

Взаимодействия “препарат — рецептор” и фармакодинамика

2

I. ОБЗОР

Фармакодинамика описывает действие препаратов на организм. Большинство из них оказывают как положительные, так и отрицательные эффекты путем взаимодействия со специальными мишенями-макромолекулами, которые называются *рецепторами* и находятся на поверхности или внутри клетки. Образование комплекса “препарат — рецептор” вызывает изменение биохимической и молекулярной активности клетки с помощью такого процесса, как передача сигнала (рис. 2.1).

II. ПЕРЕДАЧА СИГНАЛА

Препараты выступают в роли сигналов, а рецепторы — в роли их приемников. Вещество называется *агонистом*, если оно связывается с определенным участком белкового рецептора и активирует его, вызывая серию реакций, приводящих к определенному клеточному ответу. Вторичные мессенджеры или эффекторные молекулы являются частью каскада

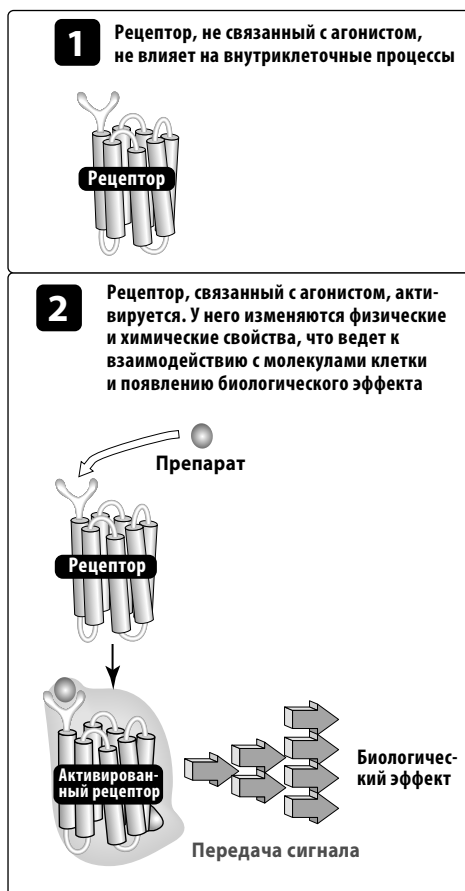


Рис. 2.1. Распознавание препарата рецептором запускает биологический ответ

реакций, которые преобразуют связывание агониста с рецепторами в клеточный ответ.

А. Комплекс “лекарство — рецептор”

В клетках находится много различных типов рецепторов, каждый из которых является специфичным для конкретного агониста и обеспечивает уникальный ответ. Мембраны клеток сердца, например, содержат β -адренорецепторы, которые связываются с адреналином и норадреналином и реагируют на их действие. В этих клетках также содержатся мускариновые рецепторы, связывающиеся с ацетилхолином и реагирующие на него. Эти две группы рецепторов динамически взаимодействуют друг с другом, чтобы контролировать жизненно важные функции сердца.

Сила реакции пропорциональна количеству комплексов “препарат — рецептор”. Эта концепция напоминает принцип формирования комплекса между ферментом и субстратом, они имеют между собой много общего, например специфичность рецептора для данного агониста. Хотя в этой главе мы в основном сконцентрируемся на взаимодействии между препаратами и специфическими рецепторами, важно знать, что не все эффекты развиваются в результате их взаимодействия. Антацидные средства, например, химически нейтрализуют избыточную кислоту желудочного сока, уменьшая повреждение слизистой.

Б. Состояния рецепторов

Рецепторы существуют по крайней мере в двух состояниях: неактивном (R), и активном (R^*), которые находятся в обратимом равновесии друг с другом, причем обычно преобладает неактивное состояние. Связывание с агонистами вызывает сдвиг равновесия от R к R^* и развитие биологических эффектов. Антагонисты — это вещества, которые связываются с рецепторами, но не увеличивают количества R^* , а стабилизируют R . Некоторые препараты являются частичными агонистами, они смещают равновесие от R к R^* , но фракция R^* увеличивается не так сильно, как при действии полных агонистов. Сила биологического эффекта напрямую связана с количеством активных рецепторов. Агонисты, антагонисты и частичные агонисты являются примерами молекул или лигандов, которые связываются с активным центром рецептора и могут влиять на количество R^* .

В. Основные типы рецепторов

Рецептор — это любая биологическая молекула, с которой связывается препарат, вызывая измеримый ответ. В качестве рецепторов для препаратов или эндогенных веществ могут выступать ферменты, нуклеиновые кислоты

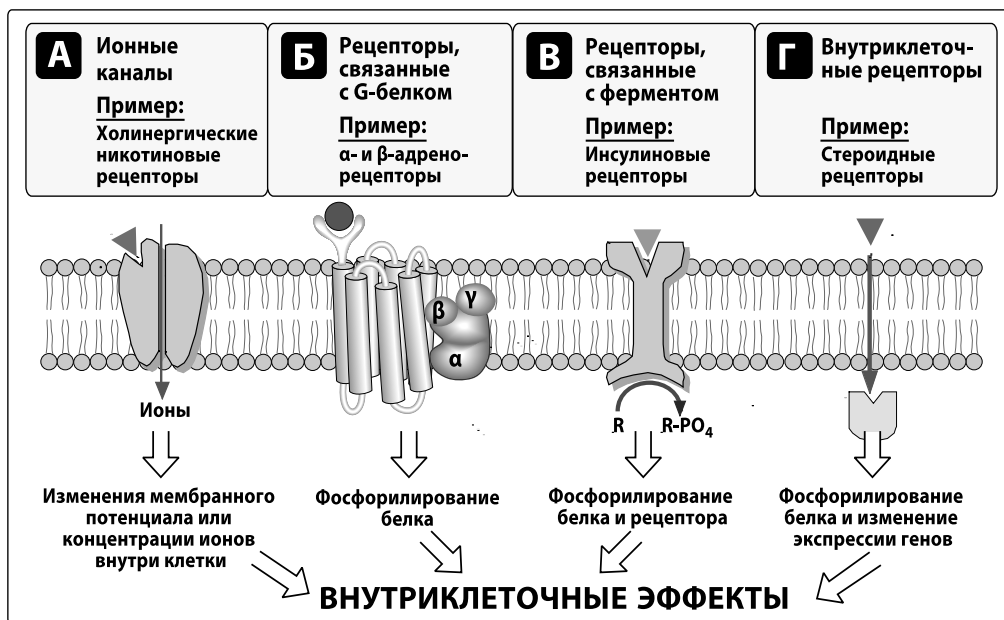


Рис. 2.2. Механизмы передачи сигнала через мембрану. (А) Лиганд связывается с внеклеточной частью ионного канала. (Б) Лиганд связывается с частью трансмембранного рецептора, соединенного с G-белком. (В) Лиганд связывается с внеклеточной частью рецептора, который активирует фермент киназу. (Г) Жирорастворимый лиганд проникает сквозь мембрану, чтобы взаимодействовать с внутриклеточным рецептором. R — неактивный белок

и структурные белки. Самыми распространенными из них являются белки, встроенные в мембрану, которые переводят внеклеточные сигналы во внутриклеточной ответ. Эти рецепторы разделяют на четыре группы: 1) связанные с ионными каналами; 2) связанные с G-белками; 3) связанные с ферментами; 4) внутриклеточные рецепторы (рис. 2.2). В общем случае гидрофильные лиганды взаимодействуют с рецепторами, которые находятся на поверхности клетки (рис. 2.2, А, Б, В). И наоборот, гидрофобные лиганды проникают внутрь через двойной слой мембраны, чтобы взаимодействовать с рецепторами, которые там находятся (рис. 2.2, Г).

