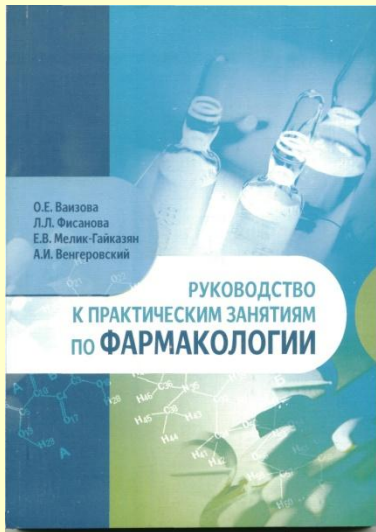


# НАЧАЛО ПРАКТИЧЕСКИХ ЗАНЯТИЙ ПО ФАРМАКОЛОГИИ – **19 СЕНТЯБРЯ**

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**

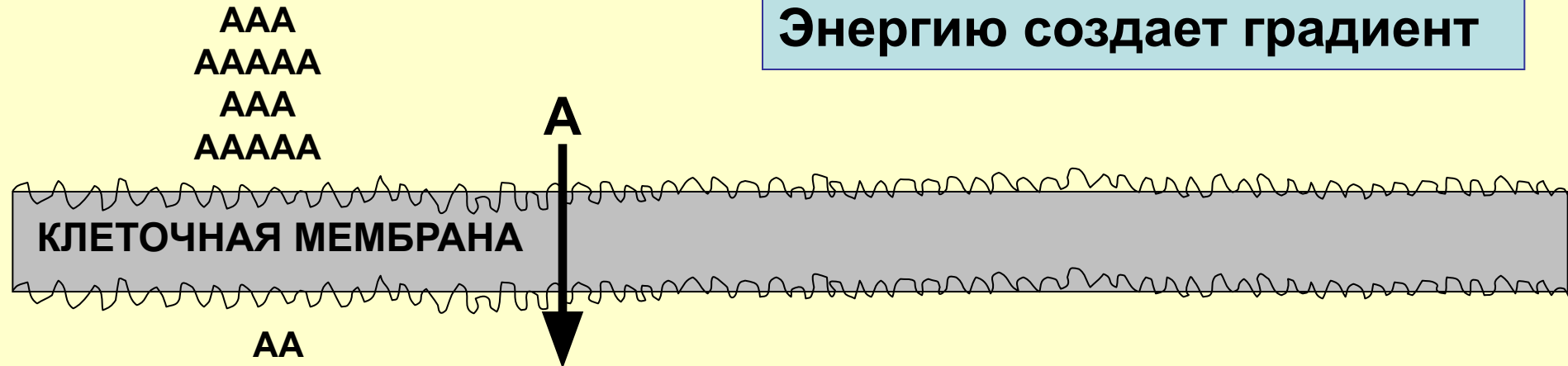
**ПИНОЦИТОЗ**

# ПАССИВНАЯ ДИФФУЗИЯ

## ПРОСТАЯ ДИФФУЗИЯ

Диффузия  
липофильных молекул  
по градиенту  
концентрации

Не требует затрат энергии  
макроэргов  
Энергию создает градиент

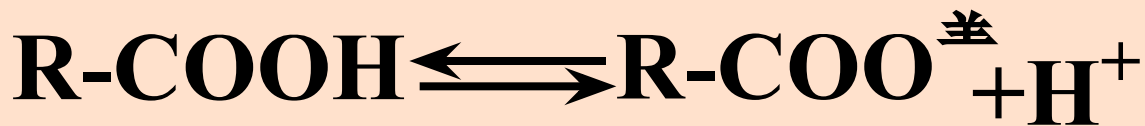
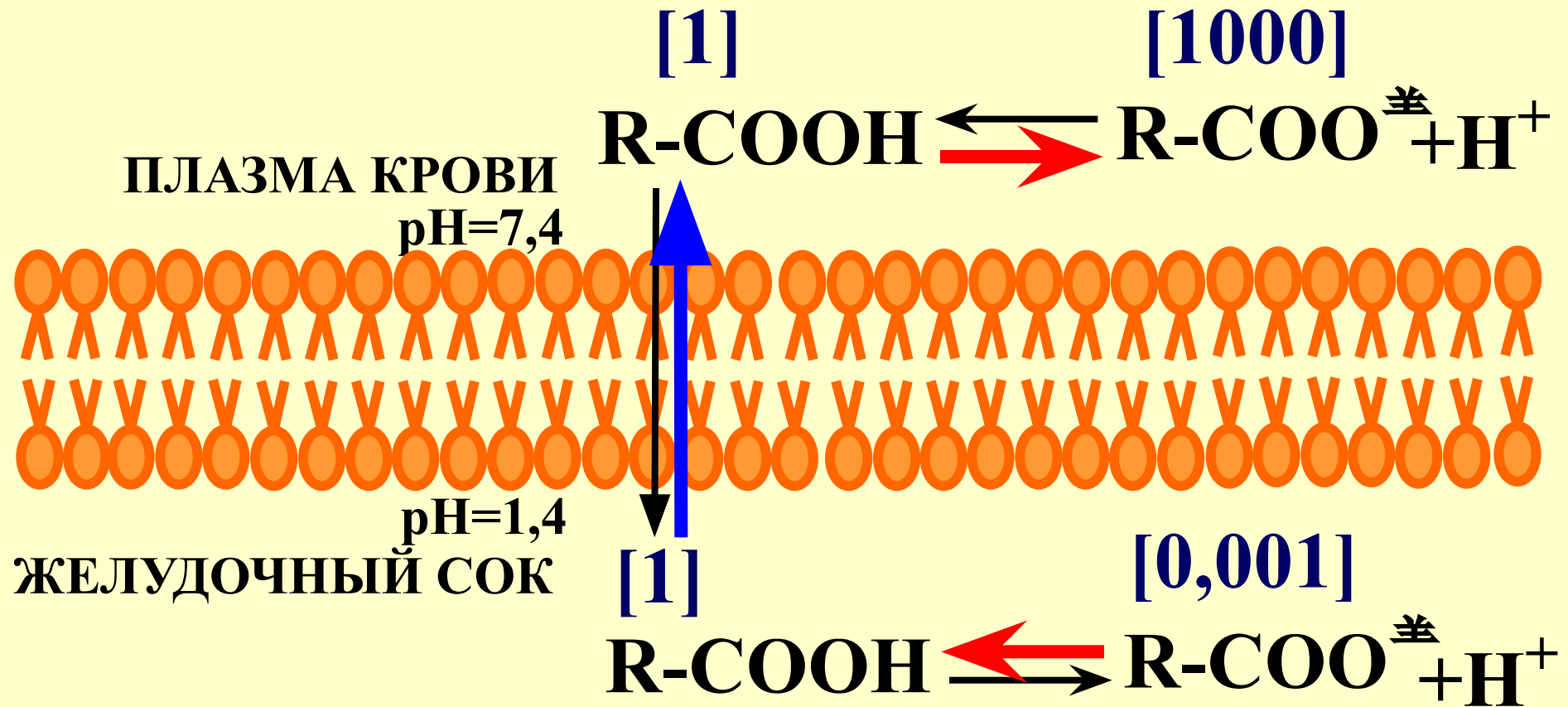


Ингаляционные наркотические средства,  
этанол

**$pK_a$  – 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**

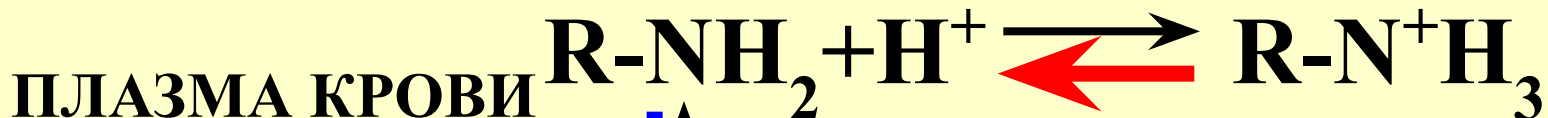
**Антибиотики: пенициллины,**

**цефалоспорины, тетрациклин**

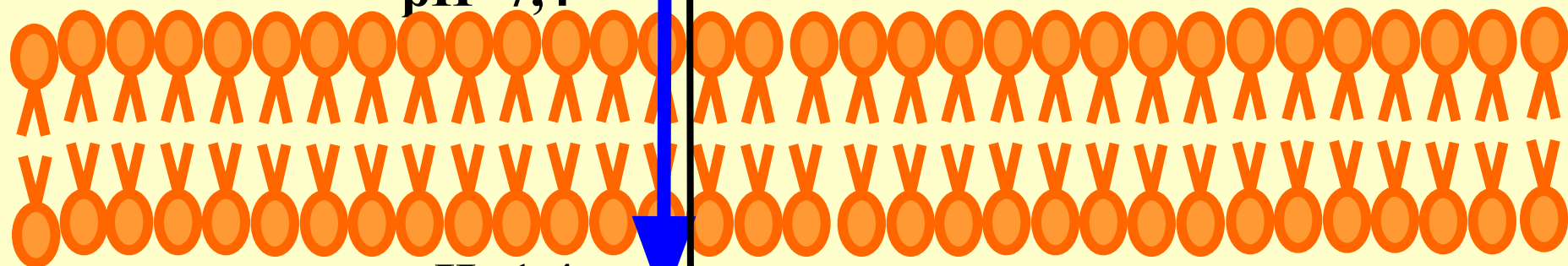
# ПРОСТАЯ ДИФфуЗИЯ ЛЕКАРСТВЕННЫХ СРЕДСТВ ГРУППЫ СЛАБЫХ ОСНОВАНИЙ

[1000]

[1]



pH=7,4

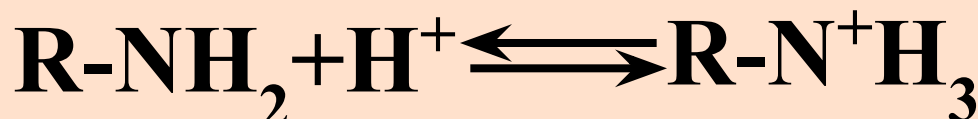
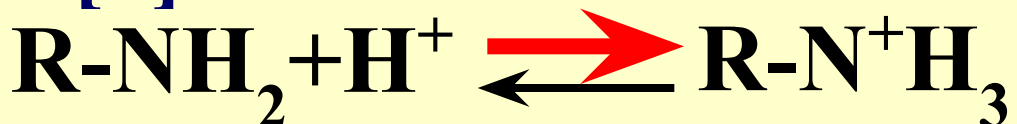


pH=1,4

ЖЕЛУДОЧНЫЙ СОК

[1]

[1000]



$pK_a = 4,4$

СЛАБОЕ  
ОСНОВАНИЕ

# 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

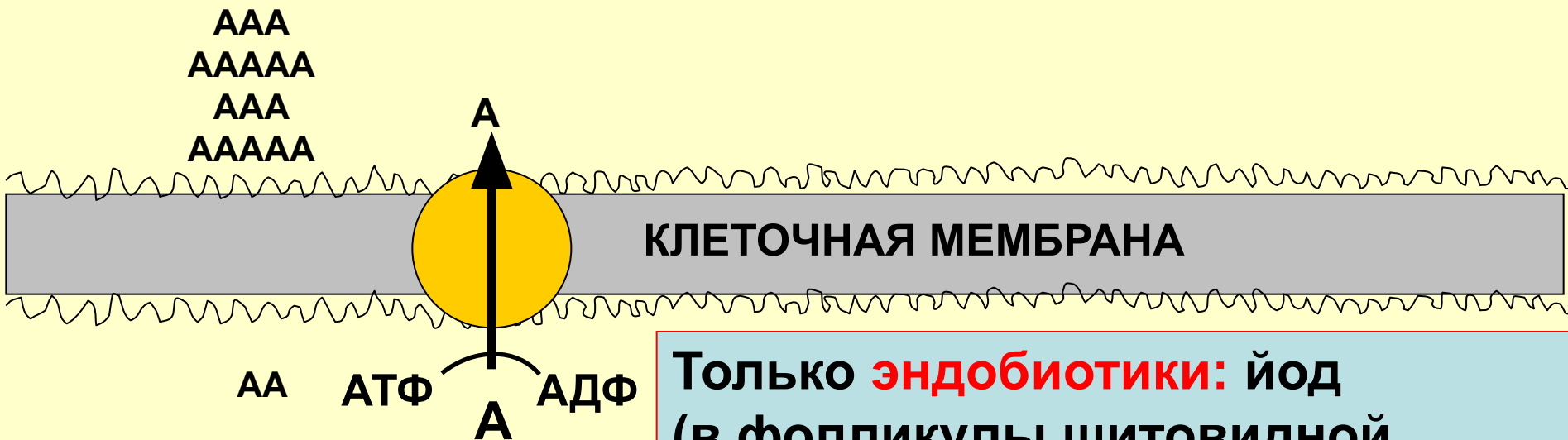
# ФИЛЬТРАЦИЯ ЧЕРЕЗ ПОРЫ

**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

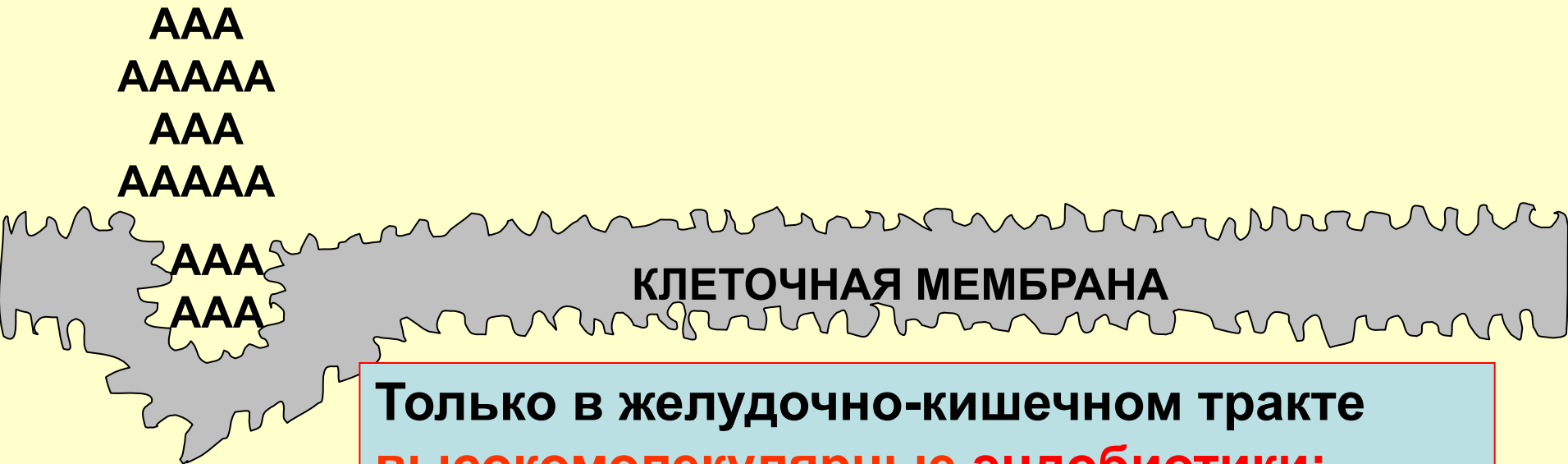
Активный транспорт – белок-переносчик транспортирует ЛС против концентрационного градиента с затратой энергии макроэргов



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 В<sub>12</sub> (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 вариабельна 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**

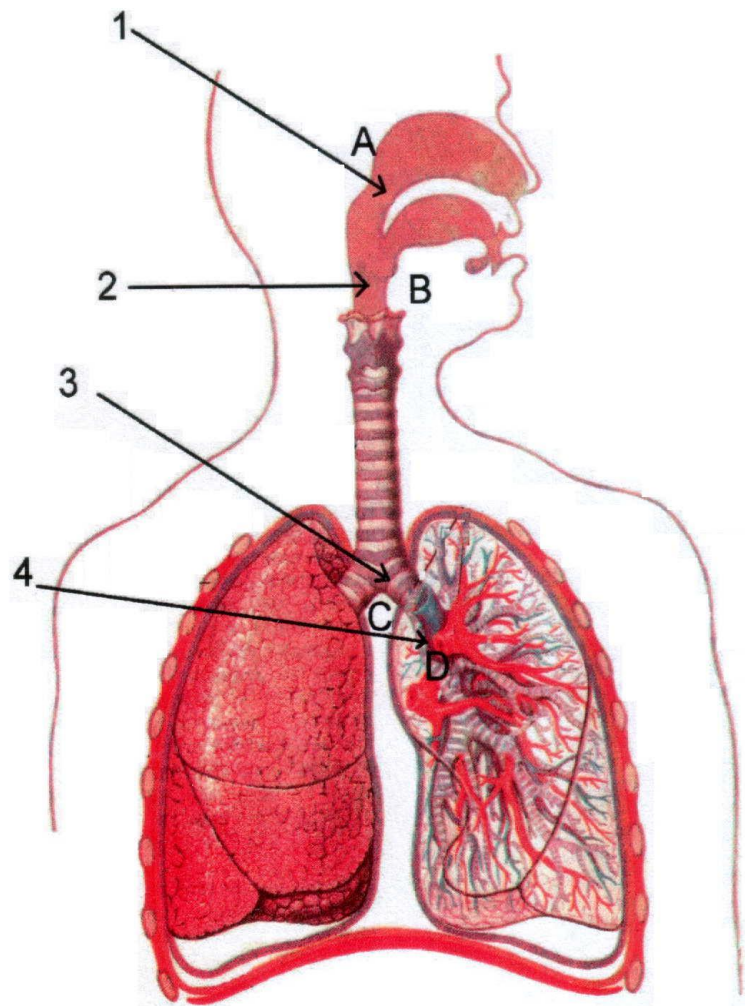
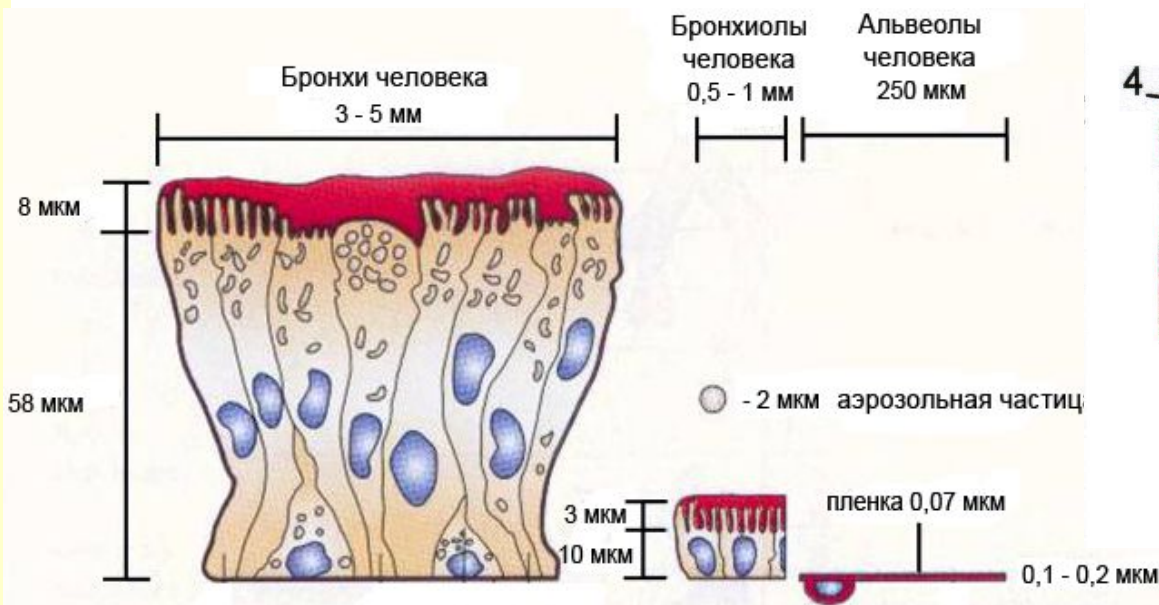
## **ФАКТОРЫ, ОПРЕДЕЛЯЮЩИЕ БИОДОСТУПНОСТЬ У ДЕТЕЙ:**

