

СОДЕРЖАНИЕ

Участники издания.....	5
Список сокращений и условных обозначений	6
История фармакологии.....	8
Краткий очерк развития фармакологии в России	12
1. Фармакодинамика.....	16
2. Фармакокинетика	24
Всасывание и распределение лекарственных средств.....	24
Метаболизм лекарственных веществ.....	26
Выведение лекарственных веществ.....	28
3. Лекарственные средства, влияющие на периферическую нервную систему	34
3.1. Местноанестезирующие средства (местные анестетики).....	34
4. Лекарственные средства, влияющие на вегетативную нервную систему.....	40
4.1. Лекарственные средства, влияющие на парасимпатическую нервную систему	40
4.2. Лекарственные средства, влияющие на симпатическую нервную систему	50
5. Лекарственные средства, влияющие на центральную нервную систему.....	60
5.1. Принципы фармакологической регуляции функций ЦНС.....	60
5.2. Средства для наркоза.....	62
5.3. Анальгетики центрального действия.....	68
5.4. Анксиолитические и снотворные лекарственные средства.....	74
5.5. Противозипептические средства.....	80
5.6. Противопаркинсонические лекарственные средства.....	88
5.7. Антипсихотические лекарственные средства (нейролептики).....	94
5.8. Лекарственные средства, применяемые при аффективных состояниях (антидепрессанты).....	98
6. Лекарственные средства, влияющие на органы дыхания	106
6.1. Противокашлевые и отхаркивающие средства.....	106
6.2. Лекарственные средства для лечения бронхиальной астмы	110
7. Лекарственные средства, влияющие на сердечно-сосудистую систему.....	120
7.1. Антигипертензивные лекарственные средства.....	120
7.2. Средства, применяемые при ишемической болезни сердца (антиангинальные средства).....	132
7.3. Средства, применяемые при нарушениях сердечного ритма.....	143
7.4. Средства, применяемые при сердечной недостаточности.....	154
7.5. Гиполипидемические средства.....	164
8. Лекарственные средства, влияющие на агрегацию тромбоцитов и свертываемость крови .	174
Средства, понижающие агрегацию тромбоцитов.....	176
Средства, понижающие свертываемость крови (антикоагулянты).....	180
Фибринолитические (тромболитические) средства.....	185
Антифибринолитические средства.....	187
9. Мочегонные средства.....	188
Средства, нарушающие функцию эпителия почечных канальцев.....	188
Калийсберегающие диуретики	191
Осмотические мочегонные средства.....	192
Метилксантины.....	193
10. Лекарственные средства, влияющие на желудочно-кишечный тракт	194
10.1. Средства, влияющие на аппетит	194
10.2. Противорвотные средства.....	198
10.3. Лекарственные средства, применяемые для лечения язвы желудка	202
10.4. Лекарственные средства, влияющие на моторику и секрецию желудочно-кишечного тракта.....	208

11. Гормональные лекарственные средства и их антагонисты	218
Общие принципы фармакологической коррекции эндокринных заболеваний	218
11.1. Лекарственные средства гормонов гипоталамуса и гипофиза, их аналоги и антагонисты	220
11.2. Лекарственные средства, регулирующие функции щитовидной железы	227
12. Лекарственные средства, применяемые при сахарном диабете	234
Препараты инсулина	236
Синтетические противодиабетические средства	237
13. Лекарственные средства стероидной структуры	242
13.1. Лекарственные средства гормонов коры надпочечников	242
13.2. Контрацептивные препараты	246
14. Лекарственные средства, влияющие на тонус и сократительную активность матки	254
Средства, повышающие тонус и сократительную активность миометрия	254
Средства, снижающие тонус и сократительную активность миометрия	258
15. Нестероидные противовоспалительные лекарственные средства	260
Противоревматоидные средства	264
Противоподагрические средства	266
16. Иммунодепрессанты	268
Иммуностимулирующие средства (иммуностимуляторы)	272
17. Химиотерапевтические средства. Антибиотики	274
17.1. Антибиотики, нарушающие синтез клеточной стенки	277
17.2. Антибиотики, нарушающие синтез белков	290
17.3. Антибиотики, нарушающие проницаемость цитоплазматической мембраны	301
17.4. Антибиотики, нарушающие синтез РНК	302
18. Противовирусные средства	304
Ингибиторы адсорбции и проникновения вируса в клетку	306
Ингибиторы депротенизации вируса	308
Ингибиторы репликации вирусного генома	310
Ингибиторы вирусных протеаз (ингибиторы созревания вирусов)	314
Ингибиторы высвобождения вируса из клетки	314
Противовирусные средства с различными механизмами действия	315
19. Противоглистные средства	316
Средства, применяемые при нематодозах	318
Средства, применяемые при цестодозах	320
20. Антипротозойные средства	322
Противоамебные средства	322
Препараты для лечения амебиаза, лейшманиоза, трихомониоза и других протозойных инфекций	326
21. Противогрибковые средства	332
22. Лекарственные средства, применяемые при злокачественных опухолях (противоопухолевые средства)	336
Виды противоопухолевой терапии	336
Клеточный цикл	336
Комбинирование противоопухолевых средств	336
Резистентность опухолевых клеток к лекарственным препаратам	338
Классификация противоопухолевых средств	338
Алкилирующие средства	338
Антиметаболиты	340
Противоопухолевые антибиотики	342
Гормоны и антагонисты гормонов	343
Таргетные (молекулярно-нацеленные) препараты	344
Противоопухолевые препараты других групп	345

ИСТОРИЯ ФАРМАКОЛОГИИ

Фармакология (от греч. *φάρμακον* — лекарство, яд и *λόγος* — слово, учение) — наука о лекарственных веществах и их действии на организм; в более широком смысле — наука о физиологически активных веществах вообще и их действии на биологические системы.

