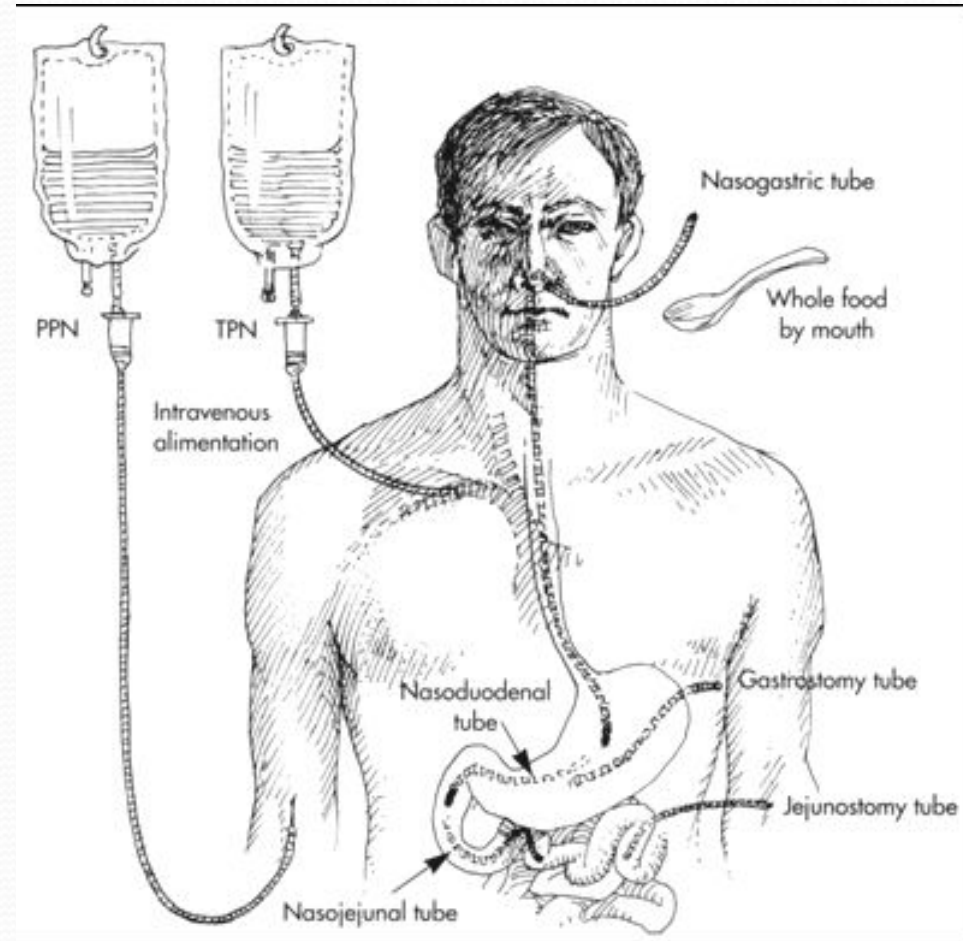




Биотрансформация лекарств

Пути введения лекарств

- Энтеральный
 - оральный
 - в кишечник помощью зондов или фистул
 - сублингвальный
 - ректальный
- Парентеральный
 - внутрисосудистый
 - подкожный
 - внутримышечный
 - аппликационный
 - ингаляционный

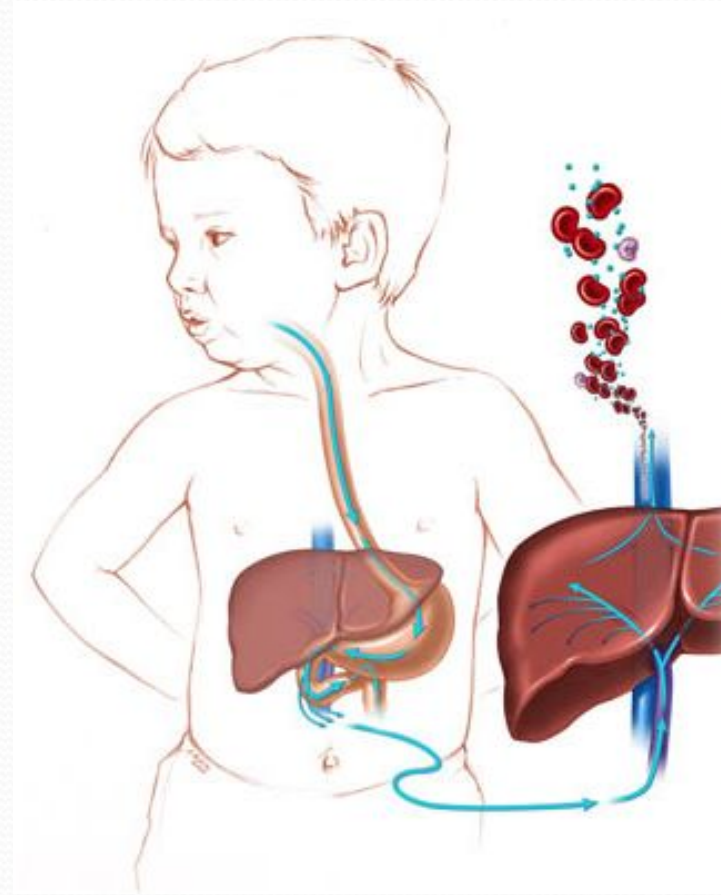


Механизмы действия лекарственных препаратов

- Влияние на рецепторы
- Влияние на активность ферментов
- Влияние на различные компоненты клеточных мембран
- Прямое взаимодействие с химическими соединениями и включение в крупные молекулы
- Нарушение метаболизма в клетках

Фармакокинетика

- Абсорбция
- Дистрибуция
- Метаболизм
- Элиминация



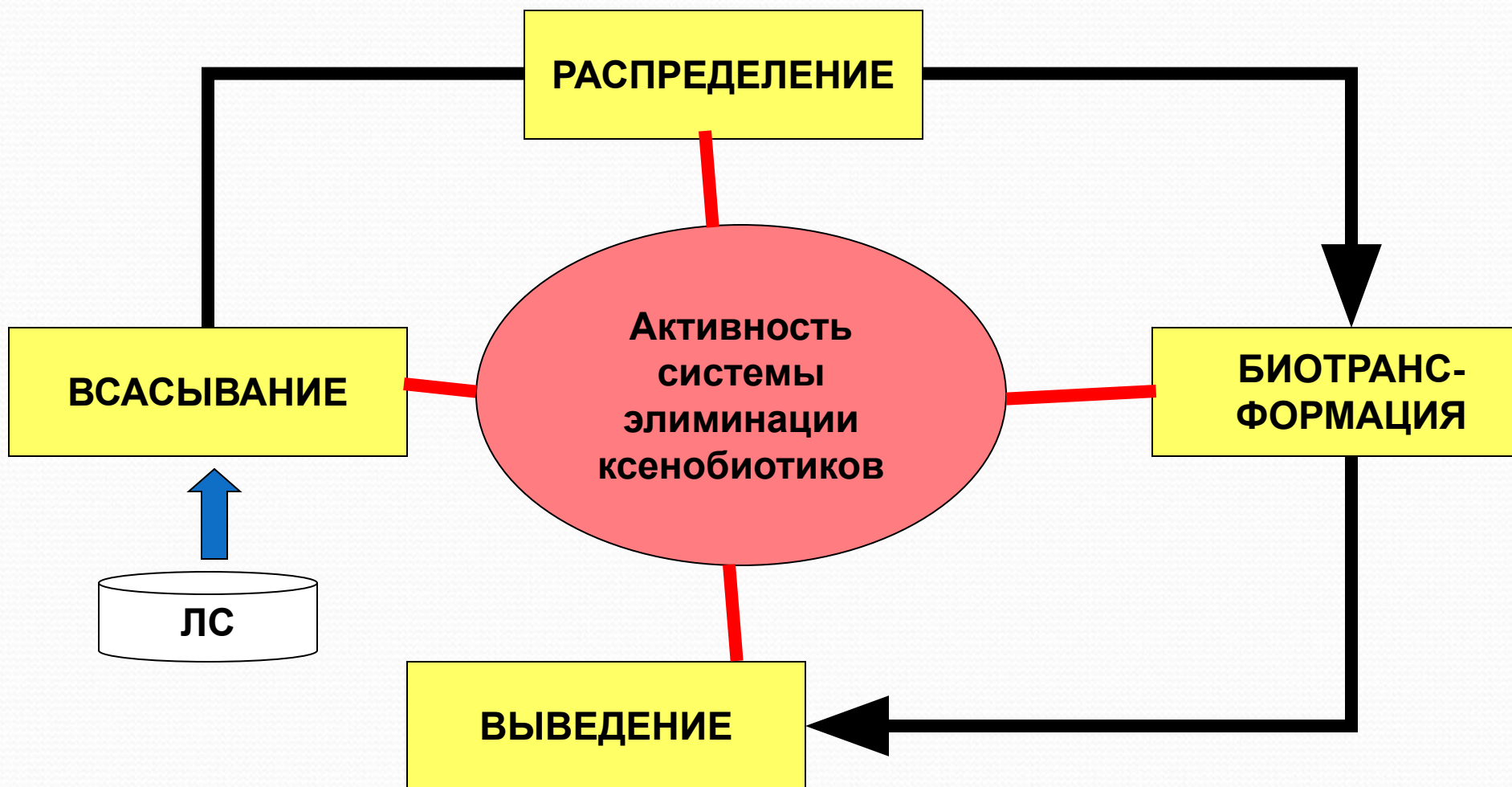
Метаболизм лекарств

- **I фаза**- представляет собой реакции, в процессе которых, ксенобиотики переходят в более гидрофильные соединения, за счет присоединения или освобождения активных функциональных групп (например, $-OH$, $-NH_2$, $-SH$), осуществляемые, главным образом, изоферментами цитохрома P-450;
- **II фаза**- представляет собой синтетические реакции-соединение (конъюгацию) ксенобиотиков и/или их метаболитов с эндогенными веществами, в результате образуются гидрофильные конъюгаты;

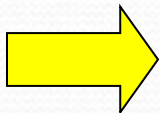
Элиминация лекарств

Активная секреция ксенобиотиков и/или их метаболитов в мочу или в желчь, осуществляемая Р-гликопротеином, транспортерами органических анионов и катионов.

Активность системы элиминации ксенобиотиков определяет концентрацию ЛС в плазме крови, в области мишеней и, в итоге, фармакологический ответ



