

Общая фармакология

1. Пути введения лекарственных средств в организм.
2. Взаимодействие лекарственных средств с клетками и тканями.
3. Типы реакций живых систем на лекарственные вещества
4. Типы действия лекарственных средств.
5. Виды действия лекарственных веществ.

«Процесс взаимодействия ЛВ с организмом»

Фармакология (от греч. *pharmakon* – лекарство, яд; и *logos* – учение) – это наука о взаимодействии лекарственных веществ с биологическими системами.

Задачи фармакологии -

1. Создание и обоснование рационального применения новых лекарственных средств.
2. Изучение новых свойств уже известных лекарственных препаратов.

Место фармакологии среди других медицинских наук

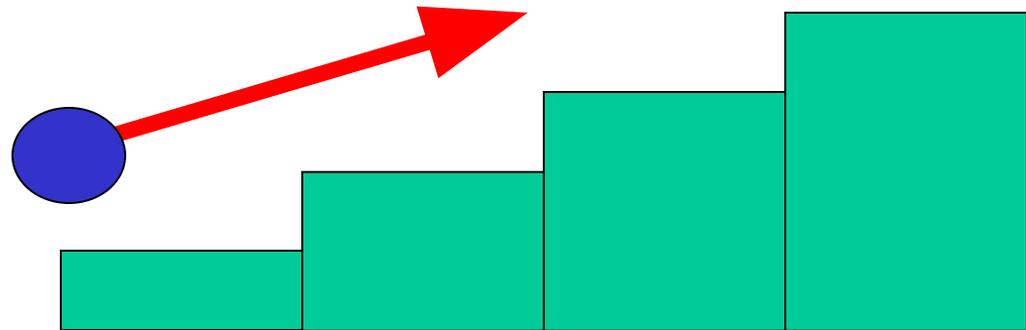
Клинические дисциплины

Фармакология

Теоретические дисциплины

ФАРМАКОЛОГИЯ

1. Теоретическая
2. Экспериментальная
3. Клиническая
4. Фармакоэпидемиология



ФАРМАКОЛОГИЯ

+

1. Теоретическая

2. Экспериментальная

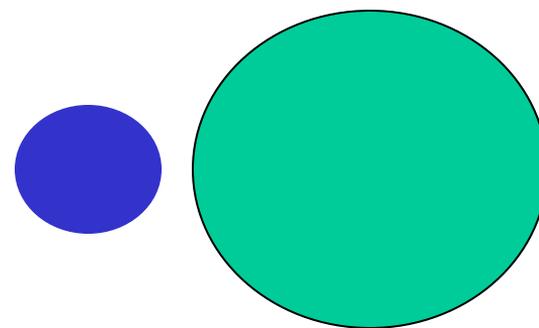
ФУНДАМЕНТАЛЬНАЯ

(изучают на 3 и 4 курсе)

ФУНДАМЕНТАЛЬНАЯ ФАРМАКОЛОГИЯ

+

1. Общая
2. Частная



ОБЩАЯ ФАРМАКОЛОГИЯ

1. Фармакокинетика
2. Фармакодинамика
3. Фармакогенетика
4. Хронофармакология

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.

«ЛЕКАРСТВО» - устаревший термин

Фармакологическое средство - это вещество или смесь веществ с установленной фармакологической активностью, являющееся объектом клинических испытаний.

Лекарственное вещество - ФС (индивидуальное, химическое соединение или БАВ), которое может быть использовано для профилактики, диагностики или лечения заболеваний, для предупреждения беременности или ведения родов.

(Например - ацетилсалициловая кислота)

«Все есть яд, и все есть лекарство. Все определяет доза».

Лекарственное средство - это ЛВ (*basis*)
или несколько лекарственных веществ
(*adjuvans*) в определенной дозе, и с
определенными вспомогательными
компонентами (*corrigenens, constituens*)

(Например: Аспирин)

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

ЛЕКАРСТВЕННЫЕ ФОРМЫ

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.

«Каждый препарат имеет номер гос.регистрации»

Лекарственный препарат

- это ЛС в определенной ЛФ от
определенного производителя

(Таблетки Аспирина по 500 мг фирмы Байер)

НАЗВАНИЯ ЛЕКАРСТВЕННЫХ СРЕДСТВ

1. **Химическое название** - отражает состав и структуру ЛВ.
(например: 5-этил-5-фенилбарбитуровая кислота)
2. **Международное непатентованное название** (МНН, International Nonproprietary Name, INN, генерическое) - это название лекарственного вещества, рекомендованное ВОЗ, принятое для идентификации по принадлежности к определенной фармакологической группе и с целью избежать предвзятость и путаницу. Как правило, отражает химическое строение лекарственного вещества, например: ацетилсалициловая кислота.
3. **Патентованное коммерческое название** (Brand name). Оно присваивается фармацевтическими фирмами, производящими данный конкретный лекарственный препарат и может являться их коммерческой собственностью (торговой маркой), охраняемой патентом.

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.

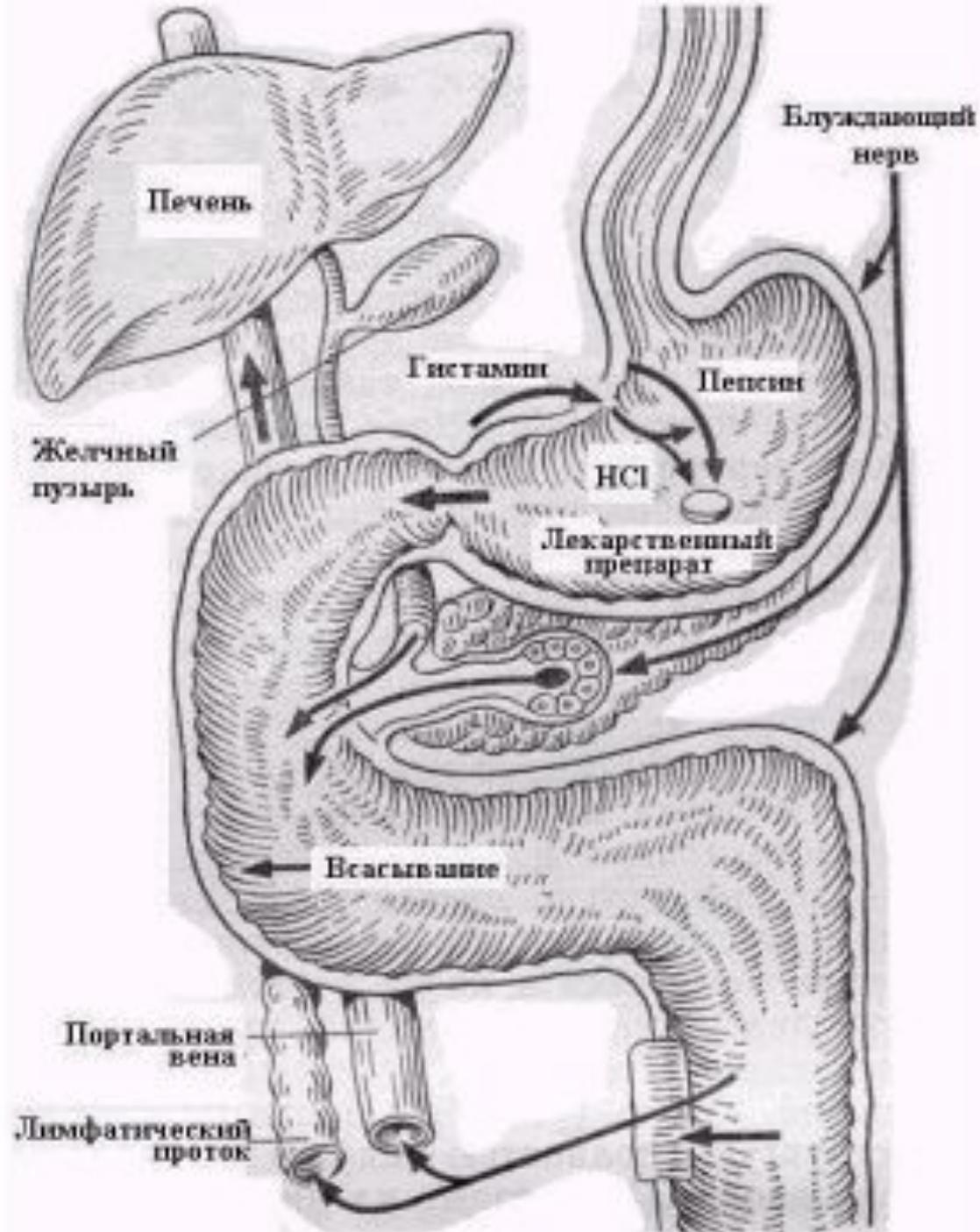
I. Энтеральные пу

К энтеральным (от кишечника) путям введе

1. Через рот (внутр

2. На слизистую п
- лингвально,
дентально

3. Через прямую к
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 поноса, 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 относятся:

- 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).

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.

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.

Различают два вида действия
лекарств –

1. Местное (возникает на месте его приложения) и

2. Резорбтивное (действие всосавшегося в кровь и поступившего в ткани лекарства).

И местное и резорбтивное действие может быть:

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

«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**

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.