- **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  $\beta$ -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?*

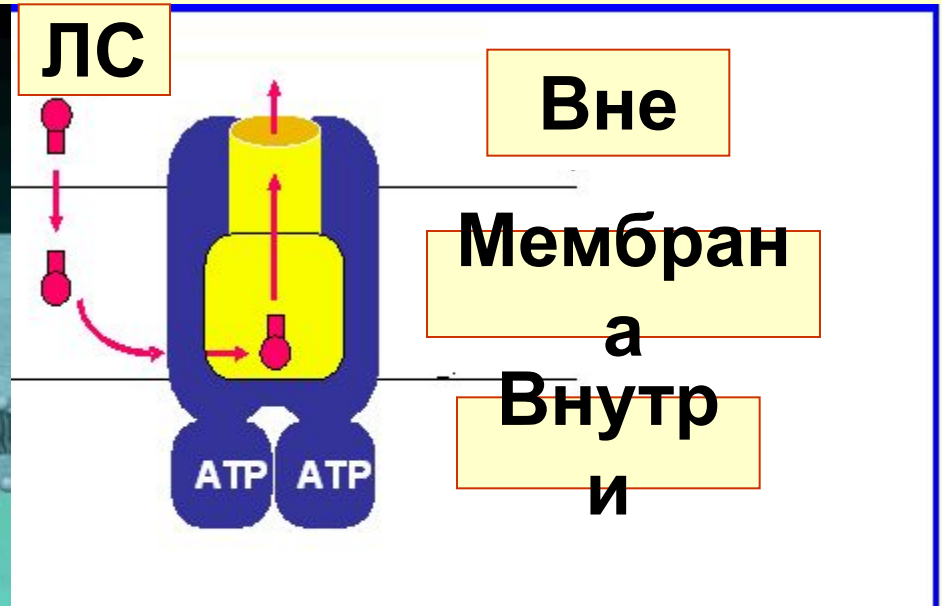
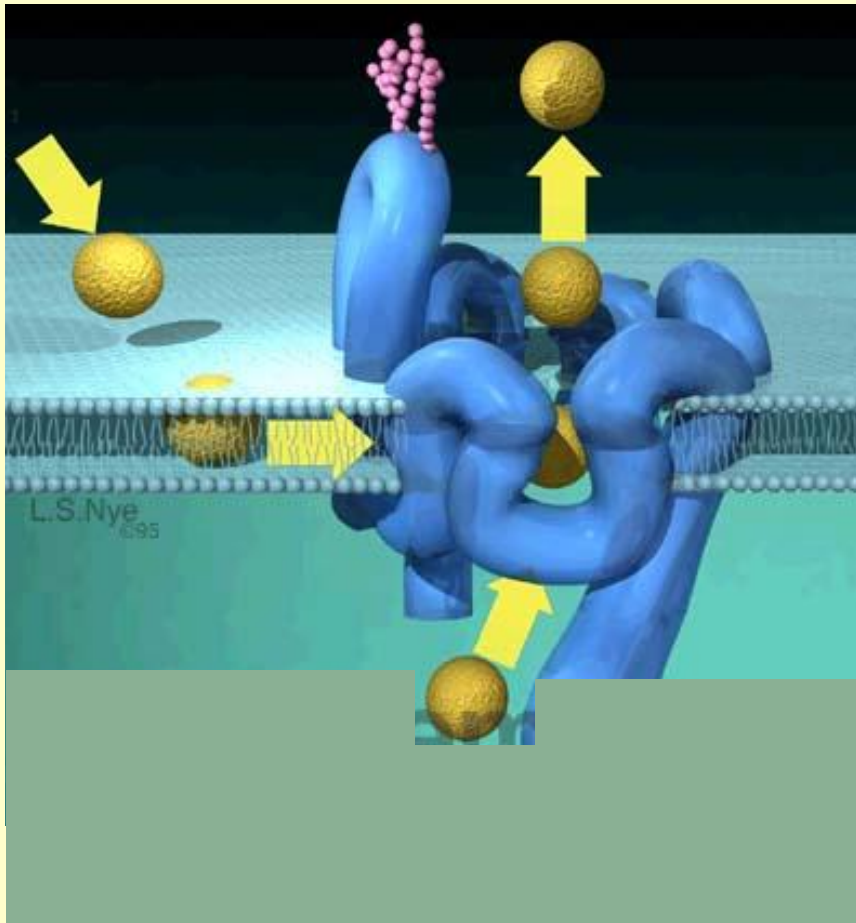
1.  $A > 10$  мкм - носоглотка
2.  $B \geq 5$  мкм – центральные дыхательные пути
3.  $C = 2 - 0,5$  мкм – периферические дыхательные пути
4.  $D < 0.5$  мкм – легкие



# **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 $\alpha_1$ -ГЛИКОПРОТЕИНЫ

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

# **ТРАНСПОРТ ЛЕКАРСТВЕННЫХ СРЕДСТВ В КРОВИ**

## **ЛИПОПРОТЕИНЫ**

**Хлорпромазин, имипрамин, хинидин,  
тетрациклины**

## **γ-ГЛОБУЛИНЫ**

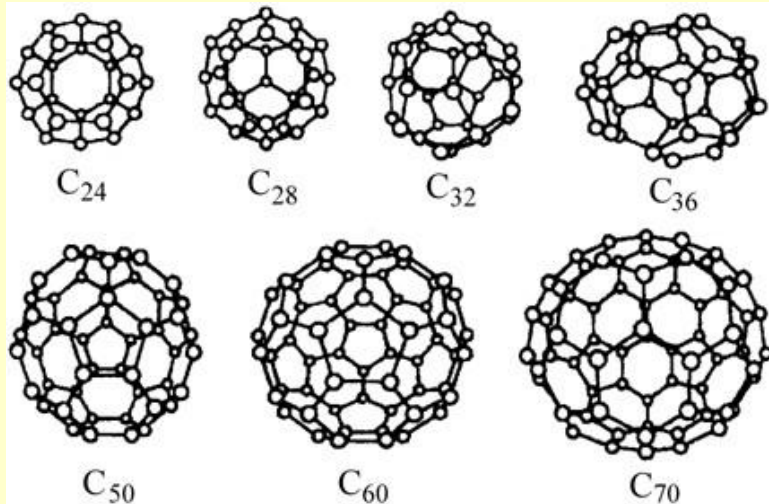
**Морфин, метилморфин**

## **Эритроциты**

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

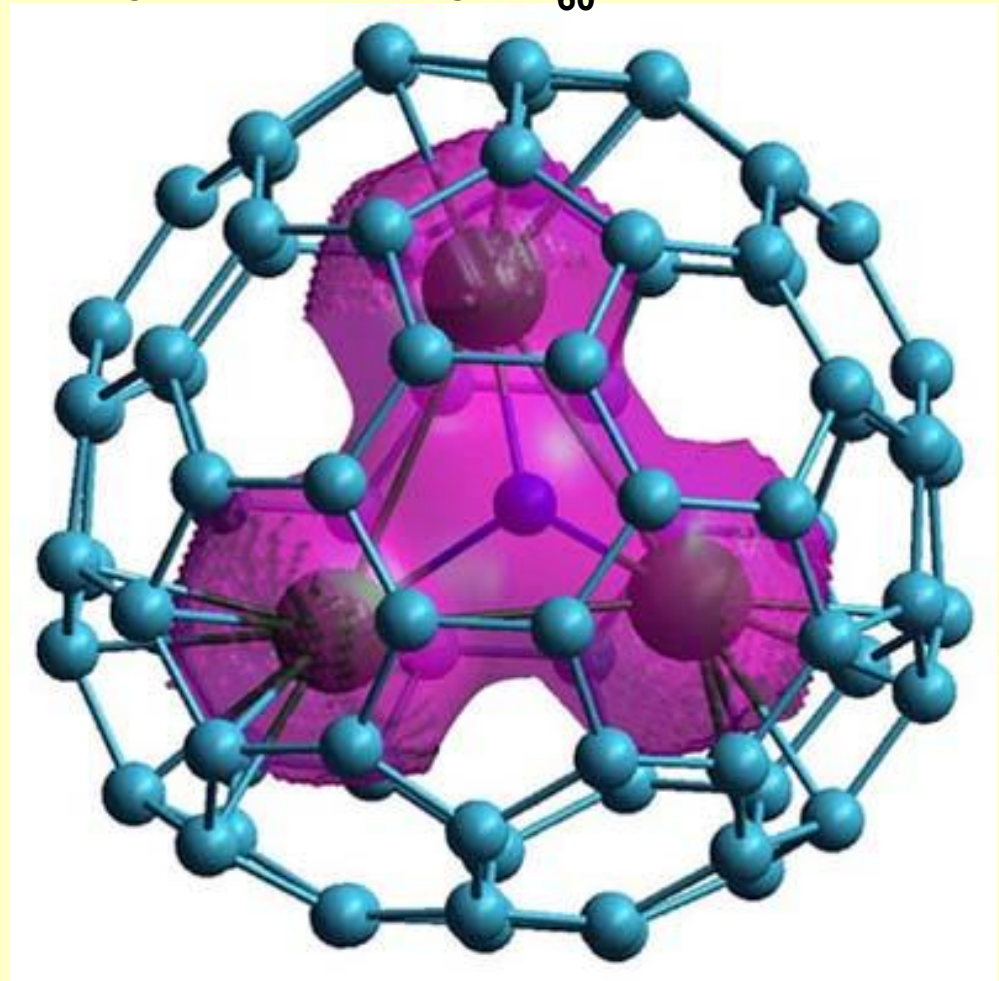
**Более чем на 90% с белками связываются  $\beta$ -адреноблокаторы, фенитоин, нестероидные противовоспалительные средства, хлорпромазин, трициклические антидепрессанты, дигитоксин, фуросемид, глибенкламид, сульфадиметоксин**

# 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

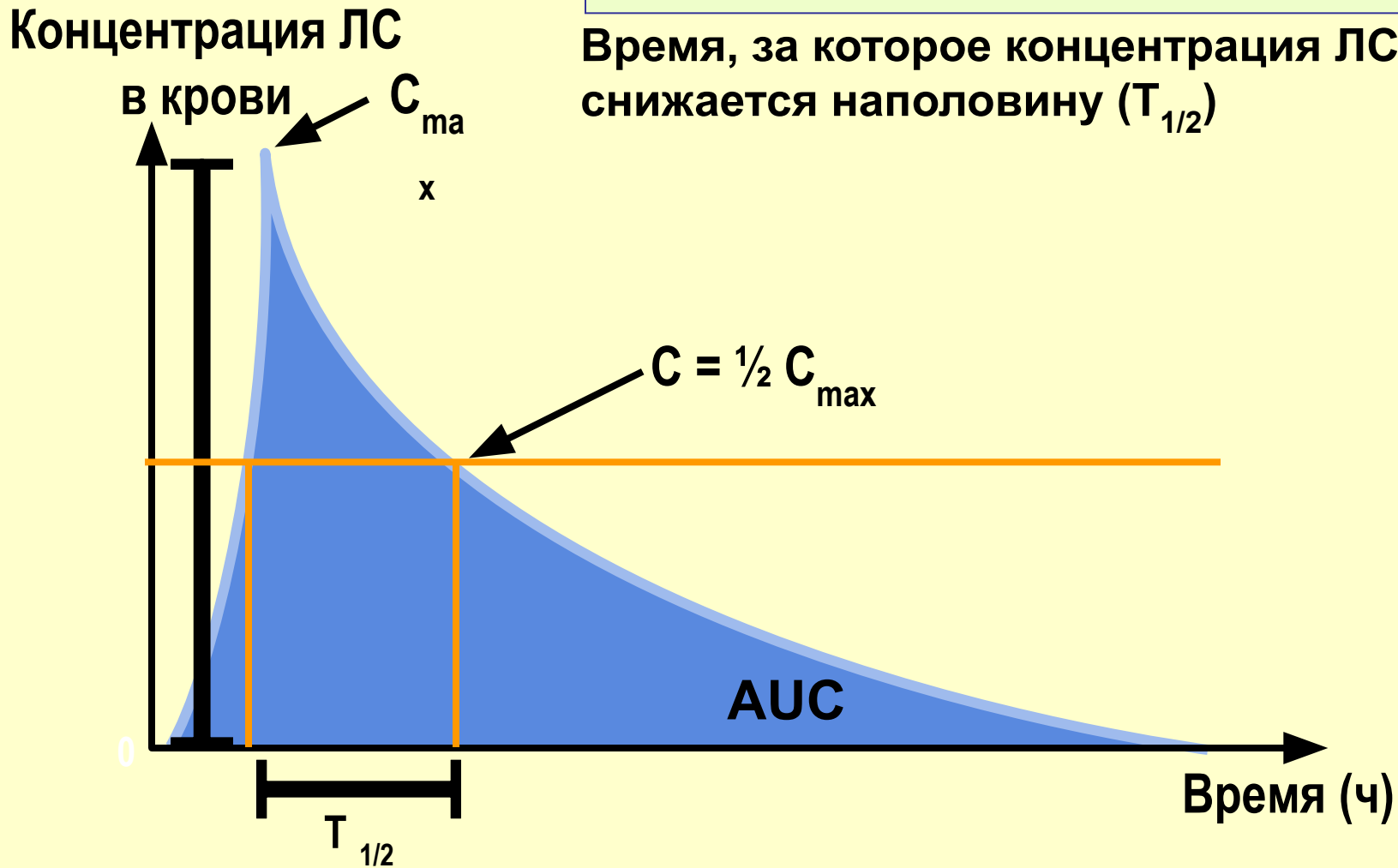
### КОНСТАНТА СКОРОСТИ ЭЛИМИНАЦИИ

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

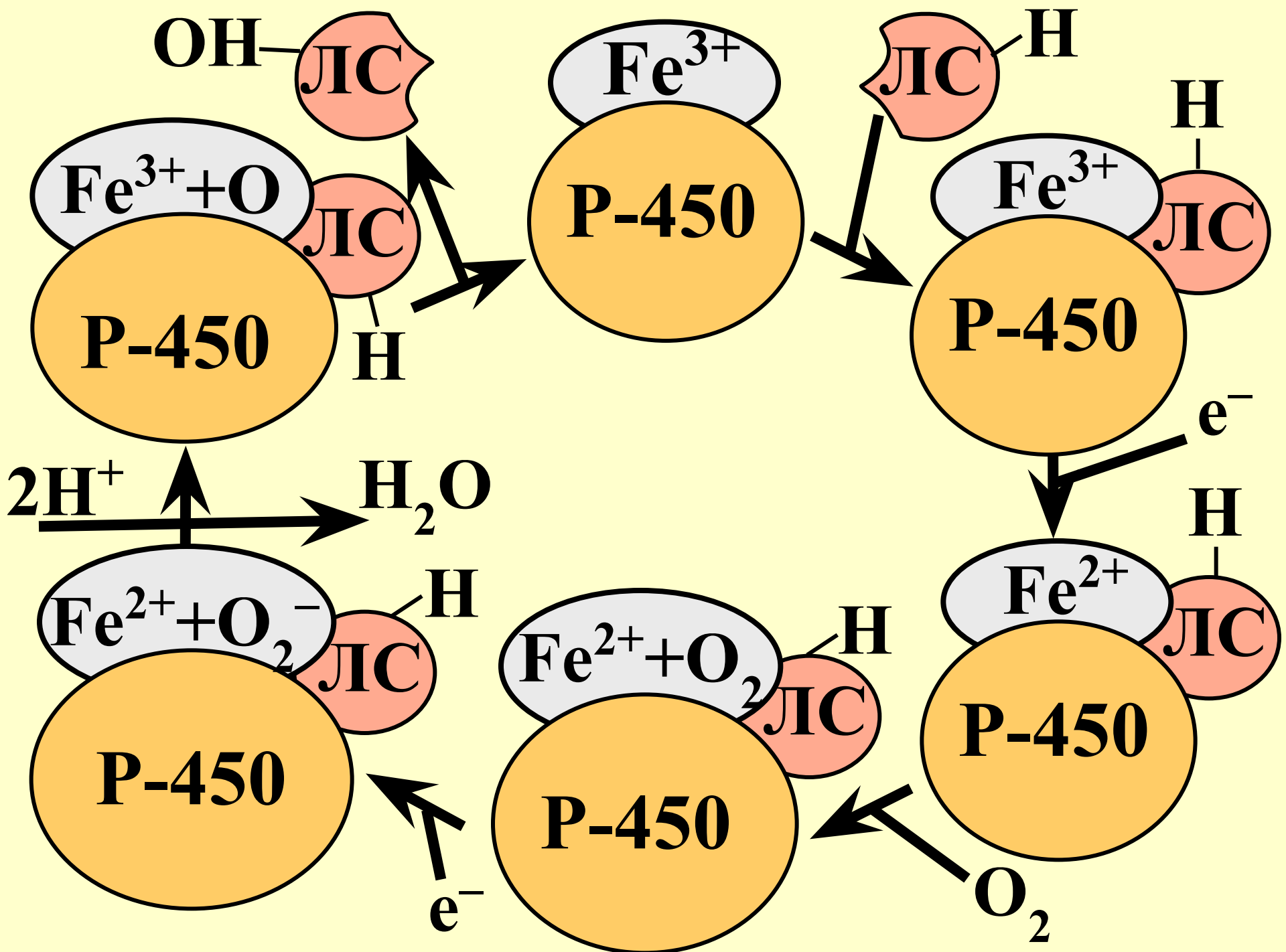
Терминальный переносчик электронов – **цитохром P-450** – мембраносвязанный липофильный фермент группы многоцелевых монооксигеназ

