

MEDICAL PHARMACOLOGY AT A GLANCE

NINTH EDITION

Michael J. Neal

**Formerly Chairman of Pharmacology,
United Medical and Dental Schools of Guy's
and St Thomas' Hospital;
Emeritus Professor of Pharmacology,
King's College London
London, UK**

WILEY Blackwell

Майкл Дж. Нил

НАГЛЯДНАЯ ФАРМАКОЛОГИЯ

Перевод с английского под редакцией
профессора Р.Н. Аляутдина

4-е издание, исправленное и дополненное



Москва
ИЗДАТЕЛЬСКАЯ ГРУППА
«ГЭОТАР-Медиа»
2021

Содержание

Предисловие к изданию на русском языке	6
Предисловие к изданию на английском языке	6
Благодарность	7
Список рекомендованной литературы.	7
Список сокращений и условных обозначений.	7
Основные лекарственные препараты.	8
1. Введение: основы механизмов действия лекарственных веществ	9
2. Виды взаимодействия лекарственного вещества с рецепторами	12
3. Всасывание, распределение и выведение лекарственных веществ	15
4. Метаболизм лекарственных веществ в организме.	17
5. Местные анестетики	20
6. Лекарственные средства, блокирующие нервно- мышечную передачу	23
7. Вегетативная нервная система.	26
8. Холинергические лекарственные средства	29
9. Адренергические лекарственные средства	31
10. Лекарственные средства, применяемые в офтальмологии.	34
11. Бронхиальная астма, поллиноз и анафилаксия	37
12. Лекарственные средства, влияющие на желудочно-кишечный тракт I. Противоязвенные лекарственные средства	40
13. Лекарственные средства, влияющие на желудочно-кишечный тракт II. Лекарственные средства, действующие на моторику и секрецию	43
14. Диуретики	46
15. Антигипертензивные лекарственные средства	49
16. Антиангинальные лекарственные средства	52
17. Противоаритмические лекарственные средства	55
18. Лекарственные средства, применяемые при сердечной недостаточности.	58
19. Лекарственные средства, влияющие на свертываемость крови.	61
20. Гиполипидемические лекарственные средства	64
21. Лекарственные средства, применяемые для лечения анемий	67
22. Медиаторы центральной нервной системы	70
23. Средства для наркоза	73
24. Анксиолитические и снотворные средства.	76
25. Противозипелитические лекарственные средства.	79
26. Противопаркинсонические лекарственные средства	82
27. Антипсихотические лекарственные средства (нейролептики)	85
28. Лекарственные средства, применяемые при аффективных состояниях, — антидепрессанты	88
29. Опиоидные (наркотические) аналгетики	91
30. Противорвотные лекарственные средства	94
31. Лекарственная зависимость и злоупотребление лекарственными средствами	97
32. Нестероидные противовоспалительные лекарственные средства	100
33. Лекарственные средства гормонов коры надпочечников	103
34. Половые гормоны	106
35. Тиреоидные гормоны и антигипертиреозные лекарственные средства	109
36. Противодиабетические лекарственные средства	111
37. Антибактериальные лекарственные средства, угнетающие синтез нуклеиновых кислот: сульфаниламиды, триметоприм, хинолоны и нитроимидазолы.	114
38. Антибактериальные лекарственные средства, действующие на клеточную стенку бактерий: пенициллины, цефалоспорины и ванкомицин	117
39. Антибактериальные лекарственные средства, нарушающие синтез белка: аминогликозиды, тетрациклины, макролиды и хлорамфеникол	120
40. Противогрибковые средства	123
41. Противовирусные средства	125
42. Противопаразитарные препараты I: противоглистные средства	128
43. Противопаразитарные препараты II: антипротозойные средства	130
44. Лекарственные средства, применяемые при злокачественных опухолях.	133
45. Иммунодепрессанты и противоревматические средства	136
46. Отравление лекарственными средствами	139
47. Побочное действие лекарственных средств	142
Клинические случаи и вопросы	145
Ответы	147
Список лекарственных средств	151
Предметный указатель	153

Предисловие к изданию на русском языке

Современные методы преподавания предполагают использование нескольких учебных пособий, различных по форме преподнесения материала.

«Наглядная фармакология» Майкла Дж. Нила является кратким конспектом курса фармакологии. Согласно концепции автора, в каждом разделе представлены классификация лекарственных препаратов, очень краткое описание патологии, при которой данная группа лекарственных средств применяется, сведения об их свойствах и механизмах действия. Чтобы легче было усваивать представленный материал, книга хорошо иллюстрирована схемами, поясняющими механизмы действия лекарственных веществ. В данном издании иллюстрации выполнены ярче, что позволяет выделить наиболее важные части схемы. Разделы «Иммуотропные средства» и «Противоопухолевые средства» содержат данные о современной химиотерапии. «Наглядная фармакология» может быть рекомендована как дополнительная литература для изучения курса фармакологии.

Доктор медицинских наук, профессор,
директор Центра экспертизы безопасности
лекарственных средств ФГБУ НЦЭСМП *Р.Н. Аляутдин*

Предисловие к изданию на английском языке

Настоящая книга предназначена для студентов медицинских институтов, но также может быть использована студентами и учеными других учреждений в качестве источника кратких базовых знаний по фармакологии.