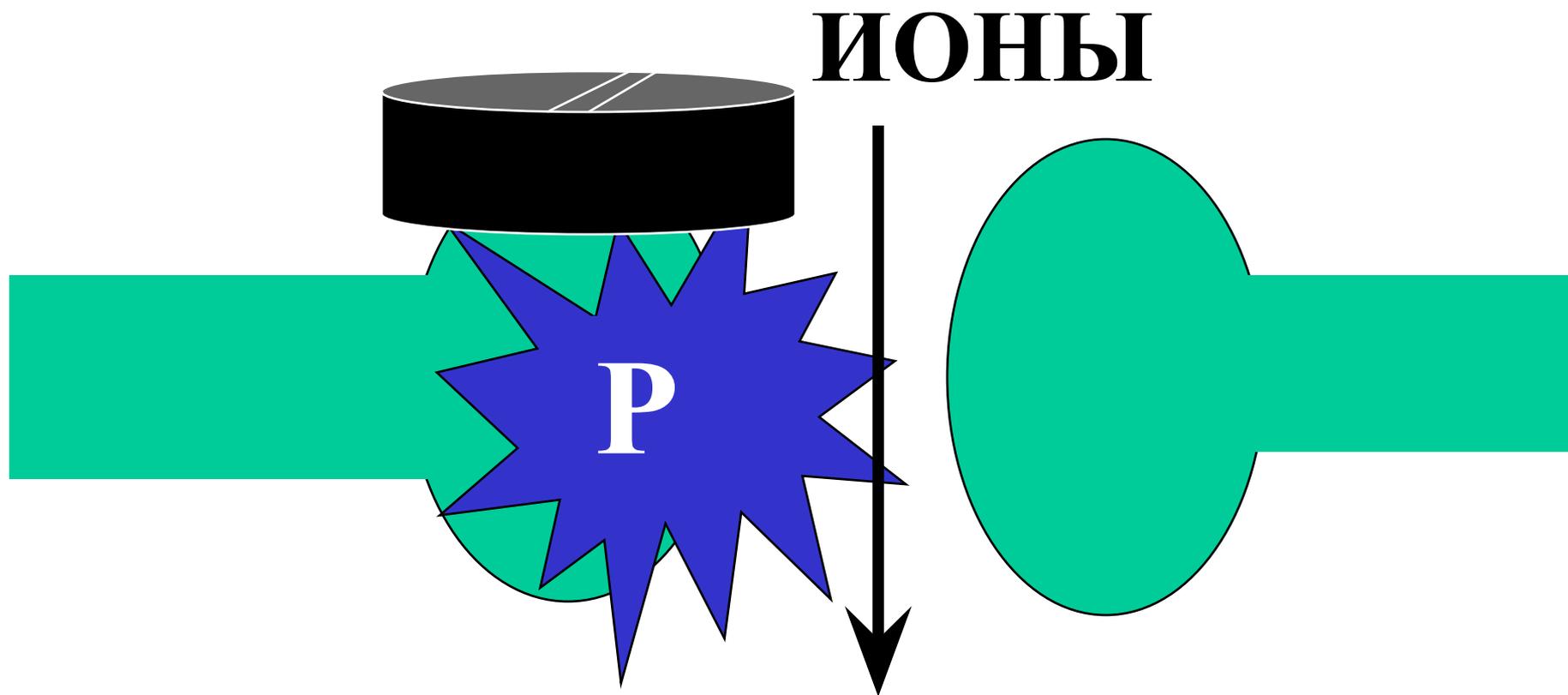
Препараты, прямо возбуждающие или повышающие функциональную активность рецепторов, называют **агонистами**, а вещества, препятствующие действию специфических агонистов - **антагонистами**.

Антагонизм может быть конкурентным и неконкурентным, односторонним и двусторонним. 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

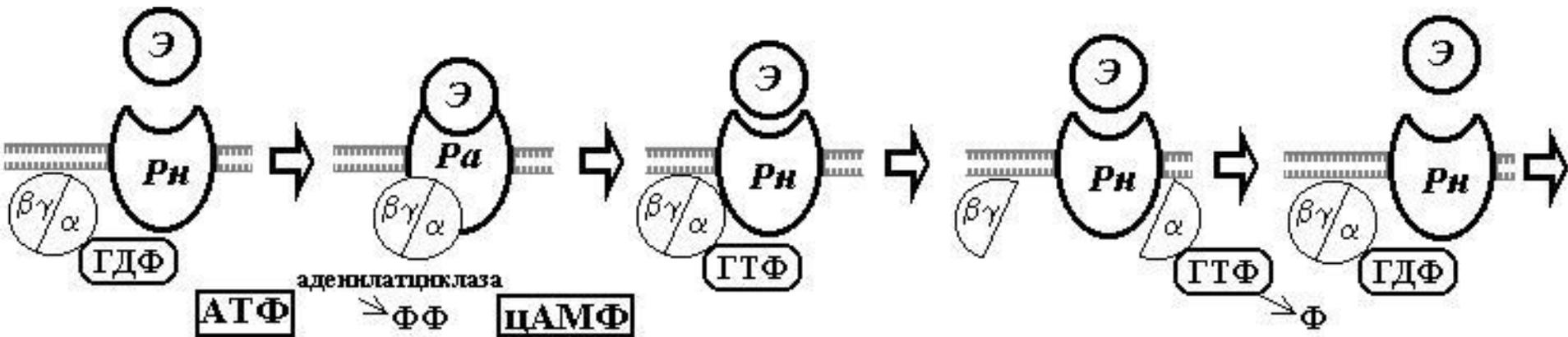
4 типа рецепторов:

**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)

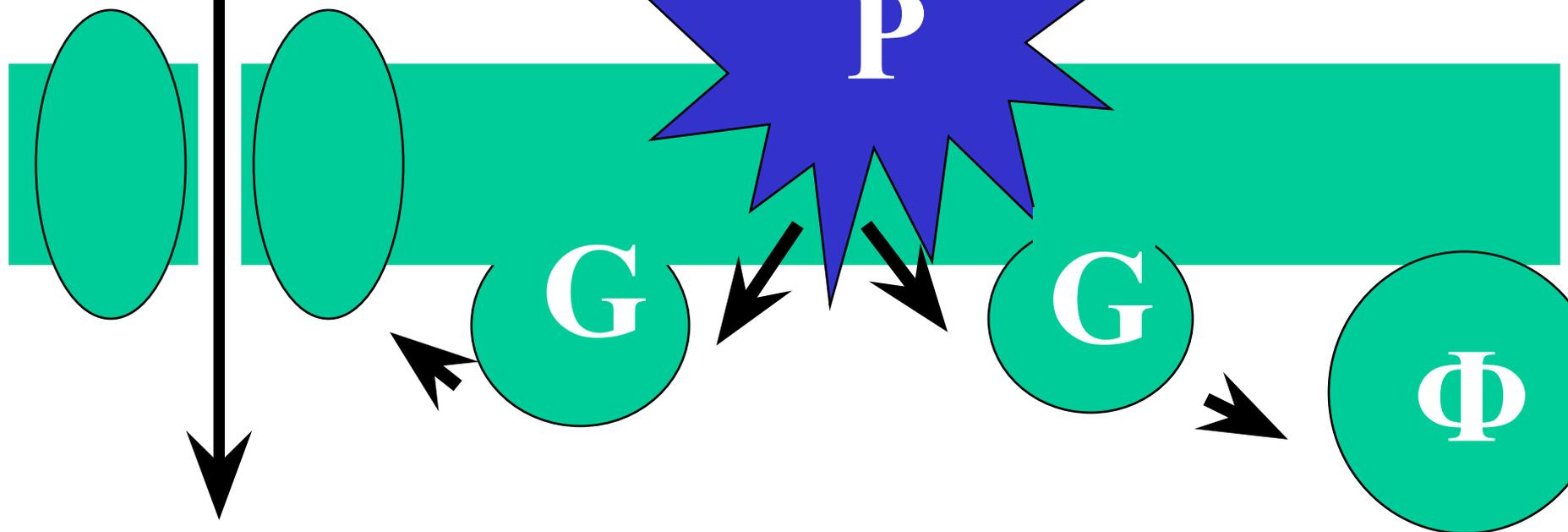
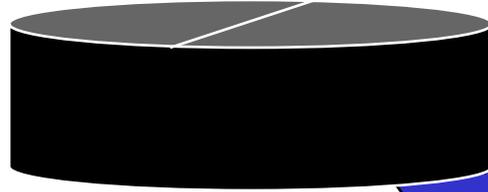




Примечание: Э -эйкозаноид, Rи -неактивный рецептор, Rа -активный рецептор, Ф -фосфат

В. Опосредованное (через G-белки) влияние ни 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)