Генетические
особенности
пациента



-
-
-
-
-
-
-
-
-
-

50%

Пол

Возраст

Тяжесть течения
основного
заболевания

Сопутствующие
заболевания,
особенно печени и
почек

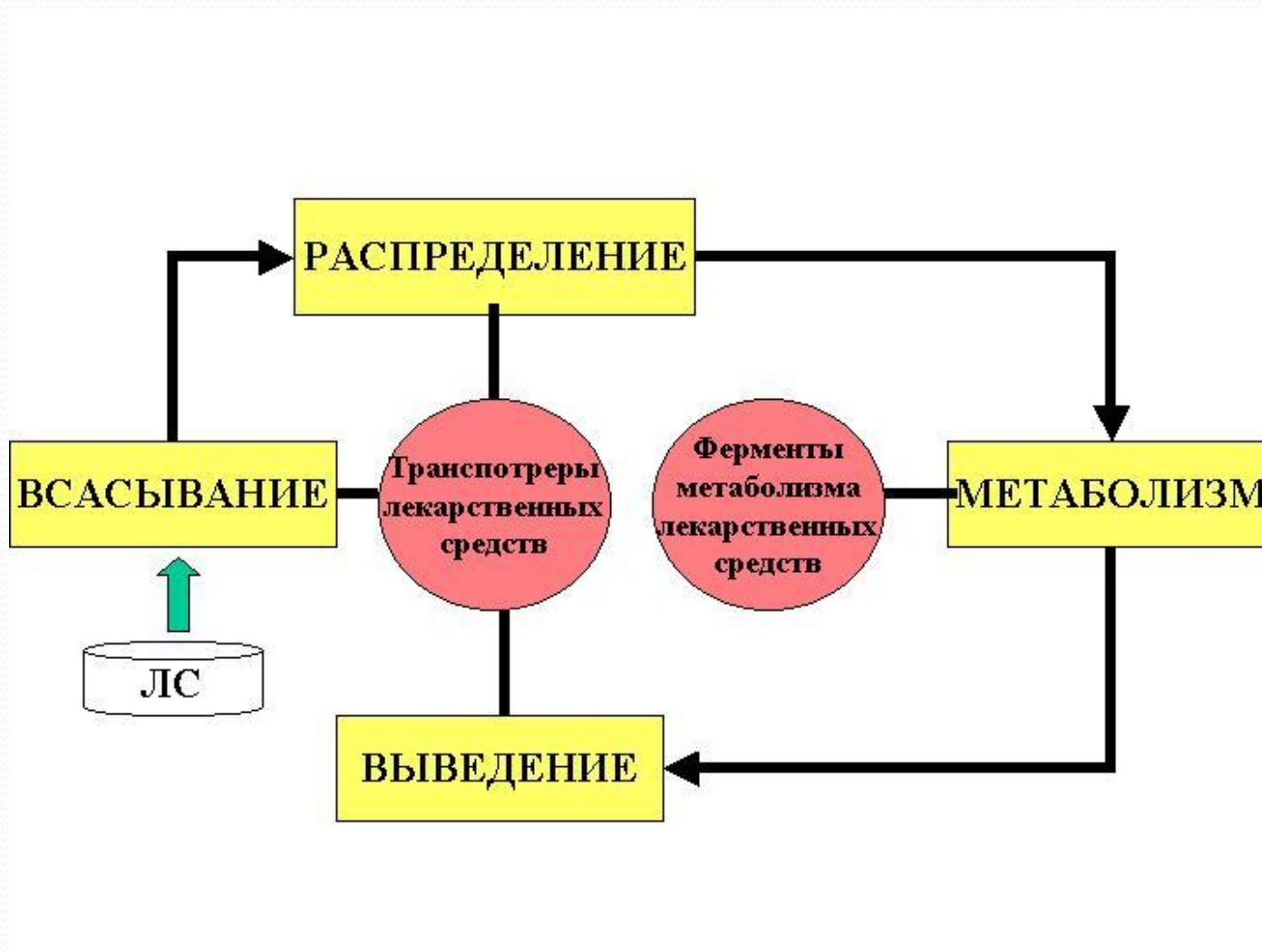
Совместно
применяемые ЛС и
БАД

Особенности питания

Вредные привычки:
курение, алкоголь,
наркотики

50%

«Участники» системы элиминации ксенобиотиков



Виды взаимодействия ЛС

ФАРМАЦЕВТИЧЕСКОЕ

- Физико-химические реакции

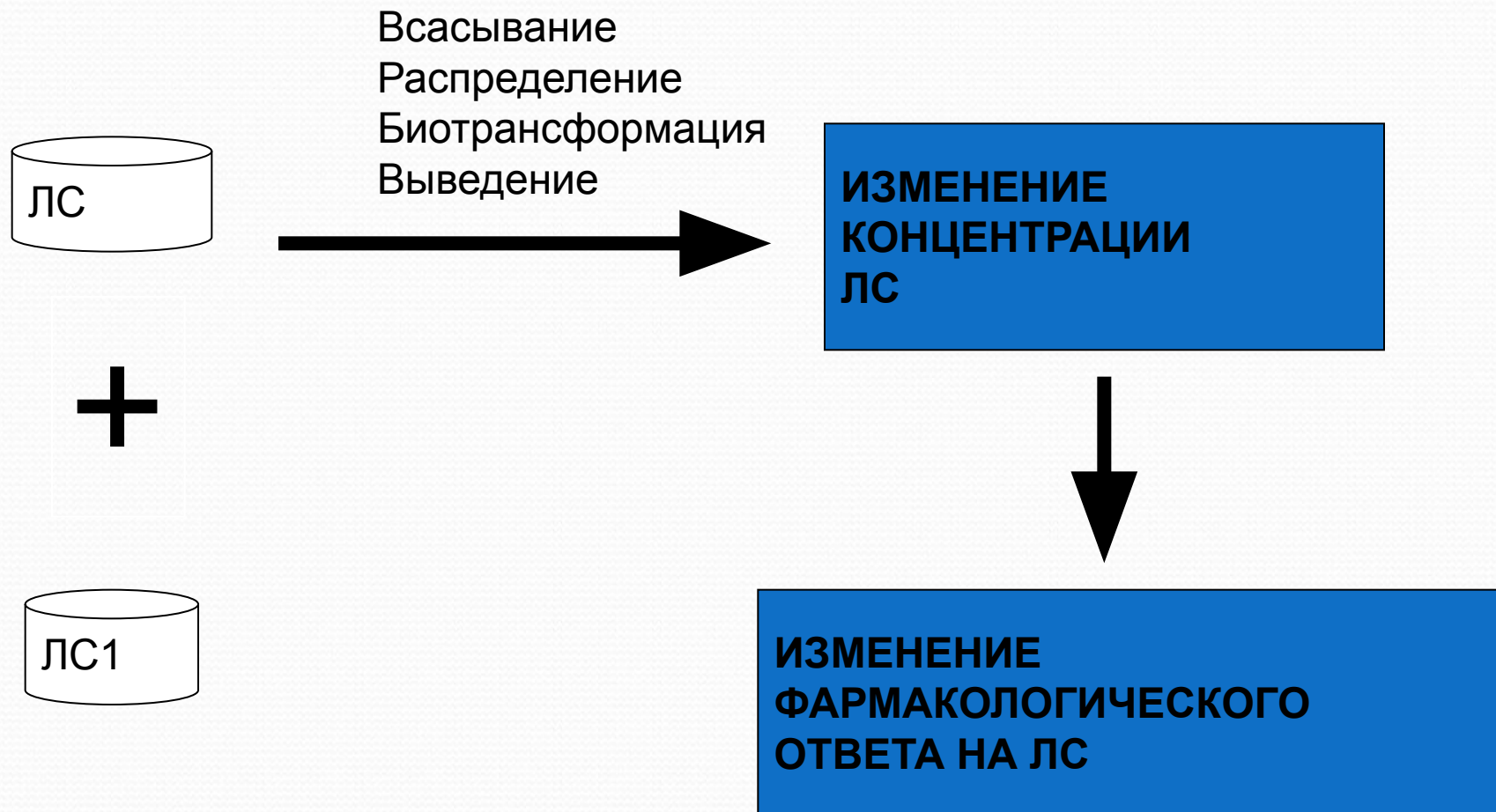
ФАРМАКОКИНЕТИЧЕСКОЕ

- Изменение концентрации ЛС

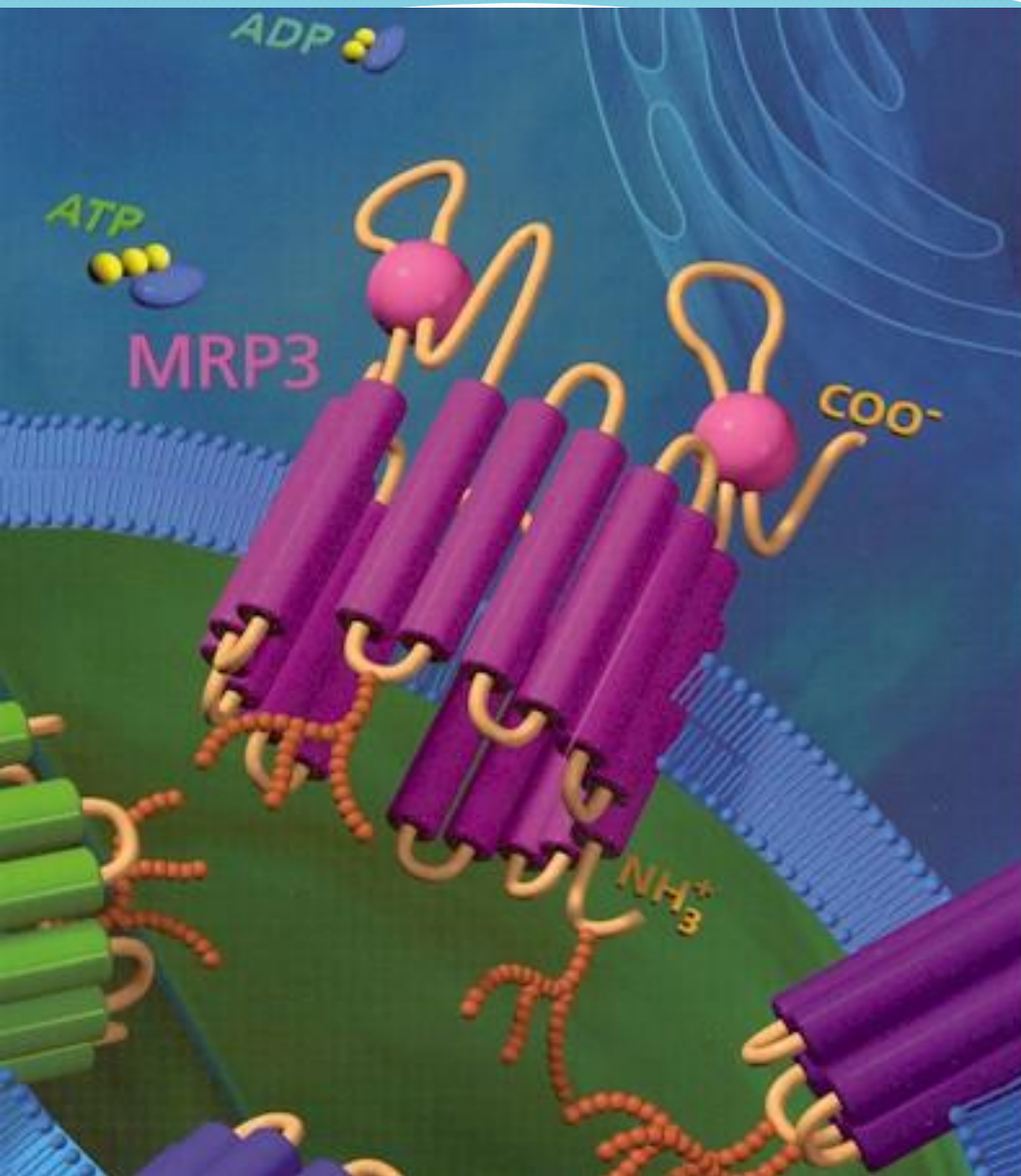
ФАРМАКОДИНАМИЧЕСКОЕ

- Изменение механизма действия ЛС на уровне молекул-мишеней

Фармакокинетическое взаимодействие



P-гликопротеин (P-gp, MDR1, ABCB1)



Гликопротеин-P- белок, расположенный внутри цитоплазматических мембран клеток и осуществляет «выброс» (эфлюкс) ЛС из клеток.

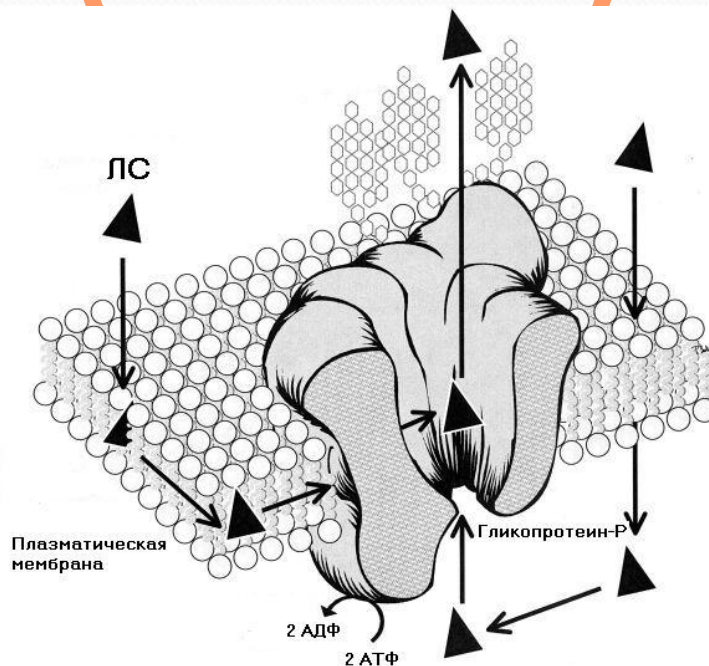
Синонимы: P-gp, MDR1, ABCB1

ЭНТЕРОЦИТЫ

ЭНДОТЕЛИОЦИТЫ ГИСТО- ГЕМАТИЧЕСКИХ БАРЬЕРОВ

просвет кишечника-
снижение биодоступности

«Выкачивание» ЛС в
просвет сосуда-
предотвращение
проникновения в ЦНС и
через плаценту



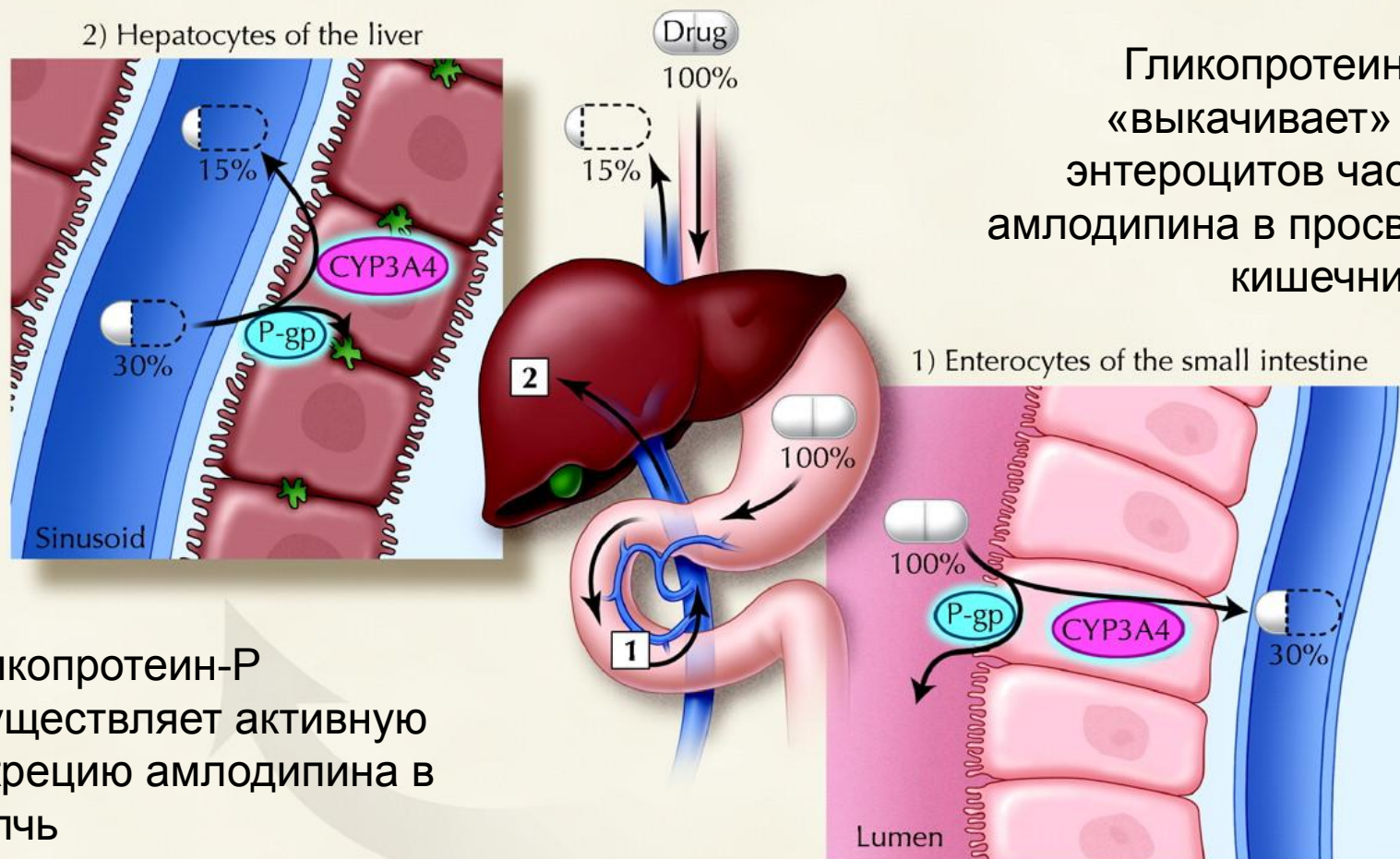
Активная секреция ЛС в
первичную мочу

Активная секреция ЛС в
желчь

ЭПИТЕЛИОЦИТЫ ПРОКСИМАЛЬНЫХ ПОЧЕЧНЫХ КАНАЛЬЦЕВ

ГЕПАТОЦИТЫ

Гликопротеин-P принимает участие в пресистемной элиминации ЛС (на примере амлодипина)



Гликопротеин-P «выкачивает» из энтероцитов часть амлодипина в просвет кишечника

Гликопротеин-P осуществляет активную секрецию амлодипина в желчь

Изменение активности гликопротеина-Р под действием ЛС ингибиторов или индукторов

ЛС-ИНДУКТОР

Повышение активности гликопротеина-Р

- Угнетение всасывания
- Усиление выведения
- Угнетение проникновения через барьеры

Снижение концентрации ЛС-субстрата гликопротеина-Р

Недостаточная эффективность ЛС-субстрата гликопротеина-Р

ЛС-ИНГИБИТОР

Снижение активности гликопротеина-Р

- Усиление всасывания
- Угнетение выведения
- Усиление проникновения через барьеры

Повышение концентрации ЛС-субстрата гликопротеина-Р

НЛР ЛС-субстрата гликопротеина-Р

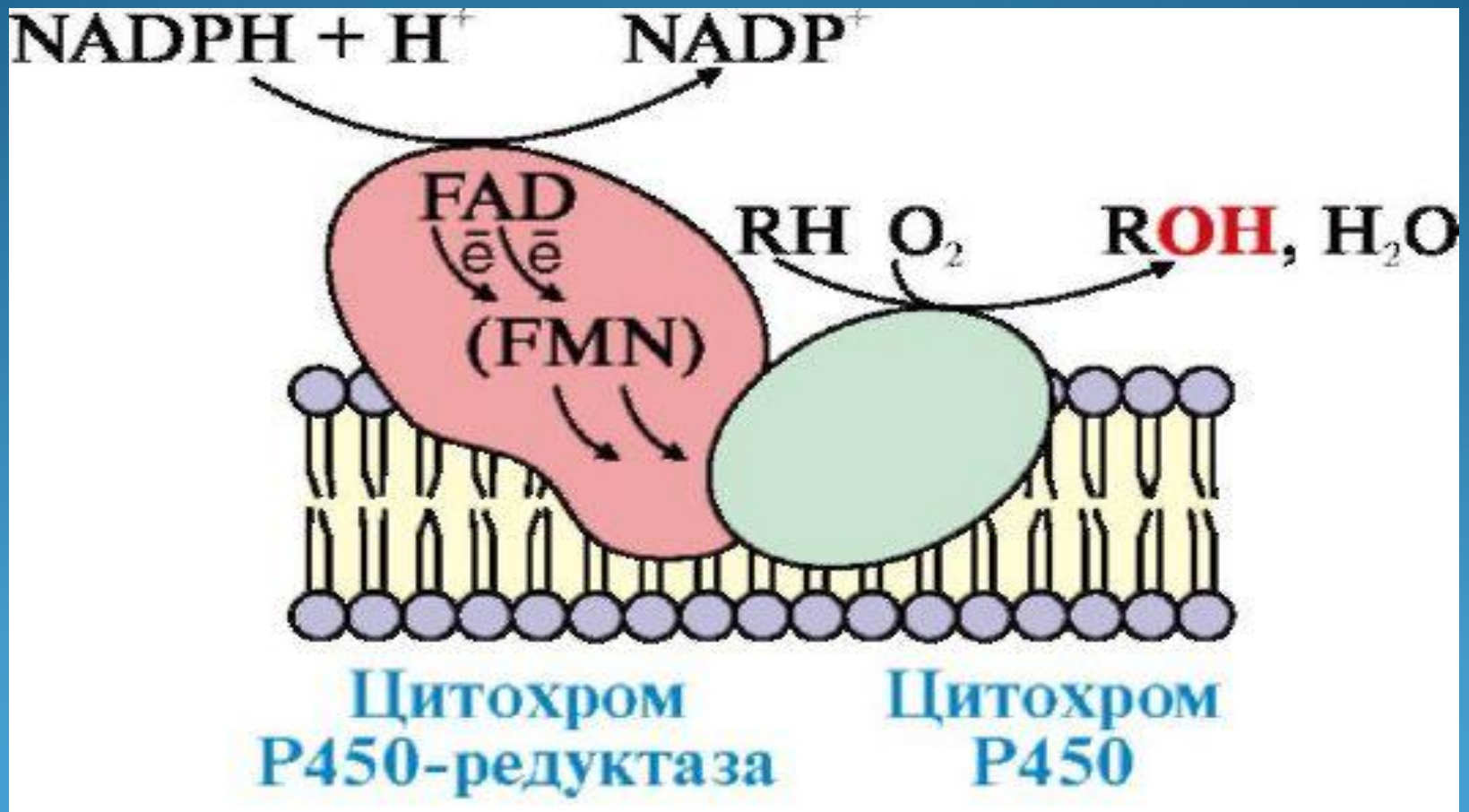
Субстраты гликопротеина-P

- Дигоксин
- Пропафенон
- Дилтиазем
- Спиринолактон
- Цитостатики
- Аторвастатин
- Фексофенадин
- Ловастатин
- Эритромицин
- Кларитромицин
- Левофлоксацин
- Итраконазол
- Кетоконазол

