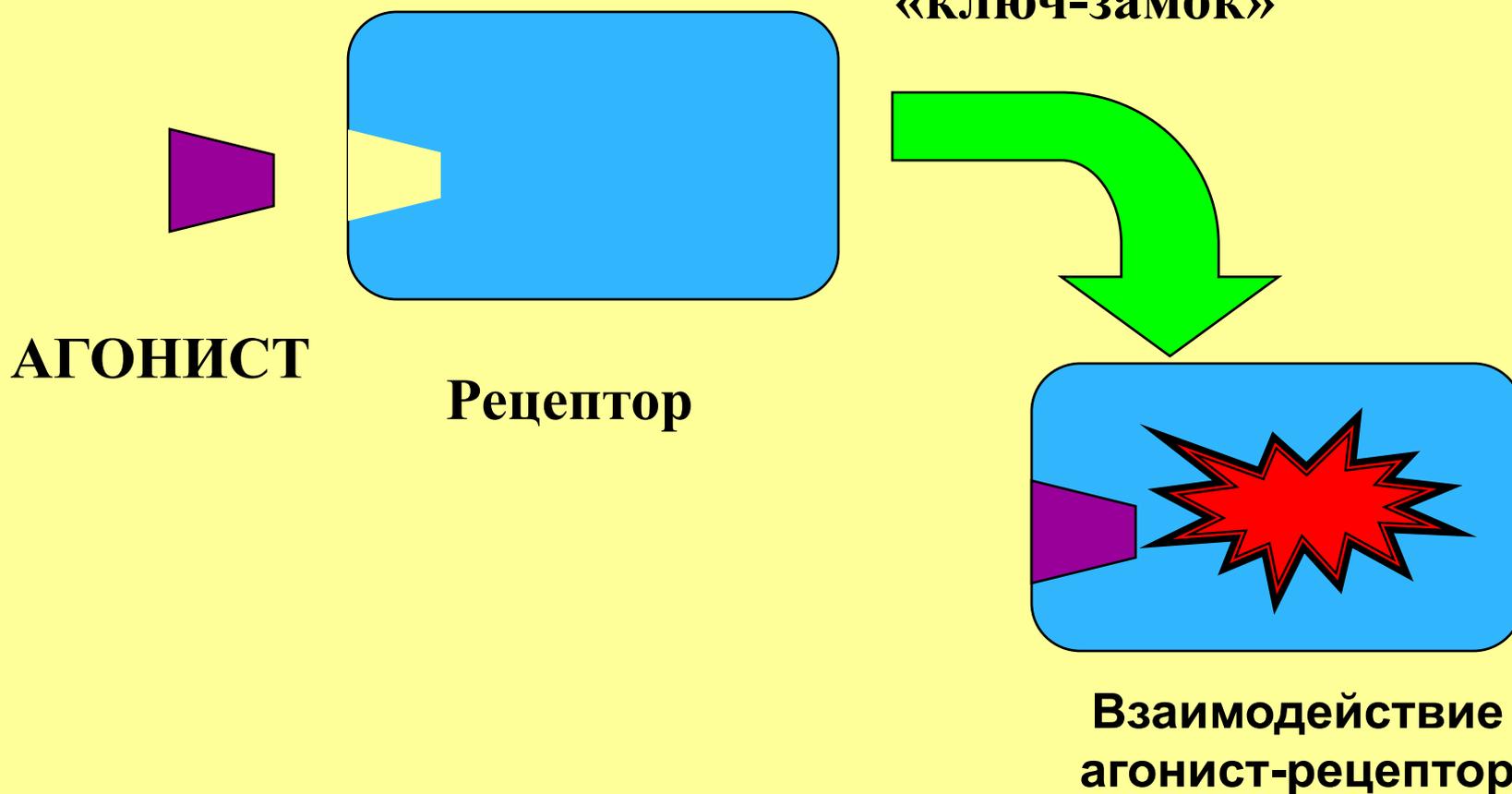


АГОНИСТЫ

- * **АГОНИСТЫ** – это ЛВ, обладающие аффинитетом и внутренней активностью.
- * **ПОЛНЫЕ АГОНИСТЫ** - ЛВ, которые при взаимодействии с рецептором вызывают максимальный эффект (100%)
- * **ЧАСТИЧНЫЕ АГОНИСТЫ** - эффект менее 100%