- 1. Трансмембранные ионные каналы:** часть ионного канала, которая располагается вне клетки, содержит центр связывания с веществом. Этот центр регулирует открытие пор, через которые ионы могут проходить через мембрану (рис. 2.2, А). Канал обычно закрыт до тех пор, пока агонист не активирует рецептор, открывающий его на несколько миллисекунд. В зависимости от иона, который проходит через эти каналы, рецепторы обеспечивают выполнение различных функций, включая

передачу нервного импульса и мышечное сокращение. Например, стимуляция никотиновых рецепторов ацетилхолином открывает каналы, позволяющие натрию входить, а калию выходить через клеточные мембраны нейрона или мышечной клетки. Это изменение концентраций ионов на противоположных сторонах мембраны способствует генерации потенциала действия в нейроне и сокращению скелетной или сердечной мышцы. С другой стороны, стимуляция агонистом α -субъединицы рецепторов γ -аминомасляной кислоты (ГАМК) вызывает поток хлорид-ионов внутрь клетки и, как следствие, гиперполяризацию нейрона, что снижает возможность генерировать потенциал действия. Центры связывания с препаратами находятся также на многих потенциал-зависимых ионных каналах, это дает возможность регулировать их работу. Например, местные анестетики связываются с натриевыми каналами, препятствуя транспорту натрия внутрь клетки и нарушая проведение нервного импульса.

- 2. Трансмембранные рецепторы, связанные с G-белками.** Часть таких рецепторов, расположенная на внешней стороне клетки, содержит центр для связывания с лигандом, а внутриклеточная часть при активации взаимодействует с белком. Существует много видов G-белков (например, G_s , G_i и G_q), но все они состоят из трех субъединиц. α -субъединица связывается с гуанозинтрифосфатом (ГТФ), а β - и γ -субъединицы закрепляют G-белок на клеточной мембране (рис. 2.3). Связывание агониста с рецептором усиливает связь с α -субъединицей, вызывая разрыв связи между α -ГТФ комплексом и $\beta\gamma$ -комплексом. Субъединицы α и $\beta\gamma$ затем становятся свободными и взаимодействуют со специфическими клеточными эффекторами, обычно ферментами или ионными каналами, что приводит к дальнейшему развитию эффекта внутри клетки. Этот ответ обычно длится несколько секунд или минут. Часто активированные эффекторы выделяют вторичный мессенджер, т.е. молекулу, активирующую другие структуры клетки, вызывая каскадный ответ.

Распространенный эффектор, активируемый G_s и ингибируемый G_i , — это аденилатциклаза, которая способствует образованию вторичного мессенджера циклоаденозинмонофосфата (цАМФ). Эффектор фосфоорилаза C после активации G_q генерирует два вторичных мессенджера: инозитол 1,4,5-трифосфат (IP_3) и диацилглицерол (ДАГ). ДАГ и цАМФ активируют специфические протеинкиназы внутри клетки, что приводит к множеству физиологических эффектов. IP_3 вызывает повышение концентрации кальция, что в свою очередь активирует другие протеинкиназы.

3. Рецепторы, связанные с ферментами. Эта группа рецепторов подвергается конформационным преобразованиям при активации лигандом, что приводит к возрастанию активности внутриклеточных ферментов (рис. 2.4). Этот ответ длится от нескольких минут до нескольких часов. Самые распространенные рецепторы, связанные с ферментами (например, для факторов роста или инсулина) изменяют активность тирозинкиназы. При активации рецептор фосфорилирует остатки тирозина и других специфических белков (см. рис. 2.4). Фосфорилирование может значительно менять строение белка, действуя как молекулярный переключатель. Например, фосфорилированные рецепторы к инсулину в свою очередь фосфорилируют другие белки, которые становятся активными. Поэтому рецепторы, связанные с ферментами, часто вызывают каскадный эффект, похожий на тот, который возникает при активации рецепторов, связанных с G-белками.

4. Внутриклеточные рецепторы. Четвертая группа значительно отличается от остальных трех тем, что рецептор полностью

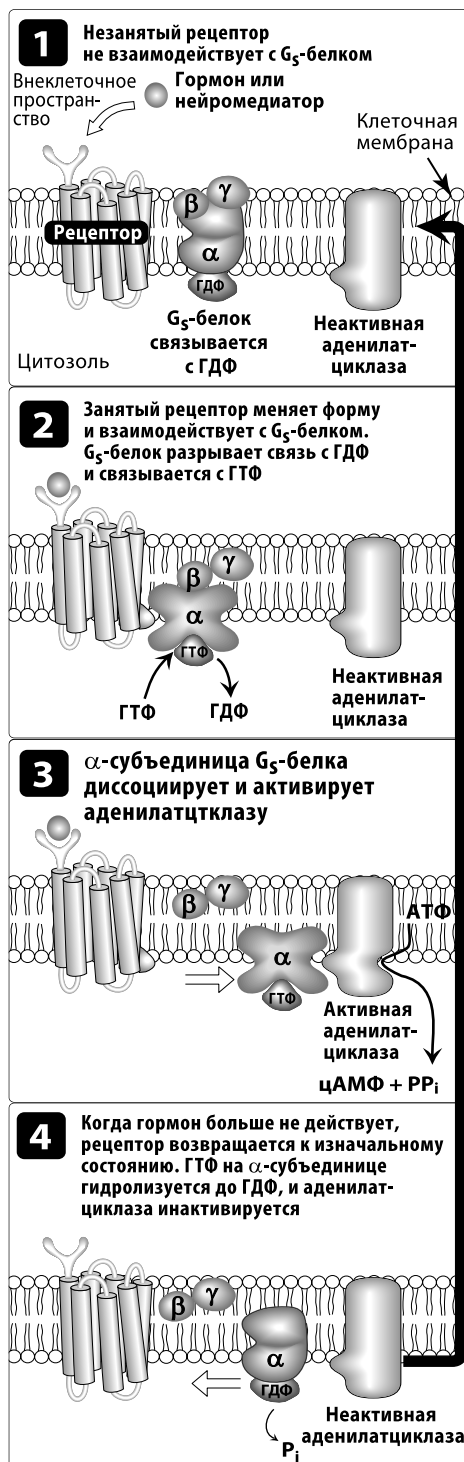


Рис. 2.3. Распознавание химических веществ мембранными рецепторами, связанными с G-белками, влияет на активность аденилатциклазы. PP_i — неорганический фосфат

