

Фармакодинамика

Плотников Евгений Владимирович, к.х.н.,

Доцент, Инженерная школа химических и био-медицинских технологий ТПУ

Определение

- **Фармакодина́мика** — (от греческого «pharmakon» — лекарство, «dynamikos» — сильный), раздел фармакологии, изучающий биохимические эффекты и физиологические действия лекарств на тело человека, на микроорганизмы или паразитов, находящихся внутри тела человека или снаружи, а также изучает механизмы действия лекарств, связь между концентрацией лекарственных веществ и достигнутым ими действием.

Фармакодинамика — это наука о действии лекарства на тело человека, тогда как фармакокинетика — это наука о действии тела на лекарство!!!

Биологическая мишень.

Рецептор

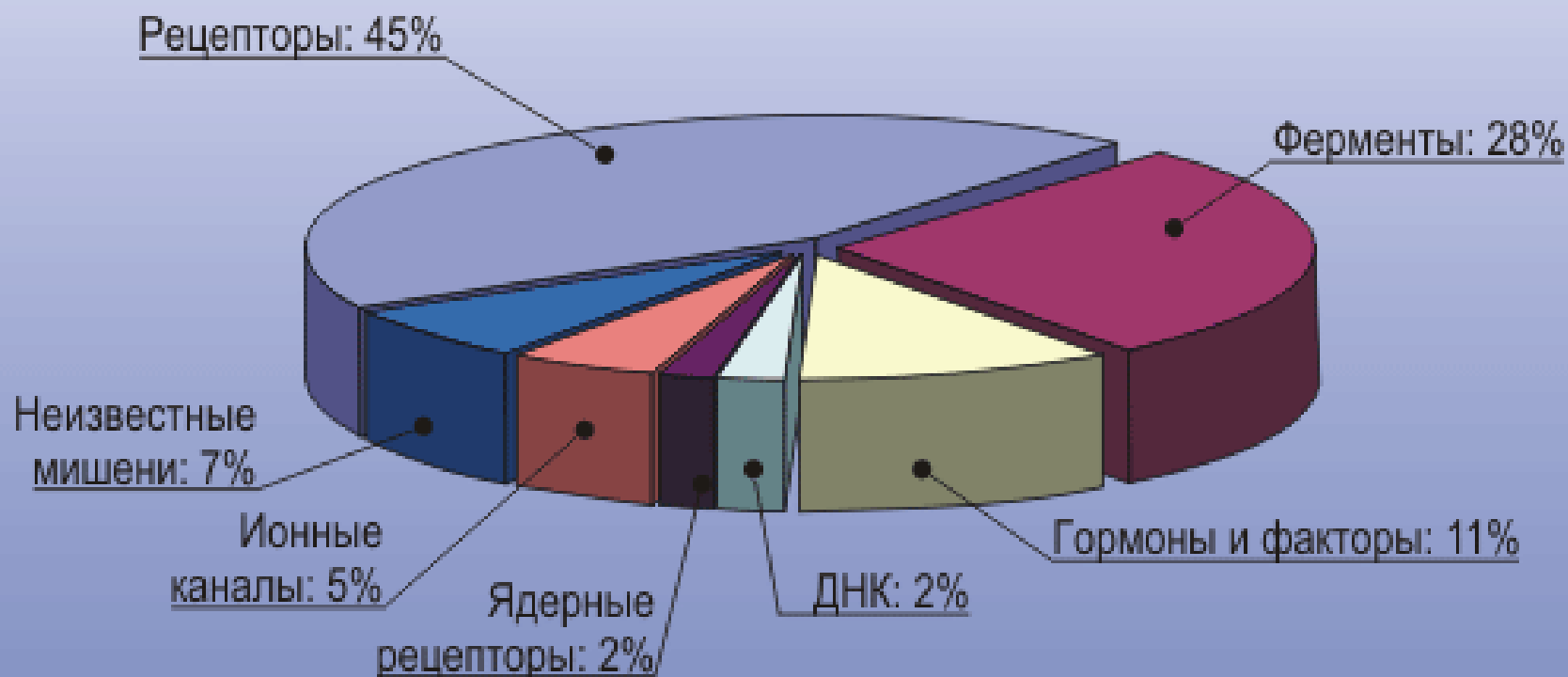


- ▶ Биологическая Мишень - биологическая субстанция, клетка, ткань действие на которую вызывает биологический эффект.
- ▶ В качестве БМ часто выступает - *Рецептор - это небольшой химически определенный участок клетки, в норме участвующий метаболизме клетки и способный, кроме того, связывать лекарственные вещества.*
- ▶ Рецепторы это материальные субстраты чувствительности и реактивности клеток.
- ▶ *Понятие «волшебной пули» (П. Эрлих). Препарат, который при введении в организм больного сам найдет и убьет возбудителя болезни, не нанося ущерба пациенту.*

Механизмы действия БАС на организм

1. Рецепторное (действие на специфические рецепторы).
2. Нерецепторное
 - ▶ *Влияние на активность ферментов.*
 - ▶ *Физико-химическое действие на мембраны клеток.*
 - ▶ *Взаимодействие с метаболитами или другими ЛС (Антиметаболиты).*
 - ▶ *Изменение осмотического давления и pH*

Биохимическая классификация мишеней, используемых в современной фармацевтической промышленности (всего: 483)



По данным *L. S. Goodman et al., Eds., Goodman and Gilman's The Pharmacological Basis of Therapeutics (McGraw-Hill, New York, ed. 9, 1996).*

Циторецепторы

- ▶ Циторецепторы (cytos —клетка, recipere — получать) это генетически детерминированные мобильные, главным образом белковые, структуры, функции которых заключаются в «узнавании» химического сигнала и последующей его трансформации в адекватный ответ клетки. Это химические «уши» клетки.

Циторецепторы созданы природой для эндогенных лигандов — гормонов, факторов роста, нейромедиаторов. Они имеют структуру липопротеинов, гликопротеинов, металлопротеинов, нуклеопротеинов.

Реакция рецепторов на ксенобиотики обусловлена низкой специфичностью взаимодействия. Для воздействия на рецептор, ксенобиотики должны обладать такой же, как и биологически активные вещества организма, стереохимической композицией.

Рецептор включает в себя:

- ▶ *домен для связывания лигандов*
- ▶ *домен для передачи сигнала (трансдуктор)*
- ▶ *эффекторный домен (запуск изменений в клетке, активация вторичных мессенджеров)*

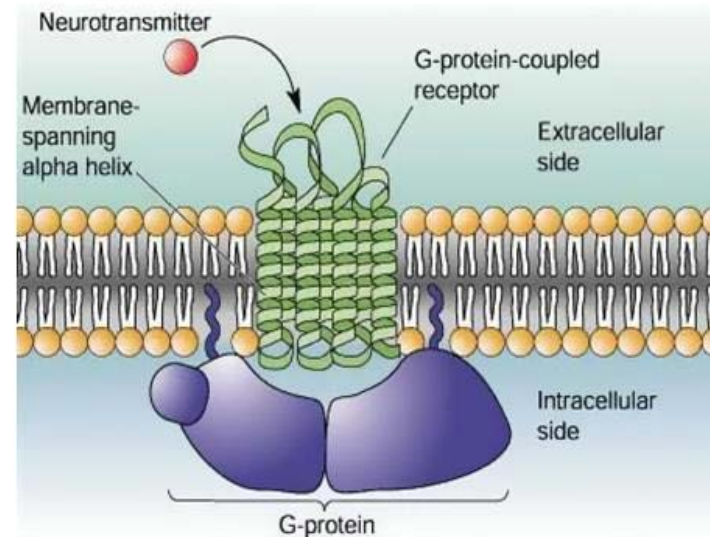
Виды циторецепторов

- ▶ Рецепторы, непосредственно сопряженные с ферментами (**рецепторы инсулина**)
- ▶ Рецепторы, непосредственно сопряженные с ионными каналами (**холинорецепторы**)
- ▶ Рецепторы, взаимодействующие с системой гуанилатсвязывающих белков (G-белки-мессенджеры (*G-protein-coupled receptors, GPCRs*) (**адренорецепторы, рецепторы нейромедиаторов**)
- ▶ Рецепторы, регулирующие транскрипцию ДНК (**рецепторы стероидных гормонов**)

Механизм взаимодействия

- ▶ Лекарственные средства устанавливают с циторецепторами непрочные физико-химические связи— вандерваальсовы, ионные, водородные, дипольные по принципу комплементарности (активные группы лекарств взаимодействуют с соответствующими группами активного центра циторецепторов).
- ▶ Необратимые ковалентные связи с циторецепторами образуют немногие вещества — необратимые ингибиторы холинэстеразы, тяжелые металлы, цитостатики. Все они высокотоксичны.
- ▶ <https://youtu.be/3tGZGUky0kw>

Мембрана, рецептор



Аффинитет

По отношению к циторецепторам лекарственные средства обладают аффинитетом (лат. *affinis* — родственный) и внутренней активностью.

