Фармакология

Учебник

Под редакцией профессора Р.Н. Аляутдина

5-е издание,
переработанное и дополненное

Министерство образования и науки РФ

Рекомендован ГБОУ ДПО «Российская медицинская академия последипломного образования» Министерства здравоохранения Российской Федерации к использованию в образовательных учреждениях, реализующих высшее профессиональное образование по специальности 31.05.01(060101) «Лечебное дело»

Регистрационный номер рецензии 108 от 9 апреля 2014 года
ФГАУ «Федеральный институт развития образования»

Москва
ИЗДАТЕЛЬСКАЯ ГРУППА
«ГЭОТАР-Медиа»
2018

ОГЛАВЛЕНИЕ

Авторский коллектив 12
Список сокращений 13
Введение 15
Предмет, задачи и методология фармакологии 15
Источники получения лекарственных веществ 16
Этапы создания новых лекарственных средств 16
Доклинические испытания 19
Клинические исследования 19
Исследования биоэквивалентности лекарственных препаратов . . . 20
Регистрация лекарственного препарата 21
Пострегистрационные испытания 21
История отечественной фармакологии 21
Названия лекарственных средств 33
Классификации лекарственных средств 35
ЧАСТЬ I. ОБЩАЯ ФАРМАКОЛОГИЯ 37
Глава 1. Фармакокинетика 38
1.1. Трансцеллюлярный транспорт лекарственных веществ 38
1.2. Парацеллюлярный транспорт лекарственных веществ 47
1.3. Всасывание лекарственных веществ 49
1.4. Распределение лекарственных веществ в организме 65
1.5. Депонирование лекарственных веществ в организме 72
1.6. Биотрансформация лекарственных веществ 74
1.7. Выведение лекарственных веществ из организма 86
1.8. Математическое моделирование фармакокинетических процессов 92
1.9. Оптимизация дозирования лекарственных веществ 99
Вопросы и задания для самоконтроля 103
Глава 2. Фармакодинамика 104
2.1. Фармакологические эффекты, локализация и механизмы действия лекарственных веществ 104
2.2. Виды действия лекарственных веществ 122
Вопросы и задания для самоконтроля 124
Глава 3. Влияние различных факторов на фармакодинамику и фармакокинетику лекарственных веществ 126
3.1. Свойства лекарственных веществ. Лекарственные формы . . 126
3.2. Свойства организма 129
3.3. Режим назначения лекарственных веществ 132
3.4. Хронофармакология 141
Вопросы и задания для самоконтроля 144

Глава 4. Понятие о фармакопрофилактике и фармакотерапии. Виды лекарственной терапии 145
Вопросы и задания для самоконтроля 146
Глава 5. Побочные и токсические действия лекарственных веществ 147
5.1. Побочные действия лекарственных веществ 147
5.2. Токсические действия лекарственных веществ 148
Вопросы и задания для самоконтроля 151
ЧАСТЬ II. ЧАСТНАЯ ФАРМАКОЛОГИЯ 153
Нейротропные средства 153
Средства, влияющие на периферическую нервную систему 153
Средства, действующие на афферентную иннервацию 154
Глава 6. Средства, угнетающие афферентную иннервацию 155
6.1. Местноанестезирующие средства (местные анестетики) . . . 155
6.2. Вяжущие, обволакивающие и адсорбирующие средства . . . 165
Вопросы и задания для самоконтроля 168
Глава 7. Средства, стимулирующие окончания афферентных нервов 170
Вопросы и задания для самоконтроля 172
Средства, действующие на эфферентную иннервацию 174
Глава 8. Средства, действующие на холинергические синапсы . . . 179
8.1. Средства, стимулирующие холинергические синапсы 181
8.2. Средства, блокирующие холинергические синапсы 203
Вопросы и задания для самоконтроля 224
Глава 9. Средства, действующие на адренергические синапсы . . . 227
9.1. Средства, стимулирующие адренергические синапсы 230
9.2. Средства, блокирующие адренергические синапсы 250
Вопросы и задания для самоконтроля 275
Средства, влияющие на центральную нервную систему 277
Глава 10. Средства для наркоза (общие анестетики) 283
10.1. Средства для ингаляционного наркоза 284
10.2. Средства для неингаляционного наркоза 289
Вопросы и задания для самоконтроля 294
Глава 11. Снотворные средства 295
11.1. Снотворные средства с ненаркотическим типом действия 297
11.2. Снотворные средства с наркотическим типом действия . . . 302
Вопросы и задания для самоконтроля 306
Глава 12. Противоэпилептические средства 307
12.1. Блокаторы потенциалозависимых натриевых каналов 310

12.2. Средства, повышающие эффективность ГАМК-ергической системы 313
12.3. Средства, угнетающие действие возбуждающих аминокислот 316
12.4. Блокаторы кальциевых каналов Т-типа 316
12.5. Средства, обладающие комбинированным действием 317
Вопросы и задания для самоконтроля 318
Глава 13. Противопаркинсонические средства 320
13.1. Средства, стимулирующие дофаминергическую передачу 322
13.2. Средства, угнетающие холинергическую передачу 326
Вопросы и задания для самоконтроля 327
Глава 14. Анальгезирующие средства (анальгетики) 329
14.1. Средства преимущественно центрального действия 332
14.2. Анальгезирующие средства преимущественно периферического действия (нестероидные противовоспалительные средства) 345
Вопросы и задания для самоконтроля 346
Глава 15. Психотропные средства 348
15.1. Антипсихотические средства 348
15.2. Антидепрессанты 361
15.3. Нормотимические средства (соли лития) 371
15.4. Анксиолитические средства (транквилизаторы) 373
15.5. Седативные средства 377
15.6. Психостимуляторы 378
15.7. Ноотропные средства 382
Вопросы и задания для самоконтроля 384
Глава 16. Аналептики 388
Вопросы и задания для самоконтроля 391
Средства, влияющие на функции исполнительных органов и систем . . . 392
Глава 17. Средства, влияющие на функции органов дыхания 392
17.1. Стимуляторы дыхания 393
17.2. Противокашлевые средства 394
17.3. Отхаркивающие средства 396
17.4. Средства, применяемые при бронхиальной астме 401
17.5. Средства, применяемые при хронических обструктивных болезнях легких 416
17.6. Препараты сурфактантов 418
Вопросы и задания для самоконтроля 419
Средства, влияющие на сердечно-сосудистую систему 422

Глава 18. Антиаритмические средства 423
18.1. Класс I — блокаторы натриевых каналов 433
18.2. Класс II — β-адреноблокаторы 440
18.3. Класс III — блокаторы калиевых каналов 441
18.4. Класс IV — блокаторы кальциевых каналов 444
18.5. Другие средства, применяемые при тахиаритмиях и экстрасистолии 446
Вопросы и задания для самоконтроля 447
Глава 19. Средства, применяемые при недостаточности коронарного кровообращения 449
19.1. Средства, применяемые при стенокардии (антиангинальные средства) 451
19.2. Средства, применяемые при остром коронарном синдроме 467
Вопросы и задания для самоконтроля 468
Глава 20. Средства, применяемые при артериальной гипертензии (антигипертензивные средства) 469
20.1. Антигипертензивные средства нейротропного действия . . . 470
20.2. Средства, снижающие активность ренин-ангиотензиновой системы 480
20.3. Антигипертензивные средства миотропного действия 484
20.4. Мочегонные средства (диуретики) 490
Вопросы и задания для самоконтроля 492
Глава 21. Средства, повышающие артериальное давление (гипертензивные средства) 494
Вопросы и задания для самоконтроля 495
Глава 22. Средства, увеличивающие сократимость миокарда. Средства, применяемые при сердечной недостаточности 496
22.1. Кардиотонические средства 496
22.2. Средства, применяемые при сердечной недостаточности . 509
Вопросы и задания для самоконтроля 519
Глава 23. Средства, применяемые при нарушении мозгового кровообращения 521
23.1. Блокаторы кальциевых каналов 522
23.2. Производные алкалоидов барвинка 524
23.3. Производные алкалоидов спорыньи 524
23.4. Производные никотиновой кислоты 525
23.5. Производные ксантина 525
23.6. Средства, применяемые при мигрени 527
Вопросы и задания для самоконтроля 528