История фармакологии тесно связана с историей человечества. Инстинкт самосохранения помогал первобытным людям изыскивать средства против болезней. Древнейшие люди в процессе поиска пищи эмпирическим путем выявляли наличие лечебных и ядовитых свойств у растений, ягод, солнца, частей животных (печень, жир, костный мозг), а также минералов и использовали их для лечения болезней. Лекарственные вещества были известны исключительно в виде сырых или подвергнутых простой обработке продуктов минерального, растительного или животного происхождения. Их совокупность уже в древности называлась *materia medica* («врачебное веществословие»).

В первую очередь люди пытались найти обезболивающие. Аборигены Америки эмпирическим путем пришли к применению наркотических природных средств в качестве болеутоляющих. Например, ацтекские врачи издавна использовали в этих целях различные разновидности кактусов в форме сока и настоев, что поразило испанских конкистадоров в XVI в., поскольку в Европе еще не знали эффективных методов обезболивания. Инки впервые выявили лечебные свойства коры хинного дерева в лечении тропической малярии (рис. 1). Только в 1820 г. из коры был выделен алкалоид хинин.

Для лечебных целей использовался чай, ревень, клещевина, мужской папоротник, цитварная полынь, опий, белена, дубильные вещества, ртуть. Эти средства были известны уже в глубокой древности в Китае, Индии, Египте, Греции. Примерно в этот период времени были выделены растения с раздражающими свойствами на желудочно-кишечный тракт, возбуждающие свойства «коки», растения с наркотическим потенциалом, такие как мак, гашиш, табак.

О применении лекарственных средств (ЛС) в Древнем Египте можно судить по сохранившейся найденной медицинскому папирусу Эберса (около 1550 г. до н.э.). Папирус содержит 900 прописей различных лекарств,

используемых при лечении инфекционных заболеваний, болезней респираторного, желудочно-кишечного тракта, сердечно-сосудистой системы, при нарушениях слуха и зрения. В Древнем Египте врачи использовали разные лекарственные формы — пластыри, микстуры, мази. В качестве основы для приготовления лекарственных форм применялись вода из священных источников, мед, молоко или растительные масла.

В Китае за несколько веков до новой эры был составлен трактат о корнях и травах «Шэнь-нуна», который содержал описание 365 лекарственных растений. Его можно рассматривать как прообраз современной фармакопеи. Из китайской народной медицины вошли в мировую практику: растения — женьшень, лимонник, камфора, имбирь, ревень, чай, аконит, смола; продукты животного происхождения — панты оленя, желатин, печень, кожа слона; минеральные вещества: железо, ртуть, сера. Тибетским врачам были известны такие лекарственные растения, как белена, камфора, чилибуха, солодовый корень и лекарственные вещества минерального происхождения: соли железа, сурьма, меди, сера. Лекарственное растение эфедр (рис. 2) было известно китайцам во времена империи Хань (206 г. до н.э. — 220 г. н.э.) в качестве средства для лечения бронхиальной астмы и бронхита. Впервые эфедрин был выделен в 1885 г. японским химиком и фармакологом Нагаи Нагаеси. Препарат до сих пор используется для лечения бронхиальной астмы, коклюша, ринита, атриовентрикулярного блока и гипотензии.

Первая систематизация имеющегося опыта лечения больных была сделана в IV в. до н.э. Древнегреческий врач и мыслитель *Гиппократ* (460–372 гг. до н.э.) собрал во едино медицинские наблюдения и попытался дать им философское обоснование (рис. 4). Поскольку Гиппократ не был сторонником широкого применения лекарственных средств, он рекомендовал лишь логически оправданное применение простых и эффективных препаратов. Он рассматривал медицину как опытную науку. Для лечения он применял около 250 лекарственных средств растительного происхождения. Многие из лекарственных средств используются и по сей день: ячменный отвар, молочай, чемерица и др.; 50 средств животного происхождения, например мед с уксусом.



Рис. 1. Хинное дерево и кора хинного дерева (*Cinchona calisaya*). Противомаларийные свойства коры были издревле известны индейцам. В Европе известность пришла в XVI веке после успешного применения спиртовой настойки коры хинного дерева для лечения малярии у жены вице-короля Перу



Рис. 2. Эфедра обыкновенная (*Ephedra vulgaris*). В медицинском трактате Huangdi Neijing, созданном приблизительно в 1000 году до н.э., для лечения приступа бронхиальной астмы рекомендовалось использовать эфедру, содержащую эфедрин

Он говорил, что нужно соблюдать осторожность, учитывать, как организм реагирует на лечение. Известна его заповедь в лечении — «Не навреди!»