Ингибиторы гликопротеина-Р

- Карведилол
- Амиодарон
- Хинидин
- Верапамил
- Спиринолактон
- Никардипин
- Пропафенон
- Аторвастатин
- Кларитромицин
- Эритромицин
- Кетоконазол
- Итраконазол
- Циклоспорин
- Флуоксетин
- Пароксетин
- Пентазоцин

Цитохром Р-450



Характеристика Р-450

- Локализуется в печени и кишечнике
- Участвует в метаболизме 34% известных ЛС в том числе:
 - Антагонисты кальция
 - Большинство бензодиазепинов
 - Статины
 - Циклоспорин
 - Антигистаминные ЛС

Изменение активности цитохрома Р-450 под действием ЛС



Ингибиторы Р-450

- Кетоконазол
- Итраконазол
- Флуконазол
- Циметидин
- Эритромицин
- Кларитромицин
- Сок грейпфрута



Индукторы Р-450

- Карбамазепин
- Рифампицин
- Рифабутин
- Ритонавир
- Зверобой продырявленный



Зверобой
продырявленный

Чувствительные субстраты и субстраты с узким терапевтическим диапазоном изоферментов цитохрома P-450

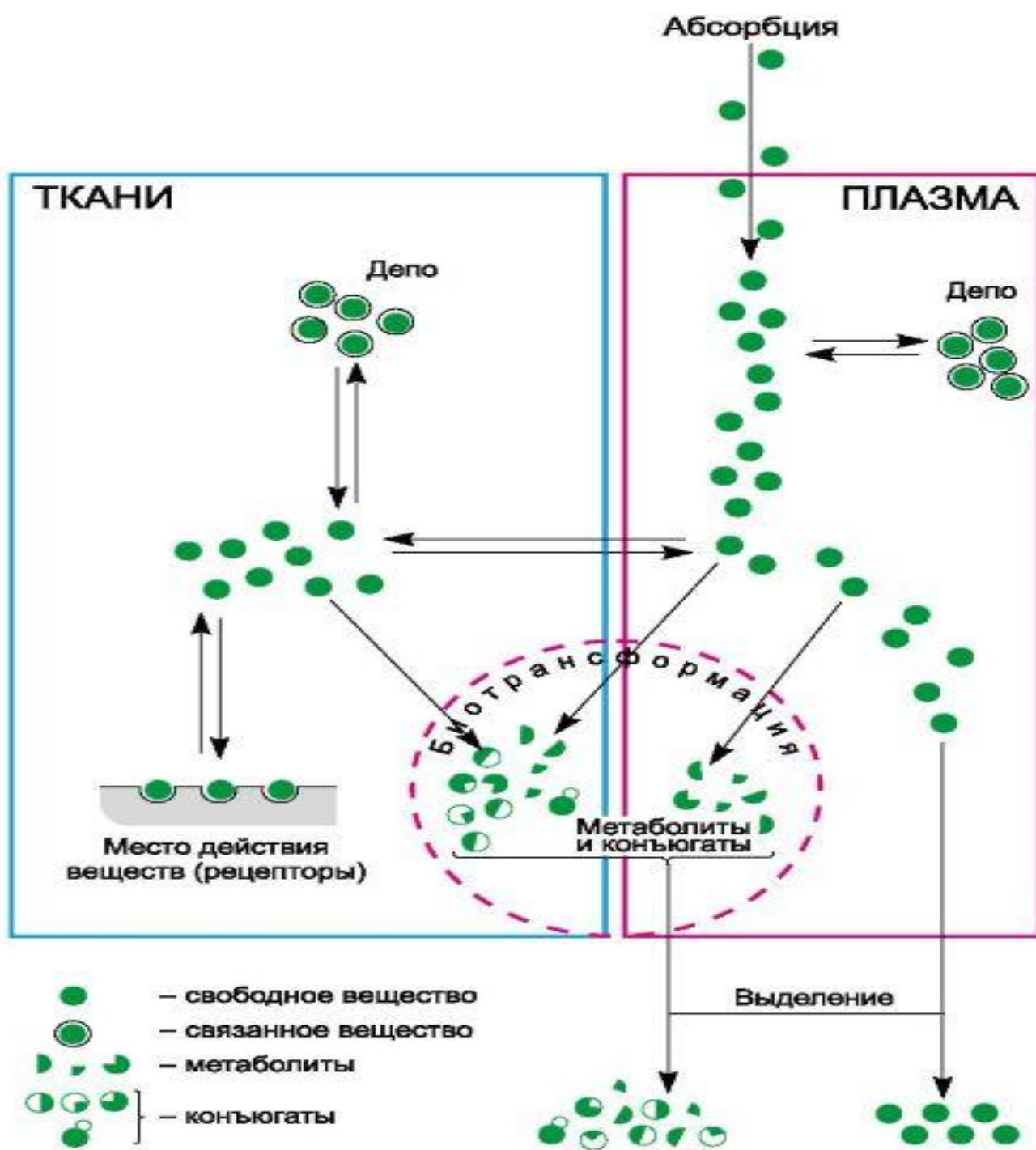
Изофермент цитохрома P-450	Чувствительный субстрат	Субстрат с узким терапевтическим диапазоном
CYP1A2	Дулоксетин	Теofilлин, Тизанидин
CYP2C8	Репаглинид	Паклитаксел
CYP2C9	-	Варфарин, Фенитоин
CYP2C19	Омепразол	-
CYP2D6	-	Тиоридазин
CYP3A4	Будесонид, Буспирон, Эплренон, Элетриптан, Фелодипин, Флутиказон, Ловастатин, Мидозалам, Саквинавир, Силденафил, Симвастатин, Триазолам, Варденафил	Циклоспорин, Эрготамина, Фентанил, Пимозид, Хинидин, Сиролимус, Такролимус

Сильные, умеренные и слабые ингибиторы изоферментов цитохрома P-450

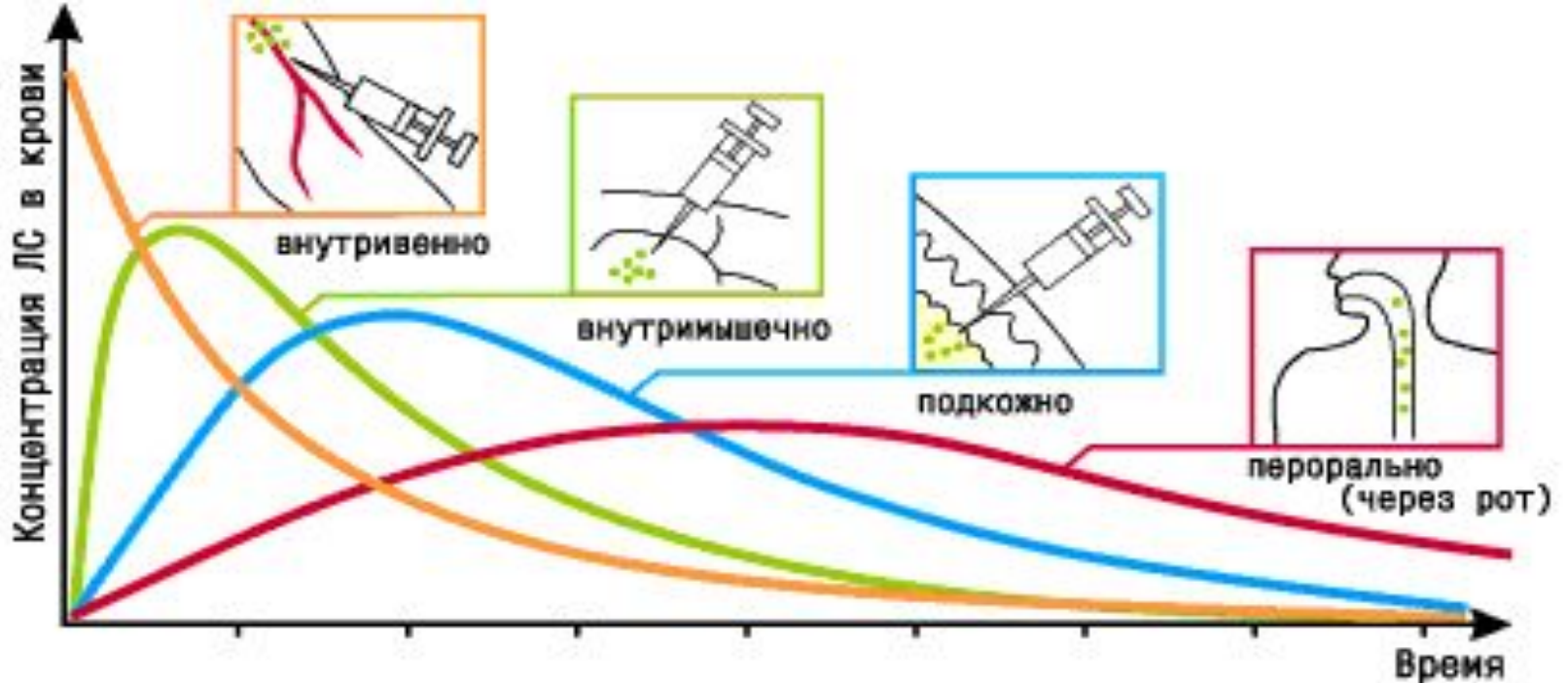
Изофермент цитохрома P-450	Сильные ингибиторы	Умеренные ингибиторы	Слабые ингибиторы
CYP1A2	Флувоксамин	Мекселитин, Пропафенон, Ципрофлоксацин	Ацикловир, Верапамил, Норфлоксацин, Фамотидин, Циметидин
CYP2C8	Гемфиброзил	-	Триметоприм
CYP2C9	-	Амиодарон, Флуконазол	Сульфинпиразон
CYP2C19	Омепразол	-	-
CYP2D6	Пароксетин, Флуоксетин, Хинидин	Дулоксетин, Тербинафин	Амиодарон, Сертралин
CYP3A	Атазанавир, Индинавир, Итраконазол, Кетоконазол, Кларитромицин, Нелфинавир, Ритонавир, Саквинавир, Телитромицин	Ампренавир, Верапамил Дилтиазем, Сок грейпфрута, Флуконазол, Фосампренавир, Эритромицин	Циметидин

Во взаимодействии лекарств с организмом, в судьбе лекарственных веществ, поступивших тем или иным путем в организм (через желудочно-кишечный тракт, через дыхательные пути, через кожу и др.) следует различать несколько этапов:

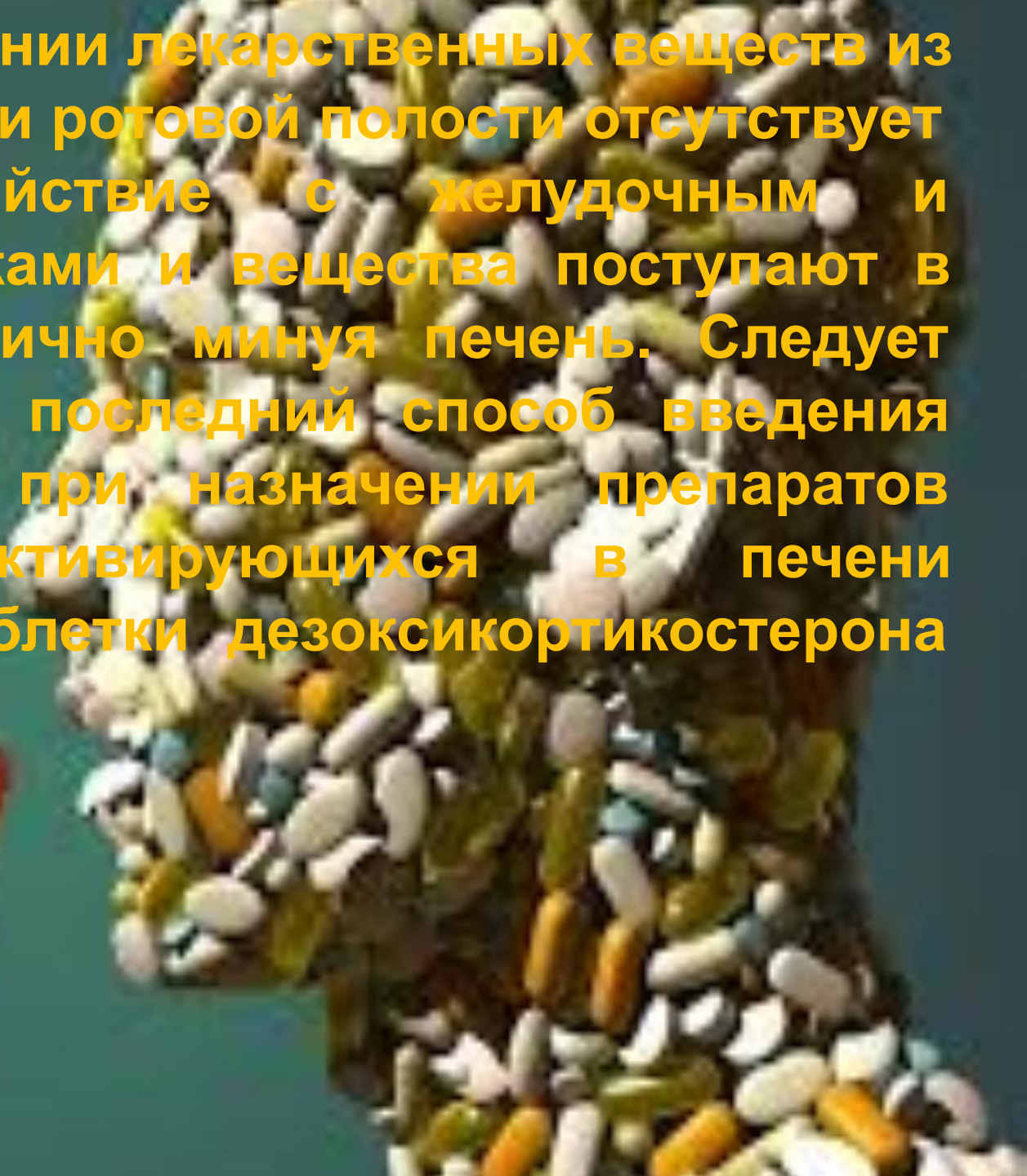
- 1. Всасывание, т.е. транспорт через биологические мембраны,**
- 2. Перенос с кровью,**
- 3. Распределение в жидкостях и тканях,**
- 4. Связывание с белками,**
- 5. Метаболизм,**
- 6. Взаимодействие с рецепторами,**
- 7. Выведение из организма.**



Поступление лекарств в кровь происходит при парентеральном способе введения его водных растворов. При приеме лекарства внутрь всасывание происходит более медленно по сравнению с парентеральным.



При всасывании лекарственных веществ из прямой кишки и ротовой полости отсутствует их взаимодействие с желудочным и кишечным соками и вещества поступают в кровоток частично минуя печень. Следует заметить, что последний способ введения используется при назначении препаратов быстро инактивирующихся в печени (например, таблетки дезоксикортикостерона ацетата и др.).



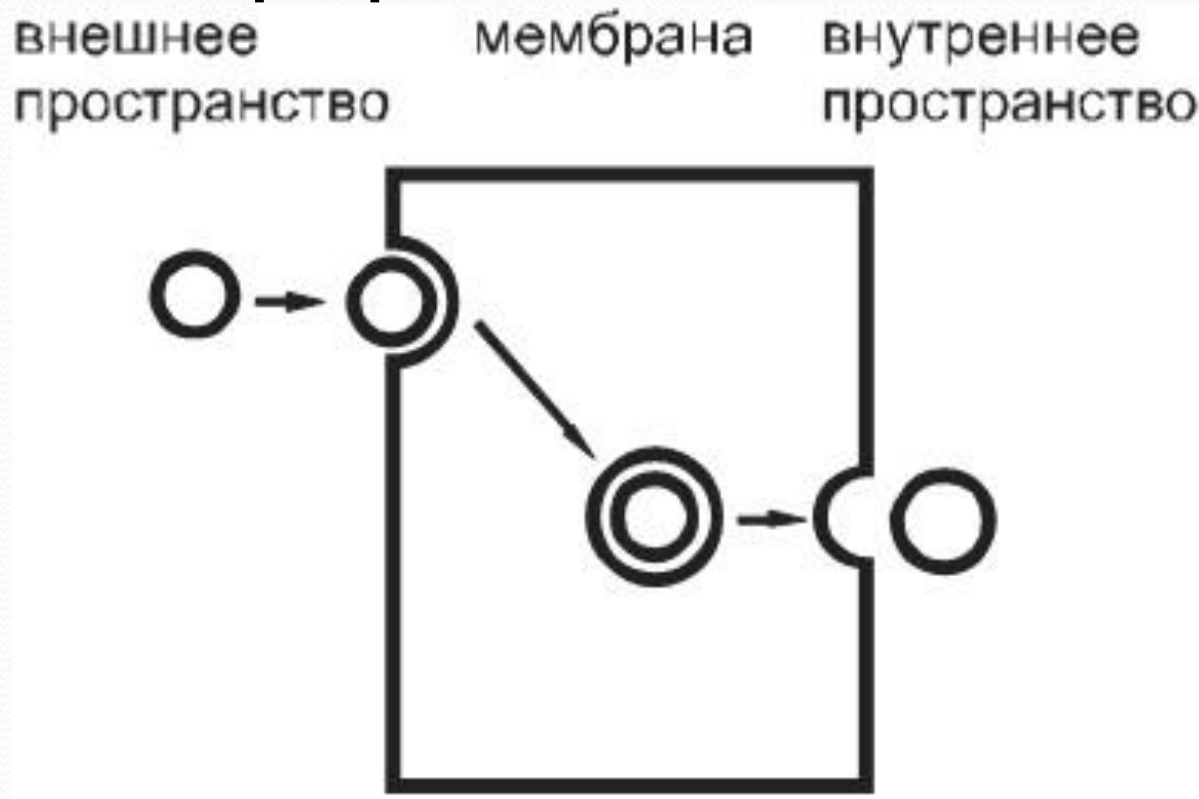
Процесс всасывания лекарственных веществ представляет собой их транспорт из места введения во внутренние среды организма, ограниченные барьерными мембранами.

