

Майкл Дж. Нил

Наглядная ФАРМАКОЛОГИЯ

**Перевод с английского под редакцией
проф. Р.Н. Аляутдина**

2-е издание, исправленное и дополненное

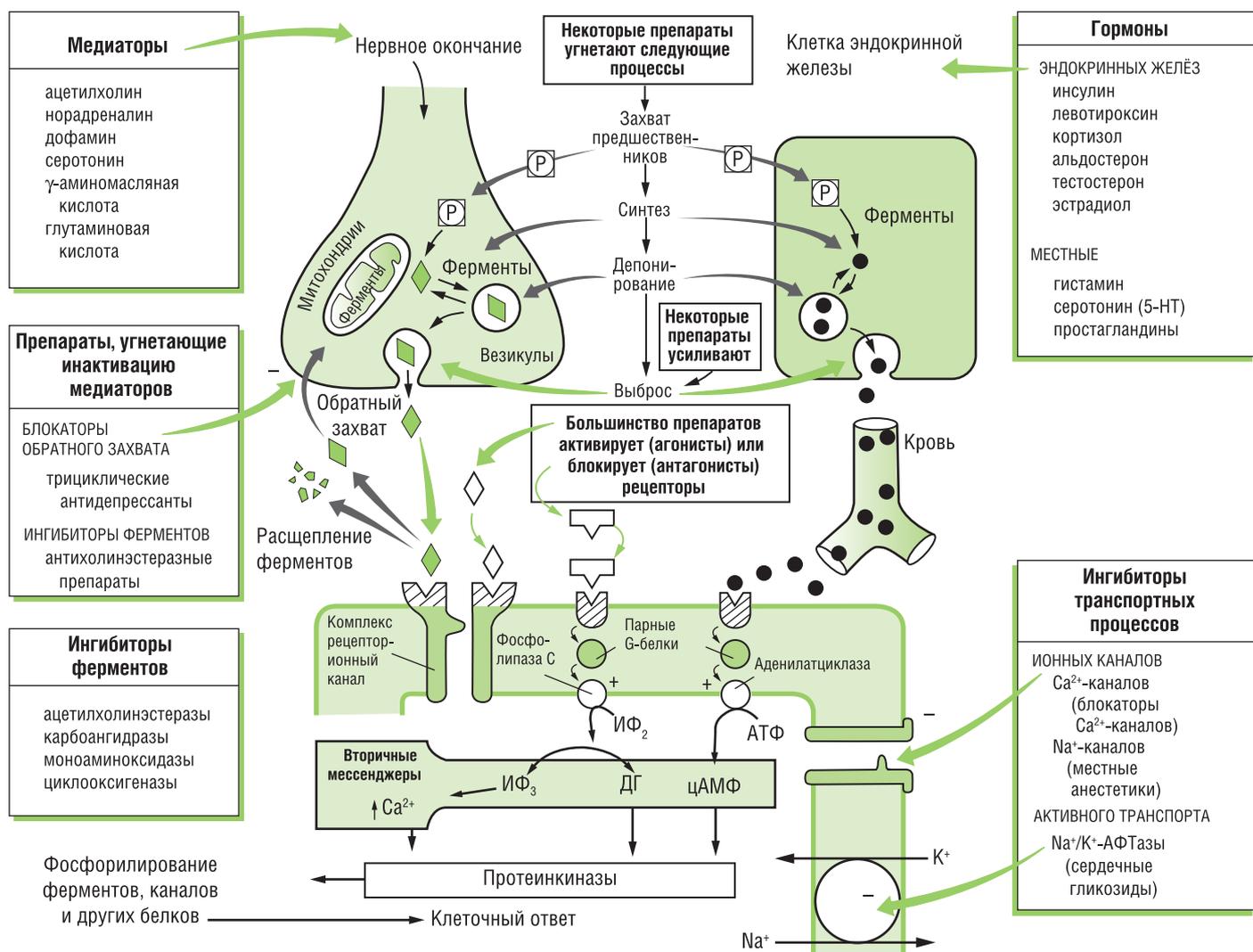


Москва

Издательская группа «ГЭОТАР-Медиа»

2015

1 Введение: основы механизмов действия лекарственных веществ



Фармакология — наука, изучающая взаимодействие лекарственных веществ с человеческим организмом.