Аффинитет (сродство к рецептору) рассматривают как способность образовывать комплекс с циторецепторами. Внутренняя активность направлена на создание их активной стереоконформации, приводящей к появлению клеточного ответа.

В зависимости от выраженности аффинитета и наличия внутренней активности БАС разделяют на 2 группы: агонисты и антагонисты.

Различают смешанный вариант:

Агонисты-антагонисты возбуждают одни циторецепторы и блокируют другие.

На мембране одной и той же клетки может присутствовать более 10 типов циторецепторов с различным функциональным значением, поэтому клеточный ответ на возбуждение циторецепторов является суммой вызываемых ими независимых реакций.

Аффинитет

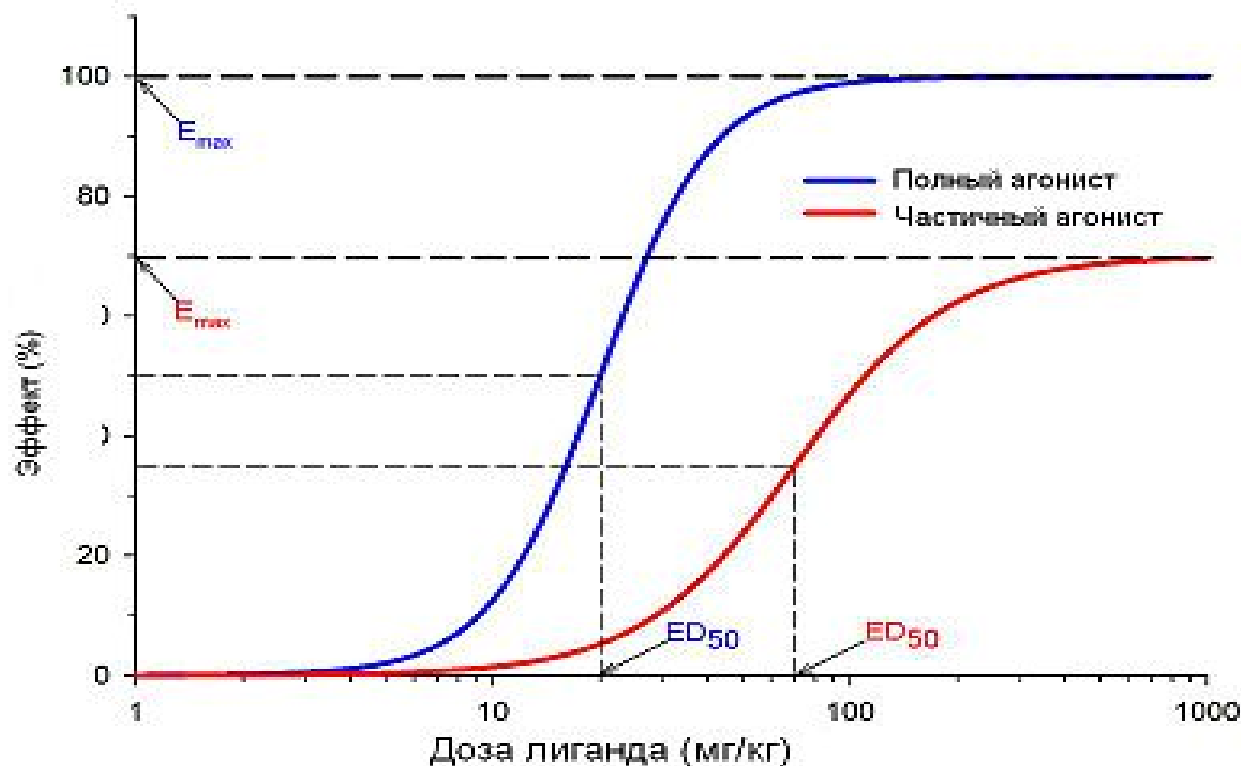
В зависимости от выраженности аффинитета и наличия внутренней активности БАС разделяют на 2 группы:

1. **агонисты** (греч. *agon* — борьба), или миметики (греч. *mimēomai* — подражать) — вещества с умеренным аффинитетом и высокой внутренней активностью.
 - ▶ *полные агонисты* вызывают максимально возможный клеточный ответ
 - ▶ *частичные (парциальные) агонисты* — менее значительную клеточную реакцию;
2. **антагонисты** (греч. *antagonisma* — соперничество, *anti* — против, *agon* — борьба) или блокаторы — вещества с высоким аффинитетом, но лишённые внутренней активности.
 - ▶ *Конкурентные* - обратимо взаимодействуют с рецептором.
 - ▶ *Необратимые антагонисты* - химически необратимо связываются с рецептором.

Зависимость доза-эффект

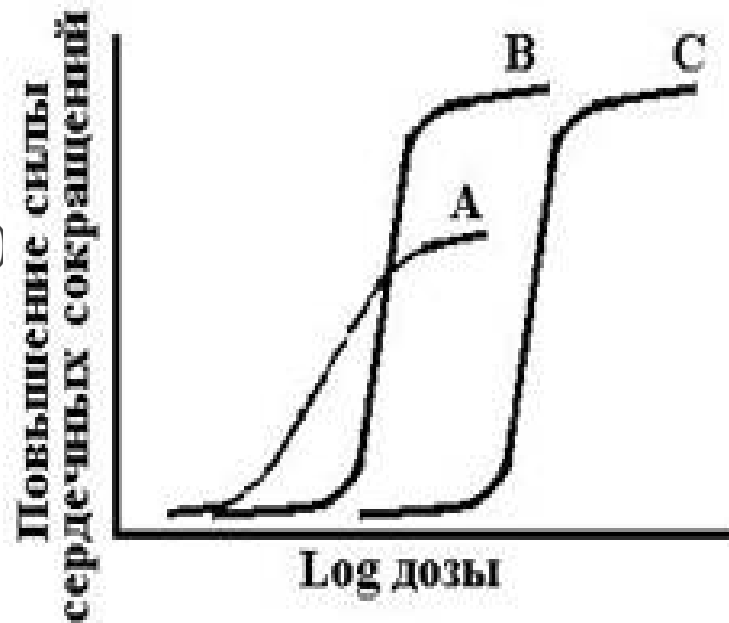
Зависимость «доза-эффект» является базовой закономерностью в фармакодинамике. Она выражается в виде графика, где на оси абсцисс которой откладывается доза (или десятичный логарифм), на оси ординат – величина наблюдаемого эффекта (клеточный ответ, реакция органа).

Обычно формируется монофазная зависимость доза-эффект для которой характерно нарастание (или угнетение) клеточного ответа с повышением дозы до тех пор пока не достигнет своего максимума (или минимума).



Показатели воздействия на рецепторы

- ▶ **Активность** (сила лекарства) – параметр, который показывает какая доза (концентрация) лекарства способна вызвать развитие стандартного эффекта, равного 50% от максимально возможного для этого лекарства. Т.е. активность лекарства численно характеризуется величиной EC_{50} или ED_{50} . Чем выше активность лекарства, тем меньшая его доза требуется для воспроизведения терапевтического эффекта.
- ▶ **Эффективность** – это способность лекарства оказывать максимально возможное для него действие. Т.е. фактически это максимальная величина эффекта, которую можно достигнуть при введении данного лекарства. Эффективность численно характеризуется величиной E_{max} . Чем выше E_{max} , тем выше эффективность лекарства.