Сочинение древнегреческого врача Диоскорида (40–90 в. н.э.) «Materia medica» («врачебное веществословие») до XIX в. служило синонимом науки о лекарствах. В качестве противоядия он рекомендовал отвар льняного семени, рис и многочисленные эмульсии. Он использовал паслен черный как средство для лечения ожогов желудка и пищевода.

Дальнейшее развитие фармакология получила в трудах Галена (129–204/216 гг. н.э.), представителя Римской медицины II в. н.э. (рис. 5). В отличие от Гиппократов, считавшего, что в природе даны лекарства в готовом виде, Гален ввел в практику извлечение из природных материалов, чаще всего из растений, «полезных начал». Для этих целей он использовал вино и уксус. До сих пор такие препараты носят название галеновых (настойки и экстракты). Главным можно считать идеи Галена о методах приготовления лекарств. Способы лечения болезней Гален делит на 3 группы:

- 1) диетический способ, к которому относятся ванны, слабительные, диета, кровопускание;
- 2) фармацевтический способ, при котором применяются противовоспалительные, вяжущие, опорожняющие, расслабляющие, «иссушающие», раздражающие и «болеутоляющие» средства;
- 3) хирургический способ.

Для поддержания здоровья Гален рекомендовал придерживаться принципов «подобное подобным», «противоположное противоположным».

Авиценна (Абу Али Хусейн ибн Абдаллах ибн Сина) (16 августа 980 — 18 июня 1037) внес существенный вклад в развитие науки о лекарственных веществах (рис. 6). Ученый оставил замечательный труд «Канон врачебного искусства» в 5 книгах, причем вторая книга «Канона» посвящена изучению «простых» ЛС, с точки зрения практического врача, изложению учения Ибн Сины о лекарствах, их природе и испытанию. В «Каноне» по алфавиту расположены 811 средств растительного, животного и минерального происхождения с указанием их действия, способов применения, правил сбора и хранения. Книга 5-я содержит описание «сложных» лекарств, а также ядов и противоядий. Этот

фундаментальный труд представляет собой попытку объединить собранные многочисленные материалы в систему, связать их с клиническими наблюдениями.

С именем Ибн Сины связывают первое применение ртути для лечения сифилиса. Он также описал симптомы проявления ртутного стоматита как побочный эффект ртути.

С обоснованием лечения болезней по подобию формы или цвета лекарств и органов или соков человеческого тела мы встречаемся в сочинениях Парацельса (1493–1541), который назвал умение распознавать значение средств по внешним признакам «сигнатурой» (рис. 7).

Подобие было для Парацельса основой для изыскания и выбора «специфических», верно действующих лекарств (например, ртуть для лечения сифилиса). Он впервые широко использовал для лечения химические элементы: сурьму, свинец, ртуть и золото. Он учил, что живые организмы состоят из ртути, серы, солей и ряда других веществ, которые образуют все прочие тела природы. Когда человек здоров, эти вещества находятся в равновесии друг с другом; болезнь означает преобладание или, наоборот, недостаток одного из них. Парацельс является основателем ятрохимии и дал начало химическому направлению фармакологии. Ему принадлежит фраза: «Все есть яд, и ничто не лишено ядовитости; одна лишь доза делает яд незаметным».

Тем не менее фармакология возникла как отдельная наука только тогда, когда была создана первая кафедра университета. Это произошло в 1847 г., когда Рудольф Бухгейм (1820–1879) был назначен профессором фармакологии в Дерптском университете (ныне Тарту) (тогда в составе России). Не имея внешнего финансирования, Р. Бухгейм построил лабораторию за свой счет в подвале своего дома. Ему приписывают превращение чисто описательного и эмпирического исследования лекарственных средств в экспериментальную науку. Он был автором двух учебников по фармакологии. Р. Бухгейм ввел новую систему преподавания фармакологии. Его новое, более рациональное распределение лекарств (физиолого-химическая классификация) превратило хаотичные знания, царившие в фармакологии до этой классификации, в более логичную систему, понятную и необходимую в практической деятельности (рис. 8).



Рис. 3. Белена черная (*Hyoscyamus niger*), содержащая алкалоиды скополамин и атропин, в Средние века считалась чрезвычайно токсичным растением

Когда я спал в саду,
 Как то обычно делал пополудни,
 Мой мирный час твой дядя подстерег
 С проклятым соком белены в сосуде.
 И тихо мне в преддверия ушей
 Влил прокажающий настой, чье свойство
 Так глубоко враждебно нашей крови,
 Что быстрый, словно ртуть, он проникает

В природные врата и ходы тела
 И свертывает круто и внезапно,
 Как если кислым капнуть в молоко,
 Живую кровь; так было и с моею;
 И мерзостные струнья облепили
 Как Лазарю, мгновенною коростой
 Все тело мне.