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

# ЦИТОХРОМ Р-450

**Р** – пигмент

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



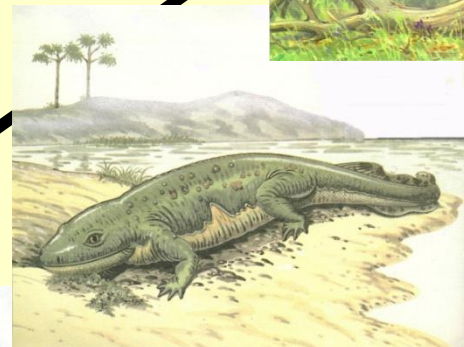
2011

# ЭВОЛЮЦИЯ ЦИТОХРОМА P-450

400 млн

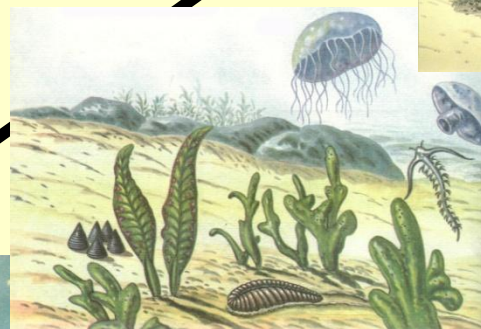


1,2 млрд



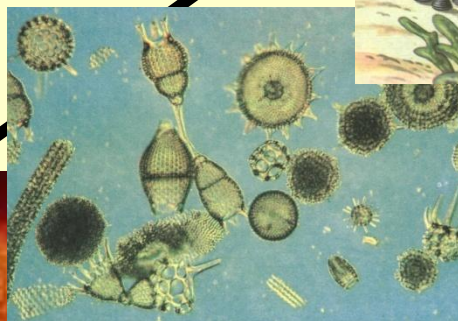
Изоферменты 1 и 2  
цитохрома P-450

1,5 млрд

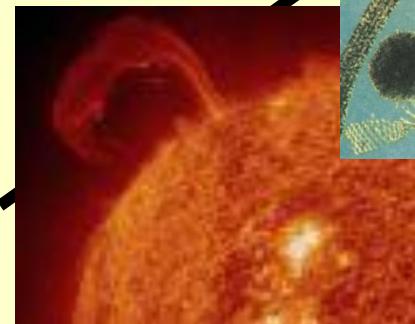


Изоферменты 3 и 4  
цитохрома P-450

0

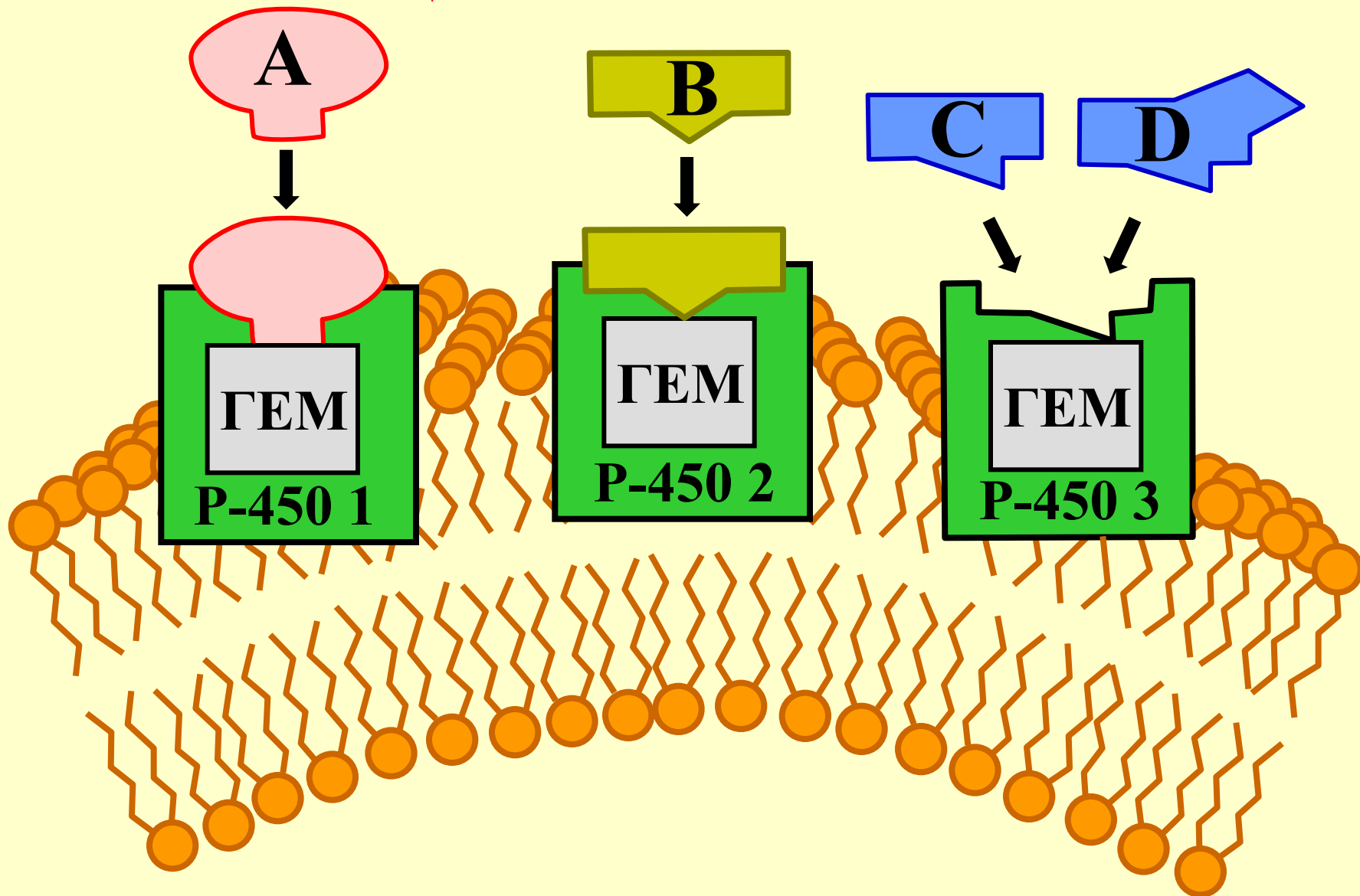


Предшественник  
цитохрома P-450



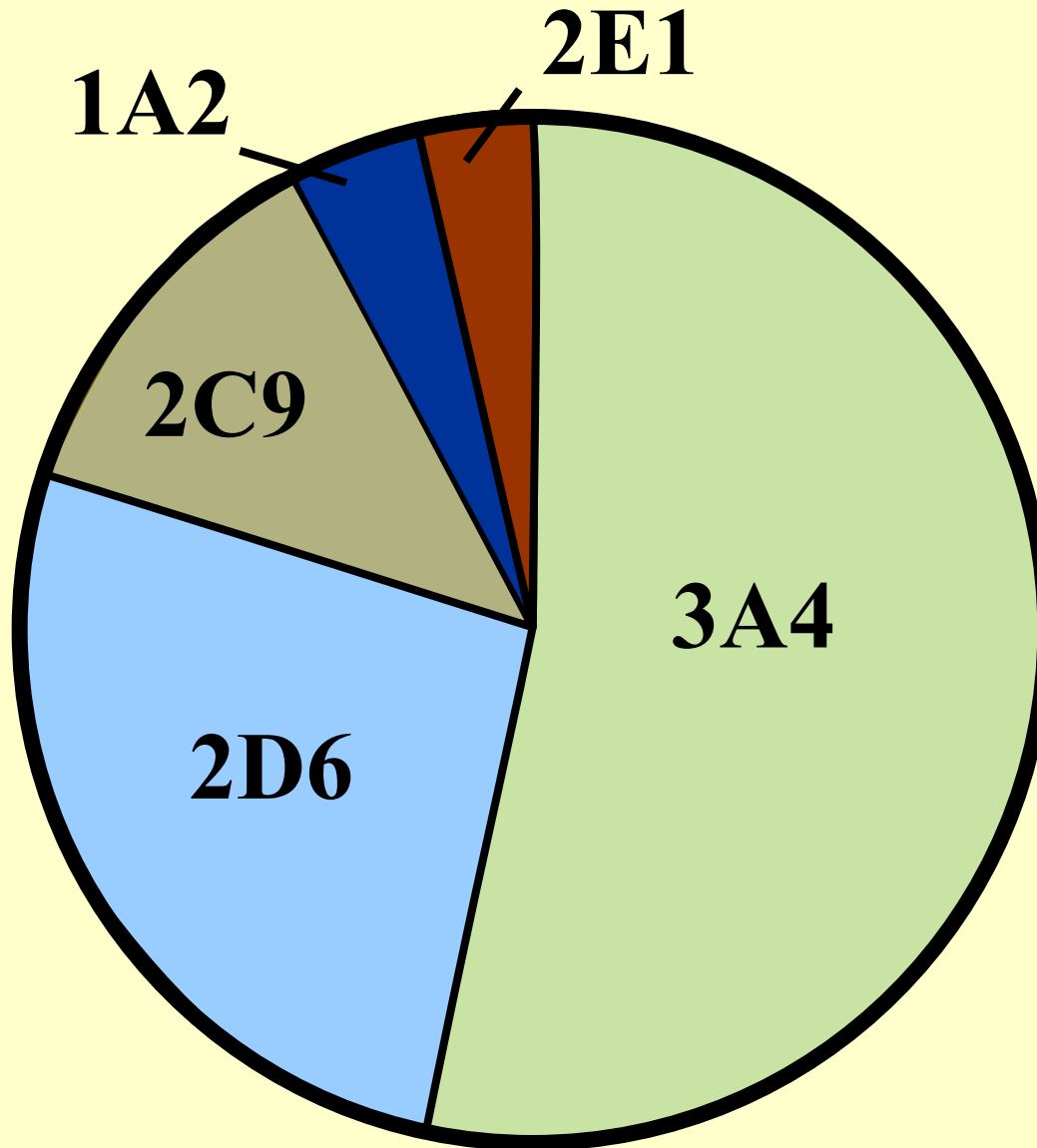


# ИЗОФЕРМЕНТЫ ЦИТОХРОМА P-450

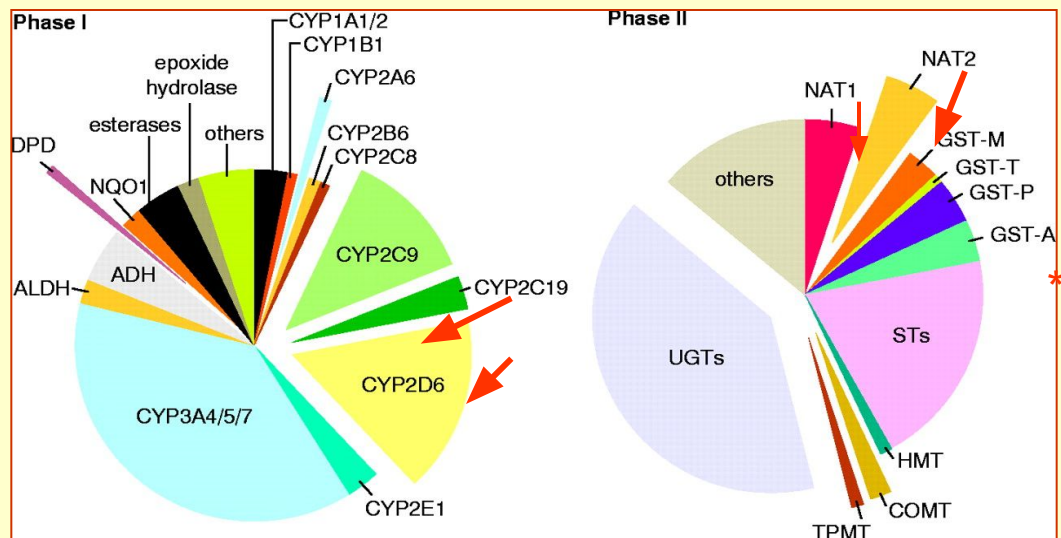


# Изоферменты цитохрома P-450

(18 суперсемейств, 44 семейства, 1000 вариантов)



# ФЕРМЕНТЫ, ОБЕСПЕЧИВАЮЩИЕ 1 И 2 ФАЗУ МЕТАБОЛИЗМА КСЕНОБИОТИКОВ



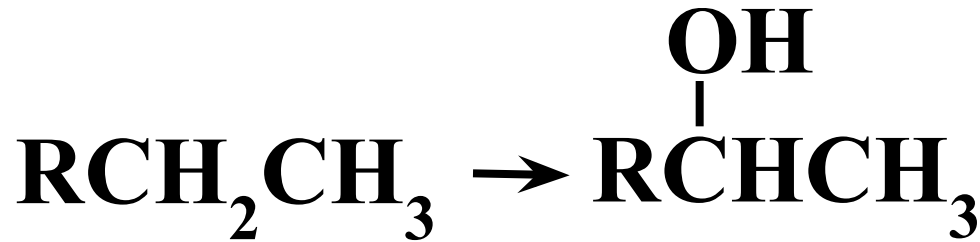
Побочное действие оказывают **59%** лекарственных средств, которые метаболизируются полиморфными ферментами I фазы, из них

