

Общая фармакология

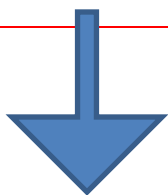
ОБЩАЯ ФАРМАКОЛОГИЯ

- 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.

Пути введения лекарственных средств



Энтеральные

1. Per os

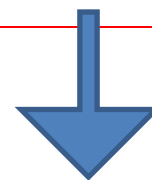
- кислая среда
- компоненты пищи
- пресистемная элиминация

2. Per rectum

- всасывание в ниж. полую вену
- небольшой объем
- раздражающее действие

3. Сублингвально

- всасывание в верх. полую вену
- средства с высокой растворимостью



Параэнтеральные

1. Подкожно

- небольшой объем
- раздражающее действие

2. Внутримышечно

- водные и масляные растворы
- объем до 10мл

3. Внутривенно

4. Внутриартериально

5. Внутрикостно

6. Субарахноидально

7. Ингаляционно

8. Накожно

9. Интраназально

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.

Приём внутрь зависит от многих факторов:

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

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

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

Пероральный путь введения недоступен:

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

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 кислото-резистентные покрытия.

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

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 хлористоводородной 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.

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 и не подвергаясь воздействию пищеварительных ферментов и кислого рН.

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).

Парэнтеральные пути введения

К парэнтеральным путям введения относятся:

- 1. Местный - на кожу, слизистые и зубы (кроме ЖКТ)**
- 2. Ингаляционный - в дыхательные пути**
- 3. Инъекционный -**
 - 1. В мягкие и твердые ткани.**
 - 2. В сосудистые системы (вены, артерии).**
 - 3. Внутрикожно и подкожно.**
 - 4. Около/над/под твердую и мягкую. оболочки мозга и оболочку нервов.**
 - 5. В естественные и патологические полости.**
 - 6. 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.

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.

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. Так вводят водные растворы (до 10 мл), а для обеспечения длительного эффекта – эмульсии и суспензии.

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.

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.

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. В ТТС (Трансдермальные терапевтические системы) лекарственная молекула диффундирует из медикамента в поверхность кожи, затем препарат проходит сквозь роговой слой и достигает эпидермиса, а потом и дермы, где васкулярная сеть переносит его молекулы к органам.

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.

Трансдермальные терапевтические системы

Преимущества:

1. В сравнение с пероральным более быстрое достижение терапевтического эффекта.
2. Возможность избежать инактивации в ЖКТ.
3. Обеспечение постоянной концентрации препарата в крови, без колебаний.
4. Уменьшение необходимой дозы препарата, так как снижаются потери препарата, связанные с метаболизмом.

Недостатки:

1. Возможно раздражение кожи.
2. Необходимо больше времени для начала действия лекарств по сравнению с инъекционными формами.
3. Только небольшой процент лекарства может проникнуть в кожу из пластыря.
4. Может быть использована только для сильнодействующих лекарств, требующих небольших доз.

Трасндермальные терапевтические системы, зарегистрированные в России

Активный ингредиент	Фирма	Название	Продолжительность назначения	Растворитель	Тип
Никотин	Novartis Consumer Health	Никотинелл	24ч	Нет	Матрикс
Нитроглицерин	Schering-Plough	Нитро-дур	12-14ч	Нет	Матрикс
Нитроглицерин	Schwarz Pharma	Депонит	12-14ч	Нет	Матрикс
Фентанил	Janssen Cilag	Дюрогезик	3 дня	Этанол	Raviolli

Лекарственные вещества можно вводить так же:

Введение лекарственных веществ под оболочки 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.

Внутрибрюшинно.

Внутриплеврально.

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

На слизистую оболочку носа.

На слизистую оболочку глаза.

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

Биологическая доступность-

скорость и степень, с которой действующее вещество или его активная часть высвобождается из лекарственной формы и становится доступной в системном кровотоке

Биодоступность

Факторы, которые влияют на биодоступность:

- 1) Физические свойства лекарственного средства.**
- 2) Лекарственные формы препарата**
- 3) Введено ли лекарственное средство натощак или после приема пищи**
- 4) Различия в течение суток, скорость опорожнения желудка**
- 5) Печеночная недостаточность, слабая деятельность почек**
- 6) Индуцирование/ингибирование другими лекарственными средствами или пищей:
Антациды, алкоголь, никотин, грейпфрутовый сок, клюквенный сок**
- 7) Состояние желудочно-кишечного тракта, его функция и морфология**
- 8) Возраст, фенотипические различия, энтерогепатическое кровообращение, диета, пол**

Виды транспорта лекарств через мембранные барьеры

Внешнее пространство
пространство

Мембрана

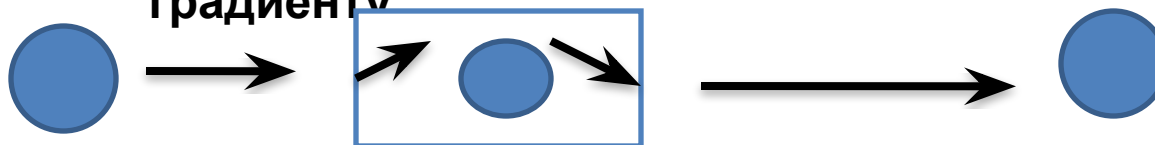
Внутреннее

1. Пассивная
Диффузия



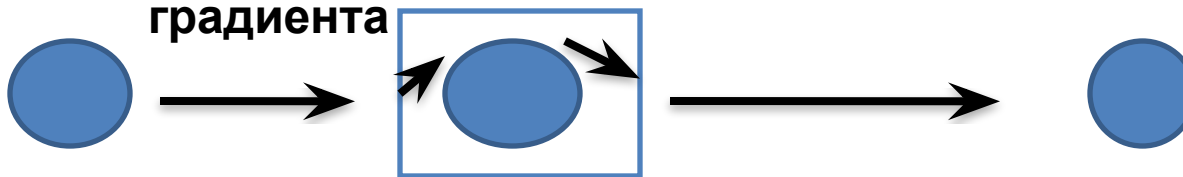
По концентрационному
градиенту

2.
Облегченная
Диффузия



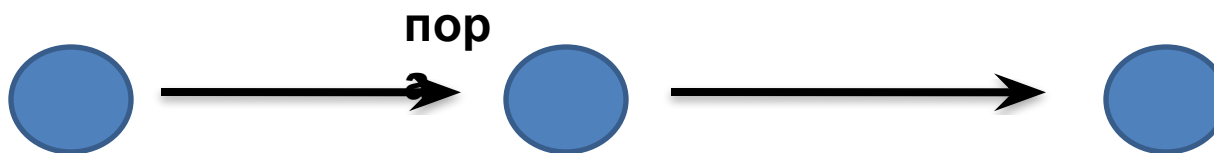
Переносчик против
градиента

3. Активный
Транспорт



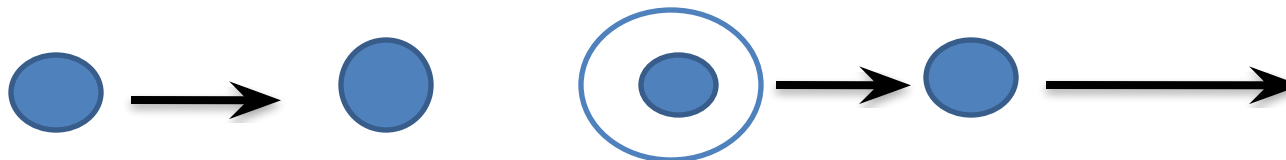
АТФ

4.
Фильтрация



пор

5. Пиноцитоз



Перенос веществ через мембраны

Пассивный транспорт

- Диффузия (свободная и облегчённая)
- Осмос
- Фильтрация

Активный транспорт

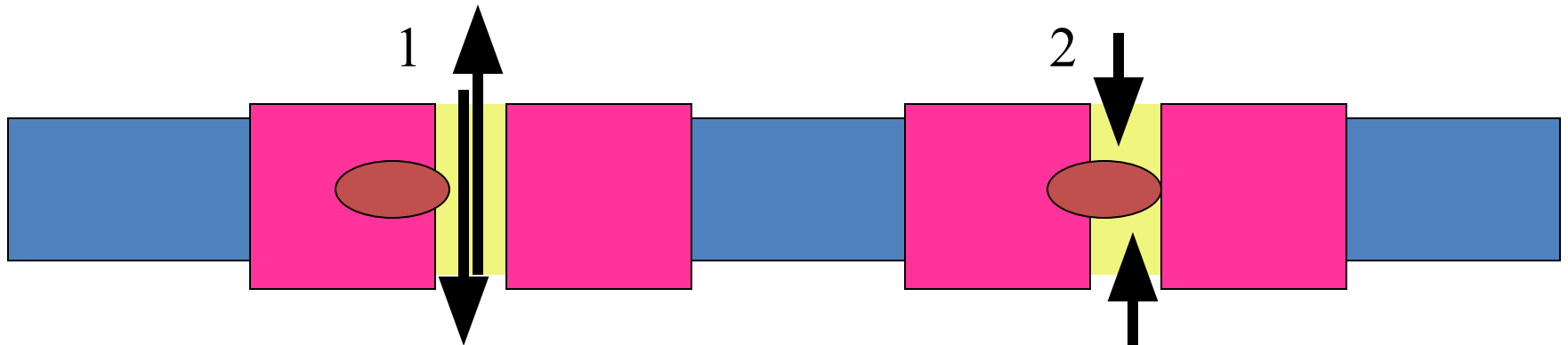
Перенос вещества, протекающий против градиента концентрации из области низкой концентрации в область высокой, т. е. с затратой свободной энергии организма.

Эндоцитоз

Процесс захвата внешнего материала клеткой, осуществляемый путём образования мембранных везикул.

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

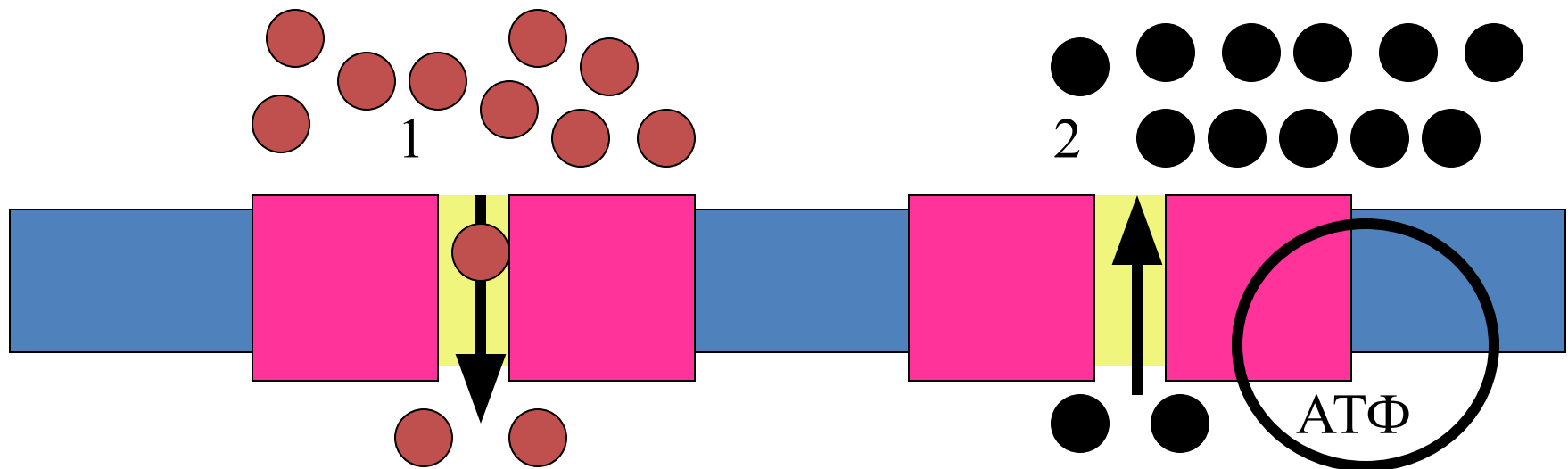
Ионный канал может существовать в двух состояниях - открытом (1) и закрытом (2)



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.**

Мембранные транспортеры

I. Транспортеры

семейство гликопротеидов MRP (multidrug resistens protein) известно 7 изоформ

MRP – 1 выводит глюкурониды, сульфаты, глутатионы

MRP – 2 обуславливает желчную секрецию глутатионовых и глюкуроновых конъюгатов

Семейство пептидных переносчиков PEPT (бета лактамные антибиотики)

Семейство ABC переносчиков определяет лекарственную устойчивость, выкачивая из клеток различные препараты, включая противоопухолевые

II. Симпортеры переносят в одном направлении 2 и более ионов или молекул (Na^+ - Cl^-) (Na^+ - глюкоза)

III. Антипортеры замещают один или более ионов, молекул на другие ($3\text{Ca}^+ \leftrightarrow \text{Ca}^{+++}$)

IV. Насосы – энергозависимые транспортеры (2Na^+ - 3K^+ - АТФаза)



Биотрансформация лекарственных средств-

это комплекс физико-химических и биохимических превращений, в процессе которых образуются полярные водо-растворимые метаболиты



Биотрансформация

Несинтетические
реакции

Синтез

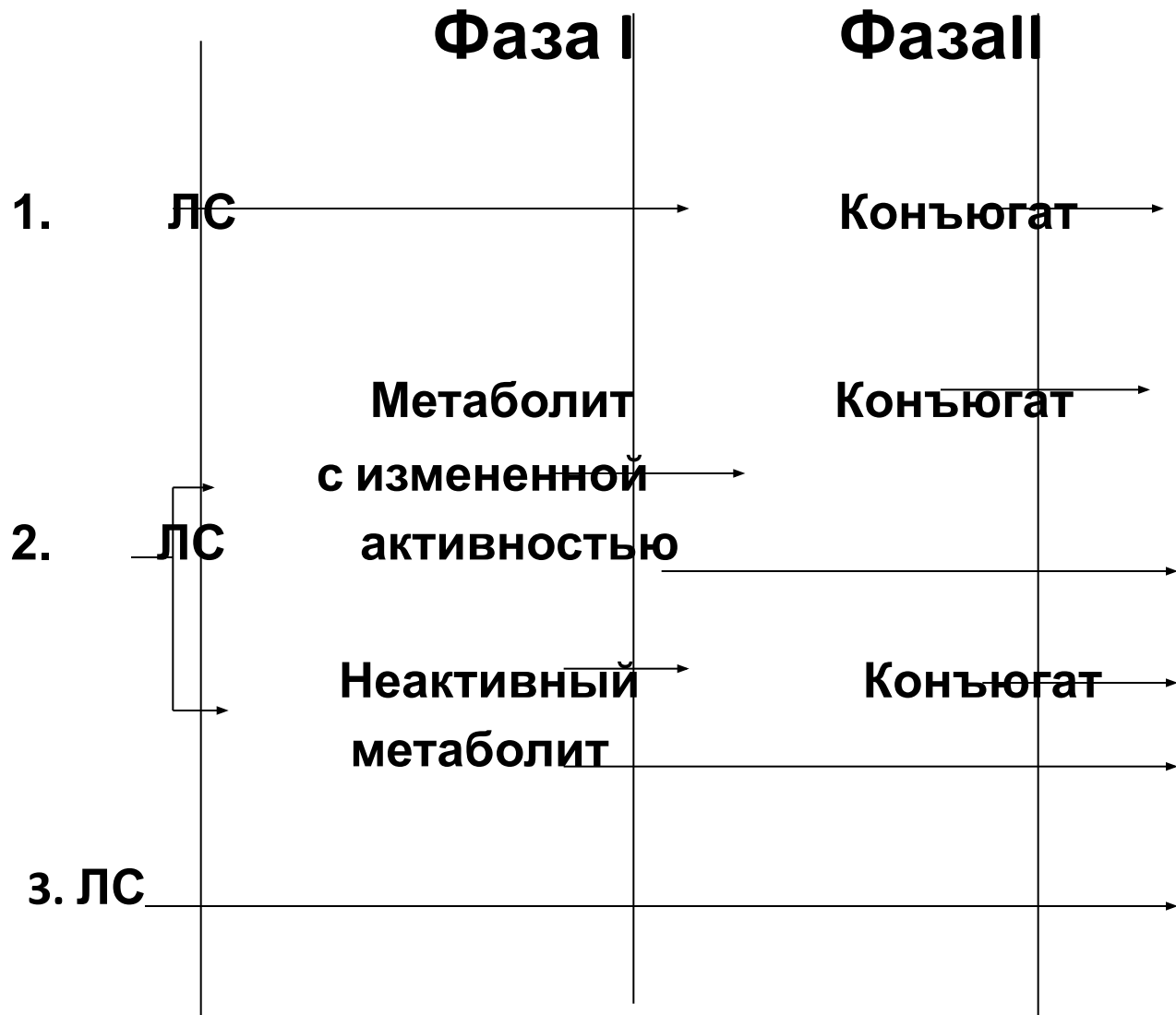
Микросомальные

Немикросомальные

-окисление
-восстановление
-гидролиз

-глюкуронид
-сульфат
-глицин
-ацетат
-глутатион
-метил

Фазы метаболизма ЛС



Последствия биотрансформации лекарств

- 1. Инактивация**
- 2. Активация (пролекарства)**
- 3. Появление токсических продуктов**

Примеры:

- 1. Инактивация** – вследствие присоединения к молекуле сульфаниламида остатка уксусной кислоты (ацетилирование) препарат теряет антимикробную активность, но приобретает токсичность (кристаллурия)
- 2. Активация (пролекарства)** – из имипрамина (антидепрессант) образуется метаболит дезметилимипрамина. Дезметилимипрамин обладает выраженной способностью ослаблять депрессивное состояние при психических расстройствах .