Основные разделы фармакологии:

- **фармакодинамика** — изучает влияние лекарственных средств (ЛС) на организм;
- **фармакокинетика** — изучает реакцию организма на лекарственное вещество (например, всасывание, распределение, метаболизм и выведение).

На рисунке показаны основные механизмы воздействия лекарственного вещества на организм. Некоторые ЛС (например, активированный уголь, осмотические диуретики) благодаря своим физико-химическим свойствам оказывают неспецифическое воздействие на организм человека. Другие выступают в качестве ложных субстратов или ингибиторов определённых транспортных систем (на рисунке внизу справа) или ферментов (на рисунке внизу слева). Однако большинство лекарственных веществ взаимодействует с особыми белковыми молекулами, расположенными в клеточной мембране. Эти белки называют **рецепторами** (⊕), они специфичны к эндогенным веществам организма (**синаптическим медиаторам** — на рисунке вверху слева ⊕ или **гормонам** — на рисунке вверху справа ●). Например, высвобождаемый из окончаний мотонейронов медиатор ацетилхолин, взаимодействуя с рецепторами скелетной мускулатуры, стимулирует последовательность событий, приводящих к сокращению мышц. Медиаторы (например, ацетилхолин) или лекар-

ственные вещества, которые активируют рецепторы и вызывают определённый эффект, называют агонистами. В то же время вещества, взаимодействующие с рецепторами, но не активирующие их, называют **антагонистами** (⊖). Связываясь с рецептором, антагонисты ограничивают или блокируют рецепторную деятельность, ослабляя эффекты медиаторов (или агонистов). В передаче сигнала (нижняя часть рисунка) при активации рецепторов агонистами или гормонами, а также в связанных с ней физиологических или биохимических реакциях часто (но не всегда) участвуют молекулы, называемые «**вторичными мессенджерами**» (⊞).

Уровень взаимодействия между лекарственным веществом и центром связывания рецептора зависит от степени комплементарности молекул. Чем выше комплементарность и чем больше связей (обычно нековалентных) возникает между молекулами, тем сильнее будет притяжение между ними и тем выше будет **сродство** лекарственного вещества к рецептору. Способность вещества взаимодействовать с определённым видом рецепторов называют **специфичностью**. Ни одно лекарственное вещество не обладает абсолютной специфичностью, но многие из них имеют относительную селективность к одному виду рецепторов. Следует отметить, что, помимо лечебного, ЛС часто оказывают **побочные эффекты** (см. гл. 45), последствия которых могут быть как тривиальными (лёгкая тошнота), так и фатальными (апластическая анемия).

Рецепторы

Рецепторы — белковые структуры, активируемые медиаторами или гормонами. В настоящее время клонированы гены, кодирующие белки многих рецепторов, и определены их аминокислотные последовательности.

Основные виды рецепторов

- Агонистзависимые (лигандзависимые) ионные каналы. Состоят из белковых субъединиц, формирующих центральный канал. Например, никотиновый рецептор (см. гл. 6); рецептор γ -аминомасляной кислоты (ГАМК) (см. гл. 24).
- Рецепторы, связанные с G-белками (см. ниже). Содержат семь трансмембранных α -спиралей. В передачу сигнала через эти рецепторы обычно вовлечены вторичные мессенджеры.
- Ядерные рецепторы для стероидных (см. гл. 34) и тиреоидных гормонов, см. гл. 35 (расположены в клеточном ядре), регулирующие транскрипцию ДНК и, как следствие, синтез белка.
- Киназные рецепторы (рецепторы, ассоциированные с киназой), расположенные на поверхности клеток и обладающие, как правило, свойствами, характерными для тирозинкиназ. К ним относят рецепторы инсулина, цитокинов и факторов роста (см. гл. 36).