Глава 24. Средства, применяемые при атеросклерозе 529
24.1. Гиполипидемические средства (антигиперлипопротеинемические средства) 535
24.2. Антиоксиданты 543
Вопросы и задания для самоконтроля 545
Глава 25. Ангиопротекторы 547
Вопросы и задания для самоконтроля 551
Средства, влияющие на систему крови 553
Глава 26. Средства, регулирующие кроветворение 553
26.1. Средства, влияющие на эритропоэз 553
26.2. Средства, влияющие на лейкопоэз 559
Вопросы и задания для самоконтроля 560
Глава 27. Средства, влияющие на гемостаз и тромбообразование 562
27.1. Средства, снижающие агрегацию тромбоцитов (антиагреганты) 566
27.2. Средства, влияющие на свертывание крови 584
27.3. Средства, влияющие на фибринолиз 604
Вопросы и задания для самоконтроля 609
Глава 28. Мочегонные средства (диуретики) 611
28.1. Средства, влияющие на функцию эпителия почечных канальцев 614
28.2. Осмотические диуретики 622
28.3. Другие диуретики 623
Вопросы и задания для самоконтроля 625
Глава 29. Средства, влияющие на тонус и сократительную активность миометрия 626
29.1. Средства, повышающие тонус и сократительную активность миометрия 627
29.2. Средства, снижающие тонус и сократительную активность миометрия 631
29.3. Средства, понижающие тонус шейки матки 633
Вопросы и задания для самоконтроля 633
Глава 30. Средства, влияющие на функции органов пищеварения 635
30.1. Средства, влияющие на аппетит 635
30.2. Рвотные и противорвотные средства 637
30.3. Антацидные средства и средства, понижающие секрецию пищеварительных желез (антисекреторные средства) 639
30.4. Гастроцитопротекторы 645

30.5. Средства, используемые при нарушении экскреторной функции желудка, печени и поджелудочной железы 646
30.6. Ингибиторы протеолиза 649
30.7. Желчегонные средства 650
30.8. Гепатопротекторные средства 654
30.9. Холелитолитические средства 654
30.10. Стимуляторы моторики желудочно-кишечного тракта и прокинетические средства 655
30.11. Слабительные средства 656
30.12. Антидиарейные средства 659
30.13. Средства, восстанавливающие нормальную микрофлору кишечника 660
Вопросы и задания для самоконтроля 661
Средства, регулирующие процессы обмена веществ 663
Глава 31. Препараты гормонов, их синтетических заменителей и антагонистов 663
31.1. Гормональные препараты пептидной структуры 665
31.2. Гормональные средства стероидной структуры 702
Вопросы и задания для самоконтроля 737
Глава 32. Витамины 741
32.1. Препараты жирорастворимых витаминов 745
32.2. Препараты водорастворимых витаминов 749
32.3. Витаминоподобные вещества 754
32.4. Растительные витаминные препараты 754
32.5. Витаминные препараты животного происхождения 754
32.6. Поливитаминные препараты 755
32.7. Цитамины 755
Вопросы и задания для самоконтроля 756
Средства, угнетающие воспаление и регулирующие иммунные процессы 757
Глава 33. Противовоспалительные средства 757
33.1. Стероидные противовоспалительные средства 760
33.2. Нестероидные противовоспалительные средства 760
33.3. Медленнодействующие противоревматоидные средства . . . 765
Вопросы и задания для самоконтроля 768
Глава 34. Средства, применяемые при подагре (противоподагрические средства) 769
Вопросы и задания для самоконтроля 772
Глава 35. Средства, регулирующие иммунные процессы (иммунотропные средства) 773

35.1. Иммуносупрессивные средства 773
35.2. Иммуностимулирующие средства (иммуностимуляторы) . . . 780
35.3. Противоаллергические средства 789
Вопросы и задания для самоконтроля 798
Противомикробные, противовирусные и противопаразитарные средства 801
Глава 36. Антисептические и дезинфицирующие средства 802
36.1. Галогены и галогенсодержащие соединения 804
36.2. Окислители 807
36.3. Кислоты и щелочи 808
36.4. Соли тяжелых металлов 809
36.5. Альдегиды и спирты 811
36.6. Соединения ароматического ряда 813
36.7. Красители 813
36.8. Детергенты 815
36.9. Производные нитрофурана 816
36.10. Антисептики из других групп 817
36.11. Антисептики растительного происхождения 818
Вопросы и задания для самоконтроля 819
Химиотерапевтические средства, применяемые при инфекционных заболеваниях 821
Глава 37. Антибактериальные химиотерапевтические средства . . . 823
37.1. Антибиотики, нарушающие синтез клеточной стенки 831
37.2. Антибиотики, нарушающие синтез белков 857
37.3. Антибиотики, нарушающие проницаемость цитоплазматической мембраны 875
37.4. Антибиотики, нарушающие синтез РНК 876
37.5. Побочные эффекты антибиотиков 879
37.6. Синтетические антибактериальные средства 880
37.7. Противосифилитические средства 905
37.8. Противотуберкулезные средства 906
Вопросы и задания для самоконтроля 912
Глава 38. Противогрибковые средства 914
38.1. Противогрибковые антибиотики 915
38.2. Синтетические противогрибковые средства 919
Вопросы и задания для самоконтроля 931
Глава 39. Противовирусные средства 933
39.1. Средства, подавляющие репродукцию вирусов герпеса (противогерпетические средства) 938

39.2. Средства, подавляющие репродукцию вирусов иммунодефицита человека (средства против ВИЧ-инфекции) 946
39.3. Средства, подавляющие репродукцию вирусов гриппа . . . 954
39.4. Другие противовирусные средства 959
Вопросы и задания для самоконтроля 966
Глава 40. Средства для лечения протозойных инфекций 968
40.1. Противомалярийные средства 968
40.2. Препараты для лечения амебиаза, лейшманиоза, трихомониаза и других протозойных инфекций 974
Вопросы и задания для самоконтроля 979
Глава 41. Противоглистные (антигельминтные) средства 981
41.1. Противонематодозные препараты 982
41.2. Противоцестодозные препараты 983
41.3. Препараты, применяемые при внекишечных гельминтозах 984
Вопросы и задания для самоконтроля 985
Средства, применяемые при злокачественных новообразованиях . . . 987
Глава 42. Противоопухолевые средства 987
42.1. Общие принципы противоопухолевой химиотерапии 987
42.2. Цитотоксические средства 992
42.3. Алкилирующие средства 997
42.4. Антибиотики 999
42.5. Гормоны и их антагонисты 1003
42.6. Препараты моноклональных антител 1006
42.7. Другие препараты 1009
Вопросы и задания для самоконтроля 1010
Глава 43. Общие принципы лечения отравлений. Плазмозамещающие и дезинтоксикационные растворы 1013
43.1. Удаление токсических веществ и задержка их всасывания в кровь 1013
43.2. Уменьшение концентрации всосавшегося яда в крови и удаление его из организма 1014
43.3. Устранение действия токсических веществ, попавших в кровь 1015
43.4. Восстановление жизненно важных функций 1016
43.5. Плазмозамещающие и дезинтоксикационные растворы 1016
Вопросы и задания для самоконтроля 1017

Глава 44. Системы доставки лекарственных средств 1019
44.1. Модификация существующих путей доставки 1019
44.2. Новые системы доставки (полимерные системы) 1025
Вопросы и задания для самоконтроля 1033
Глава 45. Различные средства аптечного ассортимента 1034
45.1. Гомеопатические средства 1034
45.2. Биологически активные добавки к пище 1043
45.3. Корректоры метаболизма костной и хрящевой ткани 1047
Вопросы и задания для самоконтроля 1053
Глава 46. Основные лекарственные формы 1054
46.1. Твердые лекарственные формы 1054
46.2. Мягкие лекарственные формы 1056
46.3. Жидкие лекарственные формы 1057
46.4. Лекарственные формы для инъекций 1060
46.5. Лекарственные формы для ингаляций 1061
Вопросы и задания для самоконтроля 1061

Ответы к вопросам и заданиям для самоконтроля 1063
Предметный указатель 1066
Алфавитный указатель препаратов 1076

Глава 2
ФАРМАКОДИНАМИКА

Фармакодинамика включает понятия о фармакологических эффектах, локализации действия и механизмах действия ЛВ (т.е. представления о том, как, где и каким образом ЛВ действуют в организме). К фармакодинамике относится также понятие о видах действия ЛВ.

