

Лекция №2. Фармакодинамика и фармакокинетика

1. Пути введения лекарственных средств в организм.
2. Взаимодействие лекарственных средств с клетками и тканями.
3. Типы действия лекарственных средств.
4. Механизм действия лекарственных средств

Фармакокинетика - это раздел
общей фармакологии,
изучающий процессы
всасывания, транспорта,
распределения, метаболизма и
выведения лекарственных
веществ.

«Судьба лекарства в организме» - это
то, что организм делает с лекарством.

ЛЕКАРСТВЕННЫЕ ФОРМЫ

Лекарственная форма - это агрегатное состояние ЛС, при котором достигается необходимый лечебный эффект

1. **Твердые** - порошки, таблетки, драже, капсулы, спансулы, саше и др.
2. **Мягкие** - мази, гели, пасты, пластыри, пилюли, свечи, оподельдоки и др.
3. **Жидкие** - капли, растворы, настои, отвары, настойки, экстракты, эмульсии, суспензии, коллоиды, аэрозоли и др.
4. **Газообразные** - газы, пары, дымы и др.

NB! Понятие о метаболизме

метаболизм – превращение лекарственных в-в



биотрансформация

конъюгация

цель

липофильные
лек. в-ва

гидрофильные
метаболиты

быстрое выделение через почки



Основные фармакокинетические процессы

- **Высвобождение из лекарственной формы**
- **Всасывание (адсорбция)**
- **Распределение**
- **Метаболизм**
- **Выведение (экскреция)**

1. Пути введения ЛВ в организм

Пути введения разделяют на:

- **энтеральные** (через ЖКТ)
- **парентеральные** (минуя ЖКТ).

Путь введения определяет:

скорость наступления фарм. эффекта

его величину

продолжительность

характер фармакологического эффекта.

Пути введения лекарств



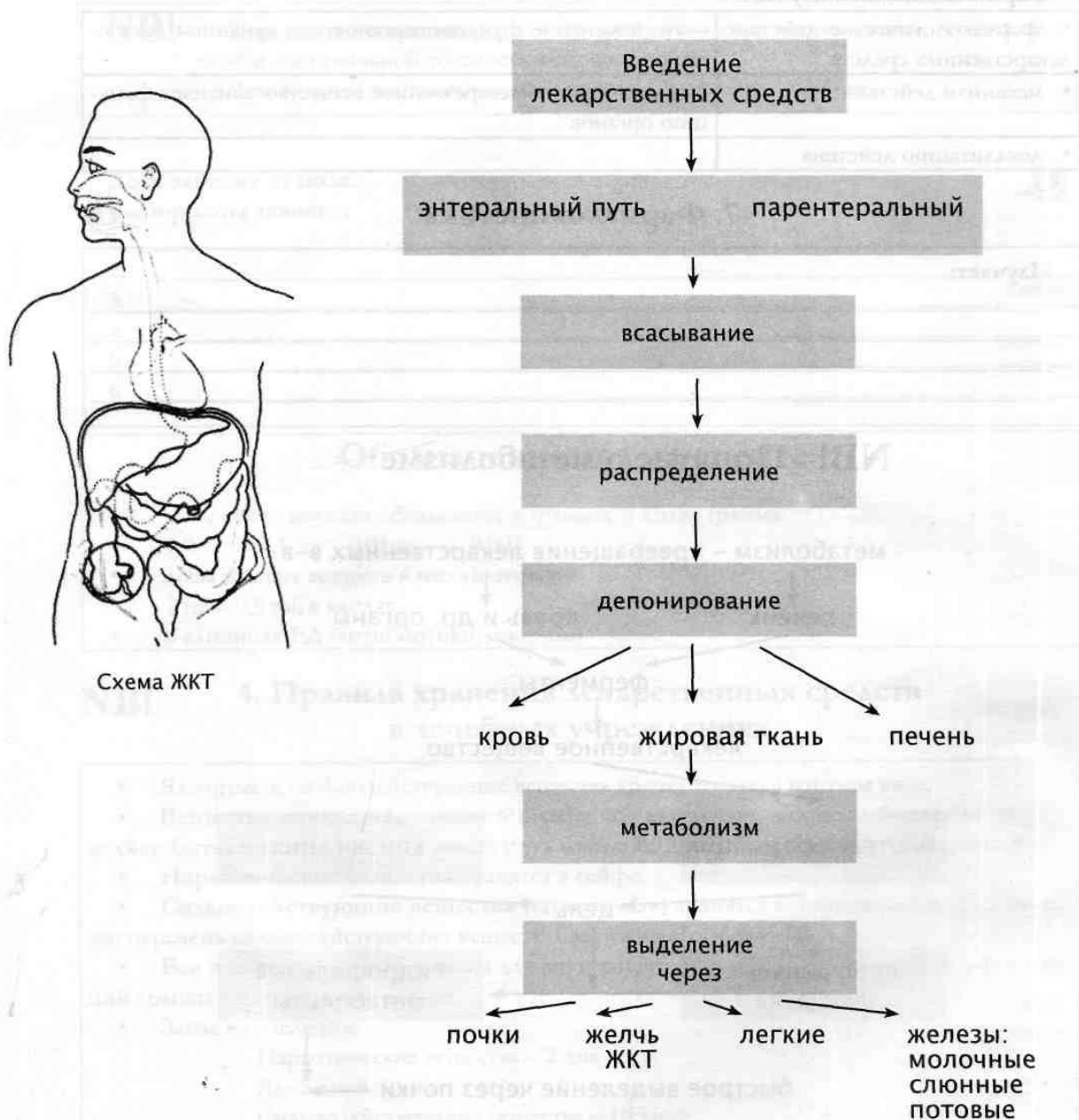
Энтеральные

- Пероральный (*per os*).
- Сублингвальный, трансбукальный.
- Ректальный (*per rectum*).
- Через зонд.

Парентеральные

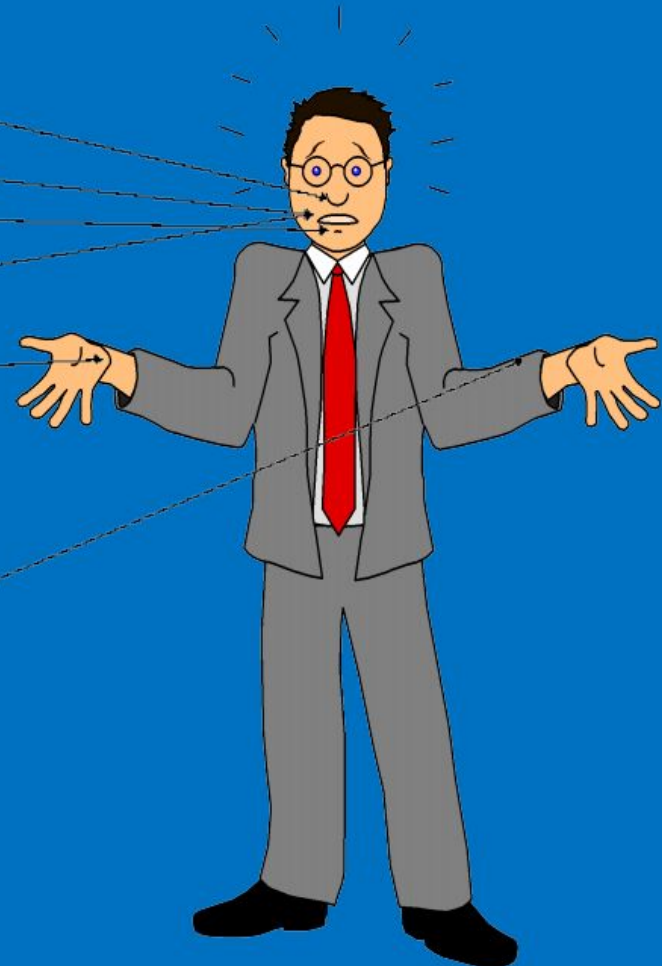
- Инъекционные:
подкожный,
внутрикожный,
внутримышечный,
внутривенный,
внутриартериальный и др.
- Трансдермальный.
- Ингаляционный.
- Внутриполостной.

