

**Казахский Национальный Университет им. Аль-Фараби
Биологический факультет
Кафедра Молекулярной биологии и генетики**

Дисциплина «Фармакогенетика»

**Лекция 3. ФАРМАКОДИНАМИКА
ЛЕКАРСТВЕННЫХ СРЕДСТВ.**

Амирова Айгуль Кузембаевна
Ассоциированный профессор
Кандидат биологических наук
aigul_amir@mail.ru



Цель занятия: Ознакомление студентов с фармакодинамикой лекарственных средств.

Основные вопросы:

1. Фармакодинамика лекарственных средств.
2. Эффект лекарственного вещества.
3. Аффинитет.
4. Фармакологический эффект.
5. Терапевтический индекс.

Фармакогенетика – это наука, которая изучает индивидуальные различия пациентов в ответ на применения различных лекарств, обусловленные наличием полиморфных вариантов и/или мутаций в генах, продукты которых вовлечены в такие важные процессы как, всасывание, метаболизм, выведение лекарств из организма, а также эффективность и токсичность от их применения.

Данное направление, как самостоятельная наука, возникло на стыке экологической медицинской генетики и клинической фармакологии, в результате необходимости более эффективного и безопасного лечения пациентов с разными видами заболеваний.

Место фармакогенетики

Клиническая фармакология – патологические реакции на лекарства (фактология, биохимия)

Фармакогенетика – их генетические механизмы (природу наследственной обусловленности реакции)

Фармакогеномика – систематический геномный поиск генетических вариантов (генов и их аллелей), которые позволяют предсказать ответ индивида на лекарство, включая неблагоприятные эффекты

Фармакокинетика изучает различные этапы прохождения лекарства в организме: всасывание (абсорбция), связывание с транспортными белками, распределение по органам и тканям, биотрансформация (метаболизм), выведение (экскреция) лекарственного средства (ЛС) из организма.

Точки приложения фармакокинетического взаимодействия



ФАРМАКОДИНАМИКА ЛЕКАРСТВЕННЫХ СРЕДСТВ

Фармакодинамика изучает изменение состояния определенных функций организма в ответ на воздействие лекарственных средств.

Фармакодинамика включает механизм развития, характер, силу и длительность фармакологических эффектов лекарственных средств.

Генетические особенности пациента, влияющие на фармакологический ответ



- Всасывание
- Распределение
- Биотрансформация
- Выведение

ФАРМАКОКИНЕТИКА

+

- «Мишени» ЛС
- Патогенетические пути заболеваний

ФАРМАКОДИНАМИКА



ОТВЕТ НА ЛС

- Ферменты биотрансформации ЛС
- Транспортёры ЛС

- Рецепторы
- Ферменты
- Ионные каналы
- Липопротеины
- Факторы свертывания
- Белки клеточного цикла
- «Сигнальные» белки

Лекарственные средства, связываясь с клетками органов и тканей, модифицируют функции молекул-мишеней: рецепторов, эффекторов, ферментов, вторичных переносчиков, что в конечном итоге и приводят к усилению, ослаблению или стабилизации реакций организма.

Правомерность этой теории четко демонстрируется при проведении **заместительной терапии**:

- инсулинотерапии при сахарном диабете,
- назначении препаратов железа при железодефицитной анемии и т.д.

Для некоторых препаратов **увеличение дозы не вызывает нарастания** выраженности дальнейшего **эффекта**, так как все молекулы мишени уже вовлечены во взаимодействие.

Характер и сила взаимодействия ЛС и молекулы-мишени проявляется **фармакологическим ответом**, который наиболее часто обусловлен прямым действием препарата, реже — изменением функциональных характеристик сопряженной системы и только в единичных случаях может быть рефлексорным.

Основное действие ЛС – **эффект лекарственного вещества**, используемый в лечебных целях у данного пациента.

Другие фармакологические эффекты рассматриваемого ЛС **второстепенные**.

В тех случаях, когда они вызывают функциональное нарушение, их рассматривают как **побочные действия**.

Один и тот же эффект в одном случае считают основным, а в другом — второстепенным.

Например, **основной эффект атропина сульфата** при брадикардии — **увеличение частоты сердечных сокращений (ЧСС)**, а при язвенной болезни желудка — **снижение секреции пищеварительных желез**.

Оказываемое ЛС действие проявляется **системно** (генерализованно) или местно (**локально**).

Локальные эффекты наблюдаются, например, при назначении мазей, присыпок.

В большинстве случаев **при проникновении ЛС в биологические жидкости организма** проявляется его **системное действие**.