2.1. ФАРМАКОЛОГИЧЕСКИЕ ЭФФЕКТЫ, ЛОКАЛИЗАЦИЯ И МЕХАНИЗМЫ ДЕЙСТВИЯ ЛЕКАРСТВЕННЫХ ВЕЩЕСТВ

Фармакологические эффекты — изменения функции органов и систем организма, вызываемые ЛВ. К фармакологическим эффектам ЛВ относятся, например, повышение частоты сердечных сокращений, снижение артериального давления, повышение порога болевой чувствительности, снижение температуры тела, увеличение продолжительности сна, устранение бреда и галлюцинаций и т.п. Каждое ЛВ, как правило, вызывает ряд определенных, характерных для него фармакологических эффектов. При этом одни фармакологические эффекты ЛВ полезные — благодаря им ЛВ применяют в медицинской практике (**основные**, или **терапевтические, эффекты**), а другие не используются и, более того, нежелательны (**побочные эффекты**).

Для многих ЛВ известны места их преимущественного действия в организме, т.е. **локализация действия**. Одни ЛВ преимущественно действуют на определенные структуры головного мозга (противопаркинсонические, антипсихотические средства), другие в основном действуют на сердце (сердечные гликозиды).

Благодаря современным методическим приемам можно определить локализацию действия ЛВ не только на системном и органном, но и на клеточном и молекулярном уровнях. Например, сердечные гликозиды действуют на сердце (органный уровень), на кардиомиоциты (клеточный уровень), на Na^+-,K^+-АТФазу мембран кардиомиоцитов (молекулярный уровень).

Одни и те же фармакологические эффекты могут быть вызваны различными способами. Так, ЛВ могут вызывать снижение артериального давления, уменьшая синтез ангиотензина II (ингибиторы ангиотензинпревращающего фермента) или блокируя поступление Ca^{2+} в гладкомышечные клетки (блокаторы потенциал-зависимых кальциевых каналов), либо уменьшая выделение норадреналина из окончаний симпатических нервов (симпатолитики). Способы, с помощью которых ЛВ вызывают фармакологические эффекты, определяются как **механизмы действия**.

Большинство ЛВ вызывает фармакологические эффекты, действуя на определенные молекулярные субстраты — так называемые мишени.

К основным молекулярным «мишеням» для ЛВ относят:

- рецепторы;
- ионные каналы;
- ферменты;
- транспортные системы.

2.1.1. Рецепторы

Свойства и виды рецепторов. Взаимодействие рецепторов с ферментами и ионными каналами

Рецепторы представляют собой функционально активные макромолекулы или их фрагменты (в основном это белковые молекулы — липопротеины, гликопротеины, нуклеопротеины и др.), обеспечивающие ответ клетки на воздействие медиаторов или иных веществ. При воздействии веществ (лигандов) на рецепторы происходит изменение конформации белковой молекулы рецептора, что приводит к возникновению в клетке цепи биохимических реакций и дальнейшему развитию определенных эффектов на тканевом, органном и системном уровнях (фармакологических эффектов, если лигандом является ЛВ). Рецепторы служат мишенями как для эндогенных лигандов (нейромедиаторов, гормонов, цитокинов и других эндогенных биологически активных веществ), так и для экзогенных биологически активных веществ (в том числе для ЛВ). И в том, и другом случаях рецепторы взаимодействуют только с веществами, имеющими определенную химическую структуру и пространственную ориентацию, т.е. обладают избирательностью, поэтому их называют **специфическими рецепторами**.

Большое значение для специфического взаимодействия вещества и рецептора имеют присутствие в структуре вещества определенных функциональных групп, расстояние между ними, размер и пространственная

ориентация молекулы вещества. Влияние ориентации молекулы вещества в пространстве по отношению к рецептору определяет **стереоспецифичность** взаимодействия вещества и рецептора. Из двух стереоизомеров, которые имеют противоположную пространственную ориентацию (т.е. являются зеркальными отображениями друг друга), только L-изомер ориентирован в пространстве таким образом, что может эффективно взаимодействовать с рецептором и, следовательно, обладает активностью. Алкалоид гиосциамин, являющийся активным L-изомером, в процессе выделения из растения частично превращается в неактивный D-изомер. Поэтому полученная при экстракции смесь двух изомеров (атропин) в 2 раза менее активна, чем гиосциамин.

Рецепторы могут находиться в мембране клеток (мембранные рецепторы) или внутри клеток — в цитоплазме или ядре (внутриклеточные рецепторы) (рис. 2.1).

Мембранные рецепторы

Эти рецепторы состоят из липофильного участка (домена), пронизывающего мембрану, и гидрофильных доменов, находящихся снаружи и внутри клеток (внеклеточный и внутриклеточный домены). На внеклеточном домене имеются места связывания для лигандов (веществ, взаимодействующих с рецепторами). Внутриклеточные домены взаимодействуют

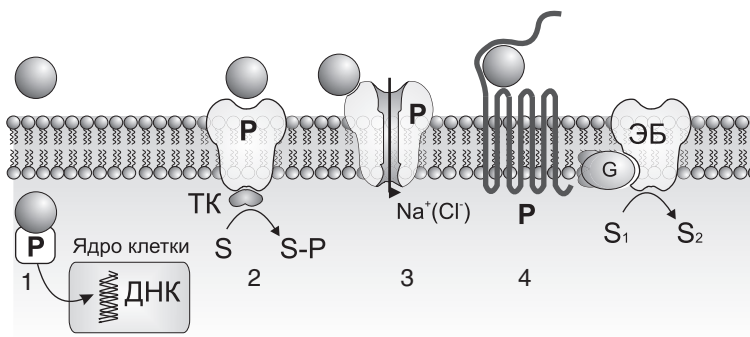


Рис. 2.1. Виды рецепторов: *1* — внутриклеточные рецепторы (регулируют транскрипцию генов); *2* — рецепторы, непосредственно сопряженные с ферментами; *3* — рецепторы, непосредственно сопряженные с ионными каналами; *4* — рецепторы, взаимодействующие с *G*-белками; *P* — рецепторы; ● — лиганды рецепторов; *ТК* — тирозинкиназа; *G* — *G*-белок; *ЭБ* — эффекторный белок (фермент или ионный канал); *S* — субстрат; *S-P* — фосфорилированный субстрат

с эффекторными белками (ферментами или ионными каналами) либо сами обладают ферментативной активностью (см. рис. 2.1). При связывании определенных лигандов с внеклеточным доменом изменяется конформация внутриклеточного домена, что оказывает влияние на его взаимодействие с эффекторными белками. Это может вызвать как повышение, так и понижение ферментативной активности эффекторного белка и/или открытие ионного канала, что сопровождается возникновением внутриклеточных реакций, в дальнейшем реализуемых в виде эффектов на тканевом, органном и системном уровнях.

Известны 3 вида мембранных рецепторов, различающихся по механизму передачи сигнала от вне- и внутриклеточного домена к эффекторным белкам.

1. **Рецепторы, непосредственно сопряженные с ферментами.** Поскольку внутриклеточный домен этих рецепторов проявляет ферментативную активность, их называют также рецепторами-ферментами, или каталитическими рецепторами. Большинство рецепторов этой группы обладает тирозинкиназной активностью. При связывании рецептора с веществом происходит активация тирозинкиназы, которая фосфорилирует внутриклеточные белки и таким образом изменяет их активность. К этим рецепторам относят рецепторы для инсулина, некоторых факторов роста и цитокинов. Наиболее хорошо изученный рецептор такого типа — рецептор для инсулина. Этот рецептор состоит из двух внеклеточных α-субъединиц, каждая из которых ковалентно связана с β-субъединицей, пронизывающей мембрану и обладающей тирозинкиназной активностью (см. рис. 2.1). Связывание инсулина с α-субъединицами вызывает изменение конформации соседних β-субъединиц, что приводит к их более тесному сближению и способствует трансфосфорилированию β-субъединиц по остаткам тирозина в реакции, когда одна субъединица фосфорилирует другую («аутофосфорилирование»). Фосфорилированные остатки тирозина затем вовлекают в этот процесс другие цитозольные белки, известные как субстраты инсулинового рецептора. К этому виду рецепторов относят также рецепторы, непосредственно связанные с гуанилатциклазой. Связывание с лигандом (натрийуретическими пептидами) стимулирует внутреннюю гуанилатциклазную активность рецептора, в результате чего происходит превращение гуанозинтрифосфата (ГТФ) в циклический гуанозинмонофосфат (цГМФ). Это самое небольшое семейство трансмембранных рецепторов. Предсердный натрийуретический пептид В-типа, секретируемый желудочками в ответ на чрезмерное увеличение объема циркулирующей крови, действует

подобным образом. Рекомбинантный препарат этого пептида — незиритид — одобрен для лечения декомпенсированной сердечной недостаточности.