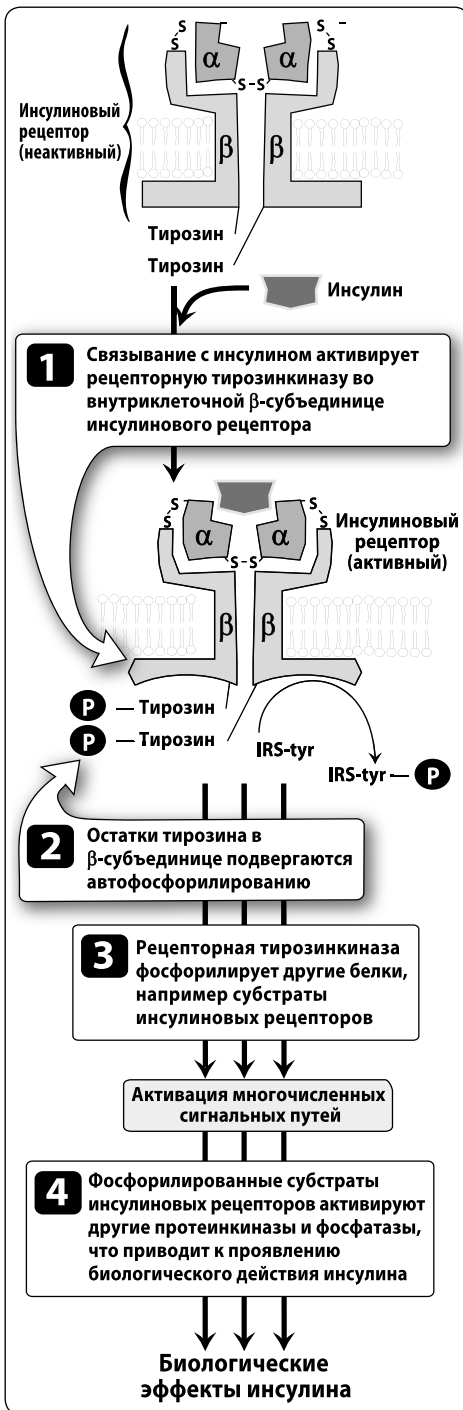


Рис. 2.4. Инсулиновый рецептор

находится внутри клетки, и поэтому лиганды, например стероидные гормоны, должны растворяться в жирах, чтобы проникнуть внутрь и взаимодействовать с ним (рис. 2.5). Первичные мишени активированных внутриклеточных рецепторов — это факторы транскрипции в ядре клетки, которые регулируют экспрессию генов. Активация (или инактивация) факторов транскрипции изменяет процесс переноса информации с ДНК на РНК и, следовательно, трансляцию. Эффекты препаратов или эндогенных лигандов, которые активируют внутриклеточные рецепторы, появляются через несколько часов или дней. Другими мишенями являются структурные белки, ферменты, РНК и рибосомы. Например, тубулин является мишенью для антинеопластических средств, таких как *наклитаксел* (см. главу 35), фермент дегидрофтолатредуктаза является мишенью для противомикробных средств, например *триметоприма* (см. главу 31), а субъединица бактериальных рибосом 50S является мишенью действия макролидных антибиотиков, таких как *эритромицин* (см. главу 30).

Г. Свойства передачи сигнала

Передача сигнала имеет два важных свойства: 1) возможность усиливать слабые сигналы; и 2) механизмы защиты клетки от излишней стимуляции.

1. Усиление сигналов. Рецепторы, связанные с G-белками и ферментами, способны усиливать ин-

тенсивность и длительность сигнала, вызывая каскадный эффект. К тому же активированные G-белки сохраняются в таком состоянии дольше, чем комплекс “агонист — рецептор”. Например, *альбутерол* связывается с рецепторами только в течение нескольких миллисекунд, но последующая активация G-белка может длиться сотни миллисекунд. Дальнейшее удлинение и усиление изначального сигнала происходит с помощью взаимодействия между белками и соответствующими внутриклеточными мишенями. Благодаря усилению для достижения максимального эффекта необходима активация только части рецепторов к определенному лиганду. Системы, для которых характерен этот процесс, имеют так называемые *резервные рецепторы*. Около 99% рецепторов к инсулину являются резервными и образуют огромный функциональный запас, это обеспечивает попадание необходимого количества глюкозы в клетку. С другой стороны, доля резервных β -адренорецепторов сердца составляет только около 50%, поэтому при сердечной недостаточности существует небольшой функциональный резерв, так как для максималь-

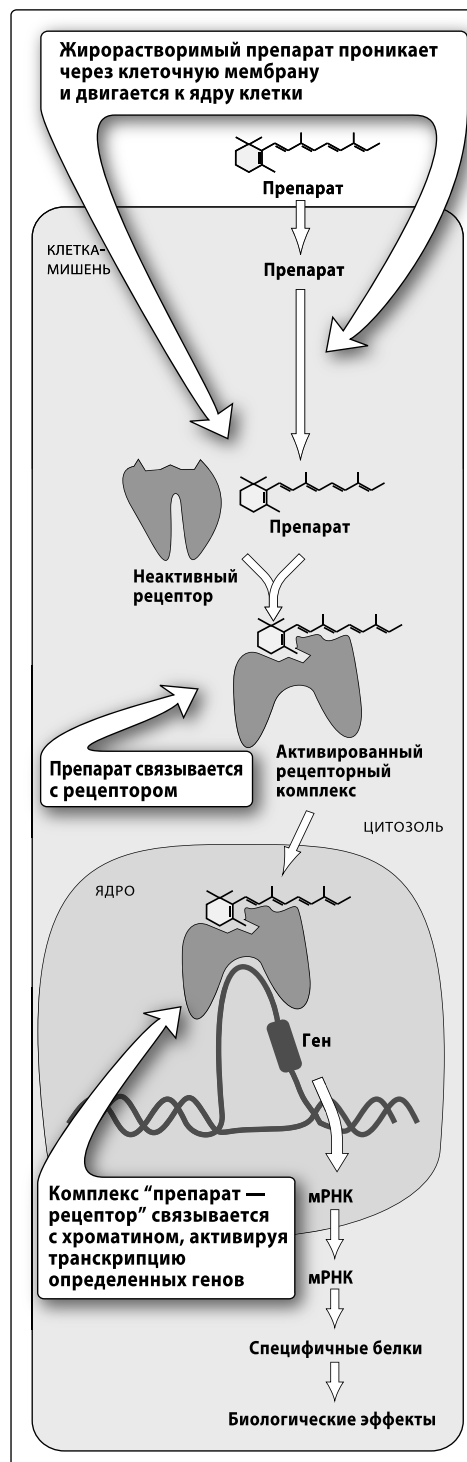


Рис. 2.5. Механизм действия внутриклеточных рецепторов. мРНК — матричная РНК

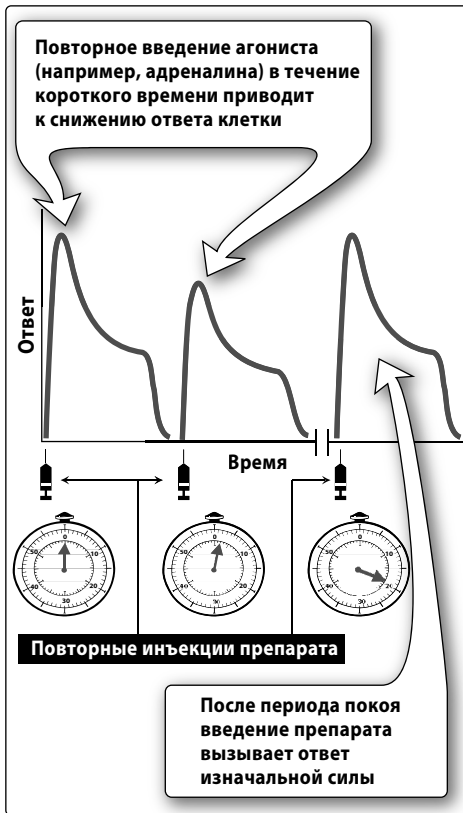


Рис. 2.6. Десенситизация рецепторов

ленное время после стимуляции, прежде чем они снова смогут быть активированы. Рецепторы, не отвечающие на сигнал во время этого восстановления, называются *рефрактерными*. С другой стороны, регулярное действие антагонистов на рецептор приводит к усилению ответа, в который включаются и резервные рецепторы на мембране, повышая количество доступных молекул. Это может сделать клетки более чувствительными к агонистам и/или более устойчивыми к эффектам антагонистов.

III. ЗАВИСИМОСТЬ “ДОЗА — ЭФФЕКТ”

Препараты-агонисты имитируют действие эндогенных лигандов на рецепторы (например, *изопротеренол* имитирует действие норадреналина на β_1 -адренорецепторы сердца). Выраженность эффекта зависит от чувствительности рецептора к препарату, а также концентрации в центре связывания,

ной сократимости должно быть задействовано большинство рецепторов.