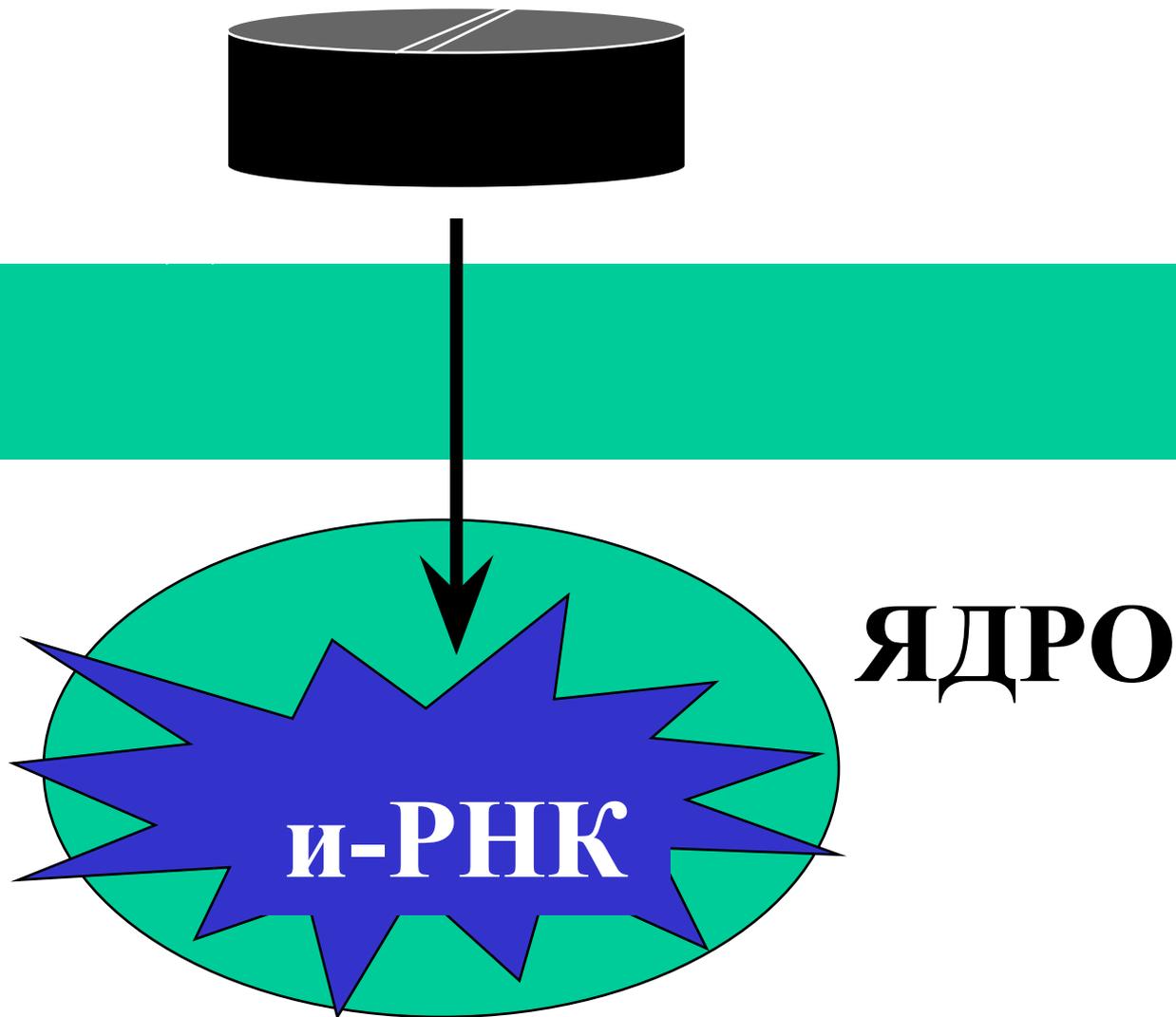
ИОНЫ



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, GABAб, 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 (?)

Влияние на активность ферментов.

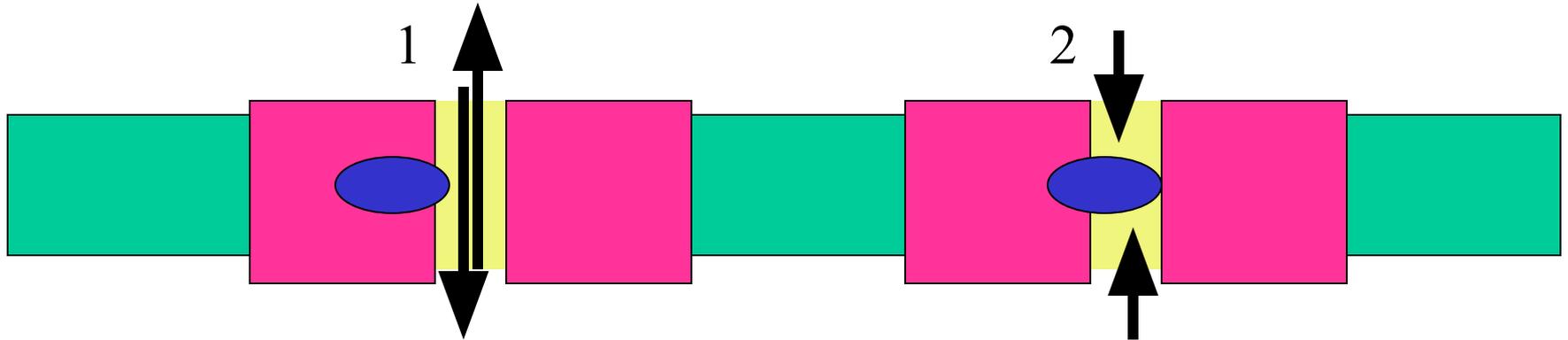
Некоторые лекарственные средства повышают или угнетают активность специфических ферментов. Например, физостигмин и неостигмин снижают активность холинэстеразы, разрушающей ацетилхолин, и дают эффекты, характерные для возбуждения парасимпатической нервной системы. Ингибиторы моноаминоксидазы (ипразид, 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.

Ионные каналы - участки биологических мембран, способные селективно пропускать ионы.

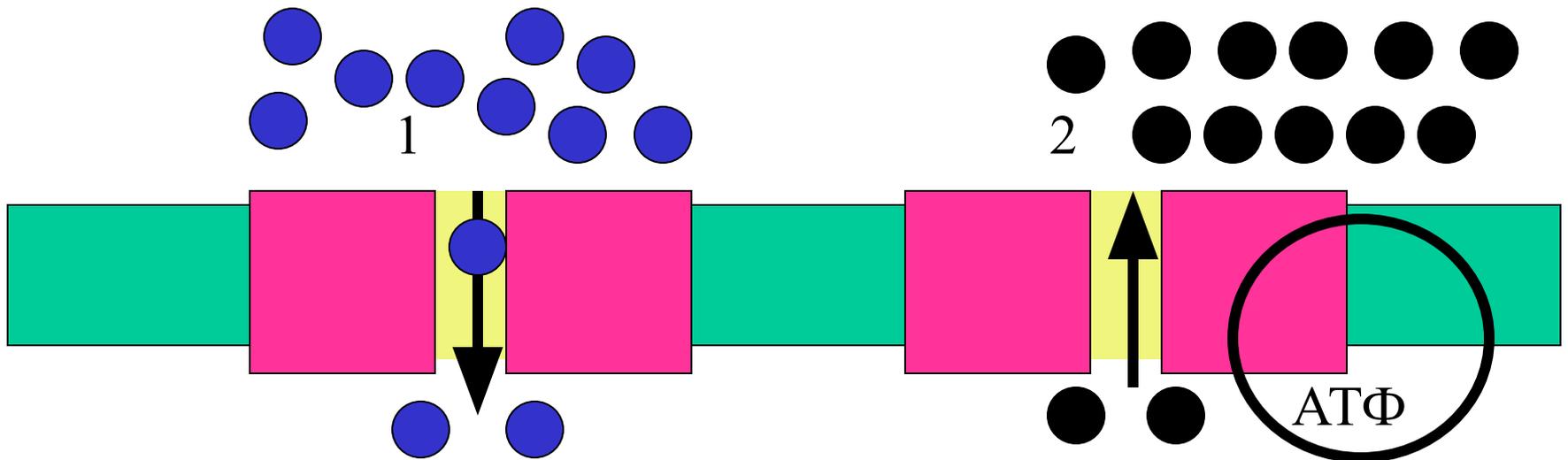
Ионный канал может существовать в двух состояниях - открытом (1) и закрытом (2)



ТРАНСПОРТ ИОНОВ ПО ИОННЫМ КАНАЛАМ

I. Пассивный ионный транспорт - диффузия ионов под действием электрохимического потенциала без потребления метаболической энергии

II. Активный ионный транспорт (ионный насос) - перекачка ионов из менее концентрированного раствора в более концентрированный с затратой энергии, высвобождаемой при гидролизе АТФ.



Пассивный и активный транспорт проходят в разных видах каналов:

1. Процессы активного и пассивного транспорта имеют различную температурную зависимость:

- Пассивный транспорт (максимальная активность открытых каналов) не зависит от температуры.
- Активный транспорт (химическая реакция), ускоряется с повышением температуры.

2. Ингибиторы активного ионного транспорта (сердечные гликозиды) не влияют на пассивные ионные токи.

3. Ингибиторы пассивного ионного транспорта натрия (тетродотоксин и сакситоксин) не влияют на активный транспорт в Na^+ , K^+ -насосе.

ФУНКЦИОНАЛЬНЫЕ ЭЛЕМЕНТЫ ИОННОГО КАНАЛА

1. Воротный механизм - регулятор кинетики переноса ионов

Регулируется -

1. Воротными токами (изменением потенциала)

2. Ионами кальция

3. Химическим путем - химические (лекарственные) вещества - в синапсе.