Химические превращения некоторых лекарств в организме приводят к изменению характера их активности. Например, ипразид - антидепрессант, который в результате дезалкилирования превращается в изониазид, обладающий противотуберкулёзным действием

- 3. Появление токсических продуктов** – жаропонижающее, болеутоляющее, противовоспалительное средство фенацетин превращается в парафенетидин, вызывающий гипоксию за счёт образования метгемоглобина - неактивной формы НВ

Окислительный фермент ЦИТОХРОМ

P₄₅₀

- Является терминальным переносчиком электронов в НАДФ – зависимой системе
- Относится к многоцелевым оксидазам
- Встроен в липидный бислой ЭПР
- Содержит атом железа в степени окисления Fe⁺⁺⁺
- Активность определена генетически для каждой изоформы
- Подвержен ингибированию и индукции (изменения активности)

1. $P_{450}^{Fe^{+++}} + \text{субстрат} \longrightarrow \text{комплекс}$
2. $P_{450}^{Fe^{+++}} - \text{субстрат} + e^{-} (?) \longrightarrow P_{450}^{Fe^{++}} - \text{субстрат}$
3. $P_{450}^{Fe^{++}} - \text{субстрат} + O \longrightarrow \text{комплекс}$
4. $P_{450}^{Fe^{++}} - \text{субстрат} + e^{-} + 2H \xrightarrow{-} P_{450}^{Fe^{++}} - O + H_2O$
 $\quad \quad \quad \text{O}_2 \quad \quad \quad \text{субстрат}$
5. $P_{450}^{Fe^{+++}} + \text{субстрат} - O$

Fe^{+++} - ОКИСЛЕННОЕ

Fe^{++} - ВОССТАНОВЛЕННОЕ

Индукторы и ингибиторы изоферментов

СУР₄₅₀

• Индукторы

Карбамазепин

Рифампицин

Барбитураты

Глюкокортикоиды

Диазепам

Зверобой (трава)

Флуоксетин

Ингибиторы

Циметидин

Кетоконазол

Эстрогены

Макролиды

Левомецетин

Иммунодепрессанты

Грейпфруты

- Ингибирование СУР III A в эпителии кишечника повышает биодоступность ЛС
- Ингибирование СУР в печени замедляет метаболизм ЛС
- Ингибирование СУР в эпителии почечных канальцев уменьшает элиминацию ЛС

Взаимодействие лекарств и цитохрома P₄₅₀

Рифампицин,
зверобой



Циклоспорин А

Итраконазол



Отторжение
трансплантатов

Индукция
CYP3A4

Ингибирование
CYP3A4

Циклоспорин А
нефротоксический
эффект

Ускоренное
выведение
циклоспорина А



Нарушение
выведения
циклоспорина А

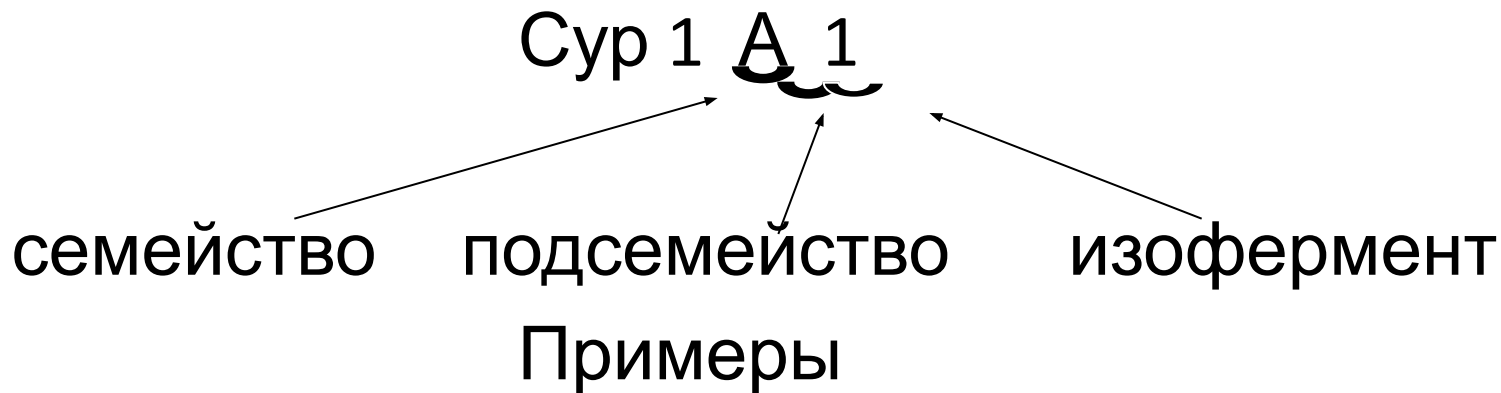


Ферменты биотрансформации и транспортеры, участвующие в фармакокинетике статинов

Статин	Ферменты биотрансформации						Траспортеры		
	CYP3A4	CYP2C9	CYP2C8	CYP2C19	CYP2D6	UGT1A1 UGT1A2	P-gp	OATP-C	MRP2
Ловастатин	+++	-	-	-	-	++	+++	-	-
Симвастатин	+++	+	-	-	++	++	-	-	-
Флувастатин	-	+++	-	-	-	-	-	-	-
Правастатин	-	-	-	-	-	-	-	+++	+++
Церивастатин	++	-	+++	-	-	-	-	+++	-
Аторвастатин	+++	-	-	-	-	++	+++	+++	-
Розувастатин	-	+	-	+	-	-	-	+++	-
Пивастатин	+	+	-	-	-	-	-	++	-

Примечание: «+» является субстратом, «-» не является субстратом

Изоформы цитохрома P₄₅₀



Семейство P ₄₅₀	Субстраты
СУР I	Компоненты табачного дыма диоксины
СУР IIA	Фенобарбитал
СУР IIC	НПВС
СУР 2 Д	Нейролептики, антидепрессанты

Распределение лекарств в организме

Распределение – это переход лекарства из системного кровотока в органы и ткани организма

Факторы, влияющие на распределение:

1. Растворимость ЛС в воде и липидах
2. Степень связывания ЛС с белками
3. Особенности регионального кровотока
4. Наличие биологических барьеров
 - 4.1. Гистогематический барьер – отделяет плазму от интерстициального пространства
 - 4.2. Гематоэнцефалический барьер
 - 4.3. Плацентарный барьер

Объем распределения (V_d)

Предположительный (кажущийся, виртуальный) объем пространства, в котором были бы равномерно распределены молекулы лекарственного средства, если бы они имели ту же концентрацию, что и в плазме крови

Объем распределения

$$V = \frac{\text{доза}}{\text{концентрация в плазме}}$$

масса больного = 80 кг

$$V = \frac{500 \text{ мг}}{125 \text{ мг/л}} = 4 \text{ л} \approx 0,05 \text{ л/кг}$$

Плазма

$$V = \frac{500 \text{ мг}}{31 \text{ мг/л}} = 16 \text{ л} \approx 0,2 \text{ л/кг}$$

Внеклеточная

$$V = \frac{500 \text{ мг}}{9,1 \text{ мг/л}} = 56 \text{ л} \approx 0,7 \text{ л/кг}$$

Общая вода

$$V = \frac{500 \text{ мг}}{2 \text{ мг/л}} = 250 \text{ л} \approx 3,1 \text{ л/кг}$$

Кумуляция

ФАКТОРЫ, влияющие на объем распределения ЛС

- 1. Физико-химические свойства препарата**
лекарственная форма
молекулярная масса
степень ионизации (pK_a)
растворимость в липидах
- 2. Физиологическое состояние организма**
возраст (пожилые, новорожденные V_d)
пол
соотношение тканей (жировая) ↓
- 3. Патологическое состояние**
заболевание печени
заболевание почек
болезни С-С-С

Пресистемная элиминация

Исчезновение вещества из организма до его

попадания в систему кровообращения

-прохождение через стенку кишечника

-прохождение через печень

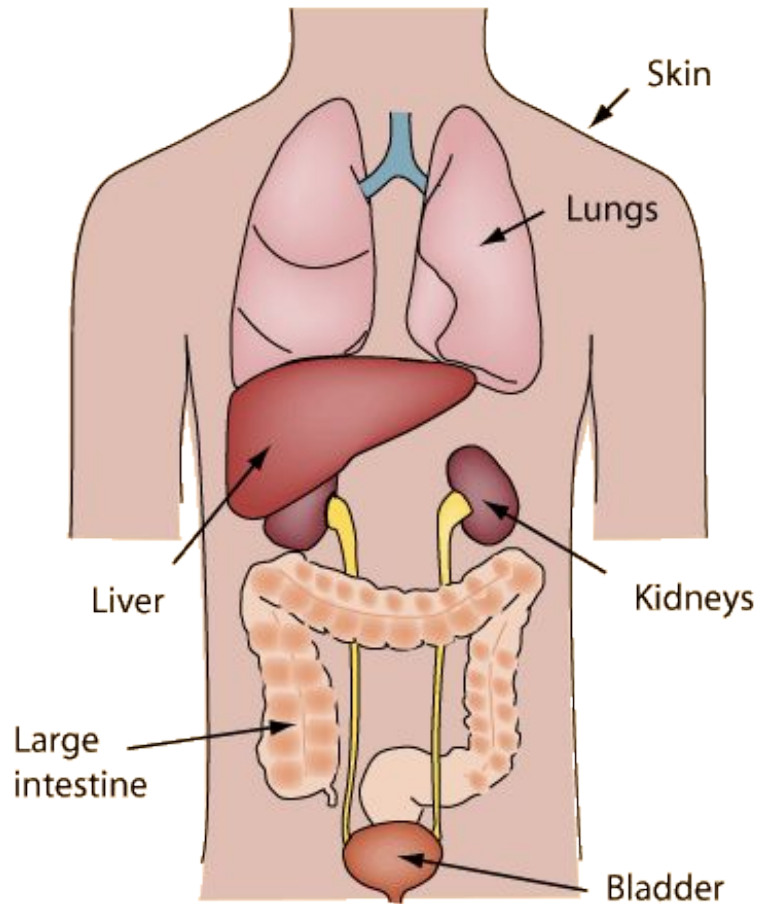
-прохождение через легкие

Пути выведения

Путь выведения	Механизм выведения	Лекарственные средства
С мочой	Клубочковая фильтрация, активная канальцевая секреция	Большинство лекарственных средств в не связанном с белками форме
С желчью	Активный транспорт, пассивная диффузия, пиноцитоз	Дигитоксин, пенициллины, тетрациклины, стрептомицин, хинин, стрихнин, четвертичные аммониевые соединения
Через кишечник	Пассивная диффузия, желчная секреция без реабсорбции	Доксициклин, ионизированные органические кислоты
Со слюной	Пассивная диффузия, активный транспорт	Пенициллины, сульфаниламиды, салицилаты, бенз-одиазепины, тиамин, этанол
Через легкие	Пассивная диффузия	Средства для ингаляционного наркоза, иодиды, камфора, этанол, эфирные масла
С потом	Пассивная диффузия	Некоторые сульфаниламиды, тиамин
С молоком	Пассивная диффузия, активный транспорт	Антикоагулянты, антибиотики, тиреостатики, литий, карбамазепин

Экскреция

Экскреция – это процессы, с помощью которых организм освобождается от лекарства.



