

Методическая разработка

для аудиторной и внеаудиторной работы
студентов III курса лечебного, педиатрического и
фармацевтического факультетов

Тема: «Фармакодинамика»

Составитель:

профессор кафедры фармакологии ИФМХ ФГАОУ ВО РНИМУ им. Н.И. Пирогова
Минздрава России, к.м.н. Г.В. Кукушкин

Москва, 2024

ВВЕДЕНИЕ

Фармакология (от греч. *pharmakon* – лекарство, *logos* – учение) – наука о лекарственных средствах (ЛС) и их взаимодействии с живыми системами. Основные закономерности этого взаимодействия изучаются в разделе, который носит название *общая фармакология*, а свойства *конкретных* фармакологических групп и отдельных ЛС являются предметом рассмотрения *частной фармакологии*.

Общая фармакология включает в себя два раздела – *фармакодинамику* и *фармакокинетику*.

Совокупность методов лечения, основанных на применении ЛС, называется *фармакотерапией* (от греч. *pharmakon*- и *therapeia* – уход, лечение).

Глава 1. ФАРМАКОДИНАМИКА

Фармакодинамика (гр. *pharmakon* – лекарство, *dynamis* – сила, действие) изучает биохимические и физиологические эффекты лекарственных веществ, механизмы, а также локализацию их действия.

Образно говоря, отвечает на вопрос: «*Что лекарство делает с организмом?*».

1.1. Виды действия лекарственных средств

Главное (основное) и побочное

Под главным понимают действие, которое обеспечивает терапевтический эффект, под побочным – все остальные, часто нежелательные фармакологические эффекты. Побочные действия могут быть предвиденными (обусловлены механизмом действия ЛС) и непредвиденными (в большинстве случаев связаны с индивидуальными особенностями организма).

Общее и избирательное (преимущественное)

В случае, если ЛС оказывает неспецифическое действие на большинство органов и тканей организма (витамины, препараты аминокислот, цитостатики) говорят об общем действии, когда же ЛС взаимодействует только с определенными рецепторами или ферментами – избирательным.

Обратимое и необратимое

Действие, после которого функции клеток и тканей восстанавливаются, определяют как обратимое. Необратимым называют действие, после которого восстановление функции (ковалентная связь ЛС с рецептором или ферментом) или структуры клеток (прижигающее действие) не происходит. *Большинство ЛС действует обратимо.*

Местное и резорбтивное

При местном действии ЛС оказывает терапевтический эффект локально, например при его нанесении на кожу или слизистую оболочку, а при резорбтивном (от лат. *resorbeo* – поглощаю) – после всасывания в кровь и/или лимфатическую систему и распределения в организме. Такое действие еще называют системным.

Рефлекторное

Ответное действие на стимулирование ЛС рецепторов окончаний афферентных нервов, вызывающее рефлекторную реакцию. По чувствительным нервным волокнам импульс достигает ЦНС, возбуждая соответствующие нервные центры, и распространяется далее по эфферентным нервным волокнам к исполнительным органам, приводя к изменению их функционального состояния. Рефлекторными эффектами в результате возбуждения экстерорецепторов обладают кожные раздражители (горчичное масло); интерорецепторов – некоторые отхаркивающие и рвотные средства; хеморецепторов каротидного клубочка – аналептики.

1.2. Виды фармакотерапии

- **Этиотропная**
устранение причины болезни (например, антибактериальная терапия при пневмонии).
- **Патогенетическая**
прерывание ключевых звеньев (механизмов) развития и прогрессирования заболевания. Большинство ЛС (антигипертензивные, антиаритмические, противовоспалительные и др.) назначаются именно с этой целью.
- **Симптоматическая**
устранение или ограничение основных проявлений (симптомов) заболевания (применение жаропонижающих ЛС при ОРВИ, антацидов при язвенной болезни).
- **Заместительная**
чаще всего возмещение дефицита биологически активных веществ эндогенного происхождения (инсулинотерапия при сахарном диабете), и гораздо реже – экзогенного (назначение аскорбиновой кислоты при цинге).
- **Профилактическая**
предупреждение возникновения заболевания (первичная профилактика – вакцины, сыворотки, вторичная – ацетилсалициловая кислота для предотвращения повторного инфаркта миокарда).

1.3. Механизмы действия ЛС

ЛС, чтобы вызвать фармакологический эффект, должно связаться с молекулярными мишенями, следуя «принципу» Пауля Эрлиха (1854 – 1915 гг.): «*Corpora non agunt nisi fixata*» («Вещества не действуют, пока не свяжутся»). Лишь некоторые из них «не подчиняются» этому правилу (например, с молекулярными структурами организма не взаимодействуют осмотические диуретики и осмотические слабительные, антациды, хелатирующие агенты). Взаимодействие между ЛС и молекулами-мишенями происходит при помощи образования ван-дер-ваальсовых, гидрофобных, водородных, ионных и ковалентных химических связей. Ковалентные химические связи чрезвычайно прочны и практически необратимы – их образование обычно приводит к формированию стойкого фармакологического эффекта и часто сопровождается развитием нежелательных реакций.

Мишенями для ЛС являются белковые молекулы (рецепторы, ферменты, белки-переносчики, ионные каналы), липиды мембран, нуклеиновые кислоты. В связи с этим, механизмы действия ЛС (способы, которыми вещества вызывают фармакологические эффекты) очень разнообразны, они включают изменение активности ферментов, трансмембранного ионного транспорта, оказывают цитотоксическое воздействие. Однако **большинство ЛС взаимодействуют с рецепторами клетки – белковыми молекулами, которые преобразуют внеклеточные сигналы эндогенных веществ во внутриклеточные реакции.** Взаимодействие происходит только при условии, что ЛС имеет определенную химическую структуру и пространственную ориентацию, т.е. рецепторы обладают избирательностью, поэтому их называют *специфическими*.

1.4. Рецепторные механизмы действия ЛС

Общепринятая классификация рецепторов в настоящее время отсутствует.

По локализации их подразделяют на:

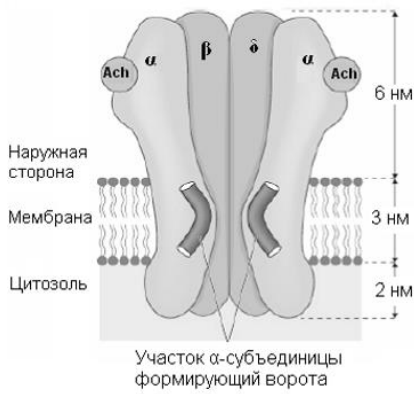
- **мембранные** (расположены на цитоплазматической мембране)
 - рецепторы, сопряженные с:
 - а) ионными каналами;
 - б) киназами;
 - в) G-белком.
- **внутриклеточные** – ядерные рецепторы.

Гидрофильные ЛС связываются с рецепторами, расположенными на поверхности клеток, липофильные – с рецепторами, имеющими внутриклеточную локализацию.

Выделяют 4 типа рецепторов:

- I – рецепторы, сопряженные с ионными каналами;
- II – рецепторы, сопряженные с G-белком;
- III – рецепторы, сопряженные с киназами;
- IV – ядерные рецепторы.

