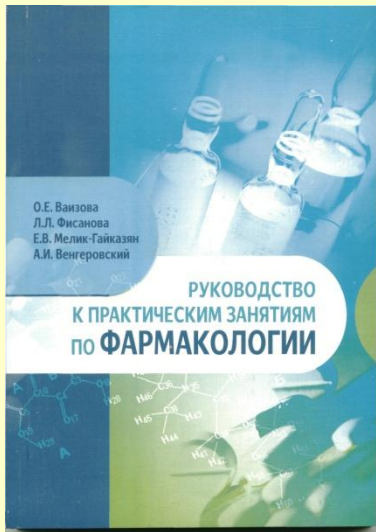


НАЧАЛО ПРАКТИЧЕСКИХ ЗАНЯТИЙ ПО ФАРМАКОЛОГИИ – **19 СЕНТЯБРЯ**

ПОДГОТОВИТЬ ЗАНЯТИЕ № 1

**НАУЧИТЬСЯ ВЫПИСЫВАТЬ
В РЕЦЕПТАХ ТВЕРДЫЕ
ЛЕКАРСТВЕННЫЕ ФОРМЫ**



**ИНФОРМАЦИЯ И ТЕХНИКА ВЫПИСЫВАНИЯ
РЕЦЕПТОВ В УЧЕБНИКЕ Д.А. ХАРКЕВИЧА
«ФАРМАКОЛОГИЯ» (В ПРИЛОЖЕНИИ РАЗДЕЛЫ
– ВВЕДЕНИЕ В ОБЩУЮ РЕЦЕПТУРУ, ТВЕРДЫЕ
ЛЕКАРСТВЕННЫЕ ФОРМЫ)**

ОБЩАЯ ФАРМАКОЛОГИЯ

ФАРМАКОКИНЕТИКА

(греч. *pharmakon* – лекарство,
kineo – двигать)

**Судьба лекарственных средств:
всасывание, распределение,
биотрансформация
(метаболизм) и экскреция**

ФАРМАКОДИНАМИКА

(ГРЕЧ. *PHARMACON* – ЛЕКАРСТВО,
DYNAMIS – СИЛА)

**БИОЛОГИЧЕСКИЕ ЭФФЕКТЫ,
ЛОКАЛИЗАЦИЯ И МЕХАНИЗМ
ДЕЙСТВИЯ ЛЕКАРСТВЕННЫХ СРЕДСТВ**

ЭНДОБИОТИКИ



Аналоги естественных метаболитов организма
(препараты витаминов, гормонов, медиаторов, ферментов)
Используют системы транспорта и метаболизма эндогенных прототипов

КСЕНОБИОТИКИ



Природные и синтетические чужеродные для организма соединения
(большинство лекарственных средств)
Вступают в неспецифические реакции

ВСАСЫВАНИЕ ЛЕКАРСТВЕННЫХ СРЕДСТВ

Виды транспорта лекарственных средств через мембрану

**ПАССИВНАЯ
ДИФфуЗИЯ**

**Простая
диффузия**

**Фильтрация
через поры**

**АКТИВНЫЙ
ТРАНСПОРТ**

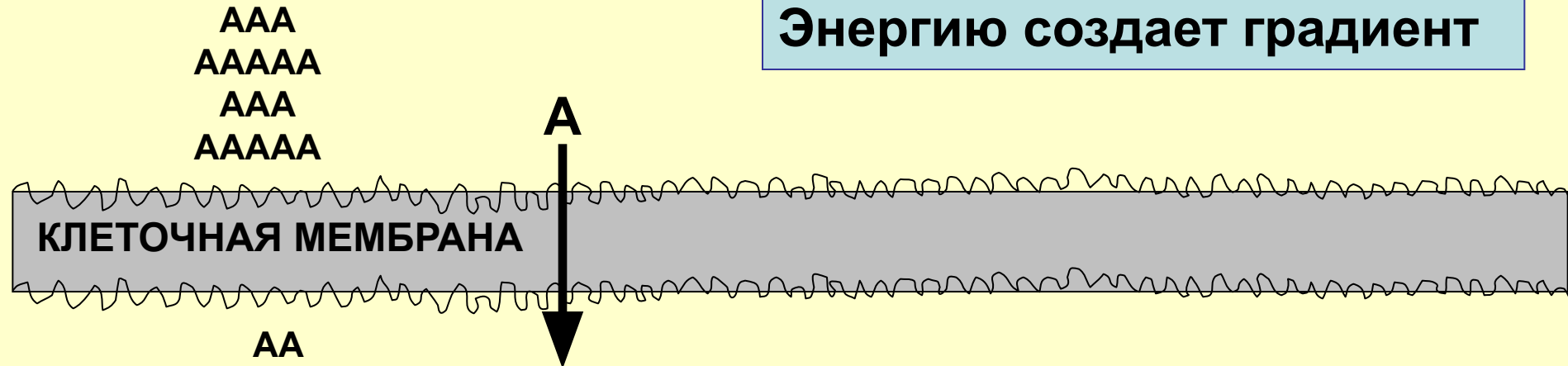
ПИНОЦИТОЗ

ПАССИВНАЯ ДИФФУЗИЯ

ПРОСТАЯ ДИФФУЗИЯ

Диффузия
липофильных молекул
по градиенту
концентрации

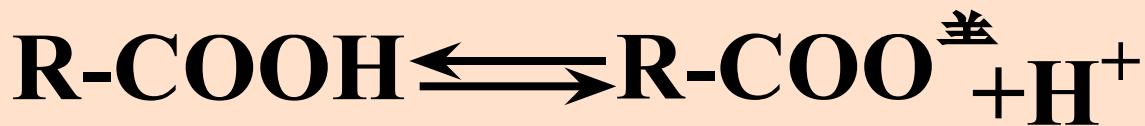
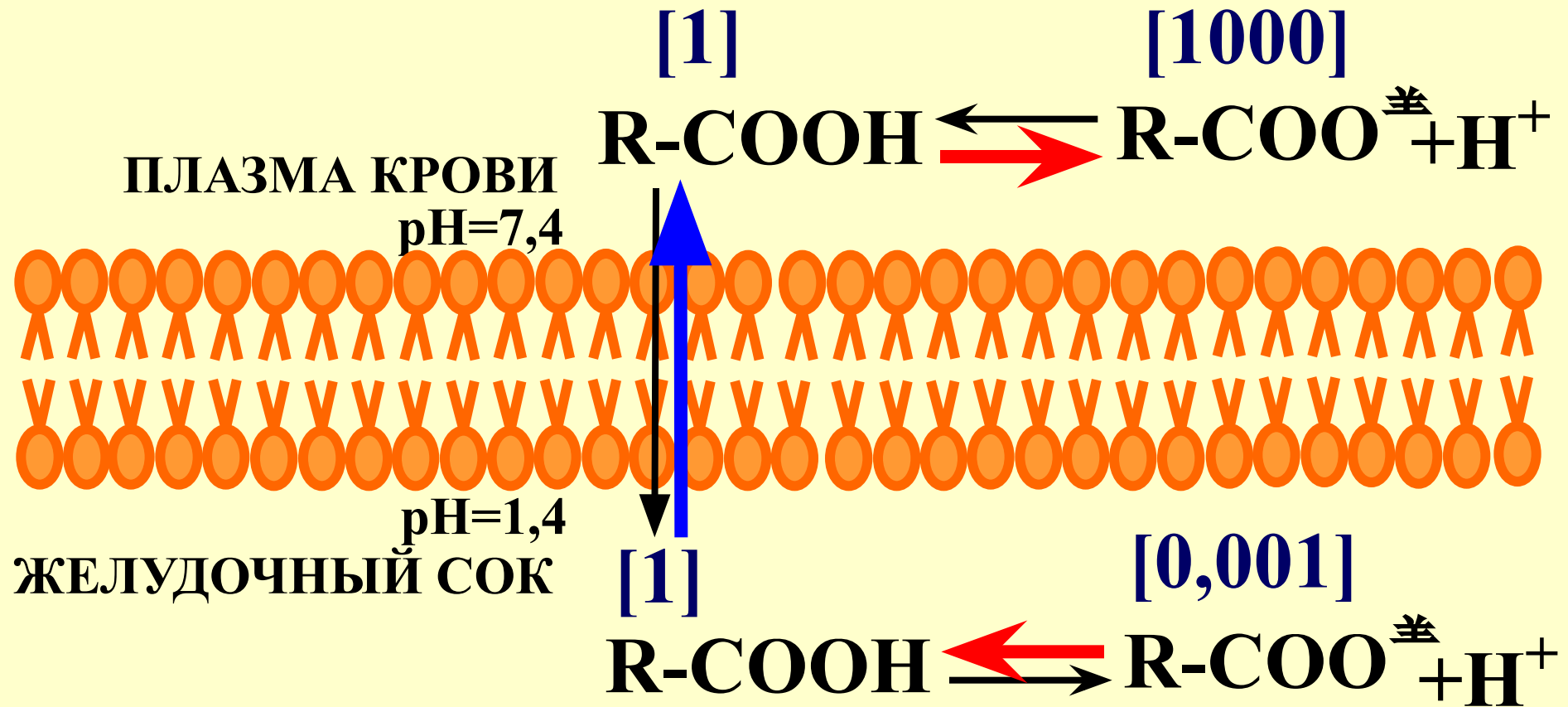
Не требует затрат энергии
макроэргов
Энергию создает градиент



Ингаляционные наркотические средства,
этанол

**pK_a – водородный показатель среды,
когда половина молекул
нейтральна, а другая половина
диссоциирована на ионы**

ПРОСТАЯ ДИФфуЗИЯ ЛЕКАРСТВЕННЫХ СРЕДСТВ ГРУППЫ СЛАБЫХ КИСЛОТ



$$pK_a = 4,4$$

СЛАБАЯ
КИСЛОТА

ЛЕКАРСТВЕННЫЕ СРЕДСТВА ГРУППЫ СЛАБЫХ КИСЛОТ

Противоэпилептические средства:

фенобарбитал, фенитоин

Нестероидные противовоспалительные

средства: фенилбутазон, индометацин,

диклофенак

Мочегонное средство: фуросемид

Антикоагулянты непрямого действия

Сахароснижающие средства: глибенкламид

Сульфаниламиды

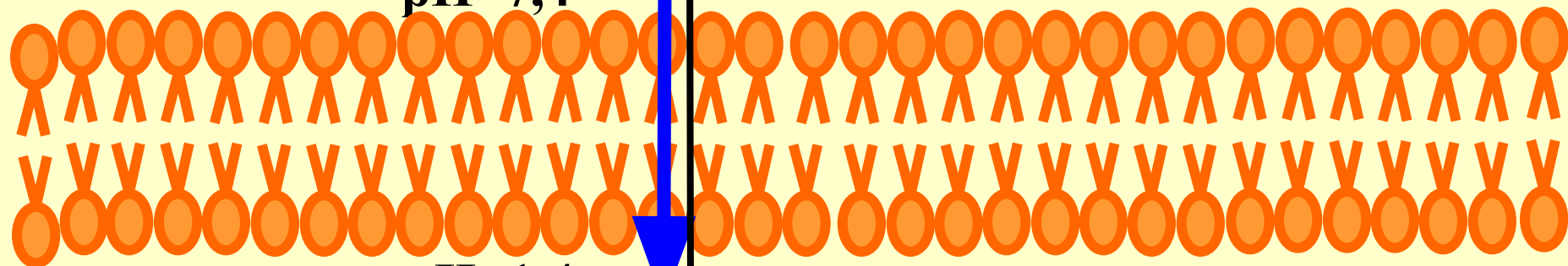
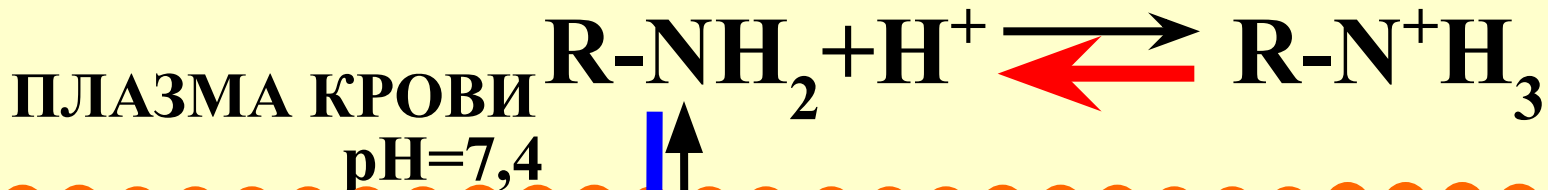
Антибиотики: пенициллины,

цефалоспорины, тетрациклин

ПРОСТАЯ ДИФфуЗИЯ ЛЕКАРСТВЕННЫХ СРЕДСТВ ГРУППЫ СЛАБЫХ ОСНОВАНИЙ

[1000]

[1]

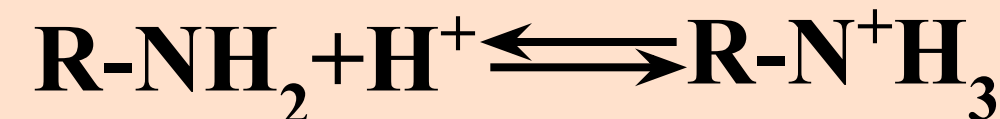
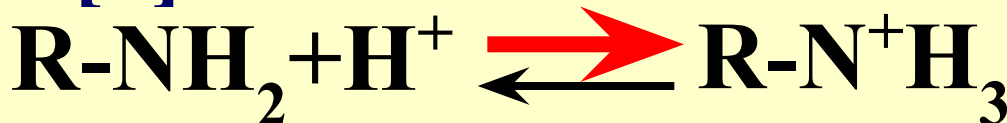


pH=1,4

ЖЕЛУДОЧНЫЙ СОК

[1]

[1000]



СЛАБОЕ
ОСНОВАНИЕ

$pK_a = 4,4$

ЛЕКАРСТВЕННЫЕ СРЕДСТВА ГРУППЫ СЛАБЫХ ОСНОВАНИЙ

Алкалоиды:

**морфин, кодеин, папаверин,
кофеин, атропин, хинин**

Синтетические азотсодержащие средства:

**лидокаин, пропранолол, дифенгидрамин,
хлорохин**

ПАССИВНАЯ ДИФФУЗИЯ

ФИЛЬТРАЦИЯ ЧЕРЕЗ ПОРЫ

Осуществляется с током воды через поры клеточной мембраны (0,35–0,4 нм).
Возможна только для нейтральных молекул, массой не более 100–200 D



Эндобиотики: мочевины,
тиомочевина, глюкоза

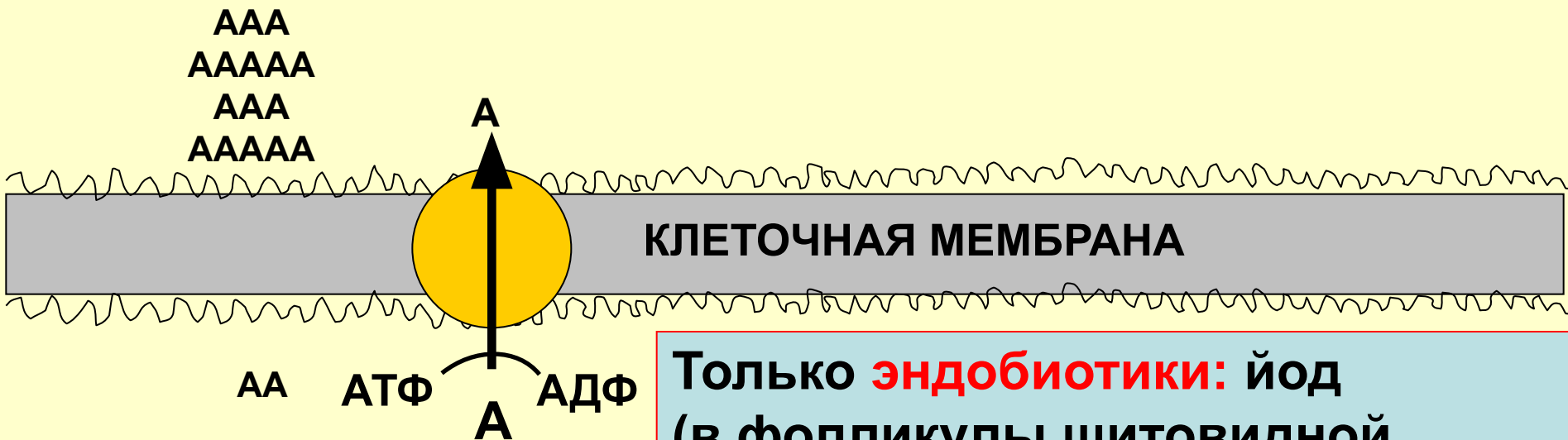
ФИЛЬТРАЦИЯ ЧЕРЕЗ ПОРЫ

**Возможна только для нейтральных молекул с массой не более 100–200 Да
Размеры пор – 0,35–0,4 нм,
в порах фиксированы заряды**

**Фильтрации
подвергаются мочевины,
тиомочевина, глюкоза**

АКТИВНЫЙ ТРАНСПОРТ

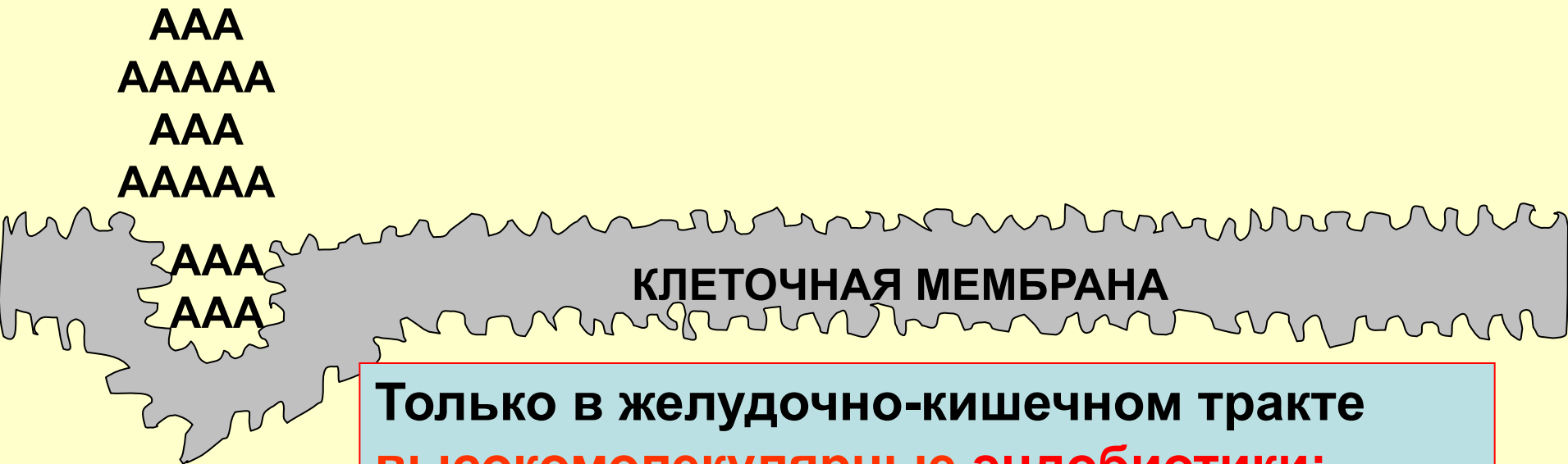
Активный транспорт – белок-переносчик транспортирует ЛС против концентрационного градиента с затратой энергии макроэргов



Только **эндобиотики**: йод (в фолликулы щитовидной железы), норэпинефрин (в нервные окончания)

ПИНОЦИТОЗ

Пиноцитоз – инвагинация
клеточной мембраны с
образованием вакуоли



Только в желудочно-кишечном тракте
высокомолекулярные эндобиотики:
полипептиды, витамин В₁₂ (в комплексе с
внутренним фактором Касла)