Экскреция почками

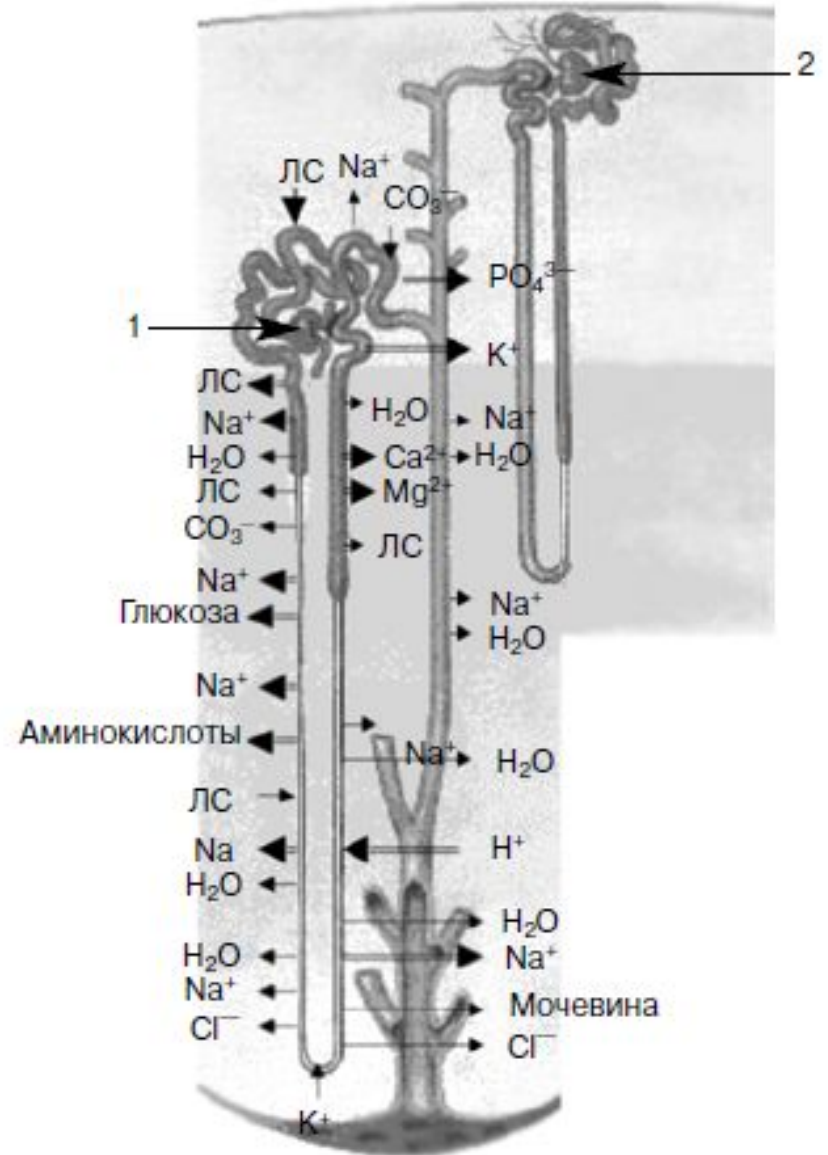
Схема секрети и реабсорбции в почках

---> пассивный транспорт

==> активный транспорт

1 — юкстамедулярный нефрон

2 — интракортикальный нефрон



Экскреция почками



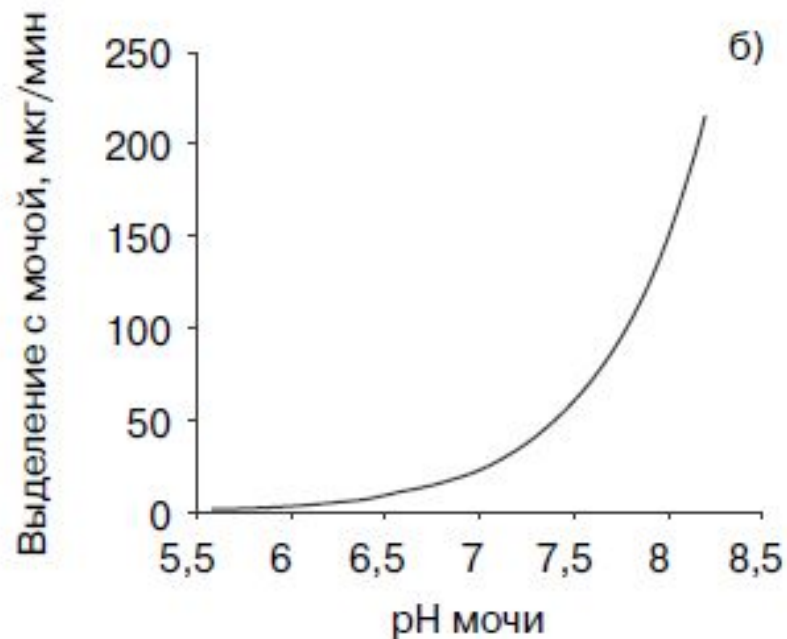
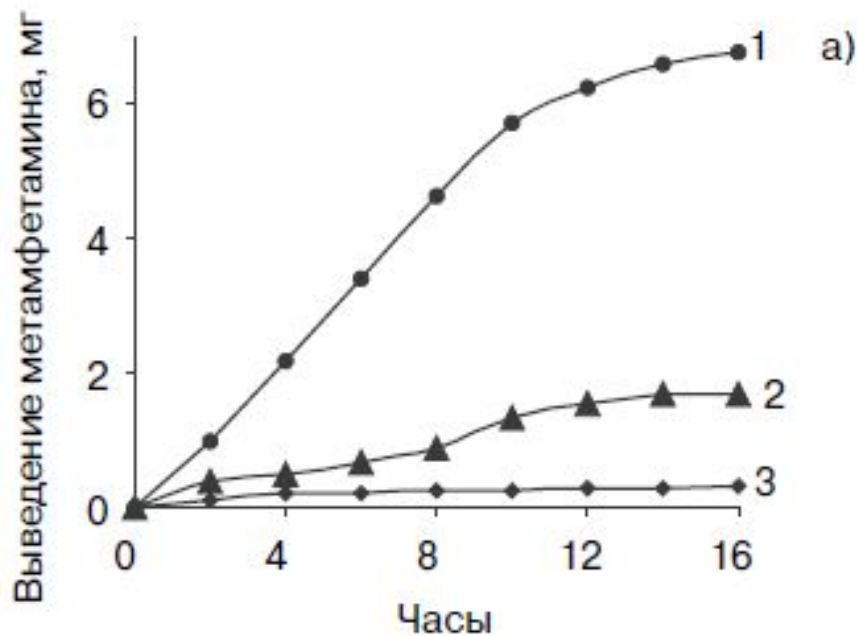
Влияние связывания лекарственных средств с белками переносчиками на их экскрецию почками.

1 — практически полностью

2 — частично

3 — почти не связано с белком-переносчиком

Влияние pH на экскрецию почками



Примеры зависимости выделения лекарственных препаратов с мочой от ее pH:

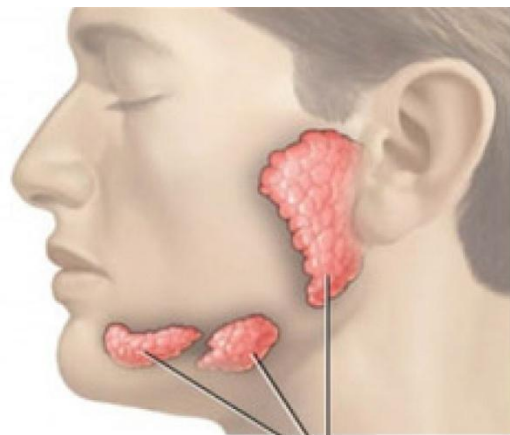
(а) метамфетамин, (б) салициловая кислота

1 — кислая моча (pH 4,9—5,3)

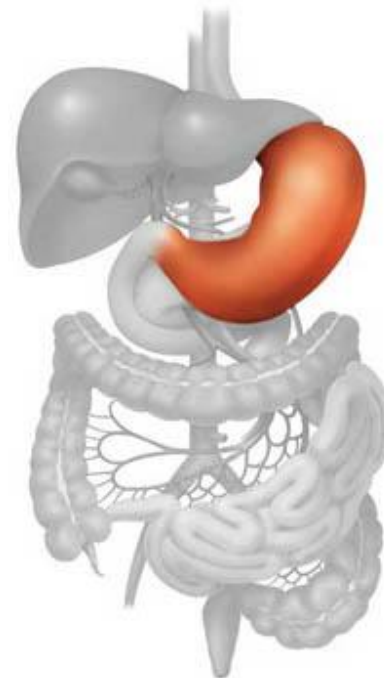
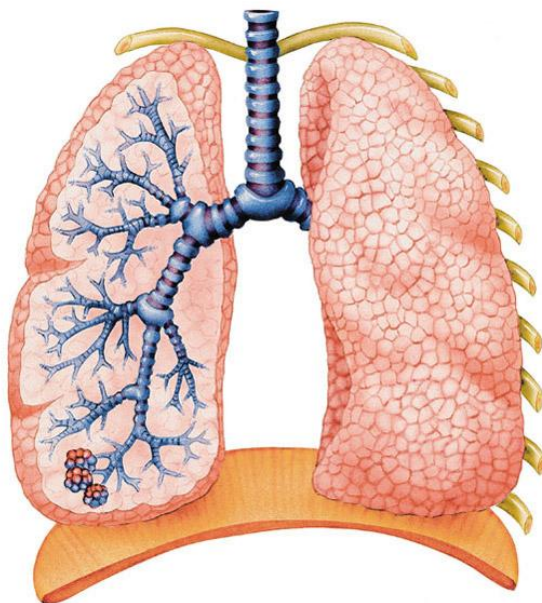
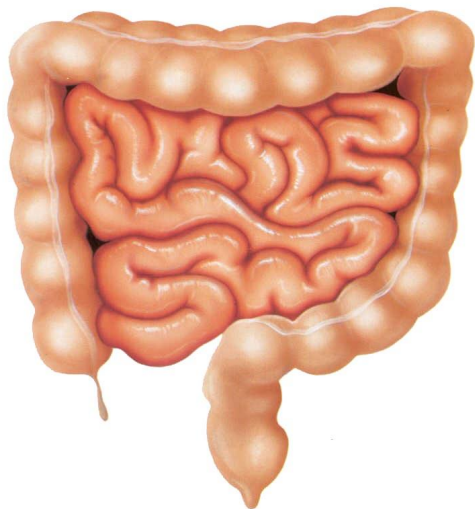
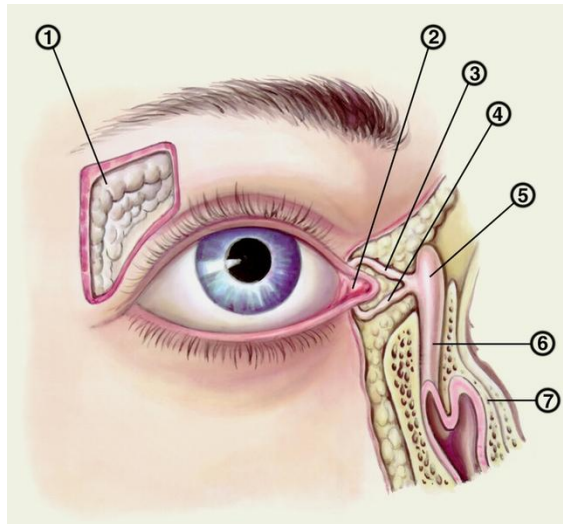
2 — нейтральная моча

3 — щелочная моча (pH 7,8—8,2)

Экскреция другими органами и системами



Слюнные железы



Суммарная эффективность систем экскреции лекарственных веществ.

$$(1) -k_{el}C = \frac{dC}{dt}$$

$$(2) T_{1/2} = \frac{0,693}{k_{el}}$$

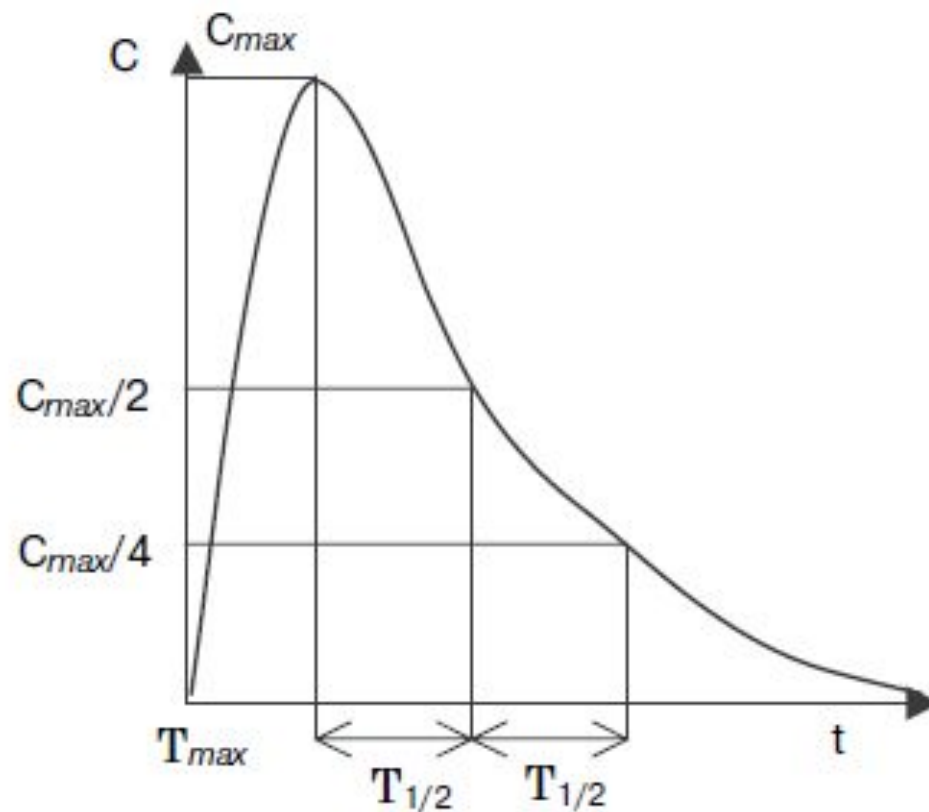


Иллюстрация понятия $T_{1/2}$

Клиренс лекарства – это гипотетический объем плазмы крови (мл), который полностью очищается от лекарственного средства в единицу времени (мин).

ФАКТОРЫ, влияющие на почечный клиренс ЛС

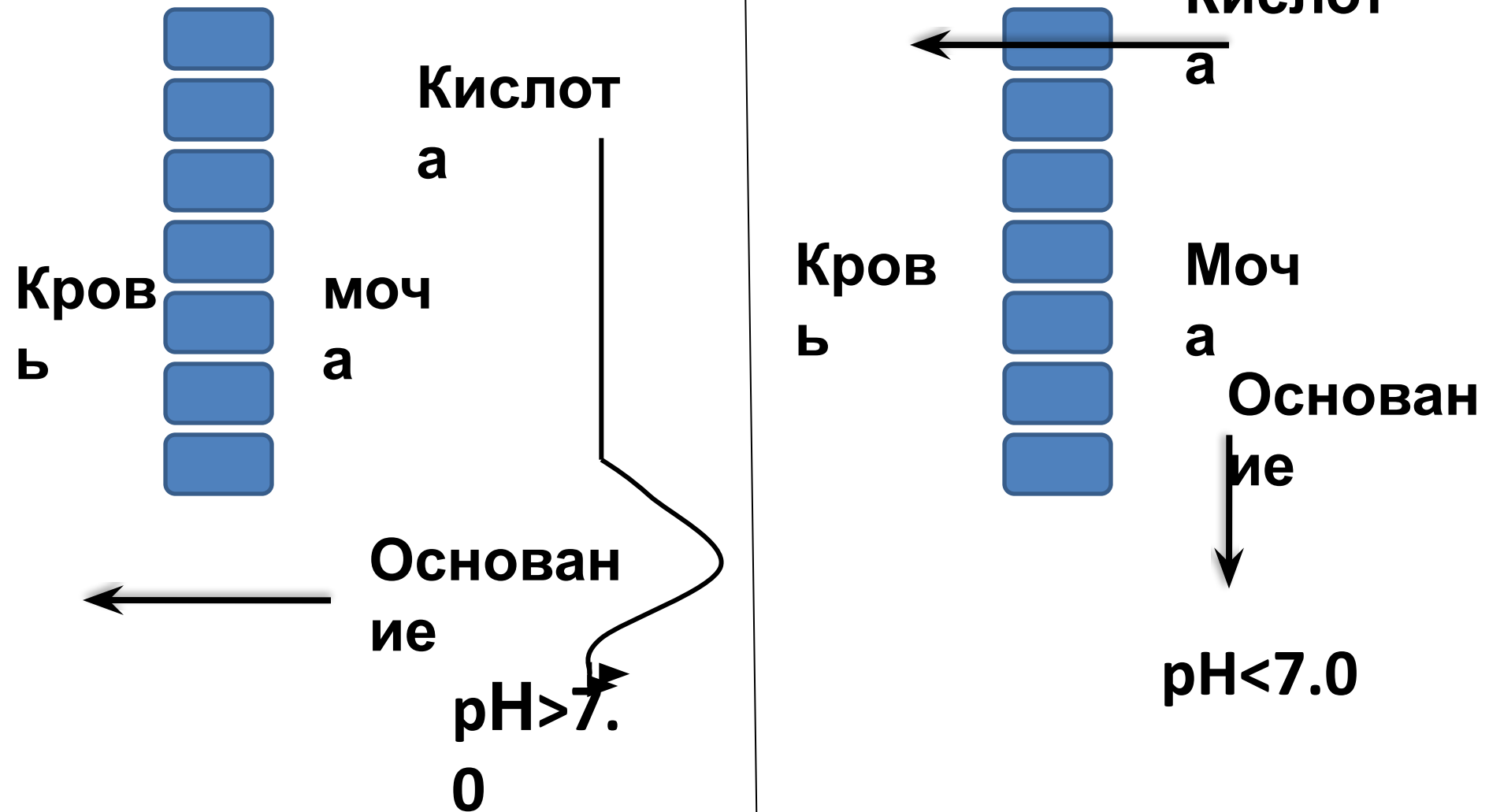
- 1. Степень ионизации ЛС:
ионизированные лучше выводятся**
- 2. pH мочи**
- 3. Возраст больного (фильтрация,
секреция)**
- 4. Функциональное состояние почек**