2. **Рецепторы, непосредственно сопряженные с ионными каналами**, состоят из нескольких субъединиц, пронизывающих клеточную мембрану и формирующих ионный канал. При связывании вещества с внеклеточным доменом рецептора ионные каналы (так называемые рецептор-управляемые ионные каналы) открываются, в результате изменяется проницаемость клеточных мембран для различных ионов. К таким рецепторам относят никотин-чувствительные холинорецепторы (Н-холинорецепторы), рецепторы к гамма-аминомасляной кислоте ($ГАМК_A$-рецепторы), глициновые рецепторы, глутаматные рецепторы.
   - **Н-холинорецептор** состоит из 5 субъединиц, пронизывающих цитоплазматическую мембрану и окружающих центральный ионный (натриевый) канал. Две из них обозначены как α-субъединицы, каждая из которых имеет свой внеклеточный участок связывания для ацетилхолина (рис. 2.2). Когда рецептор не связан с лигандом, боковая аминокислотная цепь закрывает канал и таким образом препятствует вхождению ионов. Связывание двух молекул ацетилхолина с α-субъединицами рецептора вызывает конформационные изменения рецептора, что приводит к открытию ионного канала, проникновению ионов натрия в клетку и, как следствие, к деполяризации клеточной мембраны. Это вызывает сокращение и повы-

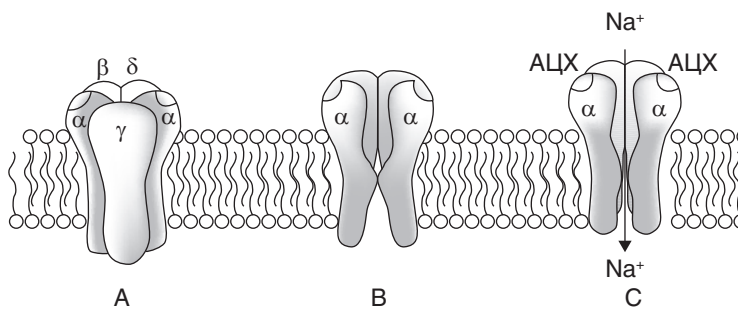


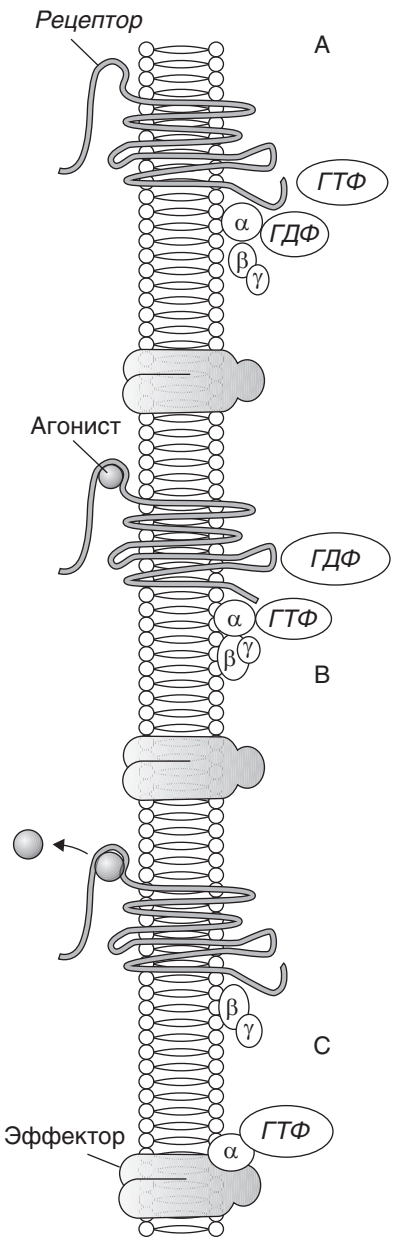
Рис. 2.2. Рецептор, непосредственно сопряженный с ионным (натриевым) каналом (Н-холинорецептор): *A* — рецептор состоит из пяти субъединиц, которые пронизывают мембрану; *B* — в отсутствии лиганда натриевый канал рецептора закрыт; *C* — при взаимодействии рецептора с двумя молекулами ацетилхолина натриевый канал рецептора находится в открытом состоянии

шение тонуса скелетных мышц. Н-холинорецепторы опосредуют действие ацетилхолина в нервно-мышечных синапсах при применении ингибиторов ацетилхолинэстеразы, повышающих концентрацию ацетилхолина.

- **ГАМК$_A$-рецепторы** непосредственно сопряжены с хлорными каналами. При взаимодействии этих рецепторов с ГАМК хлорные каналы открываются, и ионы хлора поступают в клетку, вызывая гиперполяризацию клеточной мембраны (это приводит к усилению тормозных процессов в ЦНС). Таким же образом функционируют глициновые рецепторы. К ЛВ, действие которых связано с изменением проницаемости хлорных каналов, относятся бензодиазепины, угнетающие передачу нервных импульсов в ЦНС. Бензодиазепины потенцируют способность ГАМК повышать проникновение ионов хлора через мембраны нейронов. Рецепторы, непосредственно сопряженные с ионными каналами, опосредуют действие ЛВ очень быстро (в течение нескольких миллисекунд).

3. **Рецепторы, взаимодействующие с G-белками**, пронизывают цитоплазматическую мембрану семь раз и заканчиваются внутриклеточным доменом, который активирует уникальный класс сигнальных молекул, называемых G-белками (рис. 2.3). Эти белки имеют такое название, потому что они связывают гуаниновые нуклеотиды, гуанозинтрифосфат (ГТФ) и гуанозиндифосфат (ГДФ). G-белки выполняют роль посредников между рецепторами и эффекторными белками (ферментами и ионными каналами) клеток. В состоянии покоя (при отсутствии стимуляции рецептора лигандом) внутриклеточный домен рецептора нековалентно соединен с G-белком, состоящим из α- и βγ-субъединиц. При действии вещества на рецептор ГДФ, связанный с α-субъединицей G-белка, заменяется на ГТФ, этот комплекс отделяется от рецептора и вступает во взаимодействие с эффекторными белками. К эффекторам относят ферменты (аденилатциклаза, фосфолипаза С), различные ионные каналы и некоторые другие белки. Передача сигнала, опосредованная G-белками, завершается, когда ГТФ гидролизуется с образованием ГДФ под каталитическим действием α-субъединицы, обладающей внутренней ГТФ-азной активностью.

Как правило, один рецептор сопряжен с несколькими G-белками, а каждый G-белок может одновременно взаимодействовать с несколькими молекулами ферментов или несколькими ионными каналами. В результате такого взаимодействия происходит **амплификация** (усиление) эффекта вещества.



Хорошо изучено взаимодействие G-белков с аденилатциклазой и фосфолипазой С.

Аденилатциклаза — мембраносвязанный фермент, гидролизующий АТФ. В результате гидролиза АТФ образуется циклический аденозинмонофосфат (цАМФ), который активирует цАМФ-зависимые протеинкиназы, фосфорилирующие клеточные белки. При этом изменяется активность белков и регулируемых ими процессов. По влиянию на активность аденилатциклазы G-белки подразделяются на G_s-белки, стимулирующие аденилатциклазу, и G_i-белки, ингибирующие этот фермент. Примером рецепторов, взаимодействующих с G_s-белками, являются β_1-адренорецепторы (опосредуют стимулирующее влияние на сердце симпатической иннервации), а примером рецепторов, взаимодействующих с G_i-белками, — M_2-холинорецепторы (опосредуют тормозное влияние на сердце парасимпатической иннервации). Эти рецепторы локализованы в мембране кардиомиоцитов.