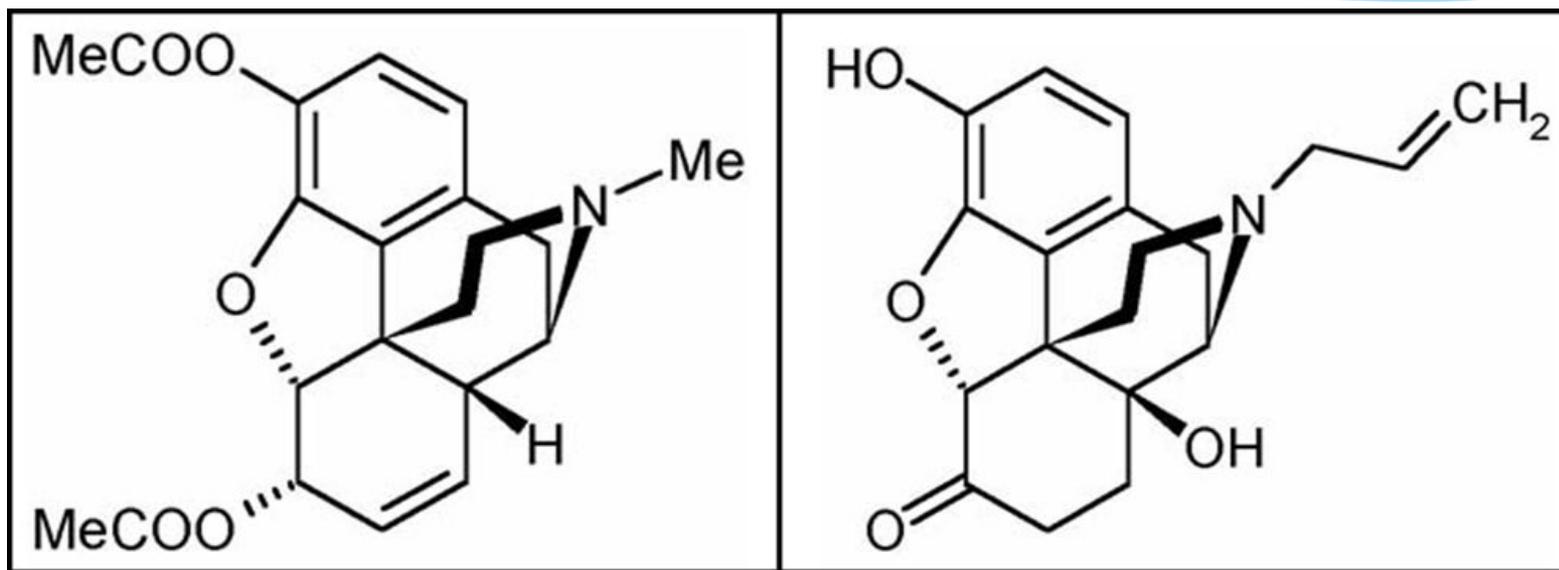
Взаимодействие с рецептором

**Механизм связывания
«КЛЮЧ-ЗАМОК»**



Взаимодействие с рецептором

Героин – агонист Налоксон - антагонист



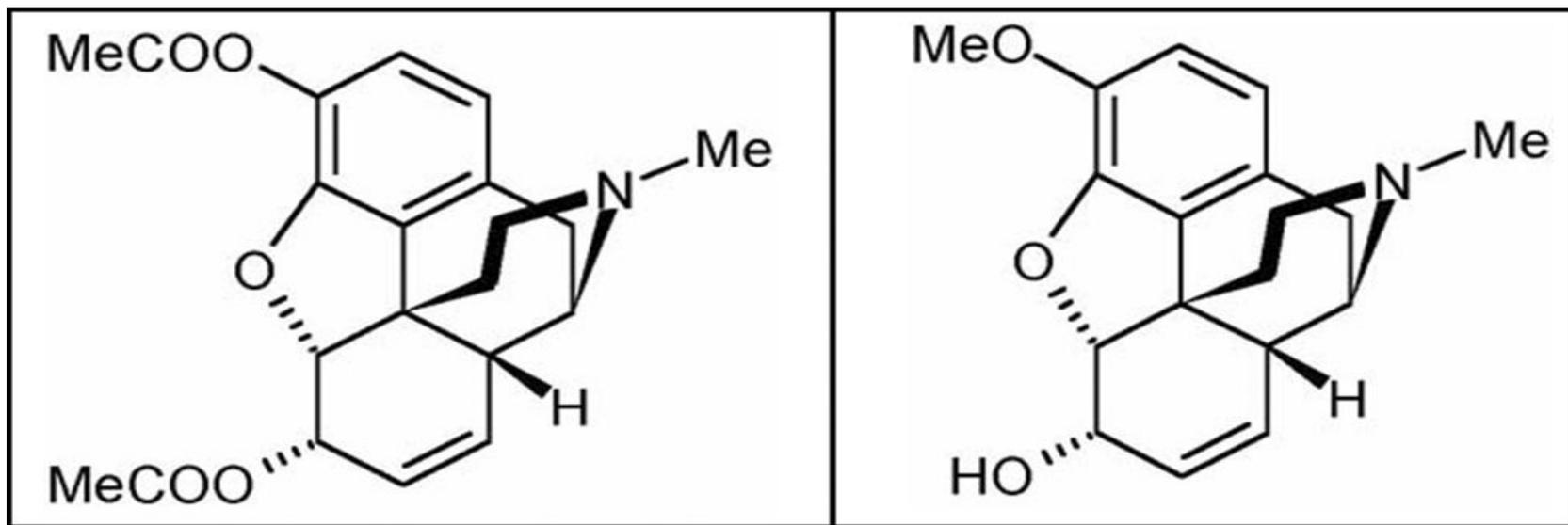
Героин

Налоксон

Взаимодействие с рецептором

Героин –
полный агонист

Кодеин –
частичный агонист



Героин

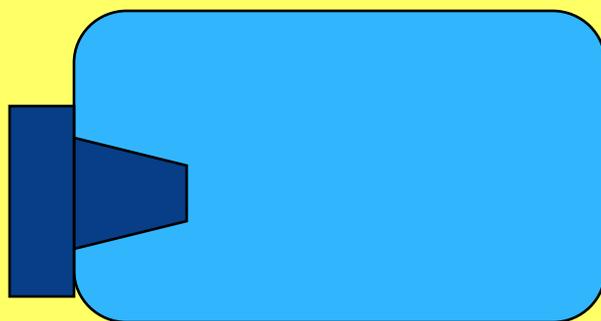
Кодеин

Антагонисты