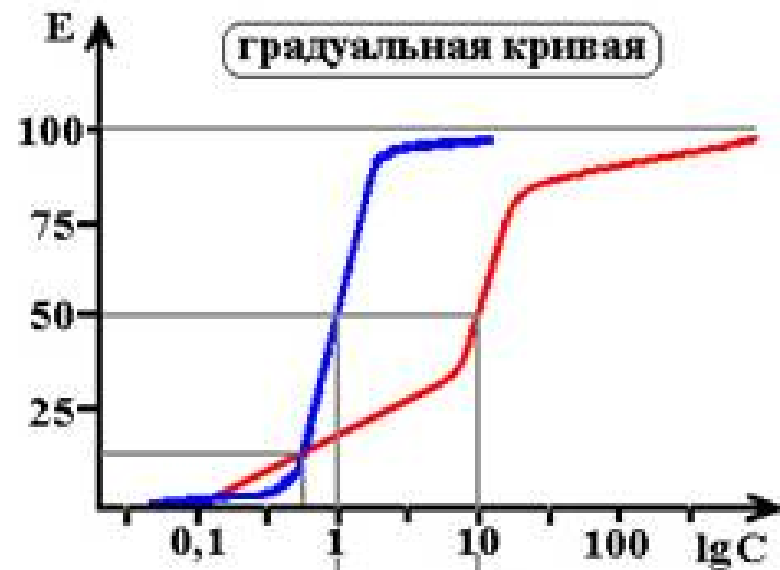
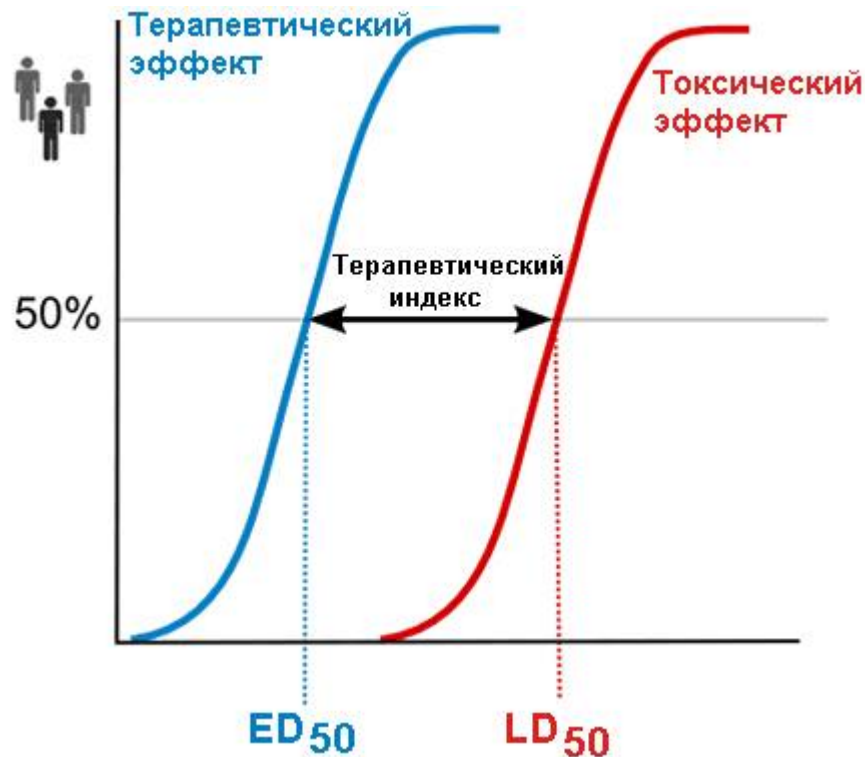
Сравнительная характеристика кардиотонических средств.
 $EC_{50} A < EC_{50} B < EC_{50} C$ – средство А самое сильное, но $E_{max} A < E_{max} B = E_{max} C$ – средства В и С самые эффективные.

Терапевтический индекс и широта действия.

Основными критериями безопасности являются:

- ▶ Терапевтический индекс – это соотношение между токсической и эффективной дозами лекарства, которые вызывают появление полумаксимального эффекта. $ТИ = TD_{50} / ED_{50}$. Чем больше величина терапевтического индекса, тем более безопасным является лекарство.
- ▶ Терапевтическая широта (терапевтическое окно) – это диапазон доз между минимальной терапевтической и максимальной терапевтической (минимальной токсической) дозами лекарства ($ТШ = TD_{10} / ED_{10}$). Терапевтическая широта более корректный показатель безопасности лекарства, поскольку он позволяет учитывать степень нарастания нежелательных эффектов на кривой «доза-эффект».

Терапевтический индекс и широта действия.



Терапевтический эффект лекарства (синяя линия) проявляется с высокой скоростью и $ED_{50}=1$, токсические эффекты нарастают медленно (красная линия), при этом $TD_{50}=10$. Несмотря на то, что $ТИ=10/1=10$, терапевтическая широта равна единице, т.к. минимальная токсическая доза совпадает с терапевтической.

Основные эффекты БАС

Отмечают 5 главных эффектов, оказываемых БАС:

- ▶ подавляющее (Успокоение, Угнетение)
- ▶ стимулирующее (Возбуждение, Тонизирование)
- ▶ разрушающее клетки (цитотоксическое),
- ▶ раздражающее,
- ▶ замещающее недостающие вещества.



Рецепторы - Чувствительные нервные образования

Рецепторы - чувствительные нервные образования анализаторов, воспринимающие и преобразующие раздражения. С помощью рецепторов организм получает необходимую для его жизнедеятельности информацию о разнообразных изменениях во внешней и внутренней среде.

Не путать с циторекцепторами!!! Есть ряд БАС действующих и изменяющих функционирование нервных рецепторов и синапсов.

Виды рецепторов:

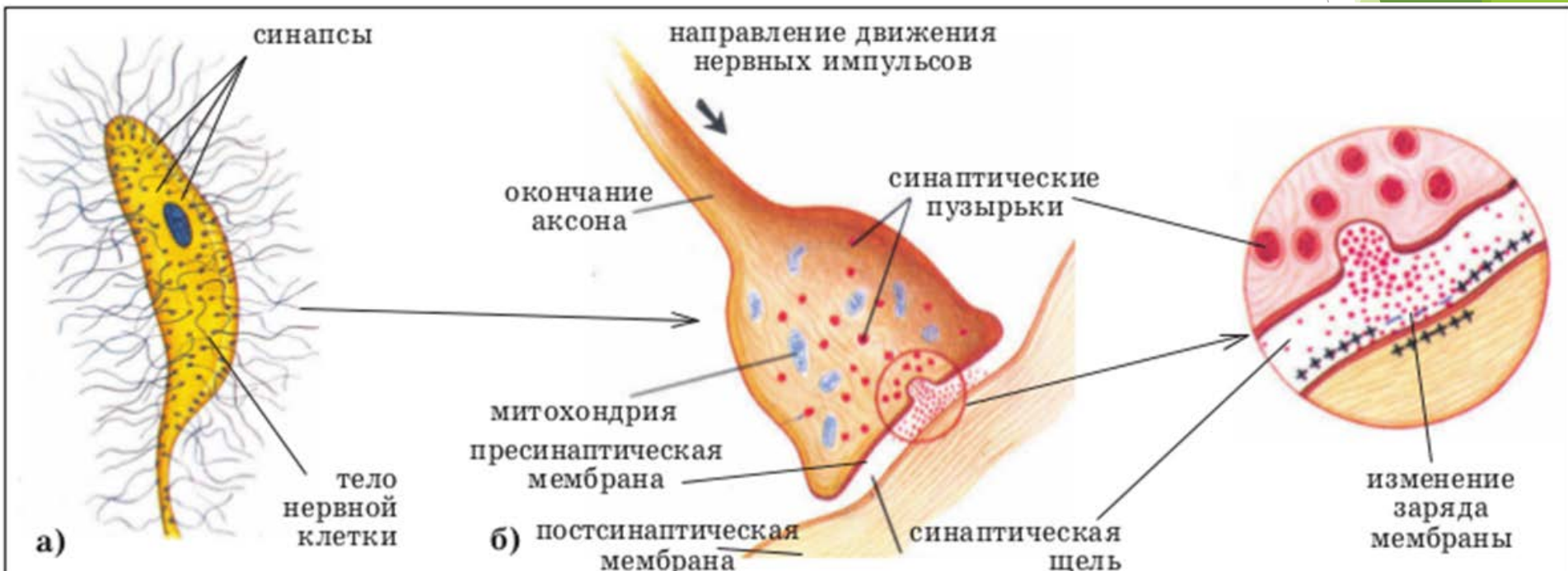
- ▶ Экстероцепторы воспринимают раздражение внешней среды. К ним относятся воспринимающие клетки сетчатки глаза, уха, рецептор кожи, органов обоняния, вкуса.
- ▶ Интероцепторы расположены в тканях различных внутренних органов и воспринимают изменения внутренней среды организма и состояния внутренних органов; принимают участие во всех рефlekсах, регулирующих деятельность этих органов, а также в реакциях, направленных на поддержание гомеостаза.
- ▶ Проприоцепторы находятся в скелетных мышцах, суставах и сухожилиях и играют важную роль в регуляции мышечного тонуса и координации движений.