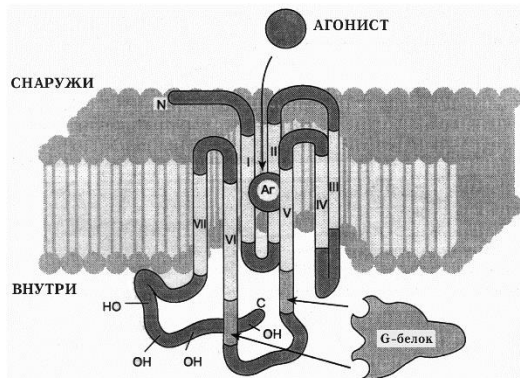
I тип. Рецепторы, сопряженные с ионными каналами



Представляют собой регулируемые медиаторами ионные каналы, участвующие главным образом в быстрой синаптической передаче сигналов между электрически возбудимыми тканями. Наиболее хорошо изучен ацетилхолиновый рецептор N-подтипа, который состоит из пяти субъединиц: двух α, β, γ, δ. После того как ацетилхолин связывается с α-субъединицами экстрацеллюлярных доменов, происходит раскрытие центрального трансмембранного канала для ионов натрия, который поступает в клетку.

Рис.1.1. N-холинорецептор

II тип. Рецепторы, сопряженные с G-белком



Опосредованно активируют/ингибируют определенные ферменты или ионные каналы, связанные с плазматической мембраной. Взаимодействие между рецептором и ферментом или ионным каналом происходит с помощью G-белка (GTP-связывающий белок). Структурно G-белки схожи и состоят их 3 субъединиц (α, β, γ), различаясь по α-субъединице. Рецепторы в виде полипептидной цепочки пересекают цитоплазматическую мембрану 7 раз. Свое действие они реализуют через образование внутриклеточных посредников (вторичных мессенджеров), что сопровождается усилением исходного сигнала.

Рис. 1.2. Рецептор, сопряженный с G-белком

Основные системы вторичных посредников:

- аденилатциклазная (цАМФ);
- фосфатидилинозитольная (ИФз, ДАГ);
- гуанилатциклазная (цГМФ);
- ионизированный кальций.



Аденилатциклазная система вторичных посредников

G-белок обеспечивает сопряжение рецептора с аденилатциклазой, которая стимулирует образование цАМФ и активацию протеинкиназы А, фосфорилирующую субстрат, что приводит к развитию клеточного ответа.

Рис. 1.3. Аденилатциклазная система вторичных мессенджеров

Некоторые фармакологические эффекты, связанные с активацией аденилатциклазной системы:

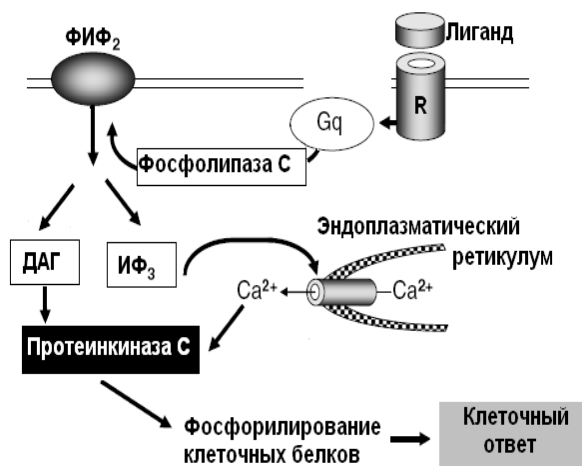
↑ β -адренорецепторы \Rightarrow активация ферментов (печени, жировой и мышечной тканей), участвующих в углеводном и липидном обменах \Rightarrow ↑ глюкоза, как энергетический субстрат для мышечных сокращений.

↑ ПК-А \Rightarrow фосфорилирование потенциалзависимых кальциевых каналов кардиомиоцитов \Rightarrow ↑ Ca^{2+} \Rightarrow ↑ сила сокращения сердца.

В гладких мышцах цАМФ-зависимая киназа фосфорилирует и, таким образом, инактивирует фермент – киназу легкой цепи миозина, необходимую для сокращения \Rightarrow релаксация гладкой мускулатуры ЛС, которые ↑ цАМФ в гладкомышечной клетке.

цАМФ гидролизует фосфодиэстеразой (ФДЭ), которая имеет 11 подтипов, причем некоторые из них (например, ФДЭ-4) избирательно действуют на цАМФ, в то время как другие (ФДЭ-5) – на цГМФ. Ингибиторы ФДЭ используют в качестве ЛС, например рофлумиласт – ингибитор ФДЭ-4 – для лечения хронической обструктивной болезни легких, силденафил – ингибитор ФДЭ-5 – для терапии эректильной дисфункции и первичной легочной гипертензии.

Фосфатидилинозитольная система вторичных посредников



При стимуляции рецепторов происходит активация мембраноассоциированной фосфолипазы С, которая гидролизует фосфатидилинозитол-2-фосфат (ФИФ₂) на диацилглицерол (ДАГ) и инозитол-3-фосфат (ИФ₃), который вызывает высвобождение кальция из эндоплазматического ретикулума. ДАГ является метаболитом, который в присутствии ионов кальция активирует фермент протеинкиназу С (ПК С), фосфорилирующую белки, существенные для активации генома. В цитоплазме немuscularных клеток кальций связывается со специальным белком – кальмодулином, в мышечных – с тропонином С. Связанный с кальцием кальмодулин активирует многочисленные протеинкиназы, обеспечивающие фосфорилирование белков.

Рис. 1.4. Фосфатидилинозитольная система вторичных мессенджеров

ЛС, стимулирующие рецепторы, сопряженные с G-белком, действуют селективно

В основе этого явления – различия в молекулярном строении α -субъединиц G-белков, которых к настоящему времени идентифицировано более 20 подтипов. Они определяют и номенклатуру G-белков. Фармакологическое значение имеют 4 основных класса (G_s , G_i , G_o и G_q). Эффекты ЛС, селективно стимулирующих рецепторы, связанные с разными классами G-белков, могут быть абсолютно противоположны. Например, стимуляция β -адренорецепторов кардиомиоцитов (опосредуют действие через G_s -белки, в составе которых стимулирующая α_s -субъединица) адреналином увеличивает сократимость и ЧСС, а M_2 -холинорецепторов кардиомиоцитов (опосредуют действие через G_i -белки, в составе которых ингибирующая α_i -субъединица) кардиомиоцитов ацетилхолином, наоборот, вызывает их уменьшение.

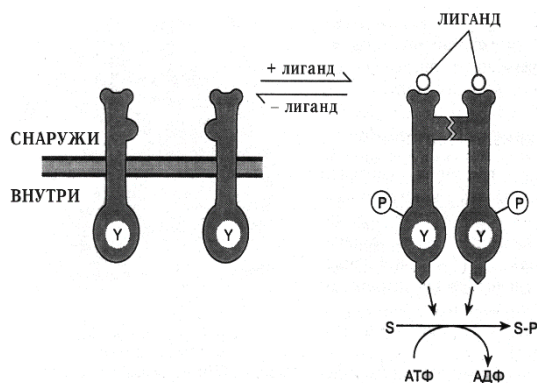
$M_1, M_3, \alpha_1: G_q \rightarrow \uparrow \text{ФЛ-С} \rightarrow \uparrow \text{ПК-С}$

$\beta_1, \beta_2, D_1: G_s \rightarrow \uparrow \text{АЦ} \rightarrow \uparrow \text{ПК-А}$

$M_2, \alpha_2: G_i \rightarrow \downarrow \text{АЦ} \rightarrow \downarrow \text{ПК-А}$

III тип. Рецепторы, сопряженные с киназами (протеинтирозинкиназами)

Киназы (от греч. *kineo* – двигаю, перемещаю) ферменты класса трансфераз, которые осуществляют перенос фосфатных групп с аденозинтрифосфорной кислоты (АТФ) на различные субстраты.



Представляют собой трансмембранные рецепторы, каталитический домен которых находится с внутренней стороны цитоплазматической мембраны. При связывании лиганда рецептор переходит из мономерной (неактивной) в димерную (активную) форму. Сшивание полипептидов происходит по тирозиновым остаткам. После этого рецептор активируется и становится способным фосфорилировать субстрат (функциональные или структурные белки). Затем комплекс рецептор-лиганд путем эндоцитоза погружается внутрь клетки (down-регуляция).