- * **АНТАГОНИСТЫ** – это ЛВ, обладающие аффинитетом, но не обладающие внутренней активностью.
- * **Конкурентные антагонисты** – способны вытеснять друг друга из связи с рецептором.
- * **Неконкурентные антагонисты** – занимают другие участки молекулы ЛВ, взаимосвязанные со специфическим рецептором.

Взаимодействие с рецептором

Конкурентный антагонизм

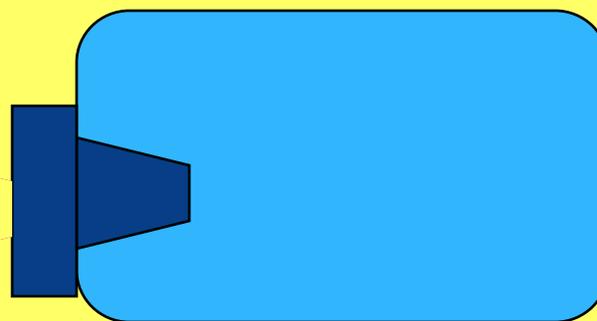
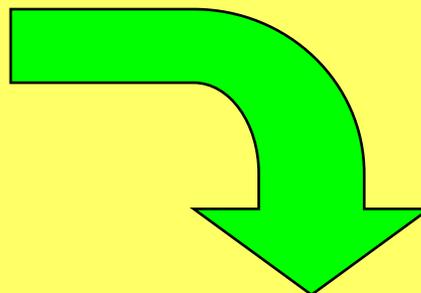


АНТАГОНИСТ

Рецептор



Не присоединяется!