При стимуляции β_1-адренорецепторов повышается активность адени-

Рис. 2.3. Рецептор, взаимодействующий с G-белками: *A* — рецептор находится в состоянии покоя (не взаимодействует с веществом), α-субъединица G-белка связана с ГДФ; *B* — при взаимодействии рецептора с веществом (агонистом) α-субъединица G-белка связывается с ГТФ; *C* — комплекс α-субъединицы с ГТФ отсоединяется от рецептора и вступает во взаимодействие с эффектором (ферментом и/или ионным каналом)

латциклазы и увеличивается содержание цАМФ в кардиомиоцитах. В результате активируется протеинкиназа, фосфорилирующая кальциевые каналы мембран кардиомиоцитов. Через эти каналы ионы кальция поступают в клетку. Вход Ca^{2+} в клетку увеличивается, что приводит к повышению автоматизма синусного узла и увеличению частоты сердечных сокращений. Внутриклеточные эффекты противоположной направленности развиваются при стимуляции M_2-холинорецепторов кардиомиоцитов, в результате чего происходит снижение автоматизма синусного узла и частоты сердечных сокращений.

С фосфолипазой С взаимодействуют G_q-белки, вызывая ее активацию. Примером рецепторов, сопряженных с G_q-белками, являются α_1-адренорецепторы гладкомышечных клеток сосудов (опосредующие влияние на сосуды симпатической иннервации). При стимуляции этих рецепторов повышается активность фосфолипазы С. Фосфолипаза С гидролизует фосфатидилинозитол-4,5-дифосфат клеточных мембран с образованием гидрофильного вещества инозитол-1,4,5-трифосфата, взаимодействующего с кальциевыми каналами саркоплазматического ретикулума клетки и вызывающего высвобождение Ca^{2+} в цитоплазму. При повышении концентрации Ca^{2+} в цитоплазме гладкомышечных клеток увеличивается скорость образования комплекса Ca^{2+}-кальмодулин, который активирует киназу легких цепей миозина. Этот фермент фосфорилирует легкие цепи миозина, в результате чего облегчается взаимодействие актина с миозином и происходит сокращение гладких мышц сосудов.

Рецепторы, сопряженные с G-белками, — наиболее распространенный вид рецепторов в организме человека. К ним относятся также дофаминовые рецепторы, некоторые подтипы серотониновых рецепторов, опиоидные рецепторы, гистаминовые рецепторы, рецепторы для большинства пептидных гормонов и др.

Внутриклеточные рецепторы

Внутриклеточные рецепторы — растворимые цитозольные или ядерные белки, которые опосредуют регулирующее действие веществ на транскрипцию ДНК (см. рис. 2.2). Лигандами внутриклеточных рецепторов являются липофильные вещества (стероидные и тиреоидные гормоны, витамины A, D), беспрепятственно проникающие в клетки через цитоплазматические мембраны, а затем в клеточное ядро.

Взаимодействие лиганда (например, глюкокортикоидов) с цитозольными рецепторами вызывает их конформационное изменение, в результате чего комплекс вещество–рецептор перемещается в ядро клетки, где связывается с определенными участками молекулы ДНК.

Происходит изменение (активация или репрессия) транскрипции генов, кодирующих синтез различных функционально активных белков (ферментов, цитокинов и т.д.). Увеличение (или уменьшение) синтеза ферментов и других белков приводит к изменению биохимических процессов в клетке и возникновению фармакологических эффектов. Так, глюкокортикоиды, активируя гены, ответственные за синтез ферментов глюконеогенеза, стимулируют синтез глюкозы, способствуя развитию гипергликемии. В результате репрессии генов, кодирующих синтез цитокинов, молекул межклеточной адгезии, циклооксигеназы глюкокортикоиды оказывают иммуносупрессивное и противовоспалительное действия. Фармакологические эффекты веществ при их взаимодействии с внутриклеточными рецепторами развиваются медленно (в течение нескольких часов и даже суток).

Взаимодействие с ядерными рецепторами характерно для тиреоидных гормонов, витаминов A (ретиноидов) и D. Рецепторы, активируемые пролифераторами пероксисом (подтип ядерных рецепторов), участвуют в регуляции липидного обмена и других метаболических процессов и являются мишенями для клофибрата (гиполипидемический препарат).

Связывание вещества с рецептором. Понятие об аффинитете

Для того чтобы ЛВ подействовало на рецептор, оно должно с ним связаться. В результате образуется комплекс «вещество–рецептор». Образование подобного комплекса осуществляется с помощью межмолекулярных связей. Существует несколько видов таких связей.

- **Ковалентные связи** — самый прочный вид межмолекулярных связей, образующихся между двумя атомами двух молекул за счет общей пары электронов. Ковалентные связи наиболее часто обеспечивают необратимое связывание веществ, однако такой вид связывания не характерен для взаимодействия ЛВ с рецепторами.
- **Ионные связи** возникают между группировками, несущими разноименные заряды (электростатическое взаимодействие). Ионные связи сильнее, чем водородные, но менее прочны, чем ковалентные.
- **Ион-дипольные и диполь-дипольные связи** близки по характеру к ионным связям. В электронейтральных молекулах ЛВ, попадающих в электрическое поле клеточных мембран или находящихся в окружении ионов, происходит образование индуцированных диполей. Ионные и дипольные связи характерны для взаимодействия ЛВ с рецепторами.
- **Водородные связи** — результат взаимодействия между положительно (атомы водорода, присоединенные к азоту или кислороду) и отри-

цательно заряженными атомами (кислород, азот или сера). Водородные связи слабее, чем ионные, для их образования необходимо, чтобы молекулы находились друг от друга на расстоянии не более 0,3 нм. Эти связи играют весьма существенную роль во взаимодействии ЛВ с рецепторами.

- **Ван-дер-ваальсовы связи** возникают вследствие появления в молекуле наведенной полярности, вызванной сдвигом электронов. Они образуются между двумя любыми атомами, находящимися на расстоянии не более 0,2 нм, и обеспечивают слабое взаимодействие между веществом и рецептором. При увеличении расстояния эти связи ослабевают. Такая индуцированная полярность весьма распространена при молекулярных взаимодействиях.
- **Гидрофобные связи** образуются при взаимодействии неполярных молекул в водной среде.

Связывание ЛВ с рецепторами — результат множественных химических взаимодействий между этими двумя молекулами, что обеспечивает достаточную силу связывания, необходимую для образования комплекса «вещество–рецептор». Как правило, связывание веществ с рецепторами происходит при участии нескольких слабых связей: например, десяти и более Ван-дер-ваальсовых связей и нескольких водородных связей; ионные взаимодействия встречаются реже. Ковалентные связи между ЛВ и рецепторами возникают достаточно редко и представляют собой особый случай. Образование ковалентных необратимых связей приводит к формированию длительно существующего комплекса «вещество–рецептор». В результате для восстановления первоначальной активности должны быть синтезированы новые рецепторы, а поскольку молекулы ЛВ оказываются необратимо связанными и не могут быть вытеснены из комплекса с рецептором, его действие не может быть быстро прекращено. Примером участия ковалентных связей в образовании комплекса «вещество–рецептор» может служить необратимое связывание неизбирательного α-адреноблокатора феноксибензамина с α_1- и α_2-аренорецепторами, вследствие чего продолжительность его действия составляет 48 ч (см. стр 253).

Поскольку большинство ЛВ связываются с рецепторами посредством слабых связей, т.е. обратимо, комплекс «вещество-рецептор» [ВР] через какой-то промежуток времени распадается с образованием свободной молекулы вещества [В] и незанятого рецептора [Р]:

$$[В]\,[Р] \underset{k_2}{\overset{k_1}{\rightleftarrows}} [ВР].$$

При установлении равновесия между процессом образования комплекса и процессом его диссоциации, согласно закону действующих масс, в каждый момент времени скорость образования комплекса равна скорости его распада:

$$k_1 [B] [P] = k_2 [BP],$$

где [BP] — количество комплексов «вещество–рецептор», [B] — концентрация свободного вещества, [P] — количество свободных рецепторов, k_1 и k_2 — константы скорости образования и распада комплексов соответственно.

Для характеристики обратимого связывания вещества с рецептором используют термин «аффинитет».

Аффинитет (от лат. *affinis* — родственный) — способность вещества связываться с рецептором, в результате чего образуется комплекс «вещество–рецептор». Кроме того, термин «аффинитет» используют для характеристики прочности связывания вещества с рецептором (чем выше прочность связывания, тем дольше не распадается комплекс «вещество–рецептор» и тем выше аффинитет). Количественная мера аффинитета, отражающая прочность связывания вещества с рецептором, — **константа диссоциации** (K_d), численно равная отношению константы распада комплекса «вещество–рецептор» (k_2) к константе образования этого комплекса (k_1).