БИОДОСТУПНОСТЬ

**БИОДОСТУПНОСТЬ – ЧАСТЬ ДОЗЫ
ЛЕКАРСТВЕННОГО СРЕДСТВА, ПОСТУПАЮЩАЯ
В КРОВЬ И БИОФАЗУ ЦИТОРЕЦЕПТОРОВ**

ФАКТОРЫ, ОПРЕДЕЛЯЮЩИЕ БИОДОСТУПНОСТЬ:

- **Физико-химические особенности ЛС**
- **Лекарственная форма и технология ее приготовления**
- **Путь введения**
- **Интенсивность кровотока, площадь всасывающей поверхности**
- **Возраст больного**

БИОДОСТУПНОСТЬ

Биодоступность наиболее переменчива при приеме ЛС внутрь

ФАКТОРЫ, ВЛИЯЮЩИЕ НА БИОДОСТУПНОСТЬ ЛЕКАРСТВЕННЫХ СРЕДСТВ ПРИ ПРИЕМЕ ВНУТРЬ:

- **Лекарственная форма**
- **Присутствие пищи**
- **Состояние пищеварительного тракта и сердечно-сосудистой системы**
- **Интенсивность метаболизма в слизистой оболочке кишечника и печени**
- **Пресистемная элиминация**

БИОДОСТУПНОСТЬ

Биодоступность наиболее переменна при приеме ЛС внутрь

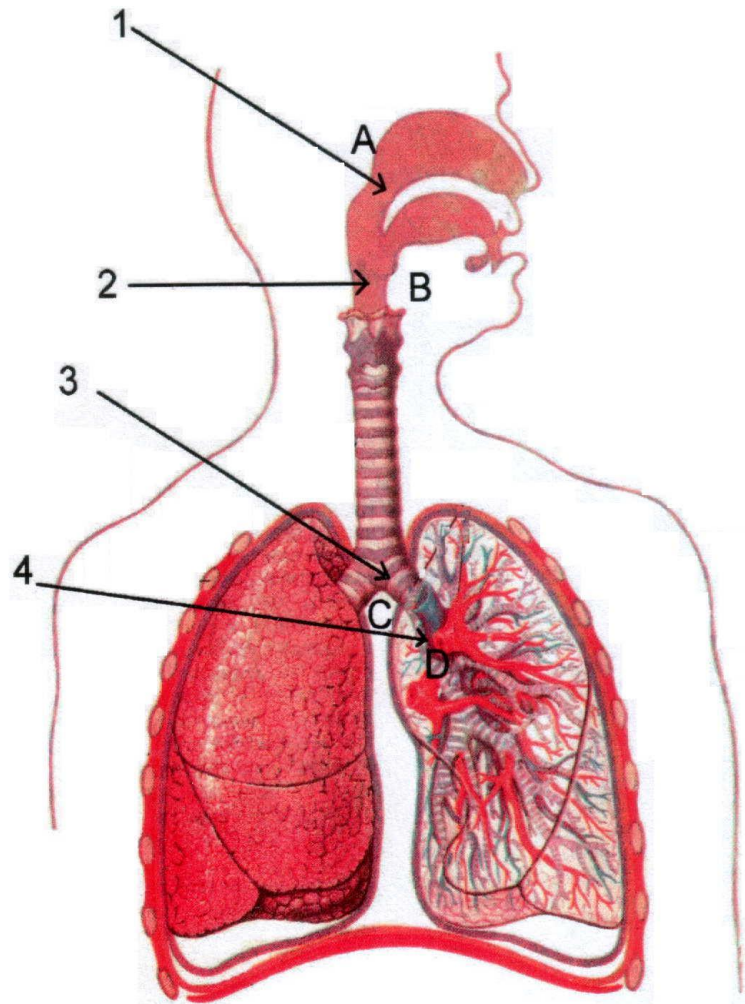
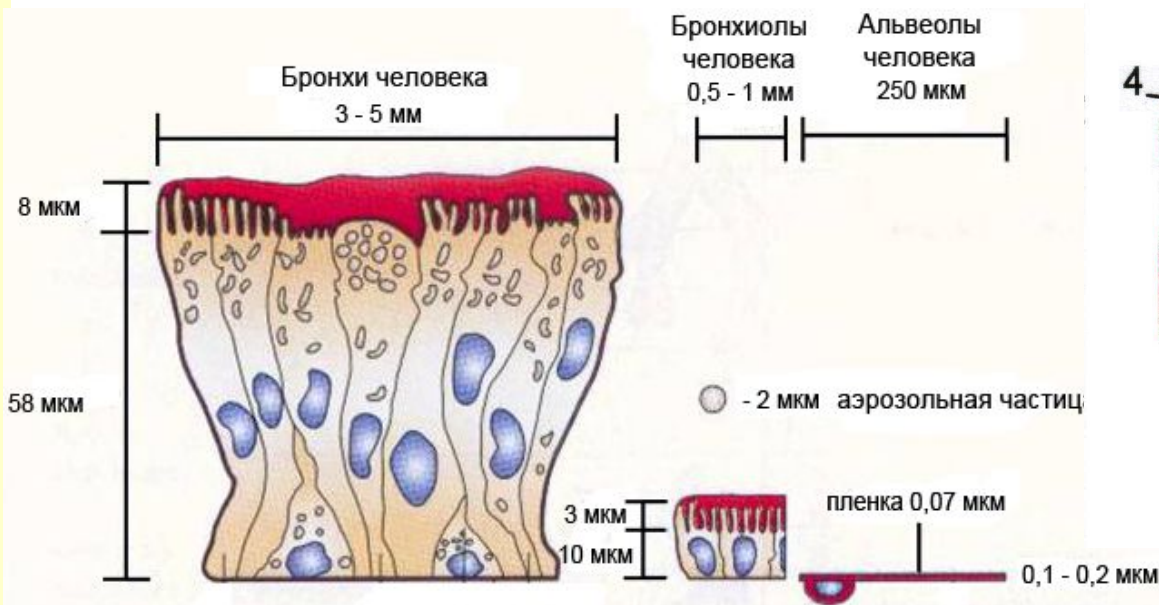
ФАКТОРЫ, ОПРЕДЕЛЯЮЩИЕ БИОДОСТУПНОСТЬ У ДЕТЕЙ:

- **Нейтральная реакция желудочного сока у новорожденных (кислотность достигает таких же значений, как у взрослого, только ко 2-му году жизни)**
- **Нерегулярная эвакуаторная деятельность желудка в течение первых 6-ти месяцев жизни**
- **Сниженная микробная обсемененность кишечника**
- **Повышена активность β -глюкуронидазы бактерий кишечника**
- **Уменьшены синтез и выделение желчных кислот, что нарушает всасывание жирорастворимых ЛС**

Значение размера частиц для ингаляционного введения ЛС

Куда попадают частицы в зависимости от размера?

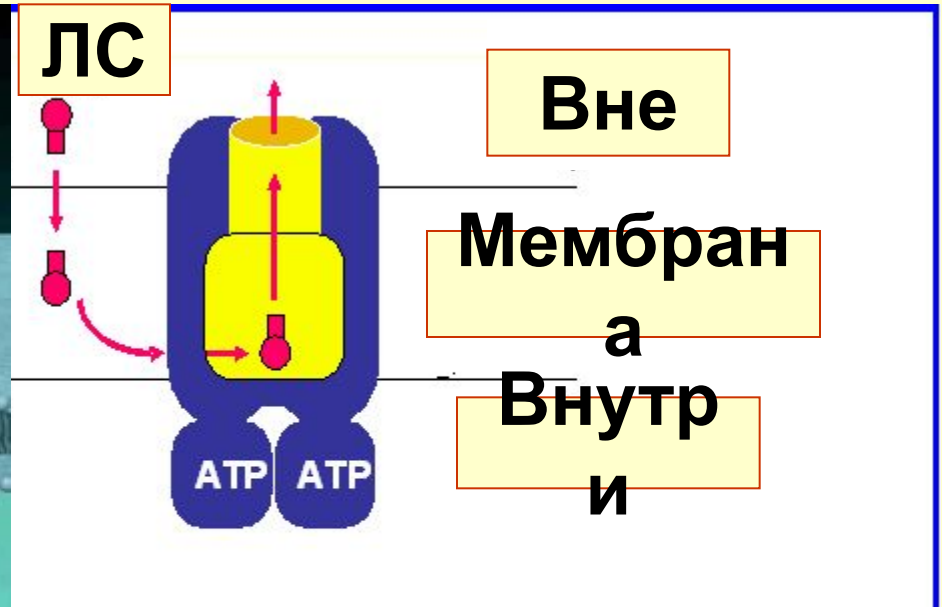
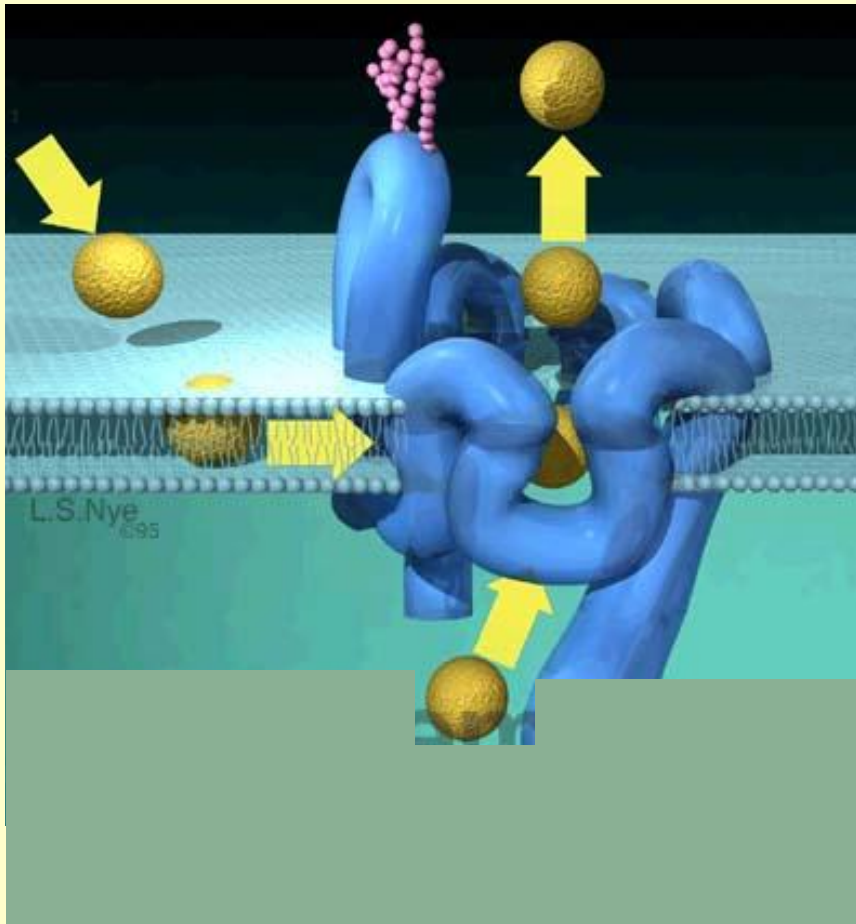
1. $A > 10$ мкм - носоглотка
2. $B \geq 5$ мкм – центральные дыхательные пути
3. $C = 2 - 0,5$ мкм – периферические дыхательные пути
4. $D < 0.5$ мкм – легкие



ПРЕСИСТЕМНАЯ ЭЛИМИНАЦИЯ

Снижение фармакологической активности в результате биотрансформации лекарственного средства в слизистой оболочке тонкого кишечника и печени, до поступления в кровотоки и к циторецепторам

Белок обратного (эффлюксного) выброса ГЛИКОПРОТЕИН Р



ГЛИКОПРОТЕИН Р

**Трансмембранный фосфогликопротеин
с молекулярной массой 170 кДа
Обладает свойствами АТФ-азы,
использует энергию АТФ
Локализован в эпителии кишечника,
гепатоцитах, нефроцитах,
эндотелии (наибольшая активность
в эндотелии ГЭБ)**

ПУТИ ВВЕДЕНИЯ ЛЕКАРСТВЕННЫХ СРЕДСТВ

- **Читаем самостоятельно!**
- **Необходимо знать**
 - **Преимущества и недостатки каждого пути введения**
 - **Объемы вводимых растворов для инъекционных путей введения**
 - **Какие растворы можно/нельзя вводить под кожу, в мышцы, в вену и т.д.**
 - **Чем внутриартериальное введение отличается от введения в вену**

РАСПРЕДЕЛЕНИЕ ЛЕКАРСТВЕННЫХ СРЕДСТВ В ОРГАНИЗМЕ

Объем распределения – это объем жидких сред организма, в которых могла бы раствориться вся введенная доза лекарственного средства, чтобы создать концентрацию, равную концентрации в крови

Объем распределения зависит от:

- Физико-химических свойств ЛС**
- Возраста и пола больного**
- Массы жировых депо**
- Функционального состояния печени, почек, сердечно-сосудистой системы**

ТРАНСПОРТ ЛЕКАРСТВЕННЫХ СРЕДСТВ В КРОВИ

АЛЬБУМИНЫ

Ацетилсалициловая кислота,
фенилбутазон, фуросемид, пенициллины,
цефалоспорины, сульфаниламиды

КИСЛЫЕ α_1 -ГЛИКОПРОТЕИНЫ

Лидокаин, празозин, пропранолол,
имипрамин, хинидин,
верапамил, дипиридамол

ТРАНСПОРТ ЛЕКАРСТВЕННЫХ СРЕДСТВ В КРОВИ

ЛИПОПРОТЕИНЫ

**Хлорпромазин, имипрамин, хинидин,
тетрациклины**

γ-ГЛОБУЛИНЫ

Морфин, метилморфин

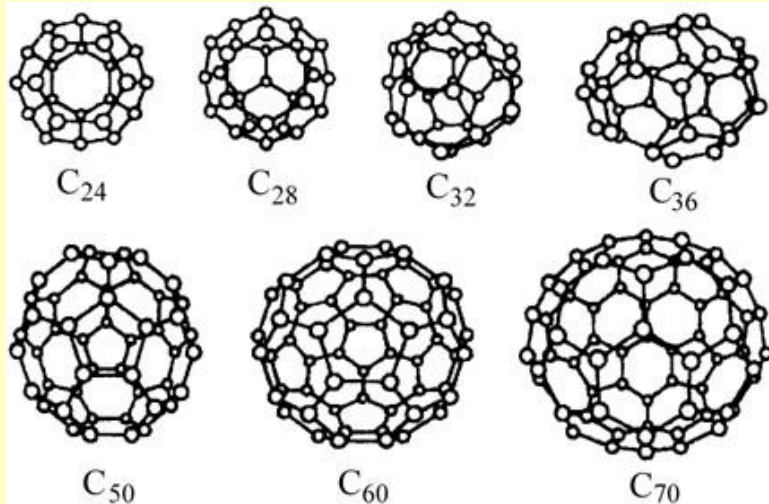
Эритроциты

**Местные анестетики, хлорпромазин,
имипрамин, нитрофураны
менадиона натрия бисульфит,**

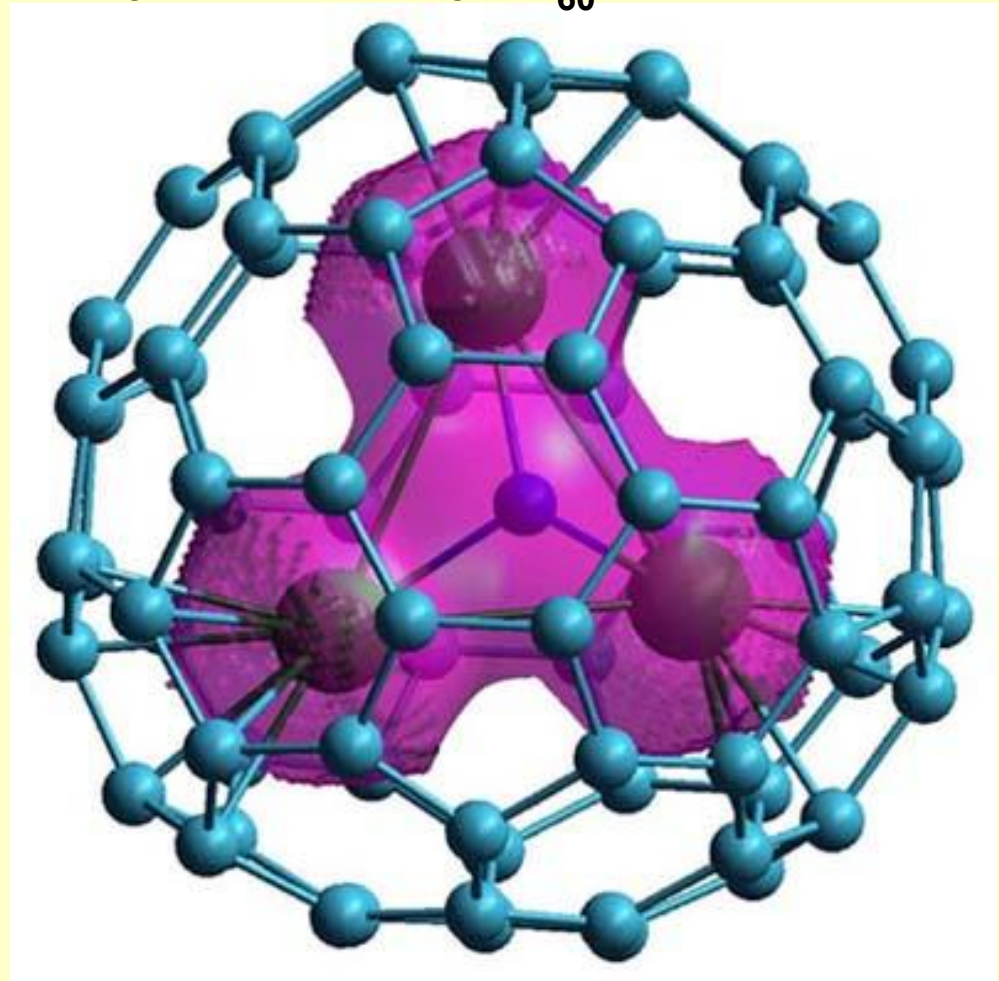
Более чем на 90% с белками связываются β -адреноблокаторы, фенитоин, нестероидные противовоспалительные средства, хлорпромазин, трициклические антидепрессанты, дигитоксин, фуросемид, глибенкламид, сульфадиметоксин

ФУЛЛЕРЕНЫ – наночастицы, нанотрубки, наноконусы

В 1997 году американские ученые Р.Е.Смолли, Р.Ф.Керл, Г.Крото получили Нобелевскую премию по химии за изучение молекул C_{60}



- Четвертая аллотропная форма углерода (алмаз, графит, карбин, фуллерен)
- Фуллерены – потенциальные переносчики лекарств (противоопухолевые, противовирусные средства) для таргетной терапии



ЭЛИМИНАЦИЯ ЛЕКАРСТВЕННЫХ СРЕДСТВ

Элиминация (лат. *eliminatum* – выносить за порог, удалять) – это удаление лекарственных средств из организма в результате биотрансформации и экскреции