NB! 8. Пути введения лекарственных средств и выделения



Наиболее часто используемые пути введения лекарственных веществ

- Интраназальное введение
- Ингаляционное введение
- Сублингуальное введение
- Пероральное введение
- Трансдермальное введение
- Парентеральное введение:
 - в/в
 - в/м
 - п/к
- Местное введение
- Ректальное введение



I. Энтеральные пути введения

К энтеральным (от греч. *ento* – внутри и *enteron* – кишка) путям введения относятся:

1. **Через рот** (внутрь, пероральный, *per os*);
2. **На слизистую полости рта** (транsbуккальный) - лингвально, сублингвально, буккально, дентально
3. **Через прямую кишку** (ректальный, *per rectum*).

1. Введение ЛС **через рот** (перорально) - самый простой и удобный способ, он не требует стерильности препарата и специально обученного персонала.

Всасывание ЛВ, имеющих кислый характер начинается уже в желудке (*барбитуратов, кислоты ацетилсалициловой и др.*), но большинство лекарственных веществ всасывается в кровь в тонком кишечнике, где имеется большая всасывающая поверхность и интенсивное кровоснабжение.

«Кислые лекарственные вещества – лучше всасываются в кислой среде желудка»

Приём внутрь зависит от многих факторов:

- приём пищи;
- одновременный приём других препаратов, усиливающих перистальтику;
- разрушение препарата в кишечнике;
- задержка препарата в пищеводе.

Лучше всего принимать препараты внутрь - в положении **сидя и запивая 3-4 глотками ВОДЫ.**

Пероральный путь введения недоступен:

- при нарушении акта глотания,
- при упорной рвоте,
- в бессознательном состоянии,
- в раннем детском возрасте,
- при отказе больного принимать лекарства и т.д.

В этих случаях введение лекарственных средств и/или питательных растворов осуществляется по тонкому желудочному зонду через носовые ходы или через рот в желудок и/или в 12-перстную кишку.

Ограничения для приема внутрь

Воздействие пищеварительных соков и ферментов, которые могут его разрушить. Поэтому препараты белковой структуры перорально не принимаются.

Чтобы избежать разрушающего действия хлористоводородной кислоты, лекарственные формы для перорального применения (таблетки, капсулы) имеют специальные кислоторезистентные покрытия.

Они проходят через желудок и растворяются только в тонком кишечнике (кишечно-растворимые формы).

2. Введение **на язык** (лингвально), **под язык** (сублингвально) и **за щеку** (транsbуккально) - также просты и доступны для больного.

Вследствие богатого кровоснабжения слизистой оболочки полости рта, всасывание лекарственных веществ происходит довольно быстро.

Препараты, назначенные таким путем, не подвергаются воздействию пищеварительных ферментов и хлористо-водородной кислоты.

После всасывания в кровь они поступают в общий кровоток, минуя печень.

Действие лекарственных веществ при таком пути введения развивается очень быстро (иногда через 1-2 минуты), что позволяет использовать его при неотложных состояниях.

Таким путем вводят некоторые анальгетики (Нимулид ЛТ), средства от диареи, и сердечно-сосудистые препараты (Нитроглицерин).

Из-за ограниченной поверхности всасывания эффективно использовать этот путь введения можно только для веществ с высокой способностью к быстрому и полному проникновению через клеточные мембраны.

3. Введение **в прямую кишку** (ректально) используется:

- когда недоступен пероральный путь,
- лекарственное вещество обладает неприятным вкусом и запахом ,
- ЛВ разрушается в желудке и верхних отделах кишечника.

Очень часто ректальный путь введения используется в педиатрии и проктологии.

Из прямой кишки лекарственные вещества всасываются медленно, зато поступают в общий кровоток, **частично минуя печень.**

Ректально лекарственные вещества назначаются в форме суппозиториев или в лекарственных клизмах, объемом до 50 мл.

ЛВ, раздражающие слизистую оболочку прямой кишки предварительно смешивают со слизями и подогревают до температуры тела для лучшего всасывания.

Для очистительных клизм используется холодная вода.

Ректальный путь не используется для введения высокомолекулярных лекарственных веществ белковой, жировой и полисахаридной структуры (не всасываются из толстого кишечника).

II. Парэнтеральные пути введения

К парентеральным путям введения относится:

- 1. Местно - на кожу, слизистые и зубы** (кроме ЖКТ)
- 2. Ингаляционно - в дыхательные пути**
- 3. Инъекционно -**
 - 1. В мягкие и твердые ткани.**
 - 2. В сосудистые системы (вены, артерии, ЛУ).**
 - 3. Внутрикожно и подкожно.**
 - 4. Около/над/под твердую и мягкую. оболочки мозга и оболочку нервов.**
 - 5. В естественные и патологические полости.**
- 4. Электро-, и фонофорез**

Внутривенный, а также внутриартериальный способ применяют при введении препаратов, не всасывающихся в кишечнике или обладающих сильным раздражающим свойством на его слизистую; препараты, быстро разрушающиеся, которые можно вводить длительно путем инфузии, обеспечивая тем самым их стабильную концентрацию в крови.

Таким способом достигается немедленный эффект; причем 100% введенного лекарства, попадая в системное кровообращение, достигает тканей и рецепторов.

Внутривенный способ позволяет дозировать поступление лекарства, облегчает введение больших объёмов и раздражающих слизистую веществ, если они растворимы в воде и не оказывают повреждающего действия на эндотелий сосудов.

Однако при таком способе введения лекарств увеличен риск побочных эффектов.

Такой способ введения непригоден для масляных или нерастворимых в воде лекарств.

Во избежание токсического эффекта или аллергических реакций, введение лекарственных веществ в вену следует производить медленно - до 1-5 мл/мин (часто после предварительного разведения препарата раствором натрия хлорида или глюкозы).

Однако, если нужно быстро создать высокую концентрацию лекарственного вещества в крови, его вводят быстро, струйно.

Такое введение в большой (стартовой) дозе называется *болюсным*.