2. Селективный фильтр - определяет специфичность канала для определенных ионов

Регулируется -

1. Строением

2. Размерами

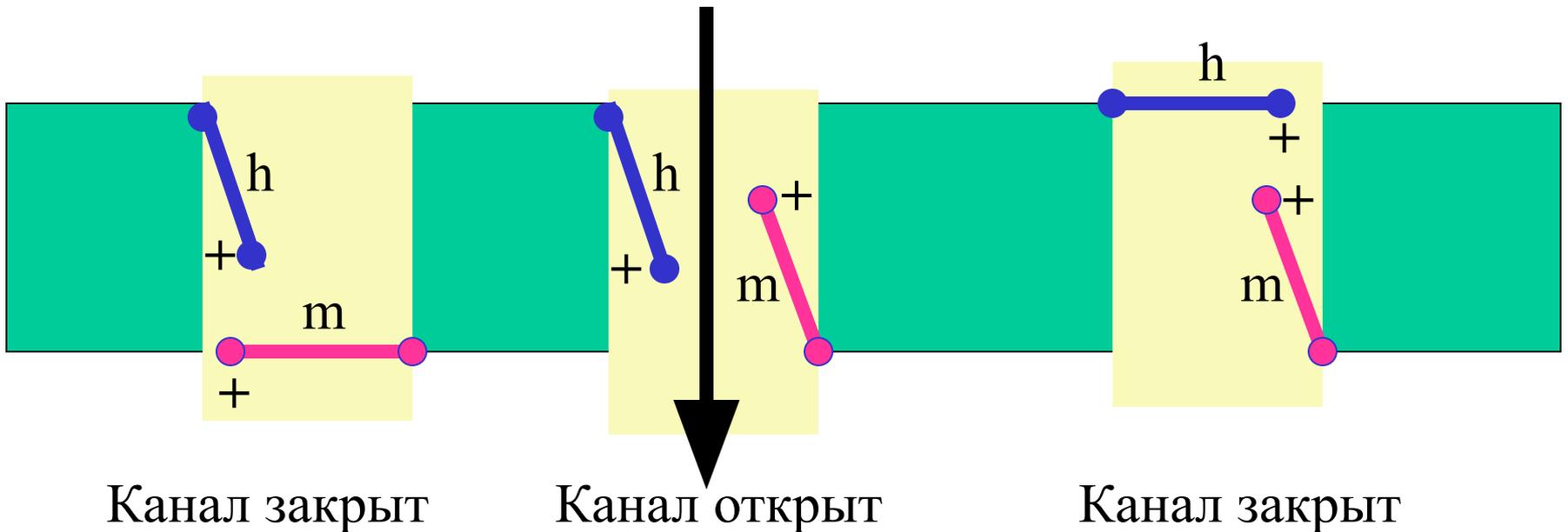
Натриевый канал

Состояния

ПОКОЯ

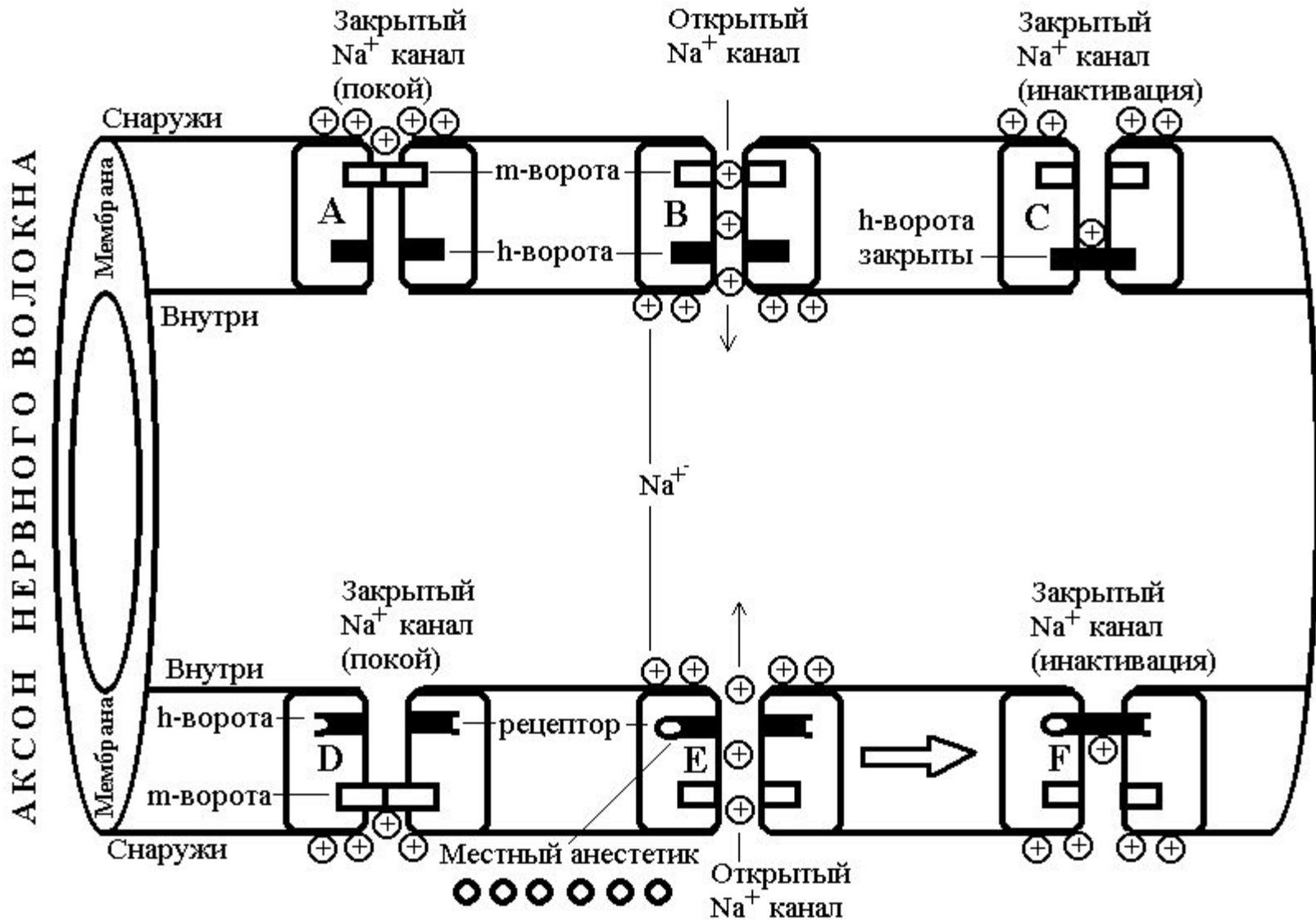
АКТИВАЦИИ

ИНАКТИВАЦИИ



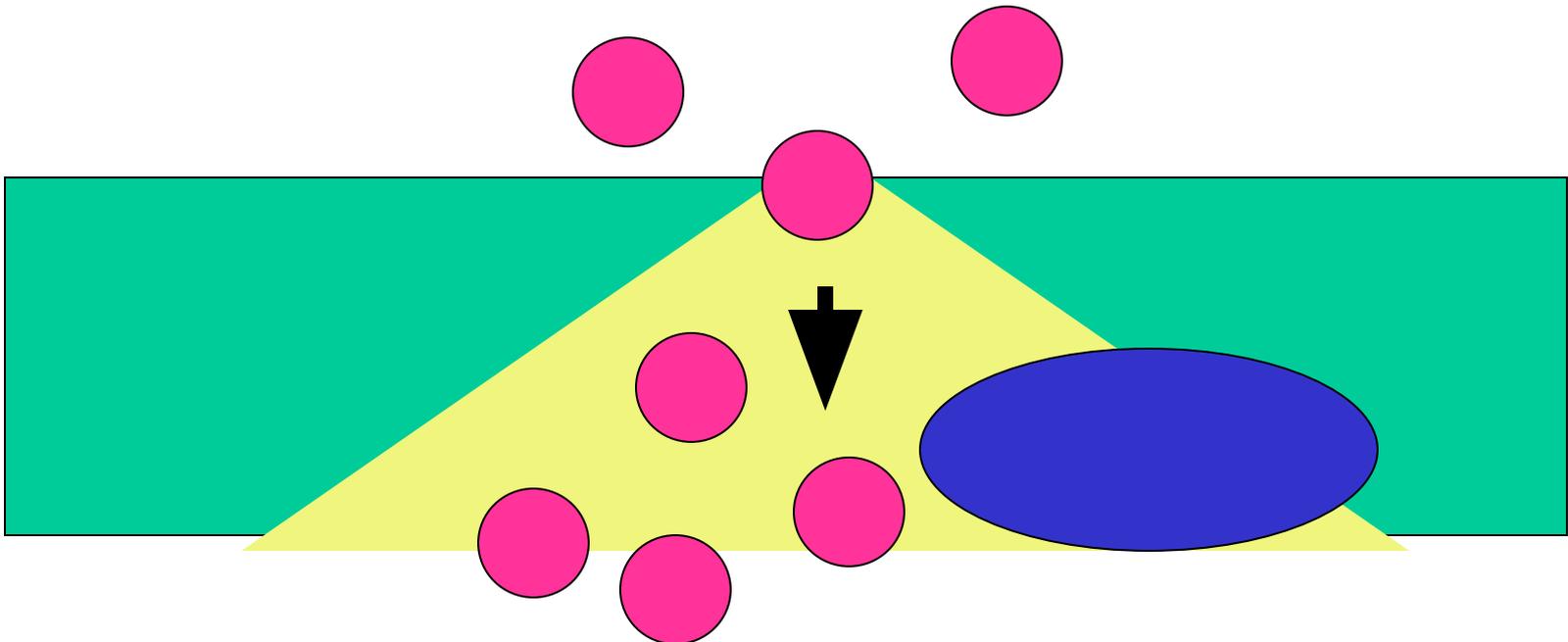
h , m - независимые подвижные диполи (ворота)

Фармакологическая регуляция - местными анестетиками, антиаритмическими, противоэпилептическими средствами.



Калиевые (8 типов) и хлорные (4 типа) каналы

1. Имеет вид воронки диаметром 0,8 нм
2. Фильтр для гидратированных ионов калия и хлора - сужение диаметром 0,3 нм.
3. Воротный механизм локализован на внутренней стороне мембраны



Кальциевые каналы

Свойства кальциевых каналов (макромолекулярные белки):

1. Каждый канал пропускает 30 тыс. ионов кальция за 1 сек.
2. Относительно селективны (пропускают ионы натрия, бария, стронция, водорода)
3. Диаметр пор каналов - 0,3 - 0,5 нм
4. Вход ионов кальция по каналам после деполяризации мембраны проходит медленнее, чем вход ионов натрия, поэтому кальциевые каналы называются «потенциалзависимыми медленными» каналами. Натриевые каналы - «потенциалзависимые быстрые» каналы».
5. Регуляторы каналов - ионы кобальта, марганца, никеля, лекарственные средства (антагонисты кальция).

Кальциевые каналы - 3 типа

T - тип каналов - миокард, гладкая мускулатура сосудов. Быстро инактивируются, ток кальция через них - незначительный.

N - тип каналов - в мембранах нейронов

L - тип каналов - миокард, гладкая мускулатура сосудов. Медленно инактивируются, через них в цитоплазму клеток проникает большая часть ионов кальция. Чувствительны к действию антагонистов кальция.

L-каналы состоят из 5 субъединиц - α_1 , α_2 , β , γ и δ .