Изучение фармакологии — дело нелегкое, поскольку в Великобритании на рынке есть почти 2000 лекарственных средств. Большинство книг по фармакологии предназначены для врачей, и в них подробно описаны применение лекарственных средств при различных болезнях, а также их побочное действие. Это неизбежно приводит к тому, что такие книги могут отпугивать студентов, только начинающих свое обучение.

Предлагаемая вниманию читателя книга сосредоточена на механизме действия лекарственных средств. В каждой главе лишь по две смежных страницы, и основное содержание заключено в диаграммах. Текст данной книги был сокращен до минимума, чтобы облегчить понимание приведенных иллюстраций. Тем не менее в каждой главе я попытался объяснить действие лекарственных препаратов, а также обрисовать их применение.

В девятом издании каждая глава была обновлена и доработана. Пересмотру подвергнуты некоторые разделы, например «Противодиабетические лекарственные средства», «Лекарственные средства, влияющие на свертываемость крови», «Антипротозойные средства».

Благодарность

Выражаю благодарность профессору Дж.М. Риттеру (J.M. Ritter), профессору М. Марбуру (M. Marburg) и профессору П.Дж. Циклитира (P.J. Ciclitira), которые давали мне ценные советы и делали замечания по исследованиям в сфере их компетенции.

Список рекомендованной литературы

British National Formulary. Published jointly by BMJ Group, Tavistock Square, London and The Royal Pharmaceutical Society of Great Britain, London. BNF 76, September 2018—March 2019.

James M. Ritter, Rod J. Flower, Graeme Henderson, Yoon Kong Loke, David MacEwan, & Humphrey P. Rang (2000) Rang and Dales Pharmacology, 9th edition, Churchill, Livingstone, Edinburgh (789 pp).

Список сокращений и условных обозначений

▲	— торговое наименование лекарственного препарата	МАО _B	— моноаминоксидаза B
®	— не зарегистрированный в России лекарственный препарат	мРНК	— матричная РНК
⊗	— аннулированное лекарственное средство	МФП	— 1-метил-4-фенилпиридин
АДФ	— аденозиндифосфат	МФТП	— 1-метил-4-фенил-1,2,3,6-тетрагидропиридин
АКТГ	— адренокортикотропный гормон	НАДФ	— никотинамидаденин-динуклеотидфосфат
АПФ	— ангиотензинпревращающий фермент	НПВС	— нестероидные противовоспалительные лекарственные средства
АТФ	— аденозинтрифосфат	РНК	— рибонуклеиновая кислота
АТФаза	— аденозинтрифосфатаза	СИОЗС	— селективные ингибиторы обратного захвата серотонина
ВД	— внутриглазное давление	СПИД	— синдром приобретенного иммунодефицита
ГАМК	— γ-аминомасляная кислота	T ₃	— трийодтиронин
ГДФ	— гуанозиндифосфат	T ₄	— тироксин
ГТРГ	— гонадотропин-рилизинг-гормон	ТТГ	— тиреотропный гормон
ГТФ	— гуанозинтрифосфат	ФСГ	— фолликулостимулирующий гормон
ДНК	— дезоксирибонуклеиновая кислота	ХТЗ	— хеморецепторная пусковая (триггерная) зона
ИМАО	— ингибиторы моноаминоксидазы	цАМФ	— циклический аденозинмонофосфат
ИФ ₃	— инозитол-1,4,5-трифосфат	цГМФ	— циклический гуанозинмонофосфат
K _{АТФ} -канал	— АТФ-зависимый K ⁺ -канал	ЦНС	— центральная нервная система
КОМТ	— катехол-О-метилтрансфераза	ЦОГ	— циклооксигеназа
ЛГ	— лютеинизирующий гормон	G-белок	— гуанозинтрифосфатсвязывающий белок
ЛПВП	— липопротеин высокой плотности	5-НТ	— серотонин (5-гидрокситриптамин)
ЛПНП	— липопротеин низкой плотности	VZV	— <i>varicella-zoster</i>
ЛС	— лекарственное средство	HSV	— <i>herpes simplex</i>
ЛСД	— d-диэтиламид лизергиновой кислоты	HZV	— <i>herpes zoster</i>
МАО	— моноаминоксидаза		

Основные лекарственные препараты

Глава 10. Лекарственные средства, применяемые в офтальмологии

Средства, вызывающие мидриаз и циклоплегию, например тропикамид, циклопентоат. Глаукома, например латанопрост, тимолол. Возрастная дегенерация желтого пятна, например ранибизумаб, бевацизумаб.

Глава 11. Бронхиальная астма, поллиноз и анафилаксия

β -Адреномиметики, например, сальбутамол. Глюкокортикоиды, например ингаляционный беклометазон. М-холиномиметики, например ипратропий. Антигистаминные средства, например фексофенадин, цетиризин, клорфенамин. Препараты при анафилактическом шоке, например эпинефрин, кислород, клорфенамин, гидрокортизон.

Главы 12 и 13. Желудочно-кишечный тракт

Язва желудка, рефлюкс-эзофагит, например, ранитидин, омепразол, лансопразол, мизопростол. Диарея, например лоперамид, кодеин. Воспалительные заболевания кишечника, например преднизолон, сульфасалазин, аза-тиоприн. Запор, например сенна, лактулоза.