Прежде чем достигнуть своего рецептора, лекарственное вещество должно проникнуть через различные биологические мембраны: желудочно-кишечные, почечно-канальцевые, кожные, эпителиальные, клеточные и субклеточные.

Особенности строения биологических мембран имеют большое значение для транспорта лекарственных веществ через мембраны. Установлены четыре механизма транспорта веществ через биологические мембраны:

- 1) пиноцитоз,**
- 2) активный транспорт,**
- 3) простая диффузия,**
- 4) облегченная диффузия,**
- 5) фильтрация.**

Пиноцитоз заключается в поглощении частиц транспортируемого вещества (диаметром не более 750 нм) путем инвагинации (впячивания) поверхности биомембраны с последующим образованием везикулы (вакуоли) вокруг вещества как при фагоцитозе.



Активный транспорт представляет собой перенос соединений через мембраны с помощью специфических носителей (переносчиков), ферментативной природы, локализующихся в клеточных оболочках и требующих затраты энергии, черпаемой из процессов окислительного фосфорилирования. Носители обладают избирательным сродством преимущественно к нормальным метаболитам и ионам, присущих данному организму. Перенос может осуществляться против градиента химической концентрации вещества, т. е. может идти из среды с низкой концентрацией переносимого вещества в среду с более высоким его содержанием.

Простая диффузия и фильтрация иногда объединяются общим понятием: пассивный транспорт. В этом случае перемещение веществ происходит за счет простой диффузии через липидную основу мембраны под действием осмотических сил, т.е. градиента концентрации веществ при растворении веществ в липидах путем фильтрации через поры оболочек при растворении их в воде. Путем фильтрации транспортируются небольшие гидрофильные молекулы диаметром менее 0,4 нм, поэтому через поры проникает вода, некоторые ионы (хлор и др.), а также мелкие гидрофильные молекулы, например, мочевины.

Пассивный транспорт происходит без расхода энергии и осуществляется в направлении градиента концентрации (т.е. в сторону среды с меньшим содержанием транспортируемого вещества) и продолжается до полного выравнивания концентраций вещества по обе стороны мембраны, т.е. достижения термодинамического равновесия.



внешнее пространство мембрана внутреннее пространство

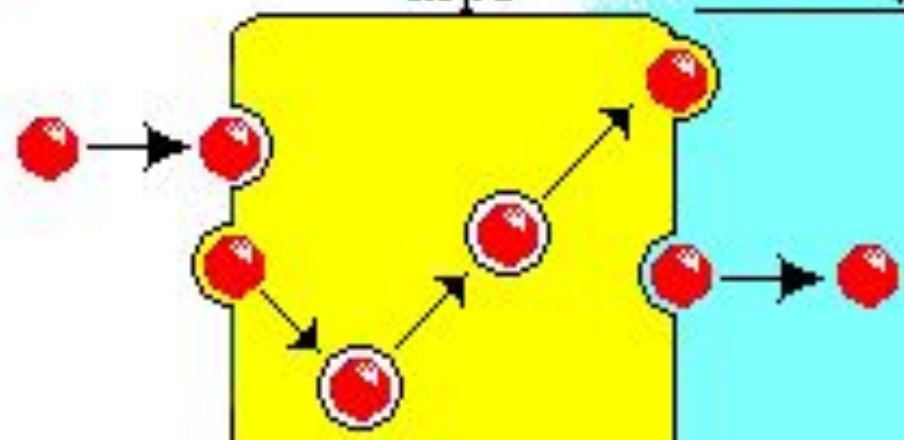
пассивная
диффузия

активный
транспорт

фильтрация

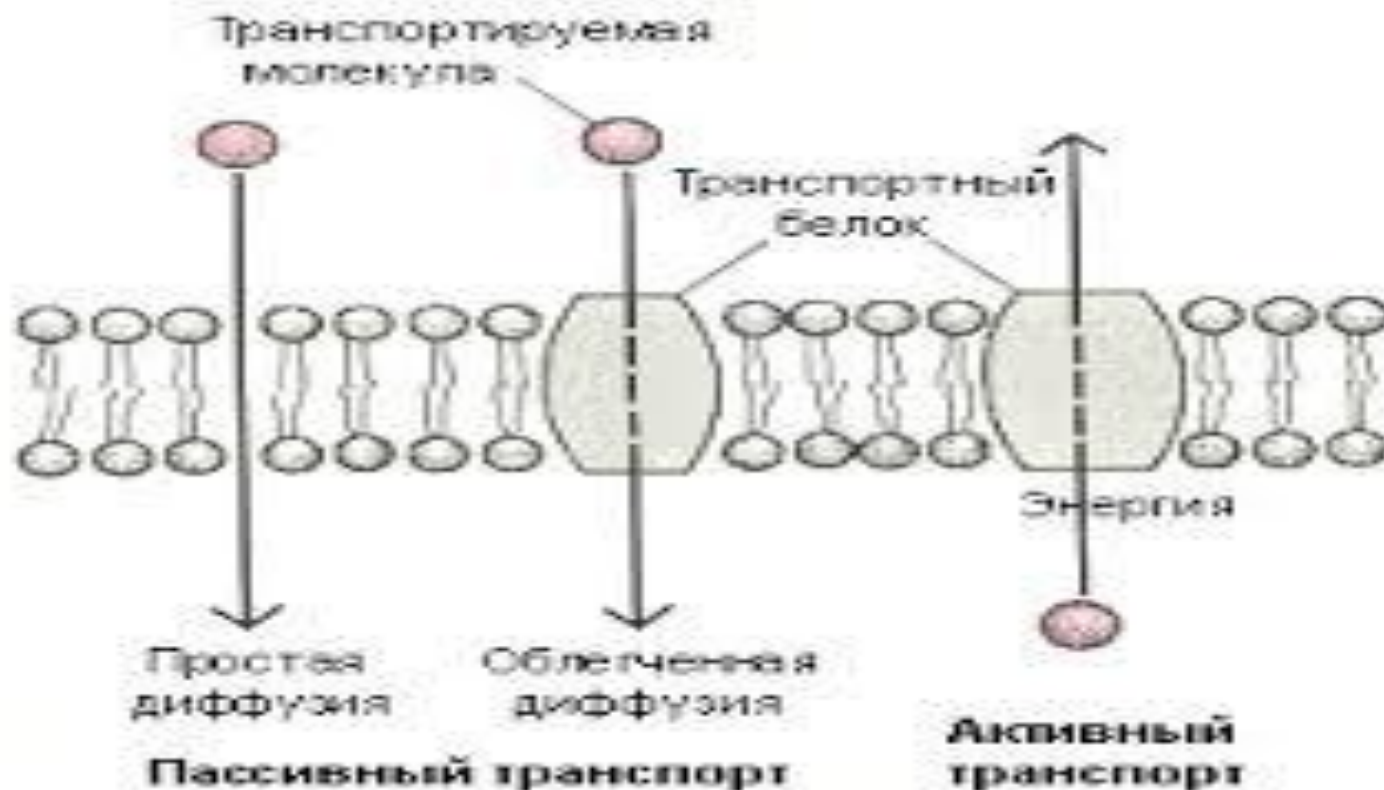


пиноцитоз



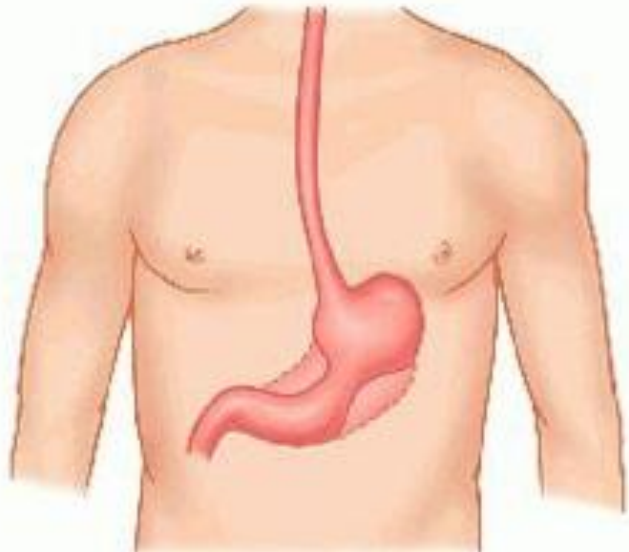
Через мембрану путем простой диффузии проникают также малые биомолекулы: вода, CO_2 , O_2 , некоторые ионы, глюкоза и, возможно, другие биомолекулы. Помимо простой диффузии различают облегченную диффузию, отличающуюся тем, что она происходит с подвижным переносчиком, который локализован в мембране. Полагают, что путем облегченной диффузии проникают чужеродные для организма вещества полярной природы по градиенту их концентрации, без затраты энергии.

Нерастворимые в липидах полярные молекулы ксенобиотиков могут проникать внутрь клетки только в случае, если они смогут пройти через узкие поры клеточной мембраны путем фильтрации или путем активного транспорта (с помощью транспортных ферментных систем). Крупные липидонерастворимые молекулы могут оказать действие в межклеточном пространстве и на клеточные мембраны.



Большинство лекарственных веществ представляют собой слабые кислоты (ацетилсалициловая кислота, сульфаниламиды, снотворные и др.) или основания (эфедрин, теофиллин и др. алкалоиды) и при физиологических значениях pH лишь слабо ионизированы. Ионизированные формы лекарственных веществ хорошо растворимы в воде и плохо - в липидах, поэтому они практически не переходят через мембраны путем диффузии. Напротив, неионизированные формы лекарственных веществ хорошо растворимы в липидах и плохо — в воде, поэтому они легко проникают через мембраны путем диффузии.

Степень ионизации и перенос лекарственных веществ во многом зависит от различий в величине рН среды по обеим сторонам мембраны. Так, в кислой среде желудка алкалоиды — слабые основания — находятся в ионизированной форме, тогда как в крови (рН=7,4) они находятся преимущественно в неионизированной форме. Поэтому всасывание эфедрина, теофиллина и др. алкалоидов - слабых оснований — в желудке не происходит, а даже наблюдается некоторое их диффундирование из крови через слизистую оболочку желудка в желудочный сок. Однако, перейдя в кишечник с его средой, близкой к нейтральной реакции, эти вещества становятся слабо ионизированными и легко всасываются.



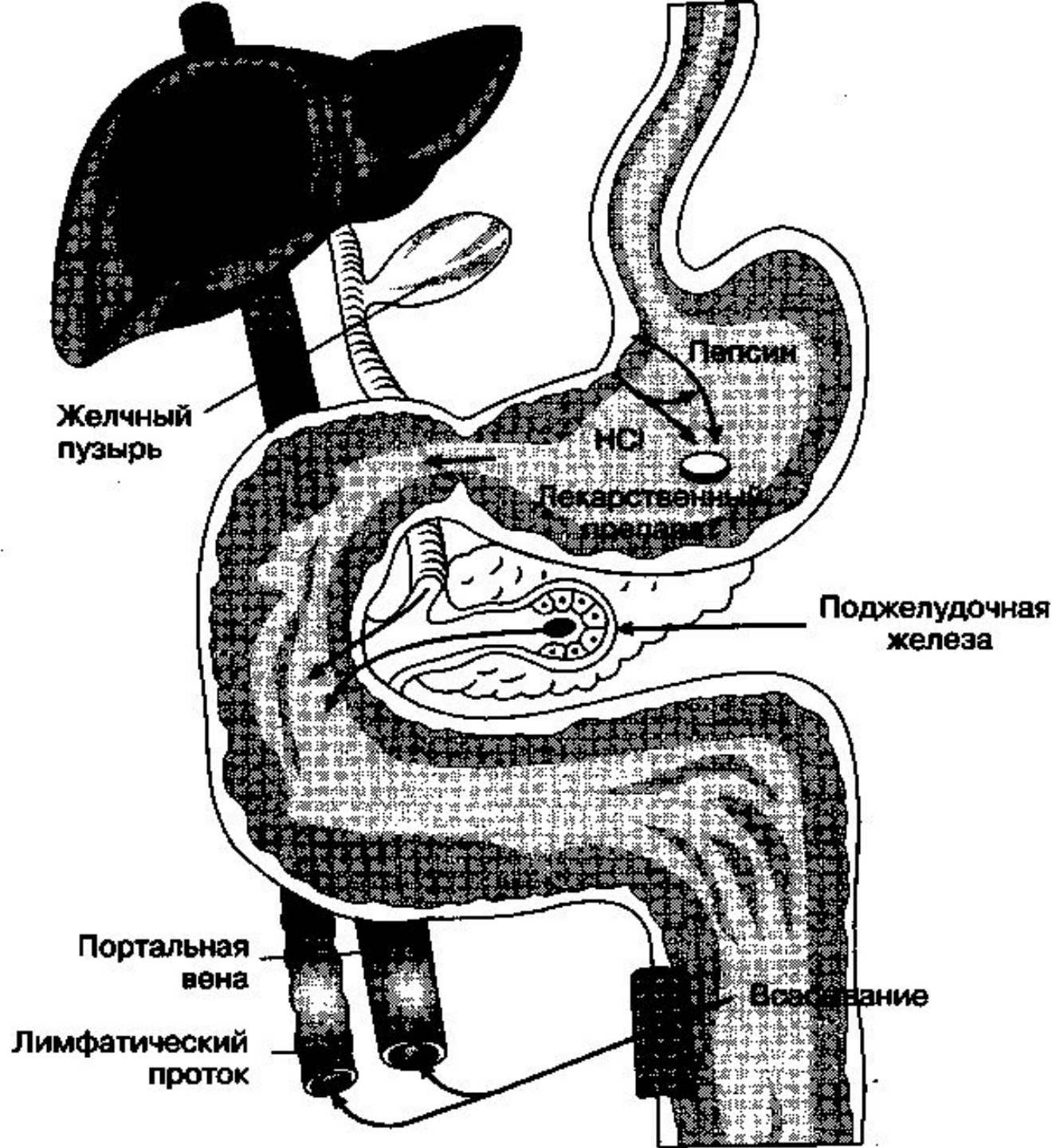
Сравнительно небольшое число лекарственных веществ относится к сильным основаниям или кислотам, к примеру — курареподобные средства, некоторые ганглиолитики, антибиотики и др. Эти вещества при физиологических значениях pH полностью ионизированы и поэтому практически не всасываются путем диффузии, а переносятся путем активного транспорта, облегченной диффузии или фильтрации.



Липотропные неэлектролиты (алкоголи, диэтиловый эфир, хлороформ и др.) легко проникают через липопротеиновые мембраны. Нерастворимые в липидах неэлектролиты проникают через мембраны путем медленной фильтрации с водой через мембранные поры или путем активного транспорта (например, глюкоза).



Особо следует остановиться на всасывании лекарственных веществ из желудочно-кишечного тракта. Слизистая оболочка кишечника является специализированным органом всасывания. Всасывание лекарственных веществ происходит, главным образом, в тонком и толстом кишечнике. Водорастворимые лекарственные вещества всасываются в кровь воротной вены, затем поступают в печень, а оттуда в общий ток кровообращения.




Жирорастворимые лекарственные вещества всасываются в лимфатические сосуды, проходят лимфатические узлы, поступают в общий лимфатический проток, а затем в общую систему кровообращения, минуя, в основном, печень. При этом в процессе всасывания осуществляются процессы фильтрации, диффузии и активного транспорта. Вещества, не растворимые в жирах и воде, не всасываются. Некоторые нерастворимые частицы могут проникать в лимфатическую систему из кишечника путем пиноцитоза. В слизистой оболочке кишечника происходит частичная метаболизация некоторых лекарственных веществ (к примеру, сульфаниламидов).