По характеру воспринимающих раздражений рецепторы делят на хемо-, механо-, осмо-, термо-, фоно- и фоторецепторы. Рецепторы каждой группы избирательно высокочувствительны только к строго определённым раздражениям: механорецепторы - к изменению давления и растяжения (например, барорецепторы матки), хеморецепторы — к изменению химического состава окружающей их среды, фонорецепторы - к звуковым, а фоторецепторы - к световым раздражениям.

Синапсы

Синапс (synopsis; греч. — «соприкосновение», «соединение») — функциональный (химический) контакт двух нервных клеток или нервной клетки и клетки исполнительного органа. Медиатор (лат. mediator — посредник) — молекула, освобождаемая из нейрона или нейроглии, которая избирательно влияет на электрохимический статус соседних клеток.

Состоит из: пресинаптической мембраны, синаптической щели, постсинаптической мембраны.



Синапсы

По механизму передачи нервного импульса

- ▶ химический — это место близкого прилегания двух нервных клеток, для передачи нервного импульса через которое клетка-источник выпускает в межклеточное пространство особое вещество, нейромедиатор, присутствие которого в синаптической щели возбуждает или затормаживает клетку-приёмник.
- ▶ электрический (эфапс) — место более близкого прилегания пары клеток, где их мембраны соединяются с помощью особых белковых образований — коннексонов (каждый коннексон состоит из шести белковых субъединиц). Расстояние между мембранами клетки в электрическом синапсе — 3,5 нм (обычное межклеточное — 20 нм). Так как сопротивление внеклеточной жидкости мало (в данном случае), импульсы через синапс проходят не задерживаясь. Электрические синапсы обычно бывают возбуждающими.

По нейромедиатору

- ▶ аминергические, содержащие биогенные амины (например, серотонин, дофамин);
 - ▶ в том числе адренергические, содержащие адреналин или норадреналин;
- ▶ холинергические, содержащие ацетилхолин;
- ▶ пуринергические, содержащие пурины;
- ▶ пептидергические, содержащие пептиды.

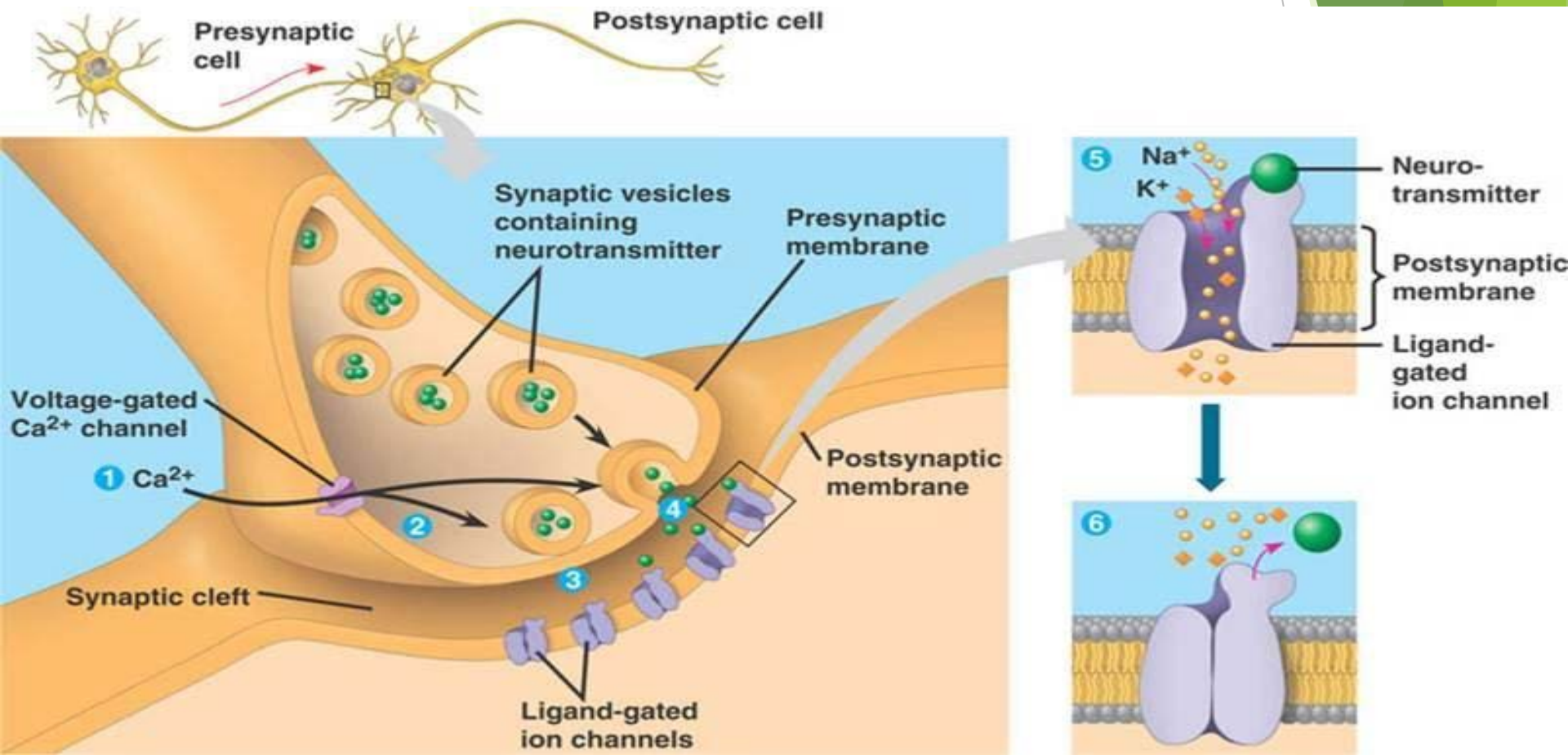
Строение синапса

Потенциал действия

<https://www.youtube.com/watch?v=u5-6pQVd7kg>

Синапс

<https://www.youtube.com/watch?v=xMCQPHb3iSw>



Работа синапса

Работа синапса начинается с потенциала действия пресинаптической мембраны.

Положительный заряд на внутренней поверхности пресинаптической мембраны вызывает слипание с ней отрицательно заряженных синаптических пузырьков. Входящие в аксоплазму ионы кальция катализируют взаимодействие белков пресинаптической мембраны с белками синаптических пузырьков. В пресинаптической мембране открывается канал (синаптопор) для экзоцитоза (выброса) квантов медиатора в синаптическую щель (опустошается 300 — 2000 синаптических пузырьков).

Освобождение основного медиатора ЦНС ацетилхолина тормозит самый сильный яд микробного происхождения — Ботулинический токсин, продуцируемый анаэробной бактерией Clostridium botulinum.