Коэффициент элиминации-
количество вещества, которое исчезает из
организма в течение суток, выраженное в
процентах от введенной дозы

Полупериод жизни-
Время в часах, в течение которого
концентрация

вещества в крови снижается наполовину

Значение рН для реабсорбции кислот и оснований



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

Виды действия ЛС

1. В зависимости от места проявления эффекта

- местное
- резорбтивное (общее)

2. В зависимости от путей реализации эффекта

- прямое
- косвенное

А) центральное

Б) рефлекторное

3. В зависимости от количества мест появления эффектов

- неизбирательное
- избирательное (селективное)

4. В зависимости от особенностей терапевтического воздействия

- профилактическое
- этиотропное
- патогенетическое
- симптоматическое
- заместительное

5. В зависимости от фармакологического эффекта

- основное
- побочное

Относительность основного и побочного действия

Лекарственное средство	Основное действие	Побочное действие	Переход побочного в основное
Хинин	Противомалярийное	Замедление ритма сердца	Аритмия
Фенитоин	Противоэпилептическое	Снижение проводимости сердца	Аритмия
Ацетилсалициловая кислота	Противовоспалительное	Снижение агрегации тромбоцитов	Профилактика тромбоза
Лидокаин	Местное анестезирующее	Замедление сердечной возбудимости	Аритмии

Типы побочных эффектов ЛС

Тип А: частые, предсказуемые реакции, связанные с фармакологической активностью, возможные у любого индивидуума

Тип В: нечастые, непредсказуемые реакции, встречающиеся только у чувствительных людей

Тип С: реакции, связанные с длительной терапией (включая лекарственную зависимость)

Тип D: канцерогенные, мутагенные и тератогенные эффекты

Побочное действие

Предвидимое

Непредвидимое

**Связанное с основным
действием**

**Аллергические
Тератогенные
реакции**

Мутагенные

**действи
я**

**Не связанное с основным
действием**

**Нет
оплодотворения**

**Эмбриотоксическо
е
действие**

Немедленного типа

**Спонтанный
аборт**

Замедленного типа

**Физические
уродства
Наруш. психики
Энзимопатии
Мутации в
половых**

Эмбриотоксическое действие-

Повреждение неимплантированного бластоциста,
питающегося маточным секретом

Последствия:

- гибель эмбриона
- рождение ребенка с множественными пороками развития

Тератогенное действие-

Нарушение нормального развития плода
в период с **3** по **10** недели беременности

Последствия:

- спонтанный аборт
- врожденные пороки

Категории лекарственных средств в зависимости от тератогенности (классификация АДЕС - 1989 г.)

Категория А: средства безвредны для плода на протяжении всей беременности (хлорид К, препараты Fe, поливитамины, трийодтиронин)

Категория В: экспериментально не выявлено тератогенного действия, либо наблюдаемые у животных осложнения не обнаружены у детей, матери которых принимали эти препараты (инсулин, ацетилсалициловая кислотата, метронидазол)

Категория С: выявлено на животных, на людях испытаний не проводилось (изониазид, фторхинолоны, антипаркинсонические, антидепрессанты)

Категория D: применение сопряжено с риском для плода, однако польза превосходит риск побочного действия (диазепам, доксицилин, канамицин, диклофинак)

Категория X: доказано тератогенное действие, прием противопоказан (хинин, эстрогены, ретиноиды)

Критические периоды беременности для действия лекарств

1-й период (2-ая неделя беременности, когда повышается обмен веществ эмбриона)
- опасность тератогенных эффектов

2-й период (3-8 недели беременности - период органогенеза)
- токсическое и тератогенное действия

3-й период (18-22 недели - наиболее значительные изменения биоэлектрической активности мозга, гемопоэза, эндокринной сферы)
- пороки развития половых органов
- нарушения функций НС, гемопоэза др.

«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**

Фармакологические эффекты большинства лекарственных веществ вызываются их действием на определенные биохимические субстраты, так называемые «мишени».

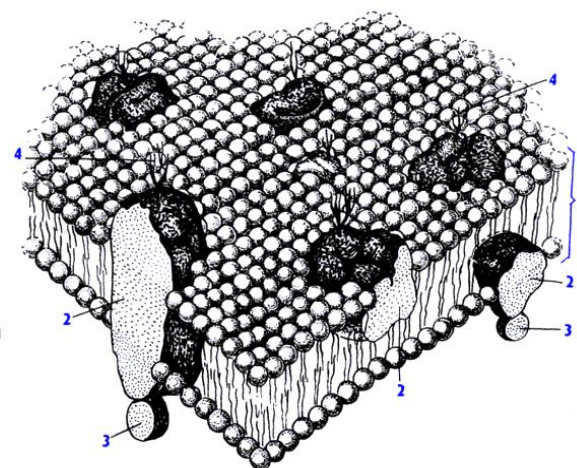
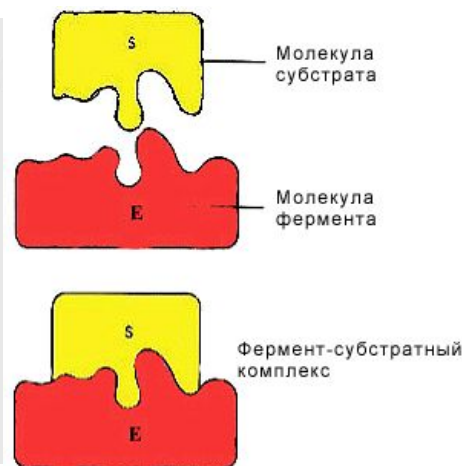
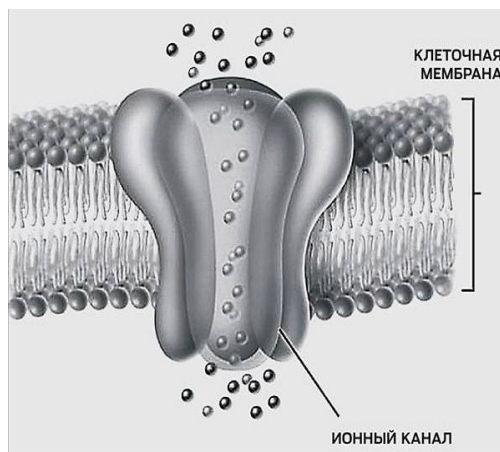
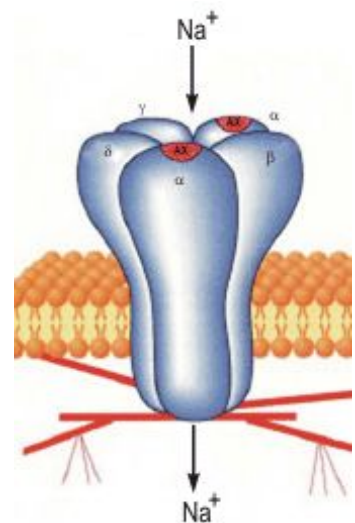
Основные «мишени» для лекарственных веществ

Рецепторы

Ионные каналы

Ферменты

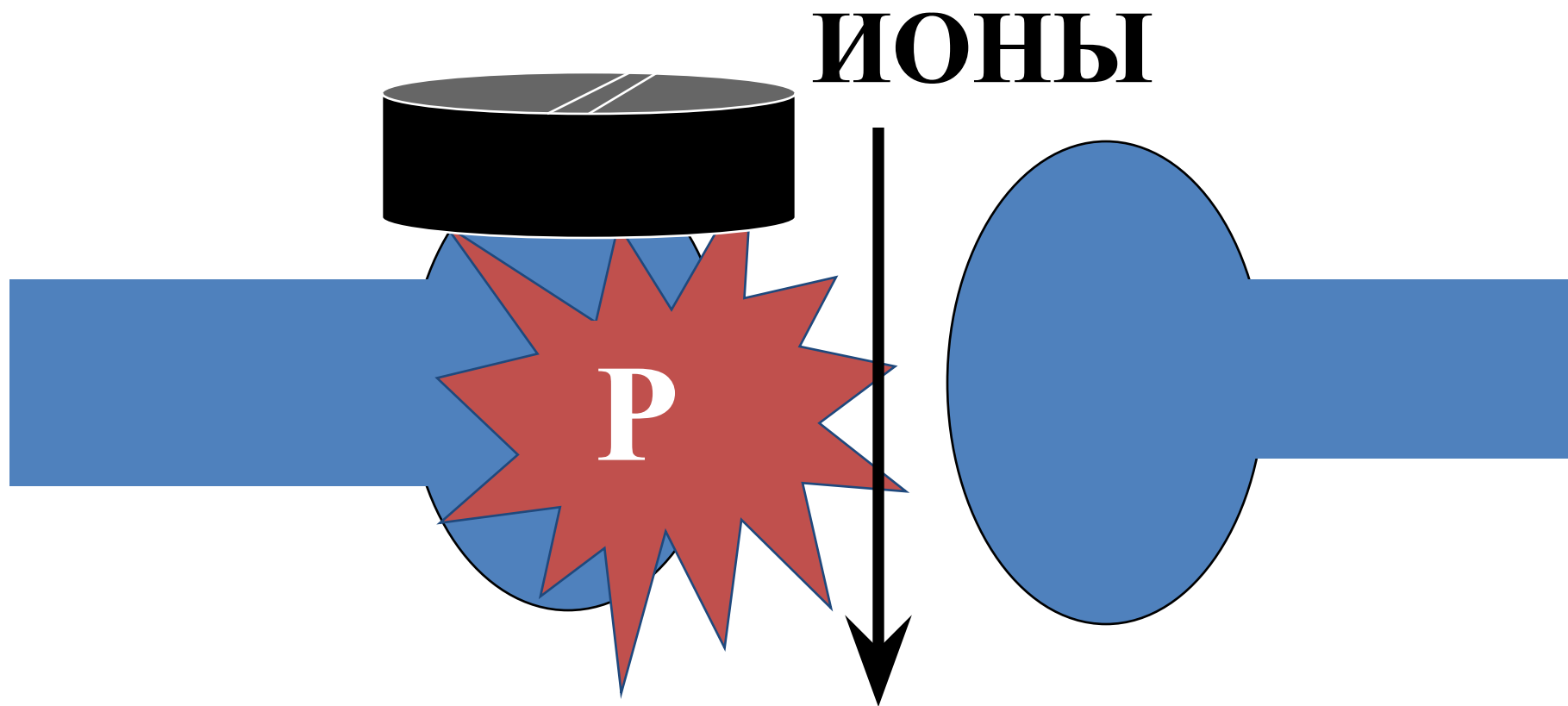
Транспортные системы



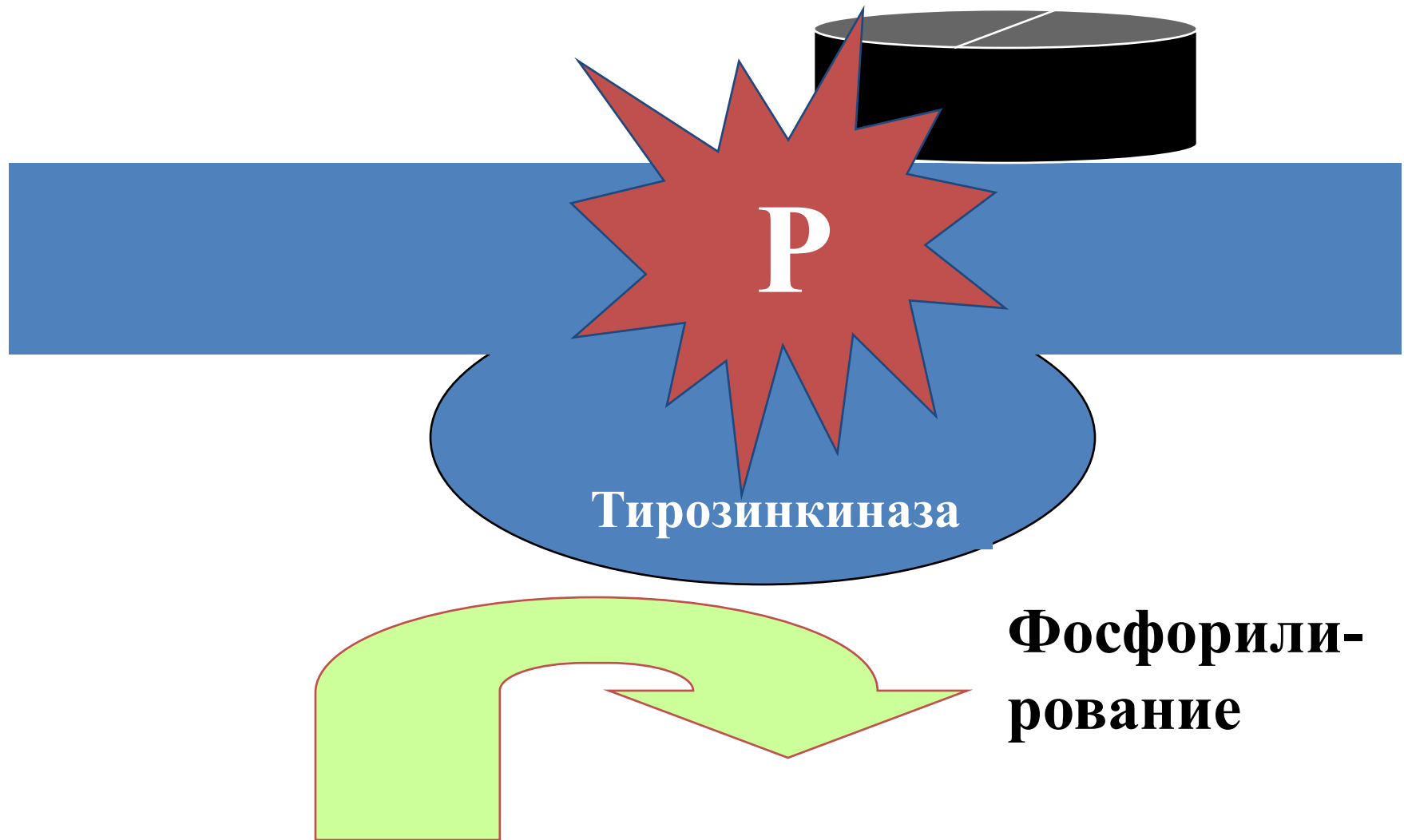
Действие на специфические рецепторы

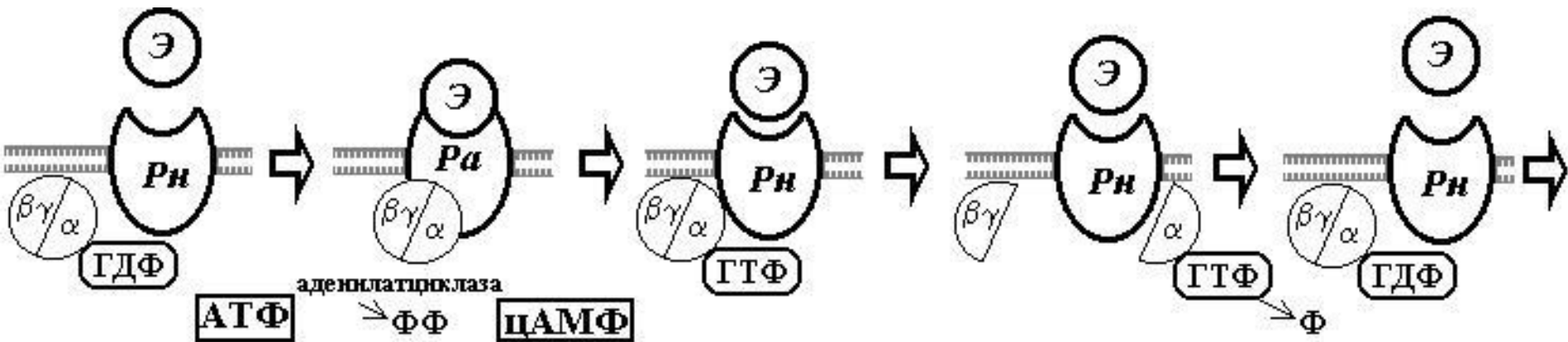
Рецепторы - макромолекулярные структуры, избирательно чувствительные к определенным химическим соединениям. Взаимодействие химических веществ с рецептором приводит к возникновению биохимических и физиологических изменений в организме, которые выражаются в том или ином клиническом эффекте.