Всасываемость лекарственных веществ в желудочно-кишечном тракте зависит от ряда факторов:

- 1. Физических (степени дисперсности препарата и его растворимости, температуры),**
- 2. Химических (наличие или отсутствие в молекуле вещества заряда - полярные или нейтральные молекулы),**
- 3. Физиологических (уровень перистальтики кишечника, скорость кровотока в стенке желудочно-кишечного тракта, характер секреции, наличие пищевых масс),**
- 4. Патологических (запор, высокая температура, воспалительный процесс и др.).**

Для всасывания лекарственных средств, их транспорта через биологические мембраны, наиболее благоприятной является средняя степень их растворимости в воде и липидах. Достаточная водорастворимость лекарственных веществ имеет первостепенное значение для доставки его к месту действия с кровью и межклеточной жидкостью, а липидорастворимость — для быстрого прохождения через биомембраны.





По мере всасывания в кровь и переноса с кровью по органам лекарственное вещество проходит через стенку капилляров в межклеточную жидкость и через клеточные оболочки внутрь клеток. Постепенно устанавливается равновесие между концентрацией вещества в тканях и жидкостях организма. В крови часть лекарственного вещества циркулирует в свободной форме, а часть вступает в обратимую связь с белками плазмы, в основном, с альбуминами, реже - с глобулинами, а также с эритроцитами, образуя комплекс, который не проникает через сосудистые и тканевые мембраны и не участвует в фармакологическом эффекте.

При внутривенном введении лекарственного вещества его биодоступность равна единице. Депонирование лекарственных веществ может происходить в липидах (для жирорастворимых веществ), а также путем связывания с нуклеиновыми кислотами и белками. Например, хлорпромазин (аминазин) и его метаболиты локализуются в мозге (частично, в его коре), богатым липидами. Большое значение для распределения вещества в организме имеет его липидорастворимость, что выражается коэффициентом распределения между липидами и водой.



Эпидермис

Клетки

Волос

Рецепторы

Дерма

Кожа относится к естественным барьерам, препятствующим поступлению в организм ксенобиотиков. Эпидермис состоит из 5 слоев и наружный (роговой) посредственно граничит с окружающей средой. Основным барьером для поступления лекарств через кожу является роговой слой эпидермиса. Для осуществления барьерной функции рогового слоя важны кератин, граница роговых клеток и межклеточное пространство. Отсюда возможны три варианта путей всасывания лекарственных веществ через кожу.

Потовая железа

Волосная



Первый – трансэпидермальный, осуществляемый через эпидермис, который включает проникновение молекул между клетками и сквозь клетки рогового слоя. Второй – трансгранулярный, способствующий транзиту через протоки сальных и потовых желез. Третий – трансфолликулярный, дающий возможность веществу поступить в кровеносное русло непосредственное через стенки фолликулов.

Последний путь наиболее доступен для процесса поступления лекарства через кожу, так как он имеет наименьшие препятствия с точки зрения анатомического строения фолликул. За счет этого обеспечивается высокая постоянная диффузия. Для поступления гидрофильных веществ используются норы потовых желез, а для гидрофобных – выходы сальных желез. В связи с тем, что количество каналов в коже незначительно, основную роль в транспорте лекарств через кожу играет трансэпидермальный путь, способствующий равномерной диффузии, скорость которой пропорциональна концентрации активного вещества.

Липофильные вещества проникают через кожу быстро, в то время как ионы и гидрофобные соединения проникают очень медленно, минуя липидный барьер эпидермиса, через волосяные луковицы и сальные железы. Молекулярная масса низкомолекулярных веществ практически не влияет на их биодоступность. Введение лекарств, чрезкожное также чувствительно ко многим факторам, лимитирующим их всасывание. К ним относятся: концентрация проникающего вещества в растворителе, размер проникающих молекул, характер растворителя, который воздействует на проникающее вещество и кожный барьер, температура, различное повреждение ороговевшей части эпидермиса и функциональное состояние кожи.

Многие ЛС хорошо всасываются из лёгких путём пассивной диффузии. В особенности это относится к вдыханию газообразных средств для общего наркоза, но также и к ЛС в виде аэрозолей или ингаляций.

Ингаляции аэрозолей широко используют для ликвидации бронхиальной обструкции, а также для устранения воспаления дыхательных путей, разжижения мокроты и др. Следует помнить, что в зависимости от величины частиц аэрозоля ЛС проникают в дыхательные пути на разную глубину: чем меньше частица, тем глубже она проникает в дыхательные пути и легче всасывается, оказывая при этом не только локальный, но и резорбтивный эффект. Частицы размером 60 мкм и больше оседают на поверхности глотки (откуда в дальнейшем попадают в желудок), размером 10-20 мкм проникают в гортань, 6 мкм — в респираторные бронхиолы, 2 мкм — в предальвеолярный проход, 1 мкм — в альвеолы. Всасывание происходит преимущественно из конечных отделов дыхательных путей. Ингаляционный путь введения обеспечивает быстрое возникновение резорбтивных эффектов (особенно при введении жирорастворимых веществ), так как абсорбирующая поверхность легких лишь незначительно уступает таковой ЖКТ. Попавшее на поверхность бронхов ЛС вызывает преимущественно местное действие (бронходилатацию, разжижение мокроты, противовоспалительный эффект и т.п.). В отделениях новорожденных ингаляционным путем вводят В2- адреномиметики

Быстрое всасывание ЛС с обширной поверхности дыхательных путей используют при реанимации, в частности для устранения остановки сердца или тяжелых приступов желудочковых аритмий. Для этого инсталлируют в интубационную трубку водные растворы эпинефрина, атропина, лидокаина (при остановке сердца и выраженной брадикардии — менее 60 в минуту, на фоне закрытого массажа сердца) в дозах, аналогичных таковым при внутривенном введении. Такой способ введения эпинефрина также используют при оказании первой помощи новорожденным с асфиксией и тяжелой брадикардией. Введение в дыхательные пути препаратов сурфактанта позволило существенно повысить выживаемость детей с очень низкой массой тела и начинающимся СДР (более эффективно профилактическое назначение препаратов сурфактанта в первые минуты жизни недоношенным с ЭНМТ).

Плацентарный барьер состоит из эпителия трофобласта, синцития, покрывающего ворсинки хориона плаценты, соединительной ткани ворсинок и эндотелия их капилляров. В терминальных ворсинках многие капилляры расположены сразу под синцитием, и плацентарный барьер при этом состоит из 2 одноклеточных мембран. Установлено, что в кровь плода из организма матери в основном могут поступать вещества, имеющие молекулярную массу ниже 350. Имеются данные и о прохождении через плацентарный барьер высокомолекулярных веществ, антител, антигенов, а также вирусов, бактерий, гельминтов. Проникновение высокомолекулярных веществ, антигенов, бактерий наблюдается при патологии беременности, так как функция плацентарного барьера нарушается. Плацентарный барьер является избирательно проницаемым и по отношению к веществам с молекулярной массой ниже 350. Так, через П. б. не могут проникнуть ацетилхолин, гистамин, адреналин. Функция плацентарного барьера при этом осуществляется с помощью специальных ферментов, разрушающих эти вещества. При патологии беременности многие лекарственные вещества, а также продукты нарушенного метаболизма проникают в кровь плода и оказывают на него повреждающее действие.

Проницаемость плацентарного барьера значительно повышается с 32 — 35 нед. беременности. В этот срок истончается плацента (с 25 до 2 мкм), увеличивается количество ворсин, расширяются спиральные артерии, растет перфузионное давление в межворсинчатом пространстве.

Особенности кровообращения плода увеличивают опасность повреждающего действия лекарственных средств. После прохождения через плаценту лекарства попадают в пупочную вену, затем 60 — 80 % крови направляется в печень через воротную вену, а остальные 20 — 40 % пуповинного кровотока через шунт поступают в нижнюю полую вену и системный кровоток без детоксикации в

Некоторые лекарственные средства — сердечный гликозид дигитоксин, противотуберкулезный препарат фтивазид — накапливаются в тканях плода, создавая концентрации в 1,5 — 2 раза большие, чем в крови матери. Другие препараты — антибиотики, кофеин, витамин Е — обнаруживаются в крови плода в меньших (на 50 — 70%) количествах, чем у матери. Лекарственные средства могут вызывать сужение артерий плаценты и нарушать доставку кислорода и питательных веществ плоду, ухудшать его кровоснабжение вследствие сильного сокращения мускулатуры матки и пережатия кровеносных сосудов, расположенных между мышечными слоями.


В связи с опасностью эмбриолетального, эмбриотоксического, тератогенного и фетотоксического эффектов многие лекарственные средства противопоказаны при беременности. Известно, что частота врожденных уродств в популяции равна 2 — 3%, при этом 60% аномалий вызваны неизвестными причинами, 25 % — генетическими факторами, 5 % — дефектами хромосом, 10 % — факторами окружающей среды (соматическое заболевание или инфекция матери, инфекция плода, химическое воздействие, радиация, прием лекарственных средств). Лекарственные средства употребляют 90% беременных женщин, что обуславливает 1 % врожденной патологии.

С точки зрения потенциальной опасности лекарственного воздействия на эмбрион и плод выделяют 5 критических периодов:

- предшествующий зачатию;**
- с момента зачатия до 11 дня;**
- с 11 дня до 3 нед.;**
- с 4 по 9 нед.;**
- с 9 нед. до родов.**

В период, предшествующий зачатию, особенно опасно принимать кумулирующие лекарственные средства, так как они продолжают циркулировать в организме в период органогенеза у плода. Например, описаны врожденные уродства у детей, матери которых завершили лечение ретиноидами до зачатия. Второй период, наступающий сразу после зачатия и продолжающийся примерно до 11-го дня беременности, характеризуется ответом эмбриона на неблагоприятные воздействия по принципу «все или ничего»: он или погибает, или выживает без каких-либо повреждений.

После 11-го дня, когда начинается органогенез, опасность в плане эмбриотоксического и тератогенного действия представляют практически все лекарственные средства. Наиболее уязвимыми органами являются головной мозг, сердце, небная пластинка и внутреннее ухо. Для возникновения врожденного уродства необходимо, чтобы лекарственное средство с соответствующей тропностью было введено именно в период формирования данного органа. Известно, что литий вызывает дефект сердца только при приеме в период формирования сердечной трубки. При введении в более ранние или поздние сроки он не оказывает тератогенного действия. Ухо и почки закладываются у эмбриона в один временной отрезок. В связи с этим при дефектах слуха необходимо исследовать функции почек.



Между 4-й и 9-й нед. лекарственные средства обычно не вызывают серьезных врожденных дефектов, но могут нарушать рост и функционирование нормально сформированных органов и тканей. После 9 нед. структурные дефекты, как правило, не возникают. Возможны нарушения метаболических процессов и постнатальных функций, включая поведенческие расстройства.

Обмен газов (кислорода и др.), а также истинных растворов через плацентарную мембрану происходит по законам осмоса и диффузии. Этому способствует разница парциального давления в крови матери и плода. Белки, жиры, углеводы и другие вещества проникают через плацентарный барьер в форме простейших соединений, образующихся под влиянием ферментативной функции плаценты.

В крови матери и плода создается различная концентрация калия, натрия, фосфора и других веществ. Кровь матери по сравнению с кровью плода богаче белками, нейтральными жирами и глюкозой.

В крови плода больше содержится безбелкового азота, свободных аминокислот, калия, кальция, неорганического фосфора и других веществ.

Плацентарный барьер защищает плод от проникновения вредных веществ лишь частично.

Через плаценту могут проникать наркотики, алкоголь, никотин, цианистый калий, сульфаниламиды, хинин, ртуть, мышьяк, йодид калия, антибиотики (пенициллин и стрептомицин), витамины и гормоны.

Гематоэнцефалический барьер (ГЭБ) — полупроницаемый барьер между кровью и нервной тканью, препятствующий проникновению в мозг крупных или полярных молекул, а также клеток крови, в том числе иммунной системы.

Гематоэнцефалический барьер защищает центральную нервную систему от проникновения химических соединений и разнообразных вредных агентов как за счёт обеспечения физического барьера, так и благодаря наличию в мембранах формирующих её клеток молекулярных насосов, направляющих нежелательные вещества из спинномозговой жидкости обратно в кровеносную систему.

Гематоэнцефалический барьер (ГЭБ) регулирует транспорт из крови в мозг биологически активных веществ, метаболитов, химических веществ, препятствуя проникновению в ЦНС переносимых кровью чужеродных веществ, микроорганизмов, токсинов, нейромедиаторов, гормонов, антибиотиков.

Гематоэнцефалический барьер (ГЭБ) состоит из двухмембранного слоя эндотелиоцитов, базальной мембраны (волокна, перициты) и астроцитарной муфты. Капилляры образуют межэндотелиальную связь без пор и фенестров. Прочность межэндотелиальных контактов поддерживается высокомолекулярными белками — кадгеринами. Эндотелий капилляров мозга не способен к пиноцитозу.

Перициты как аналоги гладких мышц поддерживают тонус базальной мембраны и выполняют сократительную функцию. Аминопептидаза этих клеток расщепляет нейромедиаторы пептидной структуры. Перициты, синтезируя фактор роста, стимулируют регенерацию эндотелия.

Астроцитарная муфта образована отростками астроцитов и покрывает 85 — 90 % поверхности ГЭБ. Пресинаптическая мембрана астроцитов контактирует с эндотелием и базальной мембраной. Астроциты обладают многофункциональностью. Они регулируют обмен нейромедиаторов и иммунный ответ мозга, участвуют в синтезе миелина, активном транспорте ионов. В астроцитах продуцируется растворимый пептидный фактор, необходимый для формирования плотных контактов эндотелия.

Такое строение ГЭБ характерно для всех отделов головного мозга, кроме гипоталамо-гипофизарной области, где базальная мембрана имеет перикапиллярные пространства, а сам барьер обильно фенестрирован.

Ограничение диффузии в направлении кровь → мозг обусловлено особенностями морфофункциональных систем ГЭБ. Основное значение имеют:

- микроанатомическая организация;**
- высокая электрическая резистентность эндотелия, препятствующая транспорту гидрофильных соединений;**
- низкая активность пиноцитоза;**
- специфичность рецепторов и ферментов барьера.**

Через ГЭБ проникают не связанные с белками молекулы размером менее 10 — 15 нм. Типы транспорта — простая диффузия липофильных веществ, облегченная диффузия глюкозы, аминокислот, ионов кальция, магния, йода, активная диффузия.

Осмотически активные средства (маннит), повреждая ГЭБ, усиливают отек мозга и способствуют поступлению в него эндогенных токсических веществ (билирубин).

При менингите, арахноидите, гипоксии, черепно-мозговых травмах, шоке проницаемость ГЭБ возрастает. У больных тяжелым менингококковым менингитом концентрация антибиотика рифампицина в головном мозге составляет 26% от концентрации в крови, при менингите средней тяжести — 14,3 %, при легком менингите — 5,2 %

У взрослого человека имеется два способа проникновения вещества через ГЭБ: основной, гематогенный, — через стенку капилляра и дополнительный, ликворный, — через цереброспинальную жидкость, служащей промежуточным звеном между кровью и нервной или глиальной клеткой. Через гематоэнцефалический барьер проникают либо молекулы небольшого размера (пример — кислород), либо растворимые в липидных компонентах мембран глиальных клеток (пример — молекулы спирта этанола), используя высокоспециализированные механизмы преодоления этого барьера. Например, вирусы бешенства и герпеса человека попадают в ЦНС, перемещаясь по нервным клеткам, а инкапсулированные бактерии и грибы имеют позволяющие проникать сквозь ГЭБ поверхностные компоненты. Некоторые вещества могут переноситься через гематоэнцефалический барьер

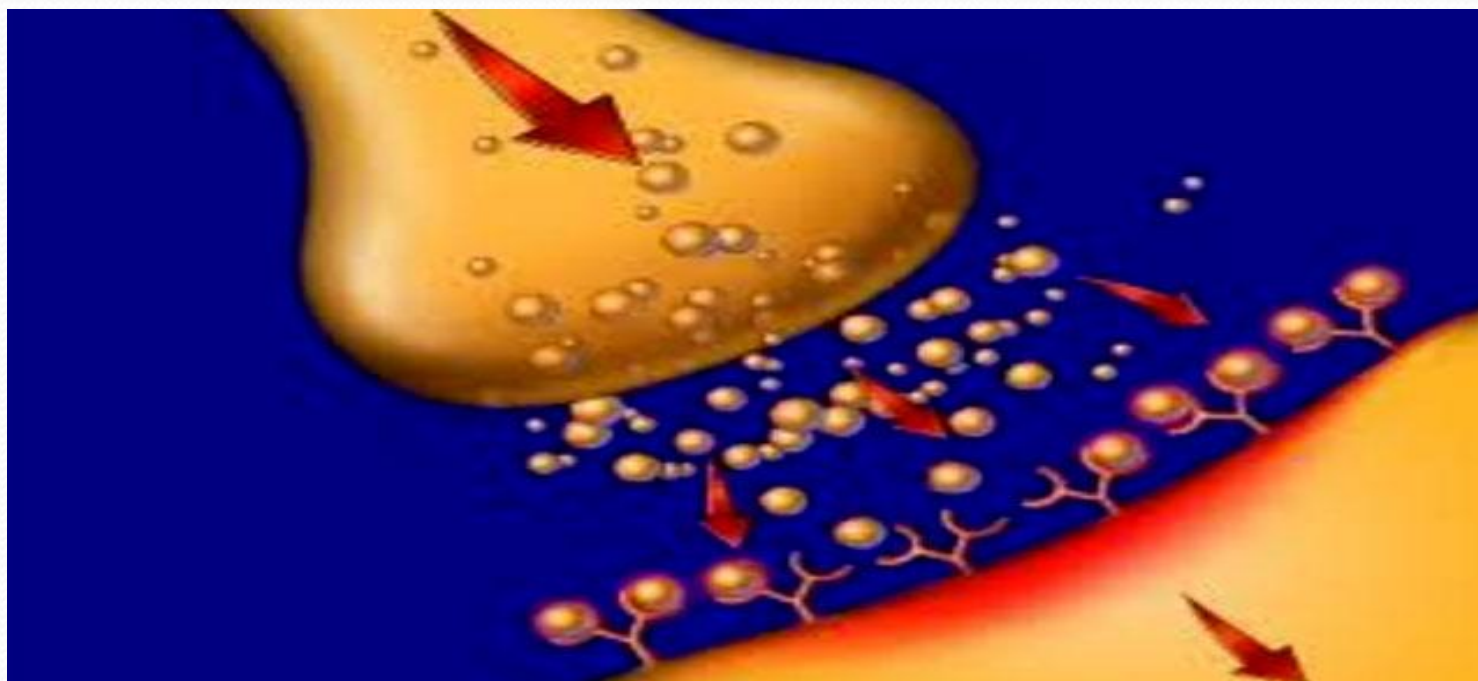
В практической гастроэнтерологии проницаемость гематоэнцефалического барьера (ГЭБ) важна при оценке побочных эффектов от применения конкретных препаратов при лечении заболеваний пищевода, желудка, двенадцатиперстной кишки и других органов. Предпочтение отдается препаратам, хуже преодолевающим гематоэнцефалический барьер.