Медиаторы — высвобождаемые из нервных окончаний вещества, диффундирующие в синаптическую щель и взаимодействующие с рецепторами. Это изменяет конформацию рецептора (что приводит к его активации) и запускает механизм постсинаптической передачи сигнала, приводящий, например, к мышечному сокращению или изменению секреции желёз. Впоследствии происходит инактивация (на рисунке слева) высвободившегося медиатора ферментами (ацетилхолин) или его обратный нейрональный захват (норадреналин, ГАМК). Действие многих лекарственных веществ основано на угнетении или стимулировании синаптической передачи.

Гормоны — вещества, высвобождаемые непосредственно в системный кровоток; они оказывают влияние на ткани и органы, связываясь со специфическими рецепторами гормонов. Одни лекарственные вещества взаимодействуют с эндокринной системой, ингибируя [как антигормональные ЛС (см. гл. 35)] или усиливая [как противодиабетические ЛС (см. гл. 36) для приёма внутрь] секрецию гормонов; другие влияют на сами гормональные рецепторы, вызывая их активацию [как глюкокортикоидные противовоспалительные ЛС (см. гл. 33)] или блокирование [как антагонисты эстрогенов (см. гл. 34)]. При развитии патологического процесса происходит высвобождение местных физиологических активных веществ, таких, как гистамин, серотонин (5-гидрокситриптамин, 5-НТ), кинины и простагландины. Эффекты гистамина могут быть подавлены блокаторами H_1 -рецепторов гистамина (см. гл. 11). ЛС — ингибиторы простагландинового синтеза (например, ацетилсалициловую кислоту) широко используют в качестве противовоспалительных ЛС (см. гл. 32).

Транспорт

Липидные клеточные мембраны препятствуют транспорту гидрофильных молекул внутрь клетки или из неё.

Ионные каналы — селективные поры в мембране, позволяющие осуществлять перенос ионов по их электрохимическому градиенту концентрации. Проницаемость этих каналов контролируется мембранным потенциалом (потенциалзависимые каналы) или медиаторами (лигандзависимые каналы). Некоторые каналы (например, Ca^{2+} -каналы в сердечной мышце) и потенциал-, и лигандзависимы. Сходные по своей структуре потенциалзависимые каналы для Na^+ , K^+ и Ca^{2+} (см. гл. 5) имеют различные подтипы. Блокаторы кальциевых каналов (см. гл. 16), блокирующие L-кальциевые каналы в гладкой мускулатуре сосудов и сердце, а также местные анестетики (см. гл. 5), блокирующие натриевые каналы в

нервной системе, — важнейшие группы ЛС, влияющих на потенциалзависимые каналы. Некоторые противосудорожные (см. гл. 25) и антиаритмические (см. гл. 17) ЛС тоже блокируют Na^+ -каналы. Клинически значимых ЛС, действующих на потенциалзависимые K^+ -каналы, не существует, однако оральные противодиабетические препараты косвенно воздействуют на различные типы K^+ -каналов, деятельность которых контролируется внутриклеточным АТФ (см. гл. 36).

Перенос веществ против их градиента концентрации осуществляется путём **активного транспорта**, проходящего с затратами энергии при помощи специальных молекул-переносчиков. Ниже приведены некоторые примеры активного транспорта.

- Выведение Na^+ из клетки происходит посредством натриевого насоса, работа которого происходит за счёт энергии АТФ с использованием фермента аденозинтрифосфатазы (АТФазы). Данный процесс сопряжён с поступлением K^+ в клетку. Действие сердечных гликозидов (см. гл. 18) обусловлено ингибированием Na^+/K^+ -АТФазы, а некоторые диуретики (см. гл. 14) снижают выделение Na^+ или Cl^- в почках.
- Транспорт норадреналина. Трициклические антидепрессанты (см. гл. 28) продлевают действие норадреналина, блокируя его обратный нейрональный захват в нервных окончаниях ЦНС.