Обычно введение осуществляют в два этапа: вначале вводится пробная доза (примерно 0,1 мл) и, лишь убедившись в достаточной переносимости препарата, через 2-3 мин вводят остальное количество, общим объемом до 20 мл.

Внутривенное введение растворов больших объемов осуществляют капельным (инфузионным) способом.

В этих случаях используются специальные системы с капельницами, позволяющие регулировать скорость введения. Последняя обычно составляет 20-60 капель в минуту, что соответствует примерно 1-3 мл раствора.

Из-за риска закупорки сосудов (эмболии) недопустимо внутривенное введение масляных растворов, суспензий, водных растворов с пузырьками газа.

Введение в просвет вены раздражающих веществ (спирт-новокаиновой смеси) приводит к склерозирующему сращению стенок вены, например - при варикозном их расширении.

Внутривенный путь введения обычно используется при оказании неотложной медицинской помощи, но может применяться планово и для курсового лечения в условиях стационара и амбулаторно. Этот путь введения часто осложняется попаданием крови за стенку сосуда и образованием гематом.

2. Внутриартериальный путь. Введение лекарственного вещества в артерию, питающую кровью определенный орган, дает возможность создать в нем высокую концентрацию действующего вещества. Внутриартериально вводят рентгеноконтрастные и противоопухолевые препараты, а также антибиотики.

3. Внутримышечный путь. Лекарственные вещества вводят в верхне-наружную область ягодичной мышцы, а также в мышцы передне-наружной поверхности бедра, задней поверхности плеча, прямые мышцы живота и в подлопаточную область. Мышечная ткань имеет хорошее кровоснабжение и поэтому всасывание лекарственных веществ в кровь происходит довольно быстро, что позволяет через 5-10 мин создать достаточно высокую концентрацию лекарственного вещества в крови. Внутримышечно вводят водные растворы (до 10 мл), а для обеспечения длительного эффекта – эмульсии и суспензии.

4. Подкожный путь. Из подкожной клетчатки лекарственные вещества в кровь всасываются несколько медленнее, чем из мышечной ткани, поскольку кровоснабжение в подкожной клетчатке несколько меньше.

Подкожно вводят водные растворы (быстро – до 2 мл, медленно - до нескольких литров в сутки), газы (кислород), эмульсии, суспензии. Обычно для инъекции используется околопупочная область.

В подкожную клетчатку имплантируются силиконовые контейнеры; таблетированные стерильные твердые лекарственные формы имплантируются в межлопаточную область.

Подкожно нельзя вводить вещества с раздражающим действием и гипертонические растворы, поскольку в подкожной клетчатке находится большое количество чувствительных рецепторов.

Внутривенное, внутриартериальное, внутримышечное и подкожное введение требуют стерильных лекарственных форм и осуществляются квалифицированным медицинским персоналом

5. Ингаляционный путь (от лат. *inhalare* – вдыхать).

Таким путем вводят газообразные вещества, пары легко испаряющихся жидкостей, аэрозоли, и воздушные взвеси мелкодисперсных твердых веществ.

Всасывание лекарственных веществ в кровь с большой поверхности легких происходит очень быстро. Этот путь введения широко применяют в анестезиологии.

6. Трансдермальный путь. В этом случае лекарственные вещества в форме гелей, мазей или пластырей наносятся на кожу, всасываются с ее поверхности в кровь и оказывают местное или резорбтивное действие.

С помощью трансдермальных лекарственных форм можно длительно поддерживать постоянную концентрацию лекарственного вещества в крови (нитроглицерин - 12-14 часов).

Для улучшения всасывания может использоваться фонофорез или электрофорез.

7. Введение лекарственных веществ под оболочку мозга используется для специальных видов обезболивания (перидуральная спинномозговая анестезия) и введения антибиотиков при инфекционных поражениях тканей и оболочек мозга.

Здесь особенно важно соблюдать стерильность и применять препараты, полностью лишенные раздражающих свойств.

Лекарственные вещества можно вводить так же:

8. Внутрибрюшинно,

9. Внутриплеврально,

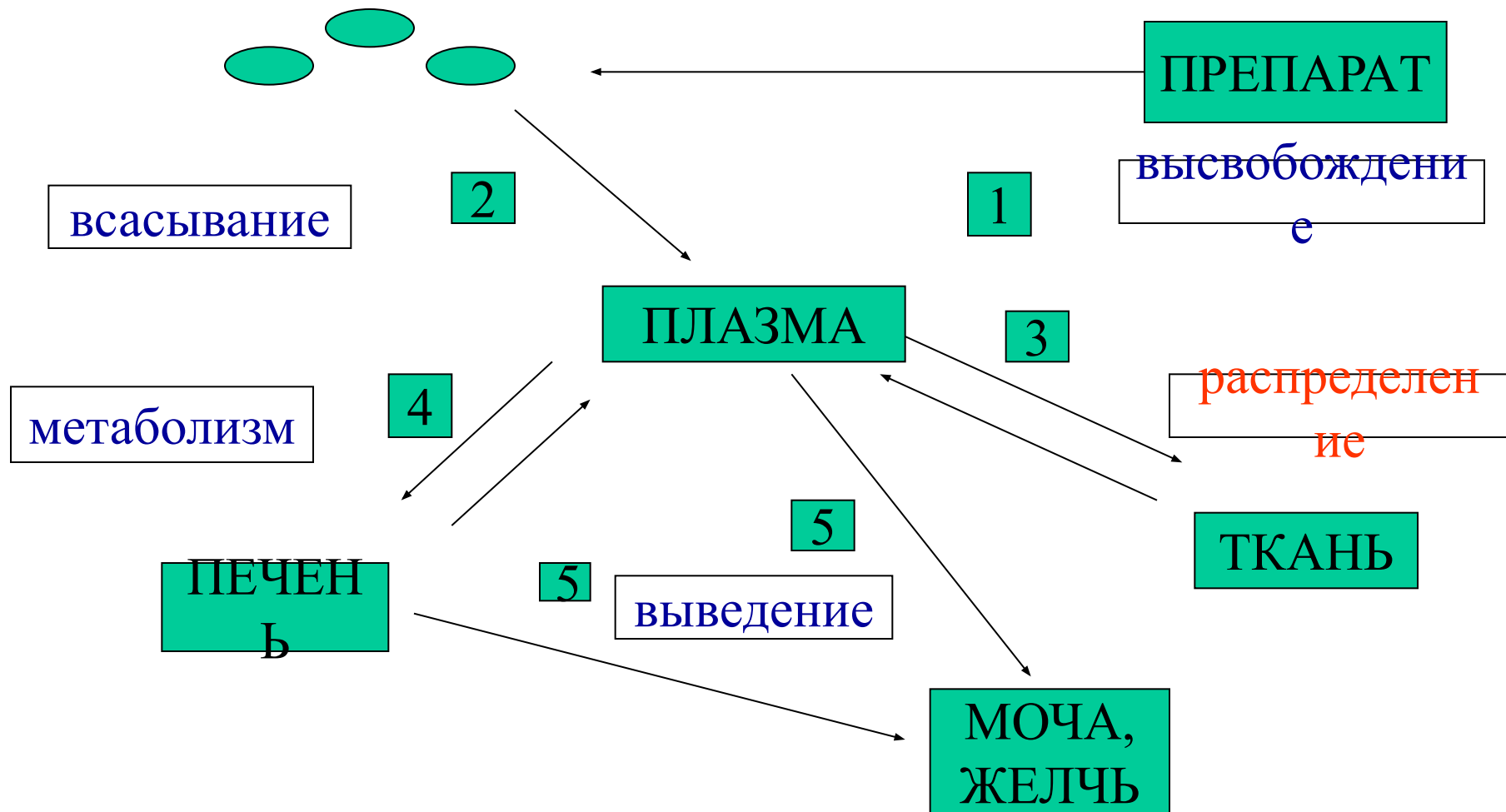
10. В тело и в просвет органа (введение стимуляторов мускулатуры матки в тело матки, кардиотонических средств в сердце),

11. На слизистую оболочку носа.