ПАРАМЕТРЫ ЭЛИМИНАЦИИ

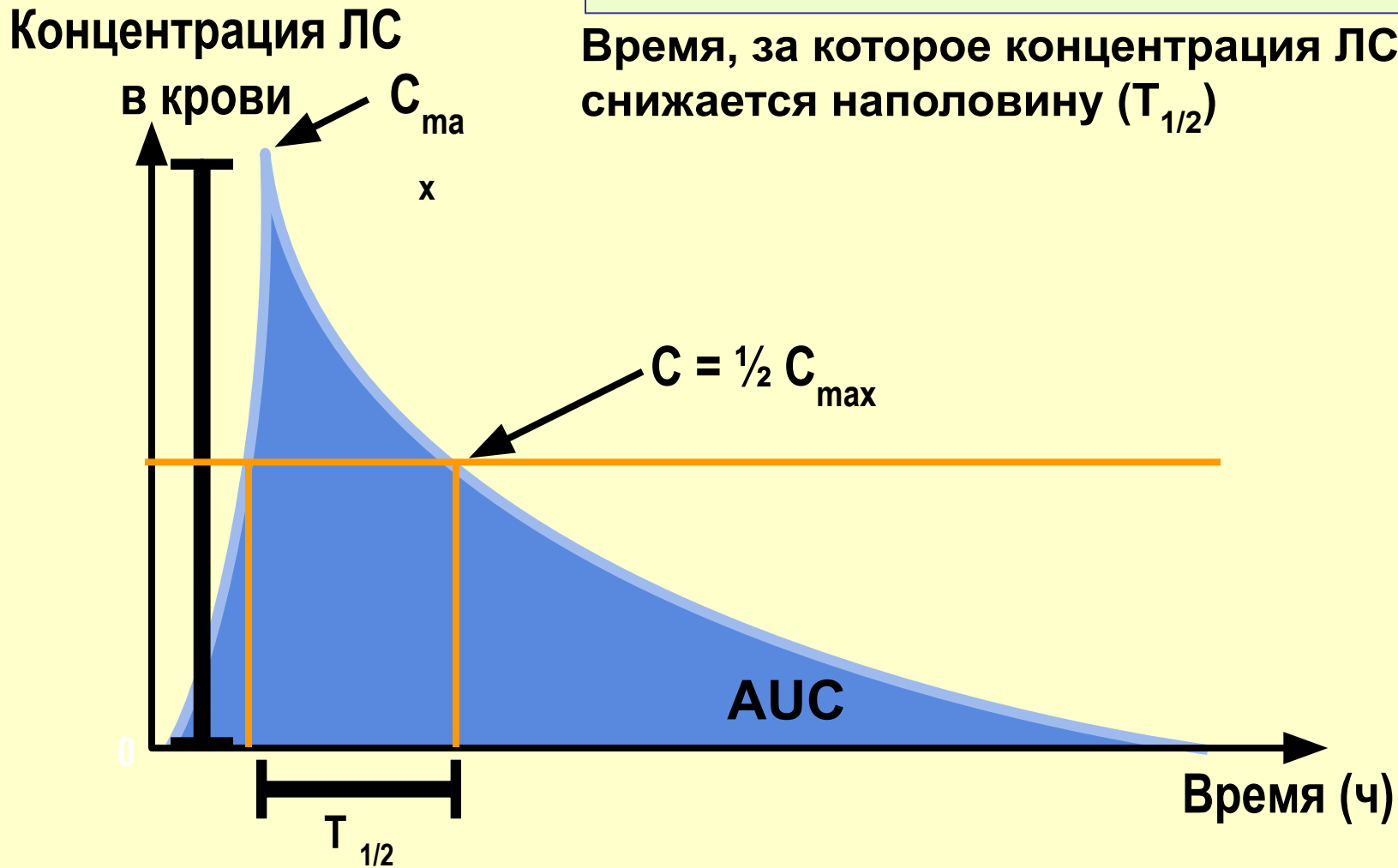
КОНСТАНТА СКОРОСТИ ЭЛИМИНАЦИИ

Часть от концентрации в крови,
удаляемая за единицу времени (%)

ПАРАМЕТРЫ ЭЛИМИНАЦИИ

ПЕРИОД ПОЛУЭЛИМИНАЦИИ

Время, за которое концентрация ЛС в крови снижается наполовину ($T_{1/2}$)



AUC = Площадь под кривой «концентрация-время»

C_{max} = Максимальные концентрации в плазме

ПАРАМЕТРЫ ЭЛИМИНАЦИИ

КЛИРЕНС
(англ. clearance – очищение)

Объем жидких сред организма, освобождающихся от лекарственных средств в результате биотрансформации, выведения с желчью и мочой (мл/мин·кг массы тела)

ОБЩИЙ, ПЕЧЕНОЧНЫЙ (МЕТАБОЛИЧЕСКИЙ, ЖЕЛЧНЫЙ), ПОЧЕЧНЫЙ КЛИРЕНСЫ

БИОТРАНСФОРМАЦИЯ

- Биотрансформация – включение в молекулы ЛС полярных групп для снижения растворимости в липидах и ускорения элиминации

РЕАКЦИИ МЕТАБОЛИЧЕСКОЙ ТРАНСФОРМАЦИИ (I фаза)

Окисление
Восстановление
Гидролиз

РЕАКЦИИ КОНЪЮГАЦИИ (II фаза)

Сульфатирование
Метилирование
Ацетилирование
Глюкуронирование

АКТИВНЫЕ МЕТАБОЛИТЫ ЛЕКАРСТВЕННЫХ СРЕДСТВ

ЛЕКАРСТВЕННОЕ СРЕДСТВО

АКТИВНЫЙ МЕТАБОЛИТ

Кодеин

Морфин

Ацетилсалициловая
кислота

Салициловая
кислота

Теofilлин

Кофеин

Дигитоксин

Дигоксин

АКТИВНЫЕ МЕТАБОЛИТЫ ЛЕКАРСТВЕННЫХ СРЕДСТВ

ЛЕКАРСТВЕННОЕ СРЕДСТВО

АКТИВНЫЙ МЕТАБОЛИТ

Пропранолол

Гидроксипропранолол

Хлордиазепоксид

Нордазепам

Диазепам

Оксазепам

Имипрамин

Дезимипрамин

Амитриптилин

Нортриптилин

Фенилбутазон

Оксифенилбутазон

АКТИВНЫЕ МЕТАБОЛИТЫ ЛЕКАРСТВЕННЫХ СРЕДСТВ

ЛЕКАРСТВЕННОЕ СРЕДСТВО

АКТИВНЫЙ МЕТАБОЛИТ

Прокаинамид

N-ацетилпрокаинамид

Спиронолактон

Канренон

Метилдопа

Метилнорэпинефрин

Кортизон

Гидрокортизон

НАДФ.Н-зависимая дыхательная цепь микросом

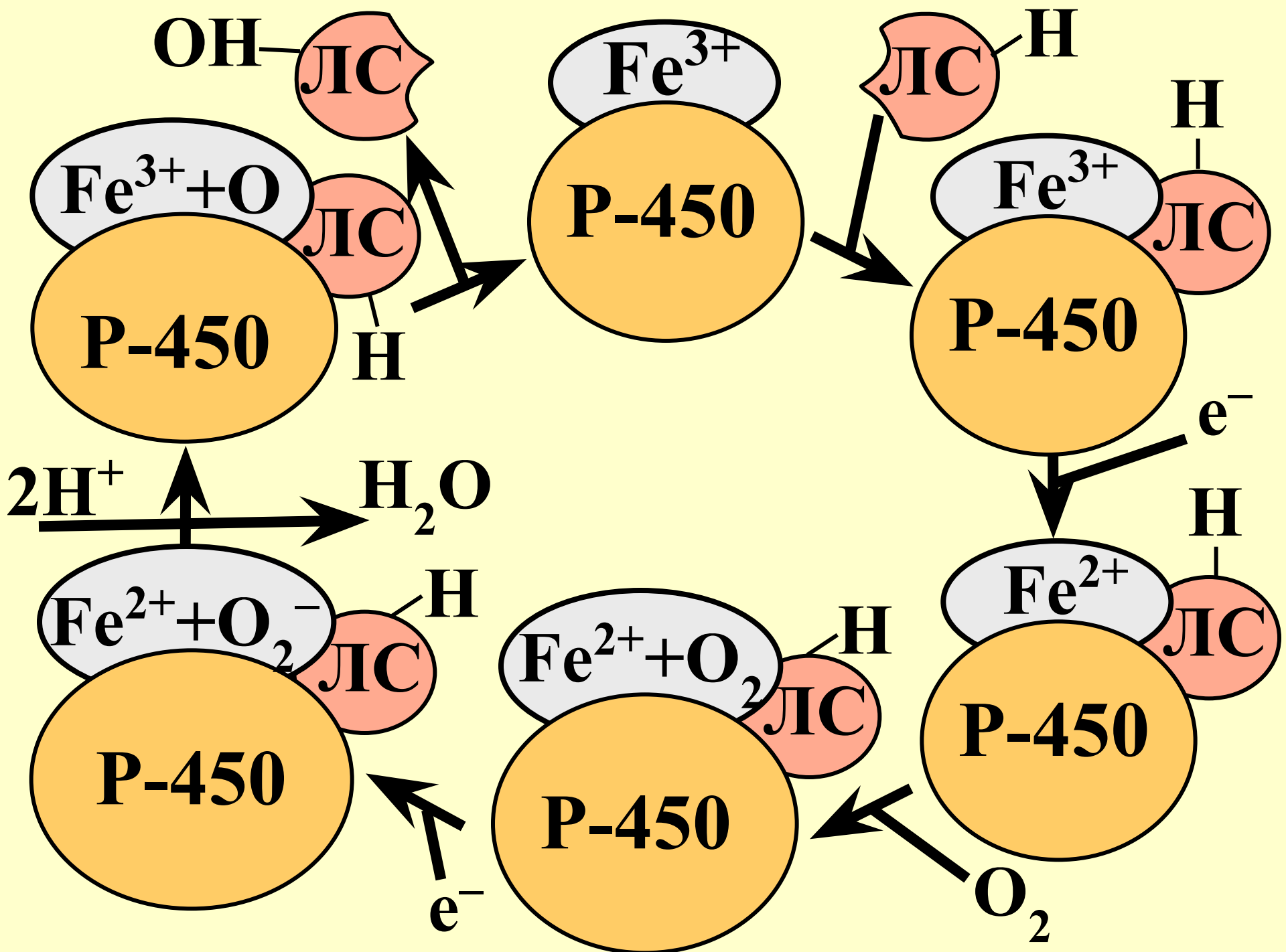
Терминальный переносчик электронов – **цитохром P-450** – мембраносвязанный липофильный фермент группы многоцелевых монооксигеназ

Гемопротейн, состоящий из глобулярного белка и железо-порфиринового комплекса (Fe^{3+} , порфириновый гетероцикл, осевые лиганды)

ЦИТОХРОМ Р-450

Р – пигмент

450 – восстановленный,
связанный с СО цитохром
максимально поглощает свет с
длиной волны 450 нм



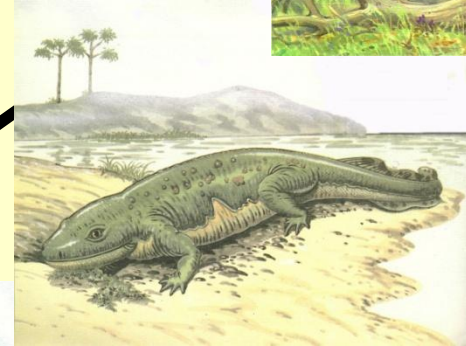
2011

ЭВОЛЮЦИЯ ЦИТОХРОМА P-450

400 млн

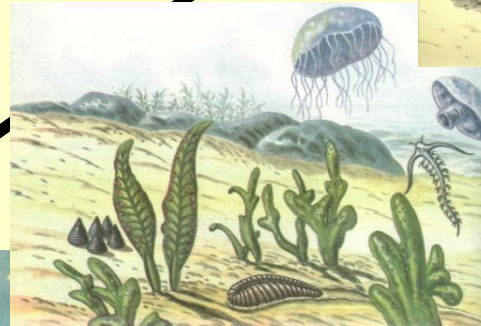


1,2 млрд



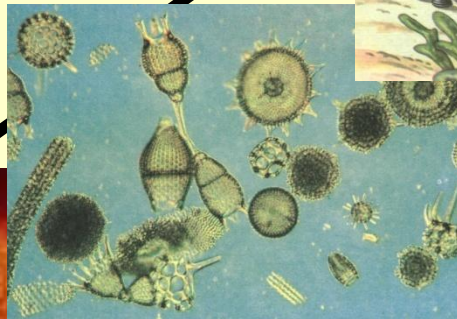
Изоферменты 1 и 2
цитохрома P-450

1,5 млрд



Изоферменты 3 и 4
цитохрома P-450

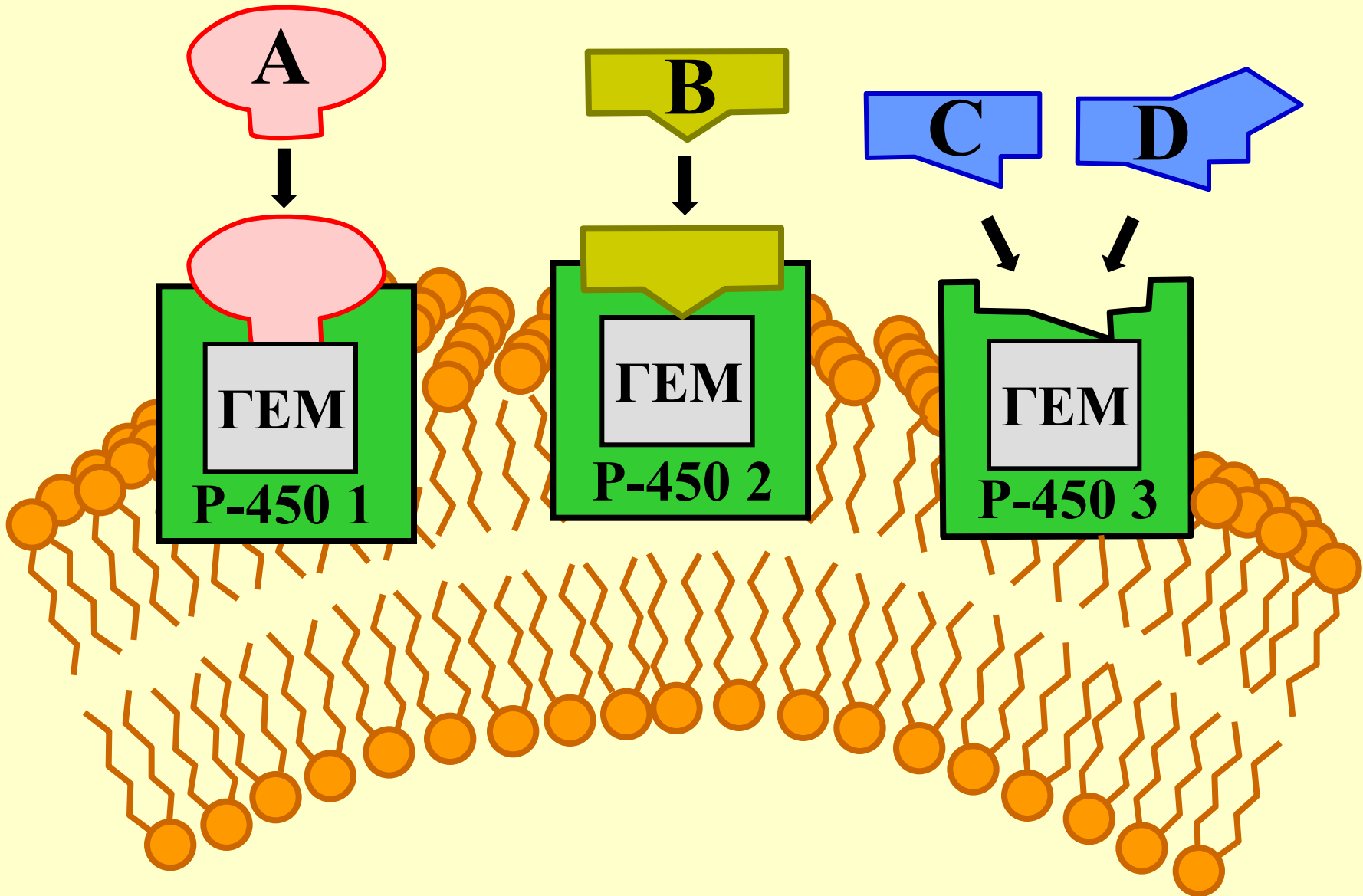
0



Предшественник
цитохрома P-450

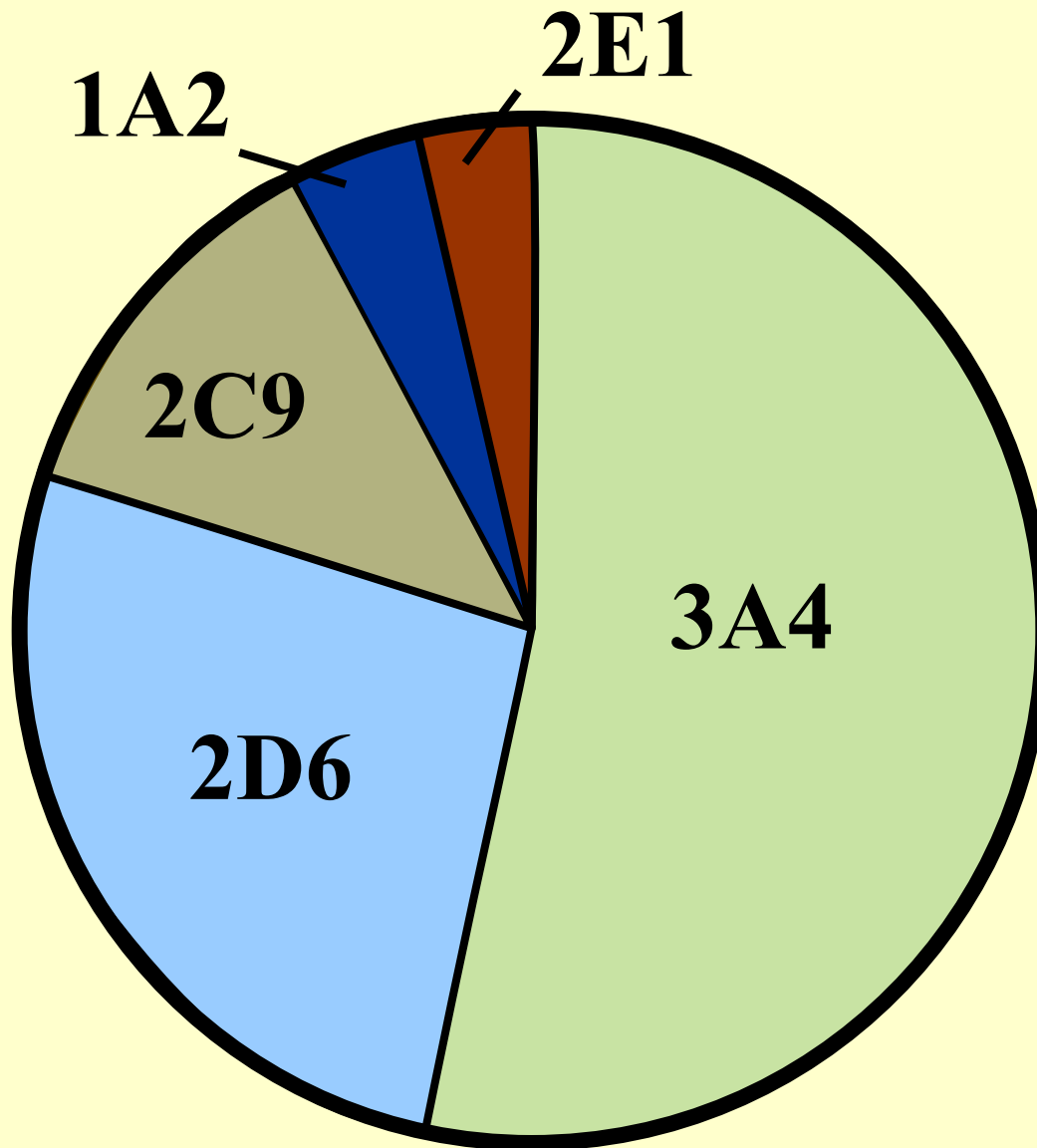


ИЗОФЕРМЕНТЫ ЦИТОХРОМА P-450

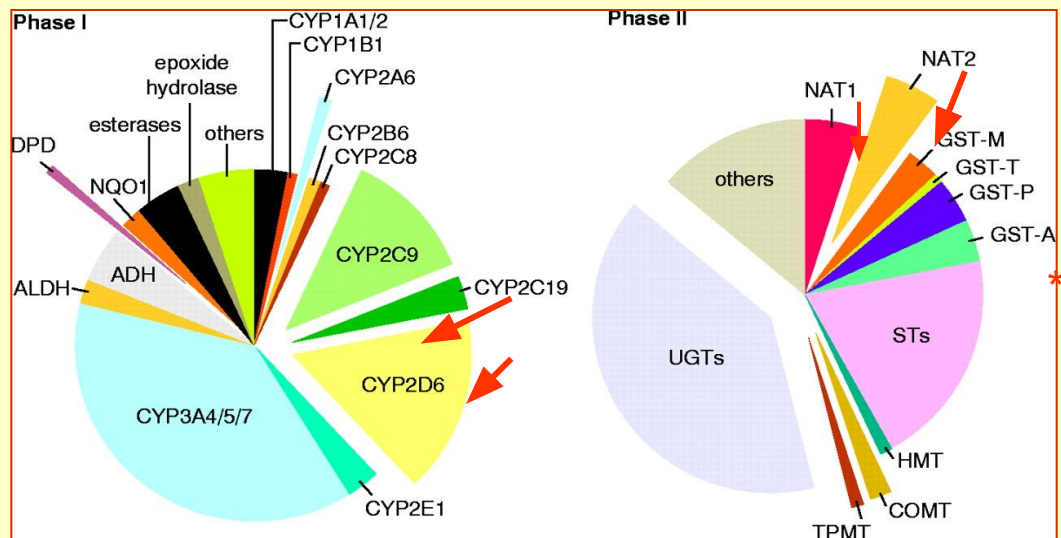


Изоферменты цитохрома Р-450

(18 суперсемейств, 44 семейства, 1000 вариантов)