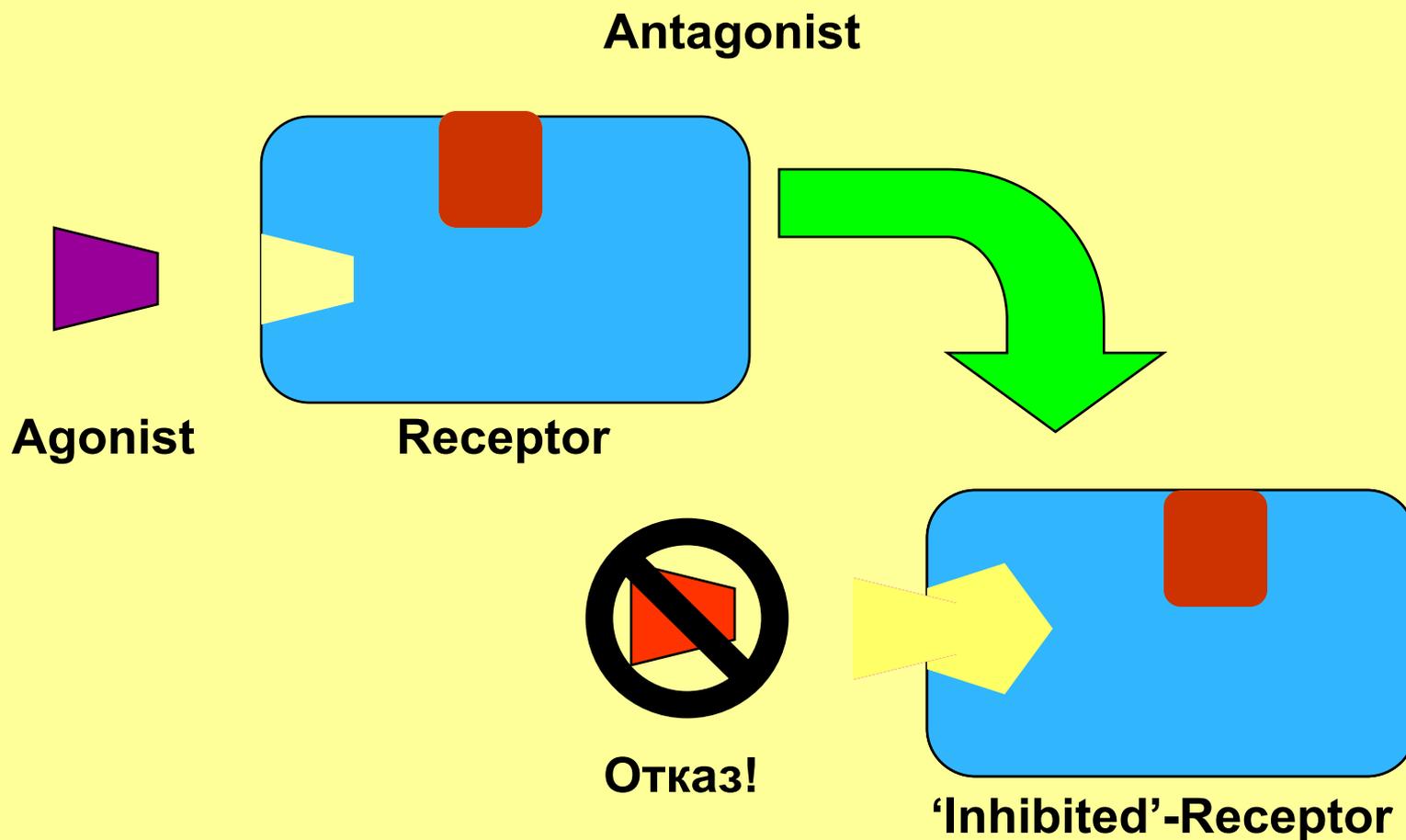


Комплекс

антагонист -рецептор

Взаимодействие с рецептором

Неконкурентный антагонист



Виды антагонизма

- * **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).

агоНИСТЫ-АНТАГОНИСТЫ

- * сочетают способность стимулировать один подтип рецепторов и блокировать другой.
- * Так, наркотический анальгетик пентазоцин является антагонистом μ -, и агонистом δ -, и к-опиоидных рецепторов.

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: $R + L \leftrightarrow RL \rightarrow \text{эффект}$
 $K_d \quad K_e$

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

Другие «мишени» для лекарственных веществ

Ионные каналы

Ферменты

Транспортные белки

Другие мишени

ПОТЕНЦИАЛОЗАВИСИМЫЕ ИОННЫЕ КАНАЛЫ

- * избирательно проводят Na^+ , Ca^{2+} , K^+ и другие ионы через клеточную мембрану
- * регулируются потенциалом действия
- * Примеры:
- * блокаторы Na^+ -каналов (препятствуют деполимеризации мембраны):
 - * местные анестетики,
 - * противоаритмические ср. (хинидин, лидокаин, прокаинамид),
 - * противоэпилептические средства (дифенин, карбамазепин)
- * Блокаторы Ca^{++} каналов вызывают расслабление гладких мышц сосудов, уменьшение ЧСС и АВ проводимости, нарушают агрегацию тромбоцитов

потенциалозависимые ионные каналы (2)

- * **Активаторы K⁺ каналов** способствуют выходу K⁺ из клетки — это приводит к гиперполяризации клеточной мембраны и уменьшению тонуса гладких мышц сосудов. - **Миноксидил, diazoxid**
- * **Блокаторы K⁺ каналов** препятствуют выходу K⁺ из кардиомиоцитов, вследствие чего увеличивают продолжительность потенциала действия и удлиняют эффективный рефрактерный период. - **амиодарон, соталол**
- * **Блокаторы АТФ-зависимых K⁺ каналов** – повышение секреции инсулина (производные сульфонилмочевины - **манинил, диабетон, гликлазид,**

Ингибиторы ферментов

- * **Ингибиторы МАО** нарушают окислительное деаминарование катехоламинов (норадреналина, дофамина, серотонина) и повышают их содержание в ЦНС.
Антидепрессанты - ингибиторы МАО (**ниаламид, пиразидол**).
- * **Ингибиторы циклооксигеназы** снижают биосинтез простагландина E₂ и простациклина. применяют для уменьшения боли (аспирин, диклофенак)
- * **Ингибиторы ацетилхолинэстеразы** препятствуют гидролизу ацетилхолина и повышают его содержание в синаптической щели. применяют для повышения тонуса гладкомышечных органов (ЖКТ, мочевого пузыря) и скелетных мышц.

Действие ЛС на транспортные системы через мембраны клеток

- * Например,
- * трициклические антидепрессанты блокируют транспортные белки, которые переносят норадреналин и серотонин через пресинаптическую мембрану нервного окончания (блокируют обратный нейрональный захват норадреналина и серотонина).
- * Сердечные гликозиды блокируют Na^+ , K^+ -АТФ-азу мембран кардиомиоцитов.

Другие мишени ЛВ

- * ЛС – ферменты - ЛС для тромболитической терапии при ОИМ (альтеплаза)
- * ЛС, ковалентно связывающиеся с макромолекулами:
Соединения, алкилирующие ДНК, для лечения онкологических заболеваний (циклофосфамид; хлорамбуцил)
- * ЛС, вступающие в химические реакции с малыми молекулами
- Антациды,
- * ЛС, связывающие свободные молекулы или атомы:
Секверстанты желчных кислот (колестирамин); Хелаторы для лечения отравлений тяжелыми металлами (пенициламин);
Белки, связывающие ФНО- α (инфликсимаб; этанерсепт)
- * ЛС, представляющие собой антигены - Вакцины

2. ВИДЫ ДЕЙСТВИЯ ЛЕКАРСТВЕННЫХ ВЕЩЕСТВ

Виды действия ЛС:

- * **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.