Главы 15–20. Сердечно-сосудистая система

Гипертензия: тиазидные диуретики, например бендрофлуметиазид. Ингибиторы ангиотензинпревращающего фермента (АПФ), например рамиприл. Антагонисты ангиотензина, например лозартан. Антагонисты кальция, например амлодипин. β -Адреноблокаторы, например бисопролол. Аритмии, например аденозин, верапамил, дигоксин, амиодарон. Хроническая сердечная недостаточность: ингибиторы АПФ, например рамиприл, лизиноприл. Антагонисты ангиотензина, например лозартан, кандесартан. β -Адреноблокаторы, например карведилол. Петлевые диуретики, например фуросемид. Антикоагулянты, например гепарин, далтепарин, варфарин, дабигатран. Анти тромботические лекарственные средства, например аспирин, клопидогрел, тирофибан, прасугрел. Тромболитики, например альтеплаза. Гиполипидемические лекарственные средства: статины, например симвастатин, аторвастатин.

Главы 5, 6 и 23–32. Нервная система

Местные анестетики, например лидокаин, бупивакаин. Общие анестетики: внутривенные, например пропофол. Ингаляционные, например изофлуран, севофлуран. Миорелаксанты, например суксаметоний, рокуроний. Премедикация, например диазепам, гиосцин, морфин. Транквилизаторы, например диазепам. Снотворные средства, например темазепам, зопиклон. Противосудорожные лекарственные средства, например карбамазепин, вальпроевая кислота, ламотриджин, этосуксимид. Болезнь Паркинсона, например леводопа, ропинирол, прамипексол. Антипсихотические лекарственные средства, например хлорпромазин, клозапин, рисперидон, оланзапин. Антидепрессанты: избирательные ингибиторы обратного захвата серотонина, например циталопрам, флуоксетин. Трициклические антидепрессанты, например амитриптилин, соли лития. Опиоидные анальгетики, например морфин, диаморфин, фентанил. Нестероидные противовоспалительные средства (НПВС), например аспирин, ибупрофен, диклофенак, целекоксиб.

Противорвотные лекарственные средства: антагонисты дофамина, например домперидон. Антигистаминные лекарственные средства, например циклизин, циннаризин. Лекарственная зависимость: депрессанты, например алкоголь, барбитураты, морфин, диаморфин (героин). Психостимуляторы, например кокаин, амфетамин, никотин, каннабиноиды, ЛСД.

Главы 33–36. Эндокринная система

Глюкокортикоиды, например преднизолон, дексаметазон (бисфосфонаты). Половые гормоны: прогестагены, например дезогестрел. Эстрогены, например этинилэстрадиол. Антитиреоидные лекарственные средства, например карбимазол. Противодиабетические лекарственные средства, например инсулин, метформин. Производные сульфонилмочевины, например гликлазид. Глитазоны, например пиоглитазон. Агонисты глюкагоноподобного пептида 1, например эксенатид, лираглутид. Ингибиторы дипептидилпептидазы 4, например саксаглиптин. Ингибиторы натрийзависимого котранспортера глюкозы 2-го типа (SGLT-2 ингибиторы), например канаглифлозин.

Главы 37–43. Инфекционные заболевания

Антибактериальные лекарственные средства, например триметоприм. Хинолоны, например цiproфлоксацин. Метронидазол, например рифампицин. Пенициллины, например бензилпенициллин, амоксициллин, флу-клоксациллин. Цефалоспорины, например цефалексин. Ванкомицин. Аминогликозиды, например гентамицин. Макролиды, например эритромицин. Тетрациклины, например, тетрациклин, доксициклин. Противогрибковые средства, например амфотерицин, эконазол, флуконазол. Противовирусные лекарственные средства, например ацикловир. Антиретровирусные средства, например эмтрицитабин, эфавиренц, саквинавир, долутегравир. Противоглистные средства, например мебендазол, ивермектин, празиквантель. Противомаларийные средства, например примахин, хлорохин, атовахон, артемизинин.

Глава 44. Лекарственные средства, применяемые при злокачественных опухолях

Алкилирующие агенты, например циклофосфамид. Антибиотики, например доксорубин. Антиметаболиты, например метотрексат. Таксаны, например паклитаксел. Стероидные гормоны и антагонисты, например преднизолон. Антиэстрогенные ЛС, например тамоксифен.