Циторецепторы медиаторов прямо регулируют проницаемость ионных каналов или изменяют активность мембраносвязанных ферментов — аденилатциклазы и фосфолипазы. Ферменты катализируют синтез вторичных мессенджеров — цАМФ, инозитолтрифосфата и диацилглицерола.

Пресинаптические циторецепторы путем активации или блокады кальциевых каналов влияют на выделение медиаторов. После взаимодействия с рецепторами медиаторы исчезают из синаптической щели в результате различных процессов. Основное значение имеют:

- ▶ *нейрональный захват* — активный транспорт через пресинаптическую мембрану в синаптические пузырьки для участия в повторной передаче импульсов (норадреналин, дофамин, серотонин, ГАМК, глицин, глутаминовая кислота);
- ▶ *экстранейрональный захват* — депонирование в исполнительных органах;
- ▶ *ферментативное расщепление* (ацетилхолин, медиаторы-пептиды).

Мозг и создание компьютерных моделей ЦНС.

- ▶ В настоящее время создан коннектом нематоды *Caenorhabditis elegans* (302 нейрона).
- ▶ Здоровый человеческий мозг содержит около 100 млрд нервных клеток. От каждой нервной клетки могут отходить десятки тысяч синапсов.
- ▶ Каждый синапс содержит около 1000 молекулярных «переключателей», рецепторов - аналоговых транзисторов. То есть отдельный синапс можно сравнить с микропроцессором.

Примерная «математика» мозга:

- ▶ $1,25 \cdot 10^{14}$ синапсов в мозге
- ▶ $1,25 \cdot 10^{17}$ молекулярных переключателей в мозге
- ▶ в микропроцессорах с 2010 года начали делать $1 \cdot 10^9$ транзисторов
- ▶ предположим, что в мире $1 \cdot 10^9$ компьютеров
- ▶ получается, что во всех компьютерах на Земле $1 \cdot 10^{17}$ транзисторов
- ▶ Получается, что один человеческий мозг по сложности примерно равен всей мировой ИТ-инфраструктуре.

Основные нейромедиаторы

Возбуждающие нейромедиаторы

- ▶ Норадреналин
- ▶ Адреналин
- ▶ Гистамин
- ▶ Глутамат, аспартат
- ▶ Ацетилхолин

Тормозящие нейромедиаторы

- ▶ ГАМК
- ▶ Дофамин
- ▶ Серотонин
- ▶ Ацетилхолин
- ▶ Глицин

Практически все эти соединения синтезированы, имеют аналоги и используются в качестве лекарств.

Виды действия БАС на организм

Местное и резорбтивное действие

- ▶ Местное действие — эффекты лекарственных средств на месте применения (аналгезия под влиянием местных анестетиков).
- ▶ Резорбтивное действие (лат. *resorbeo* — поглощаю) — эффекты лекарственных средств после всасывания в кровь и проникновения через гистогематические барьеры (анальгезия при применении наркозных средств, наркотических и ненаркотических анальгетиков).

Прямое и косвенное действие

- ▶ Прямое (первичное) действие — изменение функции -результат действия ЛС на клетки этих органов (сердечные гликозиды усиливают сердечные сокращения).
- ▶ Косвенное (вторичное) действие — изменение функций органов и клеток в результате действия на другие органы и клетки, функционально связанные с первыми (сердечные гликозиды оказывают мочегонное влияние, так как усиливают сердечные сокращения →улучшают кровоток в почках).

Обратимое и необратимое действие

- ▶ Обратимое действие обусловлено установлением непрочных физико-химических связей с циторецепторами, характерно для большинства лекарственных средств.
- ▶ Необратимое действие возникает в результате образования ковалентных связей с циторецепторами, характерно для немногих лекарственных средств, как правило, обладающих высокой токсичностью и применяемых местно.

Основное и побочное

- ▶ Основное – желаемое действие (то для чего препарат создавался).
- ▶ Побочное – нежелательное действие или эффект.

Виды побочного действия БАС на организм

Виды побочного действия

- ▶ *Токсическое действие* – нарушение в работе органов и систем.
- ▶ *Аллергическое действие* – это способность ЛС вызывать к ним же повышенную чувствительность за счет активации реакции антиген-антитело.
- ▶ *Тератогенное действие* (tetas – урод) – это нежелательное действие ЛС на плод, которое приводит к рождению ребенка с аномалиями или уродствами.
- ▶ *Эмбриотоксическое действие* – это токсическое действие ЛС на плод до 12 недель беременности.
- ▶ *Фетотоксическое действие* – это токсическое действие на плод после 12 недель беременности.
- ▶ *Мутагенное действие* – способность ЛС нарушать генетический аппарат зародышевых клеток, изменяя генотип потомства.
- ▶ *Канцерогенное действие* – способность веществ вызывать образование злокачественных опухолей.

Частота и причины побочного действия

- ▶ Ок. 2% обращений к врачу из-за побочных действий ЛС
- ▶ Ок. 3% неотложных госпитализаций
- ▶ Ок. 0,2% летальных случаев в условиях стационара



Классификация побочных реакций лекарственных средств (по M.D. Rawlings, J.M. Thomson, 1991)

- ▶ Тип А (зависит от дозы)

Обусловлены фармакологическими свойствами и токсичностью самого лекарственного средства или его метаболитов, прогнозируемы на основании знаний фармакологических свойств; невысокая летальность. Доля реакций этого типа составляет около 75%.

- ▶ Тип В (не зависит от дозы)

побочные реакции иммуноаллергического генеза (крапивница, анафилактический шок).

- ▶ Тип С (эффекты при длительном применении).

Синдром отмены, кумуляция и т.д.

- ▶ Тип D (отстроченные эффекты).

Включают канцерогенные, мутагенные, тератогенные эффекты, дефекты репродуктивной системы и другие, которые могут возникать через месяцы или годы после лечения.

Эффекты длительного и повторного применения

- ▶ **Кумуляция** (лат. **cumulatio** — увеличение, скопление) — накопление в организме молекул лекарственных средств (материальная кумуляция) или их эффектов (функциональная кумуляция).
- ▶ **Привыкание (толерантность)** — ослабление эффектов при повторном приеме лекарственных средств. Для возобновления терапевтического действия необходимо повышение дозы.
- ▶ **Сенсибилизация** проявляется аллергическими реакциями на лекарственные средства.
- ▶ **Пристрастие**- непреодолимое стремление к повторному употреблению психоактивных средств с наркотическим действием для достижения эйфории, либо уменьшения психического и/или физического дискомфорта, возникающего вследствие лишения наркотиков.
- ▶ **Синдром отмены** -недостаточность функций органов и клеток после прекращения приема лекарственных средств, подавляющих данные функции.

Кумуляция

- ▶ Материальная кумуляция - Накопление биологически активного вещества в организме, при повторном введении когда поступление превышает элиминацию.
- ▶ Функциональная кумуляция – накопление эффектов действия вещества, а не его концентрации.

Пример:

при действии фосгена (БОВ, COCl_2) накапливаются разрушенные клеточные элементы легких.

при действии на организм этилового спирта при частом его употреблении, происходит накопление повреждений в тканях центральной нервной системы, печени, половых желез и других органов (хотя сам спирт выводится).

Кумуляция имеет как положительное, так и отрицательное значение. Положительное значение связано с пролонгированием действия лекарственных средств, возможностью их редкого приема. Отрицательное значение обусловлено опасностью интоксикации в результате суммирования дозы.

Механизмы толерантности (привыкания) и резистентности к действию БАС

- ▶ Десенситизация (снижение чувствительности) циторецепторов
- ▶ *Снижение количества циторецепторов (даунрегуляция)*
- ▶ *Уменьшение выделения нейромедиаторов (истощение или отрицательная обратная связь)*
- ▶ *Включение компенсаторных механизмов регуляции*

Тахифилаксия (греч. tachys — быстрый, phylaxis — бдительность, охрана) представляет собой - быстрое, в течение нескольких часов, привыкание (толерантности) к лекарственным средствам. Она чаще всего обусловлена истощением ресурсов медиатора в синаптических окончаниях.