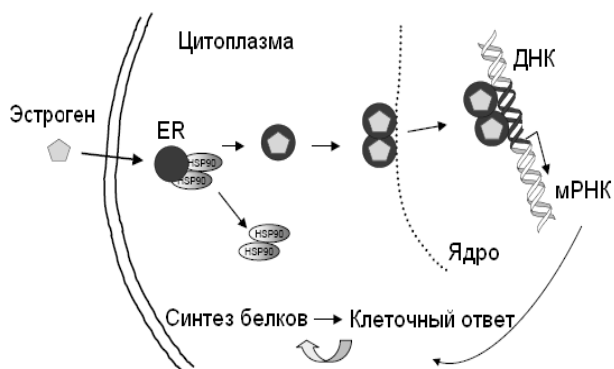
Рис. 1.5. Протеинтирозинкиназный рецептор

Лигандами для таких рецепторов являются инсулин, факторы роста (эпидермальный, тромбоцитарный), предсердный натрийуретический фактор.

К этому же типу относят рецепторы, не обладающие собственной киназной (каталитической) активностью. Их цитоплазматический домен нековалентно связан с цитозольными тирозинкиназами, которые в честь двуликого бога Януса называли янус-киназами (Janus kinase, JAK), потому что в отличие от других протеинкиназ, они имеют 2 киназных домена, сходных по строению, но отличных по функции. При стимулировании рецептора янус-киназы осуществляют фосфорилирование эффекторных белков – факторов транскрипции STAT (signal transducer and activator of transcription). Активированные таким образом белки STAT перемещаются в ядро, где индуцируют транскрипцию генов-мишеней. Рецепторы, сопряженные с янус-киназами, стимулируются цитокинами (интерлейкины, колониестимулирующие факторы, эритропоэтин), некоторыми гормонами (пролактин), что приводит к функциональной активации клеток-мишеней – их пролиферации, дифференцировке, миграции, апоптозу и др. Блокируют рецепторы ЛС с родовым окончанием «-тиниб», которые применяют для лечения миелопролиферативных заболеваний и ревматоидного артрита.

IV тип. Ядерные рецепторы

Рецепторы этого типа регулируют экспрессию генов, представляя собой, по сути, ДНК-связывающие транскрипционные факторы. В ответ на меняющиеся уровни их лигандов они реагируют стандартными компенсаторными изменениями экспрессии генов, направленными на поддержание гомеостаза. В цитозоле рецепторы находятся в неактивном состоянии, т.к. связаны с ингибиторными белками, которые блокируют ДНК-связывающий домен. В случае рецепторов кортизола и эстрогенов белками-ингибиторами служат белки теплового шока с молекулярной массой 90 кДа (hsp 90, heat shock proteins).



Взаимодействие лиганда с рецептором приводит к отделению белков-ингибиторов, в результате чего рецептор активируется, и комплекс рецептор – лиганд проникает в ядро, где стимулирует процессы транскрипции и образование мРНК, после чего с ее помощью на рибосомах осуществляется заключительный этап синтеза белка – трансляция. Цитозольно-ядерный механизм действия типичен для лигандов, имеющих стероидное строение.

Рис. 1.6. Ядерный рецептор

Для ядерных рецепторов характерны:

- ✓ наличие продолжительного латентного периода: от 30 мин. до нескольких суток (генно-активные лиганды не могут изменить состояние в течение нескольких секунд или минут);
- ✓ большая длительность эффекта (в течение нескольких часов или дней, даже после того, как концентрация агониста снизится до нуля);
- ✓ отсутствие прямой временной корреляции между концентрацией гормона в плазме крови и эффектом.

Для ряда ЛС внутриклеточные рецепторы локализованы непосредственно в ядре. К ним относятся тиреоидные и ретиноидные рецепторы, рецепторы витамина D, а также рецепторы, активируемые пролифераторами пероксисом (Peroxisome proliferator-activated receptor, PPAR). Свое название PPAR получили так потому, что оказались способными взаимодействовать с веществами, активирующими пероксисомы (органеллы, где происходит основная утилизация кислорода у эукариот). В клетках человека они активно участвуют в углеводном и липидном обменах, в частности, их стимуляция приводит к повышению синтеза липаз и чувствительности тканей к инсулину. Наиболее известными ЛС, выступающими в качестве лигандов PPAR, являются гиполипидемические препараты – фибраты и сенситайзеры инсулина – тиазолидиндионы.

Взаимодействие ЛС с рецептором вызывает изменения специфичные только для клеток определенной ткани.

- С рецепторами взаимодействуют только определенные лиганды.
- ЛС, взаимодействующие с рецепторами, вызывают изменение их конформации и функциональной активности.
- Область макромолекулы рецептора, имеющая избирательное сродство к молекуле ЛС, называется участком связывания.
- Процесс взаимодействия ЛС с рецептором является основным событием, которое инициирует развитие фармакологического эффекта, поэтому многие ЛС классифицируются на основе их первичного сродства к определенному типу рецепторов (холиномиметики и холиноблокаторы, адреномиметики и адреноблокаторы и т.д.).

Табл. 1.1. Характеристика рецепторов

Характеристики	Рецепторы, сопряженные с ионными каналами (ионотропные рецепторы)	Рецепторы, сопряженные с G-белком (метаботропные рецепторы)	Рецепторы, сопряженные с тирозинкиназой	Ядерные рецепторы
Локализация	Цитоплазматическая мембрана	Цитоплазматическая мембрана	Цитоплазматическая мембрана	Внутриклеточно
Эффектор	Ионный канал	Фермент или канал	Фермент	Генная транскрипция
Сопряжение	Прямое	G-белок	Прямое	Через ДНК
Примеры	N-холинорецепторы (Na ⁺); ГАМК _A -рецепторы (Cl ⁻); Глициновые рецепторы (Cl ⁻); Глутаматные рецепторы (Ca ⁺⁺)	α- и β-адренорецепторы; М-холинорецепторы; ГАМК _B -рецепторы; Опиатные рецепторы; Н-рецепторы 5-НТ-рецепторы	Инсулиновые рецепторы; Her ₂ -рецепторы; Цитокиновые рецепторы	Глюкокортикоидные рецепторы; минералокортикоидные рецепторы; рецепторы половых гормонов; рецепторы вит. D; ретиноидные рецепторы
Время развития клеточного ответа	Миллисекунды	Секунды	Минуты – часы	Часы
Эффект взаимодействия лиганда и рецептора	Гиперполяризация или деполяризация	Активация систем вторичных мессенджеров	Генная транскрипция, синтез белков	Генная транскрипция, синтез белков

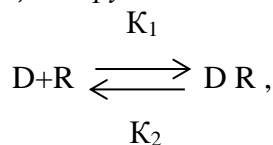
1.5. Основы взаимодействия рецепторов и ЛС

1.5.1 Понятие об агонистах и антагонистах

Согласно классической теории функционирования рецепторов, ЛС связывается с рецептором, как правило, обратимо, подчиняется закону действующих масс и зависит от количества рецепторов и ЛС.

Концентрация свободного ЛС, при которой половина рецепторов в данной системе связана с веществом, называется **константой диссоциации (K_d)** и выражается в ммоль/л (М).

Чем меньше K_d , тем выше сродство к рецептору и сильнее прочность связи.



где D – лекарственное средство, R – рецептор, K_1 – константа ассоциации, K_2 – константа диссоциации.

Для изменения функционального состояния клетки ЛС должно не только связаться с рецептором (окупировать), но и быть способным активировать его.