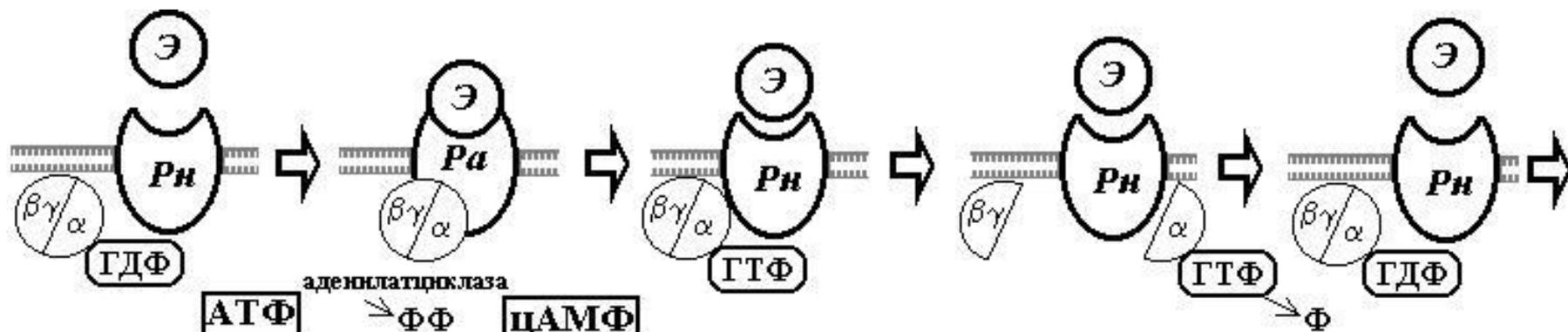
Канал образует α_1 - субъединица, имеющая рецепторы для антагонистов кальция.

Остальные 4 субъединицы - стабилизаторы работы α_1 - субъединицы

АКТИВНЫЙ ТРАНСПОРТ ИОНОВ

Система активного транспорта включает:

1. АТФ-азу
2. Ионофор - мембранный белок, один из компонентов которого (субъединица) подвергается промежуточному фосфорилированию при помощи АТФ.



Примечание: Э -эйкозаноид, P_и -неактивный рецептор, P_а -активный рецептор, Ф -фосфат

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.

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.

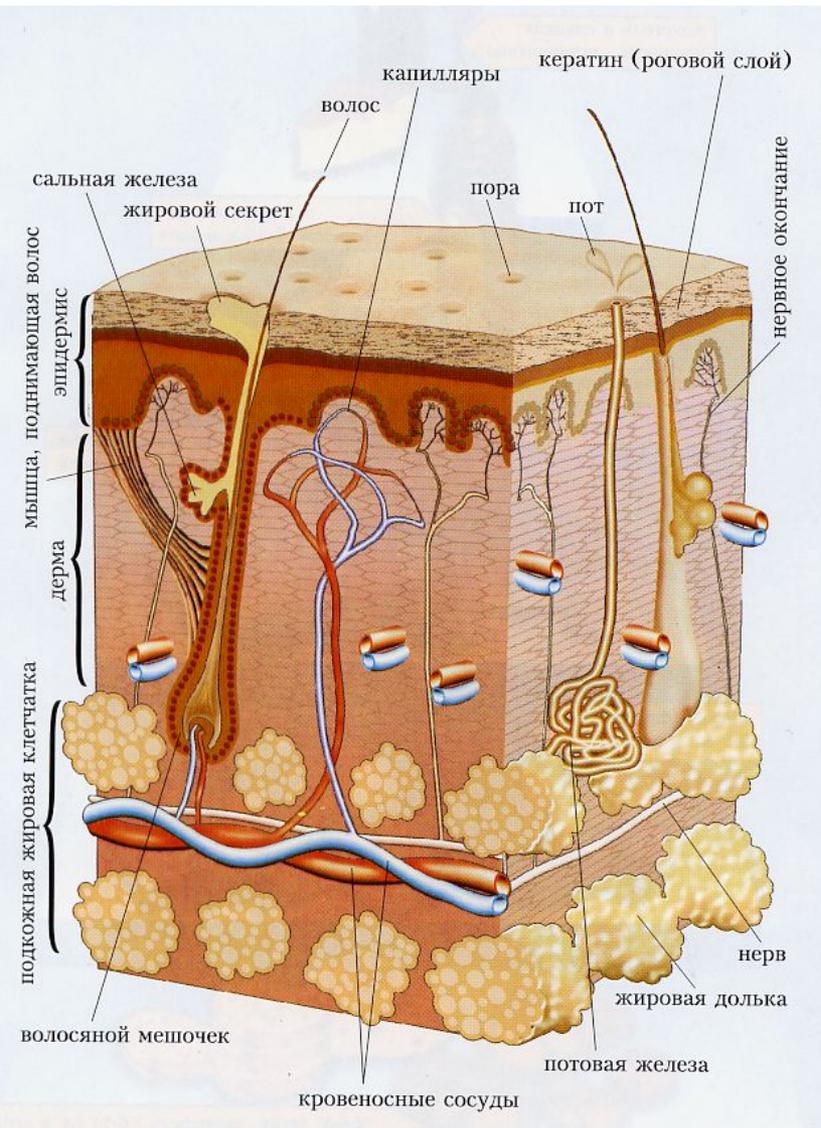
Транспорт ЛВ - это поступление ЛВ с места введения в кровеносную и/или лимфатическую систему через ткани и биологические мембраны.

Транспорт ЛВ осуществляется :

1. Через покровные (наружные) ткани - кожу, слизистые оболочки.
2. Всасыванием из ЖКТ
3. Проникновением через тканевые барьеры
4. Непосредственное введение в кровь, лимфу, спинномозговую жидкость.

ТРАНСПОРТ ЛВ через покровные ткани

зависит от их физико-химических свойств и от цели применения



Эмульсионная пленка

Эпидермис:

Кератин (роговой слой)

Нервные окончания

Дерма:

Волосяные фолликулы

Сальные железы

Потовые железы

Межклеточное пространство

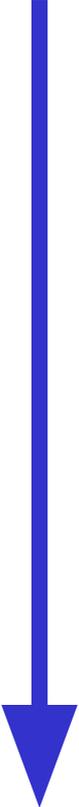
Стенка капилляра

Подкожная клетчатка

Кровеносные сосуды

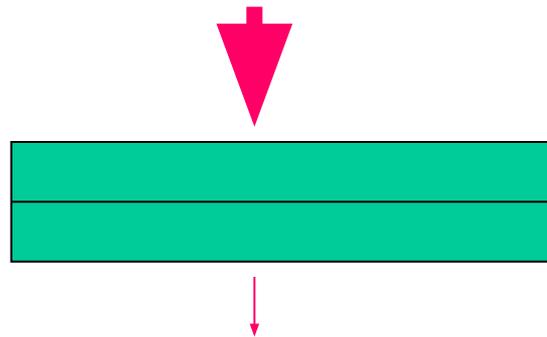
Нервные стволы

Жировые дольки



1. Барьеры транспорта для ионов полярных (водорастворимых) веществ

- Эмульсионная пленка
- Липиды рогового слоя эпидермиса (до 3%)
- Поляризованный слой кожи (электрофизиологический), обусловлен различными значениями рН рогового слоя ($\text{pH} < 7,0$) и дермы ($\text{pH} > 7,0$).
- Липиды ПЖК



Условия для ускорения и увеличения **транспорта полярных веществ**

- Механические повреждения кожи
- Гиперемия (усиление кровотока)
- Повышение гидрофильности кожи (потовыделение)
- Через раскрытые выводные протоки потовых желез (антидубящее действие) в период торможения потоотделения путем втягивания.

Способы ускорения транспорта

1. Введение в водную фазу эмульсий

Проблемы – стойкость при хранении

2. Применение органических растворителей

(ДМСА, изопропиловый спирт, ацетонитрил и др.)

Проблемы – токсичность при длительном применении, создание «входных ворот» для инфекции с загрузкой «питательной среды».

3. Электро-, и фонофорез

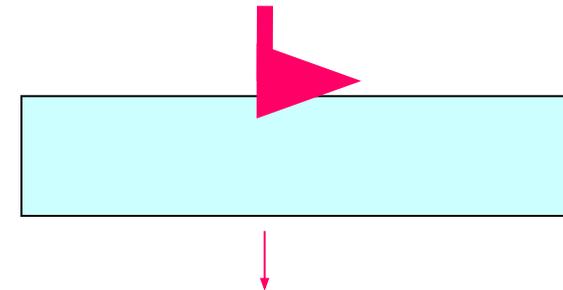
4. Трансдермальные полимерные системы

2. Барьеры для транспорта неполярных (жирорастворимых и липофильных) веществ

Гидрофильные участки конфигурации

Наибольшей проницаемостью обладают вещества, растворимые и в воде, и в липидах в определенных соотношениях - **амфифильные вещества**.

Значение имеет не абсолютная величина жирорастворимости, а коэффициент распределения в системе “масло-вода” (значение гидрофильно-липофильного баланса).