2. **Десенситизация и обратная отрицательная связь.** Повторяющееся или продолжительное введение агонистов и антагонистов часто приводит к изменению реакции. Рецептор может стать менее чувствительным из-за слишком большой стимуляции агонистом (рис. 2.6), что ослабит его ответ. Этот феномен, называемый *тахифилаксией*, часто происходит из-за фосфорилирования, которое делает рецепторы нечувствительными к агонисту. К тому же рецепторы могут перемещаться внутрь клетки, что делает их недоступными для дальнейшего взаимодействия с агонистами (обратная отрицательная связь). Некоторым рецепторам, особенно связанным с ионными каналами, требуется опреде-

что в свою очередь определяется введенной дозой и фармакокинетическими параметрами, такими как скорость всасывания, распределения, метаболизма и элиминации.

А. Линейная зависимость “доза — эффект”

По мере того как концентрация препарата возрастает, фармакологический эффект также постепенно усиливается до тех пор, пока все рецепторы не будут задействованы (максимальный эффект). Отмечая силу ответа при увеличении дозы препарата, мы получим кривую, отражающую зависимость “доза — эффект”, которая в общем виде приведена на рис. 2.7, А. По ней могут быть определены две важные характеристики препарата, такие как активность и эффективность.

- 1. Молярная активность.** Молярная активность — это количество препарата, необходимое для получения эффекта. Для ее определения часто используется такой показатель, как концентрация препарата, обеспечивающая 50% от максимального эффекта (EC_{50}). На рис. 2.7 EC_{50} для препаратов А и Б показывают, что препарат А более активен, чем препарат Б, потому что для получения 50%-ного эффекта необходимо меньшее количество препарата А. Состав препаратов отражает их молярную активность. Например, *кандесартан* и *иберсартан* являются блокаторами ангиотензиновых рецепторов и используются для лечения гипертензии. Терапевтическая доза *кандесартана* равна 4–32 мг по

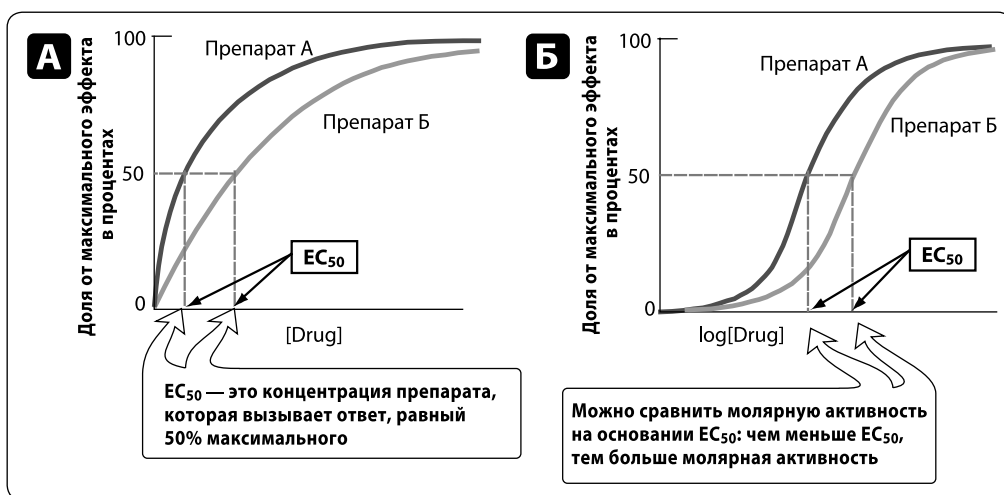


Рис. 2.7. Влияние дозы на силу фармакологического эффекта. (А) Линейная зависимость. (Б) Полулогарифмическая зависимость, основанная на тех же данных. EC_{50} — доза препарата, вызывающая 50% максимального ответа

сравнению с 75–300 мг в случае *ибесартана* (он имеет более низкое значение EC_{50}). Из-за того что концентрации, вызывающие от 1 до 99% максимального эффекта, обычно охватывают несколько порядков, чтобы изобразить полный диапазон доз, используются полулогарифмические кривые. Как показано на рис. 2.7, Б, кривые становятся сигмоидальными, что облегчает интерпретацию зависимости “доза — эффект”.

2. Эффективность. Эффективность — это выраженность ответа, который вызывает препарат при взаимодействии с рецептором. Она зависит от количества образующихся комплексов “препарат — рецептор” и внутренней активности вещества (т.е. способности активировать рецепторы и вызывать клеточный ответ). Максимальная эффективность

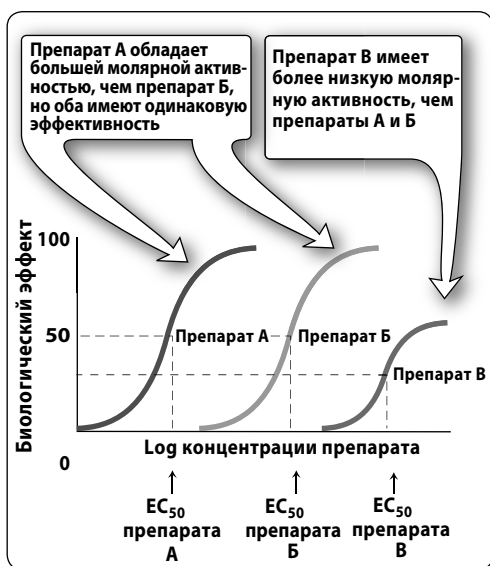
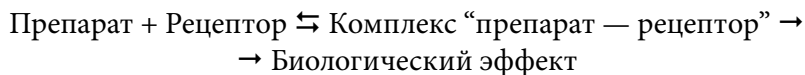


Рис. 2.8. Характерные кривые “доза — эффект” для препаратов, имеющих разную молярную активность и эффективность. EC_{50} — доза препарата, вызывающая 50% максимального ответа

препарата (E_{max}) подразумевает, что он взаимодействует со всеми рецепторами и усиления эффекта при повышении концентрации уже не наблюдается. Максимальный эффект отличается у полных и частичных агонистов, даже если препарат связывается со 100% рецепторов. Аналогичным образом, даже если антагонист связывается со 100% рецепторов, активации не происходит, E_{max} равна нулю. Эффективность является более значимой клинической характеристикой, чем молярная активность, так как препараты с большей эффективностью являются терапевтически более выгодными, чем те, которые обладают большей молярной активностью. На рис. 2.8 показан эффект препаратов, у имеющих различную молярную активность и эффективность.

Б. Влияние концентрации препарата на связывание с рецептором

Количественное соотношение между концентрацией препарата и числом занятых рецепторов подчиняется закону действующих масс применительно к кинетике связывания препарата и молекул рецептора:



Если допустить, что связывание одной молекулы препарата не влияет на связывание последующих молекул и подчиняется закону действующих масс, можно математически выразить связь между процентным содержанием занятых рецепторов и концентрацией препарата:

$$\frac{[DR]}{[R_t]} = \frac{[D]}{K_d + [D]} \quad (1)$$

Здесь $[D]$ — концентрация свободного препарата, $[DR]$ — концентрация связанного с рецептором препарата, $[R_t]$ — общее количество рецепторов, K_d — равновесная константа диссоциации для данной пары “препарат — рецептор”. Значение K_d может быть использовано для определения аффинитета препарата. Аффинитет показывает силу взаимодействия (связывания) между лигандом и рецептором. Чем выше значение K_d , тем слабее взаимодействие и ниже аффинитет и наоборот. Уравнение (1) определяет кривую, форму которой можно увидеть на рис. 2.9, где изображена зависимость от концентрации препарата (А) или логарифма концентрации препарата (Б). По мере того как концентрация свободного препарата увеличивается, соотношение количества связанных рецепторов к их общему числу достигает единицы, вызывая максимальный эффект. Неудивительно, что кривая, показанная на рис. 2.9, и кривая, показывающая связь между дозой и эффектом (см. рис. 2.7), схожи.