Таким образом, чтобы вызвать клеточный ответ ЛС должно обладать двумя независимыми характеристиками:

1. сродством к рецептору;
2. внутренней (собственной) активностью.

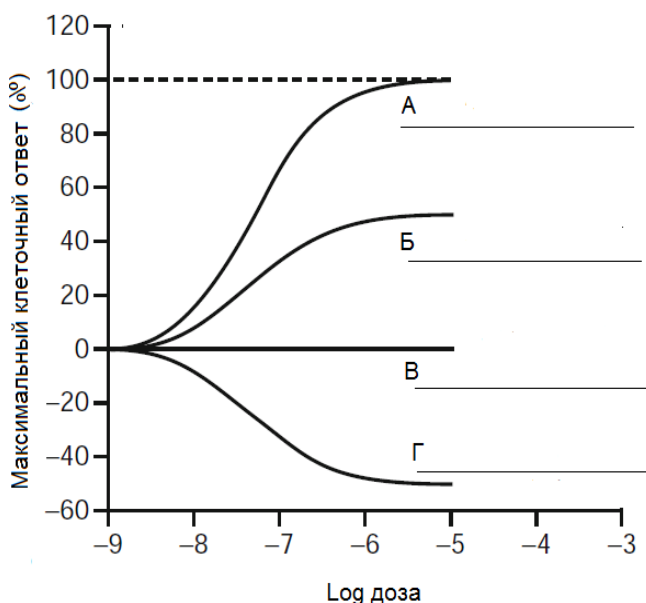


Рис. 1.7. Графическое изображение агонистов и антагониста (После изучения подразделов 1.5.1 и 1.5.2. определите типы ЛС А, Б, В, Г на рисунке)

ЛС, обладающее аффинностью и максимальной внутренней активностью ($= 1$), называют **полными агонистами** (например, адреналин, морфин, гистамин), а ЛС обладающие аффинностью, но имеющие внутреннюю активность меньше максимальной (< 1) – **частичными (парциальными) агонистами** (например, бупренорфин – частичный агонист опиатных μ -рецепторов). Выделяют также ЛС, которые называют **инверсными (обратными) агонистами** (см. подраздел 1.5.2) и **агонисты – антагонисты**, которые по-разному действуют на подтипы одних и тех же рецепторов: одни подтипы они стимулируют, а другие – блокируют (прежде всего это касается взаимодействия с подтипами опиатных рецепторов, например, бупренорфин частичный агонист в отношении μ -подтипа и антагонист κ - и δ -подтипов).

Антагонистами называют ЛС, которые обладают аффинностью, но не имеют внутренней активности ($= 0$) и поэтому не вызывают развитие клеточного ответа.

Таб. 1.2. Классификация ЛС в зависимости от их аффинности и внутренней активности

ЛС	Аффинность	Внутренняя активность
Полные агонисты		
Частичные (парциальные) агонисты		
Антагонисты		
Инверсные (обратные) агонисты		

Заполните таблицу после изучения подразделов 1.5.1 и 1.5.2. Наличие: «+», отсутствие «0»

Антагонисты классифицируются на **конкурентные** и **неконкурентные**. Конкурентные антагонисты соперничают с агонистами за один и тот же участок связывания на рецепторе. Их действие может быть *обратимым* и *необратимым*. В первом случае увеличение концентрации агониста приводит к вытеснению антагониста из связи с рецептором, поэтому антагонизм преодолевается, а заданный эффект, вызываемый агонистом, достигается, при этом *кривая «концентрация – эффект» смещается вправо*. Во втором – увеличение концентрации агониста не может преодолеть блокирующий эффект антагониста в связи с тем, что он очень прочно связан (ковалентная связь) с рецептором.

Неконкурентные антагонисты блокируют аллостерический участок рецептора, вызывая так называемый, аллостерический антагонизм, который можно рассматривать как необратимый.

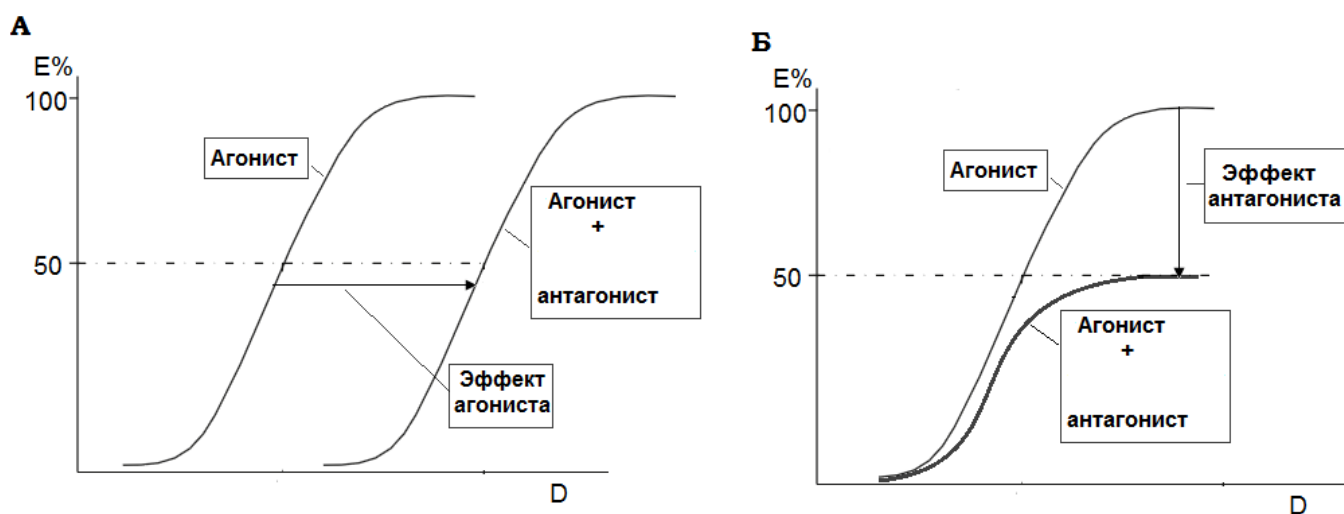


Рис.1.8. Изменения кривых зависимости эффекта от концентрации агониста, вызванные конкурентным обратимым антагонистом и антагонистом необратимого действия (Отметьте на графике)

Самым важным для фармакологии видом антагонизма является обратимый конкурентный антагонизм, т.к. он лежит в основе механизма действия многих ЛС.

1.5.2 «Модель двух состояний» – новый взгляд на взаимодействие ЛС и рецепторов

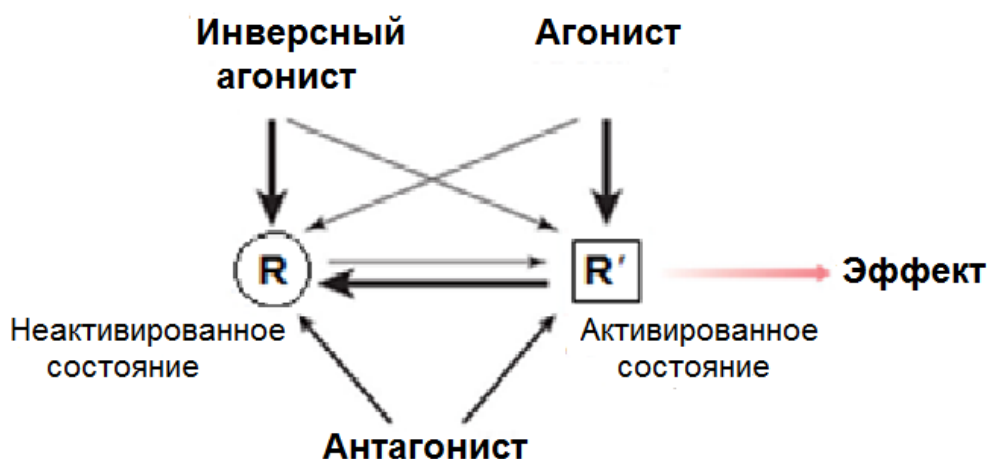


Рис. 1.19. Механизм действия агонистов и антагонистов в условиях модели двух состояний рецептора

Агонисты и антагонисты могут быть охарактеризованы с позиций современной рецепторной теории, которая носит название «*модель двух состояний*». Она позволяет выйти за рамки классических представлений о молекулярных механизмах функционирования рецепторов

Согласно основному положению модели, рецептор находится в равновесном состоянии между активированной (R') и неактивированной (R) конформациями.