Адреномиметик непрямого действия - эфедрин вытесняет норадреналин из гранул в адренергических синапсах и тормозит его нейрональный захват. Это сопровождается опустошением гранул и ослаблением гипертензивного влияния.

Привыкание может возникать не одновременно к разным эффектам лекарственных средств. При длительном приеме фенobarбитала наступает привыкание к снотворному действию при сохранении противосудорожного влияния.

Причины сенсibilизации.

Аллергия

Сенсibilизация (от лат. sensibilis — чувствительность) — состояние повышенной чувствительности организма к аллергену.

Стадии развития аллергии:

I — «иммуногенная» (или сенсibilизации) характеризуется образованием специфических антител или сенсibilизированных (активированных) лимфоцитов к определенному веществу.

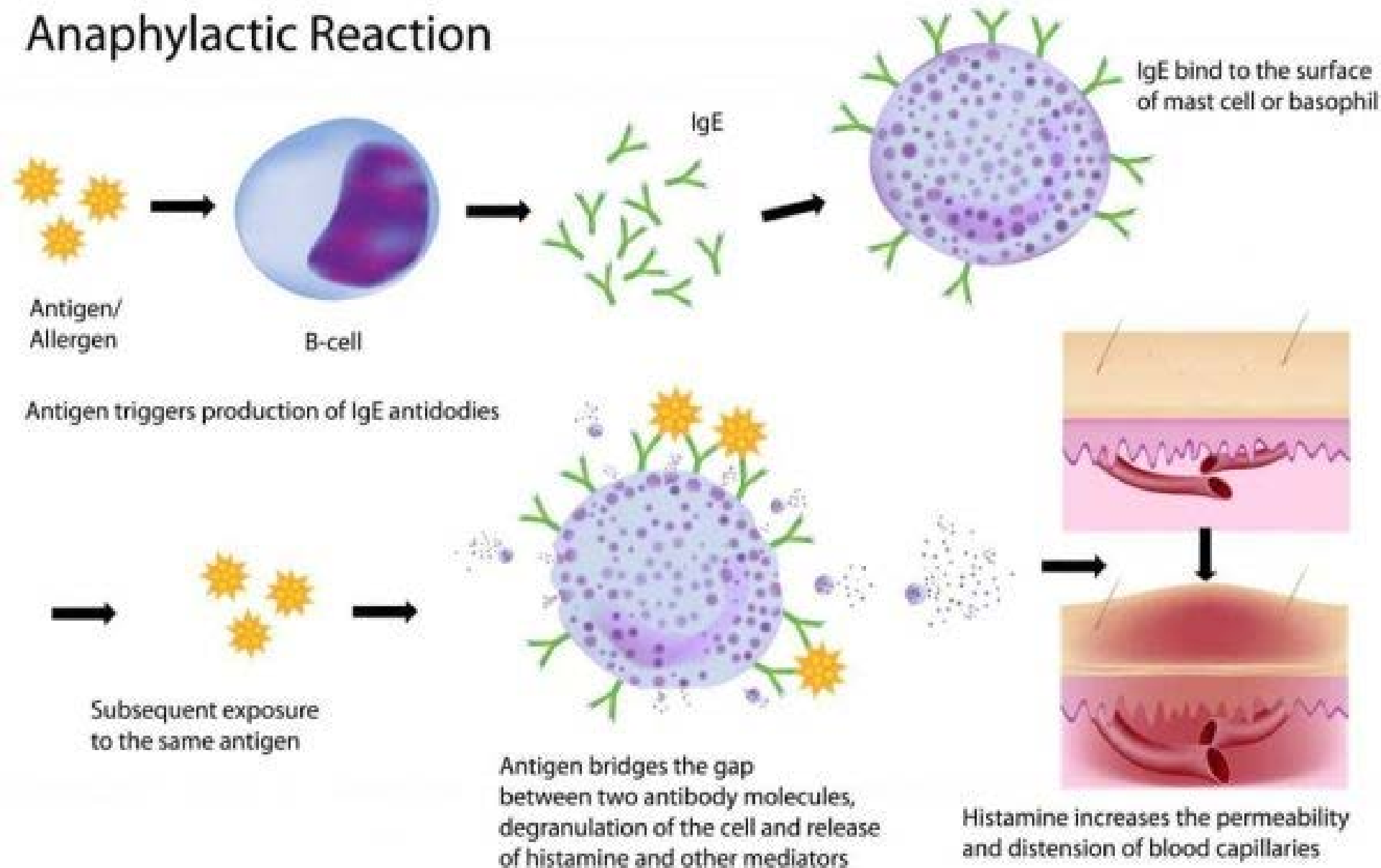
II — «патохимическая» (Образование комплекса аллерген — антитело в сенсibilизированном организме вызывает ряд изменений: активацию клеточных и сывороточных ферментов, освобождение клетками крови и тканей гистамина, гепарина, простагландинов и других медиаторов аллергии).

III — «патofизиологическая» (проявление аллергической реакции, ее клиническая манифестация).

<https://www.youtube.com/watch?v=Al4jeA1WPYM>

https://www.youtube.com/watch?v=THcSozZH_X4

Anaphylactic Reaction



Аллергия

Крайний случай аллергии – **анафилактический шок** – острое нарушение функций организма, возникающий вследствие повторного попадания в него аллергена.

Симптомы анафилактического шока возникают через 3-15 минут после контакта организма с аллергеном, но иногда клиническая картина развивается спустя несколько часов после контакта с аллергеном.

Проявления: страх, появление слабости, головокружения, головной боли, зуда, гиперемии кожи, крапивницы, отеки различной локализации, в том числе и в области гортани (Квинке), затруднением глотания, м.б. отек легких, падение давления, потеря сознания и т.п.

Причины летального исхода при анафилактическом шоке:

1. Острая сердечная и дыхательная недостаточность
2. Острая почечная недостаточность
3. Отек головного мозга
4. Кровоизлияние в головной мозг, надпочечники.

Требуется немедленно прекратить поступление препарата и остановить его распространение! Вызвать скорую помощь.

Пристрастие и зависимость

Пристрастие характеризуется непреодолимым стремлением к повторному употреблению психоактивных средств с наркотическим действием для достижения эйфории (греч. eu — хорошо, rho — переношу), либо уменьшения психического и/или физического дискомфорта, возникающего вследствие лишения наркотиков.

- ▶ Психическая зависимость – нарушение психо-эмоционального состояния после прекращения употребления препарата.
- ▶ Физическая зависимость – помимо изменений психо-эмоциональной сферы предполагает развитие нарушений функций органов и систем (синдром абстиненции). Часто сочетается с толерантностью!

Примеры:

- ▶ *Психическую зависимость вызывают кокаин, каннабиоиды (продукты конопли — марихуана, гашиш),*
- ▶ *Физическую и психическую - этанол, наркотические анальгетики.*

В патогенезе наркотической зависимости сложен, в нем участвуют опиоидная, серотонинергическая и ГАМК-ергическая нейромедиаторные системы, кортикотропин-рилизинг-гормон.

Синдром отмены

- ▶ Феномен «отдачи» - при быстрой отмене препарата возникает резкое усиление функций, которая угнеталась этим препаратом.

Пример: бессонница после отмены снотворных, повышение артериального давления после отмены гипотензивного средства.

- ▶ Феномен отмены – развитие недостаточности органов и систем после отмены препарата.

Пример: отмена после длительного применения гормонов приводит к недостаточности собственной гормональной функции.

Поэтому все отменяют постепенно!

ВИДЫ ДОЗ

Все лекарственные средства имеют терапевтические, токсические и летальные (смертельные) дозы.

Для установления дозы пользуются альтернативной или градуированной системами.

В альтернативной системе устанавливают в процентах количество животных, у которых лекарственные средства вызывают фармакологический эффект.

В градуированной системе регистрируют степень изменения эффекта в зависимости от дозы.

Например, в альтернативной системе эффективная доза ЭД₅₀ обозначает дозу, вызывающую эффект у 50 % животных; в градуированной системе — это доза, обеспечивающая фармакологическую реакцию, равную 50 % максимально возможной.