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

**Разные фенотипы окисления определяют десятикратные и более различия в фармакокинетических параметрах**

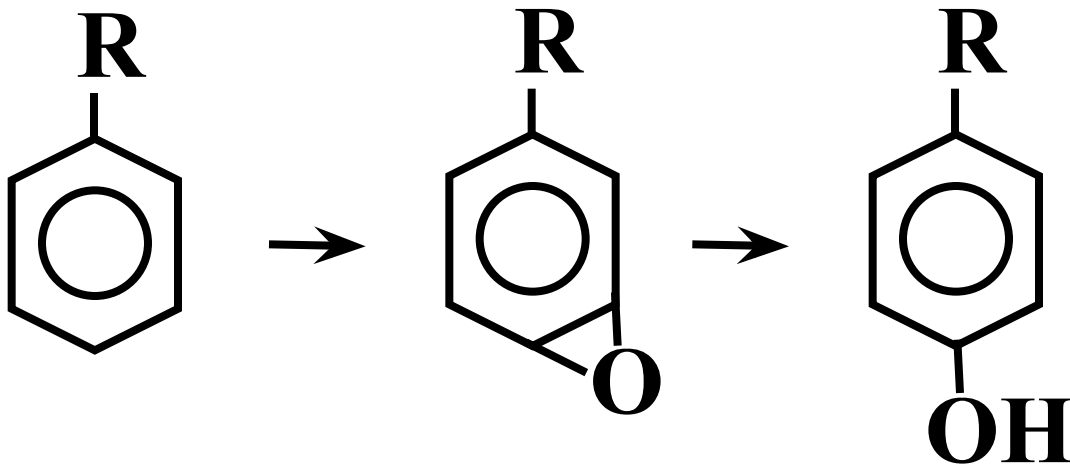
# ОКИСЛЕНИЕ

## АЛИФАТИЧЕСКОЕ ГИДРОКСИЛИРОВАНИЕ



ИБУПРОФЕН  
ЦИКЛОСПОРИН

## АРОМАТИЧЕСКОЕ ГИДРОКСИЛИРОВАНИЕ



ПРОПРАНОЛОЛ  
ФЕНИЛБУТАЗОН  
ФЕНИТОИН  
ФЕНОБАРБИТАЛ

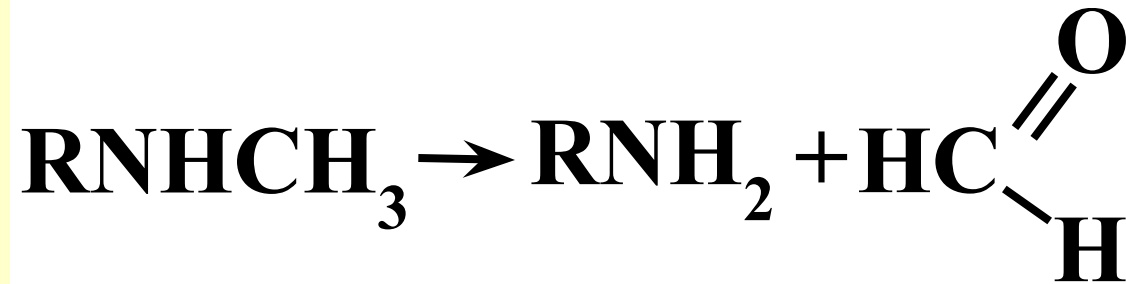
# ОКИСЛЕНИЕ

## О-ДЕАЛКИЛИРОВАНИЕ



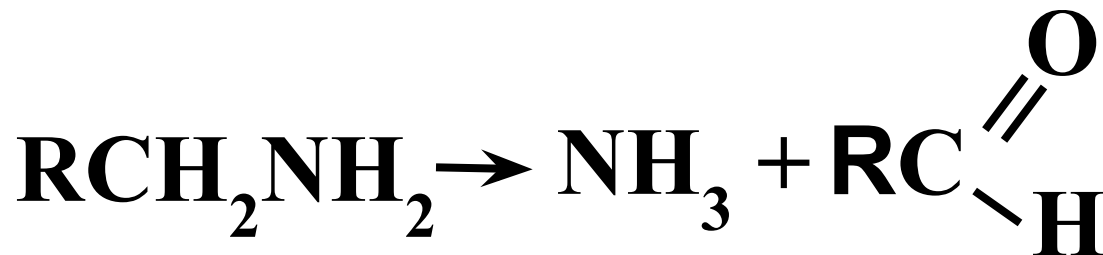
ИНДОМЕТАЦИН  
КОДЕИН

## N-ДЕАЛКИЛИРОВАНИЕ



ДИАЗЕПАМ,  
ИМИПРАМИН  
МОРФИН,  
ТЕОФИЛЛИН  
ЭРИТРОМИЦИН

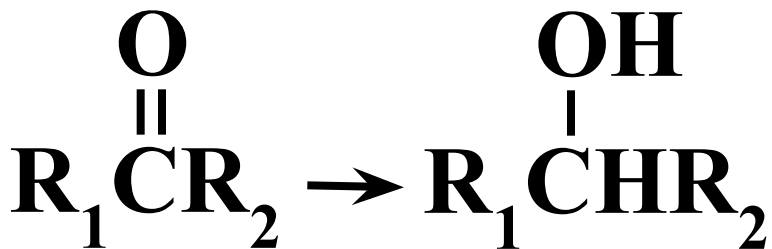
## ОКИСЛИТЕЛЬНОЕ ДЕЗАМИНИРОВАНИЕ



ДИАЗЕПАМ  
ЭПИНЕФРИН  
НОРЭПИНЕФРИН

# ВОССТАНОВЛЕНИЕ

## ВОССТАНОВЛЕНИЕ АЛЬДЕГИДОВ, КЕТОНОВ, КИСЛОТ



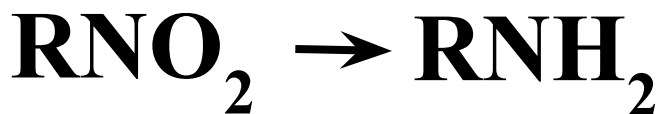
ВАРФАРИН

## АЗОРЕДУКЦИЯ



САЛАЗО-  
ДИМЕТОКСИН

## НИТРОРЕДУКЦИЯ



НИТРАЗЕПАМ  
НИТРОФУРАНЫ  
МЕТРОНИДАЗОЛ  
ХЛОРАМФЕНИКОЛ

# ГИДРОЛИЗ

## ГИДРОЛИЗ ЭФИРОВ



ПРОКАИН  
АЦЕТИЛ-  
САЛИЦИЛОВАЯ  
КИСЛОТА  
СУКСАМЕТОНИЙ

## ГИДРОЛИЗ АМИДОВ



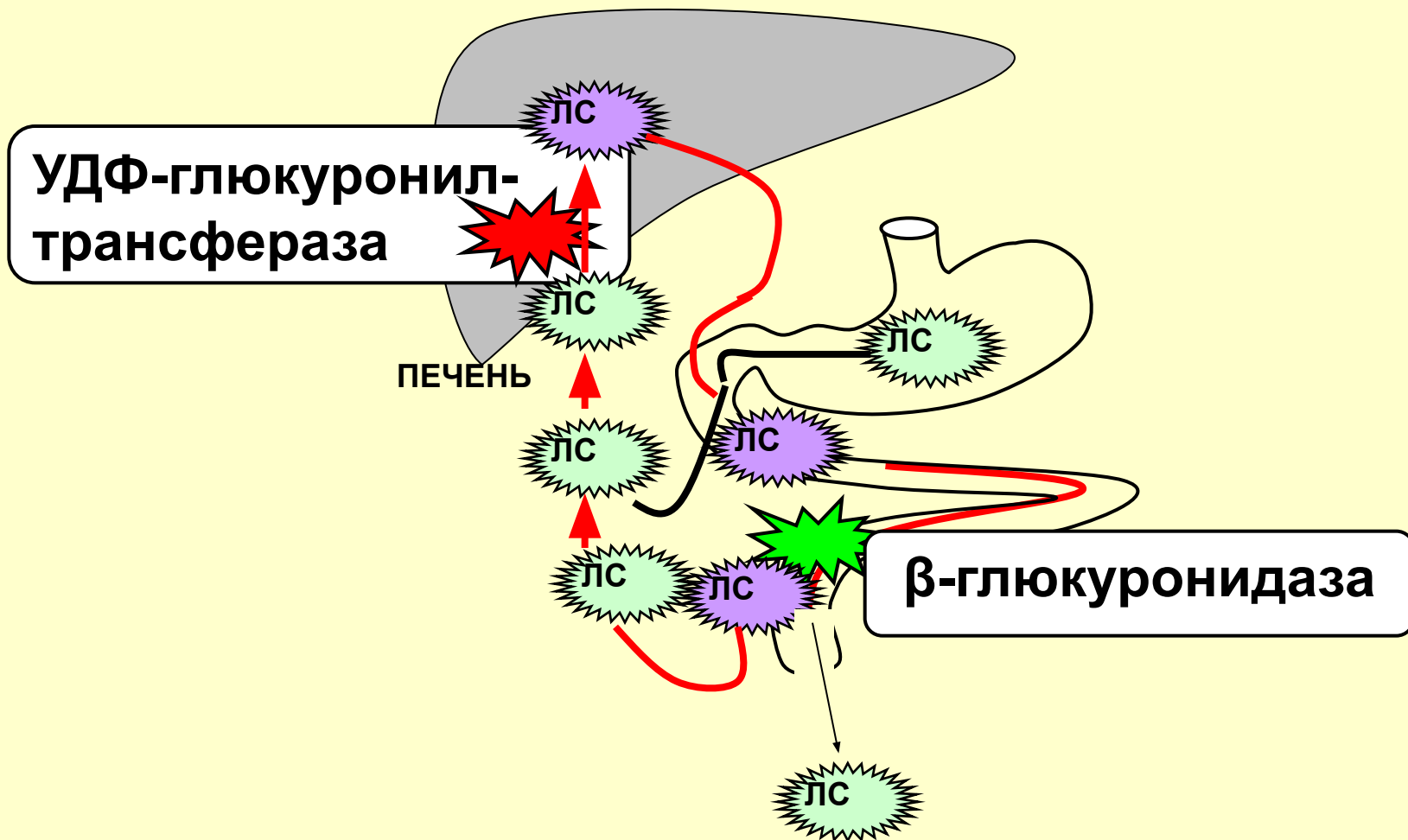
ЛИДОКАИН  
ИНДОМЕТАЦИН  
ПРОКАИНАМИД





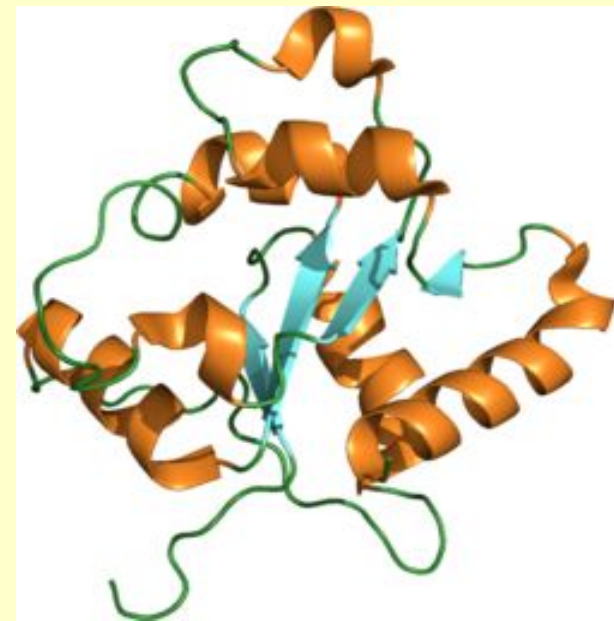


# ЭНТЕРОГЕПАТИЧЕСКАЯ ЦИРКУЛЯЦИЯ

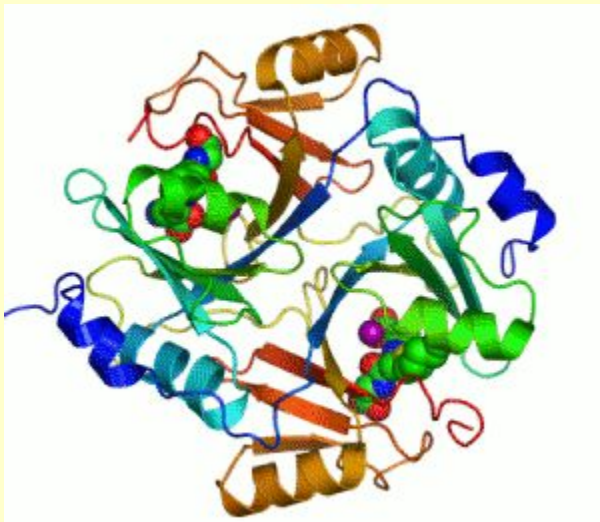


# ФАРМАКОГЕНЕТИКА

- 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



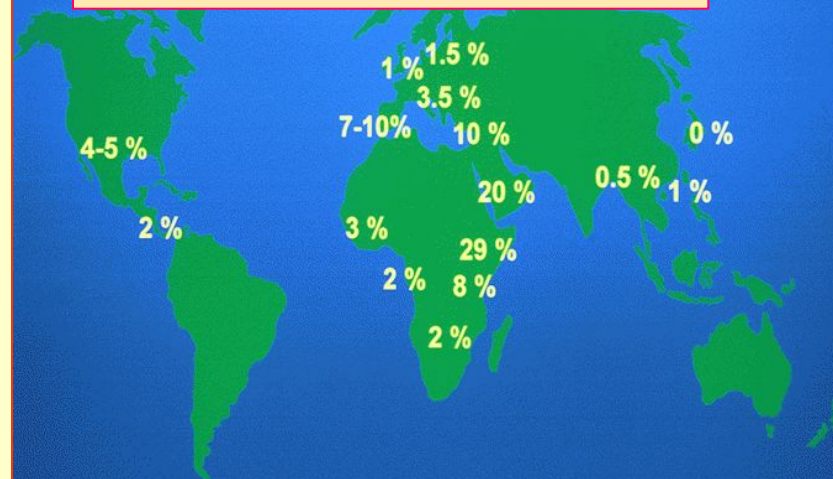
• 50%-нормальный метаболизм



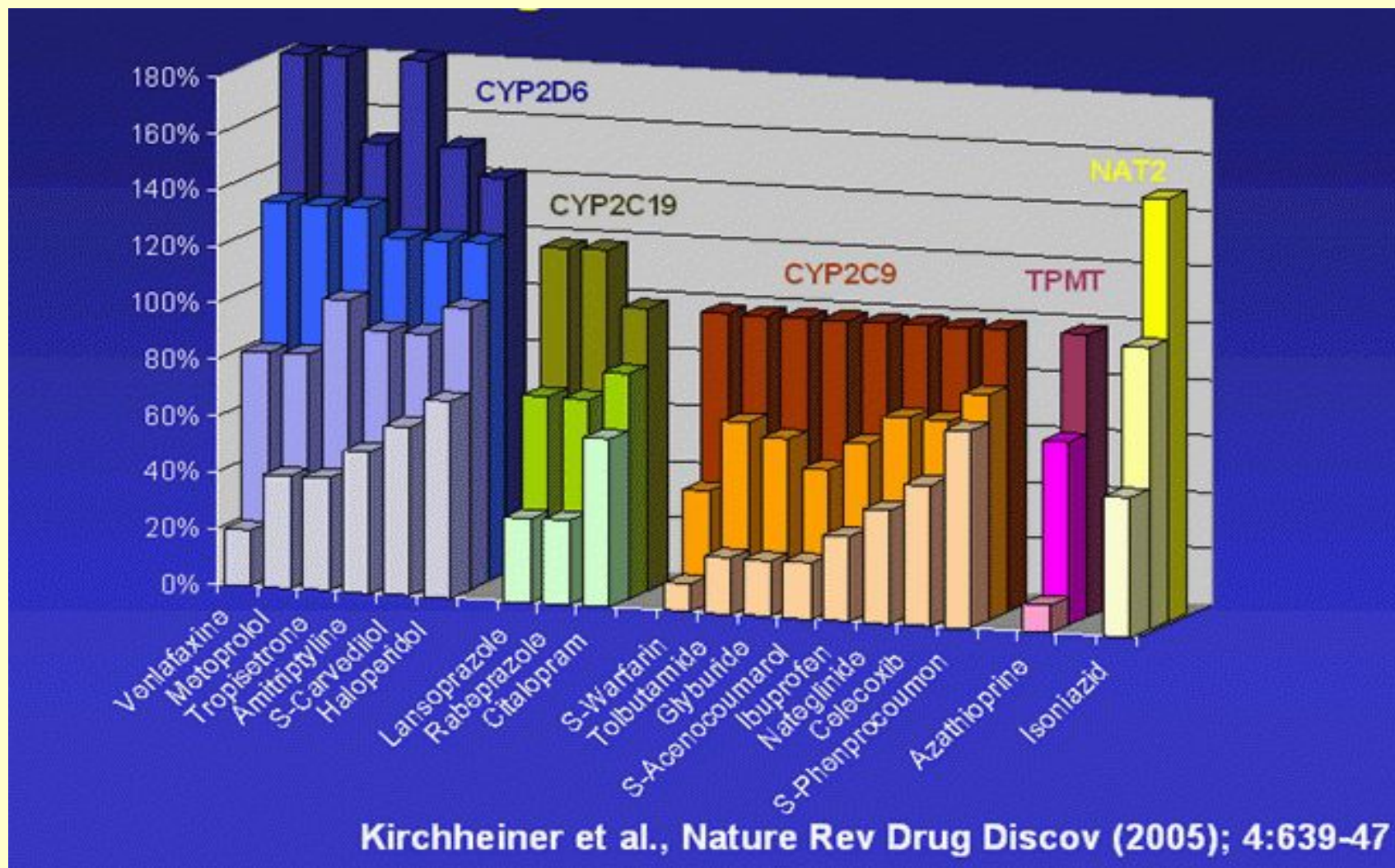
• 3%-быстрый метаболизм



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



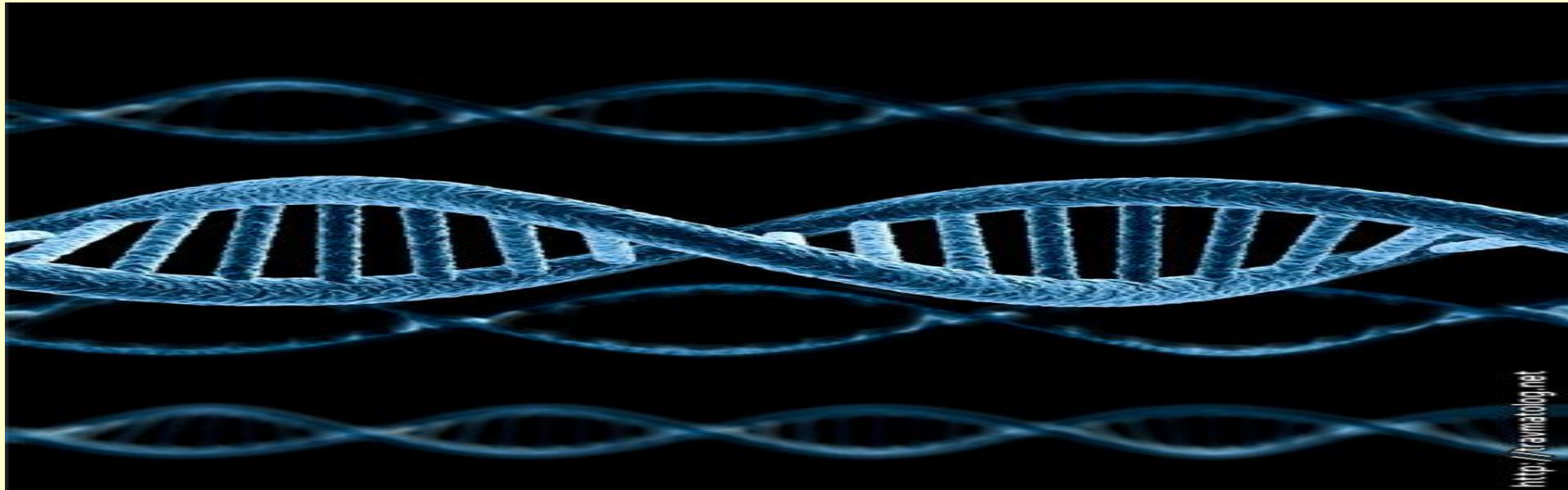
Промежуточная  
активность



Высокая активность

# ФАРМАКОГЕНОМИКА

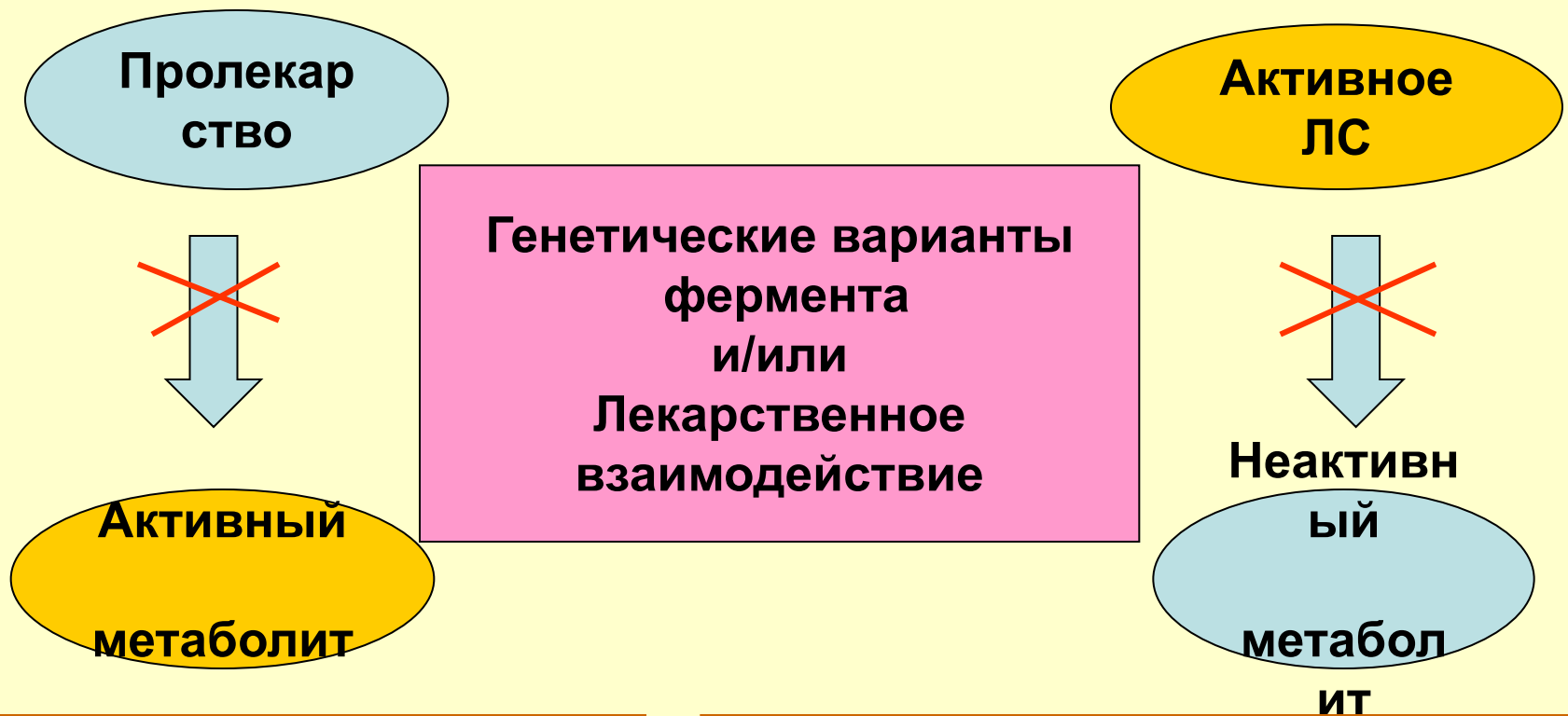
- Исследует целый геном, тысячи генов, экспрессия которых влияет на эффекты и судьбу лекарственных средств