Так, прокинетики I поколения церукал, реглан и другие (активное вещество метоклопрамид) и бимарал (активное вещество бромоприд) хорошо проникают через гематоэнцефалический барьер, а следующие поколения прокинетиков: мотилиум и мотилак (активное вещество домперидон) и ганатон и итомед (активное вещество итоприд) проникают через ГЭБ плохо. Поэтому последние со значительно меньшей вероятностью могут быть причиной экстрапирамидальных расстройств, таких как: спазмы лицевой мускулатуры, тризмы, ритмическая протрузия языка, бульбарный тип речи, спазмы экстраокулярных мышц, спастическая кривошея, опистотонус, мышечный гипертонус и другие.

Лекарства, из имеющих описание в настоящем справочнике, проникающие через гематоэнцефалический барьер: антимикробное средство (антибиотик) нифурател (торговое наименование лекарства Макмирор) и целый ряд других.

Не проникают: антибактериальное средство (антибиотик) амоксициллин (торговые наименования: Амоксисар, Амоксициллин, Амоксициллин в капсулах 0,25 г, Амоксициллин Ватхэм, Амоксициллин ДС, Амоксициллин натрия стерильный, Амоксициллин Сандоз, Амоксициллин-ратиофарм, Амоксициллин-ратиофарм 250 ТС, Амоксициллина порошок для суспензии 5 г, Амоксициллина таблетки, Амоксициллина тригидрат, Амоксициллина тригидрат (Пуримокс), Амосин Гоноформ, Грамокс-Д, Грюнамокс, Данемокс, Оспамокс, Флемоксин Солютаб, Хиконцил, Экобол) и другие.

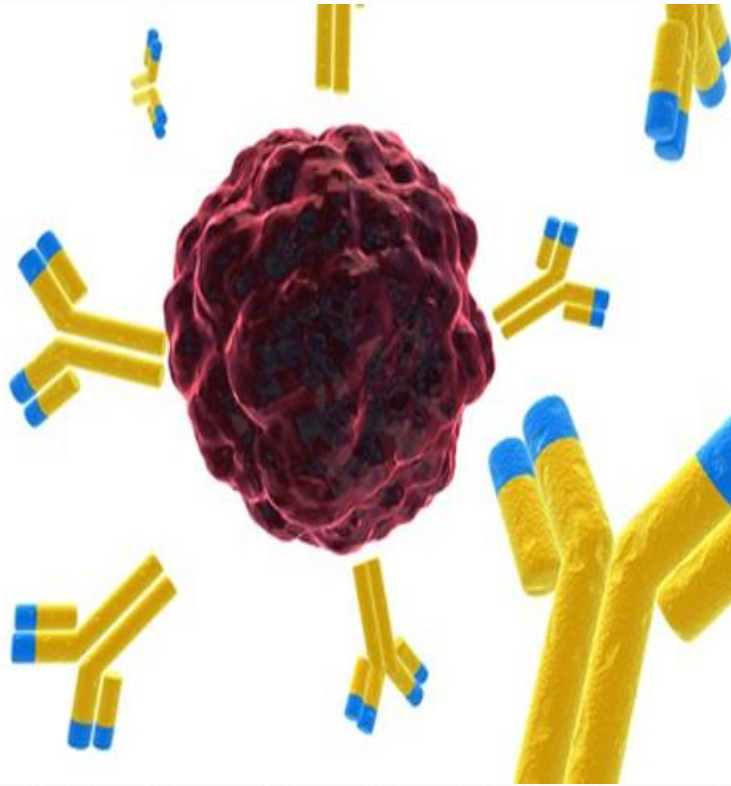
Лекарственные вещества, проникая в ткани и проходя через последнюю мембрану, окружающую рецептор, вступают во взаимодействие с этим рецептором, вызывая реализацию своего фармакологического действия. Рецептор представляет собой макромолекулы, которые, кроме белка и нуклеиновых кислот могут включать в свой состав липиды, углеводы, металлы и различные кофакторы.



Большинство рецепторов локализованы в плазматической мембране и имеют различную степень фиксации: они могут быть прочно связаны со структурными белками мембран, а могут свободно передвигаться в латеральном направлении и при связывании с лекарственным веществом образовывать группировки или кластеры. Для липофильных лекарственных веществ обнаружены цитоплазматические, митохондриальные и ядерные рецепторы.



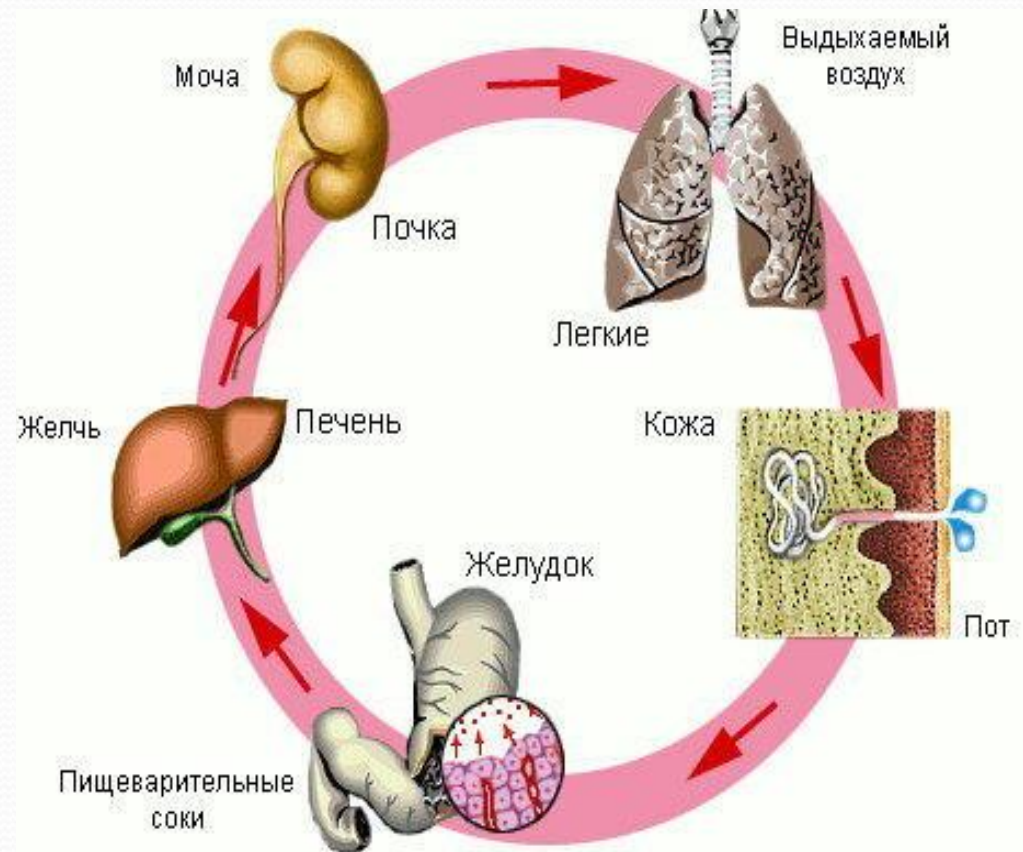
Лекарственное вещество вступает с рецептором в химические реакции, образуя ковалентные, ионные, водородные и гидрофобные связи. При этом происходят конформационные изменения в полимерных молекулах рецепторов, что приводит к изменению проницаемости клеточных мембран, меняются мембранный транспорт и активность ряда ферментов и осуществляется фармакологический эффект.



Избирательность эффектов лекарственных веществ обеспечивается специфичностью рецепторов, а также особенностями вторичных посредников (циклических нуклеотидов, ионов, фосфоинозитидов), участвующих в реализации активирования рецепторов и формировании эффекта в определенных типах клеток.

Длительность этого действия зависит от того, как долго поддерживается концентрация лекарственного вещества, достаточная для насыщения значительного числа рецепторов. Устанавливается динамическое равновесие между количеством лекарственного вещества, фиксированного в тканях во взаимодействии с рецепторами, фракцией вещества, связанного в неактивном комплексе и свободной фракцией вещества.

При понижении концентрации вещества в плазме крови происходит его обратное перемещение в кровь из клеток и тканей и выведение из организма, главным образом, с мочой и желчью. Кроме того, лекарственные вещества могут выводиться с выдыхаемым воздухом, с секретом бронхиальных желез, с молоком, потом, слюной, путем секреции в различные отделы желудочно-кишечного тракта и выделения в последующем с калом.



Лекарственные вещества проникают из крови в мочу преимущественно в неионизированном виде. Липодорастворимые молекулы их легче выделяются в клубочках почек. Характер и степень прохождения веществ через почечные мембраны зависят от величины рН по обеим сторонам мембран. Обычно кислая реакция мочи способствует экскреции лекарств-оснований (например, алкалоидов), так как их неионизированная форма легко проходит из крови в мочу через гемато-ренальный барьер, а их ионизация в моче затрудняет обратный переход.



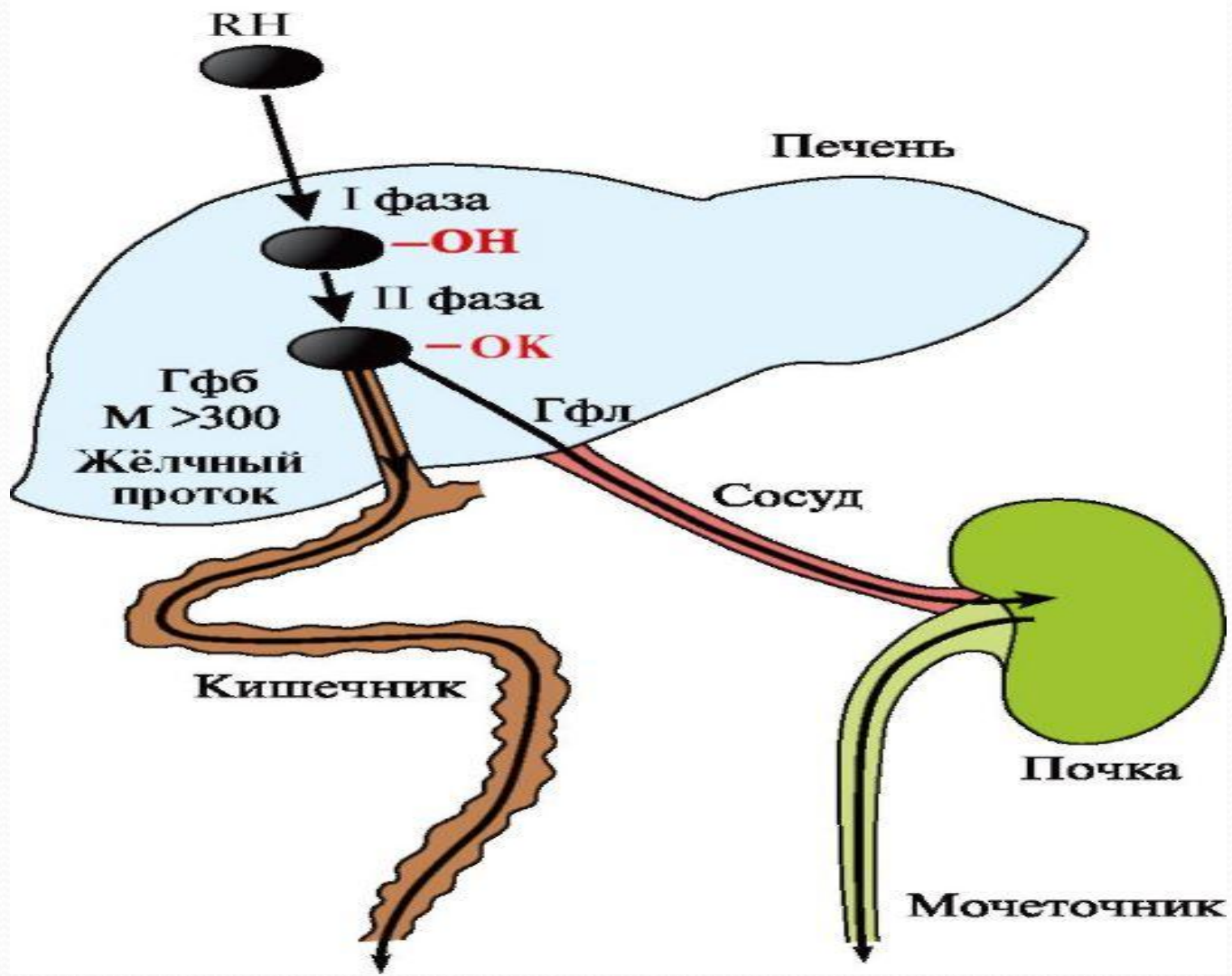
Эпителиальные клетки канальцев почек имеют, кроме того, два механизма активного транспорта лекарственных веществ: один для кислот, другой - для оснований. Этим путем экскретируются липоидонерастворимые вещества, находящиеся в крови в ионизированной форме (например, пенициллин). Большой экскреторной способностью обладают клетки печени, располагающие механизмами не только пассивного, но и активного транспорта и выводящие лекарственные вещества с желчью в кишечник. Высокомолекулярные лекарственные вещества ($M > 300$) выделяются в желчь путём активного транспорта.

Концентрация лекарства в организме существенно зависит от метаболизма лекарственных веществ. Большинство из них подвергаются в организме либо частичному, либо почти полному превращению.



Большинство лекарственных веществ претерпевает в организме различные превращения, причем, образуясь при этом соединения могут иметь, по сравнению с первоначальной, меньшую или большую фармакологическую активность. Например, уротропин не обладает антибактериальной активностью, но, попав в желудок, в кислой среде расщепляется, выделяя формальдегид, который оказывает антибактериальное действие.

Структурные превращения лекарственных веществ, поступивших в организм, могут идти как по пути разрушения (упрощения структуры молекулы вещества), так и в направлении ее усложнения в результате конъюгации (связывания с эндогенными веществами). Зачастую превращение вещества включает обе эти фазы и лекарство претерпевает в первой фазе трансформацию своей молекулы путем окисления, восстановления, гидролиза, а затем, во второй фазе, подвергается конъюгации.