Глава 45. Иммуносупрессанты и противоревматические средства

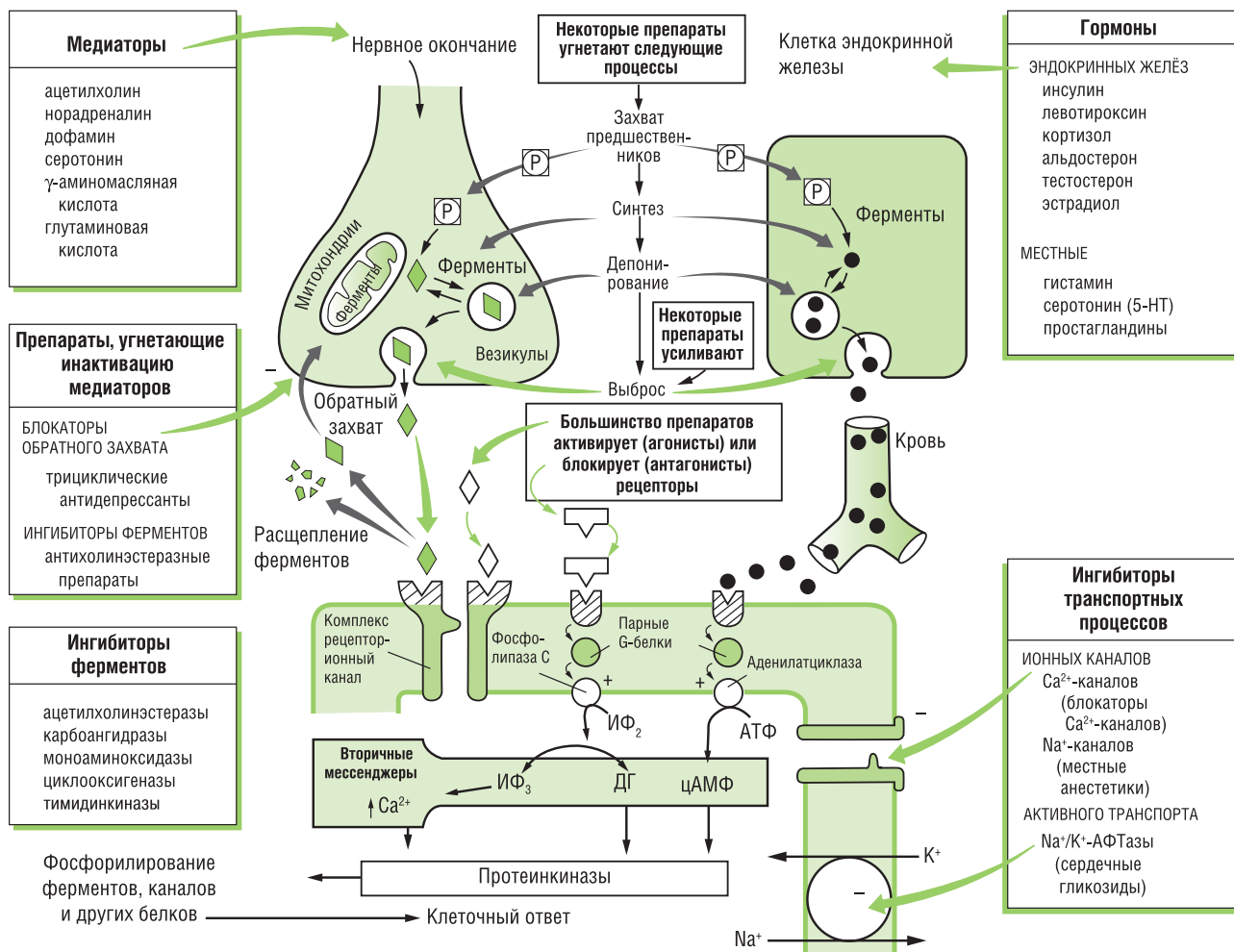
Иммуносупрессанты и глюкокортикоиды, например преднизолон. Ингибиторы кальциневрина, например циклоспорин. Моноклональные антитела, например базиликсимаб. Ингибиторы фактора некроза опухолей α (ФНО- α), например инфликсимаб. Антипролиферативные средства, например азатиоприн. Модифицирующие заболевания антиревматические средства, например метотрексат, сульфасалазин.

Глава 46. Отравление лекарственными средствами

Ацетилцистеин, налоксон, дефероксамин.

Введение: основы механизмов действия лекарственных веществ

1



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

Основные разделы фармакологии:

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

На рисунке показаны основные механизмы воздействия лекарственного вещества на организм. Некоторые ЛС (например, активированный уголь, осмотические диуретики) благодаря своим физико-химическим свойствам оказывают неспецифическое воздействие на организм человека. Другие выступают в качестве ложных субстратов или ингибиторов определенных транспортных систем (на рисунке внизу справа) или ферментов (на рисунке внизу слева). Однако большинство лекарственных веществ взаимодействует с особыми белковыми молекулами, расположенными в клеточной мембране. Эти белки называют **рецепторами** (⊕), они специфичны к эндогенным веществам организма

(**синаптическим медиаторам** — на рисунке сверху слева ◊ или **гормонам** — на рисунке сверху справа ●). Например, высвобождаемый из окончаний мотонейронов медиатор ацетилхолин, взаимодействуя с рецепторами скелетной мускулатуры, стимулирует последовательность событий, приводящих к сокращению мышц. Медиаторы (например, ацетилхолин) или лекарственные вещества, которые активируют рецепторы и вызывают определенный эффект, называют **агонистами**. В то же время вещества, взаимодействующие с рецепторами, но не активирующие их, называют **антагонистами** (⊖). Связываясь с рецептором, антагонисты ограничивают или блокируют рецепторную деятельность, ослабляя эффекты медиаторов (или агонистов). В передаче сигнала (нижняя часть рисунка) при активации рецепторов агонистами или гормонами, а также в связанных с ней физиологических или биохимических реакциях часто (но не всегда) участвуют молекулы, называемые **вторичными мессенджерами** (□).