А. Рецепторы, меняющие число и активность ионных каналов (Н-холино-рецепторы, ГАМК А- рецепторы, глутаматные рецепторы).



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-холинорецепторы,
альфа-1, 2, бета -1, 2 и 3 адренорецепторы)

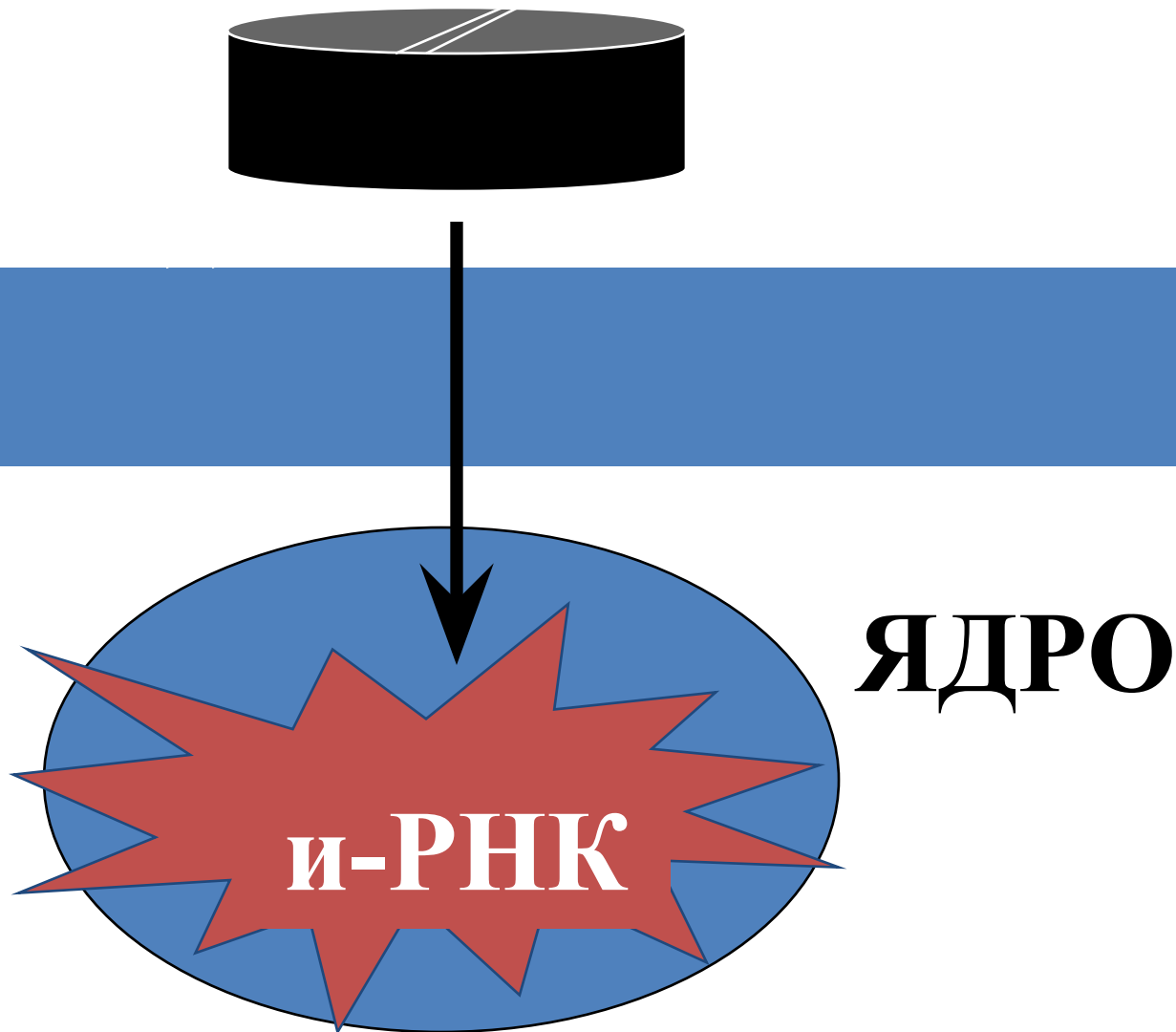
ИОНЫ



Вторичные мессенджеры:

**Кальций, ц-АМФ, ц-ГМФ,
И-3-Ф, ДАГ**

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



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 **ацетилхолинэстеразы**, разрушающей ацетилхолин, и дают эффекты, характерные для возбуждения парасимпатической нервной системы. Ингибиторы **моноаминоксидазы** (ипразид, ниаламид), препятствующие разрушению норадреналина, усиливают активность симпатической нервной системы. Фенобарбитал и зиксорин, повышая активность **глюкуронилтрансферазы** печени, снижают уровень билирубина в крови.

Аффинитет

От лат. ***affinis*** — родственный.

Способность вещества связываться с рецептором, в результате чего происходит образование комплекса «вещество-рецептор»

Используется для характеристики прочности связывания вещества с рецептором (т.е. продолжительности существования комплекса «вещество—рецептор»).

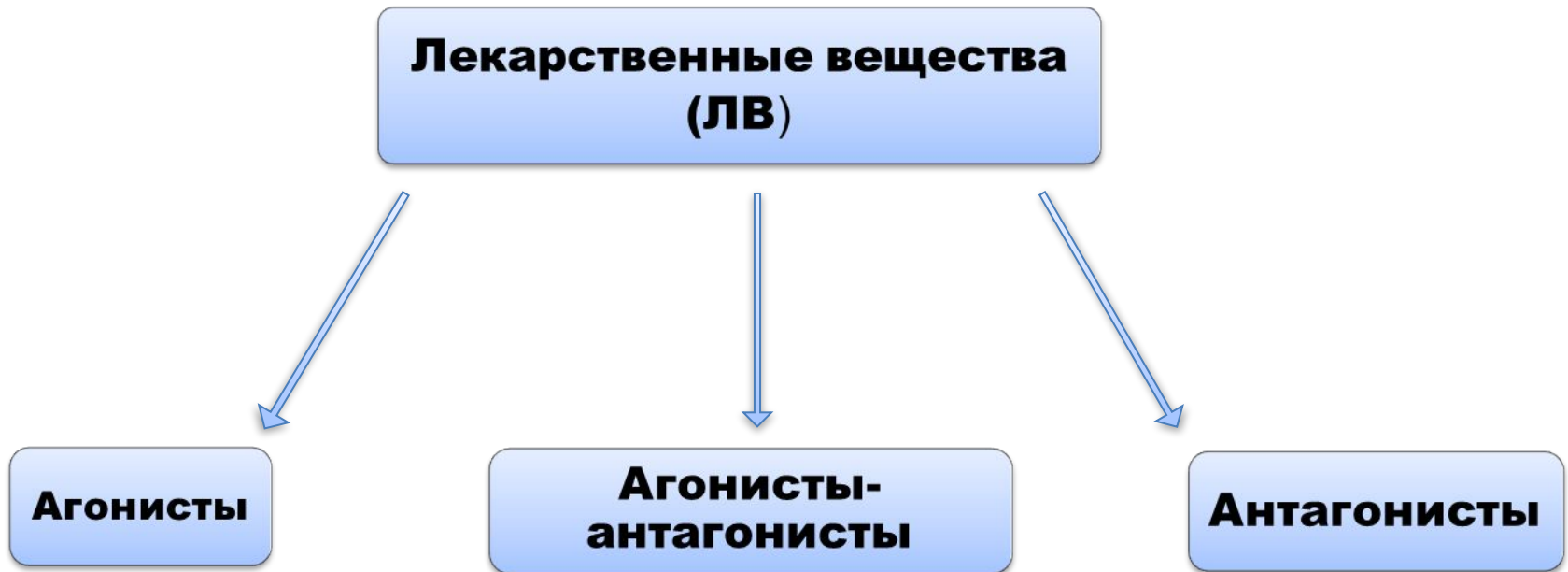
Количественная мера аффинитета - константа диссоциации (K_d).

Выражается в молях/л (M).

Вещества, которые обладают аффинитетом, могут обладать *внутренней активностью*.

Внутренняя активность - способность вещества при взаимодействии с рецептором стимулировать его и таким образом вызывать определенные эффекты.

В зависимости от наличия внутренней активности лекарственные вещества разделяют на **агонисты и антагонисты**.

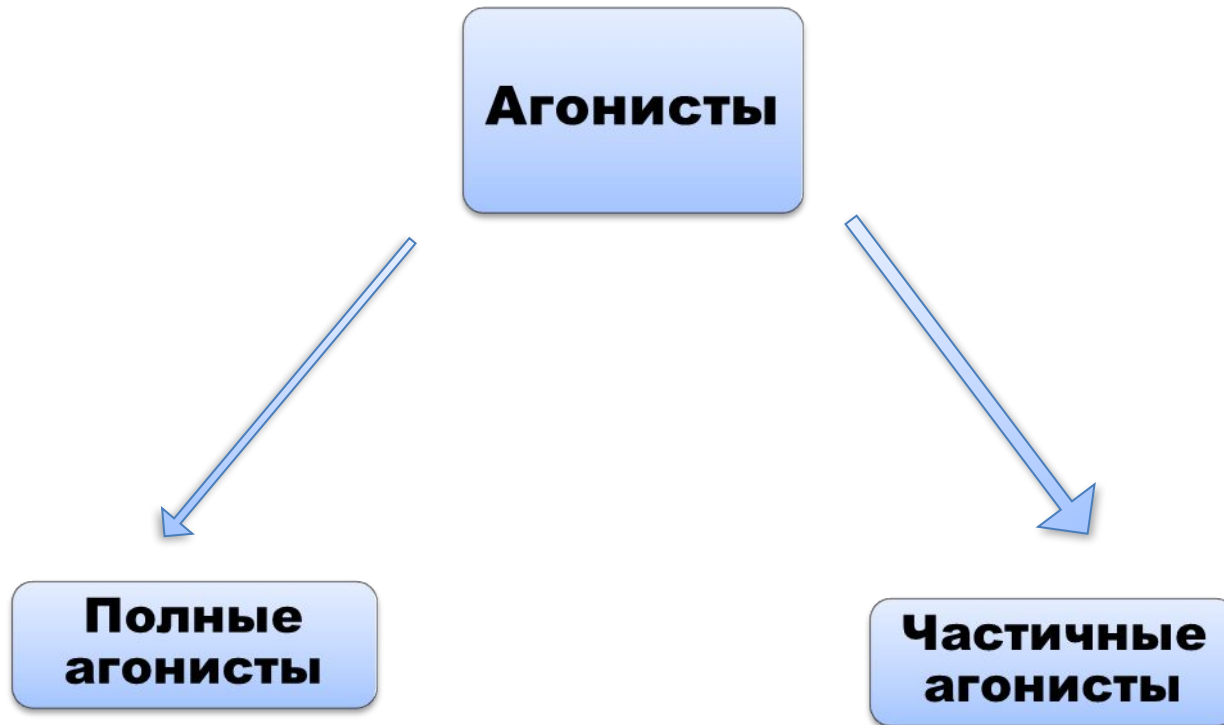


Препараты, прямо возбуждающие или повышающие функциональную активность рецепторов, называют **агонистами**, а вещества, препятствующие действию специфических агонистов - **антагонистами**.

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.

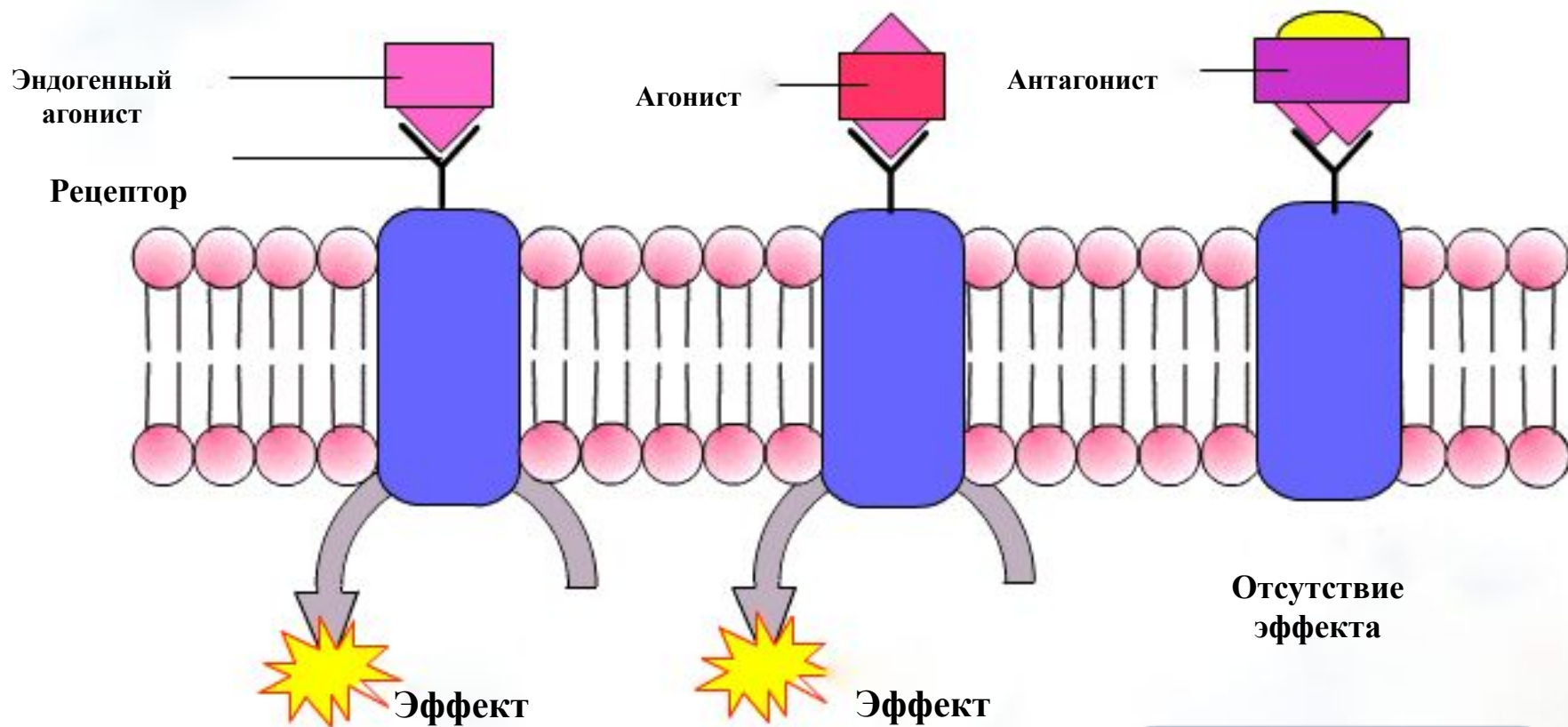
Агонисты (от греч. **agonistes** — соперник, **agon** — борьба) или *миметики* — вещества, обладающие аффинитетом и внутренней активностью. При взаимодействии со специфическими рецепторами они стимулируют их, т.е. вызывают изменения конформации рецепторов, в результате чего возникает цепь биохимических реакций и развиваются определенные фармакологические эффекты.