12. На слизистую оболочку глаза.

13. В полость суставной сумки (например, введение гидрокортизона при ревматоидном артрите).

«СУДЬБА» ЛС В ОРГАНИЗМЕ



Высвобождение из лекарственной формы

- Скорость



Всасывание лекарственных веществ (абсорбция).

это процесс проникновения лекарственных средств с места их введения через биологические мембраны в сосуды и ткани до специфического рецептора клетки.

Скорость и полнота всасывания лекарственного вещества определяется следующими факторами:

- физико-химические свойства лекарственного вещества (*величина, полярность молекул, степень ионизации, липофильность и др.*);
- путь введения лекарственного вещества;
- площадь абсорбирующей поверхности;
- степень васкуляризации абсорбирующей поверхности и др.

РАСПРЕДЕЛЕНИЕ

- **Распределение ЛС** - процесс распространения ЛС по органам и тканям после того, как они поступят в системный кровоток.
- **Отсеки распределения:**
 - 1. Внеклеточное пространство (плазма, межклеточная жидкость)
 - 2. Клетки (цитоплазма, мембрана органелл)
 - 3. Жировая и костная ткань (депонирование ЛС)

РАСПРЕДЕЛЕНИЕ

- **Природа ЛС** - чем меньше размеры молекулы и липофильнее ЛС, тем быстрее и равномернее его распределение.
- **Размер органов** – чем больше размер органа, тем больше лекарственного средства может поступить в него без существенного изменения градиента концентраций
- **Кровоток в органе** - в хорошо перфузируемых тканях (мозг, сердце, почки) терапевтическая концентрация вещества создается значительно раньше, чем в тканях плохо перфузируемых (жировая, костная)
- **Наличие гистогематических барьеров** – ЛС легко проникают в ткани с плохо выраженным ГГБ
 - Гематоэнцефалический барьер
 - гематоофтальмический барьер
 - плацентарный барьер

РАСПРЕДЕЛЕНИЕ

- · **Связывание лекарства с белками плазмы** - чем больше связанная фракция ЛС, тем хуже его распределение в ткани, т. к. покидать капилляр могут лишь свободные молекулы.
- · **Депонирование лекарства в тканях** - связывание ЛС с белками тканей способствует его накоплению в них, т. к. снижается концентрация свободного ЛС в периваскулярном (вокругсосудистом) пространстве и постоянно поддерживается высокий градиент концентраций между кровью и тканями.
- Липофильные, неполярные - распределяются равномерно
- гидрофильные полярные - неравномерно

Степень связывания препаратов с белками плазмы крови

Препарат	% связанного препарата
Варфарин	99,5
Диазепам	99
Фенитоин	96
Хинидин	71
Лидокаин	51
Дигоксин	25
Гентамицин	3
Атенолол	0

Наибольшее значение имеет связывание на 85-90% и более

Биотрансформация (метаболизм) –

комплекс физико-химических или биохимических превращений лекарственных веществ в организме.

Большинство лекарственных средств подвергается в организме биотрансформации.

В неизменном виде выделяются главным образом высокогидрофильные ионизированные соединения.

Из липофильных средств составляют исключение – средства для ингаляционного наркоза.

Битрансформация лекарств может изменяться под действием различных факторов:

- Особенности метаболизма лекарственного препарата.
- Сопутствующие заболевания.
- Голодание (диеты).
- Вредные привычки (курение, употребление алкоголя, наркотики).
- Возраст.
- Пол.
- Генетические особенности.

МЕТАБОЛИЧЕСКАЯ ТРАНСФОРМАЦИЯ

- это превращение веществ за счет реакции I типа
(несинтетические):

- окисление микросомальные
- восстановление ферменты печени
- гидролиз
- комбинация процессов

- в результате-**метаболиты**

КОНЪЮГАЦИЯ

это биосинтетический процесс, сопровождающийся присоединением к лекарственному веществу или его метаболитам ряда химических группировок или молекул эндогенных соединений

Реакции II типа (синтетические, конъюгации)

- **Глюкуронизация - микросомы печени**
- **Аминоконъюгация**
- **Ацетилирование**
- **Сульфоконъюгация**
- **Метилирование**

в результате-конъюгаты

Пути выведения лекарственных веществ из организма

Экскреция (выведение) - заключительный этап фармакокинетического процесса лекарственных веществ и совершается через выделительные системы организма:

- **почки;**
- **кишечник;**
- **легкие;**
- **экзокринные железы.**

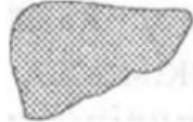
ЭКСКРЕЦИЯ

ПОЧКИ



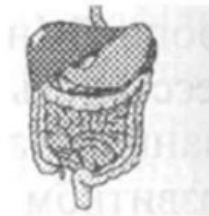
- *Клубочковая фильтрация*
- *Канальцевая секреция*
- *Канальцевая реабсорбция*
- *Почечная циркуляция ЛС и метаболитов*

ПЕЧЕНКА



- *С желчью в неизменном виде*
- *С желчью в виде метаболитов*
- *Энтеропеченочная циркуляция ЛС и метаболитов*

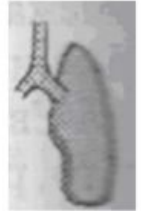
ЖКТ



Другие органы/Железы

- *Потовые*
- *Слюнные*
- *Молочные*

ЛЕГКИЕ



II. Взаимодействие лекарственных средств с клетками и тканями.

Фармакодинамика - раздел фармакологии, изучающий совокупность эффектов лекарственных средств и механизмы их действия.

С давних пор было замечено, что живые организмы по-разному реагируют на различные вводимые в них вещества.

Долгое время не существовало объяснений этим разнообразным реакциям, а в науке господствовали воззрения, что внутри живых организмов нет специфических «органов чувств», способных распознать то или иное соединение.

Фармакологический эффект - это изменения функций органов и систем организма, вызываемые лекарственными веществами.
(например, повышение частоты сердечных сокращений, снижение артериального давления, снижение температуры тела)

Первичная фармакологическая

реакция – развивается в следствие взаимодействия лекарственного вещества с определенными структурами организма (например, биомакромолекулами (рецепторами), которые генетически детерминированы для взаимодействия с биологически активными веществами.