Уровень взаимодействия между лекарственным веществом и центром связывания рецептора зависит

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

РЕЦЕПТОРЫ

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

Основные виды рецепторов

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

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

Гормоны — вещества, высвобождаемые непосредственно в системный кровоток; они оказывают влияние на ткани и органы, связываясь со специфическими рецепторами гормонов. Одни лекарственные вещества взаимодействуют с эндокринной системой, ингибируя [как антигипотензивные ЛС (см. гл. 35)] или усиливая [как противодиабетические ЛС (см. гл. 36) для приема внутрь] секрецию гормонов; другие влияют на сами гормональные рецепторы, вызывая их активацию [как глюкокортикоидные противовоспалительные ЛС (см. гл. 33)] или блокирование [как антагонисты эстрогенов

(см. гл. 34)]. При развитии патологического процесса происходит высвобождение местных физиологически активных веществ, таких как гистамин, серотонин (5-гидрокситриптамин, 5-НТ), кинины и простагландины. Эффекты гистамина могут быть подавлены блокаторами H_1 -рецепторов гистамина (см. гл. 11). ЛС — ингибиторы простагландинового синтеза (например, ацетилсалициловую кислоту) широко используют в качестве противовоспалительных ЛС (см. гл. 32).

СИСТЕМЫ ТРАНСПОРТА

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

Ионные каналы — селективные поры в мембране, позволяющие осуществлять перенос ионов по их электрохимическому градиенту концентрации. Проницаемость этих каналов контролируется мембранным потенциалом (потенциалзависимые каналы) или медиаторами (лигандзависимые каналы). Некоторые каналы (например, Ca^{2+} -каналы в сердечной мышце) и потенциал-, и лигандзависимы. Сходные по своей структуре потенциалзависимые каналы для Na^+ , K^+ и Ca^{2+} (см. гл. 5) имеют различные подтипы. Блокаторы кальциевых каналов (см. гл. 16), блокирующие L-кальциевые каналы в гладкой мускулатуре сосудов и сердце, а также местные анестетики (см. гл. 5), блокирующие натриевые каналы в нервной системе, — важнейшей группы ЛС, влияющих на потенциалзависимые каналы. Некоторые противосудорожные (см. гл. 25) и антиаритмические (см. гл. 17) ЛС тоже блокируют Na^+ -каналы. Клинически значимых ЛС, действующих на потенциалзависимые K^+ -каналы, не существует, однако оральные противодиабетические препараты косвенно воздействуют на различные типы K^+ -каналов, деятельность которых контролируется внутриклеточным АТФ (см. гл. 36).

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

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

ФЕРМЕНТЫ

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

ВТОРИЧНЫЕ МЕССЕНДЖЕРЫ

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

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

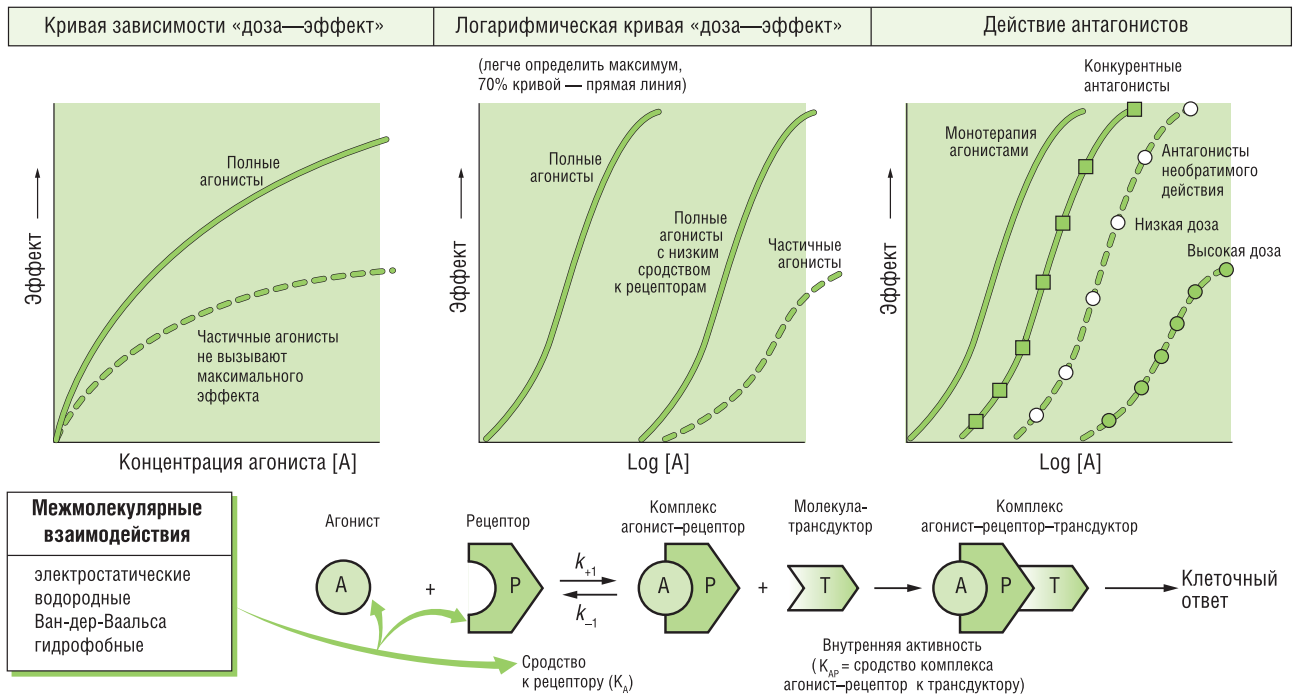
ИФ₃ и диацилглицерол (ДГ) синтезируются в мембране из фосфатидинозитол-4,5-бисфосфата под влиянием фосфолипазы С. Как и цАМФ, эти вторичные мессенджеры активируют киназы, причем ИФ₃