Всасывание (абсорбция – от лат. *absorbeo* – всасываю) – процесс поступления лекарственного вещества из места введения в кровеносную и/или лимфатическую систему

Механизмы всасывания:

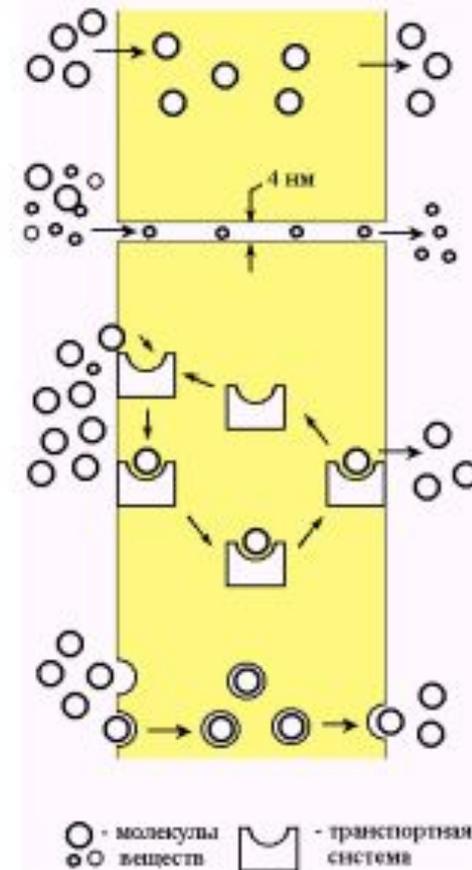
1. Пассивная диффузия

2. Фильтрация

3. Активный транспорт

4. Пиноцитоз

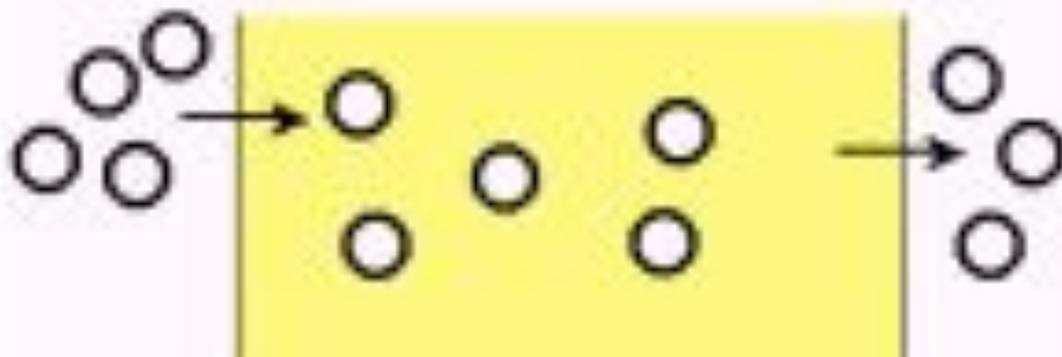
Биологическая мембрана



1. Пассивная и облегченная диффузия - транспорт через биомембраны в направлении градиента концентрации (из зоны с большей концентрации в зону с меньшей концентрацией) до тех пор, пока по обе стороны мембраны концентрации не выравняются. Этот процесс не нуждается в энергии.

Облегченный транспорт - белки-переносчики, Р-гликопротеины (глюкоза, железо, кальций)

Биологическая мембрана



Пассивная диффузия - основной механизмом всасывания **ЛИПОФИЛЬНЫХ НЕИОНИЗИРОВАННЫХ** лекарственных веществ из желудочно-кишечного тракта.

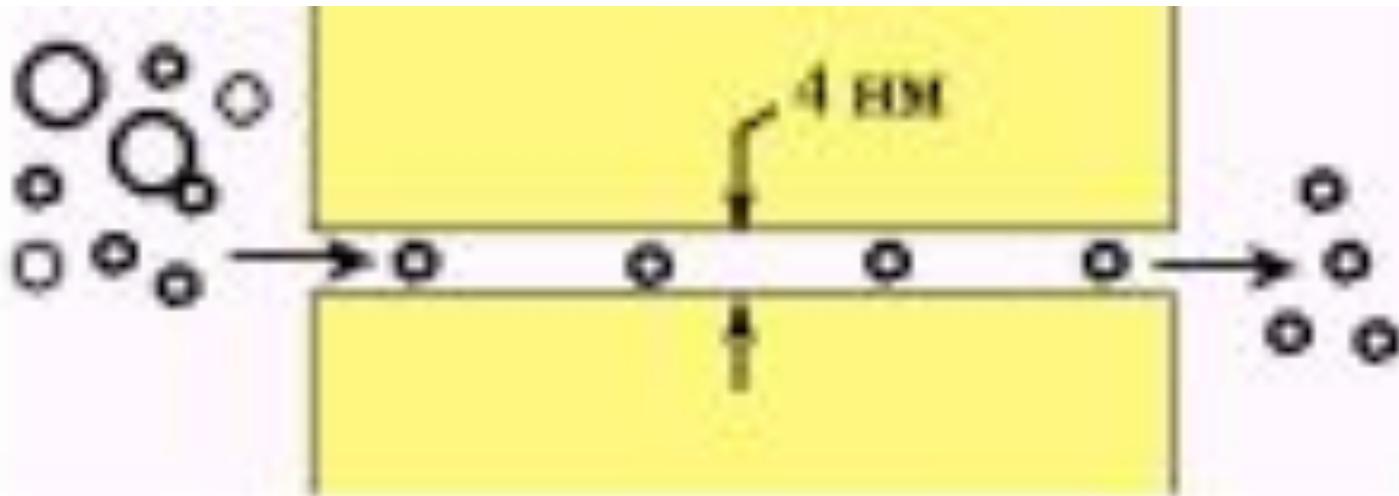
ГИДРОФИЛЬНЫЕ ПОЛЯРНЫЕ - через водные поры (0,4 нм)

На степень ионизации влияют физико-химические свойства лекарственного вещества, pK_a и pH среды - при снижении pH увеличивается процент неионизированных молекул органических кислот и возрастает транспорт их через мембраны.

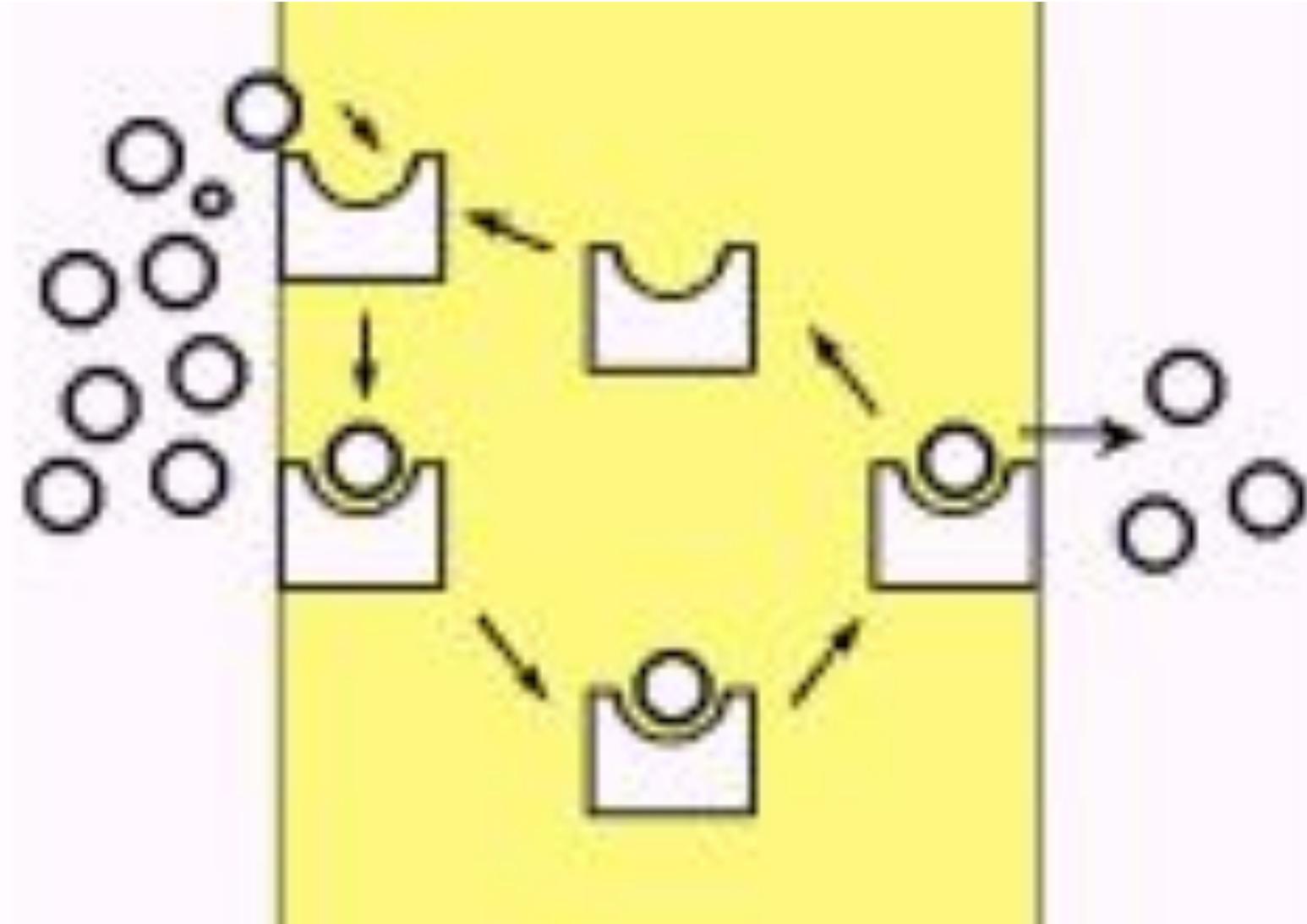
$pK_a < 7$ (кислое) - ионизируется в основной среде.

Этот механизм всасывания ограничен размерами лекарственных веществ, поскольку диаметр пор составляет примерно 0,4 нм ($1 \text{ нм} = 1 \cdot 10^{-9} \text{ м}$). Через такие поры могут проникать молекулы, размер которые не превышает размера пор в мембране (вода, мочеви́на, некоторые ионы).

2. **Фильтрация** - проникновение лекарственных веществ через водные поры и через **МЕЖКЛЕТОЧНЫЕ ПРОМЕЖУТКИ (2 нм)** в стенке кровеносных сосудов и в мембранах клеток.



3. **Активный транспорт** - участие транспортных систем клеточных мембран, которые связываются с молекулами веществ и переносят их через мембрану.