ФЕРМЕНТЫ, ОБЕСПЕЧИВАЮЩИЕ 1 И 2 ФАЗУ МЕТАБОЛИЗМА КСЕНОБИОТИКОВ



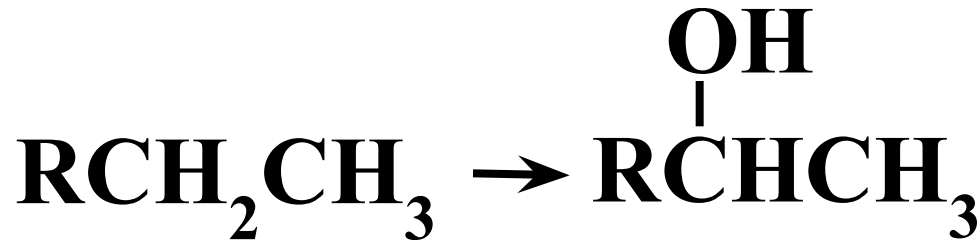
Побочное действие оказывают **59%** лекарственных средств, которые метаболизируются полиморфными ферментами I фазы, из них

- **86%** окисляются цитохромом *P-450*
- только **20%** лекарственных средств метаболизируются неполоморфными ферментами

Разные фенотипы окисления определяют десятикратные и более различия в фармакокинетических параметрах

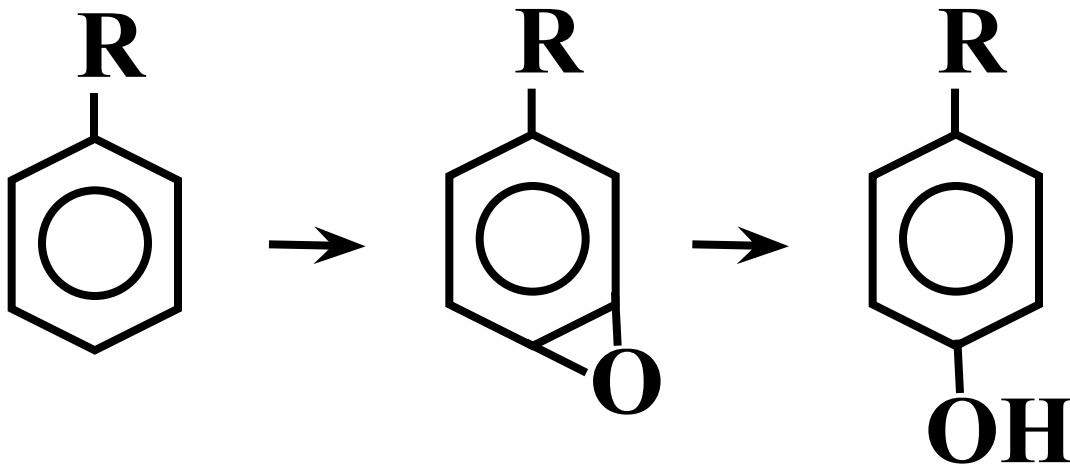
ОКИСЛЕНИЕ

АЛИФАТИЧЕСКОЕ ГИДРОКСИЛИРОВАНИЕ



ИБУПРОФЕН
ЦИКЛОСПОРИН

АРОМАТИЧЕСКОЕ ГИДРОКСИЛИРОВАНИЕ



ПРОПРАНОЛОЛ
ФЕНИЛБУТАЗОН
ФЕНИТОИН
ФЕНОБАРБИТАЛ

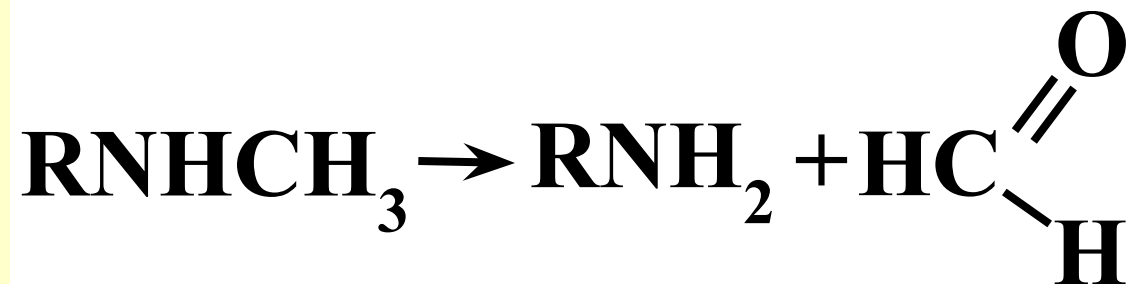
ОКИСЛЕНИЕ

О-ДЕАЛКИЛИРОВАНИЕ



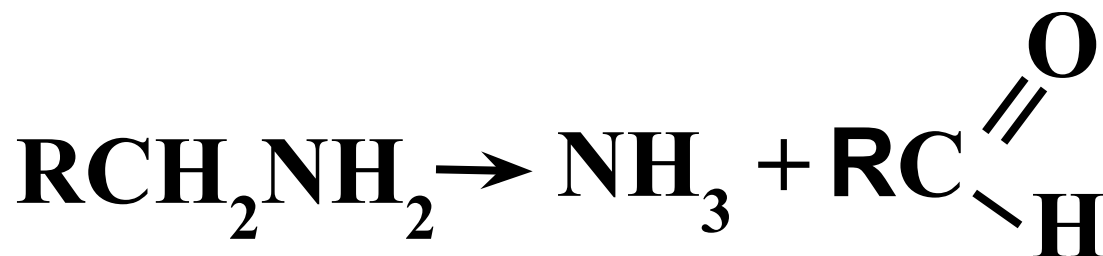
ИНДОМЕТАЦИН
КОДЕИН

N-ДЕАЛКИЛИРОВАНИЕ



ДИАЗЕПАМ,
ИМИПРАМИН
МОРФИН,
ТЕОФИЛЛИН
ЭРИТРОМИЦИН

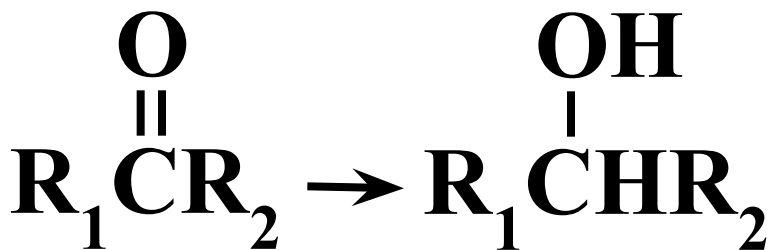
ОКИСЛИТЕЛЬНОЕ ДЕЗАМИНИРОВАНИЕ



ДИАЗЕПАМ
ЭПИНЕФРИН
НОРЭПИНЕФРИН

ВОССТАНОВЛЕНИЕ

ВОССТАНОВЛЕНИЕ АЛЬДЕГИДОВ, КЕТОНОВ, КИСЛОТ



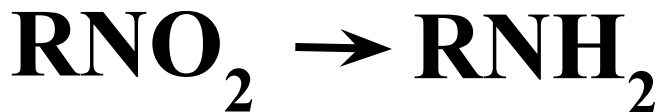
ВАРФАРИН

АЗОРЕДУКЦИЯ



САЛАЗО-
ДИМЕТОКСИН

НИТРОРЕДУКЦИЯ



НИТРАЗЕПАМ
НИТРОФУРАНЫ
МЕТРОНИДАЗОЛ
ХЛОРАМФЕНИКОЛ

ГИДРОЛИЗ

ГИДРОЛИЗ ЭФИРОВ



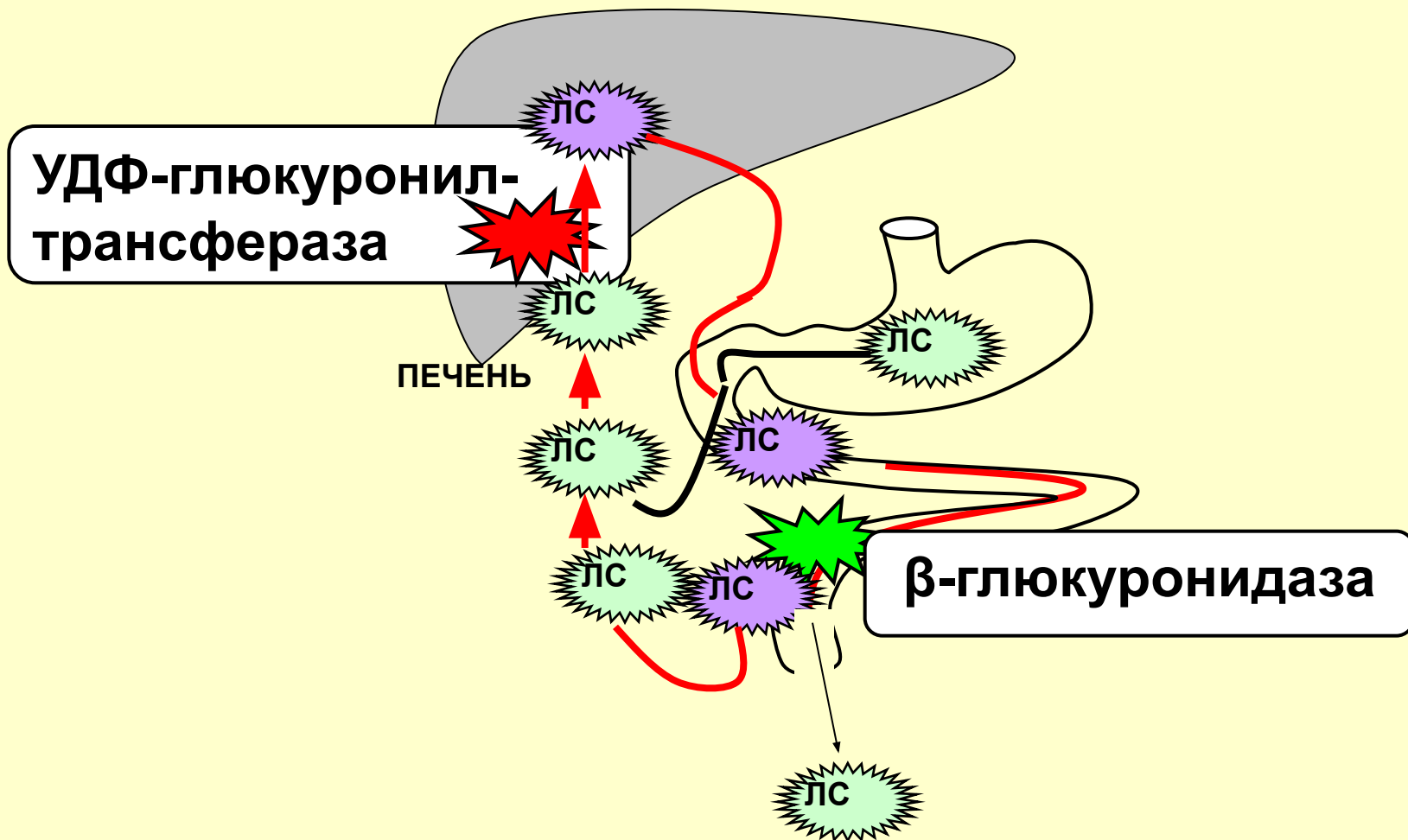
ПРОКАИН
АЦЕТИЛ-
САЛИЦИЛОВАЯ
КИСЛОТА
СУКСАМЕТОНИЙ

ГИДРОЛИЗ АМИДОВ



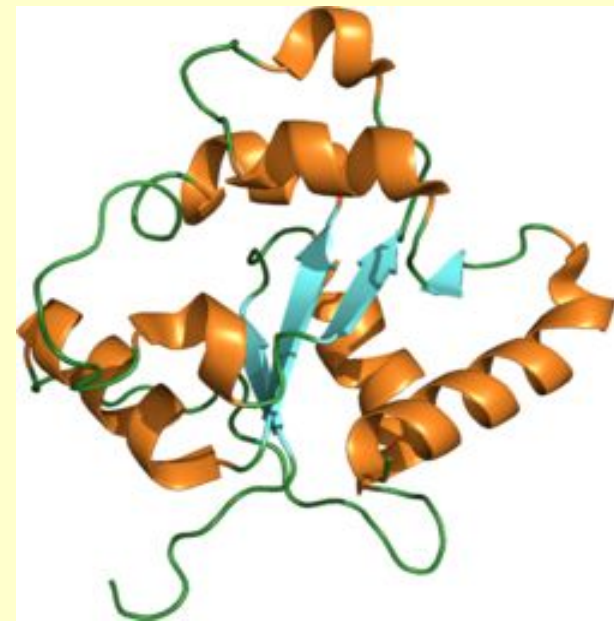
ЛИДОКАИН
ИНДОМЕТАЦИН
ПРОКАИНАМИД

ЭНТЕРОГЕПАТИЧЕСКАЯ ЦИРКУЛЯЦИЯ

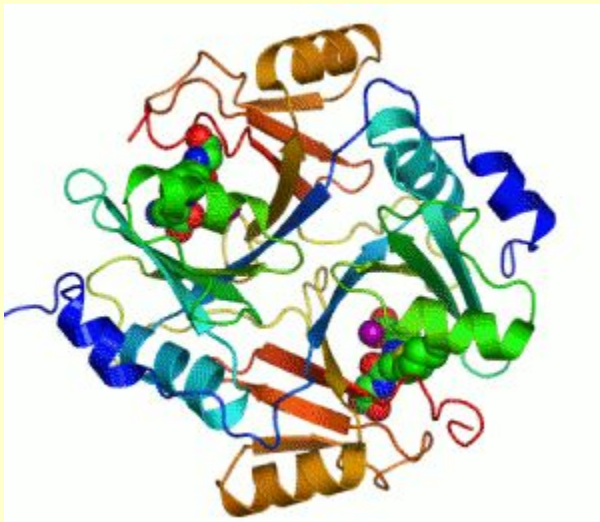


ФАРМАКОГЕНЕТИКА

- Исследует генетические особенности экспрессии конкретных ферментов биотрансформации, транспортеров и рецепторов лекарственных средств



- **Переход от принципа лечения болезни лекарственным средством к принципу персонифицированной медицины – «лечить больного индивидуальным лекарством в индивидуальной дозе»**



ПОЛИМОРФНЫЕ МАРКЕРЫ ИЛИ АЛЛЕЛЬНЫЕ ВАРИАНТЫ

Однонуклеотидный полиморфизм генов, кодирующих синтез ферментов биотрансформации, транспортеров и циторецепторов

Наибольшим полиморфизмом обладают изоферменты *1A2*, *2C9*, *2D6*, *3A4* цитохрома *P-450*, *N*-ацетилтрансферазы

ФЕНОТИПЫ МЕТАБОЛИЗМА

PM - ферменты с низкой активностью
IM - ферменты промежуточной активностью
EM - ферменты с нормальной активностью
UM - ферменты с высокой активностью