При равновесии между процессами образования и диссоциации комплекса «вещество–рецептор» согласно предыдущему уравнению:

$$K_d = k_2 / k_1 = [B] [P] / [BP].$$

Из данного уравнения видно, что, если [BP] = [P], т.е. если половина рецепторов связана с веществом, а половина — нет, то K_d = [B] (концентрации вещества). Следовательно, **константа диссоциации численно равна концентрации вещества, при которой половина рецепторов в данной системе связана с веществом**. Выражается этот показатель в молях/л (М). Между аффинитетом и константой диссоциации существует обратно пропорциональное соотношение: чем меньше K_d, тем выше аффинитет. Например, если K_d вещества А равна 10^{-3} М, а K_d вещества В равна 10^{-10} М, аффинитет вещества В выше, чем аффинитет вещества А.

Фракция рецепторов (f), связанных с веществом, по отношению к общему количеству рецепторов может быть выражена уравнением:

$$f = [BP] / ([P] + [BP]),$$

где [BP] — количество рецепторов, связанных с веществом, [P] — количество свободных рецепторов. Это уравнение может быть преобразовано с использованием K_d следующим образом:

$$f = [B]/([B] + K_d).$$

Отсюда следует, что если K_d = [B], т.е. концентрации свободного вещества, то f = 1/2 от общего количества рецепторов. Это уравнение может быть выражено графически (рис. 2.4).

Константа диссоциации при определенных условиях коррелирует с активностью вещества, которая характеризуется концентрацией вещества (EC_{50}), вызывающей полумаксимальный эффект (0,5 от максимального эффекта). EC_{50} может быть определена на графике зависимости эффекта от концентрации вещества (рис. 2.5).

Чем меньше эта концентрация, тем выше активность вещества, что может быть следствием его более высокого аффинитета (и, следовательно, меньшего значения K_d).

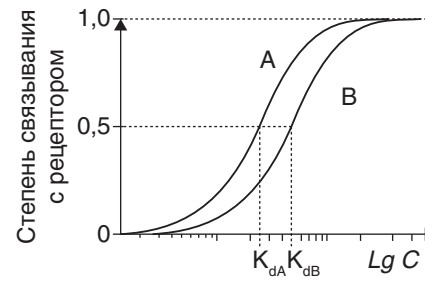


Рис. 2.4. График полулогарифмической зависимости степени связывания рецепторов с веществами A и B от концентрации этих веществ. Вещество A связано с 0,5 от общего количества рецепторов в меньшей концентрации, чем вещество B (Kd вещества A меньше, чем Kd вещества B)

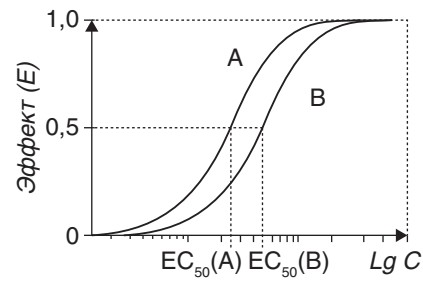


Рис. 2.5. График полулогарифмической зависимости эффекта, вызываемого веществами A и B, от концентрации этих веществ. Вещество A вызывает полумаксимальный эффект в меньшей концентрации, чем вещество B (EC50 вещества A меньше, чем EC50 вещества B)

Внутренняя активность лекарственных веществ. Понятие об агонистах и антагонистах рецепторов

Вещества, обладающие аффинитетом, могут проявлять внутреннюю активность.

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

В зависимости от наличия внутренней активности ЛВ подразделяют на агонисты и антагонисты рецепторов.

Агонисты (от греч. *agonistes* — соперник, *agon* — борьба), или миметики рецепторов, — вещества, обладающие аффинитетом и внутренней активностью. При взаимодействии со специфическими рецепторами они стимулируют их, т.е. вызывают изменения конформации рецепторов, в результате чего внутри клеток возникает цепь биохимических реакций, приводящих к развитию определенных фармакологических эффектов.

Полные агонисты, взаимодействуя с рецепторами, стимулируют их в максимально возможной степени и вызывают максимальный эффект (обладают максимальной внутренней активностью). Например, ацетилхолин, связываясь с никотиновыми холинорецепторами, вызывает конформационные изменения в сопряженных с рецепторами ионных каналах, переводя их из закрытого в полностью открытое состояние.

Частичные агонисты при взаимодействии с рецепторами вызывают эффект, меньший максимального (не обладают максимальной внутренней активностью). Многие ЛВ относятся к частичным агонистам рецепторов. Среди них — блокаторы β-адренорецепторов с внутренней симпатомиметической активностью, частичный агонист μ-опиоидных рецепторов бупренорфин и др. Существуют также *обратные (инверсированные) агонисты*, переводящие конститутивно (спонтанно) активные рецепторы в неактивное состояние.

Антагонисты (от греч. *antagonisma* — соперничество, *anti* —против, *agon* — борьба) — вещества, обладающие аффинитетом, но лишенные внутренней активности. Связываясь с рецепторами, они препятствуют действию на них как эндогенных лигандов (нейромедиаторов, гормонов), которые являются полными агонистами этих рецепторов, так и экзогенных агонистов (в том числе ЛВ). Поэтому антагонисты также называют **блокаторами** рецепторов. Фармакологические эффекты антагонистов обусловлены устранением или ослаблением действия эндогенных лигандов данных рецепторов (нейромедиаторов, гормонов и др.) и поэтому противоположны эффектам агонистов. Так, ацетилхолин вызывает брадикардию, а антагонист М-холинорецепторов атропин, устраняя действие ацетилхолина на сердце, повышает частоту сердечных сокращений.

Если антагонисты занимают те же места связывания, что и агонисты, они могут вытеснять друг друга из связи с рецепторами. Подобный вид антагонизма обозначают как **конкурентный антагонизм**, а антагонисты называют **конкурентными**. Конкурентный антагонизм зависит от сравнительного аффинитета конкурирующих веществ к данному рецепто-

ру и их концентрации. В достаточно высоких концентрациях вещество с низким аффинитетом может вытеснить вещество с более высоким аффинитетом из связи с рецептором. Поэтому при конкурентном антагонизме эффект агониста может быть полностью восстановлен при увеличении его концентрации в среде (рис. 2.6а). Конкурентный антагонизм часто используют для устранения токсических эффектов ЛВ. Так, при отравлении атропином его действие может быть устранено с помощью физостигмина (антихолинэстеразное средство), повышающего уровень ацетилхолина в синаптической щели, в результате чего ацетилхолин конкурентно вытесняет атропин из связи с М-холинорецепторами.

Частичные агонисты также могут конкурировать с полными агонистами за места связывания. Вытесняя полные агонисты из связи с рецепторами, частичные агонисты уменьшают их эффекты и поэтому в клинической практике могут быть использованы вместо антагонистов.

Неконкурентный антагонизм возникает, когда антагонист занимает так называемые аллостерические места связывания на рецепторах (участки макромолекулы, не являющиеся местами связывания агониста, но регулирующие активность рецепторов). При связывании с этими участками неконкурентные антагонисты изменяют конформацию рецепторов таким образом, что они теряют способность взаимодействовать с агонистами. При этом увеличение концентрации агониста не может привести к полному восстановлению его эффекта (см. рис. 2.6 б). Кроме того, неконкурентный антагонизм имеет место при необратимом (ковалентном) связывании вещества с рецептором.