У. Шекспир «Гамлет»

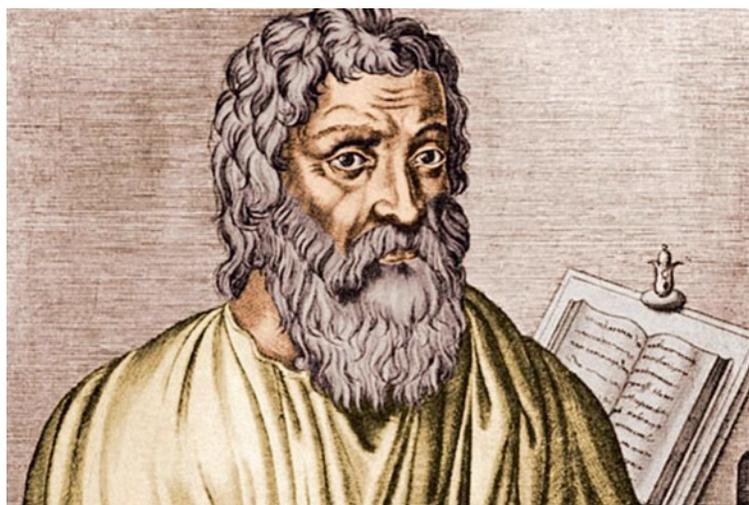


Рис. 4. Гиппократ (460–372 гг. до н.э.)

КРАТКИЙ ОЧЕРК РАЗВИТИЯ ФАРМАКОЛОГИИ В РОССИИ

На Руси готовили лекарства и лечили болезни знахари, а позже монахи. Со временем в монастырях начали собирать и систематизировать сведения о лечебных травах, создавать рукописные труды по лекарствоведению, например травник «Изборник Святослава» (1073). В конце XV в. возникло феодальное Московское государство, объединившее разрозненные русские княжества. Во многих городах открыли учреждения аптечного типа — зеленые лавки. Владельцы этих лавок, зелейники, готовили и продавали порошки, мази, настойки и другие лекарства. Нередко это были высокообразованные люди, прекрасно знавшие свойства и действия ЛС, в основном растений. Их знания систематизированы в рукописных книгах-травниках, или зелейниках, а также в вертоградах (вертоград — цветник, сад). Наибольшую известность получил «**Благопрохладный цветник. Вертоград здравию**» (1534) (рис. 9). В этом «Вертограде» содержится ряд примеров перехода талисмана в лекарство. Так, о хрустале пишется, что: 1) «на шею поцеплен... сон лишний отгоняет»; 2) если его «жаждущий в устах держит, то жажду ему утолит» и 3) тот же камень «растерт и смешан с медом пресным, то мамкам молоко множится».

В 1581 г. по указу царя Ивана IV в Москве была открыта первая аптека, которая обслуживала только царя и его придворных. Для руководства медицинским делом в начале XVII в. был создан Аптекарский приказ. В функции приказа входили заготовка лекарственных растений; обучение лекарей и специалистов по приготовлению лекарств; обеспечение армии медицинской и лекарственной помощью; проверка медицинских знаний у докторов и аптекарей, приезжавших в Россию. Во многих городах появились аптекарские огороды, где выращивали лекарственные растения. В эпоху Петра I в фармакологии и аптечном деле произошли существенные изменения: повсеместное открытие аптек, зарождение фармацевтической промышленности, базирующейся на аптекарских огородах в Петербурге на Аптекарском острове, в Лубнах, около Полтавы. В 1701 г. Петр I издал указ о закрытии зеленых лавок и открытии в Москве 8 частных аптек. Одновременно государство ввело монополию на аптеки, устранив кон-

куренцию. В XVIII в. наряду с вольными, частными аптеками продолжали существовать и расширяться государственные. Продажа ЛС была разрешена только в аптеках. В 1707 г. Аптекарский приказ преобразовали сначала в Аптекарскую канцелярию, а затем — в Медицинскую коллегия и Медицинскую канцелярию. При Аптекарском приказе обучали ремеслу и практическим навыкам лекарей, костоправов, аптекарей. При госпиталях были организованы медицинские школы, в которых изучали медицинские предметы и аптекарское дело.

В 1719 г. в Санкт-Петербурге открыт Аптекарский сад, где выращивали лекарственные растения. На государственном уровне стали осуществлять мероприятия по изысканию новых отечественных ЛС. В 1720–1721 гг. в Санкт-Петербурге создан первый в России завод «казенных врачебных заготовлений» — первое государственное производство по изготовлению ЛС из отечественного сырья. Первым русским профессором-фармакологом можно считать К.И. Щепина (1728–1770), преподавателя московской госпитальной школы, защитившего диссертацию о лечебных свойствах хлебного кваса.

Профессор Н.М. Максимович-Амбодик (1744–1812) написал первый учебник по врачебному лекарствоведению «Врачебное веществословие или описание целительных растений», изданный в 1783–1788 гг. в Санкт-Петербурге.