# **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  
ЗВЕРОБОЯ 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

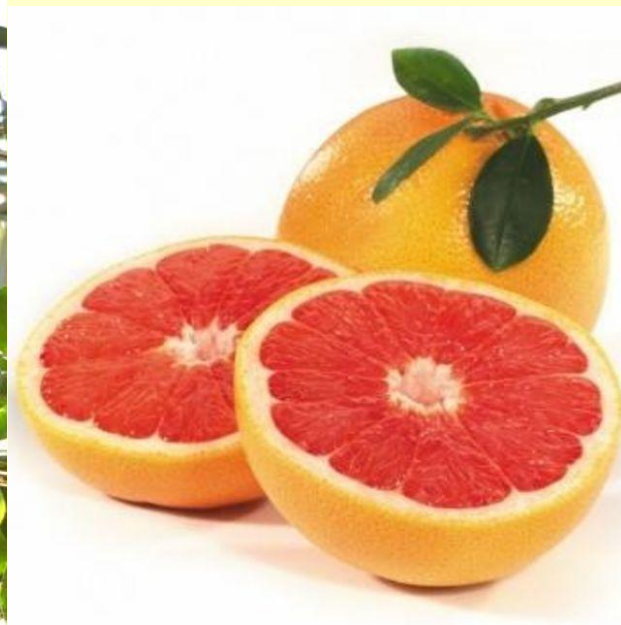
Противоаритмическое средство **хинидин**

Противоопухолевые средства

**Фторхинолоны**

**Антибиотики: хлорамфеникол,  
эритромицин, кларитромицин**

# ИНГИБИТОРЫ БИОТРАНСФОРМАЦИИ



**ГРЕЙПФРУТ**



# ИНГИБИТОРЫ БИОТРАНСФОРМАЦИИ



**ЛАЙМ**



# ИНГИБИТОРЫ БИОТРАНСФОРМАЦИИ



**ПОМЕЛО**

# ИНГИБИТОРЫ ИЗОФЕРМЕНТОВ ЦИТОХРОМА Р-450

**2C9**

Антидепрессанты, НПВС,  
амиодарон, флувастатин,  
сульфаметоксазол,  
кетоназол, метронидазол

**2C19**

Имипрамин, флувоксамин,  
омепразол

**2D6**

Антидепрессанты, тиоридазин,  
галоперидол, хинидин,  
амиодарон

# ИНГИБИТОРЫ ИЗОФЕРМЕНТОВ ЦИТОХРОМА P-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**



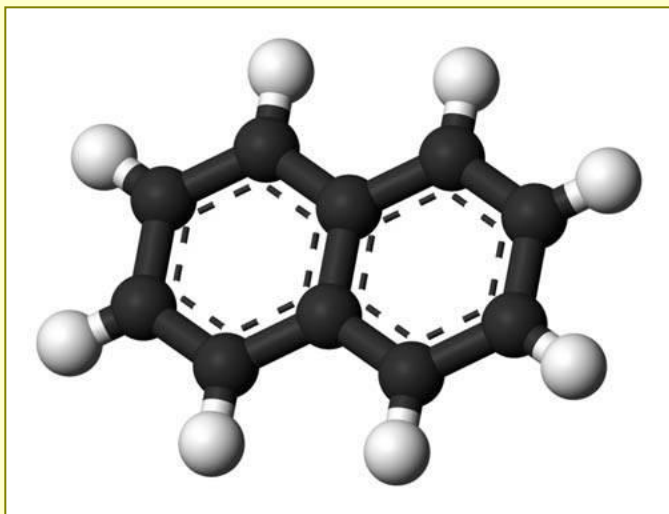




**КРЫЖОВНИК**

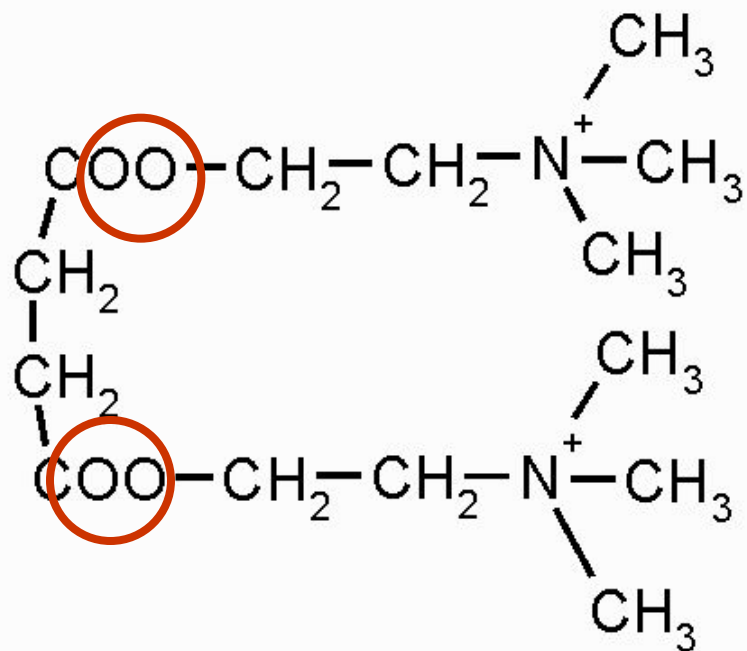


**КРАСНАЯ СМОРОДИНА**



**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

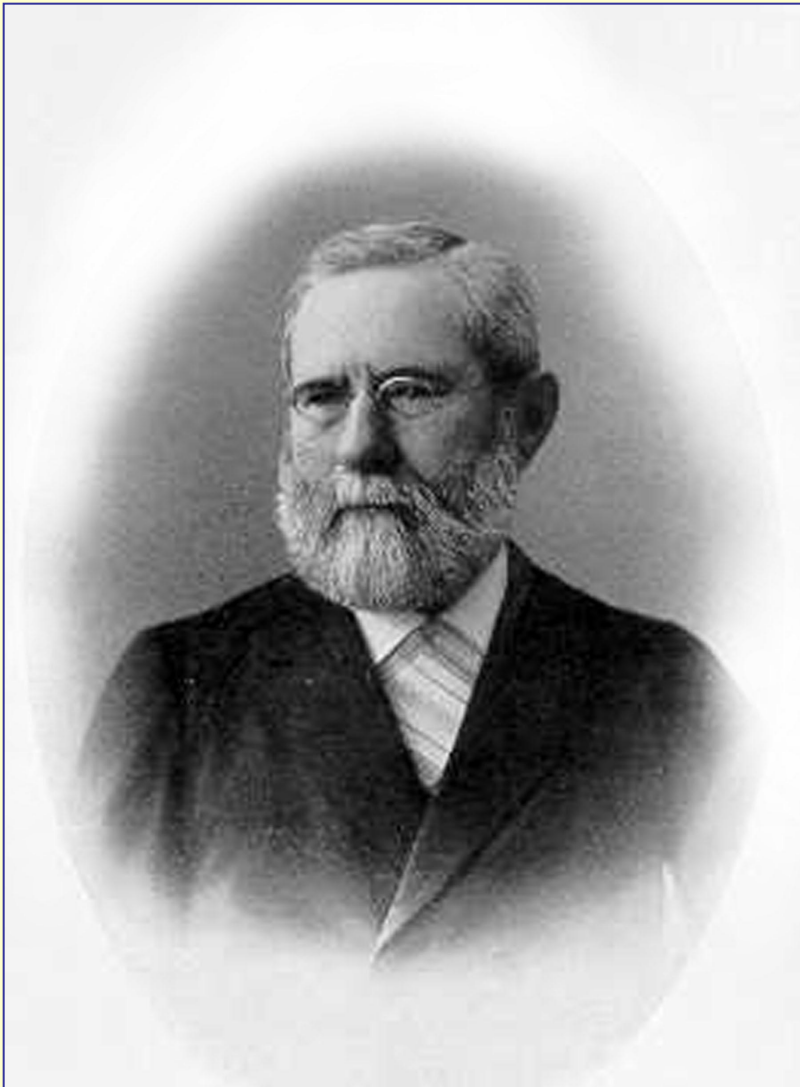
(ГРЕЧ. *PHARMACON* – ЛЕКАРСТВО,  
*DYNAMIS* – СИЛА)

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

# ЦИТОРЕЦЕПТОРЫ

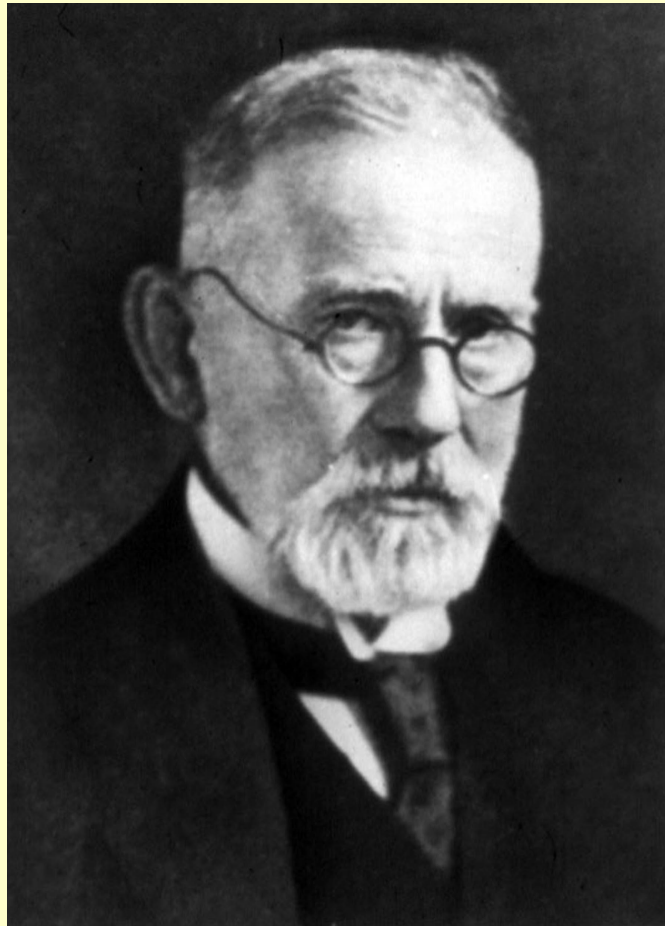
**Циторецепторы** (греч. *kytos* – сосуд, клетка, лат. *resipere* – получать) – биомакромолекулы, генетически детерминированные для взаимодействия с биологически активными веществами, включая лекарственные средства

# 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

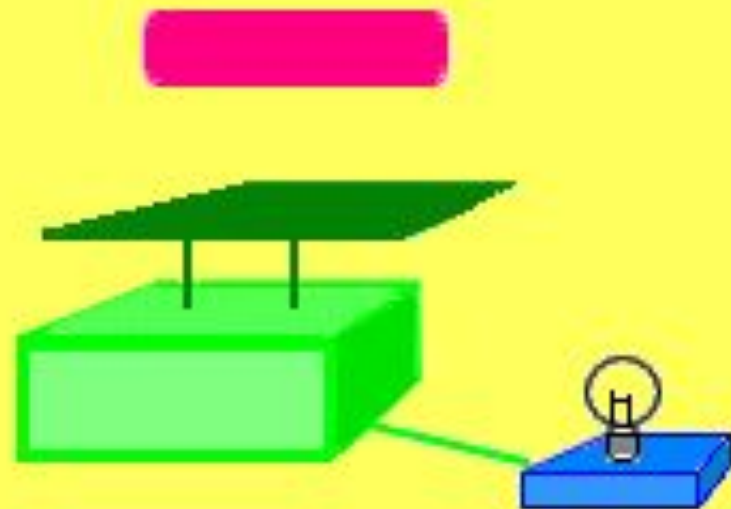
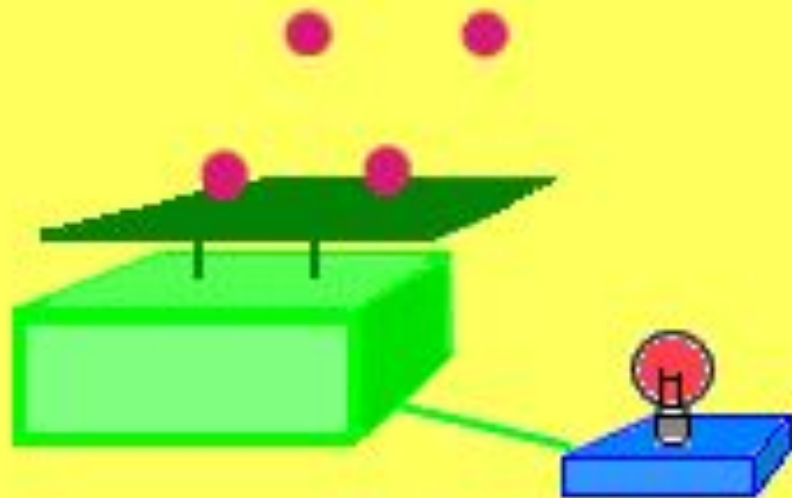
**Агонисты** (греч. *agonistes* – соперник, *agon* – борьба), или миметики (греч. *mimēomai* – подражать) – лекарственные средства с умеренным аффинитетом и высокой внутренней активностью, воспроизводят эффекты эндогенных лигандов:

***полные агонисты*** вызывают максимально возможный клеточный ответ

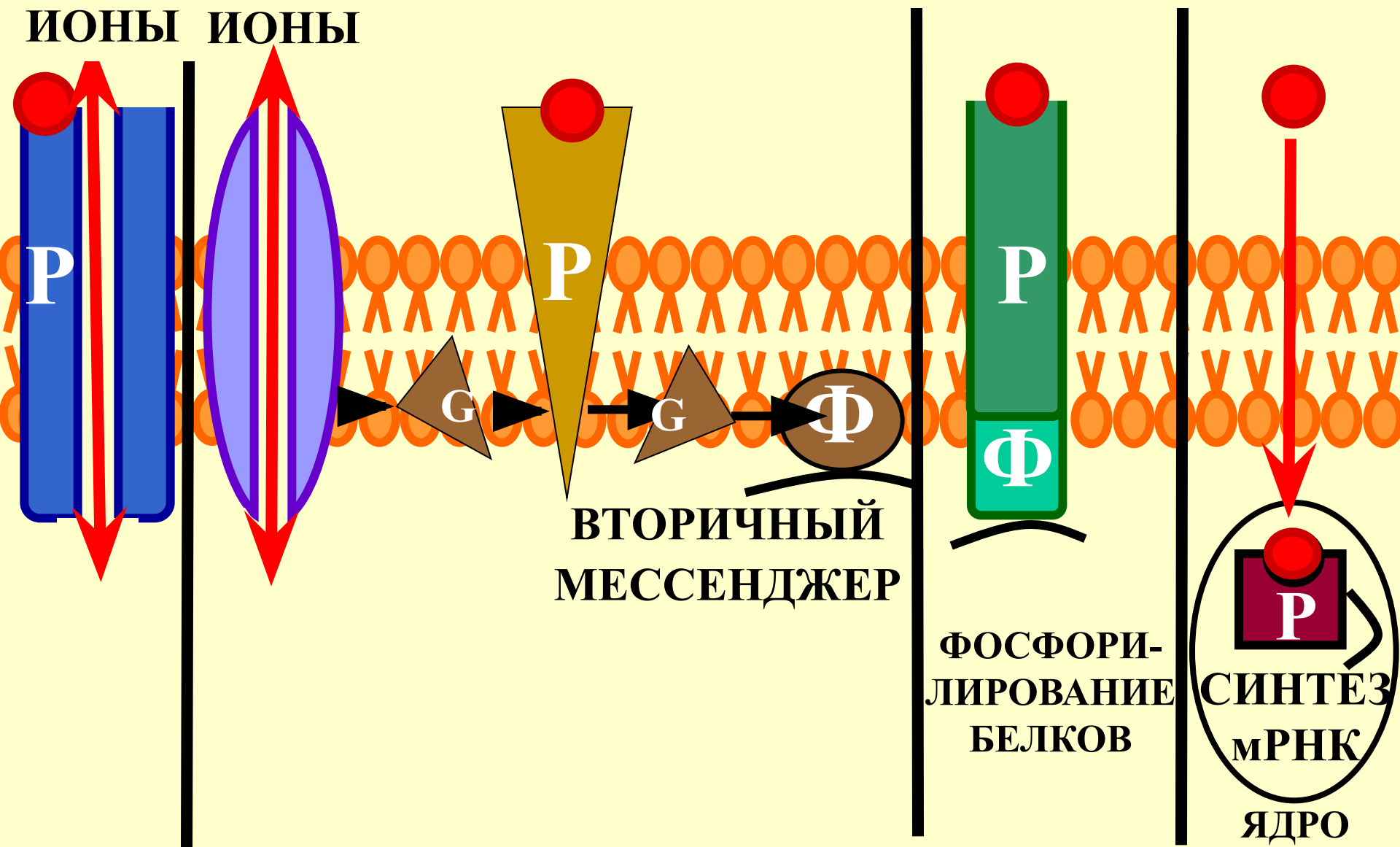
***частичные (парциальные) агонисты*** – менее значительную клеточную реакцию