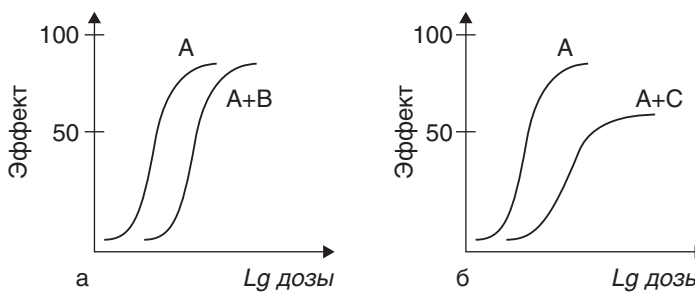


Рис. 2.6. Виды фармакологического антагонизма (полулогарифмические графики зависимости эффекта от дозы). а: вещество *A* — агонист; вещество *B* — конкурентный антагонист; при повышении концентрации агониста (*A*) он вытесняет антагонист (*B*) из связи с рецептором и его эффект полностью восстанавливается; б: вещество *A* — агонист, вещество *C* — неконкурентный антагонист; при повышении концентрации агониста (*A*) его эффект полностью не восстанавливается

Некоторые ЛВ сочетают способность стимулировать один подтип рецепторов и блокировать другой. Такие вещества обозначают как **агонисты-антагонисты** (например, буторфанол — антагонист μ- и агонист κ-опиоидных рецепторов). Как правило, агонисты-антагонисты обладают меньшими побочными эффектами, чем агонисты всех подтипов рецепторов. В частности, буторфанол в меньшей степени угнетает дыхание, чем морфин.

Рецепторы не являются стабильными, постоянно существующими структурами клеток. Количество их может увеличиваться вследствие преобладания синтеза рецепторных белков или уменьшаться вследствие превалирования процесса их деградации. Кроме того, рецепторы могут терять свою функциональную активность (**десенситизация рецепторов**), вследствие чего при взаимодействии рецептора с агонистом не возникают биохимические реакции, приводящие к фармакологическому эффекту. Изменение количества и чувствительности рецепторов регулируется природой лиганда (агонист или антагонист), концентрацией лиганда и длительностью его воздействия на рецепторы. При длительном воздействии агониста развивается десенситизация рецепторов и/или снижается их количество (**down-регуляция**), и, наоборот, отсутствие лиганда (а также снижение его концентрации) или длительное воздействие антагониста приводит к увеличению количества рецепторов (**up-регуляция**).

Десенситизации подвергаются многие рецепторы. Например, клеточный ответ на повторную стимуляцию β-адренорецепторов адреналином постоянно снижается с течением времени. Десенситизация β-адренорецепторов происходит вследствие фосфорилирования цитоплазматического участка молекулы рецептора, взаимодействующего с G-белком (рис. 2.7). Фосфорилирование способствует связыванию рецептора с β-аррестином, что угнетает способность рецептора стимулировать G-белки (Gs-белки), а также облегчает интернализацию рецепторов внутрь клеток. Вследствие уменьшения количества активированных Gs-белков аденилатциклазная активность снижается, в связи с чем синтезируется меньше молекул цАМФ. Это приводит к уменьшению эффектов на клеточном, тканевом и органном уровнях.

Длительным воздействием веществ может быть вызвано также изменение количества рецепторов на поверхности или внутри клеток. Длительная стимуляция рецепторов агонистом способствует эндоцитозу и интернализации рецепторов клеточными везикулами, а также их деградации в лизосомах, что приводит к уменьшению количества рецепторов (*down*-регуляция). Когда вещество перестает контактировать

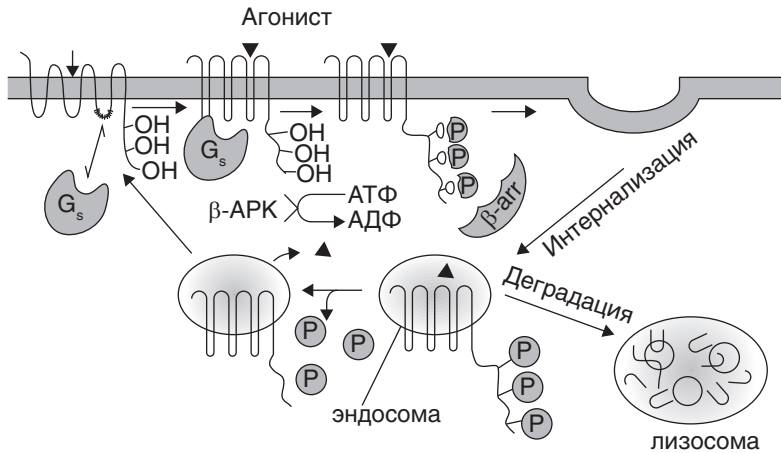


Рис. 2.7. Десенситизация β-адренорецепторов и уменьшение их количества (down-регуляция) при длительном воздействии агониста (пояснения в тексте): β-*АРК* — киназа β-адренорецептора

с рецепторами, рецепторы снова могут быть восстановлены на поверхности клеток и приведены в состояние функциональной активности (см. рис. 2.7).

Кроме того, клетки обладают также способностью изменять интенсивность синтеза рецепторов и таким образом регулировать количество рецепторов, связывающихся с ЛВ. Интенсивность синтеза может повышаться (*up*-регуляция) при длительном воздействии антагониста или снижаться (*down*-регуляция) при длительном контакте рецептора с агонистом. Интернализация рецепторов и изменение их синтеза происходят медленнее и продолжаются дольше, чем процесс фосфорилирования рецепторов (десенситизация).

Процессы десенситизации и *down*-регуляции лежат в основе развития **толерантности** к действию ЛВ при его длительном контакте с рецептором. Примером может служить развитие толерантности к анальгетическому и другим эффектам морфина при его повторном применении вследствие десенситизации и *down*-регуляции опиоидных рецепторов. Пример *up*-регуляции рецепторов в результате длительного воздействия антагонистов — развитие «синдрома отмены» при внезапном прекращении продолжительного приема β-адреноблокаторов, который может выражаться в резком подъеме артериального давления или других осложнениях, связанных с действием медиатора норадреналина на большее количество

β-адренорецепторов. Для предупреждения таких осложнений рекомендуют постепенную отмену препарата.

2.1.2. Другие «мишени» для лекарственных веществ

К другим «мишеням» для ЛВ относят ионные каналы, ферменты, транспортные белки.

Ионные каналы

Одна из основных «мишеней» для ЛВ — **потенциалозависимые ионные каналы**, избирательно проводящие Na^+, Ca^{2+}, K^+ и другие ионы через клеточную мембрану. В отличие от рецептор-управляемых ионных каналов, открываемых при взаимодействии вещества с рецептором, эти каналы регулируются потенциалом действия (открываются при деполяризации клеточной мембраны). ЛВ могут блокировать потенциалозависимые ионные каналы и таким образом нарушать поступление через них ионов или активировать их, способствуя прохождению ионных токов. Большинство ЛВ блокируют ионные каналы.

Местные анестетики блокируют потенциалозависимые Na^+-каналы. К числу блокаторов Na^+-каналов относят и многие противоаритмические средства (хинидин, лидокаин, прокаинамид). Некоторые противоэпилептические средства (фенитоин, карбамазепин) также блокируют потенциалозависимые Na^+-каналы, с чем связана их противосудорожная активность. Блокаторы натриевых каналов нарушают вхождение в клетку Na^+, препятствуя деполяризации клеточной мембраны.

Весьма эффективными при лечении многих сердечно-сосудистых заболеваний (гипертонической болезни, сердечных аритмий, стенокардии) оказались блокаторы Ca^{2+}-каналов (нифедипин, верапамил и др.). Ионы кальция принимают участие во многих физиологических процессах: сокращении гладких мышц, генерации импульсов в синусо-предсердном узле и проведении возбуждения по предсердно-желудочковому узлу, агрегации тромбоцитов и др. Блокаторы медленных кальциевых каналов препятствуют вхождению ионов кальция внутрь клетки через потенциалозависимые каналы и вызывают расслабление гладких мышц сосудов, уменьшение частоты сокращений сердца и атриовентрикулярной проводимости, нарушают агрегацию тромбоцитов.

В качестве ЛВ используют как активаторы, так и блокаторы калиевых каналов. Активаторы калиевых каналов (миноксидил, диазоксид) нашли применение в качестве антигипертензивных средств. Они способствуют

выходу ионов калия из клетки, что приводит к гиперполяризации клеточной мембраны и уменьшению тонуса гладких мышц сосудов. В результате происходит снижение АД.

Ферменты

Многие ЛВ являются ингибиторами ферментов. Ингибиторы МАО нарушают метаболизм (окислительное дезаминирование) катехоламинов (норадреналина, дофамина, серотонина) и повышают их содержание в ЦНС. На этом принципе основано действие антидепрессантов — ингибиторов МАО (например, ниаламида). Механизм действия нестероидных противовоспалительных средств связан с ингибированием циклооксигеназы, в результате чего снижается биосинтез простагландинов E_2 и I_2 и развивается провоспалительное действие. Ингибиторы ацетилхолинэстеразы (антихолинэстеразные средства) препятствуют гидролизу ацетилхолина и повышают его содержание в синаптической щели. Препараты этой группы применяют для повышения тонуса гладкомышечных органов (ЖКТ, мочевого пузыря) и скелетных мышц.