ВИДЫ ДОЗ

Основные виды доз:

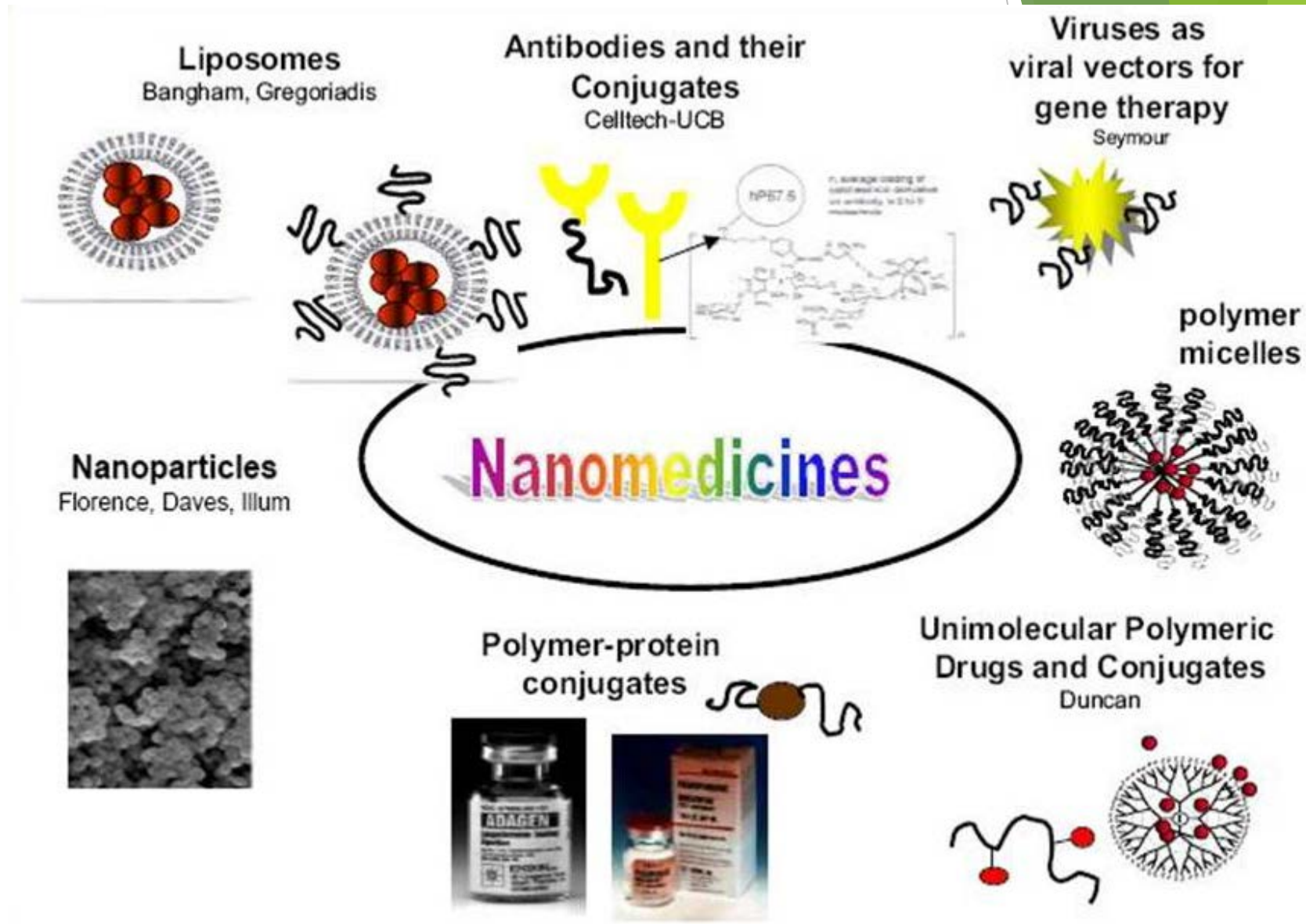
- ▶ *Пороговая* – это минимальная доза вещества, которая вызывает какой-либо биологический эффект.
- ▶ *Среднетерапевтическая* – доза препарата, которая вызывает оптимальный лечебный эффект.
- ▶ *Высшая терапевтическая* – доза, которая вызывает наибольший фармакологический эффект.
- ▶ *Токсическая* – доза, при которой возникают симптомы отравления.
- ▶ *Летальная (Смертельная)* – доза, которая вызывает смерть.
- ▶ *Ударная* – доза, назначаемая в начале лечения, которая превышает среднетерапевтическую в 2-3 раза и назначается с целью быстрого достижения необходимой концентрации ЛС в крови или других биосредах.
- ▶ *Поддерживающая* – доза, назначаемая после ударной, и она соответствует, как правило, среднетерапевтической.

Виды фармакотерапии

- ▶ *Этиотропная (каузальная) терапия* — устранение причины болезни: применение противомикробных, противовирусных и противопаразитарных средств при инфекционных заболеваниях, антидотов при отравлениях.
- ▶ *Патогенетическая терапия* — воздействие на патогенетические механизмы заболеваний: назначение антигипертензивных средств при артериальной гипертензии, сердечных гликозидов при сердечной недостаточности, противовоспалительных средств при ревматических заболеваниях, психотропных препаратов для лечения психических расстройств.
- ▶ *Симптоматическая терапия* — устранение или уменьшение отдельных проявлений болезни: использование обезболивающих и жаропонижающих средств.
- ▶ *Заместительная терапия* — восполнение недостаточного количества естественных метаболитов организма: применение витаминных, гормональных, ферментных средств, солей йода, фтора, железа, кальция.

В любом случае лекарства лишь помогают восстановить или скорректировать нарушенный гомеостаз в организме. Собственные резервы организма огромны и их стимулирование является одним из механизмов воздействия на организм.

Нанопрепараты



Варианты наночастиц для транспорта лекарств

- ▶ Липосомы с препаратом (мультиламеллярные до 10 мкм и моноламеллярные 10-100 нм).
- ▶ Наносферы (препарат на поверхности).
- ▶ Нанокапсулы (внутри препарат).
- ▶ Активные нанокристаллы
- ▶ И др... Рынок продолжает активно развиваться.

ГОМЕОСТАЗ В ОРГАНИЗМЕ

Гомеостаз (греч. *homoios* - такой же, сходный, *stasis* - стабильность, равновесие) - это совокупность скоординированных реакций, обеспечивающих поддержание или восстановление постоянства внутренней среды организма.

Все процессы жизнедеятельности организма могут осуществляться только при условии сохранения относительного постоянства внутренней среды организма. К внутренней среде организма относят кровь, лимфу и тканевую жидкость, с которой клетки непосредственно соприкасаются.

Гомеостаз представляет собой динамическое равновесие. Степень сдвига показателей гомеостаза незначительна при существенных колебаниях условий внешней среды.

Гомеостаз регулируется автоматически бессознательно. Саморегуляция— свойство биологических систем устанавливать и поддерживать на определенном, постоянном уровне биологические показатели. Сдвиг параметра на несколько пунктов часто смертелен.

К постоянным показателям гомеостаза относятся:

- ▶ температура внутренних отделов тела 37°C
- ▶ кислотно-основное равновесие крови $\text{pH} - 7,35-7,4$
- ▶ концентрация гемоглобина в крови — $120-140 \text{ г/л}$

И много др.