Полный агонист имеет высокое сродство к активированной (R') конформации рецептора и в определенной концентрации смещает равновесие в сторону R', приводя к развитию фармакологического эффекта.

Частичный агонист связывается с обеими конформациями, имея при этом большее сродство к R'. Однако имеющееся сродство к R не позволяет ему вызвать максимальный фармакологический эффект, даже при высоких концентрациях.

Антагонист имеет равное сродство к R и R', поэтому конформационное равновесие не изменяет, но уменьшает возможность связывания с рецептором других лигандов.

Инверсный (обратный) агонист имеет более высокое сродство к R, чем для R' и, таким образом, сдвигает равновесие в сторону неактивированной конформации.

В настоящее время установлено, что некоторые рецепторы (бензодиазепиновые, гистаминовые, адренергические, серотониновые, дофаминовые и др.) способны к спонтанной активации, находясь даже в базальном состоянии (т.е. в отсутствии агониста). Инверсные агонисты устраняют такую активацию, уменьшая число активированных рецепторов ниже того уровня, который наблюдался в их отсутствии. Иными словами, они представляют собой вещества, обладающие реверсивной активностью («отрицательная» внутренняя активность). В связи с тем, что *инверсные агонисты вызывают фармакологические эффекты противоположные агонистам, в клинической практике их используют в качестве конкурентных антагонистов* (например, антигистаминные средства).

С фармакологической точки зрения *инверсные агонисты нельзя путать с типичными (нейтральными) антагонистами, которые, взаимодействуя с рецепторами, препятствуют связыванию с ними агонистов и при этом не оказывают стимулирующего действия («нулевая» внутренняя активность).*

1.5.3. Зависимости «доза – эффект» и «концентрация – эффект»

Важным параметром фармакодинамики является зависимость «доза – эффект», но ее оценка в клинических условиях весьма сложна, т.к. подвержена значительному влиянию различных факторов, связанных с фармакокинетическими процессами и самим заболеванием. В связи с этим чаще анализируют более идеализированную зависимость «концентрация – эффект», тем более что собственно она лежит в основе отношений между дозой и эффектом, которые наблюдаются в клинике.

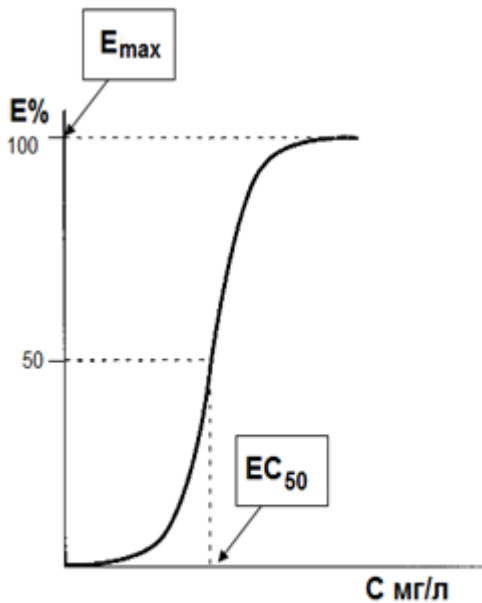


Рис. 1.10. Зависимость «концентрация – эффект»

Согласно оккупационной теории, фармакологический эффект, вызванный каким-либо ЛС, прямо пропорционален числу занятых (оккупированных) этим веществом рецепторов: чем больше занято рецепторов, тем больше эффект. Оккупация рецепторов процесс насыщаемый: максимальный эффект развивается, когда занято 100% рецепторов, и дальнейшее повышение концентрации не приводит к увеличению эффекта. Таким образом, кривая «доза – эффект» («концентрация – эффект») является гиперболической зависимостью, получающая при логарифмировании вид сигмовидной кривой с линейной зависимостью в средней части, т.е. в диапазоне наиболее значимых терапевтических доз. На ней концентрацию ЛС в плазме, при которой достигается 50% максимального эффекта для данного вещества, обозначают как EC_{50} (в большинстве случаев она совпадает с Kd), которая численно характеризует активность ЛС. Чем выше активность ЛС, тем меньшая его доза (концентрация) требуется для воспроизведения терапевтического эффекта.

Способность ЛС оказывать максимально возможное для него действие определяют как эффективность – E_{max} . Чем выше E_{max} , тем выше эффективность ЛС.

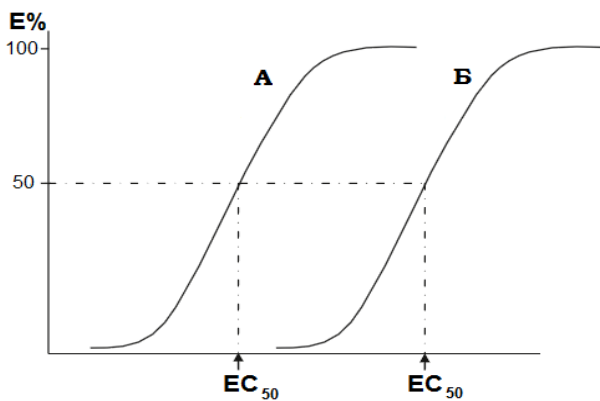


Рис. 1.11. Кривые «концентрация – эффект» ЛС А и Б

Кривые «концентрация – эффект» часто используют для сравнительной оценки ЛС, определяя их активность и эффективность. Более активно то ЛС, EC_{50} которого меньше, а более эффективным будет ЛС с большим максимальным эффектом.

Применение более активных ЛС безопаснее с точки зрения развития побочных эффектов, при оказании помощи при неотложных состояниях предпочтение должно отдаваться более эффективным.

ЛС действуют именно путем «оккупации» рецепторов и при этом сила ответной реакции в большинстве случаев ограничена количеством рецепторов, которые могут взаимодействовать с ЛС, и его аффинитетом.

1.5.4. «Избыточные» рецепторы

Нередко максимальный эффект возникает при относительно низкой концентрации ЛС. Это происходит потому, что в его реализации принимает участие только часть общего количества рецепторов. Остальные же несвязанные с ЛС рецепторы получили название «избыточных», или «запасных».

Концепция «избыточных» рецепторов предполагает, что ткани экспрессируют больше рецепторов, чем необходимо для получения максимального ответа. Кроме того, она не подразумевает наличия какого-то отдельного пула рецепторов – это только та пропорция их популяции, которая незанята в конкретный момент времени. Эти рецепторы не являются скрытыми и недоступными, в случае их стимуляции возникает такой же фармакологический эффект, как и при активации обычных рецепторов.

Развитие максимального эффекта, вызванного стимуляцией только части общей популяции рецепторов, может быть, в частности, объяснено с позиции внутриклеточной амплификации сигнала. Так, связывание сальбутамола с рецептором длится всего несколько миллисекунд, а вызванная этим событием активация G-белков – сотни миллисекунд. Это приводит к заметной пролонгации и усилению исходного сигнала, которые обусловлены взаимодействием между G-белками и их соответствующими внутриклеточными мишенями.