В результате такого взаимодействия развивается эффект – **вторичная фармакологическая реакция**, которая

Механизм действия лекарственных средств – это лечебное действие путем изменения деятельности физиологических систем клеток.

Под влиянием лекарственного вещества в организме изменяется скорость протекания различных естественных процессов.

Торможение или возбуждение физиологических процессов приводит к снижению или усилению соответствующих функций тканей организма.

3. Типы действия лекарственных средств.

Местное (пререзорбтивное) действие лекарственных средств — это сочетание явлений, которые развиваются на месте применения лекарств; проявляется при нанесении лекарств на кожу, слизистые поверхности. Однако местное действие нельзя рассматривать отдельно от реакции всего организма. Местное действие лекарств характеризуется вяжущим, раздражающим, прижигающим, обволакивающим, местноанестезирующим эффектом. С целью местного действия применяют присыпки, растворы, мази, пасты, гели, пластыри.

Резорбтивное действие лекарственных средств возникает после всасывания лекарств в кровь и сопровождается их взаимодействием с тканями и органами.

Прямое действие лекарственных средств — это непосредственное влияние лекарственного вещества на орган-мишень. Оно всегда первично.

В результате прямого действия лекарств могут возникать вторичные процессы в других тканях и органах — **непрямое действие**. Оно всегда вторично.

Проявлением прямого действия лекарств служит **избирательное действие** — влияние только на ограниченную группу клеток или органов.

И местное и резорбтивное действие может быть:

прямым (на месте непосредственного контакта с тканью), и,
рефлекторным (влияние лекарств на рецепторы).

NB! 9. Виды действия лекарственных веществ



- прямое
- избирательное
- причинное (этиотропное)
- симптоматическое
- обратимое
- необратимое
- комбинированное

синергизм –

усиление действия

- косвенное

антагонизм –

ослабление действия

Виды действия лекарственных веществ на организм

Вид действия	Отличительная особенность	Пример
Местное (пререзорбтивное)	Проявляется на месте применения ЛС (кожа, слизистая оболочка и др.)	Местноанестезирующие Вяжущие Обволакивающие ЛС
Резорбтивное (общее)	Развивается после всасывания или непосредственного введения ЛВ в кровь	Большинство ЛС
Прямое	Изменение ЛС функций органов или систем организма в результате их прямого действия на клеточные или рецепторные механизмы	Блокирование М-холино-рецепторов М-холиноблокаторами; Высвобождение ионизированного Ca^{2+} из саркоплазматического ретикулума кардиомиоцитов сердечными гликозидами

Вид действия	Отличительная особенность	Пример
Опосредованное	Изменение ЛС функций органов и клеток в результате их действия на другие органы и клетки, которые функционально связаны с первыми	Мочегонное действие сердечных гликозидов в результате улучшения сократительной функции миокарда, нормализации кровообращения и увеличения диуреза
Рефлекторное	Проявляется после раздражения окончаний чувствительных нервов и рефлекторно изменяются функции внутренних органов	Стимулирование дыхательного и сосудодвигательного центров продолговатого мозга нашатырным спиртом; Горчичники рефлекторно улучшают трофику легких
Избирательное	В результате действия на функции определенных органов и систем, зависит от избирательного взаимодействия с рецепторами	Гепатопротекторы Ангиопротекторы

Вид действия	Отличительная особенность	Пример
Неизбирательное	Проявляется со стороны разных органов и систем	Атропин расширяет зрачок, учащает работу сердца, снижает секрецию желудочного сока, ослабляет перистальтику кишечника
Обратимое	Определяется временной физико-химической связью ЛС с рецептором и после определенного времени эффект исчезает	Характерно для большинства лекарственных средств
Необратимое	Возникает в результате сильных ковалентных связей ЛС с биологическими субстратами, нарушается не только функция, но и структура клетки	Цитостатики Тяжелые металлы Необратимые ингибиторы ферментов

Виды действия лекарственных веществ на организм

Вид действия	Отличительная особенность	Пример
Главное (Основное)	Обеспечивающее лечебный эффект	Клофелин снижает АД
Побочное	Нежелательное действие, возникающее, наряду с основным, в процессе лечения	Клофелин вызывает сухость слизистой оболочки носа, ротовой полости