РАЗЛИЧИЯ АКТИВНОСТИ ЦИТОХРОМА CYP2D6

- 7% - медленный метаболизм



- 40%-промежуточный метаболизм



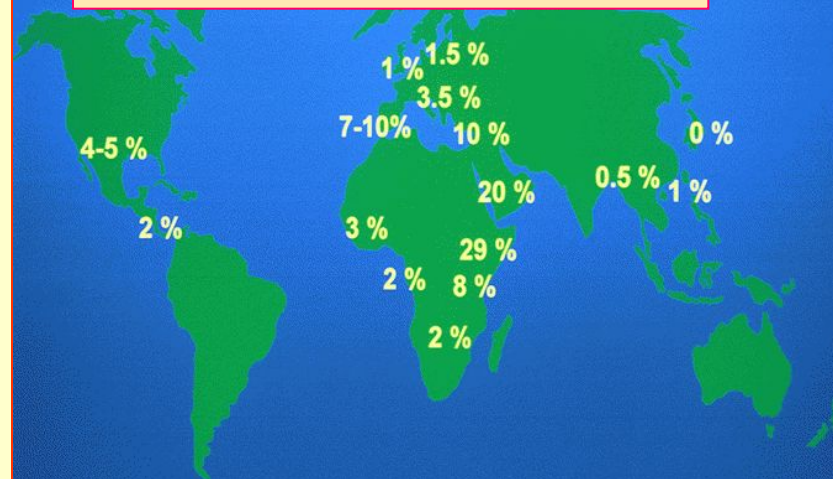
- 50%-нормальный метаболизм



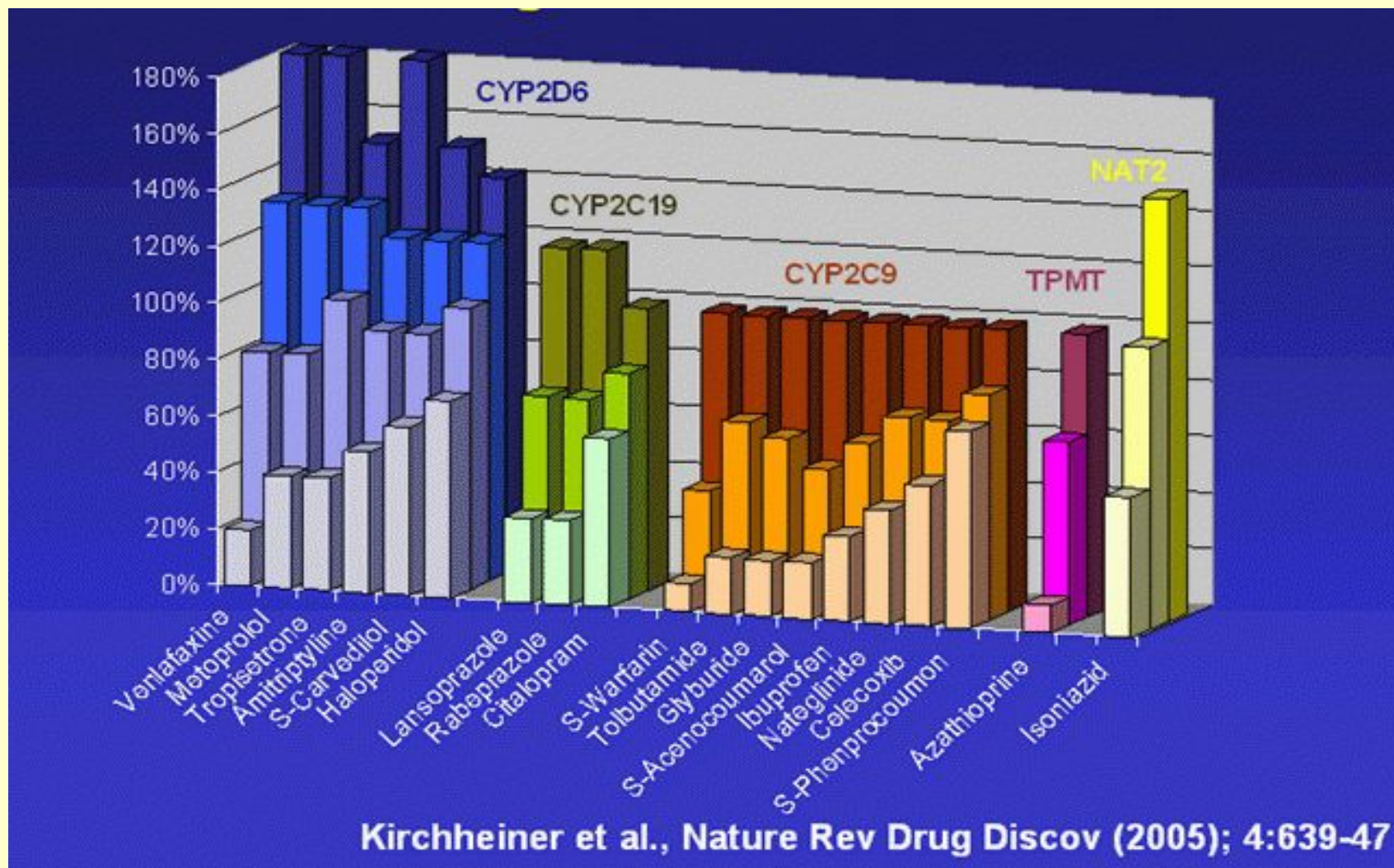
- 3%-быстрый метаболизм



Дупликация гена
CYP2D6



ФЕНОТИПЫ МЕТАБОЛИЗМА



ВАРИАНТЫ БИОТРАНСФОРМАЦИИ β-АДРЕНОБЛОКАТОРА МЕТОПРОЛОЛА

Стартовая доза при хронической
сердечной недостаточности 100-150 мг/сут

Генотип *CYP2D6**1/*1



100–150 мг/сут

Генотип *CYP2D6**1/*4



75 мг/сут

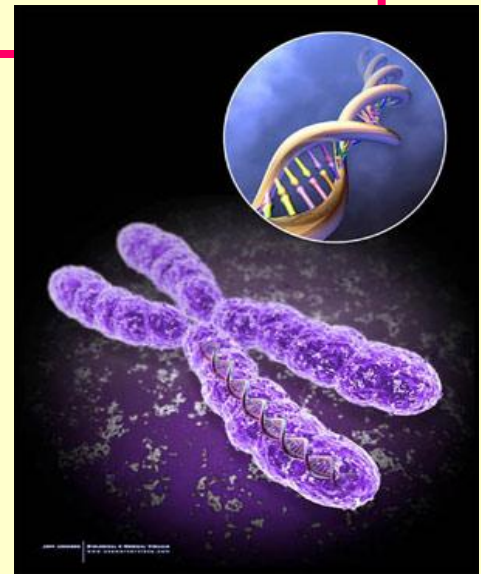
Генотип *CYP2D6**4/*4



50 мг/сут

АЛЛЕЛЬНЫЕ ВАРИАНТЫ ИЗОФЕРМЕНТА ЦИТОХРОМА P-450 2C9

- Влияют на метаболизм антагониста рецепторов AT_1 , ангиотензина II лозартана, антикоагулянта непрямого действия варфарина



ВАРИАНТЫ БИОТРАНСФОРМАЦИИ ВАРФАРИНА

- Применение варфарина у больных с постоянной формой фибрилляции предсердий на 41% снижает частоту ишемических инсультов. При этом варфарин в 25% случаев может вызывать кровотечения (из них 2% - это кровотечения, опасные для жизни)
- У пациентов с постоянной формой фибрилляции предсердий, являющихся носителями **CYP2C9*3**, варфарин в дозе 5 мг/сут значительно чаще вызывает кровотечения, чем при генотипах **CYP2C9*1** и **CYP2C9*2**

РАЗЛИЧИЯ АКТИВНОСТИ ИЗОФЕРМЕНТОВ ЦИТОХРОМА P-450 2D6 и 2C9



CYP2D6

CYP2C9



Оптимальная активность



Низкая активность



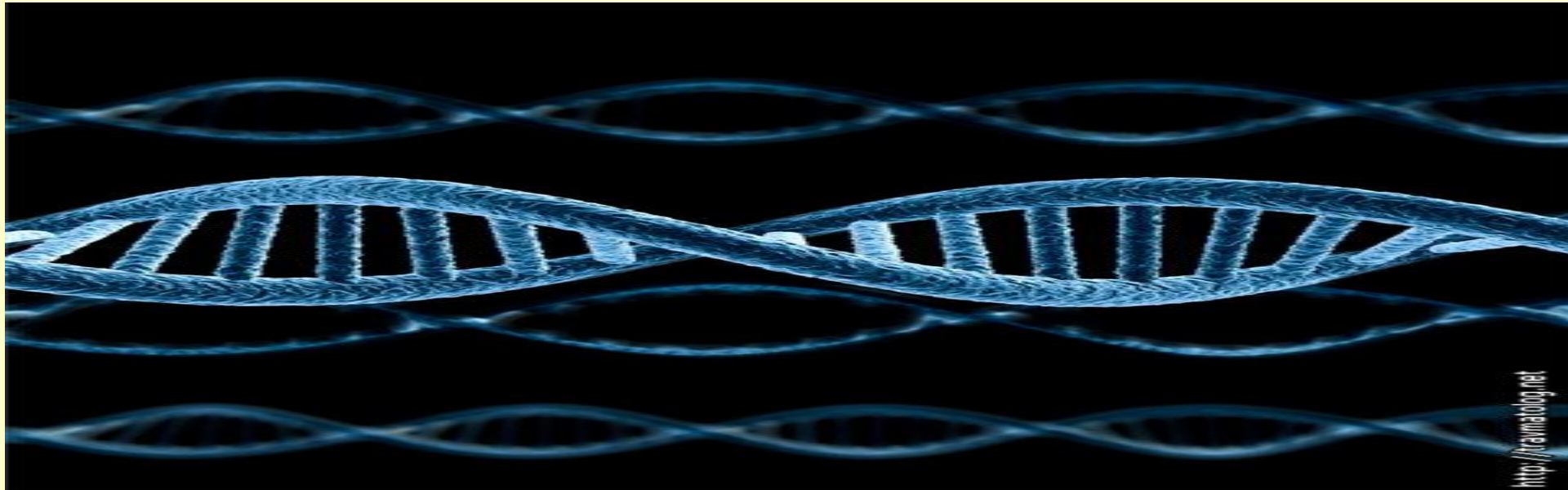
Промежуточная
активность



Высокая активность

ФАРМАКОГЕНОМИКА

- Исследует целый геном, тысячи генов, экспрессия которых влияет на эффекты и судьбу лекарственных средств



ИНДИВИДУАЛЬНЫЕ ОСОБЕННОСТИ БИОТРАНСФОРМАЦИИ

- При беременности биотрансформация замедляется (прогестерон и прегнандиол – ингибиторы цитохрома Р-450)
- Система ферментов печени плода начинает функционировать на 6-8 неделе гестации
- Биотрансформацию ксенобиотиков также осуществляет плацента
- К моменту рождения активность ферментов биотрансформации составляет 20–80% активности взрослых
- У новорожденных детей другие реакции биотрансформации (атипичные изоферменты)

Варианты фармакокинетики при отсутствии или снижении активности фермента биотрансформации



Отсутствие/снижение эффекта
Клопидогрел CYP2C19*2
Тамоксифен CYP2D6*4
Кодеин CYP2D6*4

Токсический эффект
Варфарин - кровотечения CYP2C9*3
Трициклические антидепрессанты CYP2D6
Терфенадин - QT CYP3A4

ИНДУКТОРЫ БИОТРАНСФОРМАЦИИ (> 300)

Противоэпилептические средства:

фенобарбитал, бензобарбитал,
фенитоин, карбамазепин

Анксиолитики: диазепам, феназепам

Глюкокортикоиды

Антибиотики:

гризеофульвин, рифампицин

ИНДУКТОРЫ БИОТРАНСФОРМАЦИИ



**ГИПЕРФОРИН
ЗВЕРБОЯ ПРОДЫРЯВЛЕННОГО**



**АЛЛИЛСУЛЬФИД
ЧЕСНОКА**

ИНДУКТОРЫ БИОТРАНСФОРМАЦИИ



ИМБИРЬ

ИНДУКТОРЫ БИОТРАНСФОРМАЦИИ



**КУРКУМА
(ЦИТВАРНЫЙ КОРЕНЬ)**

ИНДУКТОРЫ БИОТРАНСФОРМАЦИИ



**ЧЕРНЫЙ
ПЕРЕЦ**



МЕД

ИНДУКТОРЫ ИЗОФЕРМЕНТОВ ЦИТОХРОМА P-450

2C9

Фенобарбитал, фенитоин

2C19

**Фенитоин, фенобарбитал,
примидон, рифампицин**

3A4

**Фенитоин, фенобарбитал,
примидон, карбамазепин,,
окскарбазепин, глюкокортикоиды,
спиронолактон, рифампицин,
пиоглитазон, гиперфорин зверобоя**

ИНГИБИТОРЫ БИОТРАНСФОРМАЦИИ

Антидепрессанты

Противоаритмическое средство хинидин

Противоопухолевые средства

Фторхинолоны

**Антибиотики: хлорамфеникол,
эритромицин, кларитромицин**

ИНГИБИТОРЫ БИОТРАНСФОРМАЦИИ



ГРЕЙПФРУТ

ИНГИБИТОРЫ БИОТРАНСФОРМАЦИИ



ЛАЙМ

ИНГИБИТОРЫ БИОТРАНСФОРМАЦИИ



ПОМЕЛО

ИНГИБИТОРЫ ИЗОФЕРМЕНТОВ ЦИТОХРОМА P-450

2C9

Антидепрессанты, НПВС,
амиодарон, флувастатин,
сульфаметоксазол,
кетоконазол, метронидазол

2C19

Имипрамин, флувоксамин,
омепразол

2D6

Антидепрессанты, тиоридазин,
галоперидол, хинидин,
амиодарон

ИНГИБИТОРЫ ИЗОФЕРМЕНТОВ ЦИТОХРОМА Р-450

ЗА4

**Антидепрессанты, амиодарон,
хинидин, омепразол, зафирлукаст,
эритромицин, кларитромицин,
хлорамфеникол, норфлоксацин,
ципрофлоксацин, кетоконазол,
флуконазол, итраконазол,
клотримазол, индинавир,
нелфинавир, метронидазол**

БИОТРАНСФОРМАЦИЯ И ЭФФЕКТЫ ЛЕКАРСТВЕННЫХ СРЕДСТВ ПРИ ЭНЗИМОПАТИЯХ

Идиосинкразия – атипичная реакция на прием лекарственного средства, назначенного в терапевтической дозе

ДЕФЕКТ ГЛЮКОЗО-6- ФОСФАТДЕГИДРОГЕНАЗЫ

▼ ГЛЮКОЗО-6-ФОСФАТДЕГИДРОГЕНАЗА ЭРИТРОЦИТОВ

▼ ПЕНТОЗОФОСФАТНЫЙ ШУНТ

▼ ОБРАЗОВАНИЕ НАДФ•Н

▼ ВОССТАНОВЛЕНИЕ ГЛУТАТИОНА

ОСЛАБЛЕНИЕ АНТИПЕРЕКИСНОЙ ЗАЩИТЫ

УХУДШЕНИЕ БАРЬЕРНОЙ И МАТРИКСНОЙ ФУНКЦИЙ
МЕМБРАН ЭРИТРОЦИТОВ

ГЕМОЛИЗ

МЕТГЕМОГЛОБИН

ГЕОГРАФИЧЕСКИЙ АРЕАЛ РАСПРОСТРАНЕНИЯ ДЕФЕКТА ГЛЮКОЗО-6-ФОСФАТДЕГИДРОГЕНАЗЫ



ОПАСНОСТЬ ГЕМОЛИЗА ПРИ ПРИЕМЕ СИЛЬНЫХ ОКИСЛИТЕЛЕЙ

Местные анестетики, ацетилсалициловая кислота, парацетамол, нитрофураны, сульфаниламиды, противомаларийные средства хинин, хлорохин и примахин, хлорамфеникол, метилтиониния хлорид (метиленовый синий), синтетический витамин К (менадиона натрия бисульфит)



КОНСКИЕ БОБЫ

ВИЦИН, КОНВИЦИН

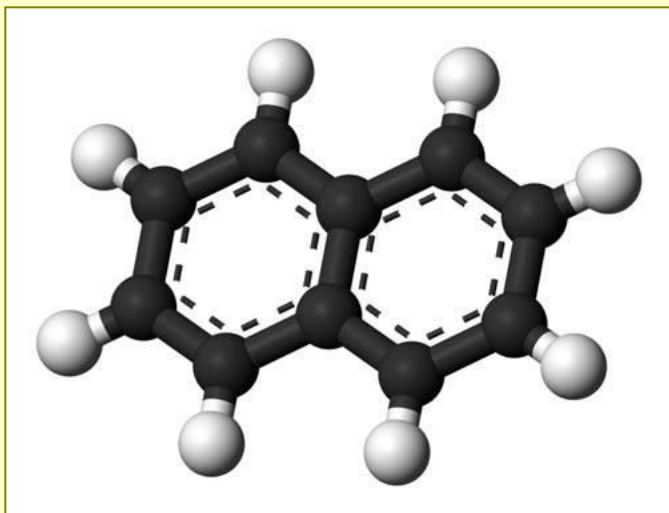




КРЫЖОВНИК

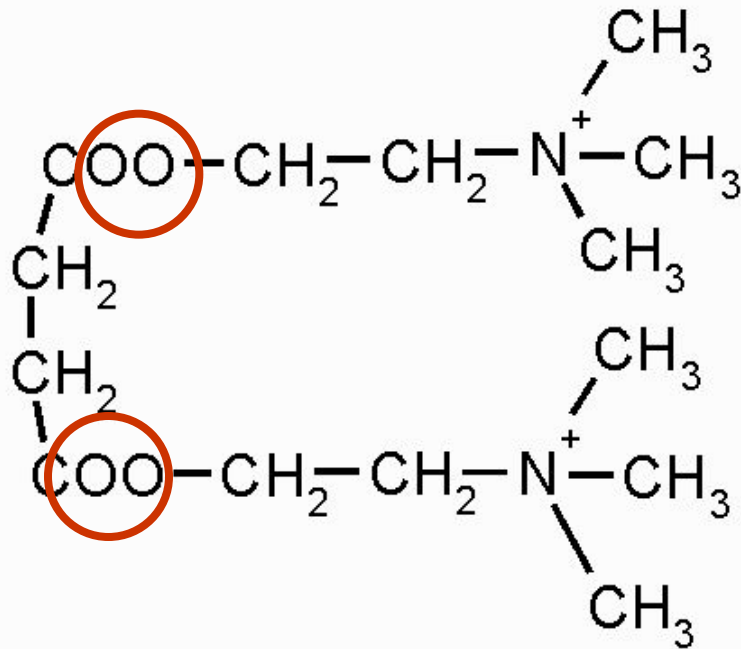


КРАСНАЯ СМОРОДИНА



НАФТАЛИН

СУКСАМЕТОНИЙ



Экскреция лекарственных средств в зависимости от pH мочи

**ЭКСКРЕЦИЯ ВЫШЕ
В ЩЕЛОЧНОЙ СРЕДЕ**

**Аминокислоты
Барбитураты
Салицилаты
Фенилбутазон
Ацетазоламид
Стрептомицин
Сульфаниламиды**

**ЭКСКРЕЦИЯ ВЫШЕ
В КИСЛОЙ СРЕДЕ**

**Лидокаин
Имипрамин
Морфин
Кодеин
Хинидин
Прокаинамид
Хинин
Хлорохин**

ФАРМАКОДИНАМИКА

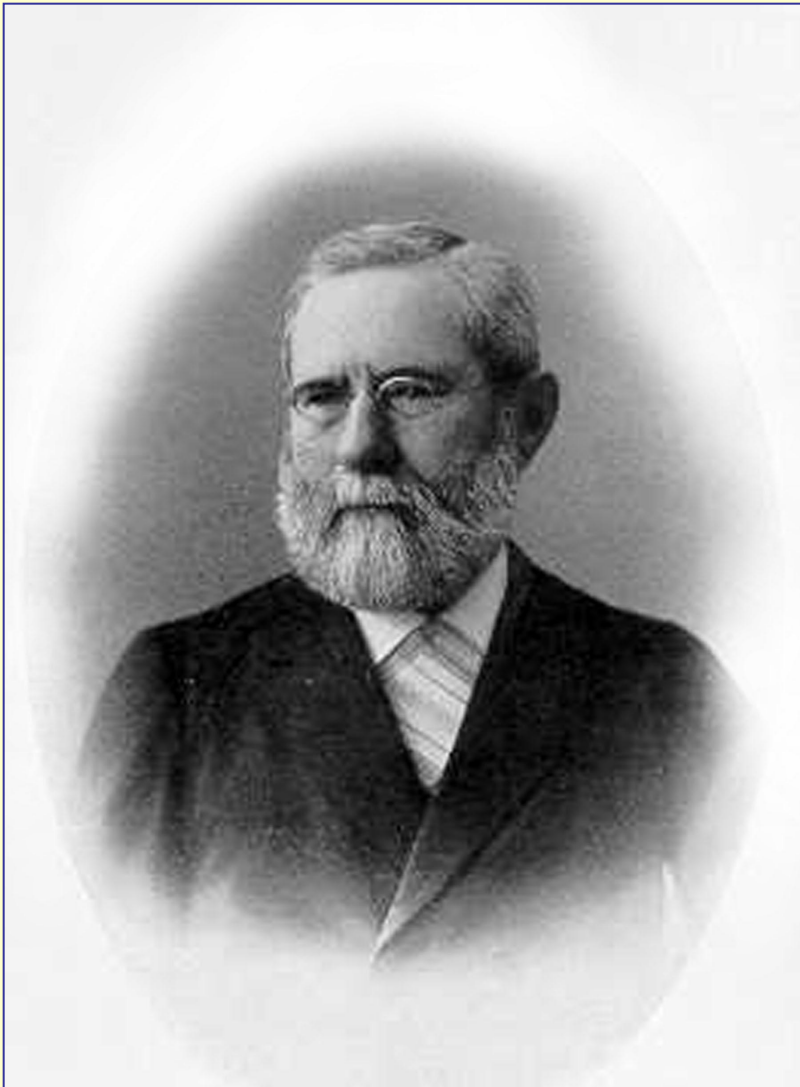
(ГРЕЧ. *PHARMACON* – ЛЕКАРСТВО,
DYNAMIS – СИЛА)

**БИОЛОГИЧЕСКИЕ ЭФФЕКТЫ,
ЛОКАЛИЗАЦИЯ И МЕХАНИЗМ
ДЕЙСТВИЯ ЛЕКАРСТВЕННЫХ СРЕДСТВ**

ЦИТОРЕЦЕПТОРЫ

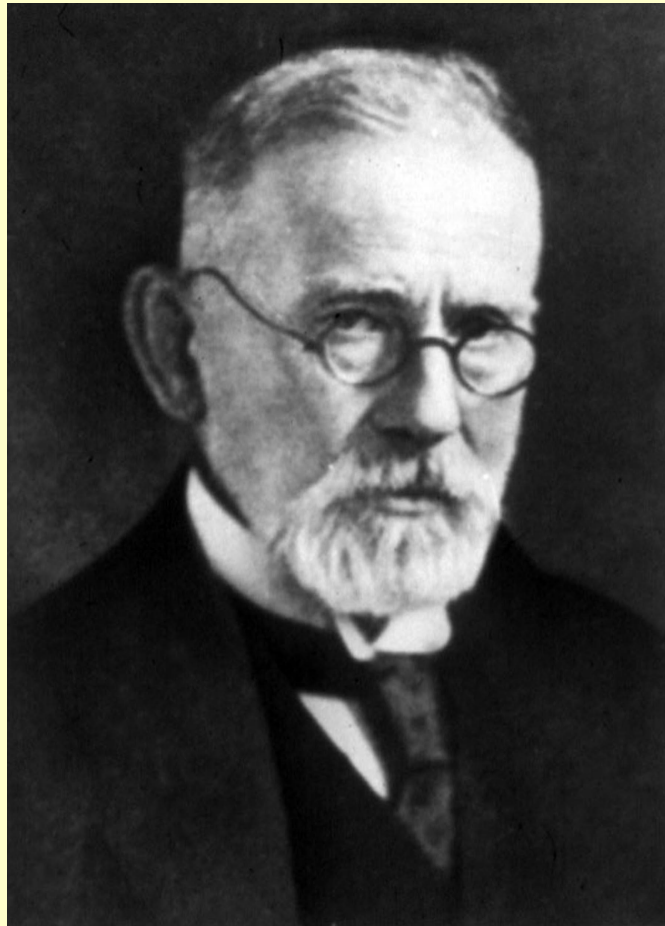
Циторецепторы (греч. *kytos* – сосуд, клетка, лат. *resipere* – получать) – биомакромолекулы, генетически детерминированные для взаимодействия с биологически активными веществами, включая лекарственные средства