Антагонисты (от греч. **antagonisma** - соперничество, **anti-** против, **agon** -борьба) — вещества, обладающие аффинитетом, но лишенные внутренней активности. Они связываются с рецепторами и препятствуют действию на рецепторы эндогенных агонистов (нейромедиаторов, гормонов). Поэтому их также называют блокаторами рецепторов. Фармакологические эффекты антагонистов обусловлены устранением или уменьшением действия эндогенных агонистов данных рецепторов.



Сравнение агонистов и антагонистов

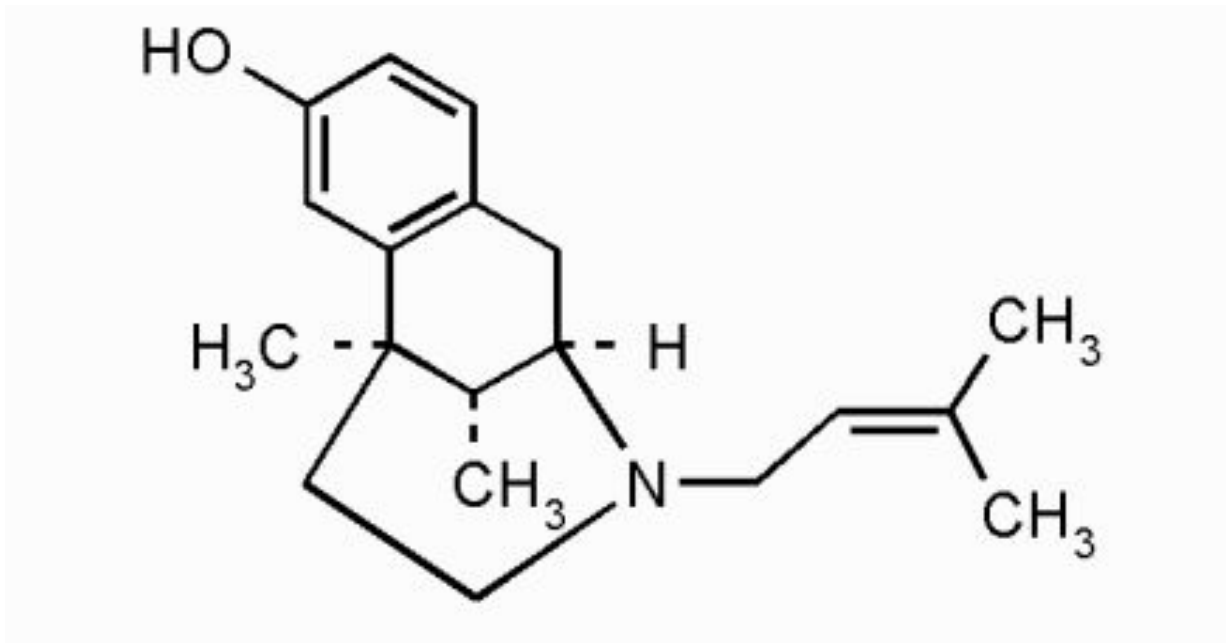


Эндогенный агонист связывается с рецептором и вызывает определённый эффект

Лекарство-агонист имеет идентичный участок связывания, что и эндогенный агонист → связывается с рецептором и вызывает определённый эффект

Лекарство-антагонист имеет схожую структуру для того чтобы связываться с рецептором, но недостаточно для того чтобы вызывать эффект → блокирует рецептор

Некоторые лекарственные вещества сочетают способность стимулировать один подтип рецепторов и блокировать другой. Такие вещества обозначают как агонисты-антагонисты. Так, наркотический анальгетик пентазоцин является антагонистом μ - и агонистом δ - и κ -опиоидных рецепторов.



Синергизм (от греч. *syn* — вместе, *erg* — работа) — однонаправленное действие двух или нескольких лекарственных веществ, при котором наблюдается более выраженный фармакологический эффект, чем у каждого вещества в отдельности.

Синергизм

Суммирование

Эффект от одновременного применения одинаково действующих лекарственных веществ равен сумме эффектов отдельных веществ, входящих в комбинацию

Потенцирование

Одно вещество значительно усиливает фармакологический эффект другого вещества

Антагонизм (от греч. **anti** — против, **agon** — борьба) — уменьшение или полное устранение фармакологического эффекта одного лекарственного вещества другим при их совместном применении.

Антагонизм

```
graph TD; A[Антагонизм] --> B[Прямой функциональный]; A --> C[Косвенный функциональный]; B --- D[ЛС оказывают противоположное (разнонаправленное) действие на одни и те же функциональные элементы (рецепторы, ферменты, транспортные системы)]; C --- E[Развивается в тех случаях, когда лекарственные вещества оказывают противоположное влияние на работу какого-либо органа и при этом их действие реализуется по разным механизмам];
```

Прямой функциональный

ЛС оказывают противоположное (разнонаправленное) действие на одни и те же функциональные элементы (рецепторы, ферменты, транспортные системы)

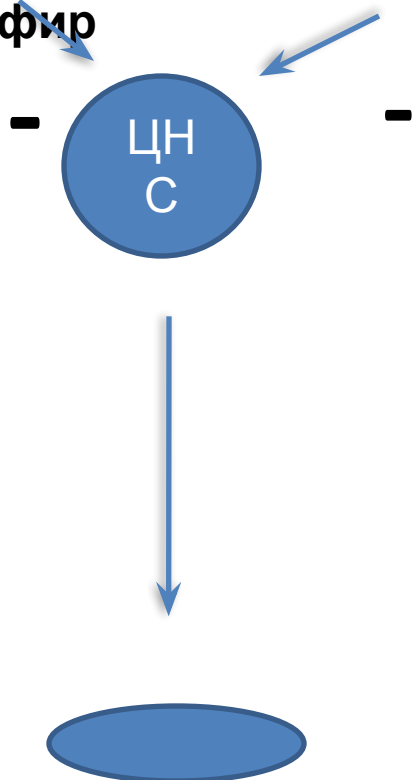
Косвенный функциональный

Развивается в тех случаях, когда лекарственные вещества оказывают противоположное влияние на работу какого-либо органа и при этом их действие реализуется по разным механизмам

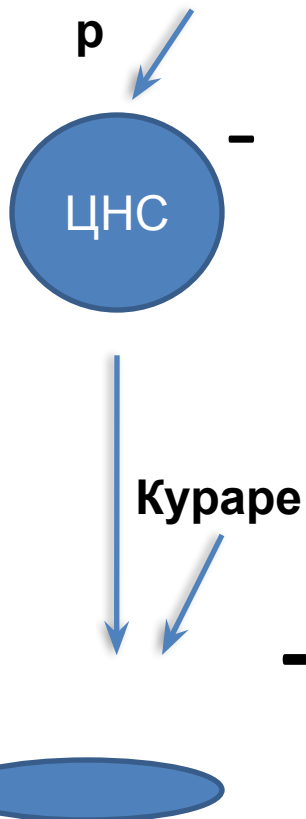
Синергизм

Прямой
непрямой

Хлороформ
Эфир



Эфир

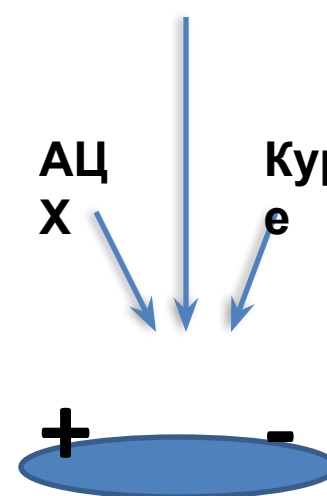


Антагонизм

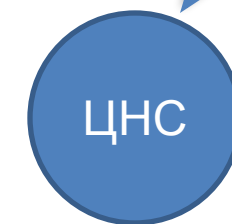
Прямой
непрямой



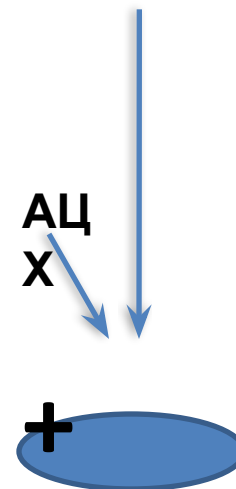
АЦХ



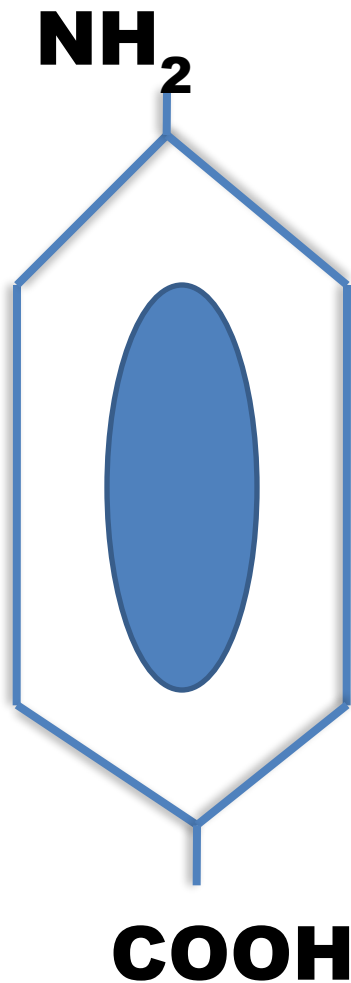
Эфир



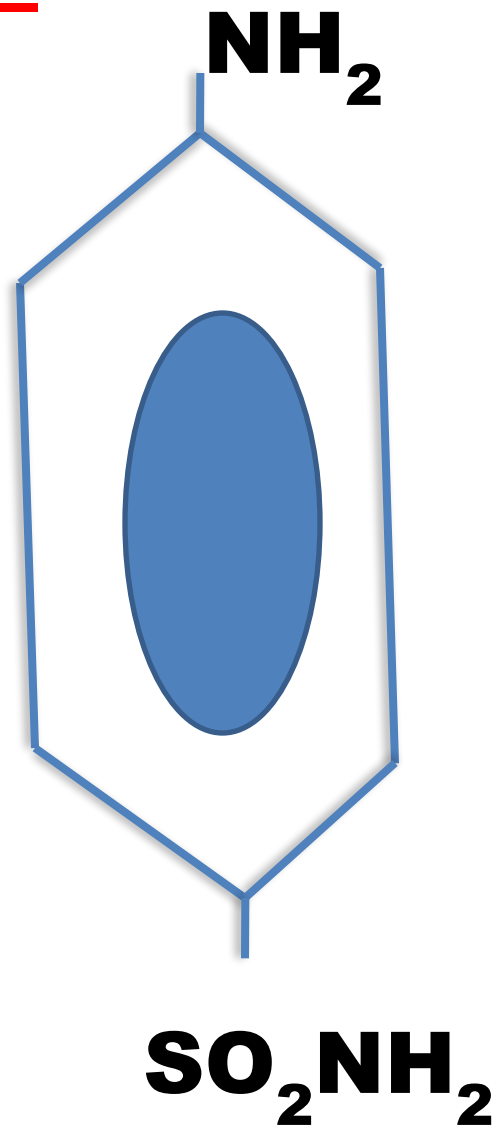
АЦХ



Антиметаболиты



ПАБК



сульфаниламид

Повторные введения одного и того же лекарственного вещества могут приводить к количественному (увеличение или уменьшение) и к качественному изменению фармакологического эффекта.

Среди явлений, наблюдаемых при повторных введениях лекарственных средств, различают кумуляцию, сенсбилизацию, привыкание (толерантность) и лекарственную зависимость.



Действие лекарств при повторных введениях

Привыкание - снижение специфического эффекта.

Синонимы: резистентность, толерантность, адаптация

Тахифилаксия - острая форма привыкания

Кумуляция - накопление ЛВ или его эффекта

Сенсибилизация - повышенная чувствительность генетического типа

Лекарственная зависимость, пристрастие и абстиненция - компоненты наркомании

Привыкание (толерантность, от лат. ***tolerantia*** — терпение) — уменьшение фармакологического эффекта при повторных введениях лекарственного вещества в одной и той же дозе.

Привыкание может быть обусловлено изменением фармакокинетики лекарственного вещества (уменьшением всасывания, увеличением скорости метаболизма и выведения), а также снижением чувствительности рецепторов и/или уменьшением их плотности на постсинаптической мембране.

В случае развития привыкания для получения того же фармакологического эффекта необходимо увеличение дозы препарата, что может привести к усилению его побочных эффектов. Поэтому часто делают перерыв в применении данного вещества, а при необходимости продолжения лечения назначают препараты аналогичного действия, но из другой химической группы.

Тахифилаксия - острая форма привыкания

Кумуляция (от лат. *cumulatio* — увеличение, скопление) - накопление в организме фармакологически активного вещества (материальная кумуляция) или вызываемых им эффектов (функциональная кумуляция).

Кумуляция

Материальная кумуляция

Функциональная кумуляция



Если при каждом новом введении лекарственного вещества его концентрация в крови и/или тканях увеличивается по сравнению с предыдущим введением, такое явление называется материальной кумуляцией.



Если при повторных введениях лекарственного вещества наблюдается увеличение эффекта без повышения концентрации вещества в крови и/или тканях, такое явление называется функциональной кумуляцией.

$$K_k = \frac{DL_{50;n}}{DL_{50;1}}$$

K_k — коэффициент кумуляции;

$DL_{50;n}$ — средняя смертельная доза накопленная при n-кратном введении;

$DL_{50;1}$ — средняя смертельная доза при однократном введении.

При $K_k < 1$ — говорят о кумуляции (в смысле усиления действия яда),
если $K_k > 1$ — о толерантности.

Сенсибилизация

Многие лекарственные вещества образуют комплексы с белками плазмы крови, которые при определенных условиях приобретают антигенные свойства. Это сопровождается образованием антител и сенсибилизацией. Повторное введение тех же лекарственных веществ в сенсибилизированный организм проявляется аллергическими реакциями. Часто такие реакции возникают при повторных введениях пенициллинов, прокаина, водорастворимых витаминов, сульфаниламидов и др.

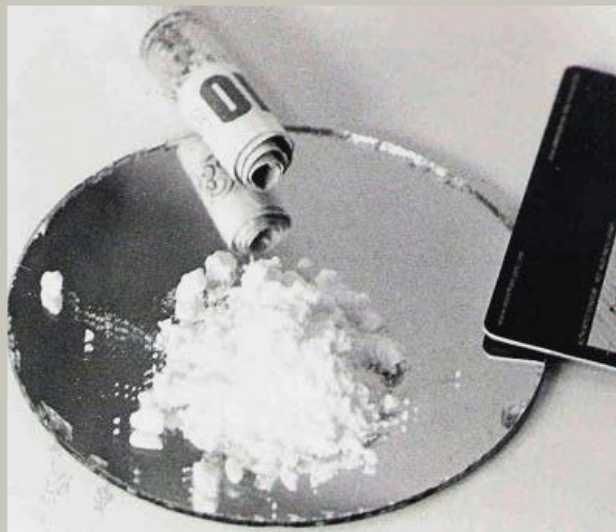


Лекарственная зависимость — настоящая потребность (непреодолимое стремление) в постоянном или периодически возобновляемом приеме определенного лекарственного вещества или группы веществ.

Лекарственная зависимость

Психическая

Физическая



ПРИМЕРЫ ВЕЩЕСТВ, ВЫЗЫВАЮЩИХ ЛЕКАРСТВЕННУЮ ЗАВИСИМОСТЬ

Вещества	Лекарственная зависимость		Привыкание
	Психическая	Физическая	
Морфин, героин, кодеин, и др. опиоидные препараты	+	+	+
Барбитураты	+	+	+
Бензодиазепины	+	+	+
Спирт этиловый	+	+	+
Кокаин	+	-	-
Индийская конопля (марихуана, гашиш)	+	-	+/-
ЛСД-25 (диэтиламид лизергиновой кислоты)	+	-	+

Типы аллергических реакций

I тип реакций

Первый тип аллергических реакций, как правило, развивается в первые несколько минут (или часов) после контакта с аллергеном. Это аллергическая реакция анафилактического типа, обусловленная взаимодействием антигена с реагином или специфическими антителами на поверхности тучной клетки (иммунные клетки соединительной ткани). Такие взаимодействия приводят к высвобождению большого количества гистамина и ряда других вазоактивных веществ, которые расширяют сосуды, увеличивают проницаемость стенки сосудов и усиливают сократительную активность гладкой мускулатуры (что может стать причиной спазмов гладких мышц).