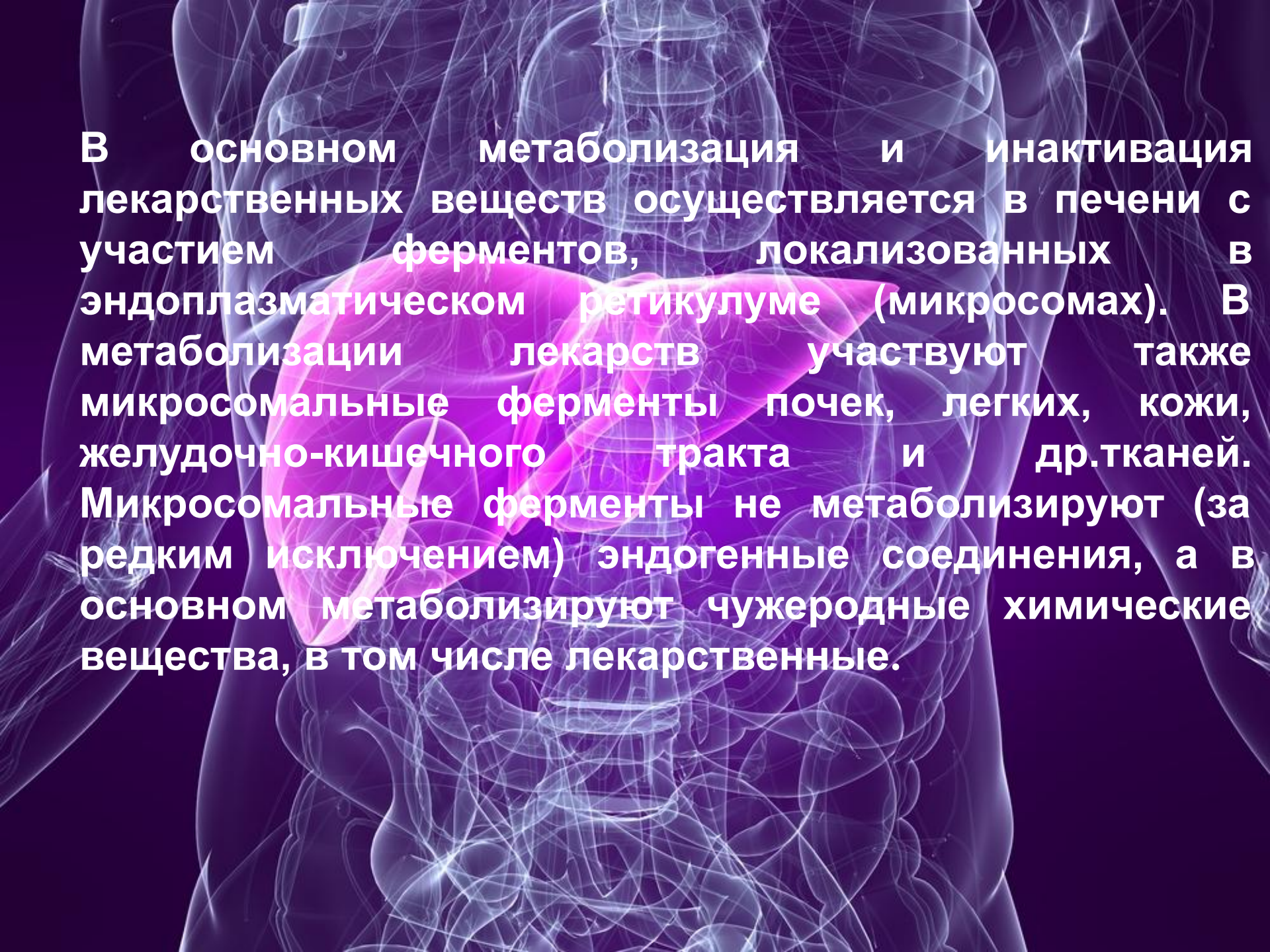


В процессе этих реакций молекула лекарственного вещества вначале, в первой фазе, приобретает новые, функциональные группы (-COOH, -OH, -NH₂, -SH и др.), повышающие ее полярность и одновременно влекущие за собой изменение, повышение или понижение активности (токсичности) вещества.

При конъюгации лекарственное вещество или его метаболиты соединяются с эндогенными молекулами или группировками (глюкуроновой кислотой, серной кислотой, уксусной кислотой, аминокислотами, метильными или другими алкильными группировками), происходит блокирование функциональных групп (например, $-COOH$, $-OH$, $-NH_2$, $-SH$ и др) и дезактивация молекулы. Некоторые лекарственные вещества метаболизируются в течение одной фазы конъюгации, если обладают функциональными группами, способными связываться с эндогенными веществами.

Некоторые лекарственные вещества метаболизируются в течение одной фазы конъюгации, если обладают функциональными группами, способными связываться с эндогенными веществами.

В процессе метаболизма лекарств в организме, наряду со структурой изменяется и их фармакологическая активность: она может усиливаться, изменять характер, может появляться токсичность, но, в основном, лекарство дезактивируется.

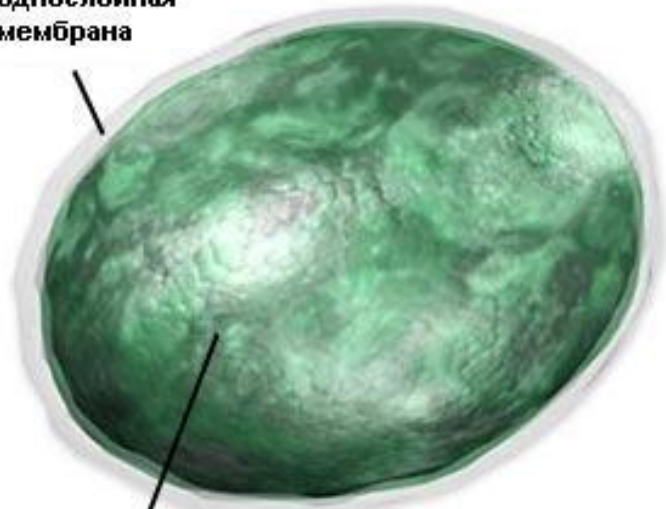


В основном метаболизация и инактивация лекарственных веществ осуществляется в печени с участием ферментов, локализованных в эндоплазматическом ретикулуме (микросомах). В метаболизации лекарств участвуют также микросомальные ферменты почек, легких, кожи, желудочно-кишечного тракта и др. тканей. Микросомальные ферменты не метаболизируют (за редким исключением) эндогенные соединения, а в основном метаболизируют чужеродные химические вещества, в том числе лекарственные.

Вне эндоплазматического ретикулаума биотрансформация лекарственных веществ происходит в лизосомах, митохондриях, пероксисомах и в цитозоле клеток. Превращение лекарств может происходить также во внеклеточных жидкостях (крови, лимфе, ликворе, межклеточной жидкости) и в полости желудочно-кишечного тракта, в основном путем гидролиза.

Структура Лизосомы

однослойная мембрана



внутренние ферменты



Ряд лекарственных веществ может также метаболизироваться некоторыми немикросомальными ферментами межуточного обмена (такими как алкогольдегидрогеназа, альдегиддегидрогеназа, ксантиноксидаза, эстеразы и др.). К числу этих лекарственных веществ относятся гормоны, витамины, моноамины (серотонин, гистамин, ацетилхолин, адреналин и др.), жирные кислоты (линетол и др.), простагландины, пуриновые и пиримидиновые основания (аденин и др.), нуклеозиды и др. препараты, являющиеся метаболитами и субстратами нормального межуточного обмена.

Учитывая существенную роль ферментов эндоплазматического ретикулума в инактивации чужеродных веществ, метаболические превращения лекарственных веществ подразделяют на превращения, которые катализируются микросомальными ферментами печени (и, возможно, других тканей) и на превращения, которые катализируются ферментами, локализованными в других частях клетки (немикросомальными).

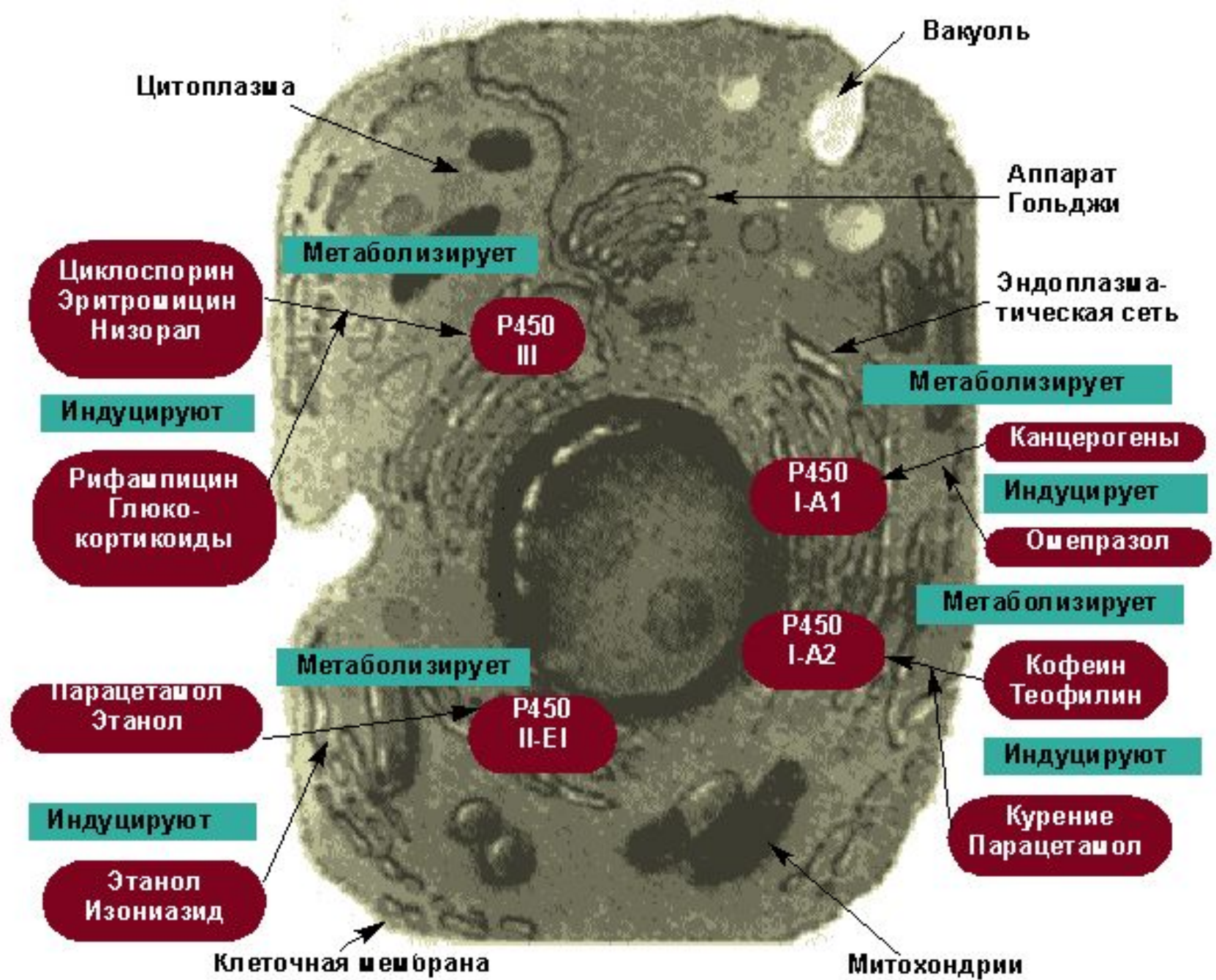
Ферменты тесно связаны с липопротеиновой мембраной эндоплазматической сети и выделить их представляет большие трудности, так как к тому же эти ферменты быстро разрушаются.

В состав микросомальных ферментов входят оксидазы со смешанными функциями (их еще называют микросомальными монооксигеназами или ферментами свободного окисления), а также различные эстеразы, ферменты синтеза белков, липидов, фосфолипидов, гликопротеидов, желчных кислот, и ферменты, катализирующие реакции конъюгации.

Из их числа в механизмах детоксикации ксенобиотиков (и в том числе лекарств) участвуют оксидазы, эстеразы и ферменты конъюгации, т.е. в основном, микросомальные ферменты осуществляют окисление, восстановление, гидролиз и конъюгацию ксенобиотиков (в том числе лекарств).

Микросомальные монооксигеназы представляют собой полиферментный комплекс, локализованный на гладком эндоплазматическом ретикулуме, и связанный с двумя немитохондриальными цепями переноса электронов, генерирующих восстановленные формы НАДФ и НАД. Источником НАДФ·Н₂ служит пентозофосфатный цикл, а НАД·Н₂-гликолиз. Общим самоокисляющимся (аутооксидабельным) звеном этих зависимых от НАДФ·Н₂ и НАД·Н₂ путей транспорта электронов является цитохром Р₄₅₀. В состав этого комплекса входят также цитохром В₅, НАДФ·Н-цитохром-Р450-редуктаза и НАД·Н-цитохром В₅-редуктаза.

Цитохром P₄₅₀ представляет собой гемсодержащий белок, широко распространенный в тканях животных и растений. Он локализован в глубоких слоях мембран эндоплазматической сети. При взаимодействии с CO восстановленный цитохром образует карбонильный комплекс, характеризующийся полосой поглощения на 450нм, что и определило название фермента. Цитохрому P₄₅₀ присуще многообразие изоформ и широта субстратной специфичности. Эту широту специфичности характеризуют как специфичность к гидрофобности вещества.



Белок цитохрома P_{450} , синтезируется на рибосомах шероховатых мембран эндоплазматического ретикулума гепатоцитов, причем, белок различных изоформ цитохрома P_{450} возникает в результате синтеза ad novo различных белков. Последнее позволяет монооксигеназным системам осуществлять биотрансформацию разных липотропных ксенобиотиков. Ключевым ферментом синтеза гема цитохрома P_{450} является синтетаза δ -аминолевулиновой кислоты. Катаболизм цитохрома P_{450} начинается с ферментативного или аутоксидабельного превращения его в неактивную форму — цитохром P_{420} , который катаболизируется по известным путям биотрансформации геминовых структур.

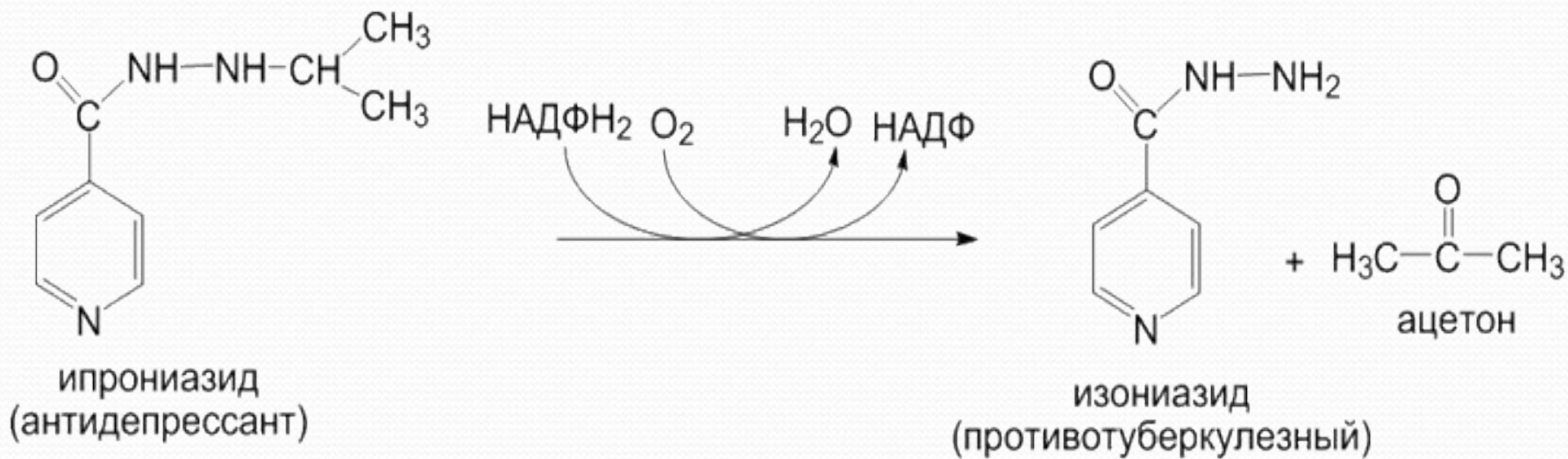
Из схемы действия микросомальных монооксигеназ следует, что при биотрансформации ксенобиотиков (в том числе лекарственных веществ) один атом кислорода используется для окисления субстрата (путем гидроксилирования), а второй атом — восстанавливается до воды (за счет восстановительного эквивалента от НАДФ·Н₂ или НАД·Н₂). Это позволило дать ферментным системам, обеспечивающим данный процесс, название оксидаз со смешанными функциями. Использование для окисления субстрата лишь одного атома кислорода оксидазами со смешанными функциями явилось основанием для того, чтобы отнести их к монооксигеназным системам.