Ферменты

Ферментами называют каталитические белки, увеличивающие скорость химических реакций в организме. Примеры ЛС, ингибирующих ферменты: антихолинэстеразные ЛС, усиливающие действие ацетилхолина (см. гл. 6, 8); ингибиторы карбоангидразы, оказывающие диуретическое действие [усиливая мочеиспускание (см. гл. 14)]; ингибиторы моноаминоксидазы (ИМАО) — антидепрессанты (см. гл. 28); и ингибиторы ЦОГ [например, ацетилсалициловая кислота (см. гл. 32)].

Вторичные мессенджеры

В ответ на активацию рецептора агонистом внутриклеточная концентрация вторичных мессенджеров возрастает или, реже, понижается, вследствие чего происходит формирование клеточного ответа. Наиболее изучены следующие вторичные мессенджеры: Ca^{2+} , циклическая форма аденозинмонофосфата (цАМФ), инозитол-1,4,5-трифосфат (ИФ₃) и диацилглицерол.

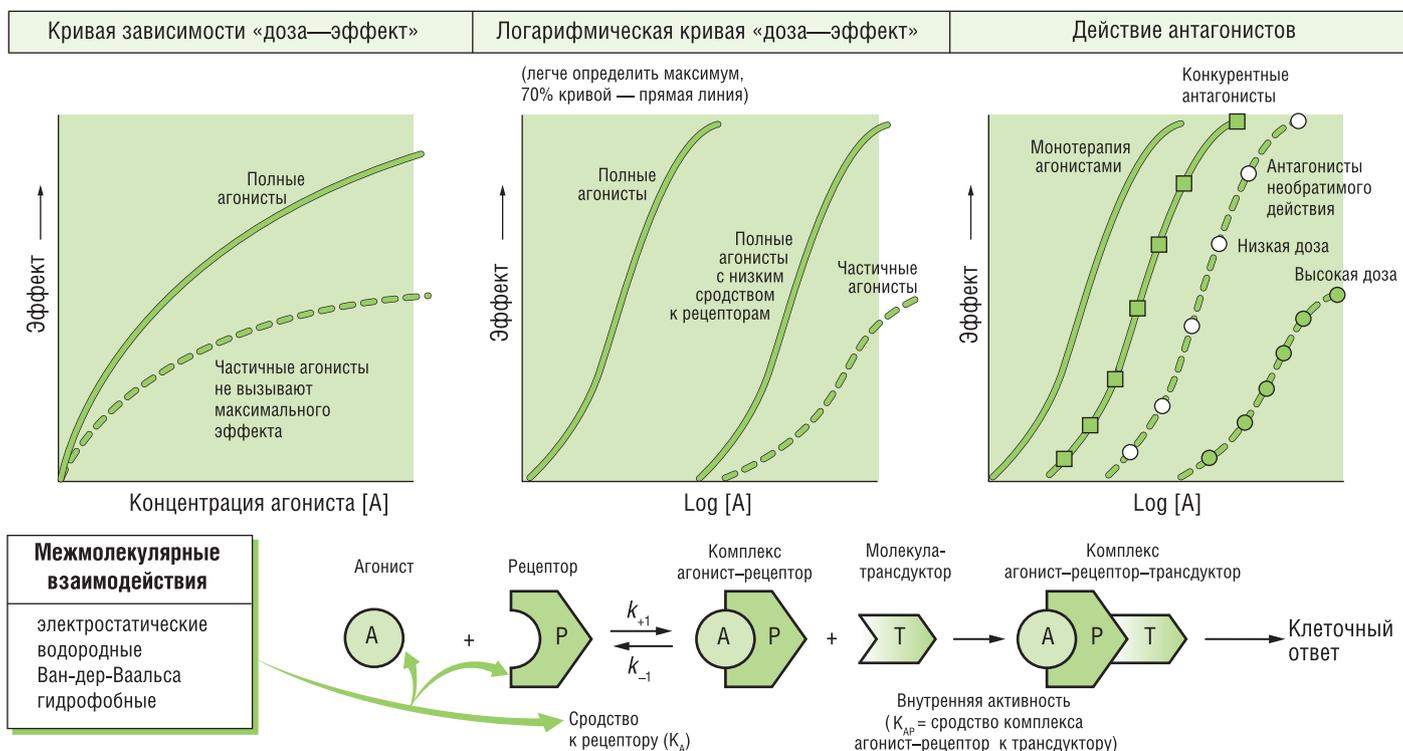
Образование цАМФ из АТФ происходит с помощью фермента аденилатциклазы при стимуляции β -адренорецепторов. цАМФ активирует ферменты (протеинкиназу А), фосфорилирующие белки (в составе фермента или ионного канала), что в свою очередь приводит к возникновению физиологического эффекта.