Виды действия ЛС (2):

- * **Центральное** действие - вследствие прямого влияния ЛВ на ЦНС. Характерно для веществ, проникающих через ГЭБ.
- * Для снотворных средств, антидепрессантов, анксиолитиков, средств для наркоза - **основное**.
- * Для антигистаминных средств - **побочное** (сонливость).
- * **Периферическое** действие обусловлено влиянием ЛВ на периферический отдел н.с. или действием на органы и ткани.
- * **Н-р, Курареподобные** средства (миорелаксанты периферического действия) расслабляют скелетные мышцы, блокируя передачу возбуждения в нервно-мышш синапсах,
- * некоторые **периферические вазодилататоры** расширяют кровеносные сосуды, действуя на гладкомыш клетки.
- * Для веществ с основным центральным действием периферические эффекты являются побочными. Н-р, аминазин расширяет сосуды и вызывает снижение АД (нежелательное действие), блокируя периферические α -адренорец.

Виды действия ЛС (3):

- * **Обратимое** – функции клеток и тканей восстанавливаются через определённое время.
- * **Необратимое** – восстановление функции и структуры клеток не происходит.

3.ВЛИЯНИЕ РАЗЛИЧНЫХ ФАКТОРОВ НА ФАРМАКОДИНАМИКУ И ФАРМАКОКИНЕТИКУ ЛВ

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

3.1. ДОЗЫ

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

Активность и эффективность ЛВ

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

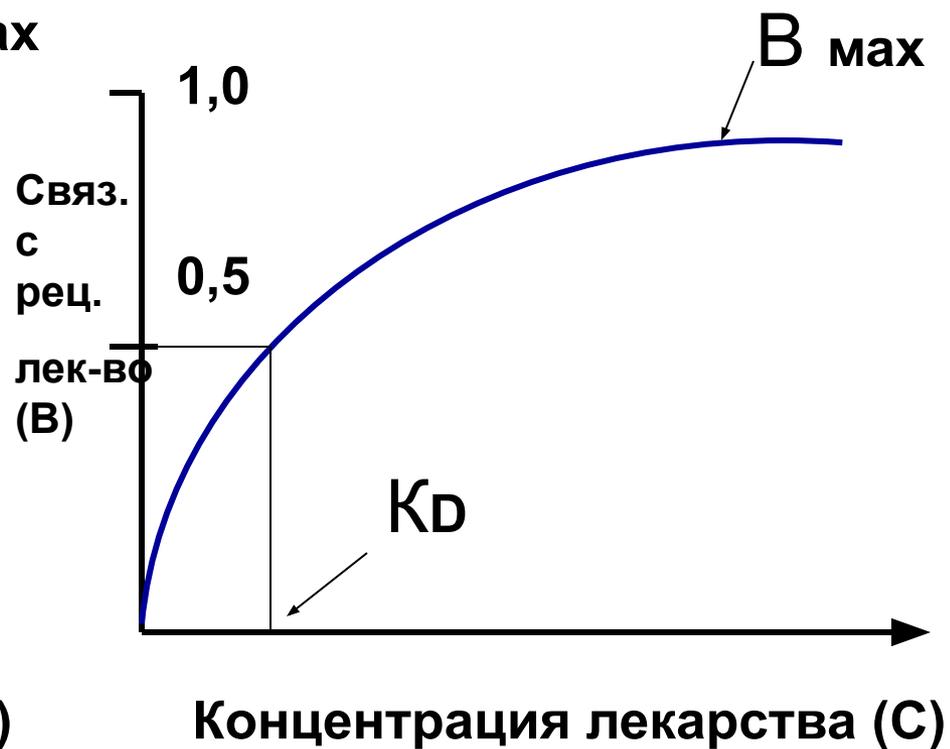
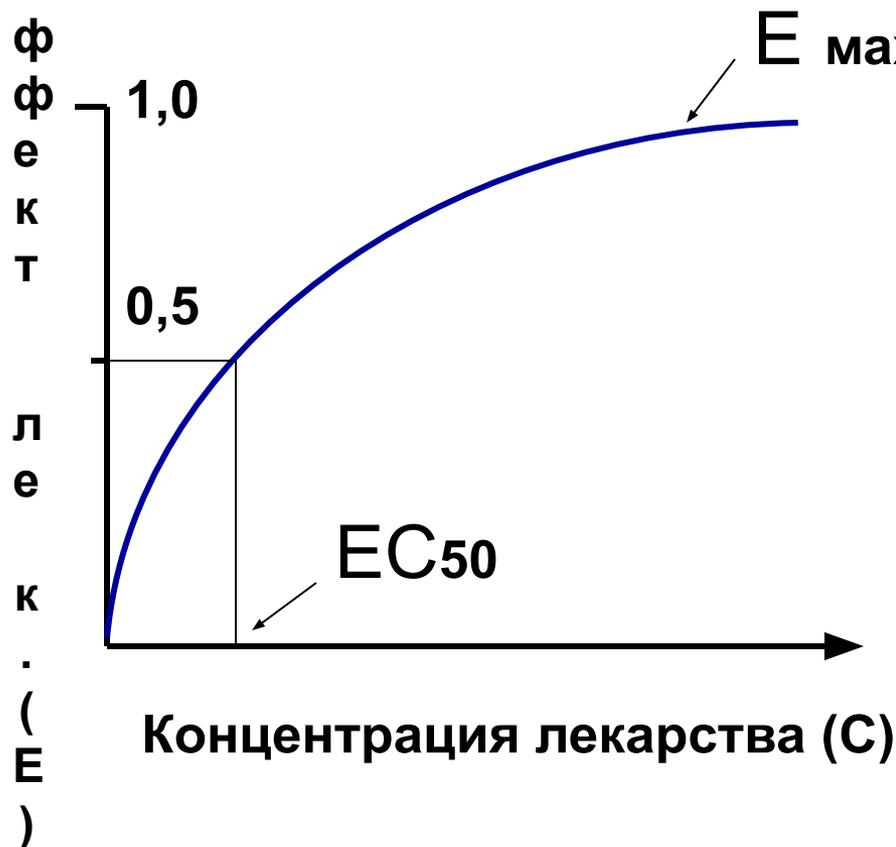
Эффективность - мера эффекта, т.е. величина отклика. Максимальная эффективность - максимальная величина реакции.