**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

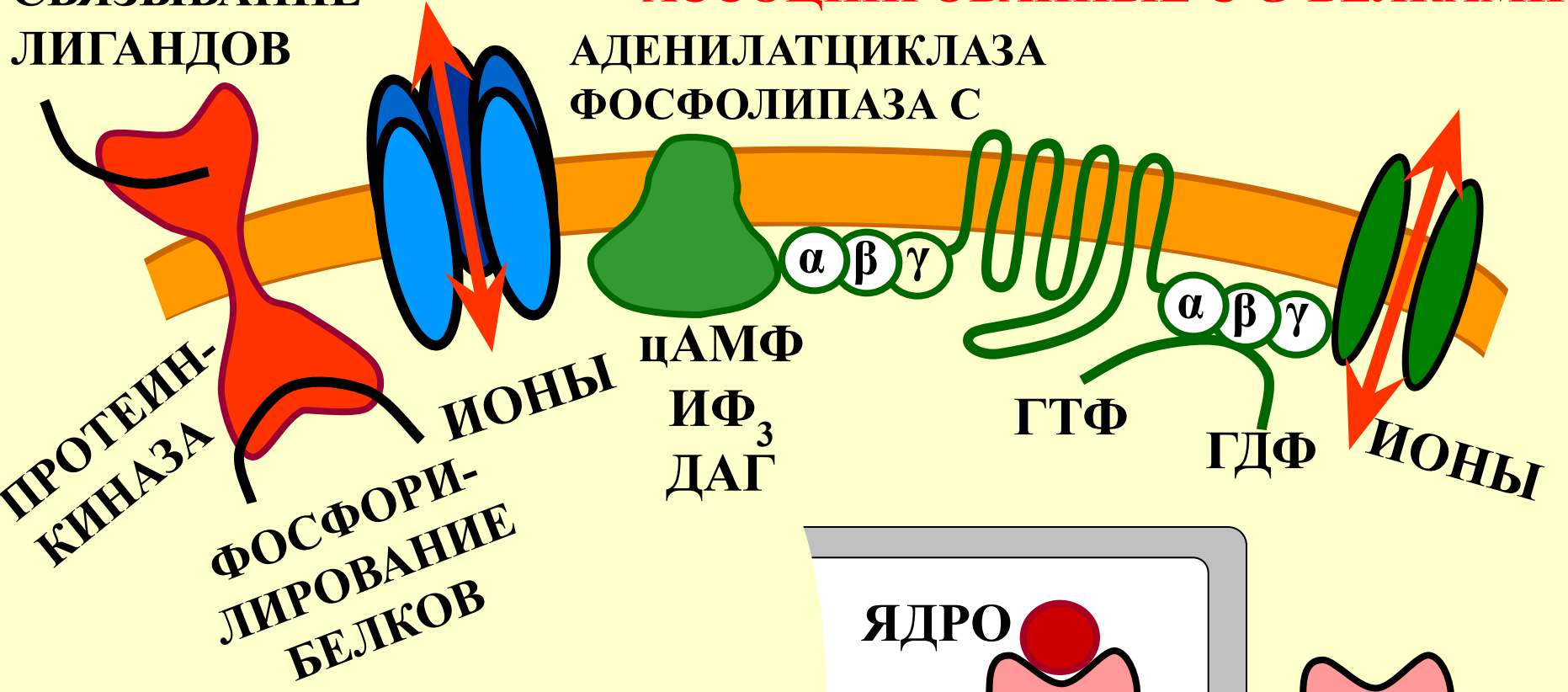


# ТИПЫ РЕЦЕПТОРОВ



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

**СВЯЗЫВАНИЕ ЛИГАНДОВ**



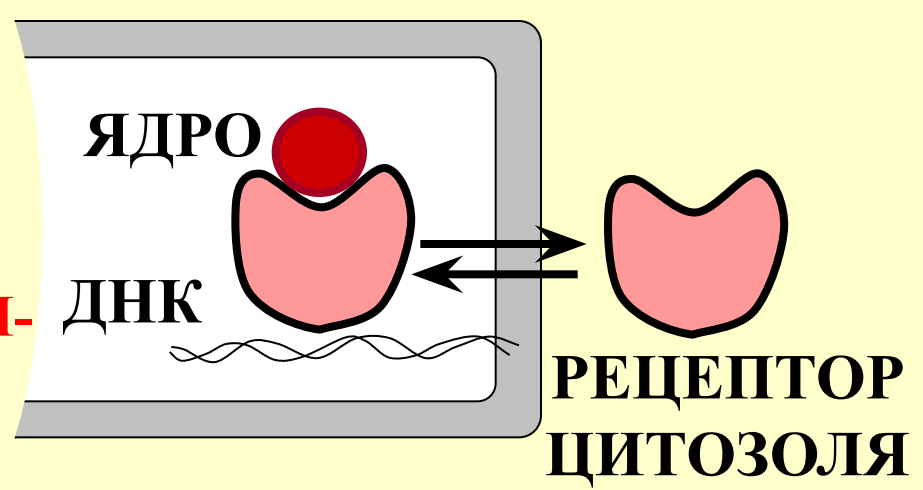
**ПРОТЕИН-КИНАЗА**  
**ФОСФОРИРОВАНИЕ БЕЛКОВ**  
**ИОНЫ**

**цАМФ**  
**ИФ<sub>3</sub>**  
**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  $5\text{-HT}_3$  серотонина (увеличивают проводимость для  $\text{Na}^+$ ,  $\text{K}^+$  и  $\text{Ca}^{2+}$ )

# РЕЦЕПТОРЫ ИОННЫХ КАНАЛОВ

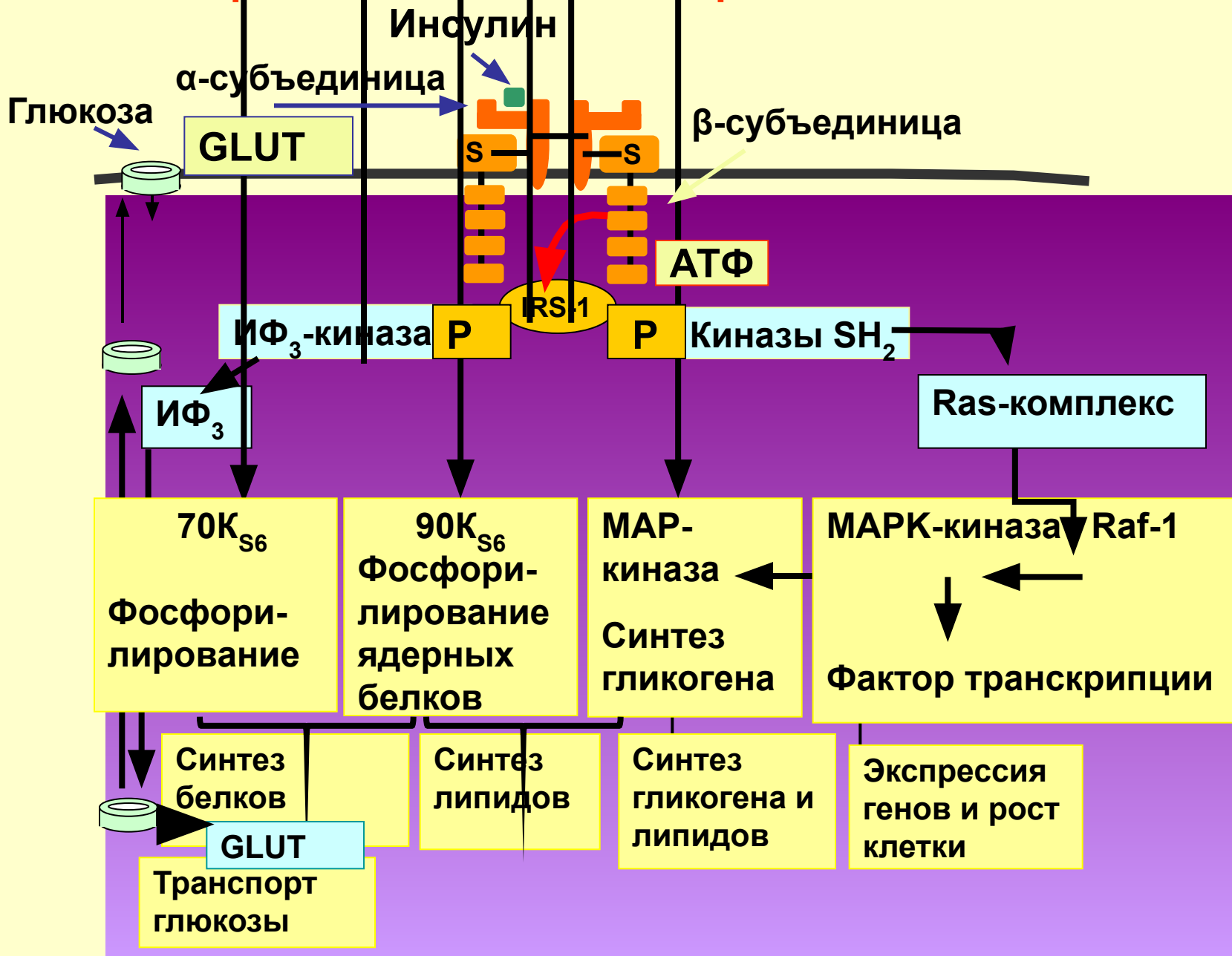
**Рецепторы, вызывающие гиперполяризацию и торможение функций клеток, – рецепторы ГАМК<sub>A</sub>, рецепторы глицина (увеличивают проводимость для Cl<sup>-</sup>)**

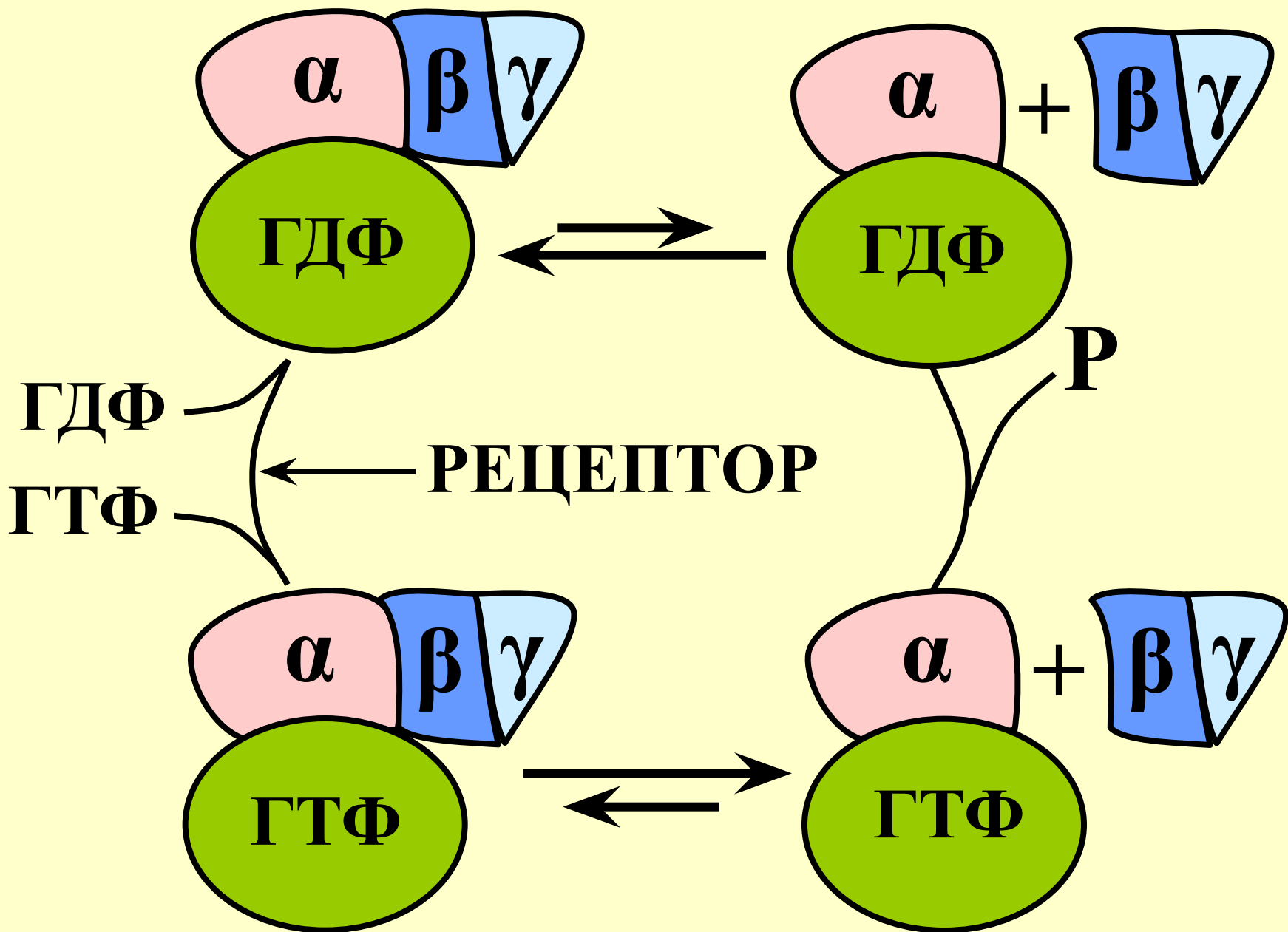


# РЕЦЕПТОРЫ ПРОТЕИНКИНАЗЫ

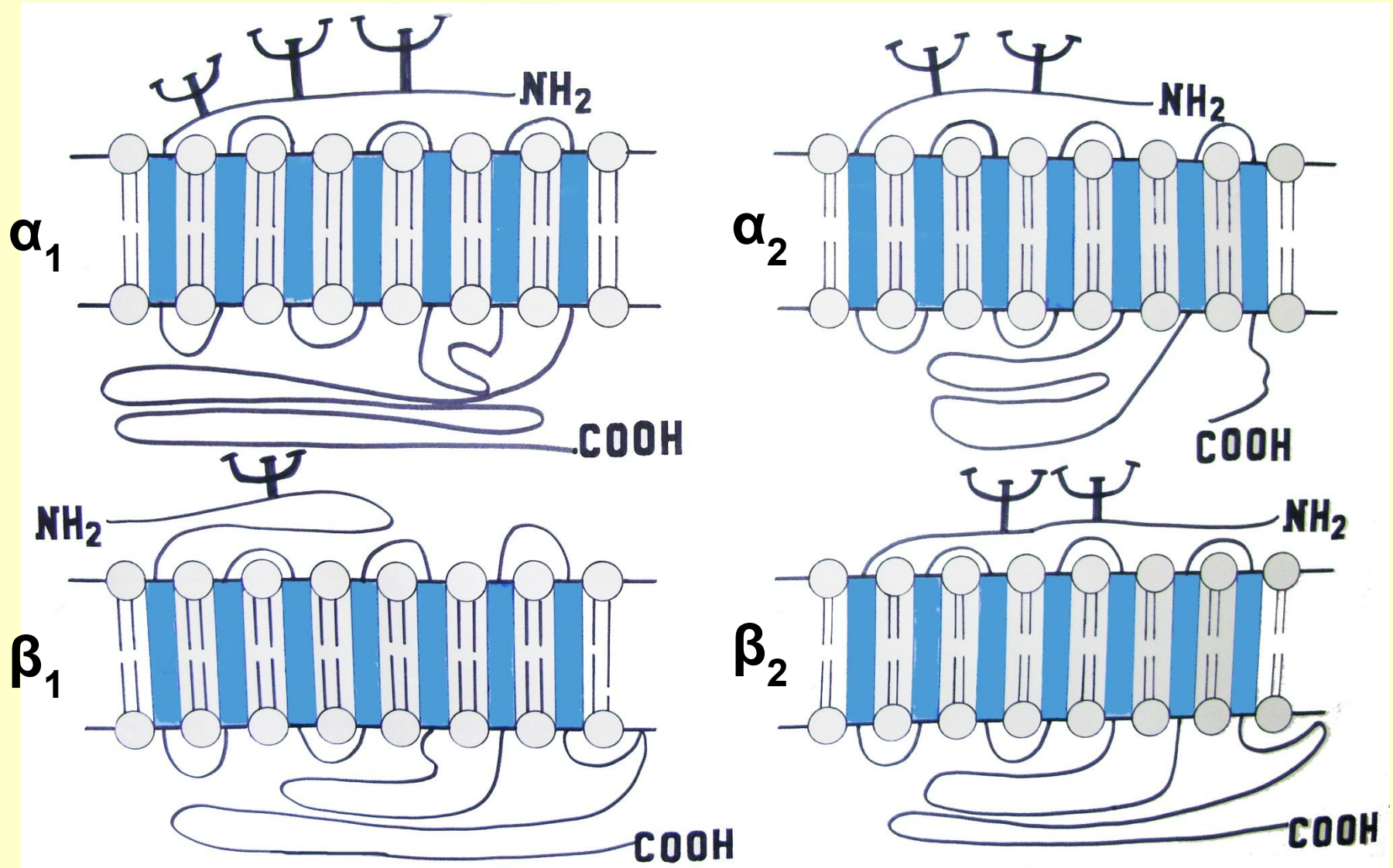
- **Рецептор инсулина**
- **Рецепторы факторов роста**
- **Рецепторы цитокинов**