оказывает при этом косвенное воздействие, увеличивая внутриклеточное содержание Ca^{2+} . Данный механизм характерен для мускаринового действия ацетилхолина и α -адренергических эффектов (см. гл. 7).

G-белки

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

Виды взаимодействия лекарственного вещества с рецепторами



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

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

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

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

Поскольку это уравнение верно для гиперболы, кривая доза—эффект показывает, что эффект прямо пропорционален концентрации связанных рецепторов. К сожалению, эта простая теория не дает объяснений другому экспериментальному открытию: некоторые так называемые **частичные агонисты** не оказывают максимального эффекта, подобно полным агонистам, даже при

идентичном сродстве к рецептору (на рисунке вверху слева и посередине \bullet). Таким образом, помимо сродства к рецептору, агонист обладает еще одним химическим свойством — **внутренней активностью**, определяющей его способность оказывать эффект при связывании с рецептором (нижняя часть рисунка).

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

СВЯЗЫВАНИЕ ЛЕКАРСТВЕННОГО ВЕЩЕСТВА С РЕЦЕПТОРОМ

Межмолекулярные взаимодействия

В начальной стадии взаимодействия «ЛС—рецептор» преобладают электростатические силы относительно дальнего действия. Затем, если молекула комплементарно соответствует центру связывания рецептора, они

объединяются посредством водородных связей ван-дер-ваальсовых сил. Антагонисты необратимого действия образуют с рецептором прочные ковалентные связи.

Сродство

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

АНТАГОНИСТЫ

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

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

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

Другие виды антагонизма

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

Химические антагонисты взаимодействуют с активным лекарственным веществом и инактивируют его. Протамин^{*}, к примеру, устраняет противосвертывающий эффект гепарина (см. гл. 19).

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

РЕЦЕПТОРНЫЙ РЕЗЕРВ

В некоторых тканях (например, в гладкой мускулатуре) антагонисты необратимого действия поначалу сдвигают логарифмическую кривую эффект–доза вправо без снижения максимального эффекта, доказывая, что для его достижения не обязательно связывание всех рецепторов. Оставшиеся свободные рецепторы часто называют

запасными, однако этот термин ошибочен, поскольку на самом деле они несут определенное функциональное значение. Рецепторный резерв увеличивает чувствительность и скорость реакции, поскольку количество комплексов лекарственное вещество–рецептор (а следовательно, и эффект) зависит и от концентрации агонистов, и от общего числа рецепторов.

ЧАСТИЧНЫЕ АГОНИСТЫ

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

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

ВНУТРЕННЯЯ АКТИВНОСТЬ

Под внутренней активностью понимают способность агониста вызывать физиологический ответ системы, изменяя конформацию рецептора. Эту способность определяет сродство комплекса агонист–рецептор к трансдуктору.

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

БИОАНАЛИЗ

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

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

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

АНАЛИЗ СВЯЗЫВАНИЯ

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

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

РАСПОЛОЖЕНИЕ РЕЦЕПТОРОВ

Распределение рецепторов (например, в головном мозге) может быть исследовано с помощью ауторадиографии. Чтобы выявить расположение и количество рецепторов в организме человека с помощью позитронно-эмиссионной