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

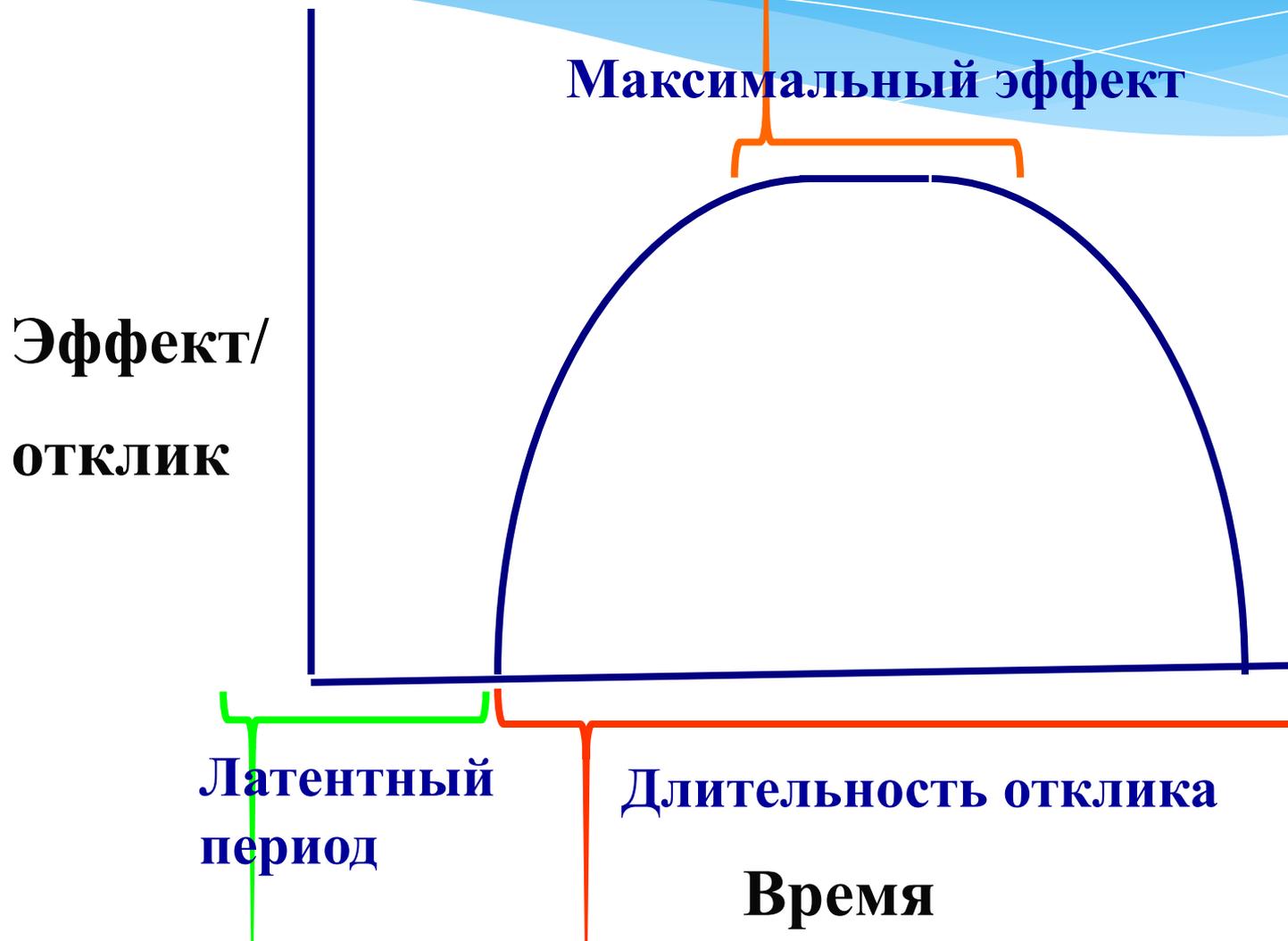
Активность и эффективность ЛС

По величине дозы, вызывающей определенный эффект, судят об **активности вещества**. Для этого на графике определяют дозу, которая вызывает 50%-й эффект и обозначают ее как **ЕД50**

Эффективность определяется величиной максимального эффекта, **Е_{max}**



Зависимость время - отклик



* Различают дозы:

* терапевтические,

* токсические

* летальные.

* терапевтические дозы:

* минимальные действующие,

* средние терапевтические,

* высшие терапевтические дозы.

* **широта терапевтического действия** - Диапазон доз от минимальной действующей до высшей терапевтической. Чем больше широта, тем безопаснее ЛС.