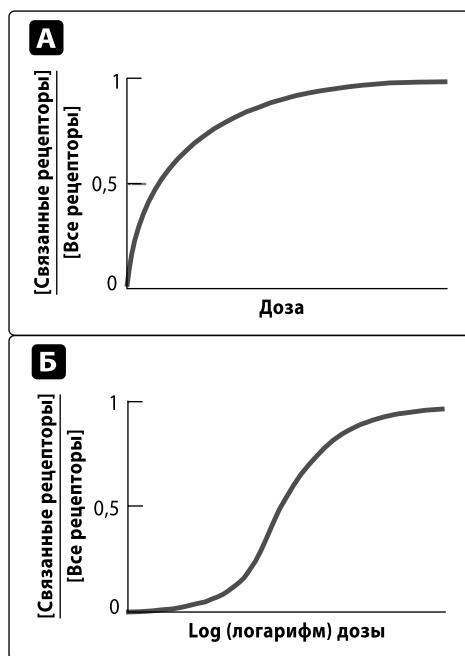


Рис. 2.9. Влияние дозы на силу связывания препарата

В. Зависимость между связыванием препарата и фармакологическим эффектом

Закон действующих масс можно применить к концентрации препарата и полученному эффекту при соблюдении следующих допущений: 1) сила ответа пропорциональна количеству занятых препаратом рецепторов;

2) E_{\max} наблюдается, когда все рецепторы заняты; и 3) одна молекула препарата связывается только с одной молекулой рецептора. В этом случае

$$\frac{[E]}{[E_{\max}]} = \frac{[D]}{K_d + [D]}, \quad (2)$$

где $[E]$ — эффект препарата при концентрации $[D]$ и $[E_{\max}]$ — максимальный эффект препарата.

Из этого следует, что, если для появления физиологического эффекта необходима специфическая группа рецепторов, аффинитет агониста для связывания с этими рецепторами должен зависеть от молярной активности, чтобы вызвать данный эффект. Многие препараты и большинство нейромедиаторов могут связываться более чем с одним типом рецепторов, вызывая как желаемые терапевтические эффекты, так и нежелательные побочные. Чтобы установить взаимосвязь между действием препарата на конкретный тип рецептора и соответствующим биологическим эффектом, строят корреляционные кривые, показывающие зависимость ответа рецептора от молекулярной активности препарата (рис. 2.10).

IV. ВНУТРЕННЯЯ АКТИВНОСТЬ

Как упомянуто выше, агонисты связываются с рецепторами и вызывают биологический ответ, зависящий от концентрации вещества, его аффинитета и количества занятых рецепторов. Внутренняя активность определяет способность к полной или частичной активации рецепторов. Препараты могут быть классифицированы следующим образом в соответствии с активностью и значениями E_{\max} .

А. Полные агонисты

Если препарат связывается с рецептором и вызывает максимальный биологический эффект, который соответствует эффекту при действии эндогенного лиганда, он является полным агонистом (рис. 2.11). Полные агонисты связываются с рецептором и переводят его в активное состояние (говорят, что их внутренняя активность равна единице). Все полные агонисты для одной группы рецепторов должны вызывать одну и ту же E_{\max} . Например, *фенилэфрин* является полным агонистом α -адренорецепторов, так как E_{\max} при его взаимодействии такая же, как и с эндогенным лигандом, норадрепалином. При связывании с α -адренорецепторами гладкой мускулатуры как норадрепалин, так и *фенилэфрин*, стабилизируют рецептор в активном

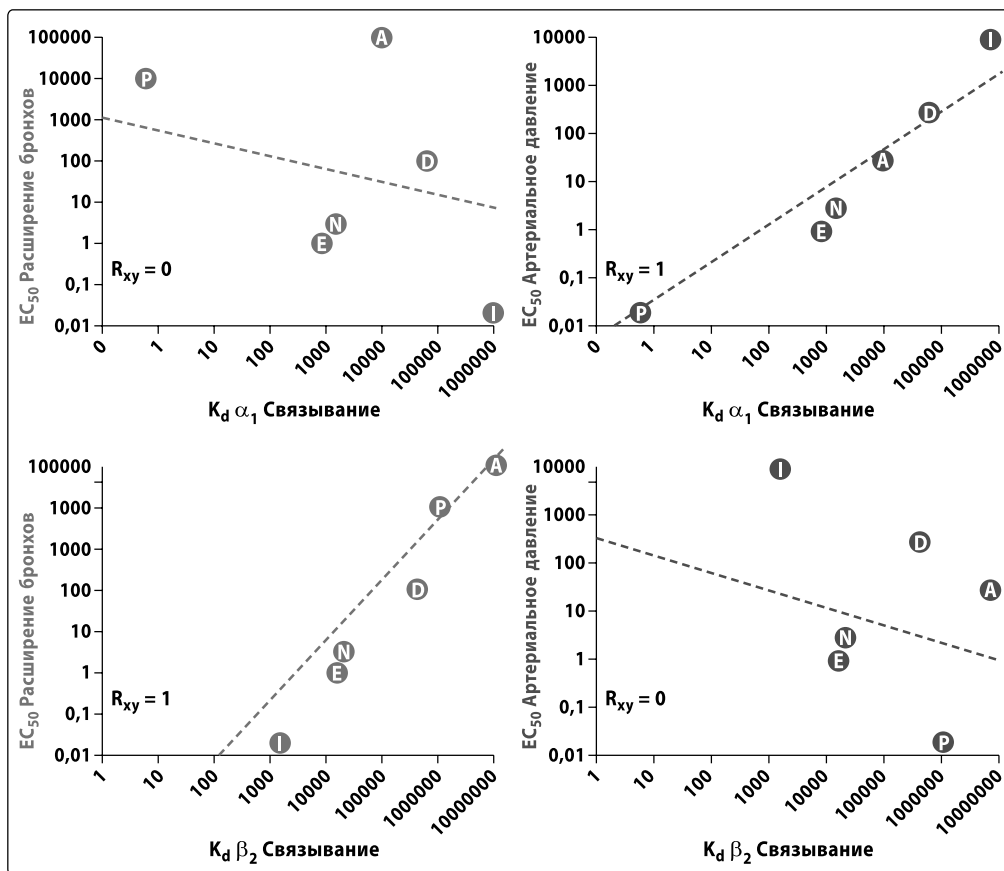


Рис. 2.10. Связь между аффинитетом препарата к рецептору и молярной активностью при проявлении физиологического эффекта. Чтобы развивались физиологические эффекты, реализуемые данной группой рецепторов, должна прослеживаться положительная корреляция между аффинитетом (значением K_d) препарата к определенному подтипу рецептора и молярной активностью (значением EC_{50}). Например, многие препараты имеют аффинитет как к α_1 -, так и к β_2 -адренорецепторам. Буквы в кругах на рисунке обозначают агонистов с различным аффинитетом к α_1 - и β_2 -рецепторам. Исходя из данных, становится видно, что α_1 -рецепторы обеспечивают только изменение артериального давления, в то время как действие на β_2 -рецепторы приводит к изменению тонуса бронхов

состоянии, вызывая активацию G_q . Она приводит к повышению содержания внутриклеточного Ca^{2+} , вызывая взаимодействие актиновых и миозиновых нитей и сокращение мышечных клеток. Диаметр артериолы уменьшается, сопротивление крови сосудам увеличивается и артериальное давление повышается. Эффекты агонистов при действии на внутриклеточные