В подавляющем большинстве случаев аллергические реакции первого типа протекают при участии иммуноглобулинов **E**, в редких случаях – иммуноглобулинов **G**.

Типичными примерами аллергической реакции первого типа являются анафилактический шок, крапивница, атопическая бронхиальная астма, вазомоторный ринит, ложный круп. При аллергической бронхиальной астме, в результате взаимодействия антиген-антитело, возникают спазмы гладкой мускулатуры бронхов, что сопровождается отеком слизистой оболочки и секрецией большого количества слизи.

II тип реакций

Второй тип аллергических реакций, также называемом цитотоксическим или цитолитическим, протекает при участии иммуноглобулинов **G** и **M**. Реакция второго типа, как правило, протекает медленнее, чем первого, и, обычно, начинается спустя более **6** часов после контакта с аллергеном. Реакция второго типа характеризуется взаимодействием циркулирующих антител с антигенами собственных клеток человека. При этом происходит гибель клетки или существенное снижение ее основных функций.

Такой тип аллергических реакций характерен для лекарственной аллергии, гемолитической анемии, тромбоцитопении и гемолитической болезни новорожденных при резус-конфликте.

Типы аллергических реакций

III тип реакций

- Данный тип аллергических реакций известен, как феномен Артюса или реакция иммунных комплексов. Развивается такой тип реакций, как правило, спустя **6-12 часов** (или несколько суток) после контакта больного с аллергеном. При этом образуются преципитирующие иммунные комплексы с избытком антигенов, которые в дальнейшем откладываются на стенках сосудов, и тем самым провоцируют развитие воспалительных процессов.
- Третий тип аллергических реакций развивается при аллергических конъюнктивитах, системной красной волчанке, иммунокомплексном гломерулонефрите, сывороточной болезни, ревматоидном артрите и аллергических дерматитах.
- Как при втором типе реакций, в данном случае процесс также протекает с участием иммуноглобулинов **G** и **M**.

IV тип реакций

- Четвертый тип аллергических реакций – это вариант поздней гиперсенсibilизации, который развивается через **24-72 часа** после контакта больного с аллергеном. Реакция данного типа обусловлена взаимодействием антигена и чувствительного к нему Т-лимфоцита. В случае повторного такого контакта развиваются специфические воспалительные реакции замедленного типа. Например, это может быть аллергический дерматит, или же такая реакция может наблюдаться при отторжении трансплантата.
- Чаще всего при четвертом типе аллергических реакций повреждаются кожные покровы, органы дыхания и желудочно-кишечный тракт, хотя в процесс могут вовлекаться абсолютно все органы и ткани.

Дозирование лекарственных средств

1. Терапевтические дозы

1.1. Разовые

-минимальная

-средняя

-высшая

-ударная

1.2. Суточные

1.3. Курсовые

2. Токсические (без летальных исходов)

-минимальная - в **10%** отравление

-средняя - в **50%** отравление

-Максимальная - в **100%** отравления

3. Летальные дозы (вызывающие гибель)

-минимальная (**DL10**)

-средняя (**DL50**)

-максимальная (**DL100**)

Действие лекарственных веществ (скорость развития фармакологического эффекта, его выраженность, продолжительность и даже характер) зависит от дозы.

Доза (от греч. **dosis** — порция) — количество лекарственного вещества на один прием.

Зависимость от дозы

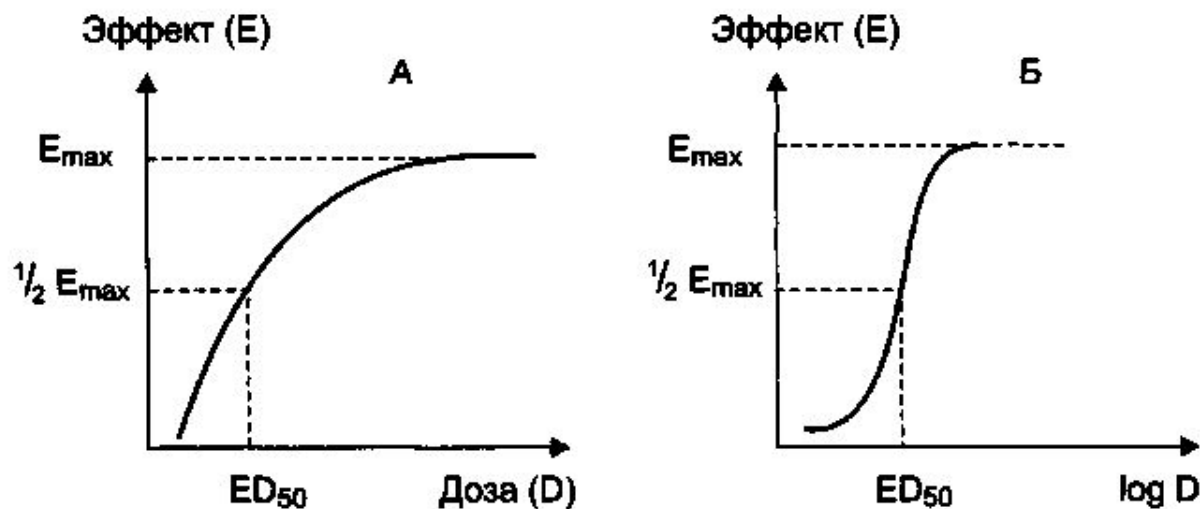
Дозы приводят в весовых или объемных единицах. Дозы можно выражать в виде количества вещества на **1** кг массы тела или на **1 м²** поверхности тела (например, **1 мг/кг**, **1 мг/м²**). Это позволяет более точно дозировать препарат. Жидкие лекарственные препараты дозируют столовыми, десертными или чайными ложками, а также каплями. Дозы некоторых антибиотиков и гормонов выражают в е,



Зависимость доза – эффект

При увеличении дозы лекарственного вещества его действие повышается и через определенное время достигает максимальной (постоянной) величины (E_{\max}). Поэтому при арифметической шкале доз зависимость доза-эффект имеет **гиперболический характер (градуальная зависимость)**. При логарифмической шкале доз эта зависимость выражается S-образной кривой. По величине дозы, вызывающей эффект определенной величины, судят об активности вещества.

Дозу препарата (или его устойчивую концентрацию в плазме) откладывают по оси абсцисс (т. е. по оси x). Величину фармакологического эффекта откладывают по оси ординат (т. е. по оси y) в виде абсолютных единиц или доли максимального эффекта. Крутизна наклона кривой свидетельствует о **мощности** препарата.



Широта терапевтического действия

-Это диапазон доз от минимальной терапевтической до минимально токсической

Терапевтический индекс

-это соотношение доз, определяемое формулой
LD50:ED50

Детские дозы.

Формула Юнга: $d=(n \times D): (n+12)$

Формула 2 МОЛГМИ:

А) $d=(n \times 4+20) :100 \times D$

**Б) $d=$ Поверхность тела ребенка: поверхность тела
взрослого $\times D$**

Ю.Ф.Исаков:

1мес.-1/10 взрослой

6мес.-1/5

1год-1/4

3года-1/3

7лет-1/2

12лет-2/3

Значение пола

Вещества	Доза (г/кг)	Длительность действия на крысах (час)	
		Самцы	Самки
Этаминал натрий	0.25	1.8	4.6
Гексенал	0.36	2.3	8.9

Хронофармакология - раздел фармакологии, изучающий изменчивость фармакодинамических и фармакокинетических показателей в зависимости от времени введения лекарственного препарата (период суток, месяц, сезон года и т.д.).

Цель хронофармакологии - оптимизация фармакотерапии путем снижения разовых, суточных, курсовых доз ЛВ, уменьшение выраженности побочных эффектов (при учете времени применения лекарства).

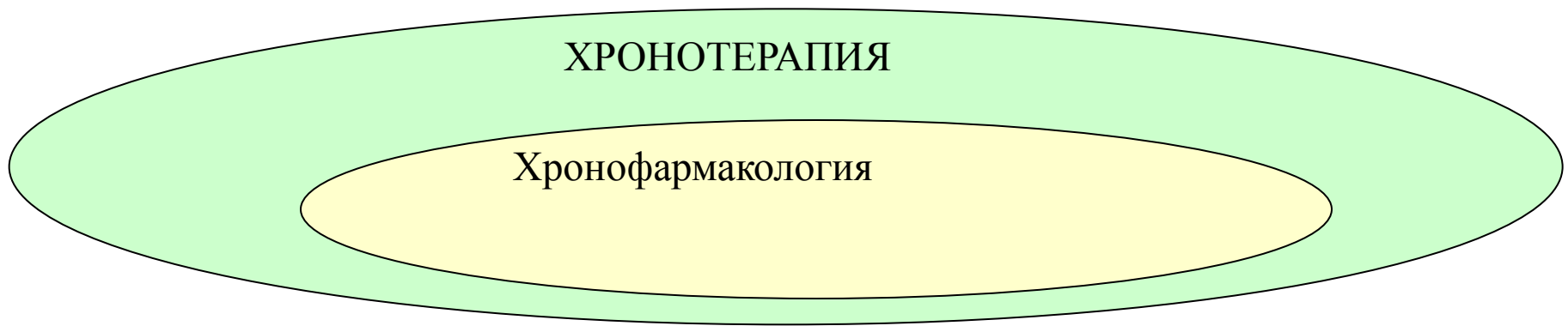
ТЕРМИНОЛОГИЯ

Хронотерапия - терапия, основанная на понимании биоритмов организма

Хронофармакотерапия - изучение влияния лекарственных веществ на биоритмы организма и их эффективность в зависимости от времени введения.

3 метода хронофармакологии - имитационный, профилактический, навязывания правильного ритма.

Хронофармакология – основа хронотерапии



1. Имитационный метод - позволяет имитировать нормальные обменные процессы в организме, которые болезнь либо сломала вовсе, либо сделала недостаточно активными.

Метод основывается на установленных закономерностях изменений концентрации определенных веществ в крови и тканях в соответствии с характерным для здорового индивидуума биоритмом.

Этот метод успешно используется при терапии различными гормональными препаратами.

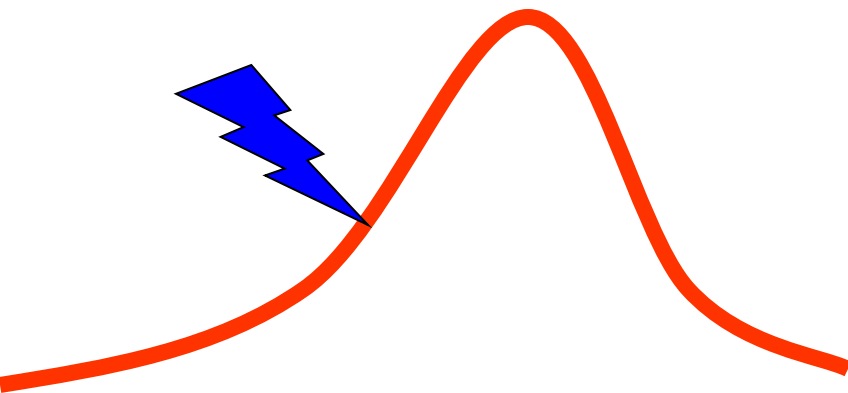
ПРИМЕР: проходимость бронхов днем более высокая, чем ночью. Она находится в прямой зависимости от активности коры надпочечников. При бронхиальной астме сопротивление бронхов минимальное в **12** часов дня, максимальное - в полночь. Поэтому для профилактики приступов удушья врачи нередко рекомендуют принимать бронхорасширяющие лекарства на ночь: в **20-22** часа.

2. Профилактический (превентивный) метод - в основе метода лежит представление о том, что максимальная эффективность лекарственных препаратов совпадает с акрофазой (временем максимального значения) показателей.

Это представление основано на законе **J. Wilder (1962)**, согласно которому функция тем слабее стимулируется и легче угнетается, чем исходно она сильнее активирована. Оптимизация сроков введения лекарств основывается на расчете времени, необходимом для создания максимальной концентрации препарата в крови ко времени развития определенного события.

Как это осуществляется ?

Сначала определяют **акрофазу** патологических процессов в организме, а затем именно на это время или за несколько часов до акрофазы назначаются необходимые лекарства



ПРИМЕР: НПВС более эффективны во второй половине дня и вечером.

Скажем, у больных ревматоидным артритом НПВС быстрее снимают боль и нормализуют температуру тела, если их принимать после обеда.

Но если акрофаза температуры тела отмечается после полудня и до шести часов вечера, а боль сильнее вечером, то лекарство рекомендуют принимать в полдень.

А тем, у кого боль возникает ночью, прием лекарств назначают на **19** часов.

3. Метод навязывания ритмов - одновременно блокирует патологические, "неправильные" ритмы (**десинхронозы**), сформированные болезнью, и при помощи лекарств формирует ритмы, близкие к нормальным.

На этом подходе основана так называемая пульс-терапия многих хронических заболеваний.

Это применение лекарств в точно рассчитанных дозах в не менее точно рассчитанном ритме, который имитирует правильные обменные процессы, повышая качество жизни больного.

При данном способе учитываются те периоды суточного профиля АД, когда величины АД являются «нормальными», например, в период сна у части **«dipper»**-пациентов и у **«over-dippers»**.

Для большинства здоровых людей характерно ночное снижение АД на **10-22%**.

Пациентов с суточным индексом (СИ) **10-22%** называют **дипперами (dippers)**, у них регистрируется профиль артериального давления с углублением в ночные часы, имеющий вид ковша (в английской транскрипции **dipp**).

Реже встречаются больные, у которых АД снижается ночью меньше или не снижается совсем (СИ **0-9%**) - категория **нон-дипперы (non-dippers)**.

Выделяют также пациентов с чрезмерным падением АД в ночное время - **овер-дипперы (over-dippers)**, с суточным индексом выше **22%**.

Пациенты с подъемом АД ночью выше дневного уровня - категория **найт-пиккеры (night peaker)**, суточный индекс имеет отрицательное значение.

Определение хроночувствительности

Пример - определение хроночувствительности к антигипертензивному препарату:

Его назначают в разные часы суток и проводят клинико-фармакологические исследования в течение нескольких дней для выяснения оптимального времени приема препарата.

У больных с повышением АД не только днем, но и ночью, имеют явное преимущество препараты и формы, обладающие пролонгированным действием.