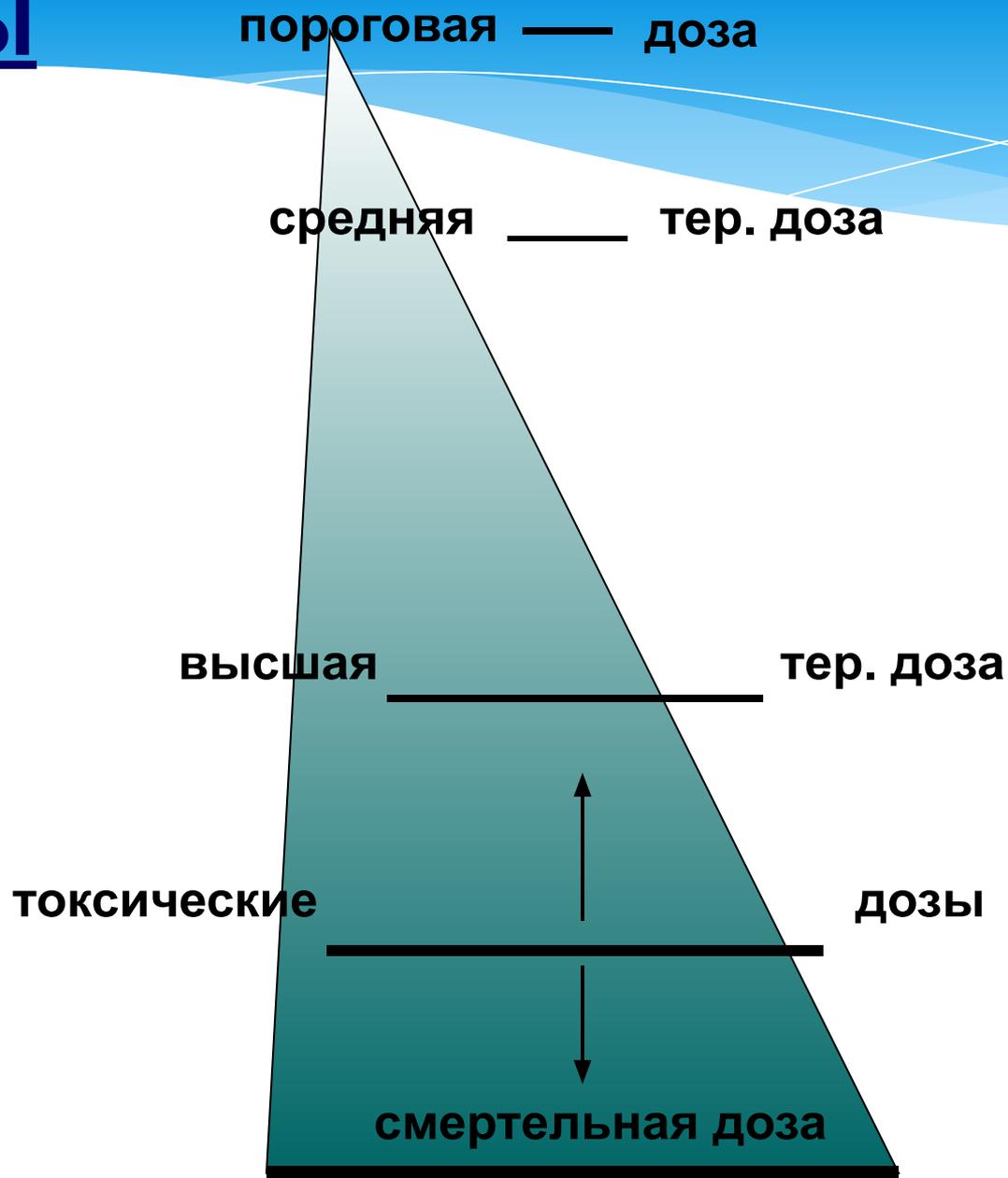
ОЦЕНКА БЕЗОПАСНОСТИ ЛЕКАРСТВЕННОГО СРЕДСТВА

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

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

- 2. Широта терапевтического окна** – разница между минимальной токсической и максимальной терапевтической дозами.
- 3. Количество нежелательных побочных эффектов.**

ДОЗЫ



3.2. Свойства организма

* Пол

- * Мужские половые гормоны стимулируют синтез микросомальных ферментов печени - элиминация ЛВ (ацетаминофен, верапамил, бензодиазепины, пропранолол) происходит быстрее у мужчин. Алкоголь ДГГ. ПЭ ПАС, морфин, барбитураты – у женщин.
- * Возраст – лицам старше 60 лет дозу снижать в 1,5-2 раза.
- * масса тела
- * Состояние организма (ХПН, воспаление, обезвоживание, беременность, СГ, АСК).
- * Генетические факторы.