4. Механизм действия ЛС

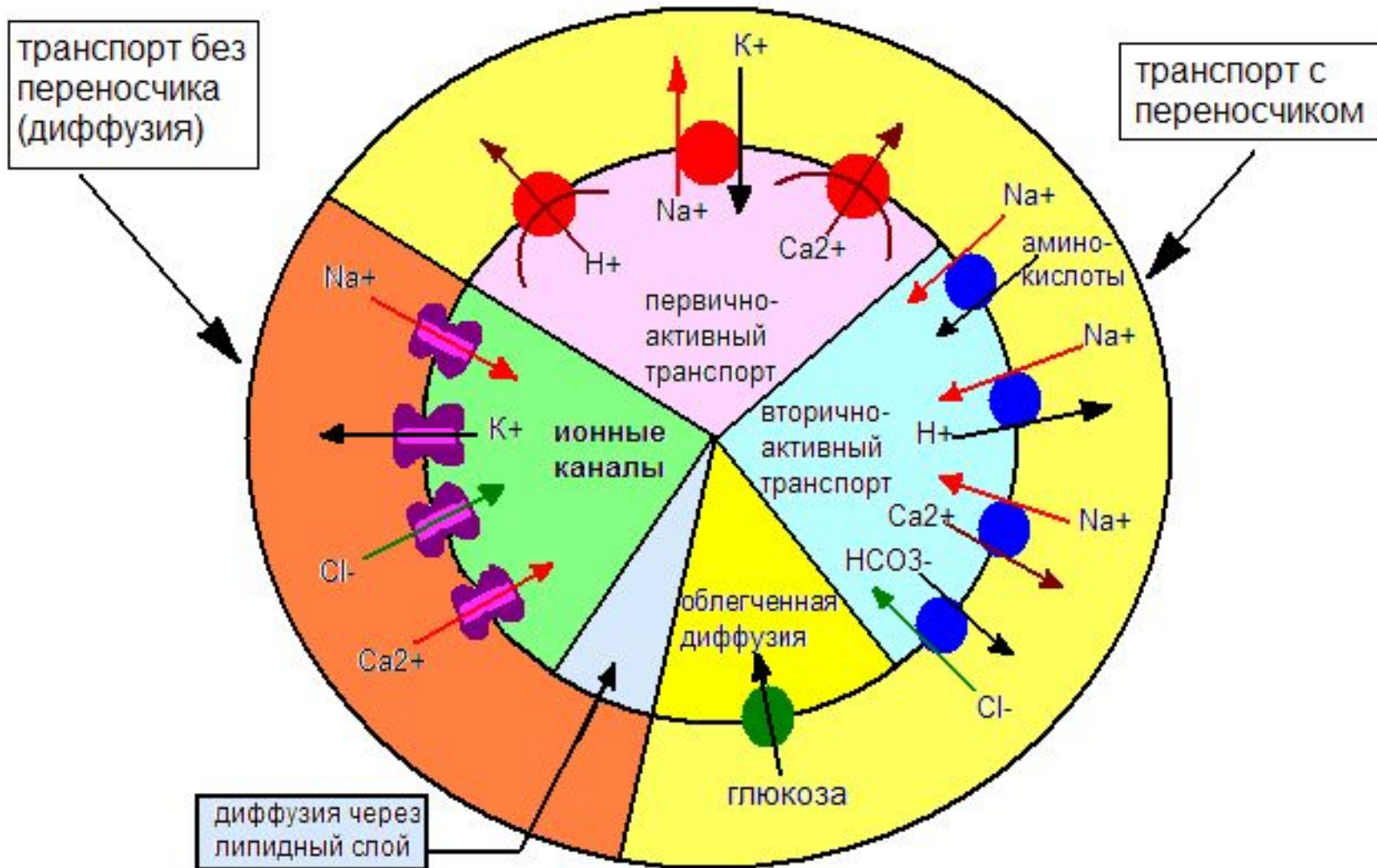
способы проникновения

веществ через биологические

мембраны

- Пассивная диффузия
- Активный транспорт
- Фильтрация через поры
- Пиноцитоз

Проникновение веществ в клетку



Пассивная диффузия

(липидная диффузия)

- процесс растворения ЛВ в липидах мембраны и движение через них.
- **по градиенту концентраций**
- Основной (не требует энергии)
- Лучше - жирорастворимые ЛС (липофильные, неполярные)
- Слабые электролиты проникают только в неионизированном виде
- Тонкая кишка (главным образом)
- Толстая и прямая кишка (дополнительно)

Активный транспорт

- транспортные **системы- встроенные в мембрану переносчиков** (чаще белки)
- не зависит от градиента концентрации
- избирателен
- насыщаем
- характерен для гидрофильных полярных молекул, ряда неорганических ионов, сахаров, аминокислот, пиримидинов, аминокислоты в ЖКТ, через ГЭБ

Активный транспорт

- а) облегченная диффузия – осуществляется по градиенту концентрации **без затраты АТФ**
- б) активный транспорт – против градиента концентрации **с затратами АТФ**

АКТИВНЫЙ ТРАНСПОРТ ИОНОВ

1. Натрий-калиевый насос (Na^+ , K^+ -АТФ-аза)

- переносит Na (3 иона) наружу, K (2) внутрь клетки

Присутствует во всех клетках, регулирует потенциал действия, регулируется ионами Mg, блокируется СГ

2. Кальциевый насос (Ca^{++} -АТФ-аза)

- переносит кальций из клетки наружу или внутрь саркоплазматического ретикулума

Присутствует в митохондриях клеток и в саркоплазматическом ретикулуме миоцитов, регулирует содержание кальция в цитоплазме, процесс генерации потенциала действия и секрецию медиаторов. Регулируется ионами натрия

3. Протонный насос (H^+ -АТФ-аза, F_1 -АТФ-аза)

Присутствует в митохондриях клеток, в отличие от любых других насосов - синтезирует АТФ.

«МИШЕНИ»

ЛЕКАРСТВЕННЫХ СРЕДСТВ

- 1. Биомембраны и ионные каналы**
- 2. Рецепторы (вне-, и внутри клетки)**
- 3. Ферментные системы**
- 4. Внутриклеточные метаболиты**
- 5. Межклеточные вещества**
- 6. Возбудители инфекционных и паразитарных заболеваний**
- 7. Токсины и яды**

4. Механизм действия лекарственных средств

Действие на специфические рецепторы

Рецепторы - макромолекулярные структуры, избирательно чувствительные к определенным химическим соединениям.

Взаимодействие химических веществ с рецептором приводит к возникновению биохимических и физиологических изменений в организме, которые выражаются в том или ином клиническом эффекте.

Препараты, прямо возбуждающие или повышающие функциональную активность рецепторов, называют **агонистами**, а вещества, препятствующие действию специфических агонистов - **антагонистами**.

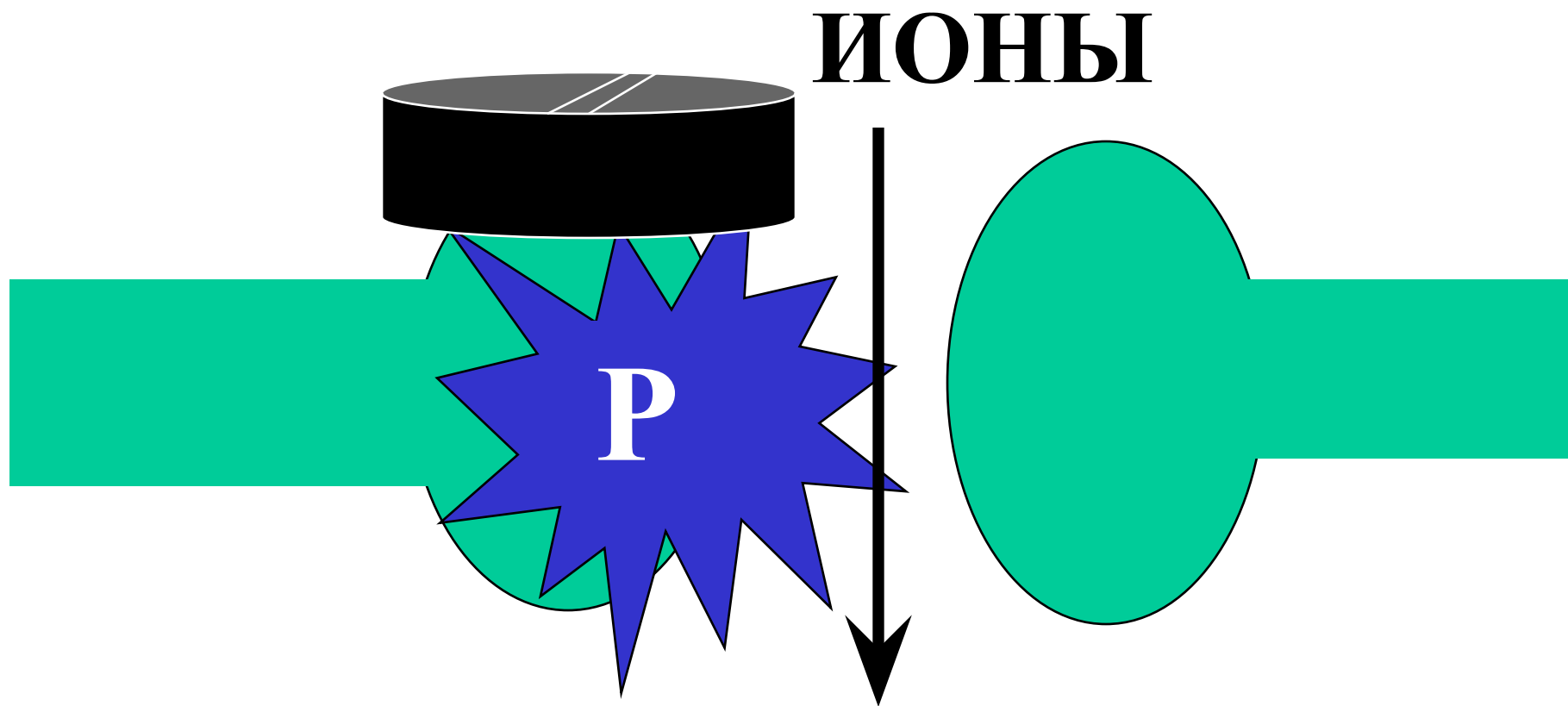
Антагонизм может быть конкурентным и неконкурентным.