99% рецепторов инсулина – «избыточные», что обеспечивает огромный функциональный резерв передачи сигнала и гарантирует поступление достаточного количества глюкозы внутрь клетки.

С другой стороны, в миокарде «избыточными» являются только 5–10% от общего числа β -адренорецепторов, поэтому функциональный резерв, например увеличение сократимости сердечной мышцы под влиянием катехоламинов, ограничен.

«Избыточные» рецепторы определяют чувствительность тканей (максимальный эффект без полной оккупации рецепторов) к действию ЛС.

Тестовые вопросы и задачи к главе 1

Тестовые вопросы

1. Что изучает фармакодинамика?

1. Фармакологические эффекты ЛС и механизмы их действия.
2. Биотрансформацию ЛС в организме.
3. Распределение ЛС в организме.
4. Элиминацию ЛС.
5. Процессы всасывания ЛС.

2. Что такое главное действие ЛС?

1. Действие на организм больного.
2. Действие, благодаря которому достигается терапевтический эффект.
3. Непосредственное действие ЛС на те или иные структуры определенного органа.
4. Действие, приводящее к развитию фармакологического эффекта в месте введения.
5. Действие, после которого не происходит восстановления функции и структуры тканей.

3. Укажите виды местного действия ЛС.

1. Местноанестезирующее.
2. Вяжущее.
3. Резорбтивное.
4. Раздражающее.
5. Избирательное.

4. Как называется действие ЛС, если его фармакологический эффект реализуется после всасывания и поступления в кровь?

1. Местное.
2. Резорбтивное.
3. Общее.
4. Главное.
5. Необратимое.

5. К какому виду фармакотерапии можно отнести назначение жаропонижающих ЛС при острой респираторной вирусной инфекции (ОРВИ)?

1. Этиологическому.
2. Патогенетическому.
3. Симптоматическому.

6. Укажите белки-мишени для ЛС, связывание с которыми вызывает фармакологический эффект?

1. Транспортные белки.
2. Ферменты.
3. Переносчики (транспортёры), локализованные в биологической мембране.
4. Рецепторы.
5. Ионные каналы.

7. Что из перечисленного рецептор?

1. G-белки.
2. Ионный канал, образованный белковыми молекулами.
3. цАМФ.
4. цГМФ.
5. Молекулы воды.

8. Какой из следующих терминов лучше всего описывает область рецептора, имеющую избирательное сродство к молекуле ЛС?

1. Активный центр.
2. Участок связывания.
3. Эффектор.
4. G-белок.
5. Ионотропный участок.

9. Какова локализация G-белок сопряженных рецепторов?

1. Ядро.
2. Цитоплазматическая мембрана.
3. Лизосомы.
4. Митохондрии.
5. Эндоплазматический ретикулум.

10. Какие рецепторы реализуют свое действие через активацию аденилатциклазной системы вторичных посредников?

1. Инсулиновые рецепторы.
2. Рецепторы к тироксину.
3. Альдостероновые рецепторы.
4. Адренорецепторы.
5. ГАМК_A-рецепторы.

11. Укажите правильные утверждения, касающиеся G-белок сопряженных рецепторов.

1. Опосредованно активируют или ингибируют определенные ферменты и/или ионные каналы, связанные с плазматической мембраной.
2. Представляют собой единую полипептидную цепь, пронизывающую цитоплазматическую мембрану 7 раз.
3. Расположены внутриклеточно.
4. Реализуют свое действие через образование внутриклеточных посредников (вторичных мессенджеров).
5. Их стимуляция вызывает клеточный ответ через несколько миллисекунд.

12. Каковы функции G-белка в передаче сигнала от рецептора на эффекторную систему (фермент или ионный канал)?

1. Сопрягает (играет роль посредника) рецептор с эффекторной системой.
2. Обеспечивает пролонгирование и/или усиление сигнала с рецептора на эффектор.
3. Вызывает активацию тирозинкиназного каскада.
4. Обеспечивает энергией передачу сигнала.
5. Отвечает за специфичность сигнала.

13. Выберите правильное утверждение, описывающее механизм действия стероидных гормонов.

1. Взаимодействуют с мембранной протеинтирозинкиназой.
2. Стимулируют рецепторы, сопряженные с G-белком.
3. Взаимодействуют с цитозольным рецептором, образуя комплекс «лиганд – рецептор», транспортирующийся в ядро.
4. Стимулируют белки STAT JAK.
5. Открывают трансмембранные ионные каналы

14. Какие вторичные мессенджеры участвуют в передаче сигнала с рецептора на эффектор?

1. цАМФ.
2. Простагландины.
3. ИФ₃.
4. Ca⁺⁺.
5. цГМФ.

15. Какие ключевые ферменты относят к аденилатциклазной системе передачи информации с рецептора на эффектор?

1. Протеинкиназа С.
2. Аденилатциклаза.
3. Фосфолипаза С.
4. Протеинкиназа А.
5. Фосфодиэстераза.

16. Какие ключевые ферменты относят к фосфатидилинозитольной системе передачи информации с рецептора на эффектор?

1. Фосфолипаза С.
2. Протеинкиназа С.
3. Фосфодиэстераза.
4. Аденилатциклаза.
5. Протеинкиназа А.

17. Какой метаболит активирует протеинкиназу С?

1. цАМФ.
2. Кальмодулин.
3. Ca⁺⁺.
4. ДАГ.
5. ИФ₃.

18. Какой метаболит активирует протеинкиназу А?

1. АТФ.
2. цАМФ.
3. ИФ₃.
4. ДАГ.
5. цГМФ.

19. Какой фермент вызывает гидролиз цАМФ и цГМФ?

1. Аденилатциклаза.
2. Фосфолипаза С.
3. Гуанилатциклаза.
4. Фосфодиэстераза.
5. Протеинкиназа А.

20. Какие рецепторы относят к классу рецепторов, сопряженных с G-белком?

1. N-холинорецепторы.
2. Адренорецепторы.
3. M-холинорецепторы.
4. 5-HT-рецепторы.
5. Опиатные рецепторы.

21. Какие рецепторы относят к классу тирозинкиназ?

1. Инсулиновые рецепторы.
2. Альдостероновые рецепторы.
3. Рецепторы тироксина.
4. Адренорецепторы.
5. Опиатные рецепторы.

22. Какие рецепторы являются ионными каналами?

1. N-холинорецепторы.
2. ГАМК_A-рецепторы.
3. Инсулиновые рецепторы.
4. Глутаматные рецепторы.
5. M-холинорецепторы.

23. Какие рецепторы активируют транскрипцию генов?

1. Глюкокортикоидные рецепторы.
2. Рецепторы к тироксину.
3. Альдостероновые рецепторы.
4. Рецепторы половых гормонов.
5. Рецепторы витамина D.

24. Стимуляция каких рецепторов обеспечивает быструю синаптическую передачу сигналов между электрически возбудимыми тканями?

1. Инсулиновые рецепторы.
2. 5-НТ-рецепторы.
3. N-холинорецепторы.
4. Глюкокортикоидные рецепторы.
5. Адренорецепторы.

25. Укажите рецептор, являющийся ферментом.

1. Инсулиновый рецептор.
2. Прогестероновый рецептор.
3. Адренорецептор.
4. 5-НТ-рецептор.
5. M-холинорецептор.

26. Эффектом стимуляции каких рецепторов будет активация аденилатциклазной или фосфатидилинозитольной систем вторичных мессенджеров?

1. Рецепторов, сопряженных с G-белком.
2. Рецепторов, сопряженных с ионными каналами.
3. Рецепторов, сопряженных с тирозинкиназой.
4. Ядерных рецепторов.

27. Каковы особенности ЛС, стимулирующих внутриклеточные рецепторы?