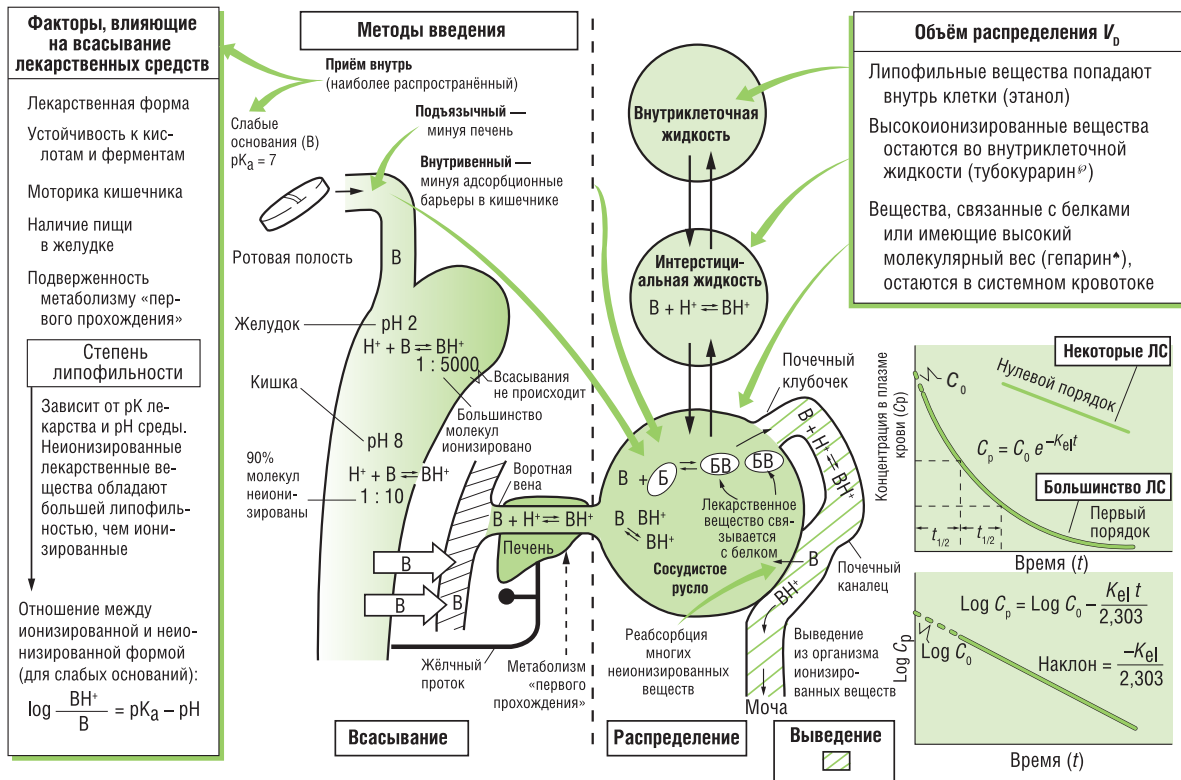
томографии, используют позитрон-эмиссионные лекарственные вещества. Таким способом выявляют распределение рецепторов дофамина в головном мозге (см. гл. 27).

ТАХИФИЛАКСИЯ, ДЕСЕНСИБИЛИЗАЦИЯ, УСТОЙЧИВОСТЬ И РЕЗИСТЕНТНОСТЬ К ДЕЙСТВИЮ ЛЕКАРСТВЕННЫХ СРЕДСТВ

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

Всасывание, распределение и выведение лекарственных веществ

3



Большинство ЛС принимают внутрь, а потому для попадания в системный кровоток они должны пройти через стенку кишечника (на рисунке слева \Rightarrow). Этот процесс называют **всасыванием**, или **абсорбцией**; он зависит от множества факторов (на рисунке слева), но обычно пропорционален степени **липофильности** лекарственных веществ. Таким образом, всасывание более липофильных неионизированных молекул (В) идет быстрее, чем ионизированных соединений (BH^+), окруженных «оболочкой» из молекул воды. В основном процесс абсорбции ЛС происходит в тонкой кишке, где площадь поверхности всасывания максимальна. Данное правило справедливо и для слабых кислот (например, ацетилсалициловой кислоты), которые не ионизируются в солянокислой среде желудка. При всасывании в кишке лекарственные вещества попадают в кровоток воротной вены (на рисунке слева \Rightarrow), после чего в значительной степени метаболизируются в печени (метаболизм «первого прохождения»).

ЛС с высокой степенью липофильности легко всасываются при пероральном применении и быстро распределяются в организме (○). Многие ЛС свободно взаимодействуют с белками плазмы крови, устанавливая определенное равновесие между связанной (БВ) и свободной (В) формой. Связанное лекарственное вещество не оказывает фармакологического действия, поскольку не покидает кровеносного русла.

Если лекарственный препарат вводят **внутривенно**, он сразу попадает в кровь и быстро распределяется по тканям и органам. Снижение концентрации в плазме (то есть скорость элиминации) лекарственного вещества определяют с помощью повторных анализов крови (на графике справа). Обычно происходит прогрессивное замедление спада концентрации после резкого снижения вначале.

Кривая на графике справа (экспоненциальная кривая) показывает, какое количество лекарственного вещества элиминировано в данный момент в единицу времени. Уменьшение концентрации в плазме крови многих ЛС происходит по экспоненте, поскольку интенсивность элиминации лекарственного вещества пропорциональна его концентрации в крови.

Основные процессы элиминации

- Выведение с мочой посредством клубочковой фильтрации (на рисунке справа \square).
- Метаболизм, обычно в печени.
- Захват в печени с последующей элиминацией с желчью (жирная линия на рисунке слева).

Процесс, который зависит от концентрации в определенном периоде времени, называют процессом **первого порядка**. Элиминация большинства лекарственных веществ происходит согласно кинетике первого порядка. При **насыщении** субстратом ферментативной системы, отвечающей за метаболизм того или иного лекарственного вещества, элиминация проходит согласно кинетике **нулевого порядка**, то есть скорость элиминации постоянна и не зависит от увеличения концентрации лекарственного вещества (например, элиминация этанола, фенитоина).

ПУТИ ВВЕДЕНИЯ ЛЕКАРСТВЕННЫХ СРЕДСТВ

Различают энтеральный (прием внутрь) и парентеральный (минуя пищеварительную систему) пути введения ЛС.