Освальд Шмидеберг (1838–1921)



Выдающийся немецкий фармаколог, предположил, что яд мухомора мускарин взаимодействует со специфическими белками организма

Пауль Эрлих (1854-1915)



Рецепторы – молекулярные боковые цепи клеточной протоплазмы, способные воспринимать питательные вещества и токсины, «крайние образования» чувствительных клеток Превращают физическую или химическую энергию раздражения в возбуждение чувствительных нервов

ДЖОН ЛЭНГЛИ



Кураре устраняет сокращение скелетных мышц, вызываемое никотином, но не изменяет возбуждающий эффект электрического тока



Аффинитет (сродство, лат. *affinis* – родственный) – способность образовывать комплекс с циторецепторами

Внутренняя активность – создание активной стереоконформации циторецепторов, приводящей к появлению клеточного ответа

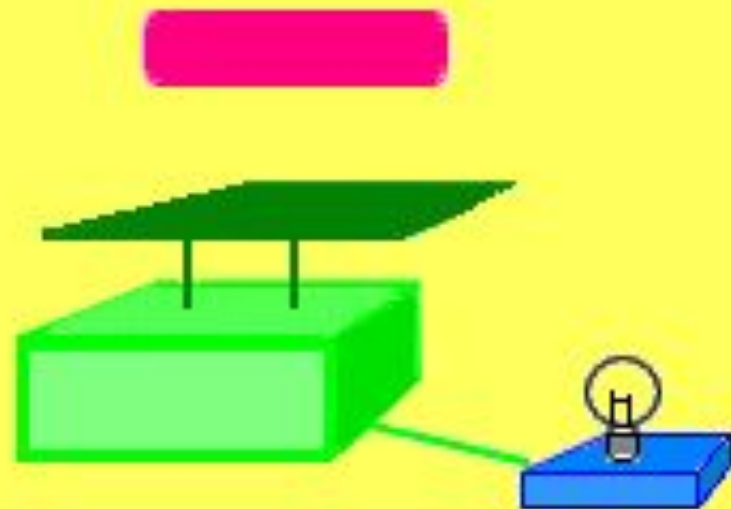
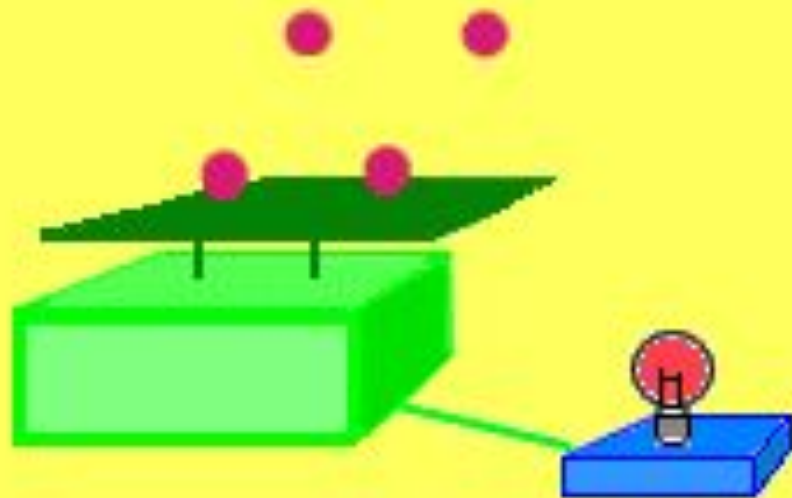
Агонисты (греч. *agonistes* – соперник, *agon* – борьба), или миметики (греч. *mimēomai* – подражать) – лекарственные средства с умеренным аффинитетом и высокой внутренней активностью, воспроизводят эффекты эндогенных лигандов:

полные агонисты вызывают максимально возможный клеточный ответ

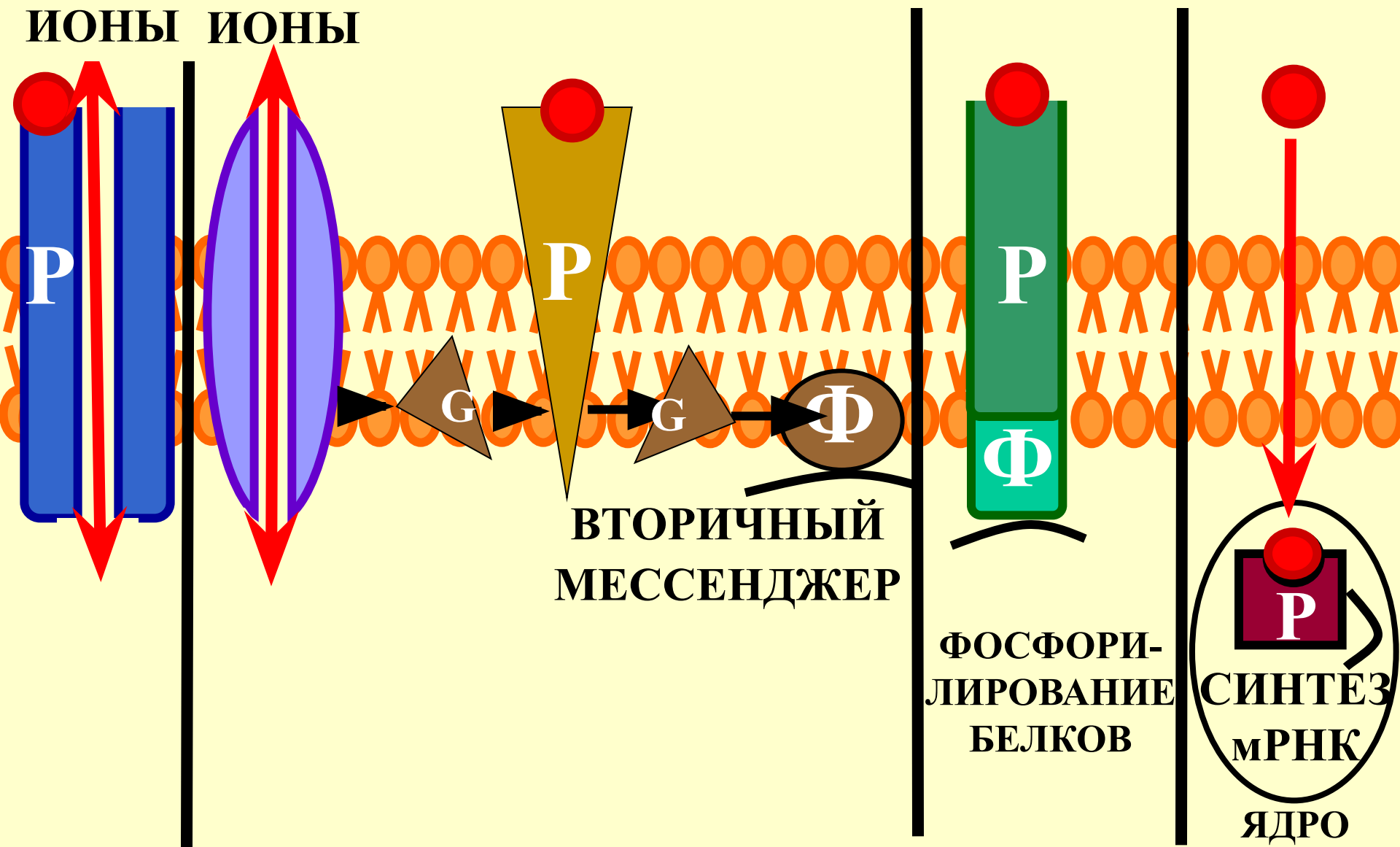
частичные (парциальные) агонисты – менее значительную клеточную реакцию

Антагонисты (греч. *antagonisma* – соперничество, *anti* – против, *agon* – борьба) или блокаторы – лекарственные средства с высоким аффинитетом, но лишенные внутренней активности

Экранируют циторецепторы от действия эндогенных лигандов

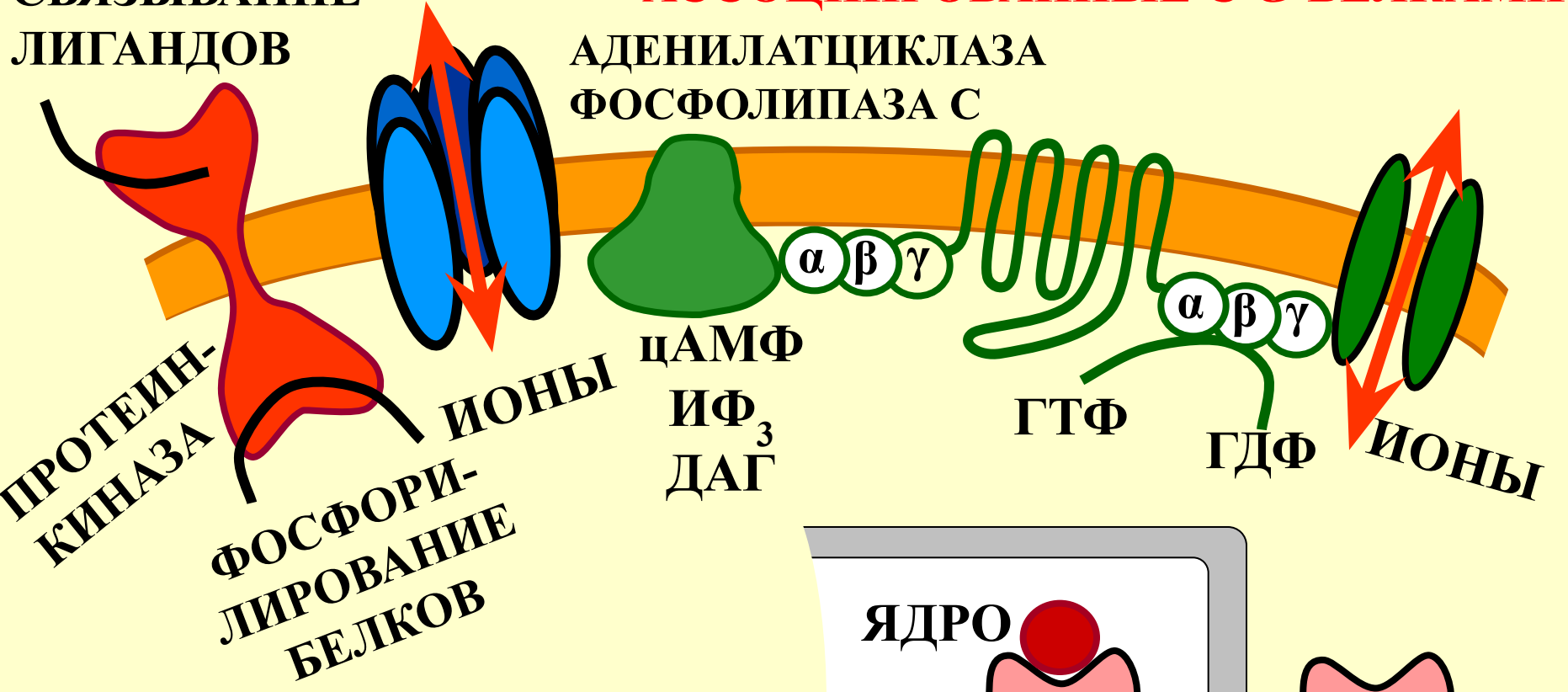


ТИПЫ РЕЦЕПТОРОВ



ЦИТО-РЕЦЕПТОРЫ-ПРОТЕИН-КИНАЗЫ **ЦИТО-РЕЦЕПТОРЫ ИОННЫХ КАНАЛОВ** **ЦИТОРЕЦЕПТОРЫ, АССОЦИИРОВАННЫЕ С G-БЕЛКАМИ**

СВЯЗЫВАНИЕ ЛИГАНДОВ



ПРОТЕИН-КИНАЗА
ФОСФОРИЛИРОВАНИЕ БЕЛКОВ
ИОНЫ

АДЕНИЛАТЦИКЛАЗА
ФОСФОЛИПАЗА С

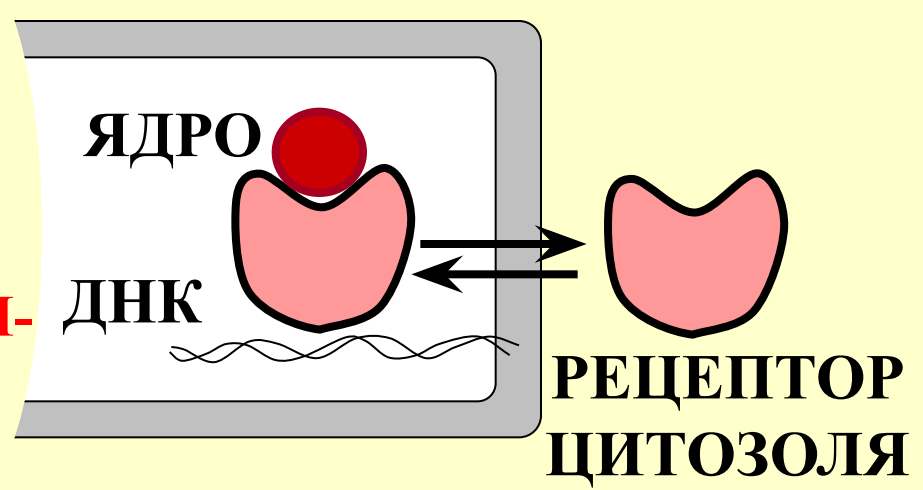
цАМФ
ИФ₃
ДАГ

ГТФ

ГДФ

ИОНЫ

ЦИТОРЕЦЕПТОРЫ-РЕГУЛЯТОРЫ ТРАНСКРИПЦИИ



ЯДРО

ДНК

РЕЦЕПТОР ЦИТОЗОЛЯ

РЕЦЕПТОРЫ ИОННЫХ КАНАЛОВ

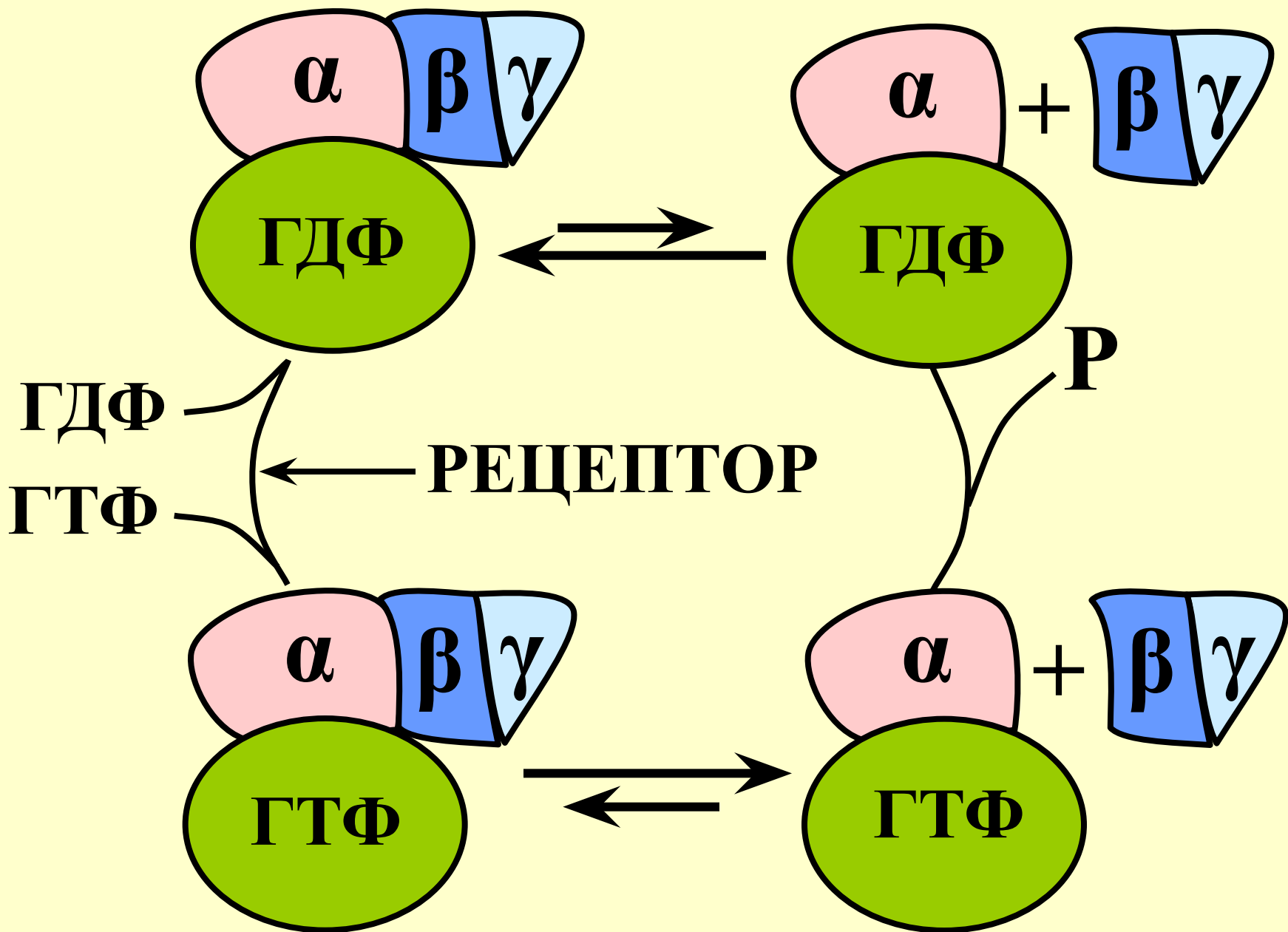
Рецепторы, вызывающие деполяризацию и активацию функций клеток, –
Н-холинорецепторы, рецепторы глутаминовой и аспарагиновой кислот, рецепторы 5-HT_3 серотонина (увеличивают проводимость для Na^+ , K^+ и Ca^{2+})