ИФ₃ и диацилглицерол (ДГ) синтезируются в мембране из фосфатидинозитол-4,5-бисфосфата под влиянием фосфолипазы С. Как и цАМФ, эти вторичные мессенджеры активируют киназы, причём ИФ₃ оказывает при этом косвенное воздействие, увеличивая внутриклеточное содержание Ca^{2+} . Данный механизм характерен для мускаринового действия ацетилхолина и α -адренергических эффектов (см. гл. 7).

G-белки

Стимуляция аденилатциклазы и фосфокиназы, сопровождающая активацию рецептора, возможна при участии регуляторных гуанозинтрифосфатсвязывающих белков (G-белков). Образование комплекса «рецептор-агонист» вызывает структурные изменения в G-белке, вследствие чего его α -субъединица взаимодействует с гуанозинтрифосфатом (ГТФ). Затем комплекс α -ГТФ диссоциирует из G-белка и усиливает или понижает активность фермента. α -ГТФ имеет внутреннюю ГТФазу и самостоятельно гидролизует до гуанозиндифосфата (ГДФ), тем самым прекращая влияние на фермент. Впоследствии α -ГДФ снова связывается с $\beta\gamma$ -субъединицами G-белка.

Виды взаимодействия лекарственного вещества с рецепторами



Существует несколько основных видов физиологических ответов, с помощью которых органы и ткани реагируют на действие агонистов (например, сокращение мышц, изменение секреции внутренних желёз). Их количественное отношение к концентрации агонистов может быть измерено посредством **биоанализа**. Начальный этап взаимодействия «ЛС—рецептор», т.е. связывание лекарственного вещества с рецептором, может быть изучен с помощью **анализа связывания**.

Экспериментально было установлено, что график зависимости эффективности ЛС от его концентрации чаще всего имеет вид гиперболы (**кривая доза—эффект**, на рисунке вверху слева). На практике чаще используют графическое изображение зависимости физиологического эффекта от логарифма концентрации агониста (**логарифмическая кривая доза—эффект** на рисунке вверху посередине). При условии, что взаимодействие между лекарственным веществом (A) и рецептором (P; в нижней части рисунка) подчиняется закону действующих масс, концентрацию комплекса ЛС — рецептор (AP) можно рассчитать по формуле:

$$[AP] = ([P_0] \times [A]) / (K_D + A),$$

где P_0 — общая концентрация рецепторов, A — концентрация агониста, K_D — константа диссоциации, AP — концентрация связанных рецепторов.

Поскольку это уравнение верно для гиперболы, кривая доза—эффект показывает, что эффект прямо пропорционален концентрации связанных рецепторов. К сожалению, эта простая теория не даёт объяснений другому экспериментальному открытию: некоторые так называемые **частичные агонисты** не оказывают максимального эффекта, подобно полным агонистам, даже при идентичном сродстве к рецептору (на рисунке вверху слева и посередине \bullet). Таким образом, помимо сродства к рецептору, агонист обладает ещё одним химическим свойством — **внутренней активностью**, определяющей его способность оказывать эффект при связывании с рецептором (нижняя часть рисунка).