В 1-м случае ЛВ конкурирует с естественным регулятором (медиатором) за места связывания в специфических рецепторах. Блокада рецептора, вызванная конкурентным антагонистом, может быть устранена большими дозами вещества-агониста или естественного медиатора.

Выделяют

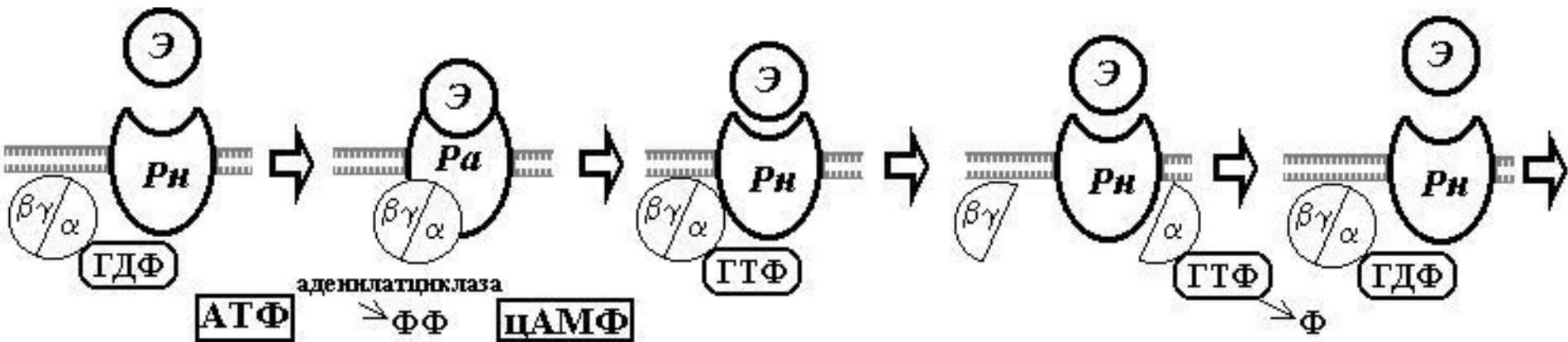
4 типа рецепторов:

**А. Рецепторы, меняющие число и
активность ионных каналов (н-х/р,
ГАМК_A-рецепторы, глутаматные рецеп-
торы).**



Б. Рецепторы, прямо связанные с тирозинкиназой (инсулин, колониестимулирующие факторы роста)

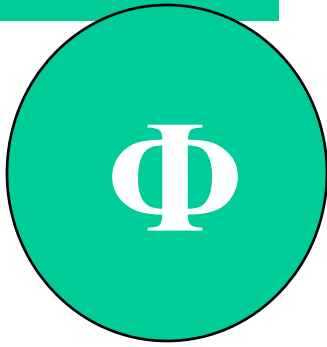
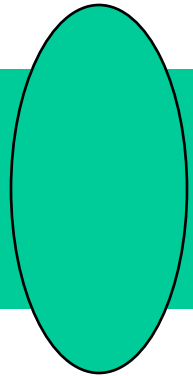
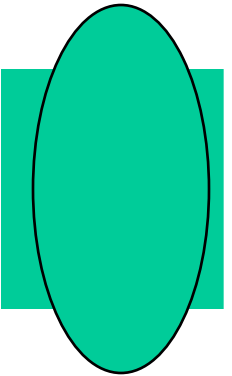
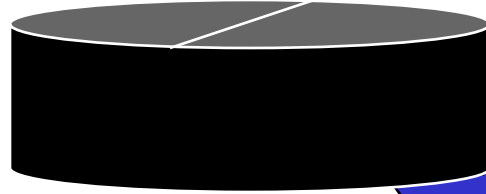




Примечание: Э -эйкозаноид, Rи -неактивный рецептор, Rа -активный рецептор, Ф -фосфат

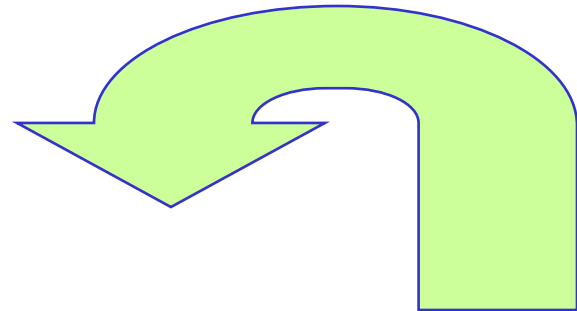
В. Опосредованное (через G-белки) влияние на ионные каналы и на активность ферментов, регулирующих образование вторичных мессенджеров - цАМФ, цГМФ, инозитол-3-фосфата и диацил-глицерола (м-х/р, альфа-1, 2, бета -1, 2 и 3 адренорецепторы)