РЕЦЕПТОРЫ ИОННЫХ КАНАЛОВ

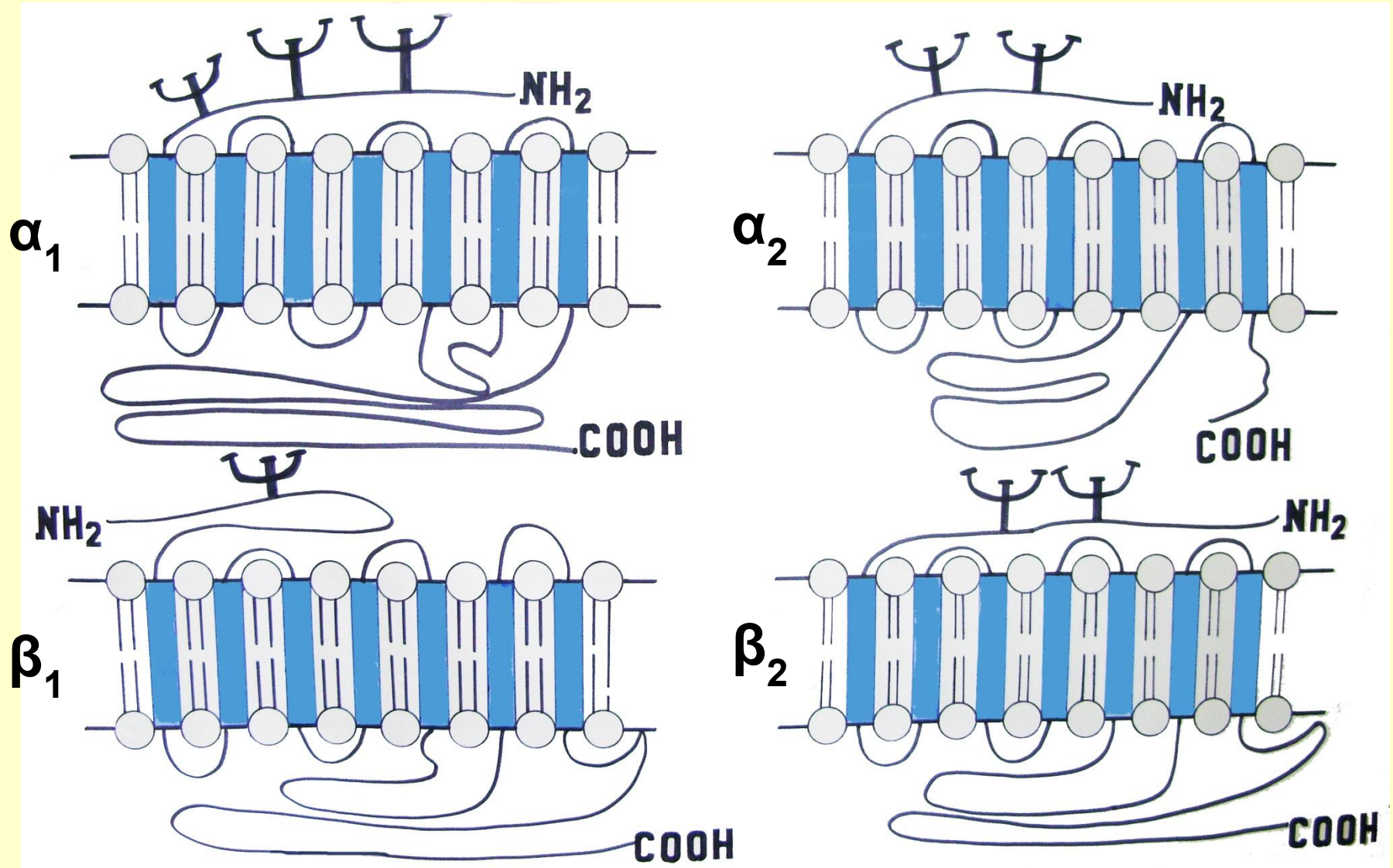
Рецепторы, вызывающие гиперполяризацию и торможение функций клеток, – рецепторы ГАМК_A, рецепторы глицина (увеличивают проводимость для Cl⁻)

РЕЦЕПТОРЫ ПРОТЕИНКИНАЗЫ

- **Рецептор инсулина**
- **Рецепторы факторов роста**
- **Рецепторы цитокинов**



СТРОЕНИЕ АДРЕНОРЕЦЕПТОРОВ



Норадреналин

β -Адренорецепторы

α_2 -Адренорецепторы

α_1 -Адренорецепторы

G_s -белки

G_i -белки

G_q -белки

Аденилатциклаза

Аденилатциклаза

Фосфолипаза С

цАМФ(↑)

цАМФ(↓)

ИФ₃(↑), ДАГ (↑)

Протеинкиназы

ЦИТОРЕЦЕПТОРЫ, АССОЦИИРОВАННЫЕ ЧЕРЕЗ G-БЕЛОК С АДЕНИЛАТЦИКЛАЗОЙ



ЦИТОРЕЦЕПТОРЫ, АССОЦИИРОВАННЫЕ С АДЕНИЛАТЦИКЛАЗОЙ

Рецепторы активации (R_s)

β -Адренорецепторы

Рецепторы D_1 дофамина

Рецепторы $5\text{-HT}_{4,6,7}$ серотонина

Рецепторы H_2 гистамина

Рецепторы A_2 аденозина

Рецепторы V_2 вазопрессина

ЦИТОРЕЦЕПТОРЫ, АССОЦИИРОВАННЫЕ С АДЕНИЛАТЦИКЛАЗОЙ

Рецепторы ингибирования (R_i)

α_2 -Адренорецепторы

Рецепторы D_2 дофамина

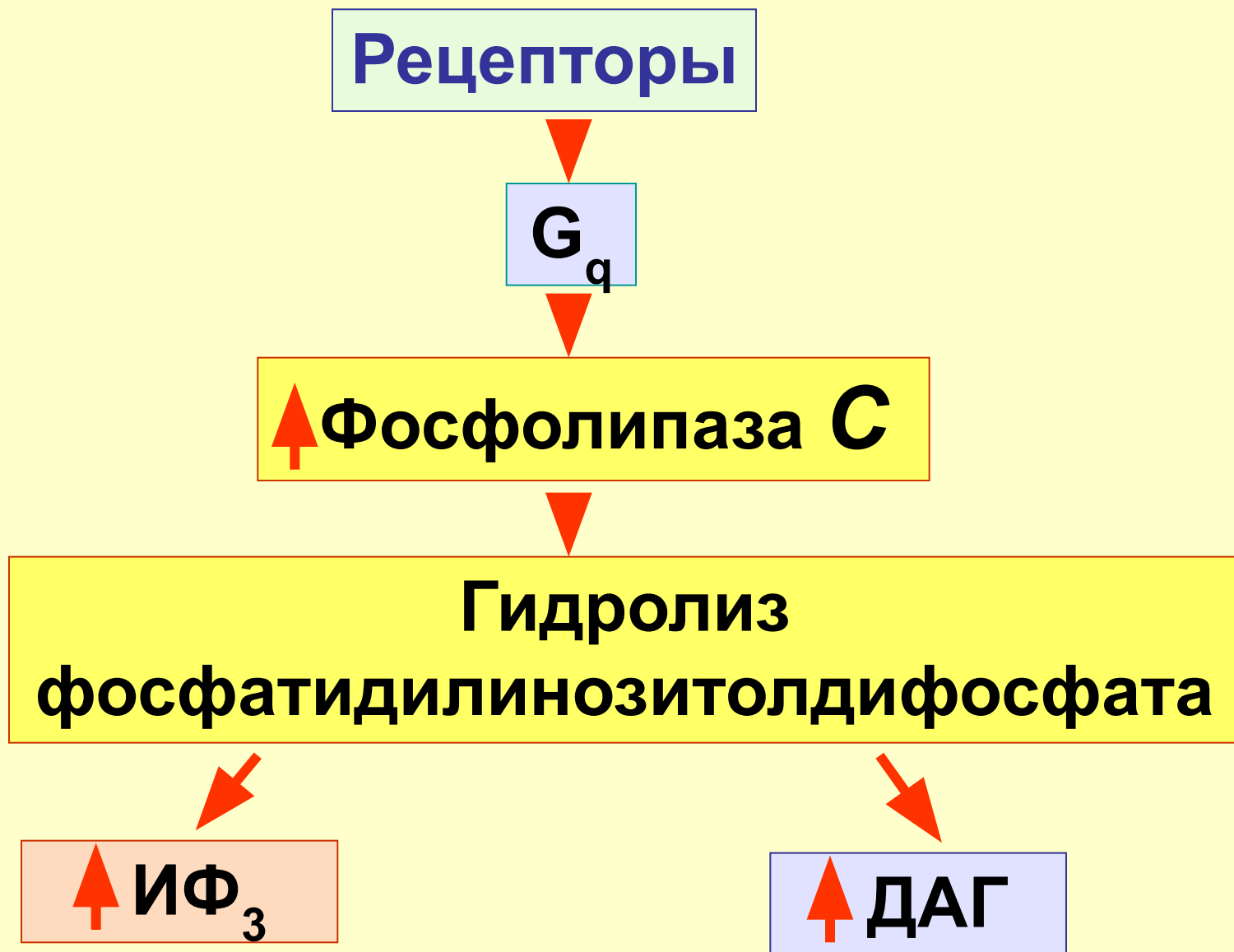
Рецепторы $5-HT_1$ серотонина

M_2 -холинорецепторы

Рецепторы A_1 аденозина

Опиоидные рецепторы

ЦИТОРЕЦЕПТОРЫ, АССОЦИИРОВАННЫЕ ЧЕРЕЗ G-БЕЛОК С ФОСФОЛИПАЗОЙ С



ИФ₃

20 Ca²⁺ из ЭПР

Ca²⁺-кальмодулин

**Киназа легких цепей
миозина-PO₄**

Легкие цепи миозина-PO₄

Актомиозин

ДАГ

Протеинкиназа С

**Фосфорилиро-
вание ферментов,
белков, ионных
каналов**

**Освобождение
гормонов, ней-
ромедиаторов**

ЦИТОРЕЦЕПТОРЫ, АССОЦИИРОВАННЫЕ С ФОСФОЛИПАЗОЙ С

α_1 -Адренорецепторы

Рецепторы 5-HT_2 серотонина

$M_{1,3}$ -холинорецепторы

Рецепторы H_1 гистамина

Пуриновые $P_{2\gamma}$ рецепторы

Рецепторы V_1 вазопрессина

Рецепторы AT_1 ангиотензина II

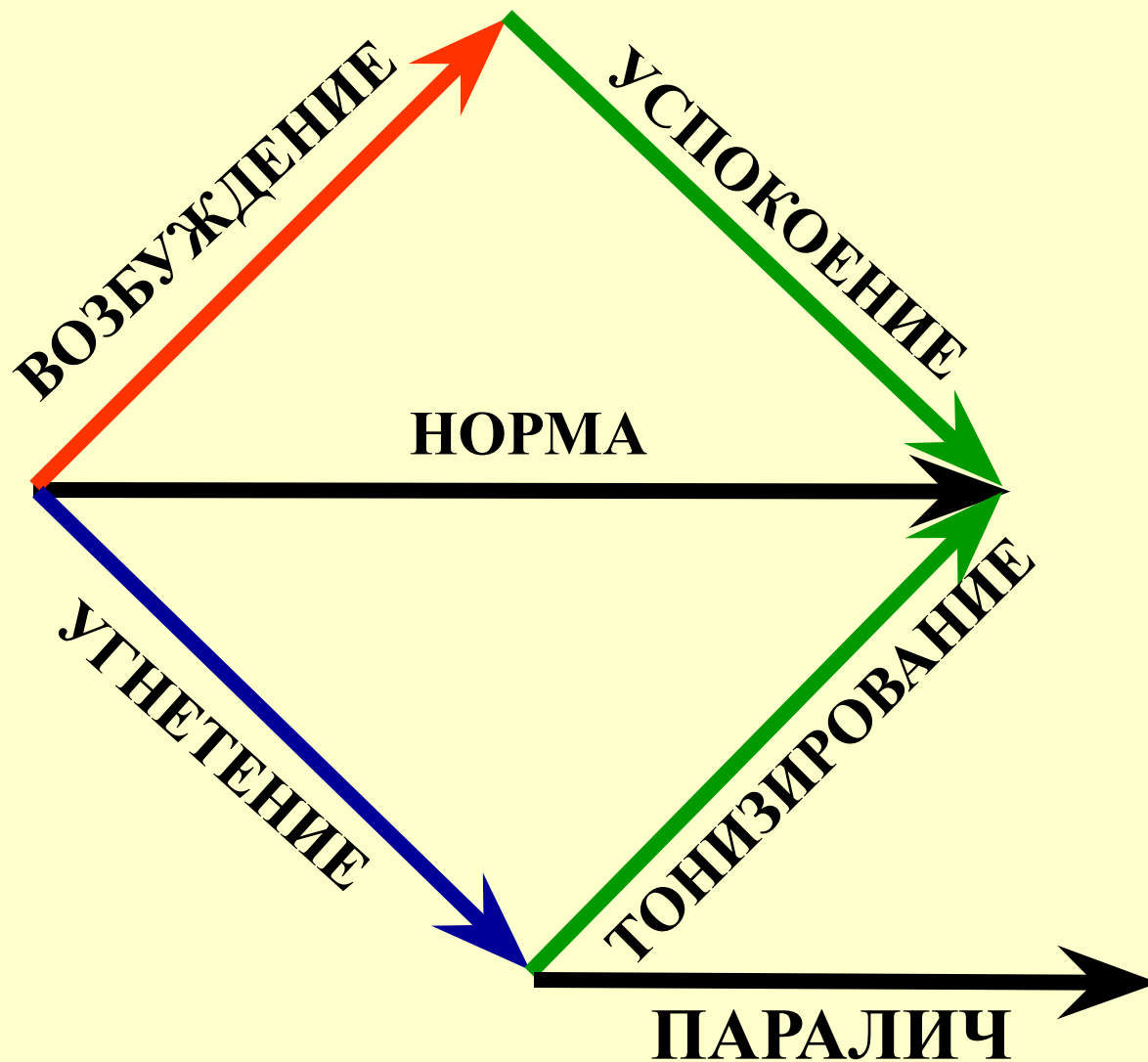
Рецепторы окситоцина

Рецепторы холецистокинина (ССК)

РЕЦЕПТОРЫ - РЕГУЛЯТОРЫ ТРАНСКРИПЦИИ

- Рецепторы тиреоидных гормонов**
- Рецепторы стероидных гормонов**
- Рецепторы витамина D**
- Рецепторы ретиноидов**

ФУНКЦИОНАЛЬНЫЕ ИЗМЕНЕНИЯ, ВЫЗЫВАЕМЫЕ ЛЕКАРСТВЕННЫМИ СРЕДСТВАМИ



Академик Николай Васильевич Вершинин (1867-1953)



КУМУЛЯЦИЯ

$$\text{Поддерживающая доза} = \frac{\text{Полная терапевтическая доза} \times \text{КЭ}}{100}$$

КЭ – коэффициент элиминации в %

ДИГИТОКСИН – 7%

ДИГОКСИН – 20%

СТРОФАНТИН – 40%

ПРИВЫКАНИЕ

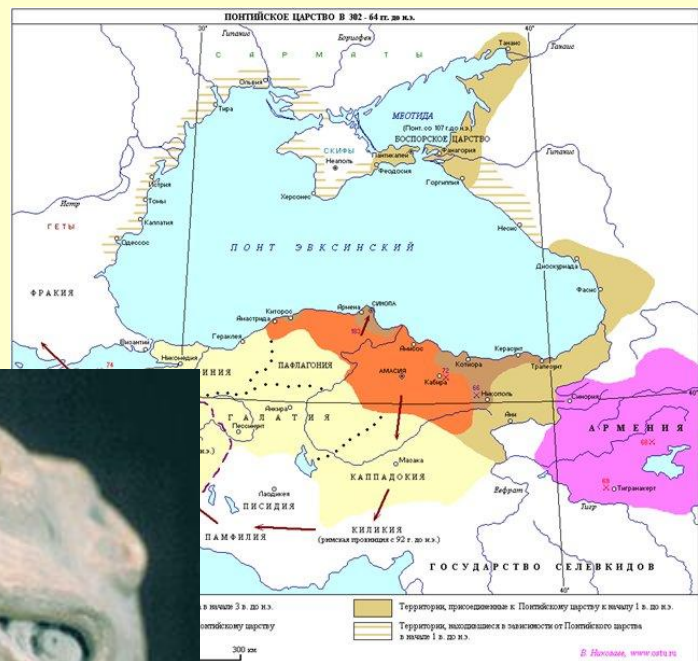
Анксиолитик диазепам обычно оказывает противотревожное влияние в дозе 5–10 мг/сут, на фоне привыкания – в дозе 1000 мг/сут

ПРИВЫКАНИЕ

Фармакокинетические механизмы

- Нарушение всасывания
- Индукция ферментов биотрансформации
- Активация гликопротеина *P*

ПРИВЫКАНИЕ



**Царь Понта
Митридат VI Евпатор
(123-63 до н.э.)**

ПРИВЫКАНИЕ

Фармакодинамические механизмы

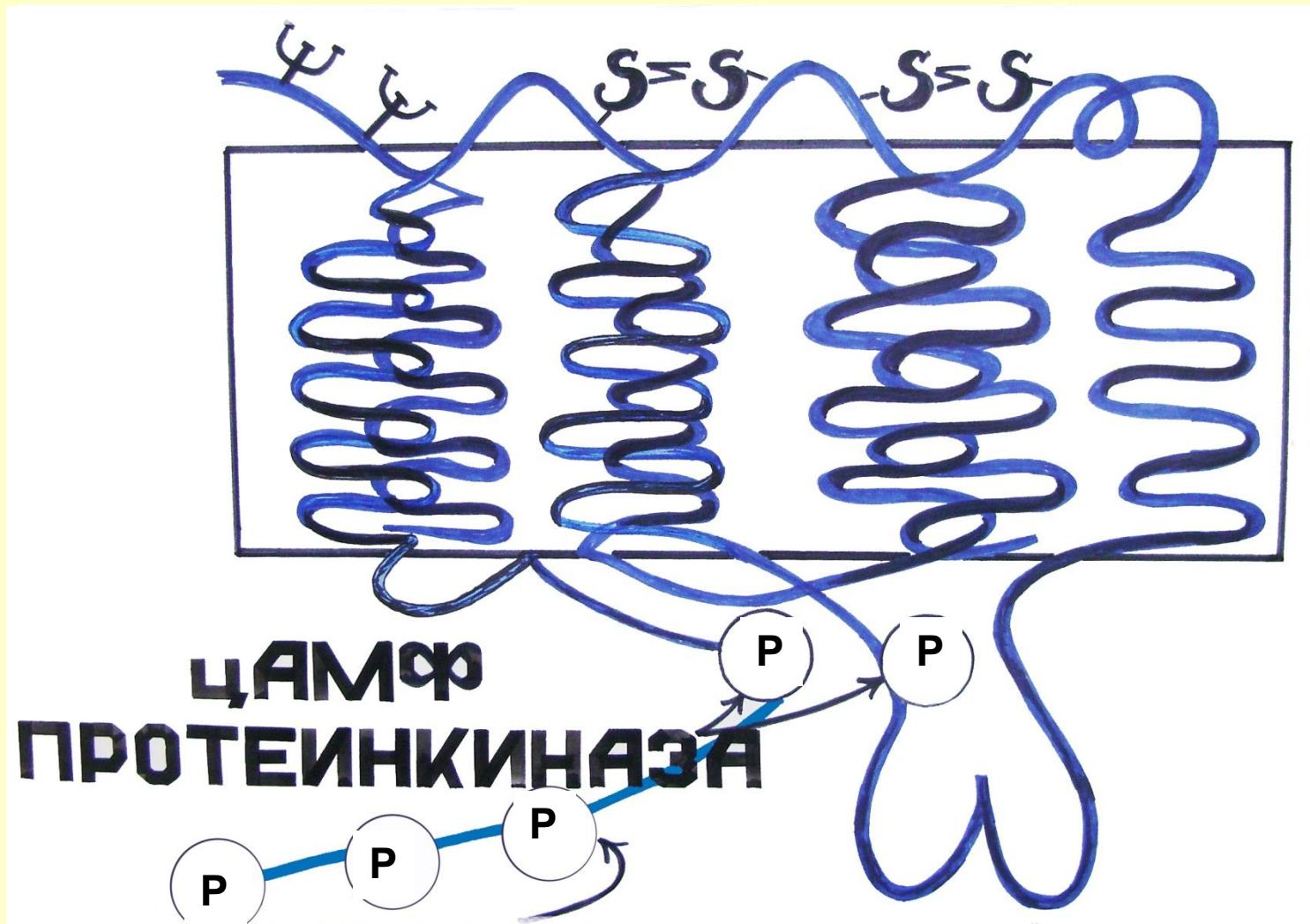
- **Снижение количества циторцепторов (down-регуляция)**
- **Уменьшение выделения нейромедиаторов**
- **Снижение возбудимости чувствительных нервных окончаний**
- **Включение компенсаторных механизмов регуляции**