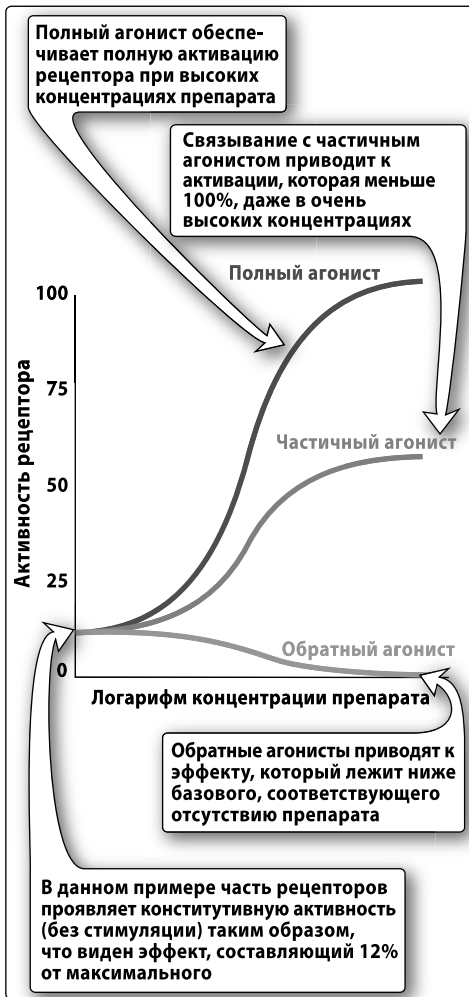


Рис. 2.11. Эффекты полных агонистов, частичных агонистов и обратных агонистов на активность рецептора

молекулы тканей и организм в целом применимы и к взаимодействию “препарат — рецептор”. Для полных агонистов кривые “доза — эффект”, отражающие связывание с рецептором, и каждый из биологических эффектов должны быть схожи.

Б. Частичные агонисты

Частичные агонисты имеют внутреннюю активность больше нуля, но меньше единицы (см. рис. 2.11). Даже когда все рецепторы заняты, частичные агонисты не могут вызвать ту же самую E_{max} , что и полные агонисты. При этом частичные агонисты могут иметь аффинитет больше, меньше или эквивалентный тому, который имеют полные агонисты. Они также могут выступать в роли частичных антагонистов или полных агонистов (рис. 2.12). По мере того как количество рецепторов, занятых частичным агонистом, возрастает, количество рецепторов, которые могут быть заняты полным агонистом, снижается, поэтому E_{max} будет снижаться до тех пор, пока не достигнет уровня, присущего частичному агонисту. Эта возможность частичного агониста действовать и как агонист, и как антагонист используется на практике.

Например, *арипипразол*, атипичный антипсихотик, является частичным антагонистом некоторых дофаминовых рецепторов. Он ингибирует излишне активные дофаминергические пути и стимулирует пути с недостаточной активностью. Этим можно объяснить способность *арипипразола* уменьшать выраженность симптомов шизофрении, имея при этом небольшой риск развития экстрапирамидных побочных эффектов (см. главу 11).

В. Обратные агонисты

Обычно рецепторы, не связанные с препаратом, находятся в неактивном состоянии, и для того, чтобы перейти в активное, им нужно взаимодействовать с агонистом. Однако некоторые рецепторы спонтанно переходят от R к R^* в его отсутствие. Обратные агонисты, в отличие от полных агонистов, стабилизируют неактивные формы и вызывают переход R^* в R . Это снижает количество активных рецепторов до уровня, на котором действие лекарства не наблюдается (см. рис. 2.11). Обратные агонисты имеют внутреннюю активность меньше нуля и переводит рецепторы в неактивное состояние, проявляя фармакологические эффекты, противоположные агонистам.

Г. Антагонисты

Антагонисты связываются с рецептором и имеют высокий аффинитет, но обладают нулевой внутренней активностью. Антагонист не влияет на биологическую функцию в отсутствие агониста, но может снизить эффект последнего, если он присутствует. Антагонизм может происходить также при блокировании связывания препарата с рецептором или блокировании его возможности активировать рецептор.

1. Конкурентные антагонисты.

Если антагонист обратимо связывается с тем же самым центром рецептора, что и агонист, он называется *конкурентным антагонистом*. Такие вещества

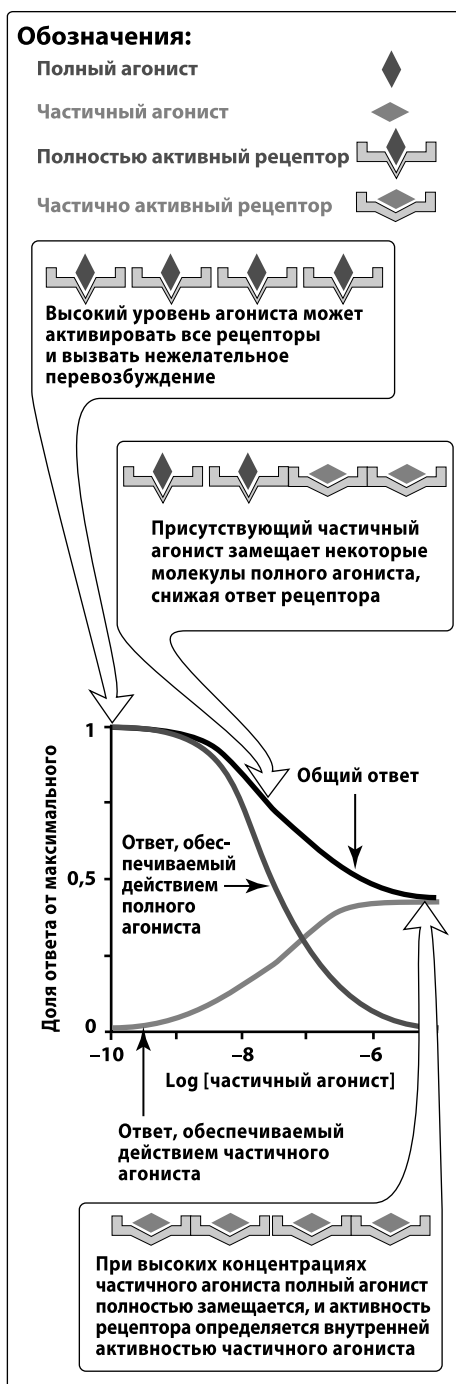


Рис. 2.12. Эффекты частичных агонистов

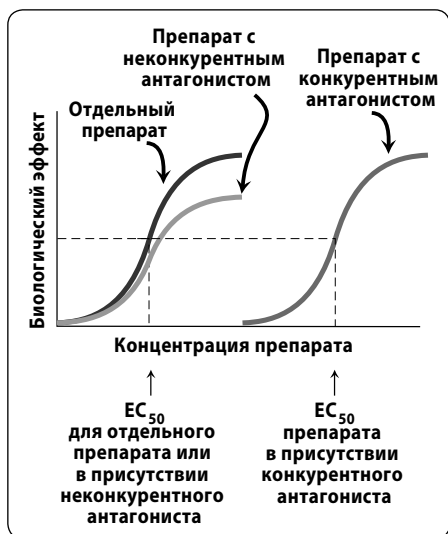


Рис. 2.13. Эффекты антагонистов препарат. EC_{50} — доза препарата, обеспечивающая 50% от максимального эффекта

предотвращают связывание агониста с рецептором и поддерживают последний в неактивном состоянии. Например, антигипертензивный препарат *теразозин* конкурирует с эндогенным лигандом норадреналином за α_1 -адренорецепторы, при этом снижает тонус гладких мышц сосудов и уменьшает артериальное давление. Однако возрастание концентрации агониста относительно антагониста может преодолеть эффект ингибирования. Конкурентный антагонизм сдвигает кривую «доза — эффект» вправо (увеличивает EC_{50}), при этом не влияя на E_{max} (рис. 2.13).

2. Необратимые антагонисты.

Необратимые антагонисты ковалентно связываются с активным центром

рецептора, надолго уменьшая количество молекул, доступных для агониста. Необратимый антагонист вызывает снижение значения E_{max} без изменения значения EC_{50} (см. рис. 2.13). В отличие от конкурентного антагонизма, увеличение количества агониста не превосходит эффект необратимых антагонистов. Необратимые антагонисты и аллостерические антагонисты (см. ниже) называются *неконкурентными антагонистами*. К фундаментальным отличиям между конкурентными и неконкурентными антагонистами относится то, что конкурентные антагонисты снижают молярную активность агонистов (увеличивают EC_{50}), а неконкурентные антагонисты снижают эффективность агонистов (снижают E_{max}).