Конкурентные антагонисты не имеют внутренней активности и, связываясь с частью рецепторов, эффективно уменьшают их плотность. Это вызывает параллельное смещение логарифмической кривой «доза—эффект» вправо (на рисунке вверху справа \blacksquare), не снижая при этом значения максимального эффекта. В отличие от конкурентных антагонистов, **антагонисты необратимого действия** снижают максимальный эффект (на рисунке вверху справа \bullet), тем не менее при низких концентрациях параллельное смещение логарифмической кривой доза—эффект может происходить без снижения максимального эффекта (на рисунке вверху справа \circ). Вследствие того что антагонисты необратимого действия для достижения максимального эффекта взаимодействуют не со всеми рецепторами, в системе остаётся некоторое количество свободных рецепторов (так называемый **рецепторный резерв**).

Связывание лекарственного вещества с рецептором

Межмолекулярные взаимодействия

В начальной стадии взаимодействия «ЛС—рецептор» преобладают электростатические силы относительно дальнего действия. Затем, если молекула комплементарно соответствует центру связывания рецептора, они объединяются посредством водородных связей ван-дер-ваальсовых сил. Антагонисты необратимого действия образуют с рецептором прочные ковалентные связи.

Сродство

Сродство — показатель, характеризующий прочность связывания лекарственного вещества с рецептором. Степень сродства характеризуется величиной равновесной константы диссоциации (K_D), представляющей отношение обратимых (k_{+1}) и необратимых (k_{-1}) связей между ЛС и рецептором. Величину, обратную K_D , называют равновесной константой ассоциации (K_A), и (в отсутствие рецепторного резерва, см. ниже) она представляет концентрацию лекарственного вещества, которая способна вызвать 50% максимального эффекта.

Антагонисты

Большинство антагонистов — вещества, взаимодействующие с рецептором, но не активирующие его. Их подразделяют на конкурентные антагонисты и антагонисты необратимого действия. Другие виды антагонистов более редки.

Конкурентные антагонисты обратимо взаимодействуют с рецепторами, а потому физиологический ответ может быть восстановлен при увеличении дозы агониста, когда возрастает вероятность появления комплексов «агонист–рецептор» и уменьшается вероятность образования комплексов антагонист–рецептор. Способность высоких доз агонистов подавлять эффекты антагонистов называют конкурентным антагонизмом; она приводит к параллельному смещению кривой доза–эффект вправо.

Воздействие **антагонистов необратимого действия (необратимых антагонистов)** нельзя устранить увеличением концентрации агонистов. Единственный важный пример подобного лекарственного вещества — феноксibenзамин^р, образующий ковалентные связи с α -адренорецепторами. Его способность необратимо блокировать рецепторы нашла применение в лечении феохромоцитомы — опухоли, клетки которой синтезируют большое количество адреналина.

Другие виды антагонизма

Неконкурентные антагонисты действуют не на сам рецепторный участок молекулы, а на взаимосвязанную с ним область, оказывая тем самым влияние на физиологический ответ. Примером могут служить блокаторы Ca^{2+} -каналов (см. гл. 15).

Химические антагонисты взаимодействуют с активным лекарственным веществом и инактивируют его. Протамина^р, к примеру, устраняет противосвёртывающий эффект гепарина (см. гл. 19).

Физиологические антагонисты — два вещества с противоположными эффектами, которые стремятся нейтрализовать действие друг друга, например простаглицлин и тромбосан A_2 при агрегации тромбоцитов (см. гл. 19).

Рецепторный резерв

В некоторых тканях (например, в гладкой мускулатуре) антагонисты необратимого действия сначала сдвигают логарифмическую кривую эффект–доза вправо без снижения максимального эффекта, доказывая, что для его достижения не обязательно связывание всех рецепторов. Оставшиеся свободные рецепторы часто называют запасными, однако этот термин ошибочен, поскольку на самом деле они несут определённое функциональное значение. Рецепторный резерв увеличивает чувствительность и скорость реакции, поскольку количество комплексов лекарственного вещества–рецептор (а следовательно, и эффект) зависит и от концентрации агонистов, и от общего числа рецепторов.