1. Имеют продолжительный латентный период (от 30 мин. до нескольких часов).
2. Фармакологическое действие развивается в течение нескольких минут после внутривенного введения.
3. Отсутствие прямой корреляции между концентрацией ЛС в крови и эффектом.
4. Эффект препаратов может продолжаться в течение нескольких часов или дней, даже после того, как их концентрация в плазме снизилась до нуля.
5. Рецепторы, на которые они действуют, являются не мембранными, а цитоплазматическими белками.

28. Что означает термин «аффинность»?

1. Отношение максимального эффекта ЛС к максимально возможному в данной системе эффекту.
2. Сродство ЛС к рецептору.
3. Способность ЛС активировать рецептор.
4. Действие ЛС на организм.
5. Проникновение ЛС в ткани.

29. Какие лекарственные средства называются агонистами?

1. ЛС, подвергающиеся эффекту «первичного прохождения через печень».
2. ЛС, способные блокировать рецепторы.
3. ЛС, обладающие способностью взаимодействовать с рецептором и активировать его.
4. ЛС, обладающие аффинностью к рецептору.
5. ЛС, не оказывающие побочных эффектов.

30. Каким образом агонисты влияют на молекулу клеточного рецептора?

1. Изменяют аминокислотную последовательность белка молекулы рецептора.
2. Вызывают денатурацию белка молекулы рецептора.
3. Вызывают изменение ее конформации.
4. Вызывают изменение ее функциональной активности.
5. Вызывают ее лизирование.

31. Какие ЛС называются частичными (парциальными, неполными) агонистами.

1. ЛС, которые обладают аффинностью к рецептору, активируют его, но не могут вызвать максимальный клеточный ответ.
2. ЛС, которые не полностью всасываются в кишечнике.
3. ЛС, стимулирующие рецепторы только определенного типа.
4. ЛС, которые обладают аффинностью к рецептору, активируют его и вызывают максимальный клеточный ответ.
5. ЛС, проявляющие свое действие только после превращения в организме в активный метаболит.

32. Какие ЛС называются антагонистами?

1. ЛС, которые не всасываются в кишечнике.
2. ЛС, стимулирующие рецепторы только определенного типа.
3. ЛС, которые обладают аффинностью к рецептору, но не активируют его и не вызывают клеточного ответа.
4. ЛС, которые обладают аффинностью к рецептору, активируют его и вызывают максимальный клеточный ответ.

- ЛС, проявляющее свое действие только после превращения в организме в активный метаболит.

33. Выберите правильные утверждения, касающиеся K_d :

- Это концентрация свободного ЛС, при которой половина рецепторов в данной системе связана с веществом.
- Это концентрация свободного ЛС, при котором 100% рецепторов в данной системе связаны с веществом.
- Определяет максимальный фармакологический эффект.
- В большинстве случаев совпадает с EC_{50} .
- Чем меньше K_d , тем выше сродство к рецептору и сильнее прочность связи.

34. Что характеризует EC_{50} ?

- Максимальный эффект ЛС.
- Активность ЛС.
- Абсорбцию ЛС.
- Элиминацию ЛС.
- Безопасность ЛС.

35. Укажите фармакодинамические факторы, которые могут ограничивать достижение максимального эффекта ЛС?

- Количество рецепторов в данной ткани или органе.
- Способность достигать места действия («мишени»).
- Конкуренция эндогенных веществ или других ЛС за участки связывания на рецепторе.
- Аффинность.
- Стационарная (равновесная) концентрация.

36. Выберите правильные утверждения, касающиеся «избыточных» рецепторов.

- Качественно не отличаются от избыточных.
- В обычных условиях не связываются с ЛС.
- В случае их стимуляции возникает такой же фармакологический эффект, как и при активации обычных рецепторов.
- Развитие максимального эффекта в присутствии «избыточных» рецепторов невозможно.
- «Избыточные» рецепторы определяют чувствительность (максимальный эффект без полной оккупации рецепторов) тканей к действию ЛС.

Задачи

Задача 1.

На рисунке 1.12 представлены кривые «концентрация – эффект» двух ЛС (А и Б). Какие выводы можно сделать при их сравнении?

- А активнее Б.
- Б активнее А.
- А эффективнее Б.
- Б эффективнее А.
- ЛС эквивалентны.

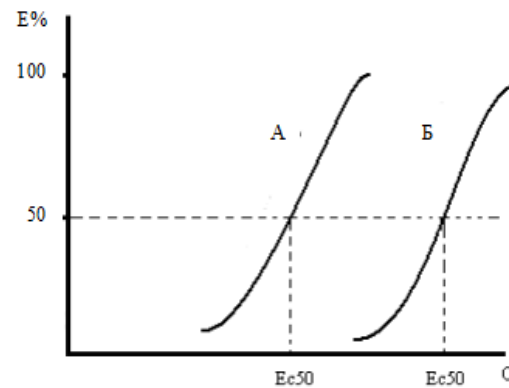


Рис. 1.12. Кривые «концентрация – эффект» веществ А и Б

Задача 2.

На рисунке 1.8. представлены кривые «доза – эффект» для одного агониста и агониста в возрастающей концентрации в присутствии антагониста. На каком рисунке изображен конкурентный обратимый, а на каком – необратимый антагонист?

- На рис. А – конкурентный обратимый.
 - На рис. А – необратимый.
 - На рис. Б – конкурентный.
 - На рис. Б – необратимый.
- Ответить невозможно.

Задача 3.

На рисунке 1.13 представлен эффект действия условных ЛС (А, В, С) на изолированный гладкомышечный отдел кишечника крысы. По данным графика определите вещество, которое является конкурентным антагонистом.

Задача 4.

Проанализировав данные рисунка 1.13, назовите ЛС, являющееся полным агонистом.

Задача 5.

На рисунке 1.13 представлен эффект действия условных ЛС (А, В, С) на изолированный гладкомышечный отдел кишечника крысы. По данным графика определите вещество, которое является частичным агонистом.

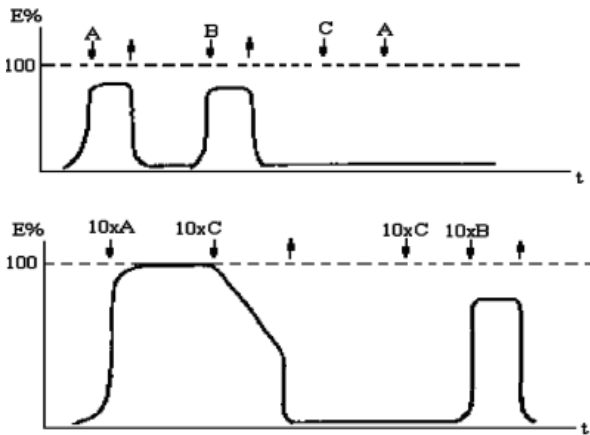


Рис. 1.13. Действие условных лекарственных веществ А, В, С (эффект в %) на изолированный гладкомышечный отдел кишечника крысы

Примечание: ↓ – добавление лекарственных веществ; ↑ – удаление ЛС; ↓ 10xA, 10xB, 10xC – добавление лекарственных веществ А, В и С в десятикратной концентрации

Задача 6.

На рисунке 1.13 представлен эффект действия условных лекарственных веществ А, В, С на изолированный гладкомышечный отдел кишечника крысы. По данным графика определите, действуют ли лекарственные вещества А и В на один и тот же рецептор.

Задача 7.

На рисунке 1.14 представлена кимограмма сокращений изолированного кишечника крысы в ответ на действие двух условных ЛС (А и В). Проанализировав данные рисунка, назовите вещество, являющееся полным агонистом.

Задача 8.

Проанализировав данные рисунка 1.14, назовите ЛС, являющееся частичным агонистом.