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

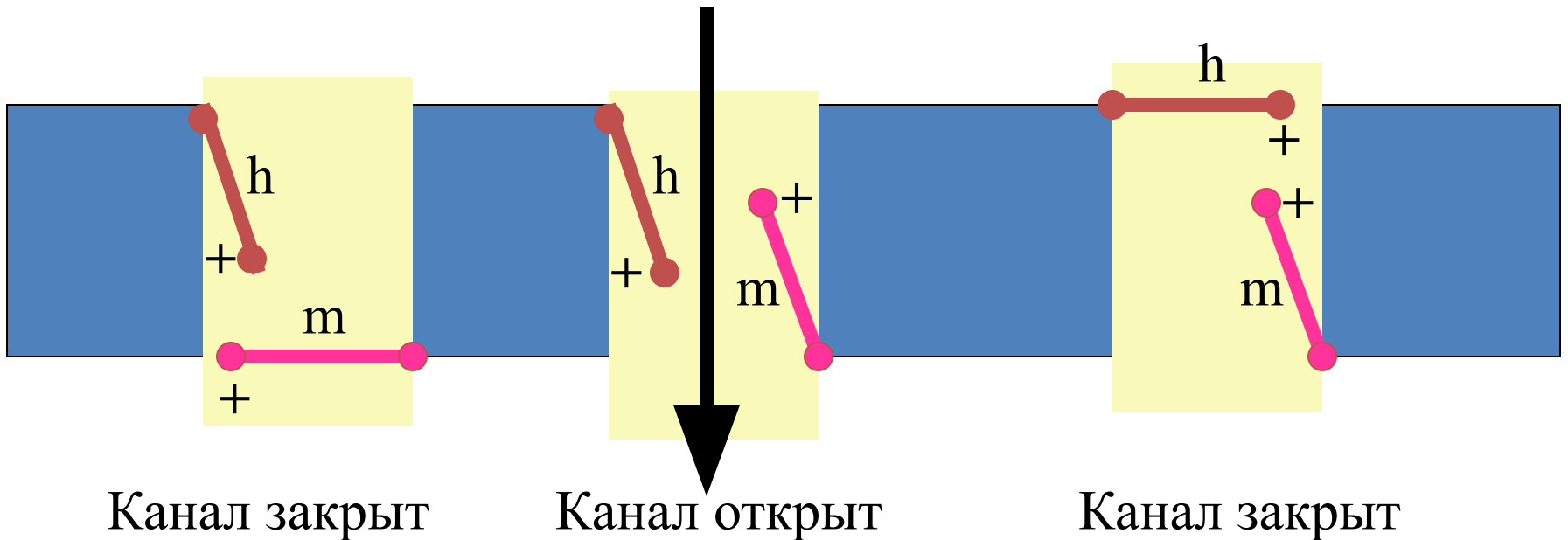
Натриевый канал

Состояния

ПОКОЯ

АКТИВАЦИИ

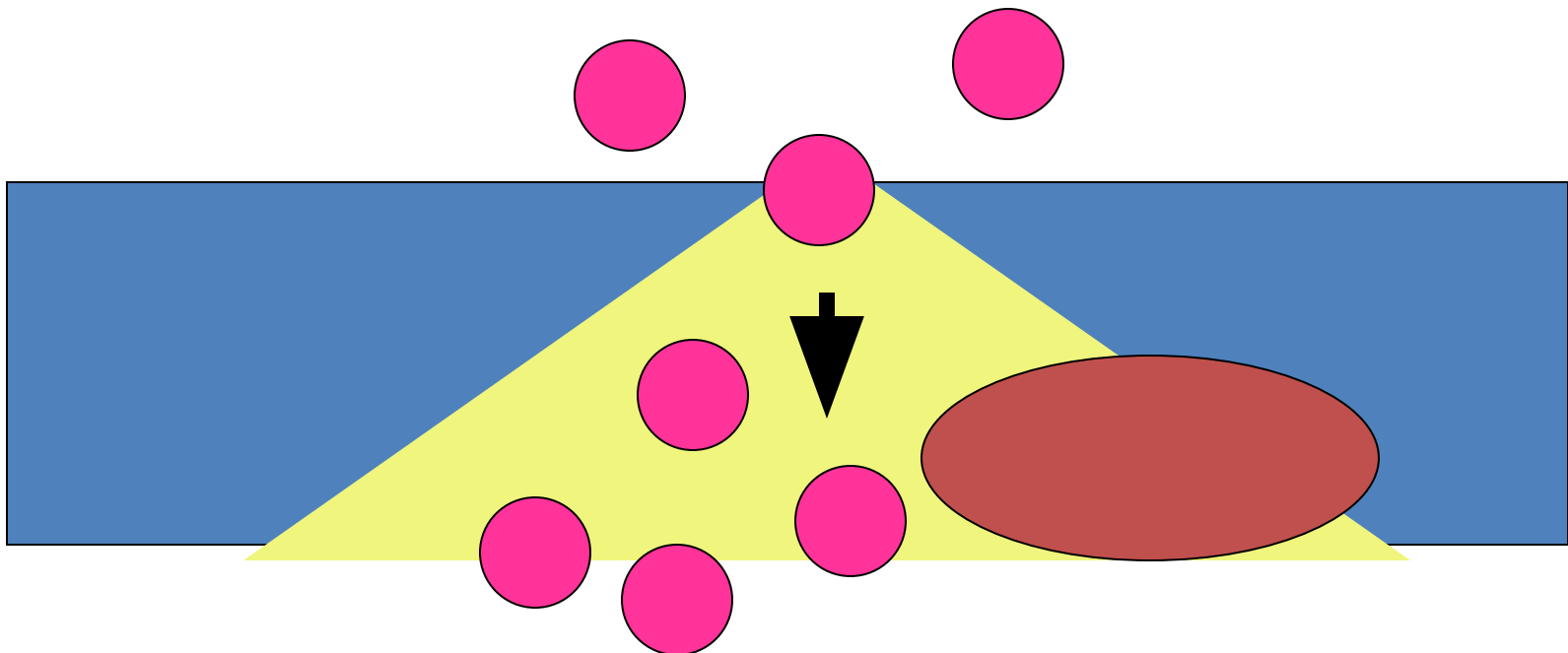
ИНАКТИВАЦИИ



h , m - независимые подвижные диполи (ворота)

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

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)

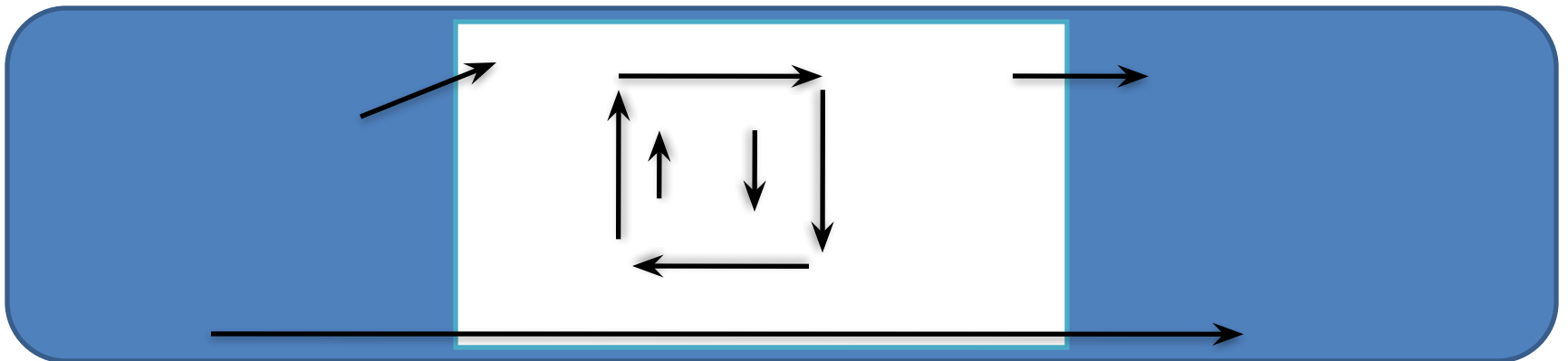
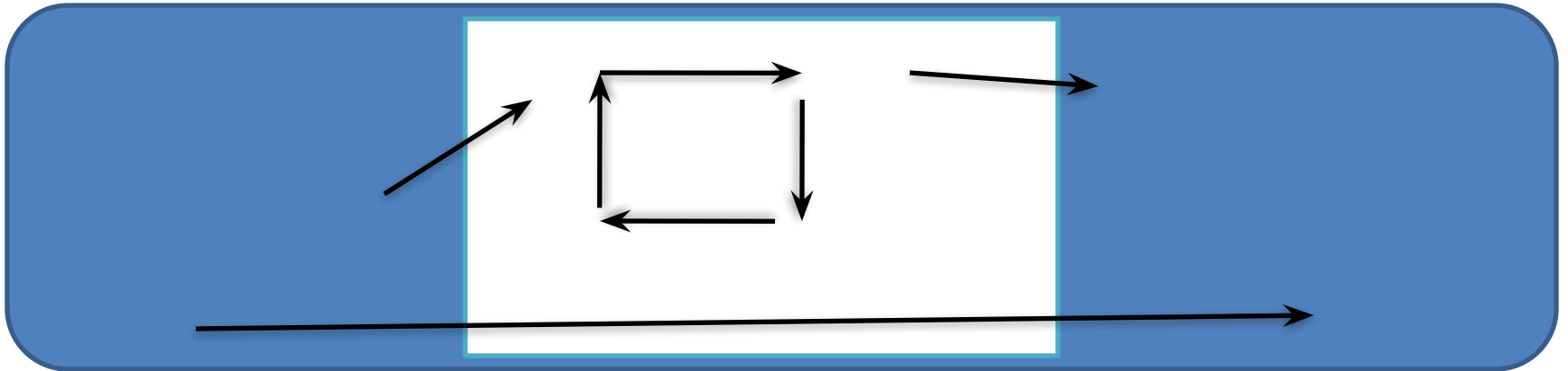
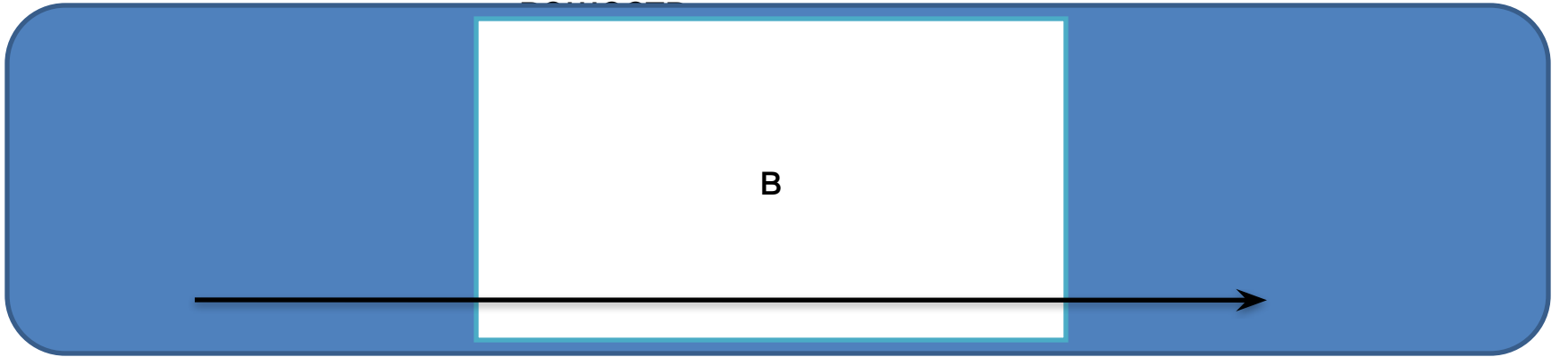
Присутствует в митохондриях клеток, в отличие от любых других насосов - синтезирует АТФ.

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

В



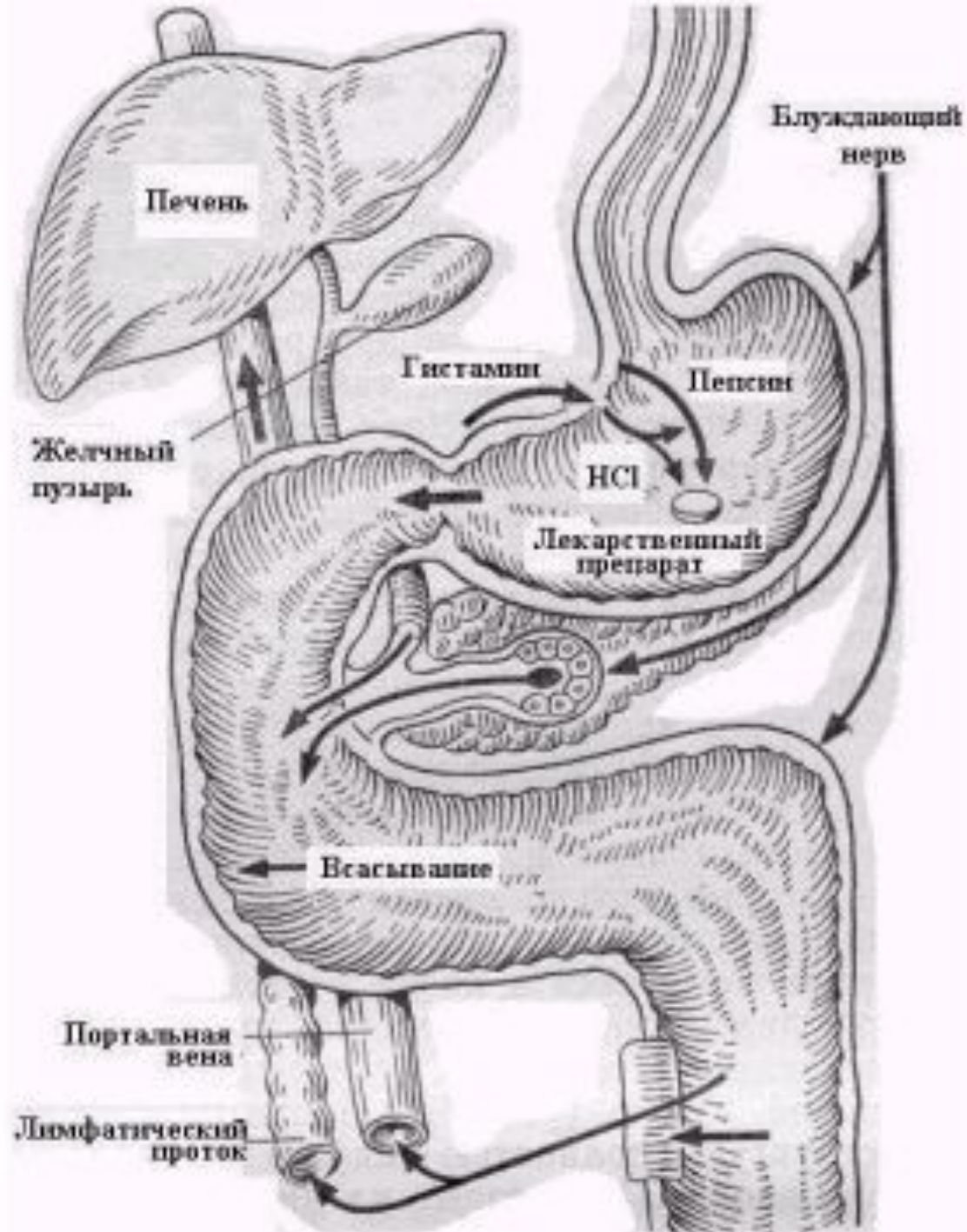
I. Энтеральные пу

К энтеральным (от кишечника) путям введе

1. Через рот (внутр

2. На слизистую по
- лингвально, субл
дентально

3. Через прямую к
rectum).



Толерантность

Толерантность - это устойчивость (терпимость, переносимость) организма к воздействиям (часто повторным) химических веществ. Развитие процесса толерантности наблюдается при воздействии многих ксенобиотиков.

Механизмы толерантности могут быть общими и частными. Общие механизмы толерантности проявляются при воздействии любыми ядами. Частные механизмы толерантности характерны для определенных типов химических веществ.

Принято выделять 5 уровней толерантности:

- 1) организменный - толерантность организма за счет участия всех механизмов на всех уровнях при регулирующем влиянии ЦНС и гормонов;**
- 2) органный (системный) - ускорение метаболизма ядов в крови за счет связывания белками, за счет увеличения скорости инактивации ксенобиотиков в печени за счет ускорения выведения почками;**
- 3) клеточный - физико-химическое связывание ксенобиотика в клетках, повышение устойчивости белков цитоплазмы и увеличение синтеза белков;**
- 4) рецепторный - уменьшение или увеличение популяции рецепторов, изменение чувствительности рецепторов;**
- 5) молекулярный - индукция ферментов, ответственных за обезвреживание ксенобиотиков, или ингибирование ферментов, обуславливающих их активацию.**