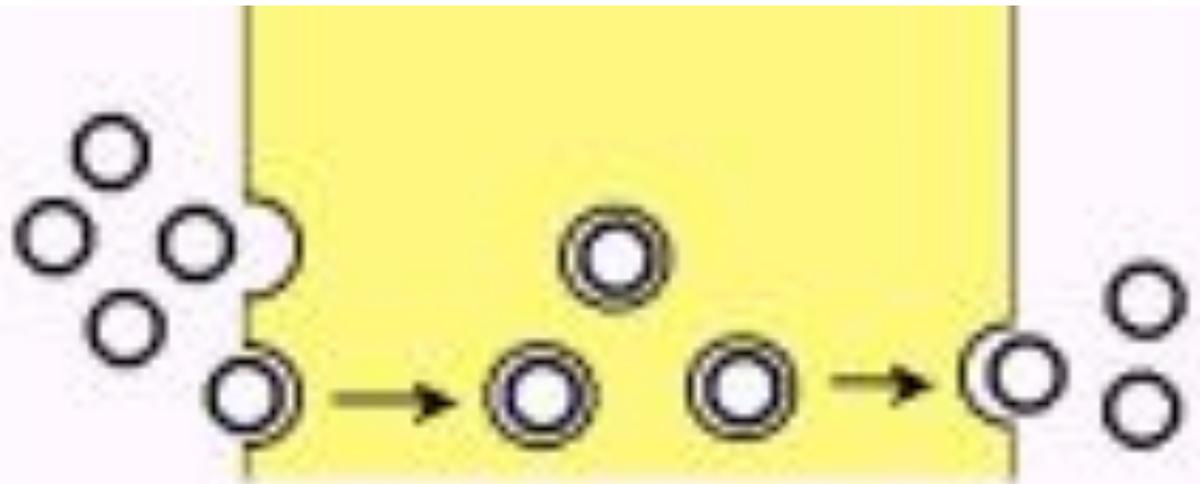
Транспортные системы могут иметь избирательность к определенным молекулам, а два или несколько веществ могут конкурировать при всасывании за один транспортный механизм.

Активный транспорт **требует затраты энергии АТФ**.

Движение молекул веществ через мембраны осуществляется **против градиента концентрации** (гидрофильные полярные молекулы, некоторые неорганические ионы, сахара, аминокислоты, железо, витамины).

Лекарственные вещества могут активно транспортироваться в том случае, если их структура сходна по структуре с естественными субстратами.

4. **Пиноцитоз** (от греч. *pinō* – пью). Частицы веществ, содержащие крупные молекулы или агрегаты молекул, соприкасаются с наружной поверхностью мембраны, затем окружаются ею с образованием пузырька, погружающегося внутрь клетки. Путем пиноцитоза осуществляется транспорт в клетку макромолекул.



Механизмы перехода веществ через мембраны являются универсальными - по ним осуществляется не только всасывание лекарственных веществ, но их распределение в тканях и выведение из организма.

Факторы, влияющие на процесс всасывания

Возраст, пол, беременность, внешние факторы (экология), генетически детерминированные индивидуальные особенности организма, циркадные (суточные), сезонные (времена года) и другие биоритмы, патология пищеварительной системы, возможное взаимное влияние лекарственных веществ и продуктов питания.

ТРАНСПОРТ, РАСПРЕДЕЛЕНИЕ, ДЕПОНИРОВАНИЕ ЛВ

После всасывания лекарственных веществ в кровеносную систему они распределяются во всем объеме крови, составляющем около 7% массы тела (в среднем 5 литров), разносятся по всему организму и попадают в клетки органов и тканей.

Лекарственные вещества циркулируют в крови либо в свободной форме, либо в форме, связанной с белками плазмы (в основном с альбуминами).

Степень связывание ЛВ с белками разная.

Диазепам, хлорпромазин, amitриптилин, дигитоксин связываются с белками плазмы более чем на 90%.

Напротив, этосуксимид, лития карбонат, гексамидин имеют незначительную степень связывания с белками.

Связывание с белками - обратимый процесс:

БЕЛОК + свободные молекулы ЛВ

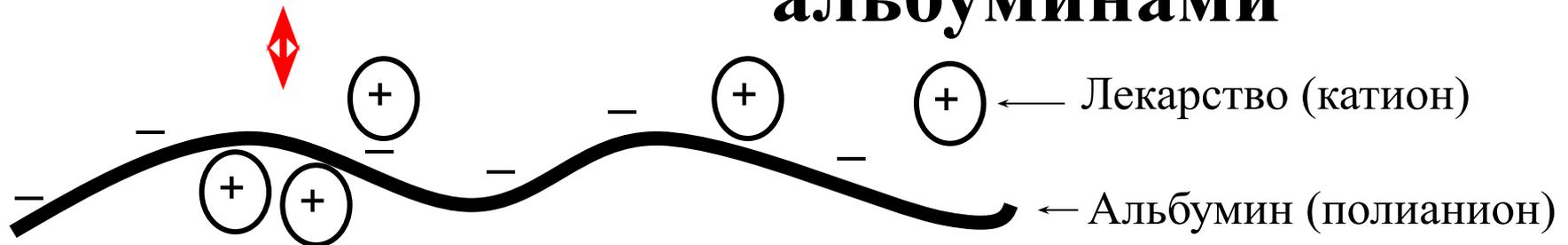


[ЛВ + БЕЛОК]

Большинство ЛВ в крови находится в ионизированном состоянии и проявляет высокое сродств к белкам плазмы крови (кислые - к альбуминам, основные - с альфа₁-кислым гликопротеином).

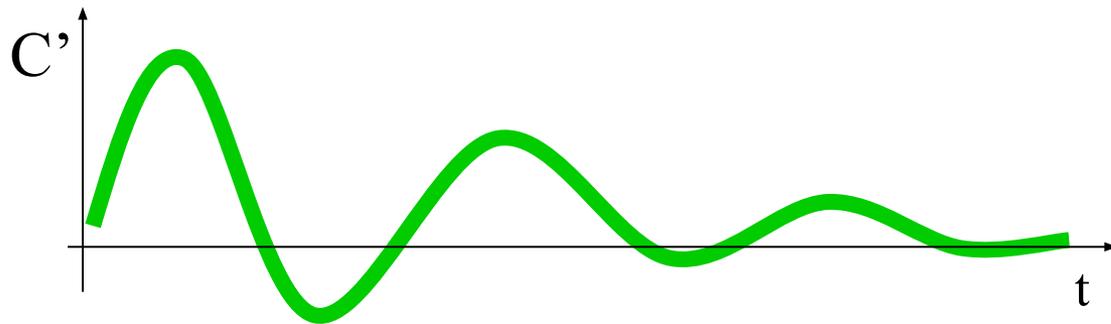
ЛВ-ионы могут вытеснять из связи с белками другие ЛВ, имеющие меньшую степень сродства, или вытесняться ЛВс большим сродством.

4 специфических участка связывания альбуминами



Эффект «вытеснения» непродолжителен:

увеличение концентрации свободной формы препарата не только оказывает влияние на активные центры, но и **изменяет** его **распределение в тканях** и элиминацию.



В конечном итоге достигается **новое равновесие**, при котором концентрация свободной формы препарата достигает того же уровня, что и до его вытеснения.

Связанные с белком молекулы ЛВ теряют свою фармакологическую активность - не проникают через мембраны.

Связывание с белками снижает диффузию лекарственного вещества в клетки и ткани и поэтому комплекс “ЛВ + белок” образует в крови своеобразное депо препарата.

Связанные с белком молекулы лекарственного вещества не способны фильтроваться в почечных клубочках, в результате чего замедляется их экскреция.

Степень связывания лекарственного вещества зависит от концентрации в плазме белков-альбуминов, способных к комплексообразованию с ним - полианионов.

При гипопроотеинемии вследствие низкого уровня плазменных белков количество свободных молекул лекарственного вещества увеличивается.

При этом их фармакологическое действие значительно усиливается и могут развиваться отрицательные эффекты.

Поэтому при гипопроотеинемии дозы лекарственных средств (имеющих высокий уровень связывания с белком) должны быть снижены.

После попадания в системный кровоток лекарственные вещества распределяются в различных тканях организма.

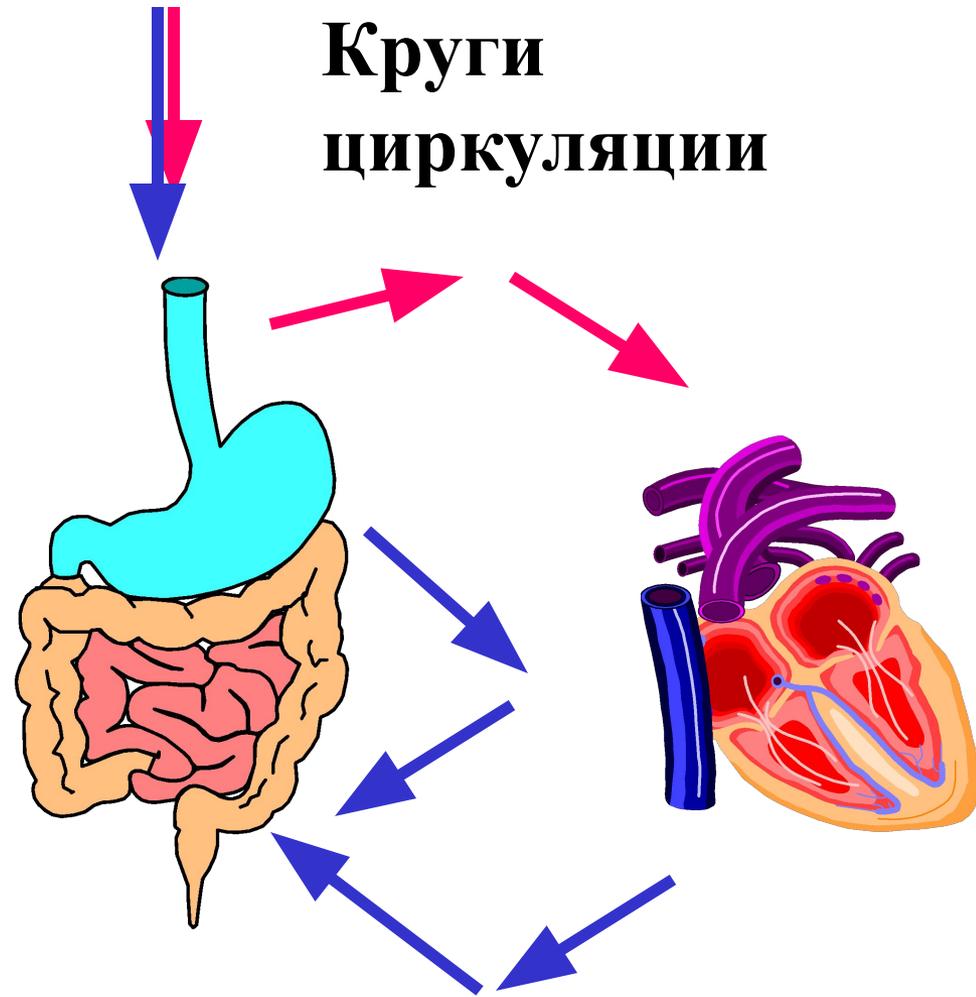
Характер распределения лекарственных веществ определяется их растворимостью в воде и липидах, степенью связывания с белками плазмы крови, интенсивностью регионарного кровотока и другими факторами.