Частичные агонисты

Частичными называют агонисты, не вызывающие такого максимального эффекта, как «полные» агонисты. Причины этого не известны. Существует предположение, что агонизм зависит от сродства комплекса лекарственное вещество–рецептор к молекуле-трансдуктору (на рисунке внизу). Полный агонист образует комплекс с высоким сродством к трансдуктору [например, сопряжённые G-белки (см. гл. 1)]. Комплекс частичный агонист–рецептор имеет меньшее сродство к трансдуктору и не может вызвать максимального эффекта.

При одиночном воздействии частичных агонистов возникает физиологический эффект, однако они могут также конкурировать с полными агонистами. Это происходит по причине того, что некоторые рецепторы, связанные ранее с полными агонистами, взаимодействуют с частичными агонистами, обладающими более слабым эффектом [например, β -адренорецепторы (см. гл. 15, 16)].

Внутренняя активность

Под внутренней активностью понимают способность агониста вызывать физиологический ответ системы, изменяя кон-

формацию рецептора. Эту способность определяет сродство комплекса агонист–рецептор к трансдуктору.

Частичные агонисты и рецепторный резерв. Частичный агонист в тканях с отсутствием рецепторного резерва может выступать в роли полного агониста в тканях с большим количеством «запасных» рецепторов, поскольку его низкая активность компенсируется активированием большего числа рецепторов, чем при действии полного агониста.

Биоанализ

Биоанализ заключается в использовании биологических тканей для того, чтобы оценить отношение концентрации лекарственного вещества к величине физиологического эффекта. Преимущество изолированных тканей заключается в простоте контроля за концентрацией ЛС и в отсутствии рефлекторных эффектов вещества. Тем не менее иногда для биоанализа используют животных (например, в клинических исследованиях). С помощью биоанализа можно определить:

- концентрацию лекарственного вещества (значения которой сильно искажены при химических методах анализа);
- способность лекарственного вещества связываться с рецепторами;
- эффективность одного лекарственного вещества по сравнению с другим.

В основу классификации рецепторов легло измерение средней эффективности агонистов в отношении различных тканей и органов, например классификация адренорецепторов (см. гл. 7).

Анализ связывания

Анализ связывания прост и очень удобен. Фрагменты клеточной мембраны из гомогенизированных тканей культивируют с лекарственными веществами, помеченными радиоизотопами (обычно 3H), а затем выделяют посредством фильтрации. После поправки на неспецифическое связывание измеряют количество лекарственного 3H -вещества, связанного с рецепторами, и рассчитывают K_A и V_{max} (число связанных участков). Анализ связывания широко применяют для изучения рецепторов, взаимодействующих с лекарственным веществом, однако этот метод имеет серьёзные недостатки:

- отсутствует возможность измерить величину физиологического эффекта;
- лекарственные вещества, помеченные радиоизотопами, очень часто не взаимодействуют ни с одним из рецепторов.

Расположение рецепторов

Распределение рецепторов (например, в головном мозге) может быть исследовано с помощью ауторадиографии. Чтобы выявить расположение и количество рецепторов в организме человека с помощью позитронно-эмиссионной томографии, используют позитрон-эмиссионные лекарственные вещества. Таким способом выявляют распределение рецепторов дофамина в головном мозге (см. гл. 27).

Тахифилаксия, десенсибилизация, устойчивость и резистентность к действию лекарственных средств

Если ЛС принимают многократно, его эффективность со временем снижается. **Тахифилаксия**, или **десенситизация**, — быстрое снижение эффективности ЛС (за минуты). При медленном снижении эффективности (за дни и недели) возникает устойчивость к действию ЛС. **Резистентность** называют потерю терапевтического эффекта [например, резистентность к противомаларийным ЛС (см. гл. 42)]. Устойчивость обычно обусловлена усилением метаболизма ЛС [как в случае с этанолом и барбитуратами (см. гл. 3)] или гомеостатическими механизмами (их действие неизвестно), постепенно снижающими эффективность ЛС [например, морфин (см. гл. 29)]. Десенситизация может быть вызвана изменениями в самих рецепторах [действие суксаметония йодида (см. гл. 6)]. Устойчивость также возникает при уменьшении количества рецепторов [например, устойчивость к инсулину (см. гл. 36)].