3. Аллостерические антагонисты.

Аллостерические антагонисты связываются с аллостерическим центром (центром связывания агониста) и предотвращают активацию рецептора. Этот тип антагонизма также вызывает снижение E_{max} агониста и не изменяет значение EC_{50} . Примером аллостерического агониста является пикротоксин, который связывается с рецептором в ГАМК-чувствительном канале, через который проходят хлорид-ионы. Когда пикротоксин попадает внутрь канала, хлорид-ионы не могут пройти по нему, даже когда ГАМК полностью занимает рецептор.

4. Функциональный антагонизм. Антагонизм может происходить в результате связи с абсолютно другим рецептором, вызывая эффекты, которые функционально противоположны тем, которые имеет агонист. Классический пример функционального антагонизма можно наблюдать при действии адреналина на бронхоспазм, вызванный гистамином. Гистамин связывается с H_1 -гистаминовыми рецепторами гладких мышц бронхов, вызывая их сокращение. Адреналин является агонистом β_2 -адренорецепторов гладких мышц бронхов и вызывает их расслабление. Такой функциональный антагонизм также называется физиологическим.

V. ДИСКРЕТНАЯ ЗАВИСИМОСТЬ “ДОЗА — ЭФФЕКТ”

Другой важной взаимосвязью является зависимость между дозой препарата и процентом пациентов, у которых наблюдается необходимый эффект. Такие реакции имеют конечное число возможных результатов (обычно два), так как у любого человека эффект либо проявляется, либо нет. Частичный эффект можно привести к этому виду при задании определенного уровня и отслеживания, наблюдается ли результат при данных условиях. Например, соотношение “доза — эффект” может быть определено в популяции по отношению к антигипертензивному препарату *атенололу*. Положительный ответ определяется как снижение диастолического артериального давления минимум на 5 мм рт. ст. Кривая “доза — эффект” полезна для определения доз, которые оказывают необходимое действие у большей части пациентов. Они имеют схожую форму с кривыми логарифма “доза — эффект”, и ED_{50} — это доза препарата, вызывающая терапевтический ответ у половины пациентов.

A. Терапевтический индекс

Терапевтический индекс (ТИ) препарата — это отношение дозы, которая вызывает токсические эффекты у половины испытуемых (TD_{50}), к дозе, которая вызывает клинически желаемые эффекты или эффективной ответ (ED_{50}) у половины испытуемых:

$$ТИ = TD_{50} / ED_{50}.$$

Терапевтический индекс — это показатель безопасности препарата, потому что большее значение показывает большее различие между эффективными и токсическими дозами.

Б. Клиническое использование терапевтического индекса

Терапевтический индекс (ТИ) препарата определяется при проведении испытаний и в результате накопления клинического опыта. Он обычно представляет собой диапазон эффективных доз и различных (иногда завышенных) токсических доз. Хотя для большинства препаратов необходимы высокие значения ТИ, некоторые из них, имеющие низкое значение этого показателя, также используются для лечения серьезных заболеваний. В этих случаях риск развития побочных эффектов не так велик, как последствия болезни. На рис. 2.14 показан ответ на *варфарин*, пероральный антикоагулянт с низким терапевтическим индексом, и *пенициллин*, противомикробное средство с высоким терапевтическим индексом.

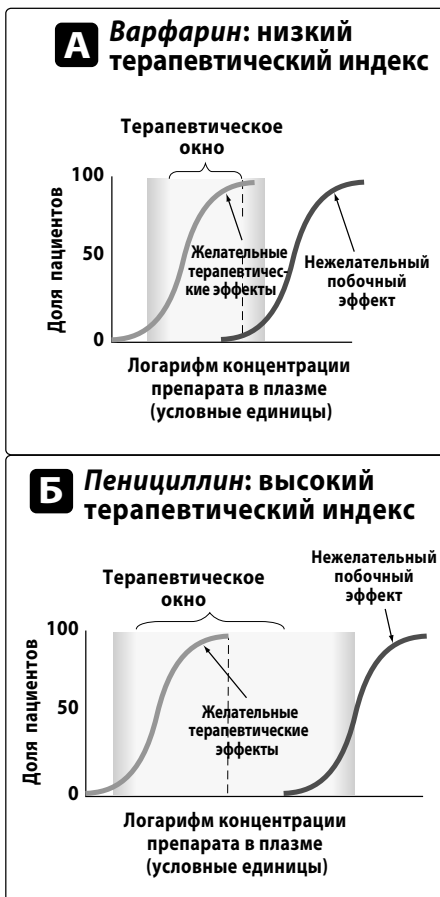


Рис. 2.14. Совокупная доля пациентов, у которых проявились эффекты при определенных уровнях *варфарина* и *пенициллина* в плазме

1. **Варфарин (пример препарата с низким терапевтическим индексом).** По мере того как доза *варфарина* увеличивается, его эффекты развиваются у большей части пациентов (для этого препарата желательный эффект составляет увеличение международного нормализованного отношения [МНО] в 2-3 раза) до тех пор, пока не будут наблюдаться у всех (рис. 2.14, А). Однако при введении больших доз *варфарина* антикоагуляция способствует развитию кровотечений, которые появляются у небольшого количества пациентов. Препараты с низким значением ТИ (т.е. те, для которых чрезвычайно важна доза) — это те препараты, биодоступность которых значительно изменяет терапевтические эффекты (см. главу 1).
2. **Пенициллин (пример препарата с высоким терапевтическим индексом).** Для таких препаратов, как *пенициллин* (рис. 2.14, Б), прием значительных доз является безопасным и распространенным методом, который позволяет достичь желаемого

эффекта без риска вызвать побочные. В этом случае биодоступность не так сильно изменяет терапевтические или клинические эффекты.

ВОПРОСЫ ДЛЯ САМОПРОВЕРКИ

Выберите один наиболее подходящий ответ.

2.1. Что из перечисленного лучше всего описывает влияние препарата, действующего как агонист на А-подтип ГАМК-рецептора, на проведение сигнала в нейроне?

А. Активирует подтип рецептора, изменяя транскрипцию ДНК в ядре нейрона.

Б. Активирует подтип рецептора, открывая ионные каналы, которые позволяют натрию войти в клетку, что увеличивает шанс генерации потенциала действия.

В. Активирует подтип рецептора, способствует открытию ионных каналов, которые позволяют хлорид-иону войти в клетку, что уменьшает возможность генерации потенциала действия.

Г. Активирует подтип рецептора, что приводит к активации G белка и возрастанию уровня внутриклеточных вторичных мессенджеров.

Правильный ответ: В. ГАМК-рецептор связан с ионным каналом, избирательным для хлорид-ионов. Агонисты ГАМК-А рецептора вызывают открытие каналов, в результате чего хлорид-ионы входят в нейрон, происходит гиперполяризация и нарушается генерация потенциалов действия.

2.2. 1 мг лоразепама обеспечивает анксиолитический эффект, аналогичный 10 мг диазепама, какое из утверждений верно?

А. Лоразепам имеет большую молярную активность, чем диазепам.

Б. Лоразепам имеет большую эффективность, чем диазепам.

В. Лоразепам является полным агонистом, а диазепам — частичным агонистом.

Г. Лоразепам является более предпочтительным препаратом для лечения тревожности, чем диазепам.

Правильный ответ: А. Препарат, который вызывает тот же самый эффект при более низкой дозе, имеет большую молярную активность. Ответы Б и В неверны, так как без информации о максимальном эффекте препаратов мы не можем сделать заключение об эффективности или внутренней активности. Вариант Г неверен, так как полученный максимальный эффект часто является более важным показателем, чем количество препарата, которое необходимо для его достижения.