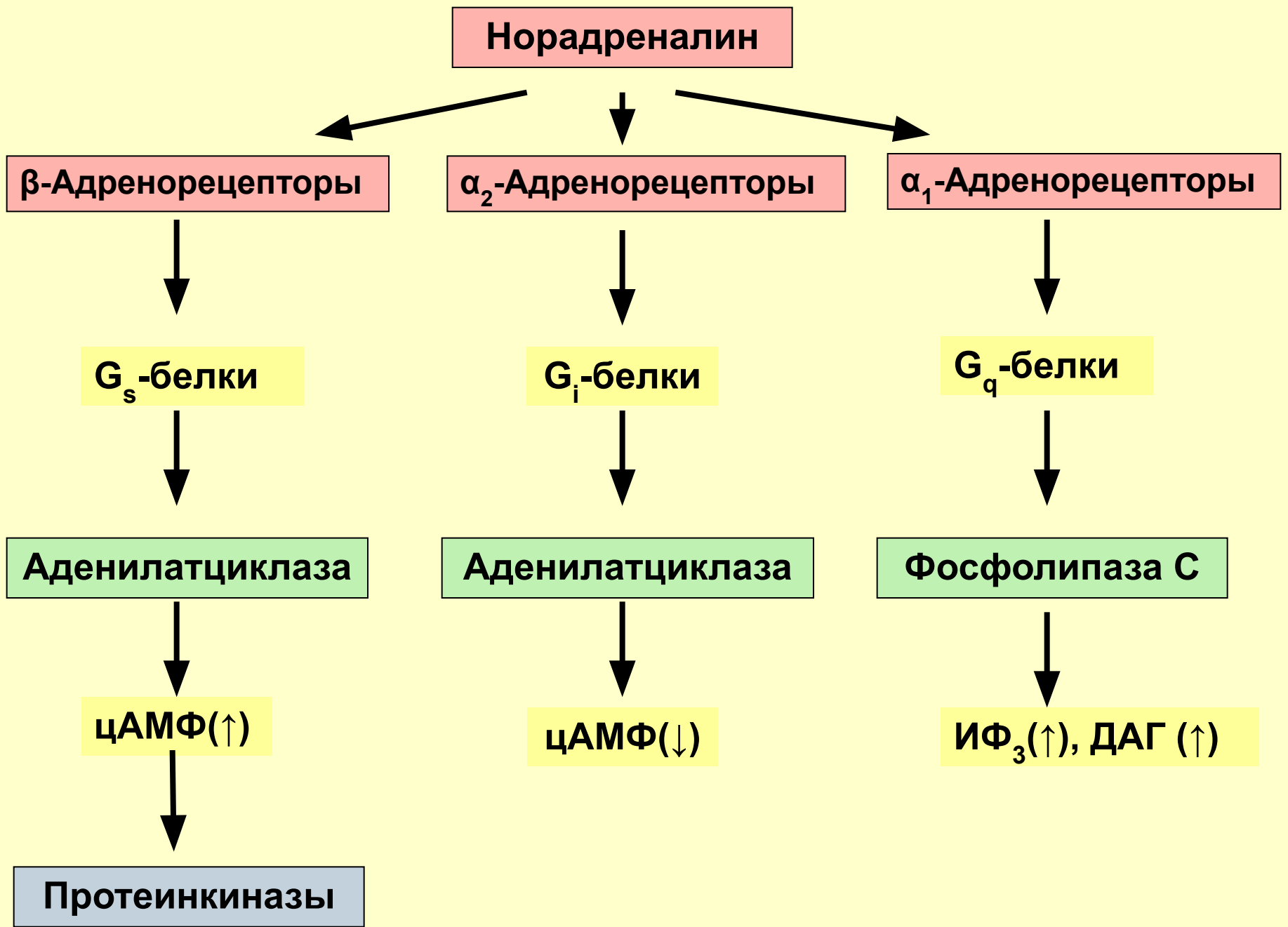
# ФУНКЦИОНИРОВАНИЕ РЕЦЕПТОРА ИНСУЛИНА





# СТРОЕНИЕ АДРЕНОРЕЦЕПТОРОВ





# ЦИТОРЕЦЕПТОРЫ, АССОЦИИРОВАННЫЕ ЧЕРЕЗ G-БЕЛОК С АДЕНИЛАТЦИКЛАЗОЙ



# ЦИТОРЕЦЕПТОРЫ, АССОЦИИРОВАННЫЕ С АДЕНИЛАТЦИКЛАЗОЙ

*Рецепторы активации ( $R_s$ )*

**$\beta$ -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 ( $R_i$ )*

$\alpha_2$ -Адренорецепторы

Рецепторы  $D_2$  дофамина

Рецепторы  $5-HT_1$  серотонина

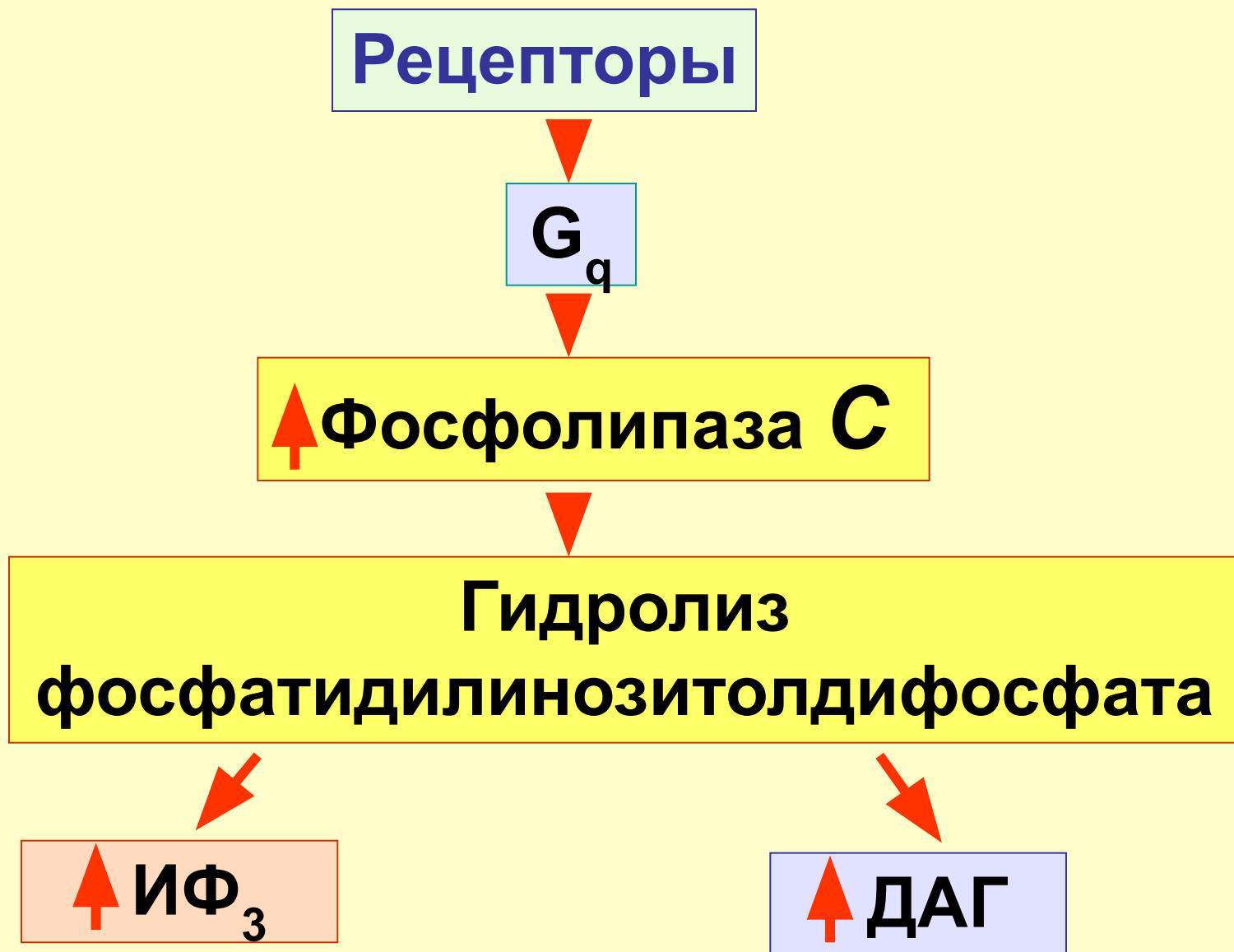
$M_2$ -холинорецепторы

Рецепторы  $A_1$  аденозина

Опиоидные рецепторы



# ЦИТОРЕЦЕПТОРЫ, АССОЦИИРОВАННЫЕ ЧЕРЕЗ G-БЕЛОК С ФОСФОЛИПАЗОЙ C



**ИФ<sub>3</sub>**

**20 Ca<sup>2+</sup> из ЭПР**

**Ca<sup>2+</sup>-кальмодулин**

**Киназа легких цепей  
миозина-PO<sub>4</sub>**

**Легкие цепи миозина-PO<sub>4</sub>**

**Актомиозин**

**ДАГ**

**Протеинкиназа С**

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

**Освобождение  
гормонов, ней-  
ромедиаторов**

# ЦИТОРЕЦЕПТОРЫ, АССОЦИИРОВАННЫЕ С ФОСФОЛИПАЗОЙ С

$\alpha_1$ -Адренорецепторы

Рецепторы  $5\text{-HT}_2$  серотонина

$M_{1,3}$ -холинорецепторы

Рецепторы  $H_1$  гистамина

Пуриновые  $P_{2\gamma}$  рецепторы

Рецепторы  $V_1$  вазопрессина

Рецепторы  $AT_1$  ангиотензина II

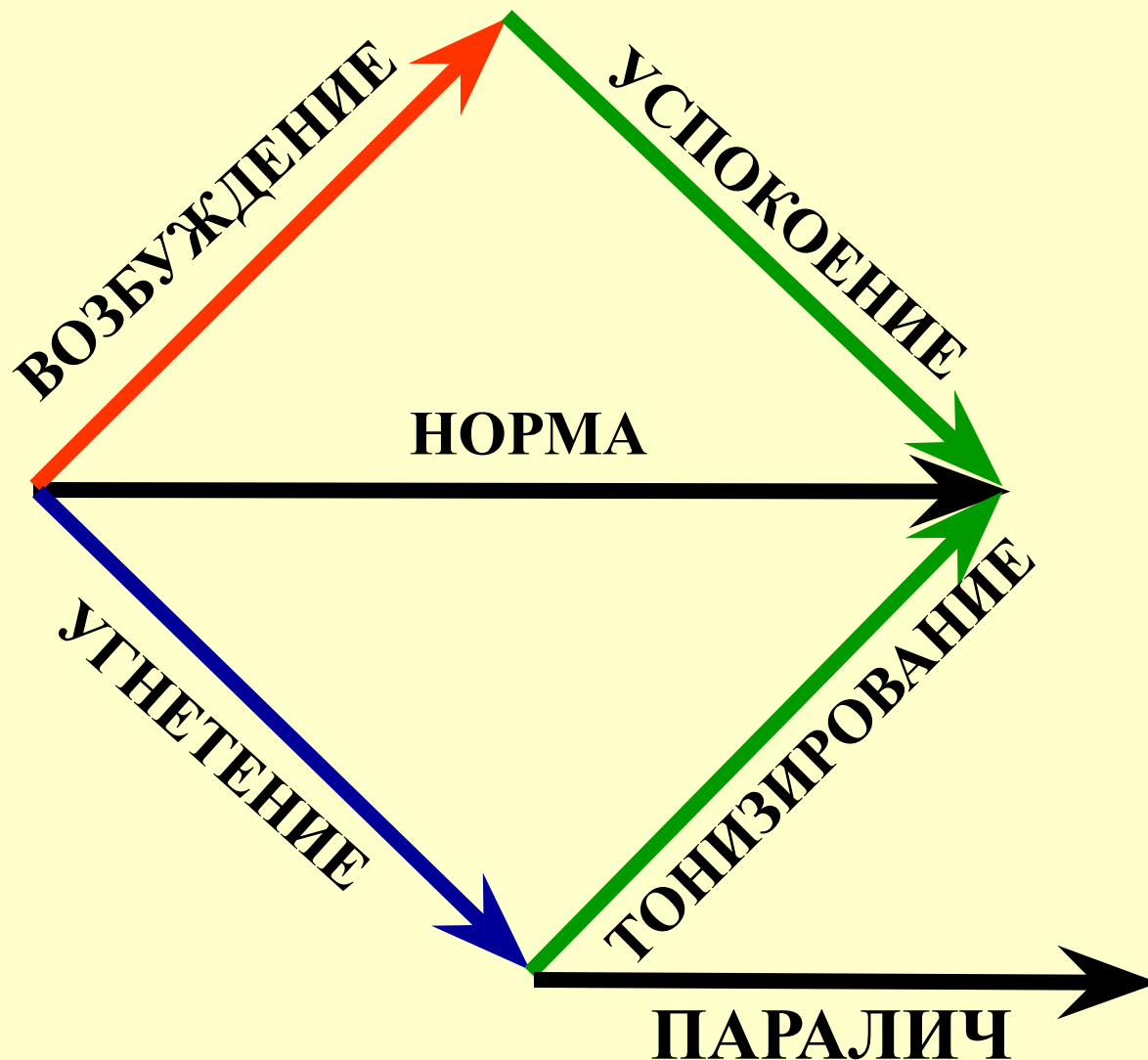
Рецепторы окситоцина

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**

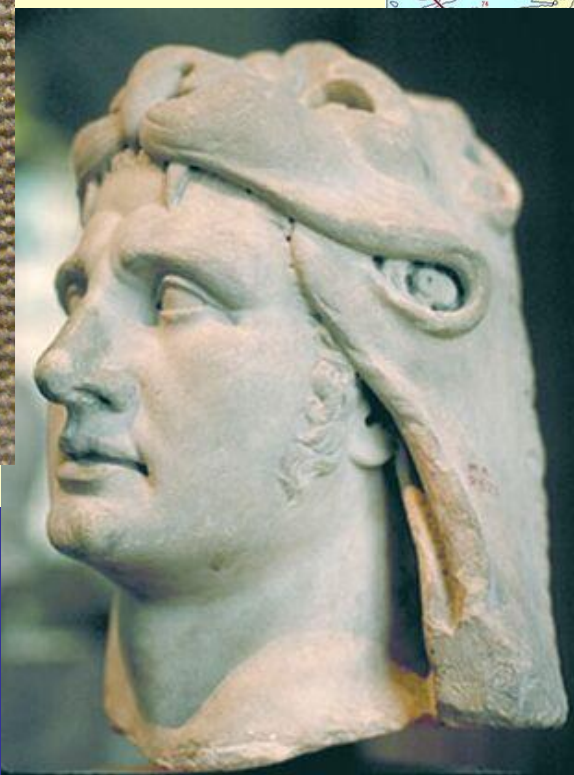
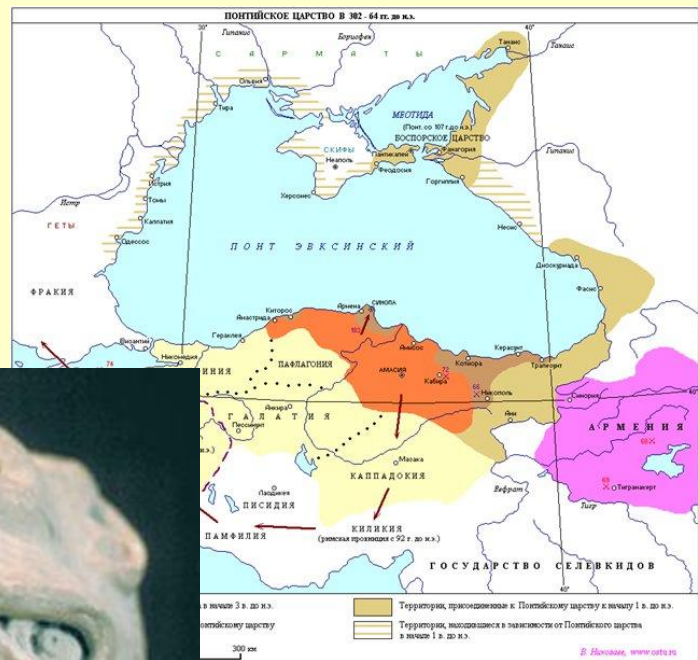


# ПРИВЫКАНИЕ

## Фармакокинетические механизмы

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

# ПРИВЫКАНИЕ



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

# ПРИВЫКАНИЕ

## Фармакодинамические механизмы

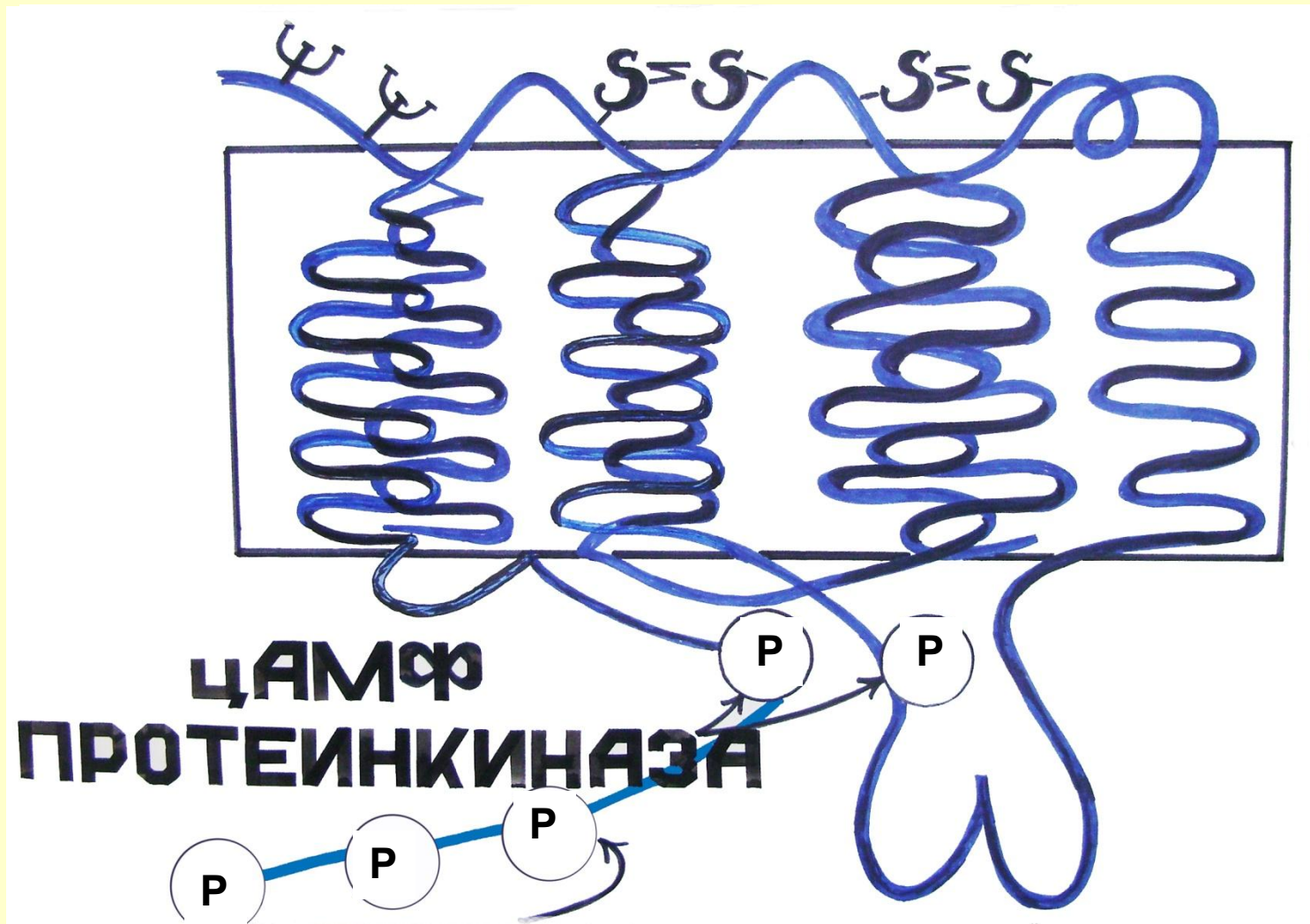
- **Снижение количества циторцепторов (down-регуляция)**
- **Уменьшение выделения нейромедиаторов**
- **Снижение возбудимости чувствительных нервных окончаний**
- **Включение компенсаторных механизмов регуляции**