Способность многих лекарственных средств при монотерапии воздействовать на различные уровни регуляции и процессы клеточного метаболизма одновременно в нескольких функциональных системах или органах объясняет **полиморфизм (плейотропность) их фармакологического эффекта.**

Фармакологический эффект наступает быстрее и более выражен, если большая часть рецепторов взаимодействует с ЛС.

Это происходит только при высоком аффинитете ЛС, молекула которого может иметь структуру, сходную с естественным агонистом.

Активность агониста в большинстве случаев пропорциональна скорости образования и диссоциации комплекса с рецептором.

При повторном введении лекарственных средств достаточно часто возникает ситуация, когда не все рецепторы освободились от предыдущей дозы или произошло истощение количества медиатора, поэтому повторный эффект бывает слабее первого.

Подобное состояние обозначают термином **"тахифилаксия"**.

Таким образом, при введении лекарственных средств возможны следующие реакции:

- **ожидаемая фармакологическая реакция**,
- **гиперреактивность** (повышенная чувствительность организма к вводимому ЛС),
- **толерантность** (снижение чувствительности к применяемому ЛС),
- **идиосинкразия** (индивидуальная повышенная чувствительность к данному ЛС),
- **тахифилаксия** (быстро развившаяся толерантность).

Фармакологический эффект

Фармакологический эффект зависит от дозы ЛС. Чем выше доза ЛС, тем более выраженный (до определённого предела) эффект регистрируют.

Однако эта связь - не всегда прямая и однозначная, поскольку непосредственное воздействие на чувствительные к ЛС рецепторы оказывает только связавшееся с ним ограниченное количество вещества.

Это объясняет **наличие тесной взаимосвязи между фармакодинамикой ЛС и их фармакокинетикой.**

Содержание ЛС в организме зависит не только от дозы, его определяют процессы всасывания и распределения, биологической трансформации и выведения. Цепочка включения биологических реакций характеризует **фармакодинамические этапы взаимодействия вещества и организма.**

При этом при повышении концентрации, ЛС может производить не только требуемый эффект (на определенный орган), но и действовать на другие молекулы-мишени, вызывая развитие **нежелательных лекарственных реакций.**

Терапевтический индекс – показатель, равный отношению средней летальной и средней терапевтической дозы (LD_{50}/ED_{50}). Чем больше величина терапевтического индекса, тем безопаснее ЛС.

Основная задача фармакокинетики и фармакодинамики заключается в составлении обоснованных рекомендаций в отношении режимов назначения ЛС, величины поддерживающих доз и периодичности приема.

Вопросы для контроля изучаемого материала:

- 1. Фармакодинамика лекарственных средств.**
- 2. Эффект лекарственного вещества.**
- 3. Аффинитет.**
- 4. Фармакологический эффект.**
- 5. Терапевтический индекс.**

Рекомендуемый список литературных источников

1. Мустафин Р.Н., Гилязова И.Р., Тимашева Я.Р., Хуснутдинова Э.К. Основы фармакогенетики: учеб. пособие: /Уфа: ФГБОУ ВО БГМУ Минздрава России, 2020. - 116 с.
2. Бочков, Н.П. Клиническая генетика: учебник / Н.П. Бочков, В.П. Пузырев, С.А. Смирнихина; под ред. Н.П. Бочкова. — 4-е изд., доп. и перераб. - Москва: ГЭОТАР-Медиа, 2018. - 592 с.
3. Прокофьева, Д.С. Фармакогенетика: учебное пособие / Д.С. Прокофьева, А.Х. Нургалиева, Д.Д. Надыршина, Э.К. Хуснутдинова. - Уфа: РИЦ БашГУ, 2017. - 100 с.
4. Allocati, N. Glutathione transferases: substrates, inhibitors and pro-drugs in cancer and neurodegenerative diseases / N. Allocati, M. Masulli, C. Di Ilio, L. Federici // Oncogenesis. - 2018. - Vol. 7(1). - P. 8–8. doi:10.1038/s41389-017-0025-3
5. Боброва, О.П. Значение полиморфизма гена MDR1 для индивидуализации анальгетической терапии в онкологии / О.П. Боброва, Н. Шнайдер, Д. Сычёв, М. Петрова Фармакогенетика и фармакогеномика. - 2017.- № 1. — С. 25–29.

The background is a deep blue with several glowing DNA double helix structures. These helices are rendered in a lighter blue, almost cyan, color with a wireframe-like texture. They are intertwined with a network of thin, light blue lines and small dots, resembling a molecular or data network. The overall effect is a high-tech, scientific aesthetic.

СПАСИБО ЗА ВНИМАНИЕ!