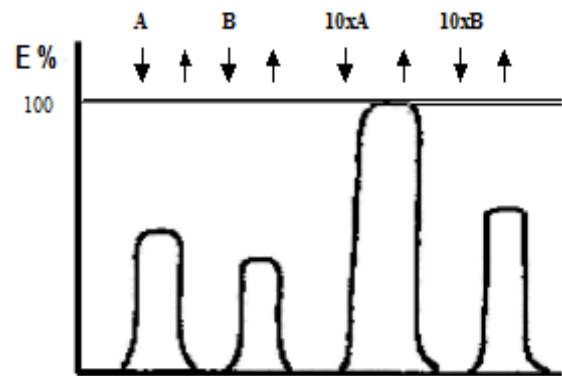


Рис. 1.14. Кимограмма сокращений изолированного отдела кишечника крысы в результате последовательного действия двух условных лекарственных веществ А и В.

Примечание: ↓ – добавление лекарственных веществ; ↑ – удаление ЛС; ↓ 10xA, 10xB – добавление лекарственных веществ А, В в десятикратной концентрации

СПИСОК ИСПОЛЬЗОВАННОЙ ЛИТЕРАТУРЫ

1. Бертрам К. Катцунг. Базисная и клиническая фармакология: В 2 т. Том.1 / Пер. с англ. – 2-е издание, перераб. и доп. – М.; СПб.: Издательство Бином – Издательство «Диалект», 2007. – 648 с., ил.
2. Клиническая фармакокинетика: теоретические, прикладные и аналитические аспекты: руководство / под ред. В.Г. Кукеса. – М.: ГЭОТАР-Медиа, 2009. – 432 с.: ил.
3. Клиническая фармакология и фармакотерапия. / Ю.Б. Белоусов– 3-е изд., испр. и доп. – М.: ООО «Медицинское информационное агентство», 2010. – 872 с.: ил.
4. Клиническая фармакология и фармакотерапия: пер. с англ. / Д.Л. Райд, П.К. Рубин, М.Р. Уолтерс. – М.: Мед. лит., 2009. – 416 с.: ил.
5. Клиническая фармакология по Гудману и Гилману. Под общей редакцией А.Г. Гилмана, редакторы Дж. Хардман и Л. Лимберд. Пер с англ. – М., Практика, 2006. – 1648 с.
6. Клиническая фармакология: национальное руководство / под ред. Ю.Б. Белоусова, В.Г. Кукеса, В.К. Лепехина, В.И. Петрова. – М.: ГЭОТАР-Медиа, 2009. – 976 с.
7. Клиническая фармакология: Учеб. / Под ред. Кукеса В.Г. – 5-е изд., испр. и доп. – М.: ГЭОТАР-Медиа, 2017. – 1024 с.
8. Крыжановский С.А. Тесты и ситуационные задачи по курсу «Клиническая фармакология». М., «Мастерство», 2002.
9. Лекарственная терапия в период беременности и лактации [Текст] / К. Шифер, Х. Шпильманн, К. Феттер; пер. с нем.; под ред. Б.К. Романова. – М.: Логосфера, 2010. – 768 с.: ил.
10. Молекулярная и нанофармакология. / Н.Л. Шимановский, М.А. Епинетов, М.Я. Мельников. – М.: ФИЗМАТЛИТ, 2010. – 624 с.
11. Общая и частная клиническая фармакокинетика. / Ю.Б. Белоусов, К.Г. Гуревич. – М.: «Ремедиум», 2006. – 807 с.
12. Осложнения фармакотерапии. Неблагоприятные побочные реакции лекарственных средств. Том 1 / Под ред. Д.В. Рейхарта. – М.: Литтерра, 2007. – 256 с.
13. Принципы клинической фармакологии / Под ред. Дж. Аткинсона, Д.Р. Абернети, Ч.И. Дэниэльса, Р.Л. Дедрика, С.П. Марки: пер. с англ. под общ. ред. Г.Т. Сухих. – М.: Практическая медицина, 2013. – 556 с.: ил.
14. Профилактика неблагоприятных побочных реакций: врачебная тактика рационального выбора и применения лекарственных средств: руководство / под ред. Н.В. Юргеля, В.Г. Кукеса. – М.: ГЭОТАР-Медиа, 2009. – 448 с.
15. Фармакология: учебник / А.И. Венгерский. – М.: ГЭОТАР-Медиа, 2022. – 848 с.
16. Фармакология в вопросах и ответах / ред. Аманд Рамачандран: пер. с англ. под ред. Р.Н. Аляутдина, В.Ю. Балабаньяна. – М.: ГЭОТАР-Медиа, 2009. – 560 с.
17. Фармакология. В 2-х т.: учеб. для студ. сред. проф. учеб. заведений / С.А. Крыжановский. – Т. 1. – М.: Издательский центр «Академия», 2007. – 496 с.
18. Фармакология: учебник / под. ред. Р.Н. Аляутдина. – 7-е изд., перераб. и доп. – М.: ГЭОТАР-Медиа, 2023. – 1152 с.
19. Фитилев С.Б., Шкробнева И.И., Лепехин В.К. Общая фармакология (основы клинической фармакокинетики и фармакодинамики): Учебно-методическое пособие для студентов медицинского факультета (специальность «Фармация») заочной формы обучения. – М.: РУДН, 2008 – 111 с.
20. Харкевич Д.А. Фармакология. 13-е изд. М.: ГЭОТАР-Медиа, 2021. – 752 с.
21. Элементарная фармакология. /В.В. Майский. – М.: Центр развития межсекторальных программ, 2008. – 544 с.
22. Bertram G. Katzung. Basic & Clinical Pharmacology. – 15th ed. – McGraw Hill / Medica, 2021. – 1328 p.
23. Brenner George M., Craig W. Stevens. Pharmacology. – 6th ed. – Elsevier, 2023. – 594 p.
24. D.E. Golan, E.J. Armstrong, A.W. Armstrong. Principles of pharmacology: the pathophysiologic basis of drug therapy. – 4th ed. – Wolters Kluwer., 2017. – 1020 p.
25. Laurence L. Brunton, Bruce A. Chabner, Randa Hilal-Dandan. Goodman and Gilman's The Pharmacological Basis of Therapeutics. – 14th ed. – McGraw-Hill Education / Medical, 2023. – 1664 p.

26. J.M. Ritter, R.J. Flower, G. Henderson. Rang & Dale's Pharmacology. – 9th ed. – Elsevier, 2020. – 808 p.
27. K. Whalen, R. Finkel, T. A. Panavelil. Lippincott Illustrated Reviews: Pharmacology. – 7th ed. – Wolters Kluwer, 2019. – 704 p.
28. K.D. Tripathi. Essentials of Medical Pharmacology – 8th ed. – Jaypee Brothers Medical Publishers (P) Ltd, 2019. – 1064 p.
29. USMLE® STEP 1 Lecture Notes 2019: Pharmacology. – Kaplan, Inc., 2019. – 561 p.

ОГЛАВЛЕНИЕ

ВВЕДЕНИЕ	2
ГЛАВА 1. ФАРМАКОДИНАМИКА	2
1.1. Виды действия лекарственных средств	2
1.2. Виды фармакотерапии	3
1.3. Механизмы действия лекарственных средств	3
1.4. Рецепторные механизмы действия ЛС	3
1.5. Основы взаимодействия рецепторов и ЛС	8
1.5.1. Понятие об агонистах и антагонистах	8
1.5.2. «Модель двух состояний» – новый взгляд на взаимодействие ЛС и рецепторов	10
1.5.3. Зависимости «доза – эффект» и «концентрация – эффект»	11
1.5.4. Избыточные рецепторы	12
Тестовые вопросы и задачи к главе 1	13
Список использованной литературы	18