РЕГУЛЯЦИЯ ГОМЕОСТАЗА В ОРГАНИЗМЕ

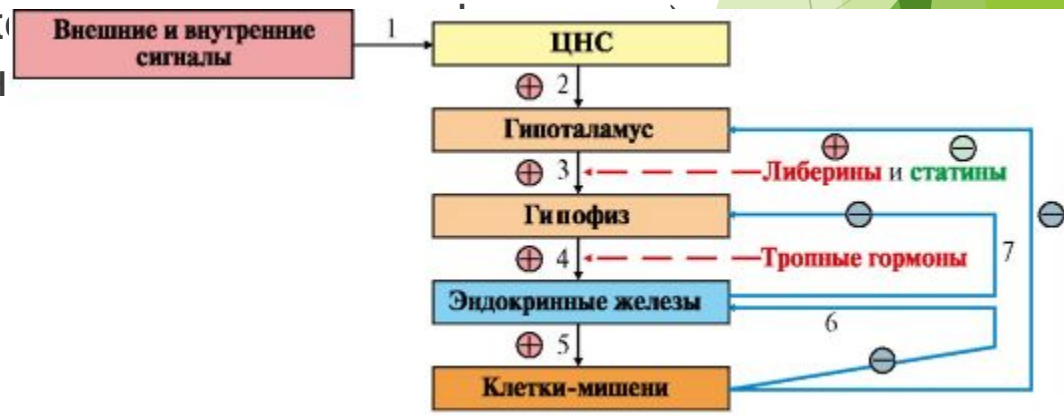
- ▶ **Нервная регуляция** – это регуляция функций организма посредством рефлексов, осуществляемых нервной системой.

Симпатическая и парасимпатическая НС.

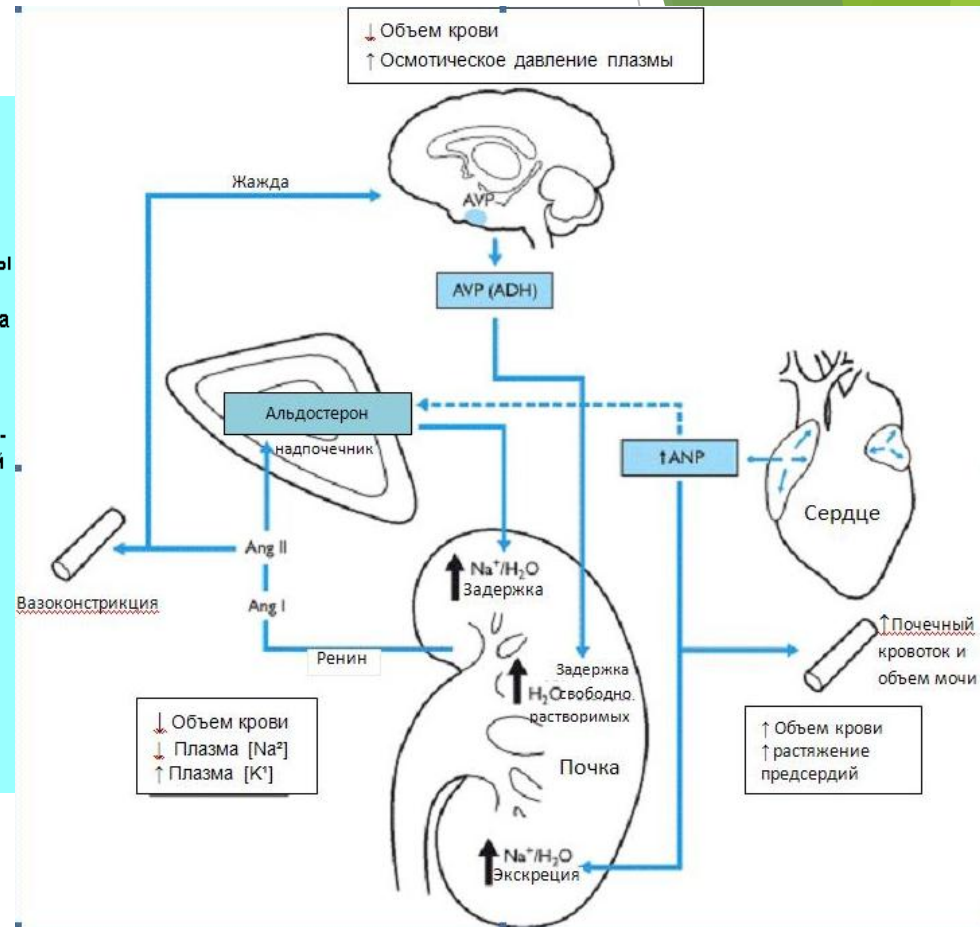
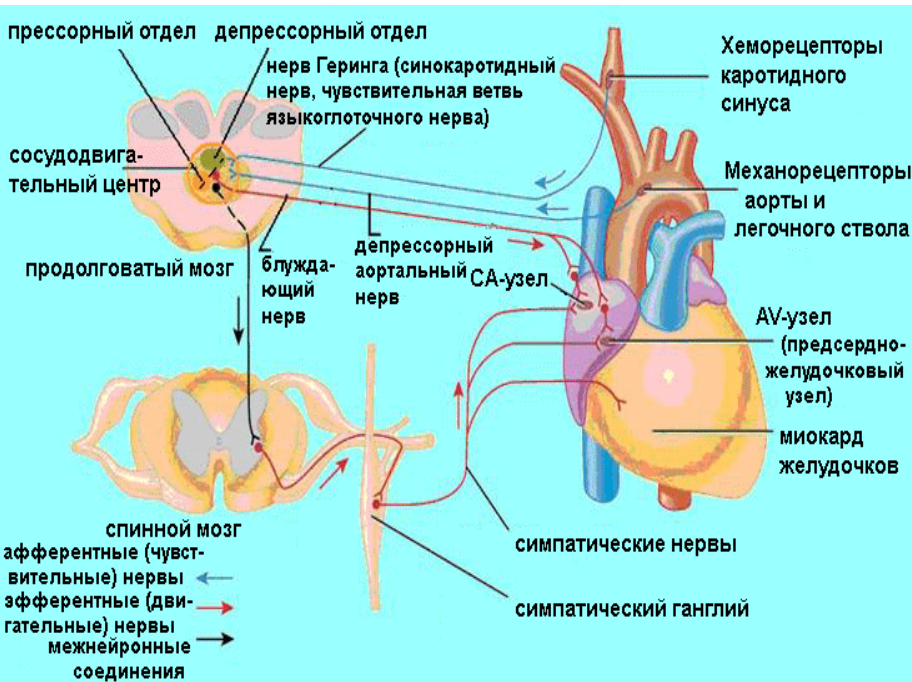
- ▶ **Гуморальный механизм регуляции** - координация физиологических и биохимических процессов в организме, осуществляемая через жидкие среды (кровь, лимфа, тканевая жидкость) с помощью гормонов и различных продуктов обмена веществ.

Эндокринная система (выработка гормонов). ЭС под контролем гипофиза и гипоталамуса.

Основные способы регуляции путем изменения: активности ферментов (активация и ингибирование); концентрации ферментов в клетке (индукция и репрессия синтеза, изменение скорости проникновения в клетку); проницаемости клеточных мембран



Действие НС и ЭС при регуляции АД



Основные метаболические пути в организме

Совокупность всех химических реакций, протекающих в клетке, составляет метаболизм.

Метаболизм подразделяется на анаболизм и катаболизм. Катаболические реакции, или реакции распада, обычно сопровождаются высвобождением энергии. В основном это окисление и гидролиз.

Анаболические реакции, или реакции синтеза, требуют затрат энергии. Часто это реакции конденсации. Все эти реакции протекают с участием ферментов.

Цикл трикарбоновых кислот — это ключевой этап дыхания всех клеток, использующих кислород, центр пересечения множества метаболических путей в организме и центральная часть общего пути катаболизма. Из метаболитов ЦТК начинаются многие анаболические пути: из α -кетоглутарата синтезируются аминокислоты глутамин, глутамат, пролин и аргинин. Сукцинил-КоА выступает в качестве предшественника при синтезе порфиринов и гема. Цитрат участвует в синтезе жирных кислот и стеролов и т.д.

Окислительное фосфорилирование — метаболический путь, при котором энергия, образовавшаяся при окислении питательных веществ, запасается в митохондриях клеток в виде АТФ.

Ферменты метаболизма являются мишенями для многих биологически активных веществ и ядов, которые подавляют их активность.

ЦТК и окислительное фосфорилирование

Электронно-транспортная цепь митохондрий является местом проведения окислительного фосфорилирования у эукариот. NADH и сукцинат, образовавшиеся в ходе цикла трикарбоновых кислот, окисляются, и их энергия передаётся АТФ-синтазе, которая за её счёт синтезирует АТФ.