Транспортные системы

ЛВ могут действовать на транспортные системы (транспортные белки), переносящие молекулы некоторых веществ или ионы через мембраны клеток. Например, трициклические антидепрессанты блокируют транспортные белки, переносящие норадреналин и серотонин через пресинаптическую мембрану нервного окончания (блокируют обратный нейрональный захват норадреналина и серотонина). Сердечные гликозиды блокируют Na^+–K^+-АТФазу мембран кардиомиоцитов, осуществляющую транспорт Na^+ из клетки в обмен на K^+.

Перспективная «мишень» для ЛВ — гены. С помощью избирательно действующих ЛВ возможно оказывать прямое влияние на функцию определенных генов.

В ряде случаев встречаются и другие «мишени», на которые действуют ЛВ. Структурные белки, такие как тубулин, служат мишенями для противоопухолевых веществ, способных проникать через цитоплазматические мембраны клеток злокачественных опухолей. Алкалоиды барвинка, обладающие антимитотическим действием, связываются с мономерами тубулина и препятствуют полимеризации этих молекул в микротрубочки. Антацидные средства нейтрализуют соляную кислоту желудка, их применяют при повышенной кислотности желудочного сока (гиперацидный гастрит, язвенная болезнь желудка). Некоторые ЛВ оказывают действие,

не имея никаких «мишеней»: диуретик маннитол повышает осмотическое давление почечного фильтрата, препятствуя реабсорбции воды и удерживая ее в почечных канальцах.

2.2. ВИДЫ ДЕЙСТВИЯ ЛЕКАРСТВЕННЫХ ВЕЩЕСТВ

Различают следующие виды действия ЛВ: местное и резорбтивное, рефлекторное, прямое и косвенное, основное и побочное и некоторые другие.

Местное действие ЛВ оказывает при контакте с тканями в месте его нанесения (обычно это кожа или слизистые оболочки). Например, при поверхностной анестезии местный анестетик действует на окончания чувствительных нервов только в месте нанесения на слизистую оболочку. Для оказания местного действия ЛВ назначают в форме мазей, примочек, полосканий, пластырей. При назначении некоторых ЛВ в виде глазных или ушных капель также рассчитывают на их местное действие. Однако какое-то количество ЛВ обычно всасывается с места нанесения в кровь и оказывает общее (резорбтивное) действие. При местном применении ЛВ возможно также рефлекторное действие.

Резорбтивное действие (от лат. *resorbeo* — поглощаю) ЛВ вызывается после их всасывания в кровь или непосредственного введения в кровеносный сосуд и распределения в организме. При резорбтивном действии, так же как и при местном, вещество может возбуждать чувствительные рецепторы и вызывать рефлекторные реакции.

Рефлекторное действие. Некоторые ЛВ способны возбуждать окончания чувствительных нервов кожи, слизистых оболочек (экстерорецепторы), хеморецепторы сосудов (интерорецепторы) и вызывать рефлекторные реакции со стороны органов, расположенных в удалении от места непосредственного контакта вещества с чувствительными рецепторами. Примером возбуждения экстерорецепторов кожи эфирным горчичным маслом является действие горчичников. Лобелин при внутривенном введении возбуждает хеморецепторы сосудов, приводя к рефлекторной стимуляции дыхательного и сосудодвигательного центров.

Прямое (первичное) действие на сердце, сосуды, кишечник и другие органы развивается при непосредственном воздействии ЛВ на эти органы. Например, сердечные гликозиды вызывают кардиотонический эффект (усиление сокращений миокарда) вследствие их непосредственного влияния на кардиомиоциты. Вызываемое сердечными гликозидами повышение диуреза у больных с сердечной недостаточностью обусловлено

увеличением сердечного выброса и улучшением гемодинамики. Действие ЛВ, изменяющее функцию одних органов, воздействуя на другие органы, обозначают как **косвенное (вторичное) действие**.

Основное действие — действие, ради которого применяют ЛВ при лечении данного заболевания. Например, фенитоин обладает противосудорожными и антиаритмическими свойствами. У больного эпилепсией основное действие фенитоина — противосудорожное, а у больного с сердечной аритмией, вызванной передозировкой сердечных гликозидов, — антиаритмическое.

Все остальные (кроме основного) действия ЛВ, возникающие при его приеме в терапевтических дозах, расценивают как **побочные действия (эффекты)**. Эти эффекты часто бывают неблагоприятными (отрицательными) (см. главу «Побочное и токсическое действие лекарственных веществ»). Например, ацетилсалициловая кислота может вызвать изъязвление слизистой оболочки желудка, антибиотики из группы аминогликозидов (канамицин, гентамицин и др.) — нарушение слуха. Отрицательное побочное действие часто служит причиной ограничения применения того или иного ЛВ и даже исключения его из списка лекарственных препаратов.

Избирательное действие ЛВ направлено преимущественно на один орган или систему организма. Так, сердечные гликозиды обладают избирательным действием на миокард, окситоцин — на матку, снотворные средства — на ЦНС.

Центральное действие развивается вследствие прямого влияния ЛВ на ЦНС. Центральное действие характерно для веществ, проникающих через ГЭБ. Для снотворных средств, антидепрессантов, анксиолитиков, средств для наркоза — это основное действие. В то же время центральное действие может быть побочным (нежелательным). Так, многие антигистаминные средства вследствие центрального действия вызывают сонливость.

Периферическое действие обусловлено влиянием ЛВ на периферический отдел нервной системы или на органы и ткани. Курареподобные средства (миорелаксанты периферического действия) расслабляют скелетные мышцы, блокируя передачу возбуждения в нервно-мышечных синапсах. Некоторые периферические вазодилататоры расширяют кровеносные сосуды, действуя непосредственно на гладкомышечные клетки. Для веществ с основным центральным действием периферические эффекты обычно являются побочными. Например, антипсихотическое средство хлорпромазин вызывает расширение сосудов и снижение АД (нежелательное действие), блокируя периферические α-адренорецепторы.

Обратимое действие — следствие обратимого связывания ЛВ с «мишенями» (рецепторами, ферментами). Действие такого вещества можно прекратить путем его вытеснения другим ЛВ из связи с «мишенью».

Необратимое действие возникает, как правило, в результате прочного (ковалентного) связывания ЛВ с «мишенями». Например, ацетилсалициловая кислота необратимо блокирует циклооксигеназу, поэтому действие препарата прекращается лишь после синтеза нового фермента.

Вопросы и задания для самоконтроля

1. Аффинитет:
   а) зависит от прочности связывания вещества с рецептором;
   б) зависит от способности вещества вызывать определенный эффект;
   в) характеризуется константой ионизации;
   г) характеризуется константой диссоциации;
   д) коррелирует с внутренней активностью вещества.

2. Антагонисты рецепторов:
   а) способны специфически связываться с рецепторами;
   б) обладают внутренней активностью;
   в) вызывают изменение конформации рецептора;
   г) могут вытеснить агонист из связи с рецептором;
   д) изменяют активность ферментов клетки.

3. Конкурентные антагонисты:
   а) ковалентно связываются с местами связывания агонистов на рецепторе;
   б) вызывают биохимические реакции в клетке;
   в) оказывают фармакологические эффекты, вытесняя эндогенные агонисты из связи с рецепторами;
   г) не могут быть вытеснены агонистами из связи с рецепторами.

4. Уменьшение количества рецепторов на постсинаптической мембране:
   а) может быть следствием длительной стимуляции рецепторов агонистом;
   б) происходит вследствие длительного воздействия антагониста;
   в) может быть при снижении или прекращении выделения медиатора;
   г) может привести к развитию толерантности к действию вещества;
   д) является результатом экзоцитоза и деградации рецепторов внутри клетки.

5. Побочные эффекты лекарственных веществ неаллергической природы:
   а) не зависят от дозы;
   б) возникают при применении ЛВ в терапевтических дозах;
   в) возникают только при повторном приеме ЛВ;
   г) могут быть вызваны теми же механизмами, что и терапевтические эффекты.