Наибольшее значение придается следующим окислительным реакциям превращения лекарственных веществ:

- 1. Гидроксилированию ароматических соединений (салициловая кислота и др.),**
- 2. Гидроксилированию алифатических соединений (мепробамат и др.),**
- 3. Окислительному дезаминированию (фенамин и др.),**
- 4. S-дезалкилированию (6-метилтиопурин и др.),**
- 5. O-дезалкилированию (фенацетин и др.),**
- 6. N-дезалкилированию (ипрониазид и др.),**
- 7. сульфокислению (тиобарбитал и др.),**
- 8. N-окислению (диметиланилин и др.).**

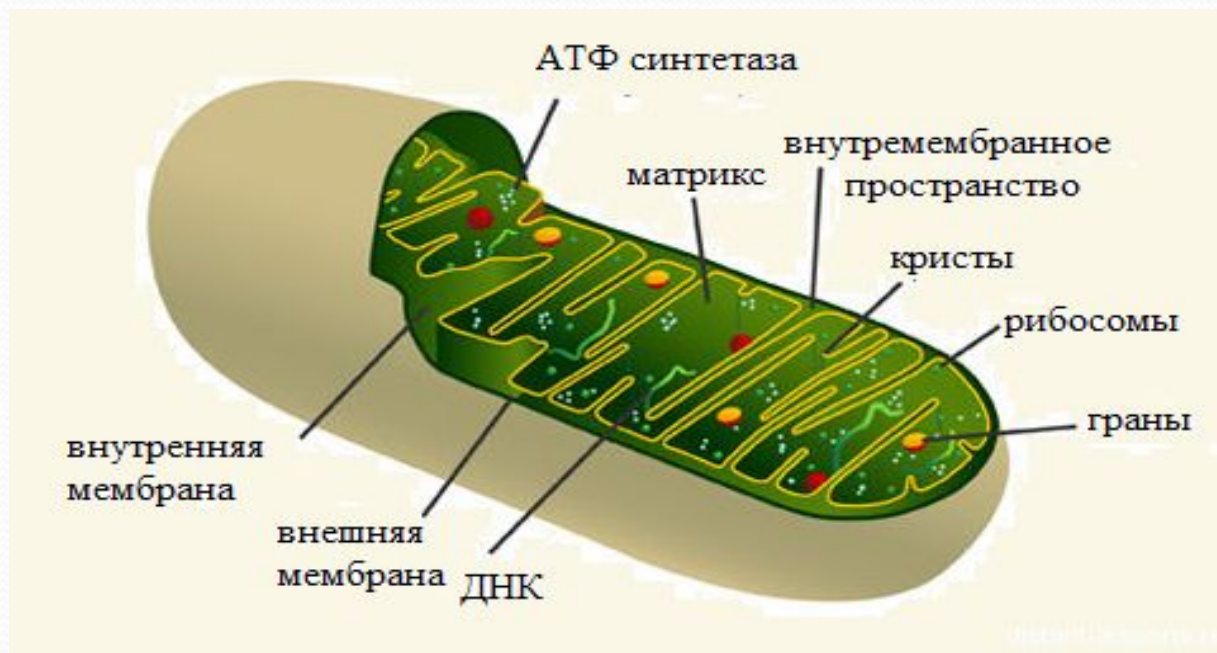
Микросомальные ферменты печени принимают участие также в реакциях гидролиза лекарственных веществ (сложных эфиров и амидов). Гидролиз, очень важный путь инактивации многих препаратов. В частности, кокаин гидролизуется на эггонин, бензойную кислоту и метанол, атропин - на тропин и троповую кислоту, аспирин - на салициловую кислоту и уксусную кислоту. При гидролизе происходит расщепление сложноэфирной связи с присоединением воды.

Эстеразы, катализирующие этот процесс, имеют более или менее выраженную специфичность. В качестве примера может служить превращение ацетилсалициловой кислоты (сложный эфир) и ипрониазида (амид), метаболизирующихся в основном путем гидролиза.



Лекарственные вещества метаболизируются в организме и посредством немикросомальных ферментов. Биотрансформация лекарств может происходить в митохондриях, лизосомах, пероксисомах, цитозоле клеток. Кроме того, метаболизм лекарств может осуществляться и во внеклеточных жидкостях (крови, лимфе, ликворе, межклеточной жидкости), а также в полости желудочно-кишечного тракта.

В митохондриях имеются аминоксидазы, которые катализируют превращение аминов в альдегиды, и ферменты, которые превращают ненасыщенные алициклические соединения в ароматические производные. Кроме того, имеются ферменты ксантиноксидаза, алкогольдегидрогеназа и альдегидоксидаза, окисляющие спирты и альдегиды. В лизосомах биотрансформация лекарств в основном осуществляется путем гидролиза.



Конъюгация, являясь второй фазой биотрансформации лекарств, представляет собой биосинтез, при котором лекарственные вещества и их метаболиты соединяются с эндогенными соединениями, такими как глюкуроновая кислота, сульфат, ацетил, метил, глицин и др. Различные лекарственные вещества конъюгируют с различными соединениями. Так, сульфаниламиды конъюгируют с остатком уксусной кислоты; ароматические спирта, кислота конъюгируют с глюкуроновой кислотой, с глицином, глутамином. Многие ароматические соединения, тяжелые металлы, металлоиды образуют ковалентную связь с сульфгидрильными группами цистеина.

Путем конъюгации у человека метаболизируются салицилаты, алкалоиды опия, барбитураты, амидопирин, глюкокортикоиды и другие препараты. Присоединение эндогенных соединений происходит к функциональной группе лекарственных веществ или его метаболита (гидроксильной, аминной, карбоксильной группе, атому галогена и др.), что приводит к повышению его полярности и растворимости в воде и снижению липидорастворимости и токсичности. Все это облегчает выделение конъюгатов из организма.

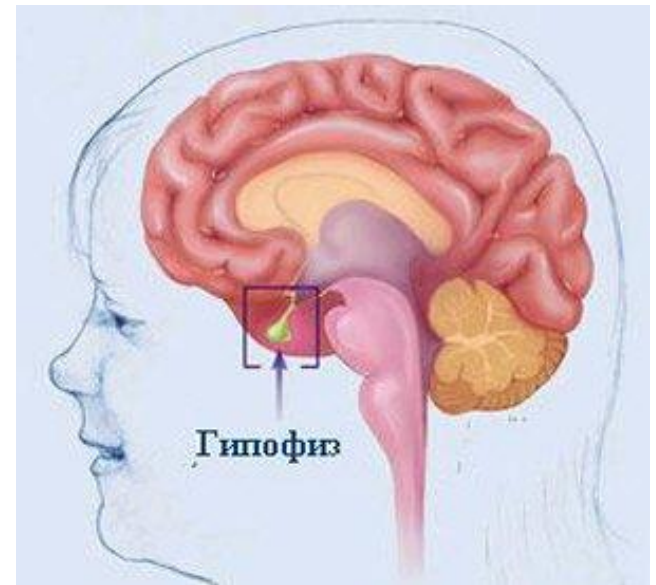
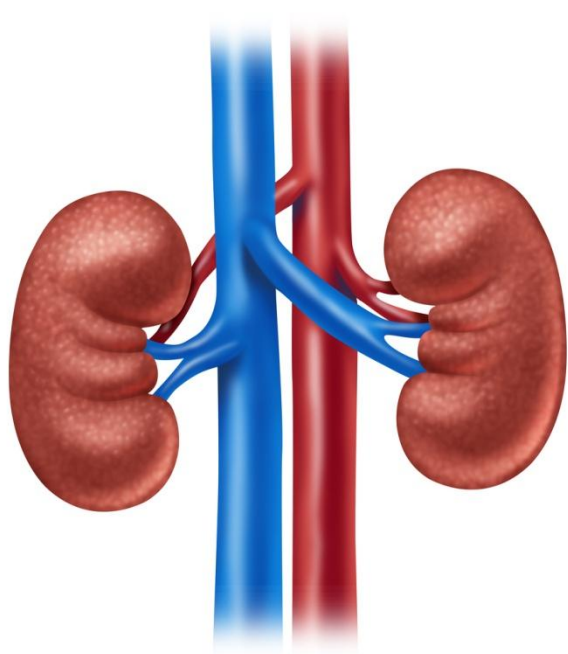
При образовании конъюгатов эндогенные соединения, переносимые с помощью специфических ферментов на лекарственные вещества, значительно реже — сами лекарственные вещества, предварительно активируются за счет взаимодействия с коферментами, участвующими в межуточном обмене, т.е. активируются за счет макроэргических связей АТФ, УТФ, коэнзимом А и т.д. Реакции конъюгации идут с затратой энергии, поставляемой с помощью указанных макроэргических связей.

Внутриклеточная локализация наиболее важных систем конъюгации может быть представлена следующим образом:

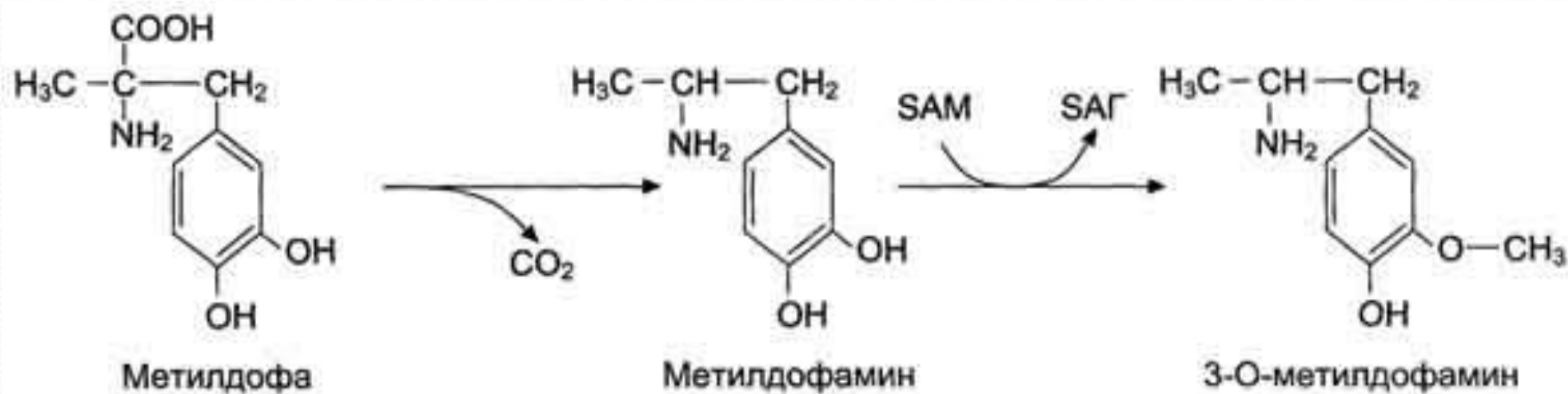
Типы конъюгации	Внутриклеточная локализация реакции конъюгации	Донор макроэргов
Глюкуронидная конъюгация	Эндоплазматическая сеть	УДФГК
Сульфатная конъюгация	Цитозоль	ФАФС
Метильная конъюгация	Цитозоль и эндоплазматическая сеть	S-аденозилметионин
Глутатионовая конъюгация	Цитозоль и эндоплазматическая сеть	Ацетил-КоА
Пептидная конъюгация	Митохондрии, эндоплазматическая сеть, возможно лизосомы	КоА
Ацетильная конъюгация	Цитозоль	Ацетил-КоА

Метилированию подвергаются ксенобиотики, в том числе лекарственные вещества, содержащие, гидроксильные, сульфгидрильные и аминокгруппы. Метилирование совершается в две стадии. Источником метильных групп в организме является аминокислота метионин, а также в ряде случаев 5-метилтетрагидрофолиевая кислота. После образования из метионина и АТФ S-аденозилметионина (I стадия) происходит перенос метильной группы от кофермента S-аденозилметионина на амины, фенолы и тиоловые соединения (II стадия) с образованием N-, O- и S-метиловых конъюгатов.

Процесс этот также наиболее интенсивно совершается в печени, а также наблюдается в почках, селезенке, кишечнике, коже, ЦНС, гипофизе и др. В отличие от других реакции конъюгации при метилировании не всегда изменяется растворимость и токсичность исходного соединения. Метильная конъюгация совершается как на мембранах эндоплазматического ретикулума, так и в цитозоле клеток.



В качестве примера О-метилирования лекарства можно привести один из этапов метаболизма метилдофа - вещества, нарушающего образование адренергического медиатора и применяемого как гипотензивное средство.

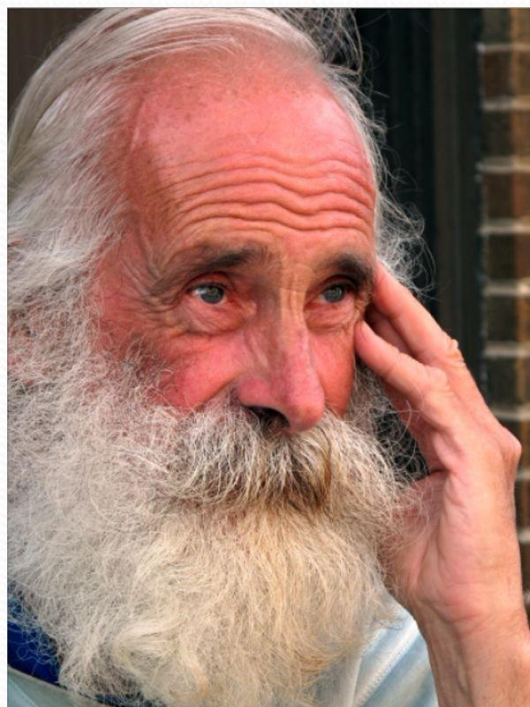


Факторы, влияющие на метаболизм лекарств

Скорость каждой из реакций, по которой метаболизируется то или иное лекарственное вещество, зависит от многих факторов. Эти факторы подразделяются на генетические, физиологические и связанные с окружающей средой.

Особое значение имеет установленный генетический полиморфизм (т.е. существование нормальных вариантов) некоторых ферментов в человеческих популяциях, что приводит к индивидуальным различиям в метаболизме ряда препаратов и в реакциях на препараты.

К числу физиологических факторов, которые влияют на метаболизм лекарственных веществ, относят вид организма, возраст, пол, состояние питания, беременность, состояние гормональной системы и различные заболевания. Так, было показано, что многие лекарственные вещества у самцов крыс метаболизируются быстрее, чем у самок.



Действие лекарственных веществ резко возрастает при заболеваниях органов, обеспечивающих их метаболизм, особенно, печени, а также органов, обеспечивающих выведение лекарств и их метаболитов из организма, особенно, почек. Инфекционные заболевания, диабет, хронический гепатит, алкогольные поражения печени снижают метаболизм лекарств, что создает предпосылки к передозировке лекарств. Нередко действие лекарств проявляется только при патологии (сердечные гликозиды, антипиретики и др.).

Существенное влияние на метаболизм лекарственных веществ в организме оказывают факторы окружающей среды, такие как световой режим, температура окружающей среды, состав пищи, стресс, ионизирующая радиация, и, особенно, различные химические вещества — ксенобиотики, в том числе и сами лекарственные вещества.

Наиболее выраженное действие на функционирование биохимических систем, ответственных за процессы детоксикации ксенобиотиков, оказывают химические вещества, которые можно подразделить на две группы: индукторов и ингибиторов микросомальных монооксигеназ.

К числу индукторов относятся инсектициды (ДДТ, алдрин, гексахлорциклогексан) и многочисленные медикаментозные препараты: анальгетики (амидопирин), снотворные (барбитураты), транквилизаторы и нейролептики (мепротон, сибазон, аминазин), противовоспалительные средства (бутадион), гипогликемические препараты (букарбан), антигистаминные средства (димедрол), антитуберкулезные средства (рифампицин), стероиды (тестостерон, метилтестостерон, гидрокортизон, преднизолон).

Несмотря на разнообразие химического строения, все индукторы имеют ряд общих признаков. Все они относятся к числу липидорастворимых соединений и характеризуются тропизмом к мембранам эндоплазматического ретикулума. Индукторы являются субстратами микросомальных ферментов.

К числу ингибиторов микросомальных монооксигеназ относятся многочисленные соединения различной химической природы, которые условно можно разделить на несколько групп:

1. Обратимые ингибиторы прямого действия (эфирь, спирты, фенолы, хиноны, производные пиридина и др.),

2. Обратимые ингибиторы непрямого действия, воздействующие через продукты своего метаболизма (производные бензола, алкиламинь, ароматические амины и др.),

3. Необратимые ингибиторы, разрушающие цитохром P₄₅₀ (четырёххлористый углерод, серосодержащие соединения и др.),
4. Ингибиторы, тормозящие синтез и (или) ускоряющие распад цитохрома P₄₅₀ (ионы металлов, антибиотики, ингибирующие белковый синтез и др.).

В основе ингибирования микросомальных ферментов лежат различные механизмы: конкуренция за активный центр фермента, разобщение окислительного механизма, изменение проницаемости липопротеиновых мембран, влияние на синтез монооксигеназ и др.

Следует иметь в виду, что ингибирующий и стимулирующий эффекты лекарственных веществ на метаболизм других лекарственных веществ зачастую приводит к изменению фармакологической активности, что можно наблюдать при множественной химиотерапии.

Знание основных закономерностей метаболизма лекарственных веществ в организме необходимо для характеристики лечебных и токсических свойств лекарства, для правильного проведения фармакотерапии и служит основанием для создания и внедрения новых фармакологических препаратов и лекарственных форм с заданными свойствами.



Спасибо за внимание!