Основателем отечественной фармакологии принято считать Н.П. Кравкова (1865–1924). В 1884 г., завершив обучение в гимназии, он стал студентом естественного отделения физико-математического факультета Санкт-Петербургского университета, а в 1888 г. поступил на II курс Военно-медицинской академии. Н.П. Кравков работал в лабораториях известных ученых — И.М. Сеченова и В.В. Пашутина. Педагогическая деятельность Н.П. Кравкова занимает одну из славных страниц в истории отечественной фармакологии. Его перу принадлежит двухтомное руководство «Основы фармакологии», выдержавшее 14 переизданий. Этот учебник был востребован во всех медицинских вузах страны. Н.П. Кравков основал отечественную школу фармакологов, его учениками стали С.В. Аничков, В.В. Закусов, М.П. Николаев.

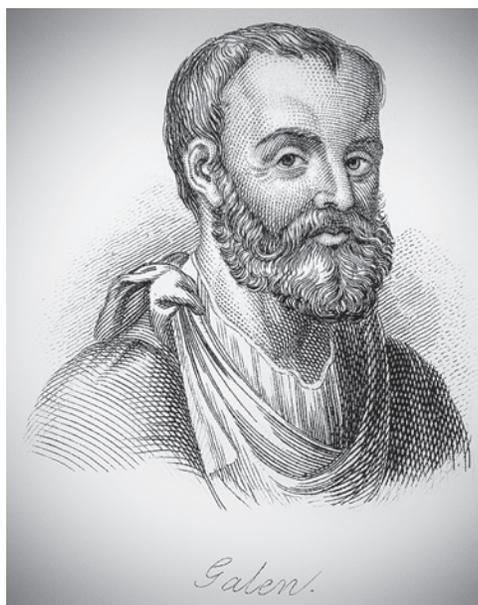


Рис. 5. Гален (129–204/216 гг. н.э.)



Рис. 6. Авиценна (16.08.980–18.06.1037)



Рис. 7. Парацельс (1493–1541)



Рис. 8. Р. Бухгейм (1820–1879)

Василий Васильевич Закусов (1903–1986) работал на кафедре фармакологии ВМедА им. С.М. Кирова. В 1936 г. защитил докторскую диссертацию «Рефлексы на дыхание при действии ядов на сосуды различных сосудистых областей», заведовал кафедрами фармакологии I и III Ленинградских медицинских институтов, Куйбышевской военно-медицинской академии, I ММИ им. И.М. Сеченова. На протяжении 25 лет был директором основанного им Института фармакологии АМН СССР, в 1948 г. избран членом-корреспондентом, а в 1952 г. — действительным членом АМН СССР. В.В. Закусов создал синаптическую теорию действия фармакологических веществ, успешно развиваемую в работах его многочисленных учеников и сотрудников, — фундамент современных представлений

этой области науки. За цикл исследований по фармакологии синаптической передачи В.В. Закусов (совместно с С.В. Аничковым) был удостоен в 1976 г. Ленинской премии. Большинство работ В.В. Закусова посвящены двум направлениям: фармакологии нервной и сердечно-сосудистой систем (рис. 10).

Ближайший ученик и последователь профессора В.В. Закусова — академик РАМН Дмитрий Александрович Харкевич, автор многочисленных трудов в области фармакологии нейротропных средств. С 1964 по 1998 г. Д.А. Харкевич возглавлял кафедру фармакологии лечебного и медико-профилактического факультетов I ММИ, затем ММА им. И.М. Сеченова. В течение многих лет является автором учебника «Фармакология» для студентов лечебных факультетов.



Рис. 9. «Благопрохладный цветник. Вертоград здравию»



Рис. 10. В.В. Закусов (1903–1986)

1. ФАРМАКОДИНАМИКА

Фармакодинамика — раздел общей фармакологии, включающий фармакологические эффекты, механизмы действия, локализацию действия и виды действия ЛВ.

Фармакологические эффекты ЛВ — это изменения в деятельности органов и систем организма, которые вызывает данное ЛВ.

Механизмы действия ЛВ — это способы, посредством которых вещества вызывают фармакологические эффекты. К основным молекулярным мишеням лекарственных средств относятся следующие **структуры**:

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

Рецепторы представляют собой функционально активные макромолекулы, обеспечивающие ответ клетки на воздействие медиаторов или иных веществ. При взаимодействии с имеющими сродство к этим рецепторам веществами (лигандами) 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 ЛС). 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 ЛС). Выделяют четыре типа рецепторов (рис. 1.1):

- рецепторы, связанные с ионными каналами, называемые ионотропными (см. рис. 1.1, а);
- рецепторы, связанные с G-белками, называемые также метаботропными (см. рис. 1.1, б);
- рецепторы, связанные с ферментами (например, тирозинкиназой) (см. рис. 1.1, в);
- внутриклеточные рецепторы (рецепторы, регулирующие транскрипцию генов) (см. рис. 1.1, г).