ПРИВЫКАНИЕ

**Десенситизация циторцепторов
(снижение чувствительности)**

- **Гетерологическая десенситизация – ослабление реакции циторцепторов на многие вещества под влиянием одного агониста**
- **Гомологическая десенситизация – ослабление реакции только на агонист, вызывающий десенситизацию**

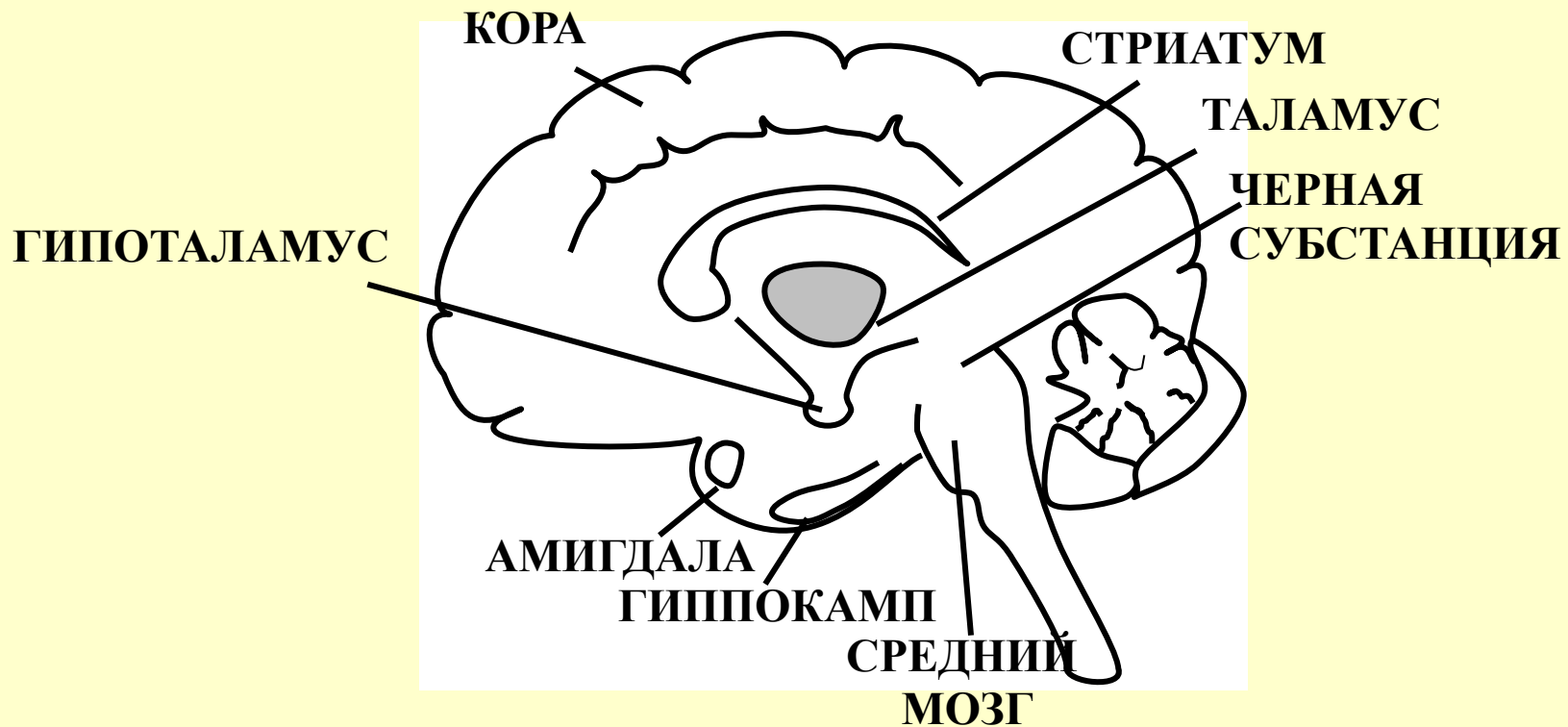
Десенситизация β -адренорецепторов



Злоупотребление психоактивными веществами с наркотическим действием (греч. narke – оцепенение) – не связанный с рекомендациями врача прием с целью изменения психического статуса или избавления от боли и других неприятных психических ощущений

Пристрастие – непреодолимое стремление к повторному употреблению психоактивных веществ для достижения эйфории (положительное подкрепление) или устранения психического и физического дискомфорта (отрицательное подкрепление)

Зависимость от психоактивных веществ – стойкая и систематическая потребность в их повторном приеме
Психическая и физическая зависимости



**Мезокортиколимбическая система,
связанная с базальной областью
переднего мозга**



СИНЕРГИЗМ

СУММИРОВАННЫЙ СИНЕРГИЗМ

(АДДИЦИЯ)

$$1+1=2$$

ПОТЕНЦИРОВАННЫЙ СИНЕРГИЗМ

(СУПЕРАДДИЦИЯ)

$$1+1>2$$

АНТАГОНИЗМ

ФИЗИЧЕСКИЙ АНТАГОНИЗМ

- **Адсорбенты (уголь активированный)**
- **Солевые слабительные средства повышают осмотическое давление в просвете кишечника и задерживают всасывание растворенных ЛС**
- **ЛС, создающие щелочную или кислую среду в пищеварительном тракте, тормозят всасывание ЛС со свойствами кислот или оснований соответственно**

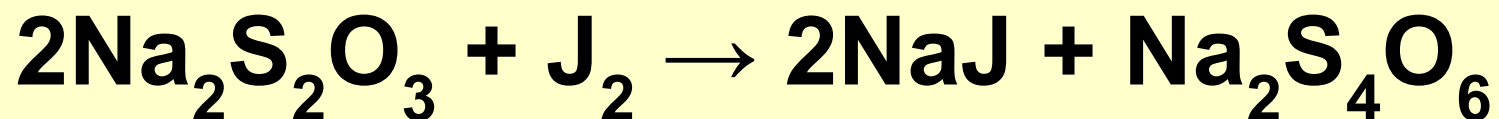
АНТАГОНИЗМ

ФИЗИЧЕСКИЙ АНТАГОНИЗМ

- Ионы кальция, магния, железа (антацидные средства) образуют невсасывающиеся хелатные комплексы с сульфаниламидами, тетрациклином, хлорамфениколом, ацетилсалициловой кислотой
- Сосудосуживающие средства снижают всасывание местных анестетиков

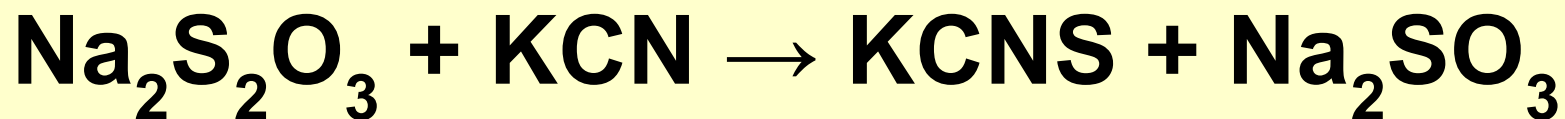
АНТАГОНИЗМ

ХИМИЧЕСКИЙ АНТАГОНИЗМ



натрия

тиосульфат



цианид

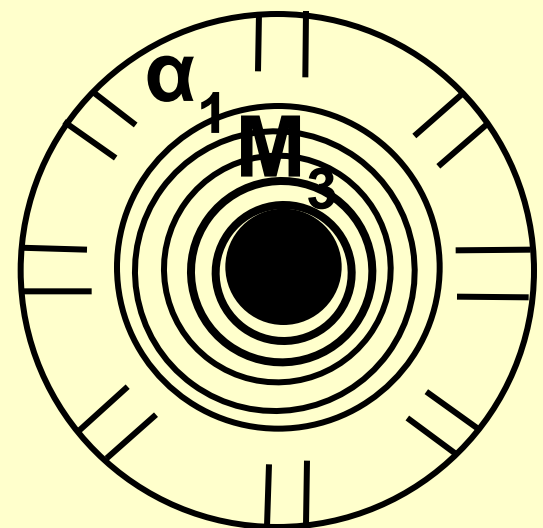
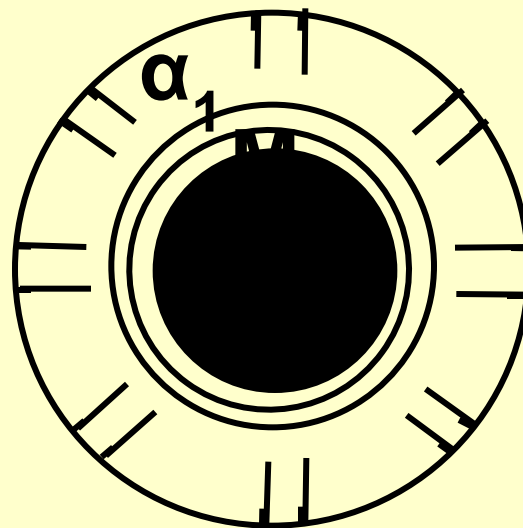
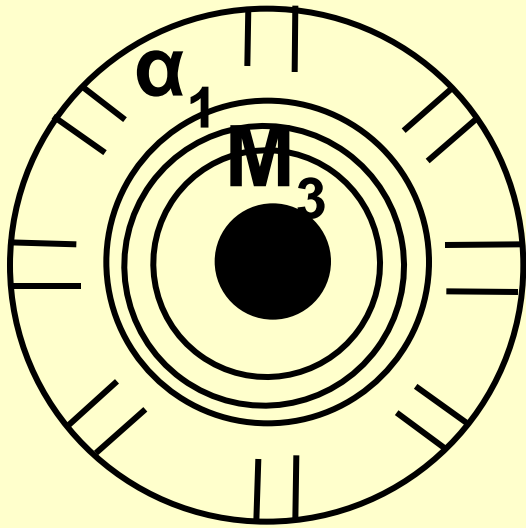
роданид

АНТАГОНИЗМ

ФИЗИОЛОГИЧЕСКИЙ АНТАГОНИЗМ

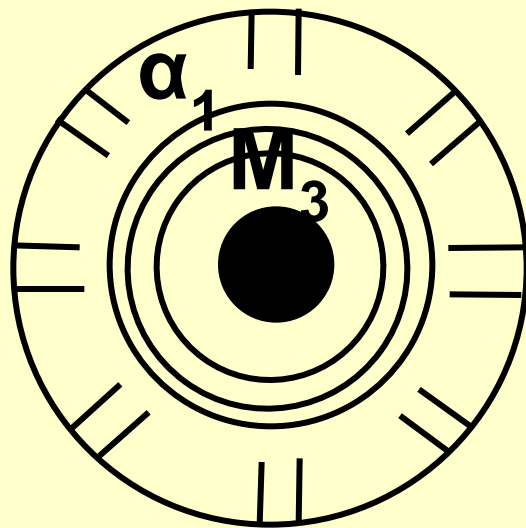
- **НЕПРЯМОЙ – РЕЗУЛЬТАТ ДЕЙСТВИЯ НА РАЗЛИЧНЫЕ КЛЕТКИ**
- **ПРЯМОЙ – РЕЗУЛЬТАТ ДЕЙСТВИЯ НА ОДНИ И ТЕ ЖЕ КЛЕТКИ**
 - **КОНКУРЕНТНЫЙ**
 - **НЕКОНКУРЕНТНЫЙ**

ФИЗИОЛОГИЧЕСКИЙ НЕПРЯМОЙ АНТАГОНИЗМ



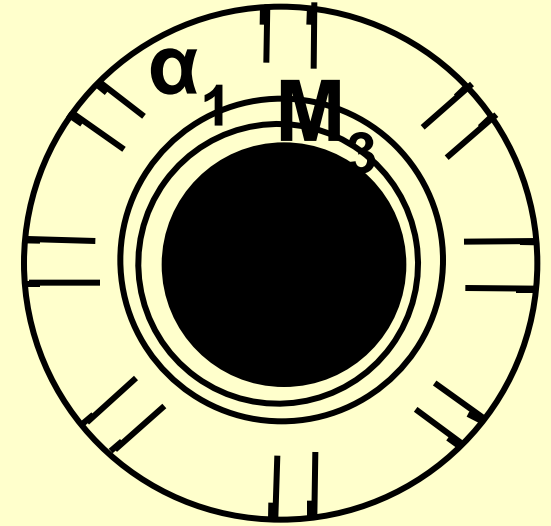
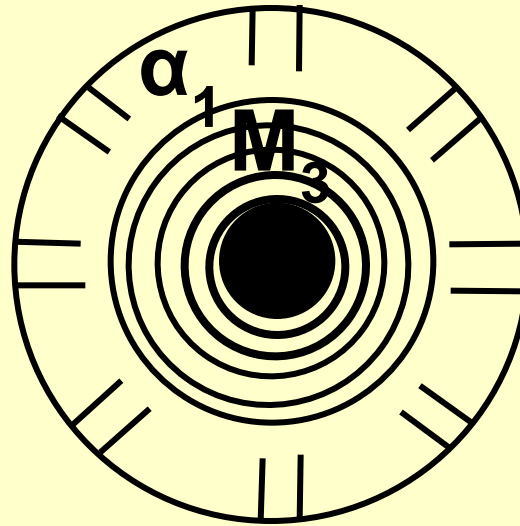
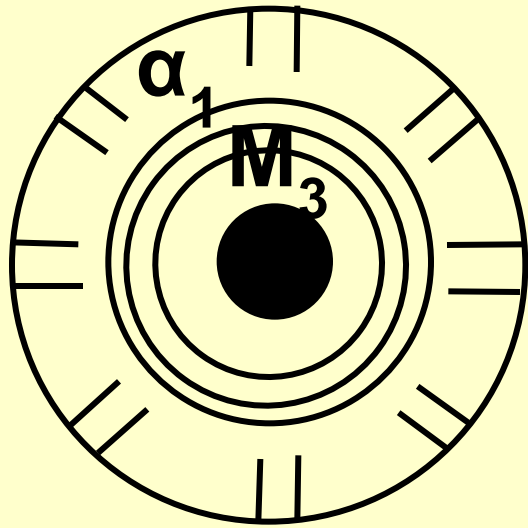
ЭПИНЕФРИН

ПИЛОКАРПИН



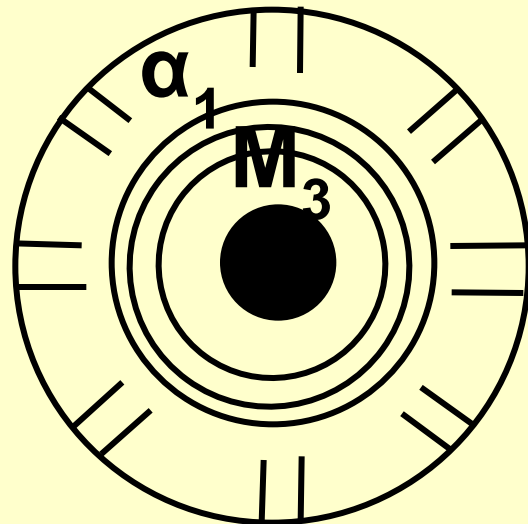
ЭПИНЕФРИН + ПИЛОКАРПИН

ФИЗИОЛОГИЧЕСКИЙ ПРЯМОЙ КОНКУРЕНТНЫЙ АНТАГОНИЗМ



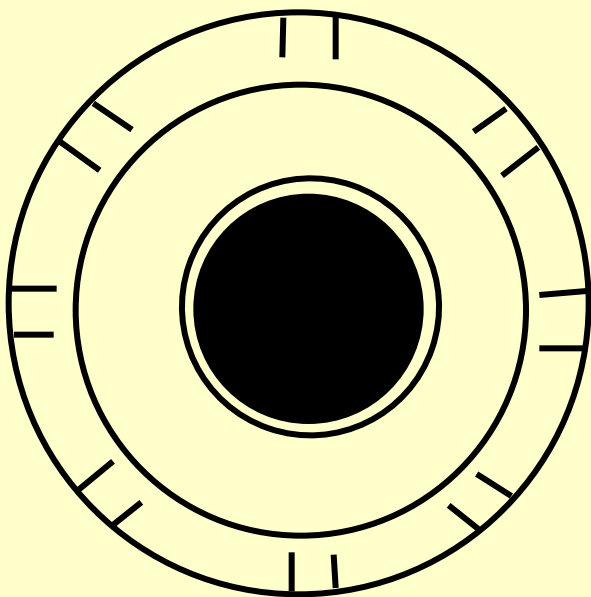
ПИЛОКАРПИН

АТРОПИН

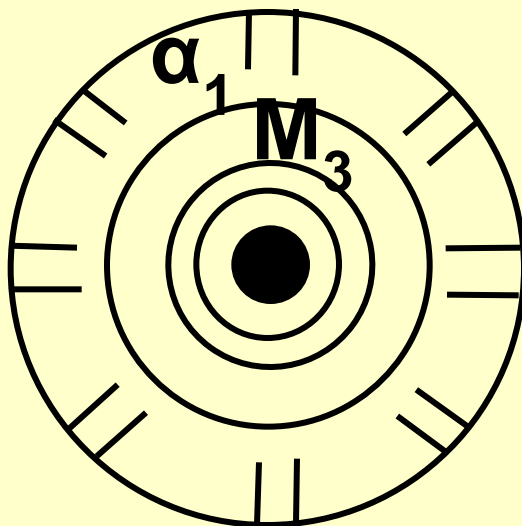


АТРОПИН + ПИЛОКАРПИН

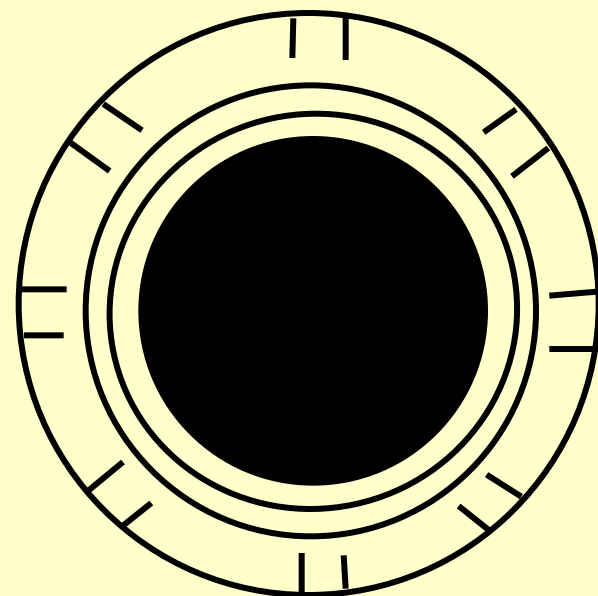
ФИЗИОЛОГИЧЕСКИЙ ПРЯМОЙ КОНКУРЕНТНЫЙ АНТАГОНИЗМ



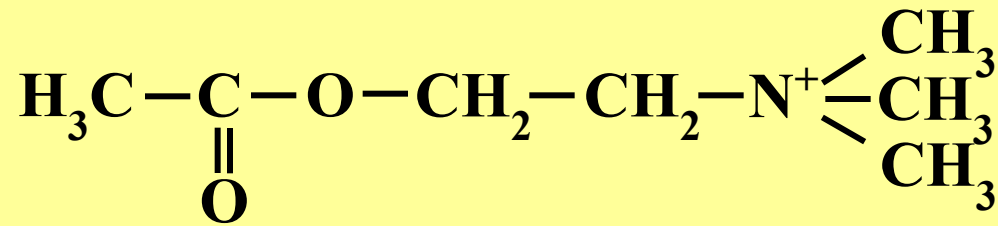
**М-ХОЛИНОБЛОКАТОР
АТРОПИН РАСШИРЯЕТ ЗРАЧКИ**



**М-ХОЛИНОМИМЕТИК
ПИЛОКАРПИН
НА ФОНЕ АТРОПИНА
НЕ ВЛИЯЕТ НА ШИРИНУ ЗРАЧКОВ**



ХОЛИНЕРГИЧЕСКИЙ СИНАПС



АЦЕТИЛХОЛИН