3.3. РЕЖИМ НАЗНАЧЕНИЯ ЛС

- * **А. Повторное применение ЛС приводит к увеличению или уменьшению действия ЛС**
- * Кумуляция
- * Сенсibilизация
- * Привыкание
- * лекарственная зависимость
- *

Увеличение действия ЛС

КУМУЛЯЦИЯ

```
graph TD; A[КУМУЛЯЦИЯ] --> B[материальная]; A --> C[функциональная];
```

материальная

накопление лекарственного вещества в плазме и тканях
(Н-р, барбитураты, СГ)

функциональная

увеличение эффекта без повышения концентрации Л.В.
(алкогольный психоз, инг МАО)

Уменьшение действия ЛС

- * **Толерантность (привыкание)** – снижение эффективности ЛС при их повторном применении (барбитураты, нитраты, наркотики).
- **Тахифилаксия (феномен ускользания)** - при повторном введении некоторых ЛС отмечается быстрое ослабление фармакологического действия, иногда после первого применения ЛС. (к эфедрину)

Лекарственная зависимость

НЕПРЕОДОЛИМОЕ СТРЕМЛЕНИЕ К ПРИЁМУ ЛЕКАРСТВЕННОГО ВЕЩЕСТВА

ПСИХИЧЕСКАЯ

- * Психостимуляторы
- * Никотин

ФИЗИЧЕСКАЯ

- * Синдром абстиненции:
- * Опиоиды,
- * барбитураты,
- * бензодиазепины,
- * алкоголь

Сочетается с привыканием

Использование веществ с целью получения

одурманивающего действия называется токсикоманией.

Б. Взаимодействие лекарственных средств

фармакологическое взаимодействие

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

фармацевтическое взаимодействие (взаимодействие ЛС вне организма)

СИНЕРГИЗМ

- * **Суммация** – общий фармакологический эффект равен сумме эффектов двух компонентов
 $AB = A + B (1+1=2)$
- * **Потенцирование** - общий эффект двух препаратов превышает сумму их эффектов
 $AB > A + B (1+1=3)$
- * **Аддиция** – комбинация дает эффект меньше суммы эффектов каждого участника, но больше, чем эффект каждого в отдельности
 $(1+1= 1,75)$
- * **Сентицизация** – комбинация дает эффект больший, чем сумма, причем эффект одного из них равен 0
 $(1+0 > 1)$

АНТАГОНИЗМ

- * **Прямой – ЛВ** оказывают противоположное (разнонаправленное) действие на одни и те же функциональные элементы.
- * **Конкурентный** - между ЛС происходит борьба за связь с рецептором (морфин – налоксон, антиметаболиты: СА-ПАБК, метотрексат)
- * **Косвенный** - ЛВ оказывают противоположное влияние на работу какого-либо органа по разным механизмам (ацеклидин – папаверин)
- * **Физический**
- * **Химический** (антидоты: Na тиосульфат, унитиол, протамин-сульфат))

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

а) Фармакокинетический вид взаимодействия

- * проявляется на этапах всасывания, распределения, метаболизма и выведения лекарственных веществ.

- * 1. Взаимодействие ЛВ при всасывании из ЖКТ:
 - * • **Изменение pH** среды - антациды замедляют всасывание слабокислых соед (дигоксина, барбитуратов, ранитидина).
 - * • Образование **трудновсасывающихся комплексов** (уголь акт-й, колестирамин, ионы Ca^{2+} , Mg^{2+} , Al^{3+})
 - * • **Изменение перистальтики ЖКТ**: Стимуляция под влиянием ХМ, АХЭ, слабительных снижают всасывание дигоксина, кортикостероидов. Блокатор М-ХР атропин замедляет опорожнение и усиливает всасывание дигоксина.

Фармакокинетический вид взаимодействия (2)

2. Взаимодействие ЛВ на этапе связывания с белками плазмы крови (аспирин вытесняет толбутамид).

* 3. Взаимодействие в процессе метаболизма

* **Индукуют активность микрос. ферментов печени: фенобарбитал, рифампицин, фенитоин.** - повышается метаболизм дигоксина, доксициклина, хинидина.

* **Ингибируют активность ферментов печени хлорамфеникол, бутадиион, циметидин.** - Снижается метаболизм: фенитоина, толбутамида, теофиллина, кофеина.

* 4. Взаимодействие ЛВ в процессе выведения из организма

* в кислой среде мочи увеличивается выведение слабощелочных веществ (кофеина, морфина, эритромицина). При щелочной реакции мочи ускоряется выведение слабых кислот (барбитуратов, бутадииона, тетрациклина, сульфаниламидов)

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

5. ПОБОЧНОЕ И ТОКСИЧЕСКОЕ ДЕЙСТВИЕ ЛВ

Побочное действие (заполняется «Карта-извещений регистрации побочных реакций»)

Токсическое действие лекарственных веществ развивается при их чрезмерном введении в организм и проявляется в остром или хроническом отравлении.

Эмбриотоксическое действие – проявляется у эмбриона (до 12 недель беременности). Гормоны, антиметаболиты.

Тератогенное действие приводит к нарушению процессов эмбриогенеза и возникновению аномалий развития в первые 3 месяца беременности (4-8 нед.) «Талидомидная катастрофа», алкоголь, метотрексат, контрацептивы)

Фетотоксическое действие проявляется у плода (после 12 недель беременности). Антикоагулянты, алкоголь, курение, транквилизаторы.

Мутагенное действие – это изменение в генах, вызываемое лекарственным веществом.

Канцерогенное действие – способность лекарственного вещества вызывать развитие рака.