а) Рецепторы, изменяющие проводимость ионных каналов. При связывании агониста или антагониста с рецептором ионного канала в течение миллисекунд происходит увеличение или уменьшение трансмембранной проводимости отдельных ионов, что вызывает изменение электрического потенциала клеточной мембраны. Особую роль в жизнедеятельности клетки играют ионы Na^+ , K^+ , Ca^{2+} , Cl^- , H^+ . На проведение ионов по каналам действуют многие антиаритмические препараты [прокаинамид (Новокаинамид*), амиодарон

и др.]), местноанестезирующие средства [прокаин (Новокаин*), лидокаин], противосудорожные препараты (фенитоин карбамазепин, ламотриджин). Этим механизмом действия обладают лекарственные средства, блокирующие кальциевые каналы [верапамил, нифедипин (Фенигидин*), дилтиазем], активаторы калиевых каналов (миноксидил).

б) Рецепторы, связанные с G-белками.

Рецепторы, связанные с G-белками, расположены в плазматической мембране клеток и реализуют свой ответ через систему вторичных мессенджеров. После связывания агониста с рецептором дальнейшая передача возбуждения осуществляется через G-белок, который регулирует активность ряда ферментов в клетке или функцию связанного с ним ионного канала. В отсутствие агониста рецептор связан с G-белком, что поддерживает рецептор в неактивной конформации. G-белок представляет собой комплекс из трех субъединиц (α , β и γ). При незанятом рецепторе все три субъединицы соединены вместе. При активации рецептора происходят его конформационные изменения, меняется сродство рецептора к G-белку, а также между компонентами G-белка. Комплекс β - γ отсоединяется от субъединицы α , у которой гуазиндифосфат (ГДФ) замещается на гуазинтрифосфат (ГТФ), давая ей возможность свободного передвижения. Комплекс α -субъединица-ГТФ вступает во взаимодействие с органеллой-мишенью (например, аденилатциклаза или ионный канал), расходуя при этом энергию ГТФ. Затем α -субъединица возвращается в изначальное положение. К тому моменту агонист уже освобождает рецептор, и весь комплекс принимает исходный вид. Выделяют несколько типов G-белков: G_q , контролирующей активность фосфолипазы C. Фосфолипаза C вызывает разделение фосфатидилинозитол-дифосфата (FIP_2 , PIP_2) на инозитолтрифосфат (IF_3 ; IP_3) и диацилглицерол (ДАГ; DAG), которые увеличивают содержание внутриклеточного кальция и активируют протеинкиназу C (участвует в выделении гормонов, сокращении гладких мышц, развитии воспаления). Этот тип G-белков принимает участие в развитии действия эффектов, опосредуемых, например, через гистаминовые рецепторы. G_s и G_i соответственно — стимулирующие и ингибирующие аденилатциклазу, контролирующую синтез циклического аденозинмонофосфата (цАМФ) в клетке. В клетке цАМФ активирует протеинкиназу A, которая регули-