2.3. Если 10 мг оксикодона обеспечивает больший анальгезирующий эффект, чем аспирин, независимо от дозы, что из следующего верно?

- А. Оксикодон является более эффективным, чем аспирин.
- Б. Оксикодон обладает меньшей молярной активностью, чем аспирин.
- В. Аспирин является полным агонистом, а оксикодон — частичным агонистом.
- Г. Оксикодон и аспирин действуют на одни и те же мишени.

Правильный ответ: А. Препараты, которые вызывают больший ответ в максимальных эффективных концентрациях, являются более эффективными, чем препараты с более низким максимальным ответом. Вариант Б неверен, так как не предоставлена информация о половине максимальной концентрации обоих препаратов. Варианты В и Г неверны, так как неизвестно, связываются ли оба препарата с одной и той же группой рецепторов.

2.4. В присутствии пропранолола требуются более высокие концентрации адреналина, чтобы достичь полной антиастматической активности. Пропранолол не влияет на симптомы астмы. Какое утверждение верно по отношению к этим препаратам?

- А. Адреналин является менее эффективным, чем пропранолол.
- Б. Адреналин является полным агонистом, а пропранолол — частичным агонистом.
- В. Адреналин является агонистом, а пропранолол — конкурентным антагонистом.
- Г. Адреналин является агонистом, а пропранолол — неконкурентным антагонистом.

Правильный ответ: В. Поскольку пропранолол снижает выраженность эффектов адреналина, то такое ингибирование можно преодолеть при введении более высоких доз адреналина, пропранолол является конкурентным антагонистом. Если бы вариант Г был правильным, даже очень высокие концентрации адреналина не смогли бы вызвать максимальный эффект в присутствии пропранолола. Поскольку пропранолол сам по себе не оказывает эффекта, варианты А и Б неверны.

2.5. В присутствии пикротоксина диазепам проявляет меньший седативный эффект независимо от дозы. Пикротоксин не обладает седативным эффектом даже в самых высоких дозах. Что из перечисленного верно для этих препаратов?

- А. Пикротоксин является конкурентным антагонистом.
- Б. Пикротоксин является неконкурентным антагонистом.
- В. Диазепам менее эффективен, чем пикротоксин.
- Г. Диазепам обладает меньшей молекулярной активностью, чем пикротоксин.

Правильный ответ: Б. Поскольку пикротоксин снижает максимальный эффект диазепама независимо от дозы последнего, он является неконкурентным антагонистом. Сам пикротоксин не имеет седативного действия, поэтому вариант В неверен. О молекулярной активности никакой информации не представлено.

2.6. Галоперидол, хлорпромазин и клозапин являются антипсихотическими препаратами, которые связываются с D_2 -подтипами дофаминовых рецепторов, при этом аффинитет уменьшается в ряду галоперидол > хлорпромазин > клозапин. Какое утверждение должно быть верным, для того чтобы сделать заключение, что механизм антипсихического действия этих препаратов основан на связывании с D_2 -рецепторами?

А. Из этих трех антипсихотических препаратов галоперидол должен иметь самую низкую молярную активность.

Б. Связывание с D_2 -рецепторами также должно иметь отношение к молярной активности этих препаратов, которая способствует появлению таких побочных эффектов, как экстрапирамидные расстройства.

В. Должна существовать положительная корреляция между аффинитетом препаратов к D_2 -рецепторам и их молярной активностью, обеспечивающей антипсихотическое действие.

Г. Клозапин для снижения симптомов психоза должен иметь большую молярную активность, чем хлорпромазин.

Правильный ответ: В. Чтобы сделать вывод, что механизм антипсихотического действия этих препаратов связан с действием на D_2 -рецепторы, должна присутствовать положительная корреляция между аффинитетом препарата к D_2 -рецепторам и их молярной активностью, обеспечивающей антипсихотическое действие. Галоперидол должен иметь наиболее выраженное антипсихотическое действие, а клозапин — самое слабое. Мы не можем утверждать, что терапевтические и побочные эффекты появляются из-за взаимодействия с одной и той же группой рецепторов, поэтому может присутствовать и другая связь между побочными эффектами и аффинитетом к D_2 -рецепторам.

2.7. Если бы на сердечной мышце присутствовали резервные β_1 -адренергические рецепторы, какое из утверждений было бы верным?

А. Количество резервных β_1 -адренорецепторов определяется силой максимального эффекта агониста адреналина.

Б. Резервные β_1 -адренергические рецепторы делают сердечную ткань менее чувствительной к адреналину.

В. Максимальный эффект адреналина наблюдается, когда занята только часть β_1 -адренергических рецепторов.

Г. Резервные рецепторы активны даже в отсутствие адреналина.

Правильный ответ: В. При наличии резервных рецепторов только часть из них должна быть связана, чтобы вызвать максимальный клеточный ответ. В других вариантах неточно описано их влияние.

2.8. Что из перечисленного будет оказывать обратную положительную связь на постсинаптические α_1 -адренорецепторы?

А. Ежедневное использование амфетамина, который вызывает выделение норадреналина.

- Б. Заболевания, которые вызывают повышение активности норадреналиновых нейронов.
- В. Ежедневное использование фенилэфрина — агониста α_1 -рецепторов
- Г. Ежедневное использование празозина — антагониста α_1 -рецепторов.

Правильный ответ: Г. Обратная положительная связь наблюдается, когда рецептор активируется меньше, чем в нормальном состоянии, например, когда он длительное время занят антагонистом. Обратная отрицательная связь наблюдается, когда рецептор активируется больше, чем обычно из-за продолжительного действия агониста, как описано в вариантах А, Б и В.

2.9. Метилфенидат помогает пациентам с дефицитом внимания и гиперактивностью (СДВГ) удерживать внимание и лучше выполнять задания в школе или на работе, он имеет ED_{50} 10 мг. Однако метилфенидат также может вызвать значительную тошноту в высоких дозах ($TD_{50} = 30$ мг). Какое из утверждений верно относительно метилфенидата?

- А. Терапевтический индекс метилфенидата равен 3.
- Б. Терапевтический индекс метилфенидата равен 0,3.
- В. Метилфенидат обладает большей молекулярной активностью относительно вызова рвоты, чем для лечения СДВГ.
- Г. Метилфенидат является более эффективным для вызова рвоты, чем для лечения СДВГ.

Правильный ответ: А. Терапевтический индекс рассчитывается делением TD_{50} на ED_{50} ($30/10$), что означает, что ответ Б неверен. Ответ В неверен, так как метилфенидат имеет большую молярную активность относительно лечения СДВГ, так как для этого требуется более низкие дозы, чем для вызова рвоты. Г. Никакой информации об эффективности не приведено.

2.10. Что из следующего верно при сравнении безопасности варфарина, имеющего низкий терапевтический индекс, и пенициллина, имеющего высокий терапевтический индекс?

- А. Варфарин безопаснее, так как у него низкий терапевтический индекс.
- Б. Лечение варфарином может с высокой вероятностью вызвать опасные побочные эффекты при изменении биодоступности.
- В. Высокий терапевтический индекс делает пенициллин безопасным препаратом для всех пациентов.
- Г. Лечение пенициллином может с высокой вероятностью вызвать опасные побочные эффекты при изменении биодоступности.

Правильный ответ: Б. Препараты с низким терапевтическим индексом, т.е. те, для которых чрезвычайно важна доза — это препараты, биодоступность которых значительно влияет на терапевтические и побочные эффекты. Вариант А неверен, так как препарат с низким терапевтическим индексом в общем случае не является безопасным. Вариант В неверен, так как высокий терапевтический индекс не обеспечивает безопасность всем пациентам. Вариант Г неверен, так как высокий терапевтический индекс делает маловероятным то, что биодоступность меняет выраженность терапевтических или побочных эффектов.