# ПРИВЫКАНИЕ

**Десенситизация циторепторов  
(снижение чувствительности)**

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

# Десенситизация $\beta$ -адренорецепторов

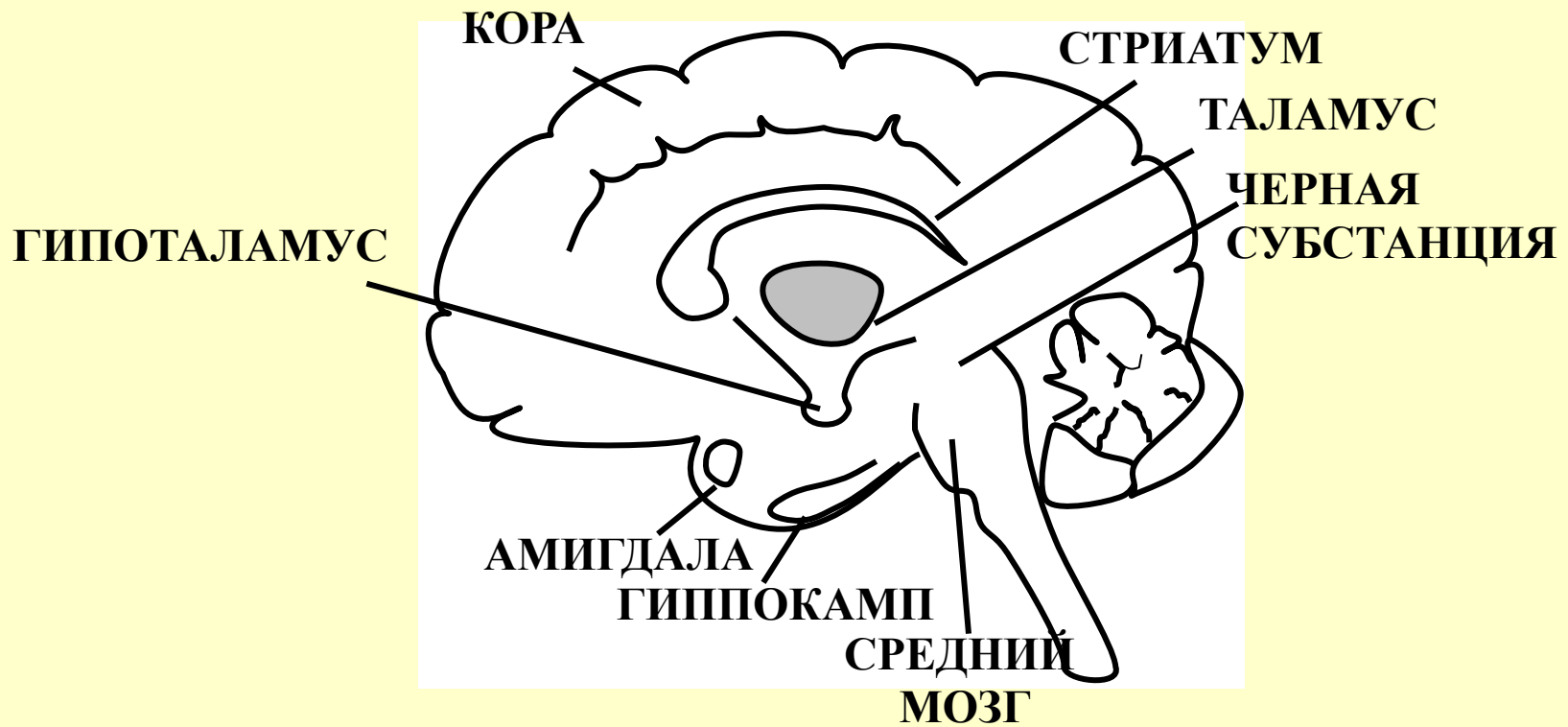


**Злоупотребление психоактивными веществами с наркотическим действием (греч. narke – оцепенение) – не связанный с рекомендациями врача прием с целью изменения психического статуса или избавления от боли и других неприятных психических ощущений**



**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**

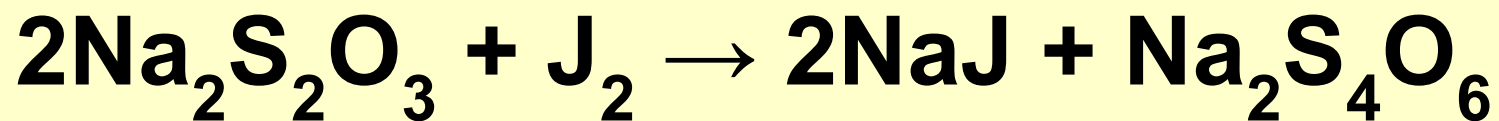
# АНТАГОНИЗМ

## ФИЗИЧЕСКИЙ АНТАГОНИЗМ

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

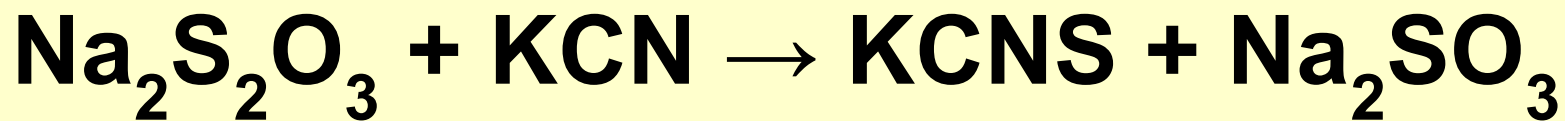
# АНТАГОНИЗМ

## ХИМИЧЕСКИЙ АНТАГОНИЗМ



натрия

тиосульфат



цианид

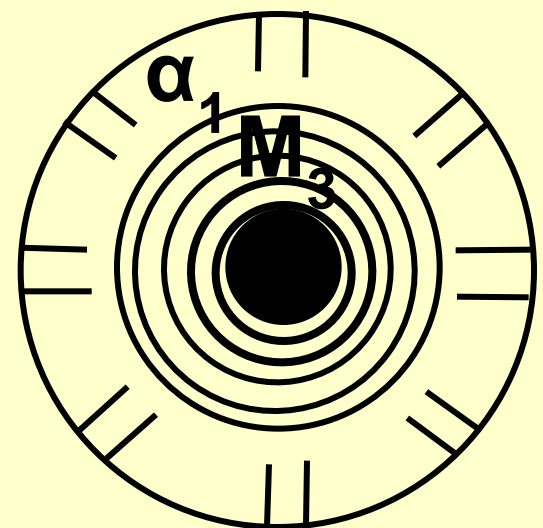
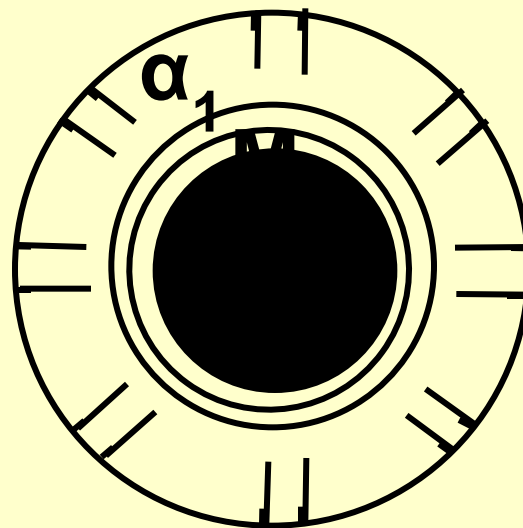
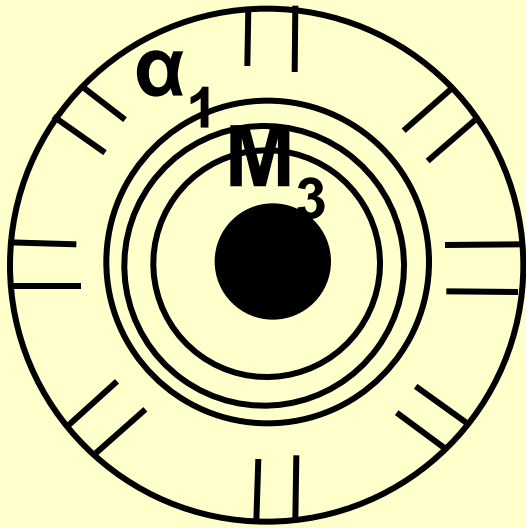
роданид

# **АНТАГОНИЗМ**

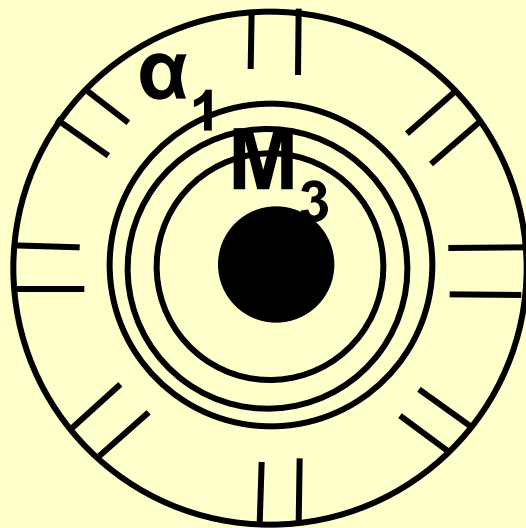
## **ФИЗИОЛОГИЧЕСКИЙ АНТАГОНИЗМ**

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

# ФИЗИОЛОГИЧЕСКИЙ НЕПРЯМОЙ АНТАГОНИЗМ

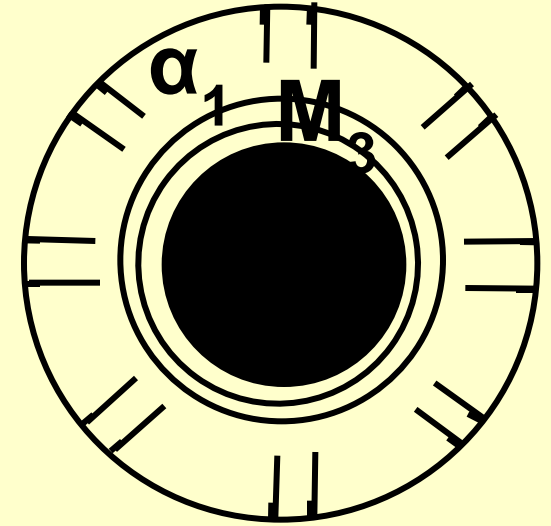
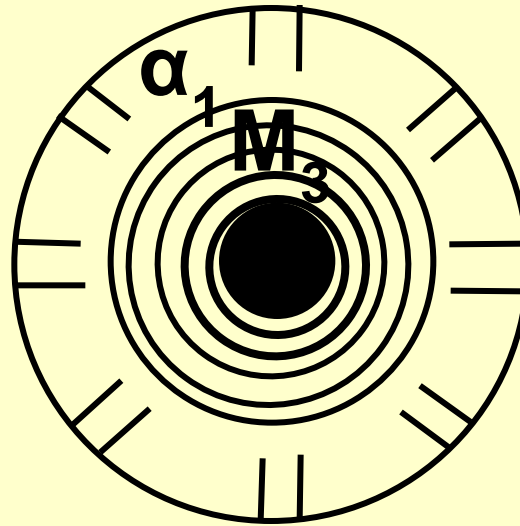
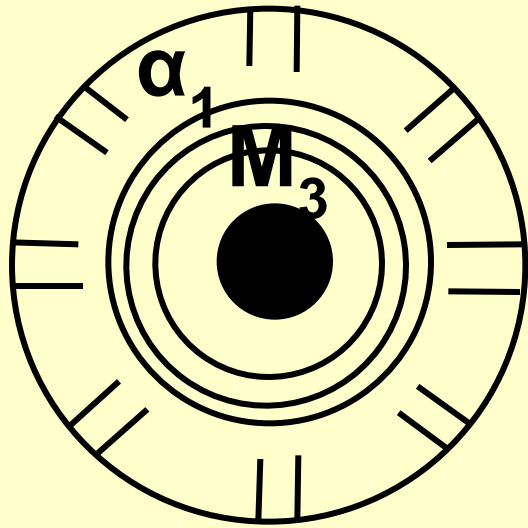


**ЭПИНЕФРИН**      **ПИЛОКАРПИН**



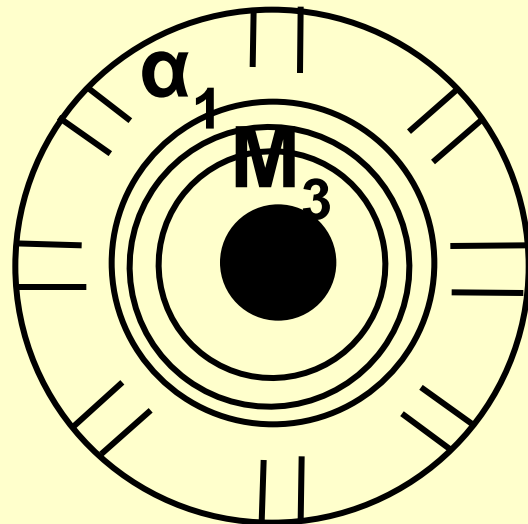
**ЭПИНЕФРИН + ПИЛОКАРПИН**

# ФИЗИОЛОГИЧЕСКИЙ ПРЯМОЙ КОНКУРЕНТНЫЙ АНТАГОНИЗМ



**ПИЛОКАРПИН**

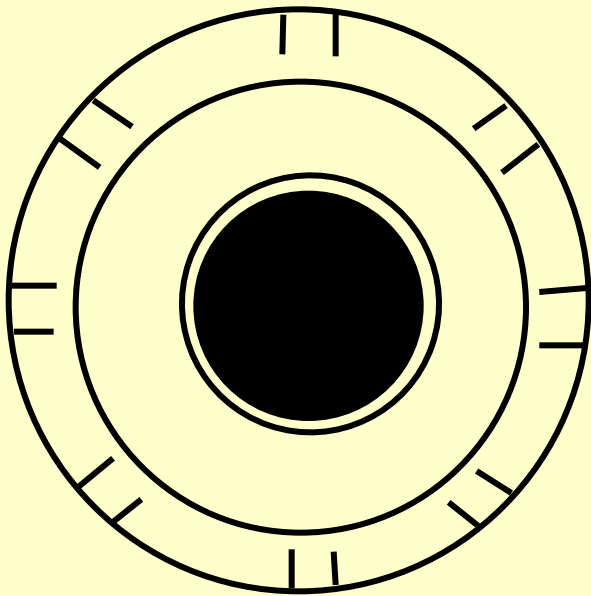
**АТРОПИН**



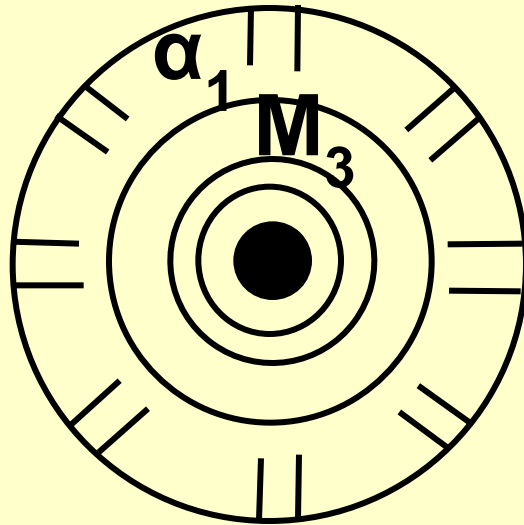
**АТРОПИН + ПИЛОКАРПИН**



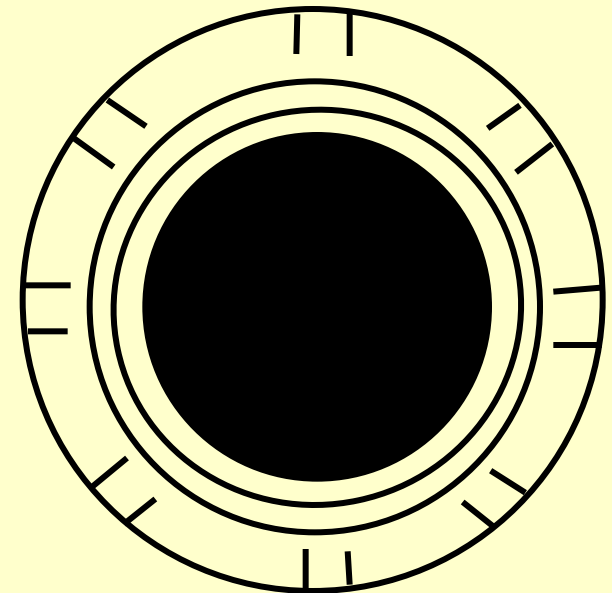
# ФИЗИОЛОГИЧЕСКИЙ ПРЯМОЙ КОНКУРЕНТНЫЙ АНТАГОНИЗМ



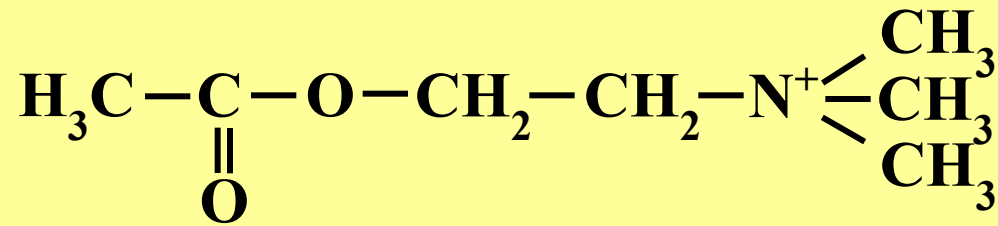
**М-ХОЛИНОБЛОКАТОР  
АТРОПИН РАСШИРЯЕТ ЗРАЧКИ**



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



# ХОЛИНЕРГИЧЕСКИЙ СИНАПС



**АЦЕТИЛХОЛИН**