ИОНЫ

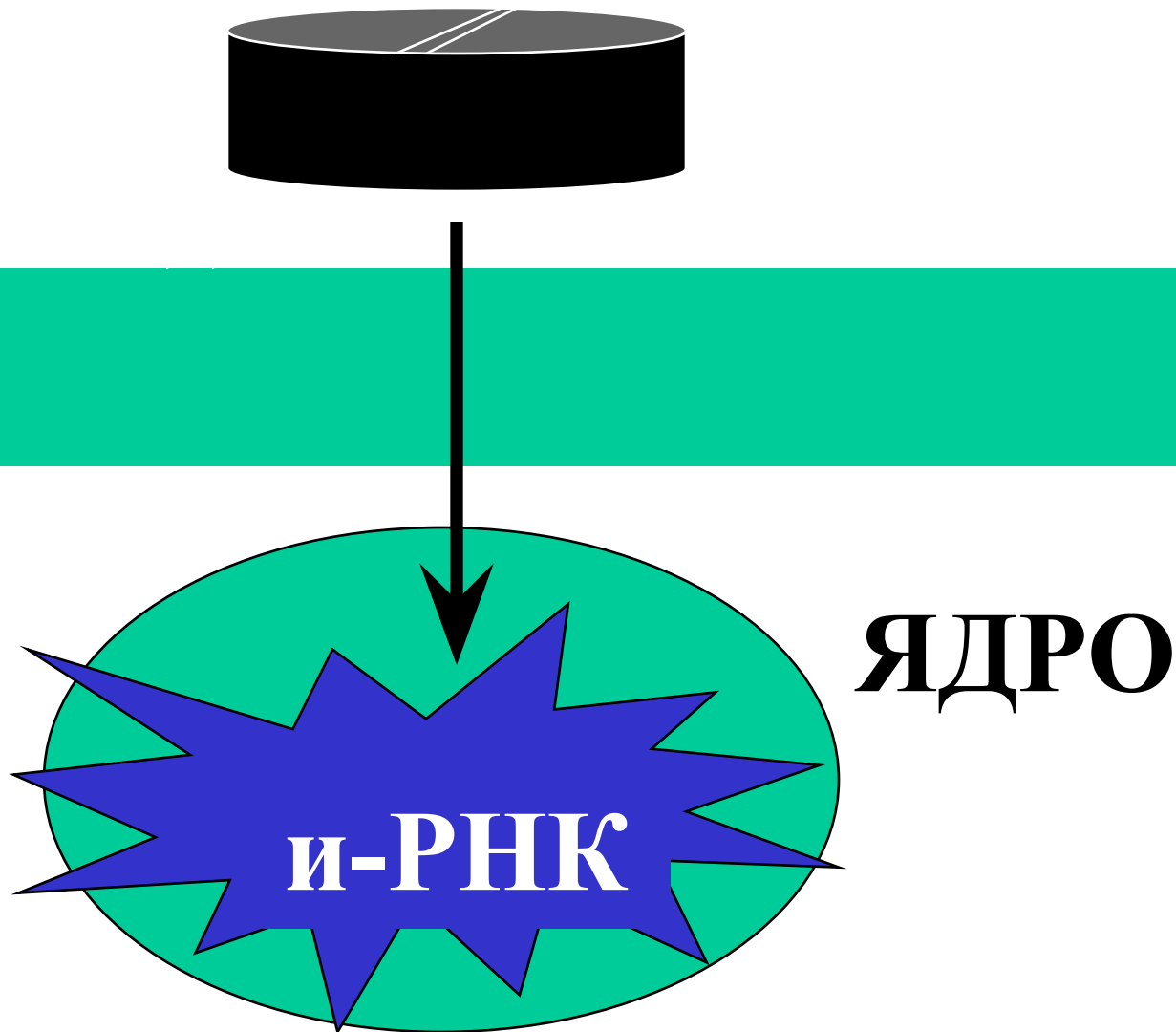


Вторичные мессенджеры:

**Кальций, ц-АМФ, ц-ГМФ,
И-3-Ф, ДАГ**



Г. Влияние на транскрипцию ДНК (стероидные гормоны, тиреоидные гормоны)



**Известно более 70 подтипов
более чем 20 известных
типов рецепторов**

**Новые - PPAR-рецепторы
(рецепторы активации
пролиферации пероксисом)**

1. Адренорецепторы – 9 подтипов (альфа-1А,В,С; альфа-2А,В,С; бета-1,2,3)
2. Холинорецепторы – 6 подтипов (М-1,2,3,4; Н-мышечного и нейронального типа)
3. Опиатные рецепторы – 3 подтипа (мю, дельта, каппа)
4. Аденозиновые рецепторы – 4 подтипа (А1, А2а, А2в, А3)
5. Пуриновые рецепторы – 5 подтипов (P2х, P2у, P2z, P2т, P2и)
6. Ангиотензиновые рецепторы – 2 подтипа (АТ1, АТ2)
7. Брадикининовые рецепторы – 2 подтипа (В1, В2)
8. ГАМК-рецепторы – 3 подтипа (GABAa, GABAb, GABAс)
9. Гистаминовые рецепторы – 3 подтипа (H1,2,3)
10. Дофаминовые рецепторы – 5 подтипов (D1,2,3,4,5)
11. Лейкотриеновые рецепторы – 3 подтипа (LTB4, LTC4, LTD4)
12. Простаноидные рецепторы – 7 подтипов (DP, FP, IP, TP, EP1, EP2, EP3)
13. Рецепторы возбуждающих аминокислот – 3 подтипа (NMDA, AMPA, каинатные)
14. Рецепторы нейропептида Y – 2 подтипа (Y1, Y2)
15. Рецепторы предсердного натрийуретического пептида – 2 подтипа (ANPA, ANPB)
16. Серотониновые рецепторы – 7 подтипов (5-НТ1(a-f), 5-НТ2 (a-c), 5-НТ3, 5-НТ4, 5-НТ5(a-b), 5-НТ6, 5-НТ7)
17. Холецистокининовые рецепторы – 2 подтипа (ССКа, ССКв)
18. Глициновые рецепторы – 1 подтип (?)

Механизмы действия лекарственных средств

Механизм действия	Характеристика	Пример
Взаимодействие с рецепторами	Взаимодействие со специфическими рецепторами	Холино-, адрено-, гистаминотропные
Действие на ионные каналы	Блокада или активация натриевых, калиевых, кальциевых и хлорных каналов	Местноанестезирующие Блокаторы кальциевых каналов
Действие на активность ферментов	Усиление или угнетение активности разных ферментов	Ингибиторы АПФ, Ингибиторы ЦОГ
Действие на транспортные системы (транспортные белки)	которые переносят вещества через клеточные мембраны	Симпатолитики, Ингибиторы протонной помпы слизистой оболочки желудка
Действие на проницаемость мембран клеток	Стабилизация или нарушение проницаемости клеточных мембран	Стероидные, НПВС, противоаллергические; противогрибковые препараты
Действие на функцию генов	Увеличение, уменьшение или выключение экспрессии генов, а также замена мутантного гена	В стадии фундаментальных исследований
Прямое химическое действие	Непосредственное химическое взаимодействие	Антидототерапия, Антацидные средства

Влияние на активность ферментов.

Некоторые лекарственные средства повышают или угнетают активность специфических ферментов. Например, физостигмин и неостигмин снижают активность холинэстеразы, разрушающей ацетилхолин, и дают эффекты, характерные для возбуждения парасимпатической нервной системы. Ингибиторы моноаминоксидазы (ипразид, ниаламид), препятствующие разрушению адреналина, усиливают активность симпатической нервной системы. Фенобарбитал и зиксорин, повышая активность глюкуронилтрансферазы печени, снижают уровень билирубина в крови.

Физико-химическое действие на мембраны клеток.

Деятельность клеток нервной и мышечной систем зависит от потоков ионов, определяющих трансмембранный электрический потенциал. Некоторые лекарственные средства изменяют транспорт ионов и электрический потенциал. Так действуют антиаритмические, противосудорожные препараты, средства для общего наркоза.

Прямое химическое взаимодействие.

Лекарственные средства могут непосредственно взаимодействовать с небольшими молекулами или ионами внутри клеток. Например, этилендиаминтетрауксусная кислота (ЭДТА) прочно связывает ионы свинца. Принцип прямого химического взаимодействия лежит в основе применения многих антидотов при отравлениях химическими веществами. Другим примером может служить нейтрализация соляной кислоты антацидными средствами.

**СПАСИБО ЗА
ВНИМАНИЕ!**