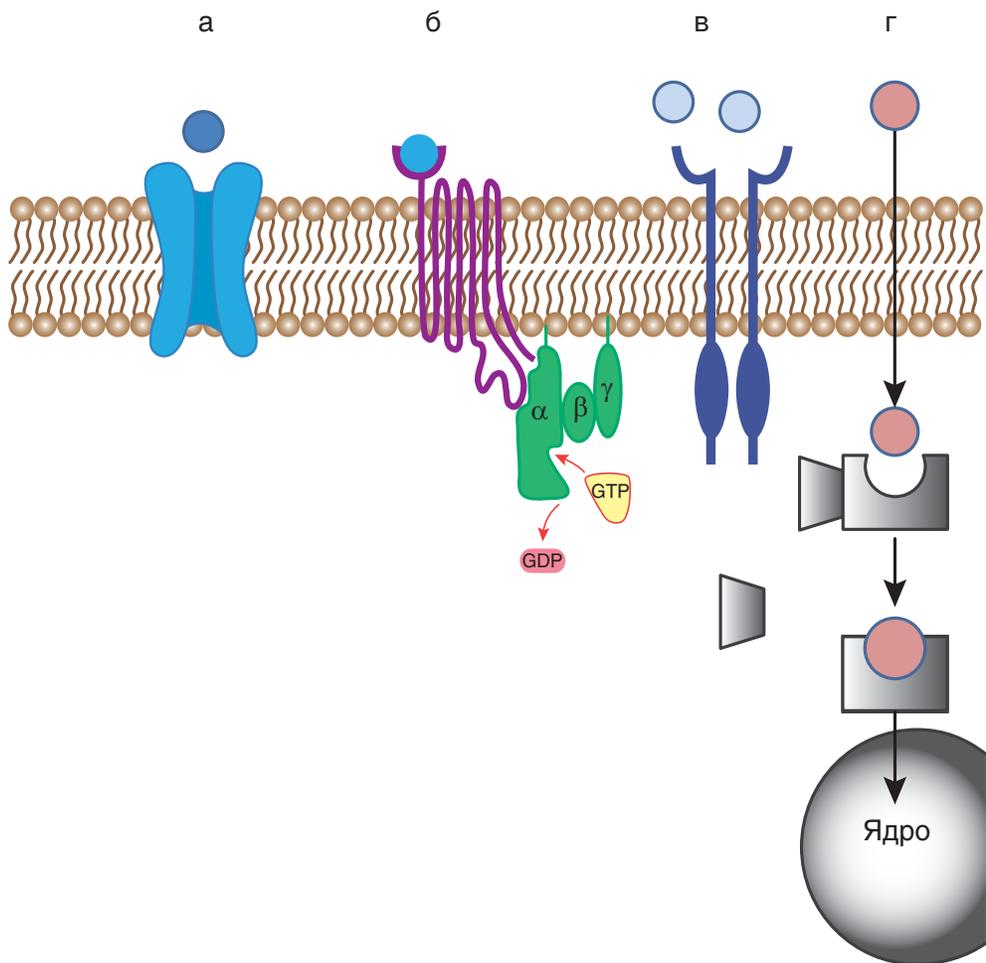


Рис. 1.1. Рецепторы могут быть связаны с ионными каналами (а); системой вторичных мессенджеров (б); мембранным ферментом [тирозинкиназа (в)] или располагаться внутриклеточно (г)

рует ряд внутриклеточных процессов. Кроме того, белок G_i активирует калиевые каналы. Примерами таких рецепторов являются м-холинорецепторы и адренергические рецепторы. Белок G_o угнетает кальциевый ток.

в) Рецепторы, связанные с ферментами.

Рецепторы, связанные с ферментами, как правило, имеют значительную внешнюю часть, позволяющую связываться с лигандами (ростовыми факторами, цитокинами), и внутреннюю часть, представляющую собой фермент (чаще всего тирозинкиназу).

г) Рецепторы, регулирующие транскрипцию генов.

Рецепторы, регулирующие транскрипцию генов, называются ядерными рецепторами. Некоторые из них расположены в цитоплазме и мигрируют в ядро только после связывания с лигандом. В частности, липофильные глюкокортикоиды легко проникают через мембрану клетки и связываются со своими рецепторами в цитоплазме, освобождая белок теплового шока. Комплекс «рецептор–глюкокортикоид» проникает в ядро и стимулирует или блокирует факторы транскрипции.

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

Аффинитет — способность вещества связываться с рецептором, в результате чего образуется комплекс «вещество–рецептор». Определяет способность лиганда связываться с рецептором за счет электростатического взаимодействия. В соответствии с законом действующих масс скорость реакции пропорциональна произведению концентраций реагентов. Таким образом, ЛС (L) может образовывать комплекс с рецептором (R), определяемый постоянной k_{-1} . Этот комплекс способен распадаться со скоростью, определяемой константой k_{-1} :



где L — лиганд; R — рецептор; LR — комплекс «лиганд–рецептор»; k_{-1} — константа ассоциации; k_{-1} — константа диссоциации.

Частное двух констант представляет равновесную константу диссоциации KD:

$$K_D = \frac{k_{-1}}{k_{-1}} = \frac{[L] [R]}{[LR]}.$$

Общее количество рецепторов R_o включает свободные (R) и связанные с лигандом рецепторы (LR): $R_o = R + LR$. Учитывая, что $LR = [L][R]/K_D$, получаем:

$$[R_o] = [R] + [LR] = [R] + \frac{[L] [R]}{K_D},$$

$$\frac{[LR]}{R_o} = \frac{[L]}{[L] + K_D}.$$

Определять занятость рецепторов и сравнивать аффинитет лигандов позволяет уравнение Хилла–Лангмура:

$$\frac{[LR]}{R_o} = f,$$

где f — занятость рецепторов. Если $[L] = K_D$, то $f = 0,5$. Равновесная константа диссоциации K_D является мерой аффинитета. Очевидно, что K_D — это концентрация лиганда, при которой 50% доступных рецепторов связаны с лигандом.

Следовательно, **константа диссоциации численно равна концентрации вещества, при которой половина рецепторов в данной системе связана с веществом.**

Способность вещества, обладающего аффинитетом (лиганд), активировать рецепторы называется «внутренняя активность».

Внутренняя активность отражает способность лиганда при связывании с рецептором вызывать функциональный ответ. В зависимости от типа взаимодействия лиганда и рецептора выделяют полные агонисты и частичные агонисты, антагонисты и инверсированные агонисты (которые в принципе также могут быть подразделены на полные и частичные).

Полиморфизм типов взаимодействия лиганда и рецептора описывается теорией, предполагающей как минимум 2 состояния рецепторов — активное (R_a) и неактивное (R_i), находящихся в динамическом равновесии. При этом состояние рецептора может изменяться как спонтанно, так и под воздействием лиганда (рис. 1.2).

Агонисты (от греч. *agonistes* — соперник, *agon* — борьба), — 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.

Исходя из этой теории, **полные агонисты** — это ЛВ, связывающиеся с рецепторами и вызывающие максимальный клеточный ответ, внутренняя активность полных агонистов составляет 100%. Полные агонисты связываются и способствуют переходу рецепторов в активное состояние (рис. 1.3, а).