Через клетки тканей, имеющих белково-фосфолипидные мембраны, гидрофильные молекулы не проходят и попадают внутрь клеток только с помощью транспортных систем.

Липофильные и неионизированные молекулы хорошо проникают через липидные клеточные мембраны.

ЛВ быстро попадают в те органы и ткани, которые интенсивно снабжаются кровью (сердце, печень, почки).

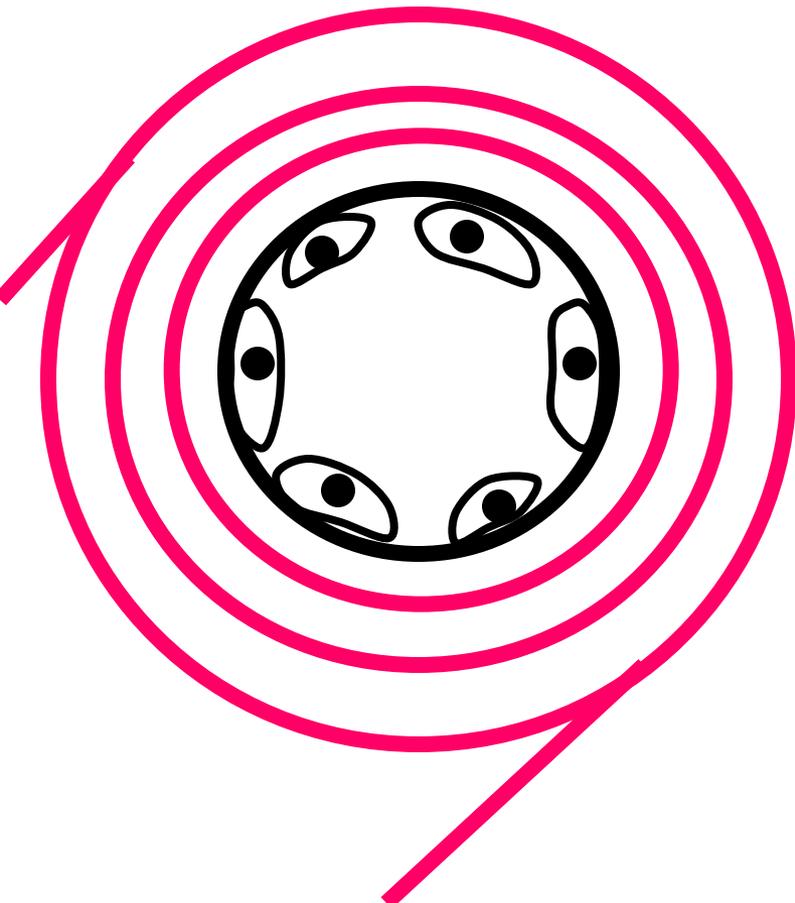
Переход лекарственных веществ в мышцы, слизистые оболочки, кожу, жировую ткань происходит медленнее, так как скорость кровотока в них ниже.



Биологические (гисто-гематические)

барьеры - ЭТО СТЕНКИ КАПИЛЛЯРОВ.

Они играют существенную роль в распределении лекарственных веществ.



«забарьерные»

ткани:

мозг, плацента,

половые железы,

глаза, щитовидная

железа и др.

Гематоэнцефалический барьер - состоит из

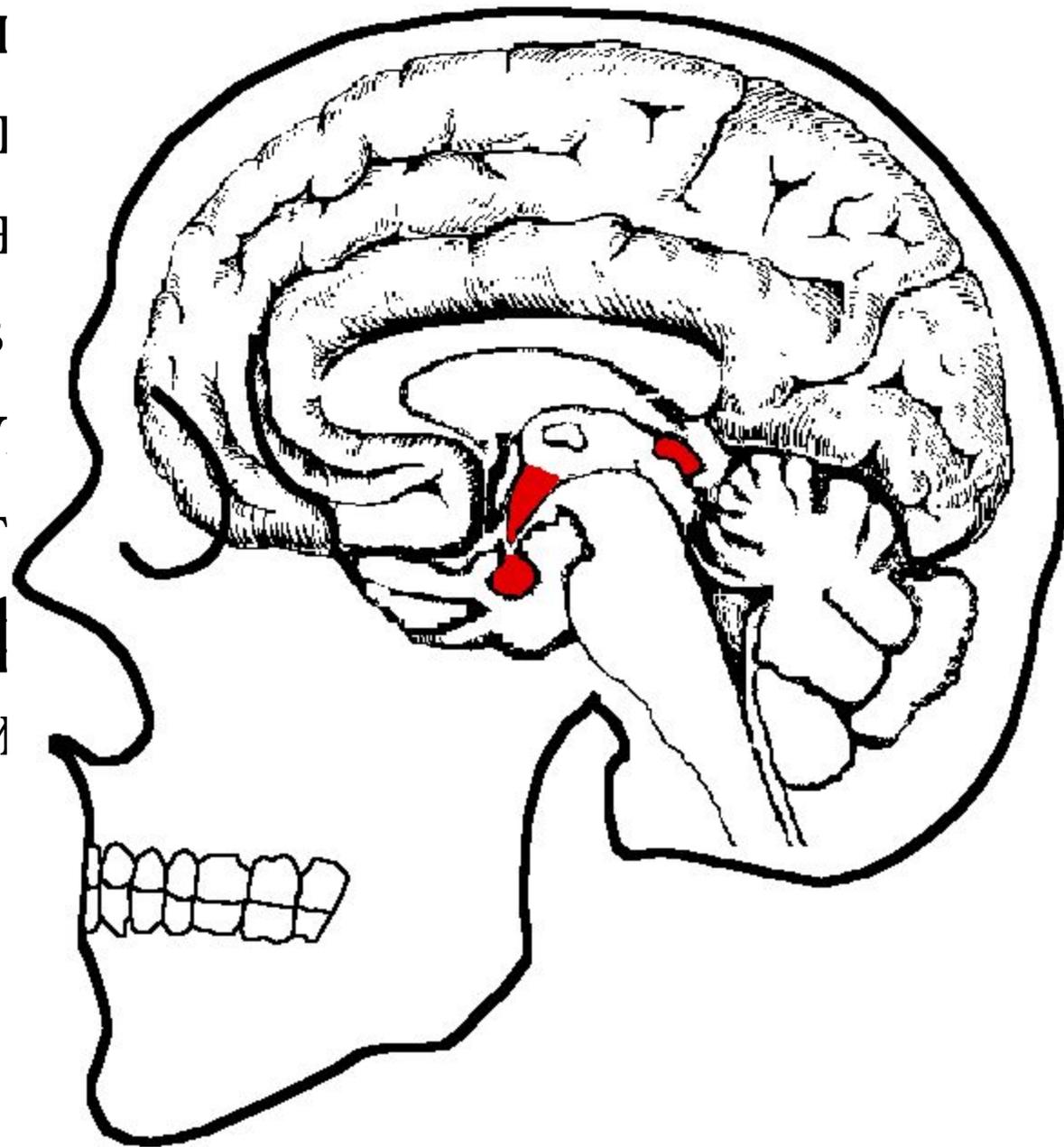
мембран эндотели
глиальных нервны

Он отделяет ткан
жидкость от кров
зона рвотного цен

Эндотелий прилег

1. Пассивная дифф

2. Нет фильтраци



Через ГЭБ лекарственные вещества часто переходят по механизму простой диффузии со скоростью пропорциональной их растворимости в липидах.

Хорошо проходят неионизированные соединения.

Гидрофильные и полярные соединения переходят через этот барьер путем активного транспорта.

При некоторых патологических состояниях (воспалении мозговых оболочек) проницаемость гематоэнцефалического барьера для лекарственных веществ повышается.

Плацентарный барьер - между матерью и плодом.

Через плаценту путем простой диффузии переходят липидорастворимые и неионизированные соединения.

Известно, что многие лекарственные средства (снотворные, анальгетики, сердечные гликозиды, кортикостероиды, гипотензивные средства, антибиотики, сульфаниламиды и др.) хорошо проникают через плацентарный барьер.

Четвертичные аммониевые соединения - тубокурарин, ганглиоблокаторы, а также малорастворимые в жирах вещества (инсулин и декстран) не проникают через плацентарный барьер.

РАСПРЕДЕЛЕНИЕ ЛВ

В одних органах концентрация ЛВ может быть высокой, в других - ничтожно малой.

Накопление ЛВ в органах и тканях зависит от состава этих тканей. Основную роль в депонировании ЛВ принадлежит липидам, белкам, мукополисахаридам.

Липофильные ЛВ накапливаются НЕРАВНОМЕРНО - в мозге, жировой ткани и меньше в мышечной ткани. Так, при наркозе в головном мозге содержание наркотических средств значительно больше, чем в скелетных мышцах.

Водорастворимые ЛВ накапливаются РАВНОМЕРНО - в межклеточной жидкости, в органах выделения (почках).

Многие ЛВ имеют свойство избирательно накапливаться в местах специфического действия. Йод накапливается в щитовидной железе, сердечные гликозиды в сердечной мышце, женские половые гормоны в матке и влагалище.