Частичные агонисты — это ЛВ, внутренняя активность которых больше 0, но менее 100%. В связи с этим они связываются с ре-

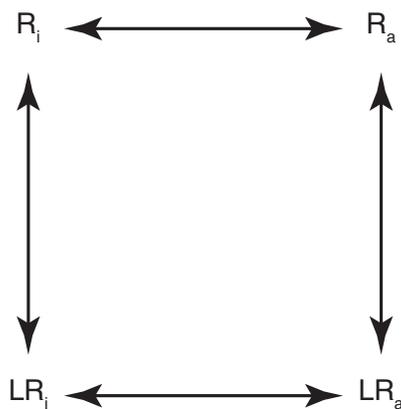


Рис. 1.2. Рецепторы могут находиться в двух конформационных состояниях: неактивном (покоя; R_i) и активированном (R_a), находящихся в равновесном состоянии. В покое без лиганда динамическое равновесие смещено влево. Рецепторы при отсутствии лиганда могут спонтанно менять свое состояние. Лиганды, связываясь с рецепторами, способны сдвигать равновесие

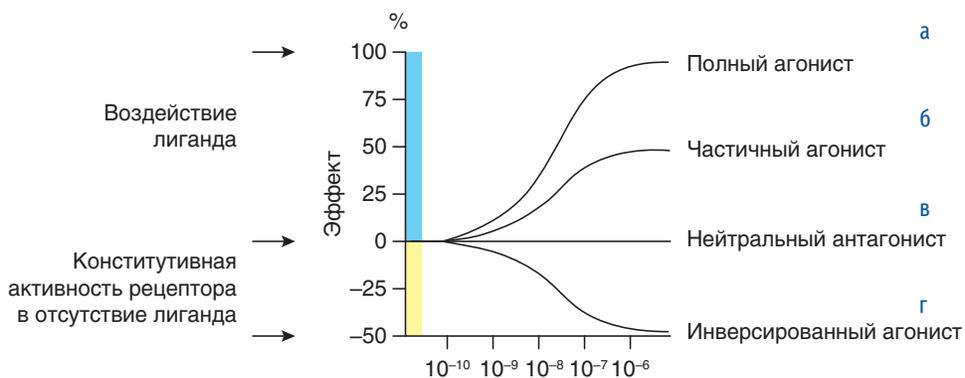


Рис. 1.3. Влияние лигандов с различной внутренней активностью на эффекты, обусловленные возбуждением рецепторов

цепторами, однако активируют не все рецепторы, с которыми связываются, поэтому частичные агонисты не могут иметь эффективность полных агонистов (см. рис. 1.3, б).

Конкурентные антагонисты обладают аффинитетом, но не имеют внутренней активности (0), связываются с рецепторами в активном и неактивном состоянии. Аффинитет к рецепторам, находящимся в разных состояниях, может различаться (см. рис. 1.3, в). 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 ЛС). 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.

Инверсированные агонисты уменьшают количество спонтанно активированных рецепторов, связываясь с рецепторами в неактивном состоянии (R_i), и снижают уровень спонтанно образующихся вторичных мессенджеров (см. рис. 1.3, г). В большинстве случаев в повседневной практике инверсированные агонисты проявляют свойства конкурентных антагонистов.

Если антагонисты занимают те же места связывания, что и агонисты, они могут вытеснить 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 рецептору 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. Конкурентный антагонизм часто используют для устранения токсических эффектов ЛС.

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.

Два наиболее важных параметра — *активность* и *эффективность* — могут быть определены на основе кривых градуальной зависимости эффекта от дозы.

Активность ЛВ оценивается по концентрации (EC_{50}), в которой это вещество вызывает 50% (полумаксимальный) эффект.

Эффективность (E_{max}) — это максимальный эффект, вызываемый ЛС.

На рис. 1.4 представлены кривые доза-эффект веществ А, Б и В. Полученные в опыте на изолированном органе эти кривые позволяют оценить такие параметры, как активность и эффективность. Поскольку все кривые выходят на «плато», при определенной концентрации вещества в растворе все рецепторы будут заняты исследуемым веществом. Вещество А является эталоном активности и эффективности. Вещество Б способно вызвать аналогичный эффект, но в большей концентрации, следовательно, вещество А активнее, но эффективность их одинакова. Вещество В выходит на плато с меньшим эффектом и при более высокой концентрации. Следовательно, его активность и эффективность ниже, чем у веществ А и Б.

Виды действия лекарственных веществ

Как правило, каждое вещество вызывает ряд характерных для него фармакологических эффектов. В каждом конкретном случае используют лишь определенные необходимые эффекты лекарственного средства. Таким образом, **основной эффект** (главное действие) — такое действие лекарственного препарата, ради которого его используют в клинической практике. Наряду с главным действием у многих лекарственных препаратов проявляется побочное действие. **Побочные эффекты** — эффекты, возникающие одновременно с основным действием при использовании препарата в терапевтических дозах, но являющиеся нежелательными (рис. 1.6).

Широта терапевтического действия

Различают дозы лекарственных препаратов:

- пороговые (минимальные действующие);
- средние: терапевтические (разовые, суточные, курсовые);
- высшие терапевтические;
- ударные;
- насыщающие;
- поддерживающие.