Энтеральный метод введения получил широкое распространение, потому что большинство ЛС может всасываться в пищеварительной системе. Кроме того, данный метод введения удобен и не требует специальных

навыков. Однако существуют ЛС (например, бензилпенициллин, инсулин[®]), разрушающиеся в желудке под действием ферментов или соляной кислоты. Такие ЛС следует вводить парентерально.

Внутривенный метод введения, при котором лекарственное вещество попадает в системный кровоток, минуя абсорбционные барьеры, чаще всего применяют:

- когда необходим быстрый эффект (введение фуросемиды при отеке легких);
- для продолжительного введения (инфузии);
- для введения ЛС в больших объемах;
- если ЛС вызывает местные повреждения тканей при других методах введения (цитостатические ЛС).

Внутримышечный и подкожный методы введения используют при введении водных растворов, всасывание которых происходит довольно быстро. Скорость всасывания может быть снижена, если ЛС вводят в виде сложного эфира (например, нейролептики пролонгированного действия; см. гл. 27).

К другим методам введения относят ингаляционный (средства для ингаляционного наркоза, некоторые противоастматические ЛС) и местный (мази). Подъязычный (сублингвальный) и ректальный методы введения позволяют избежать попадания лекарственных веществ в портальную вену. Сублингвальный метод в особенности важен при введении ЛС, разрушающихся в значительной степени во время метаболизма «первого прохождения».

Распределение и выведение

Как только лекарственное вещество попадает в общий кровоток, происходит его распределение в организме человека.

Период полувыведения ($t_{1/2}$) — время, за которое концентрация лекарственного вещества в крови снижается наполовину от своего исходного уровня (верхний правый график). С помощью $t_{1/2}$ можно рассчитать константу скорости элиминации (K_{el}) по формуле:

$$K_{el} = 0,69/t_{1/2}.$$

K_{el} представляет количество ЛС, которое должно быть элиминировано за единицу времени (например, при $K_{el}=0,02/\text{мин}$ за 1 мин должно быть элиминировано 2% лекарственного вещества).

Экспоненциальную кривую зависимости концентрации вещества в плазме крови (C_p) от времени (t) описывают следующим уравнением:

$$C_p = C_0 e^{-K_{el}t},$$

где C_0 — первоначальная концентрация лекарственного вещества в плазме крови. В результате логарифмирования экспоненциальная кривая может быть преобразована в более удобную линейную зависимость (нижний левый график), по которой можно быстро определить C_0 и $t_{1/2}$.

Объемом распределения (V_D) называют предполагаемый объем, в котором распределено лекарственное вещество. При внутривенном введении объем распределения рассчитывают по формуле:

$$V_D = \text{доза}/C_0.$$

Значение $V_D < 5$ л указывает на распределение лекарственного вещества в кровяном русле, $V_D < 15$ л позволяет предположить его наличие во внеклеточной жидкости, в то время как большой объем распределения ($V_D > 15$ л) свидетельствует о том, что ЛС распределено в организме или сконцентрировано в определенных тканях. Объем распределения позволяет рассчитать клиренс ЛС.

Клиренс — важнейший фармакокинетический показатель. Он характеризует объем крови или плазмы, осво-

ждаемый от ЛС в единицу времени. Клиренс плазмы крови (Cl_p) рассчитывают по формуле:

$$Cl_p = V_D K_{el}.$$

Скорость элиминации равна $Cl_p \times C_p$. Общий клиренс рассчитывают, складывая клиренсы различных органов. Таким образом,

$$Cl_p = Cl_m + Cl_r,$$

где Cl_m — метаболический клиренс, Cl_r — почечный клиренс. Именно значение клиренса (а не периода полувыведения) отражает способность печени и почек выводить лекарственное вещество.

Дозы ЛС. Значения клиренса используют для расчета доз ЛС. В идеале равновесная концентрация в плазме крови (C_{PSS}) во время лечения должна находиться в терапевтических пределах. Для поддержания C_{PSS} необходимо, чтобы количество вводимого ЛС (поддерживающая доза) было равно количеству вещества, выводимого из организма. Таким образом, поддерживающая доза равна $Cl_p \times C_{PSS}$. Данное уравнение применяют для расчета доз при внутривенном введении, поскольку лекарственное вещество полностью попадает в системный кровоток и его количество известно. Для приема внутрь используют следующее равенство:

$$(F \times \text{доза}) / \text{интервал между приемами ЛС} = Cl_p \times C_{PSS},$$

где F — биодоступность ЛС.

Для выбора такого интервала между приемами ЛС, который позволил бы избежать как высокого (токсического), так и низкого (терапевтически неэффективного) уровня концентрации лекарственного вещества в организме, следует учитывать значение периода полувыведения.

Биодоступностью называют отношение введенного количества лекарственного вещества к количеству, попавшему в системный кровоток. У внутривенных ЛС биодоступность равна 100% ($F = 1$), тогда как у пероральных ЛС она индивидуальна и колеблется в зависимости от свойств того или иного лекарственного вещества. Например, ЛС, подверженные в значительной степени метаболизму «первого прохождения» (нитроглицерин, лидокаин), могут оказаться неэффективными при пероральном приеме.

ВЫВЕДЕНИЕ (ЭКСКРЕЦИЯ)

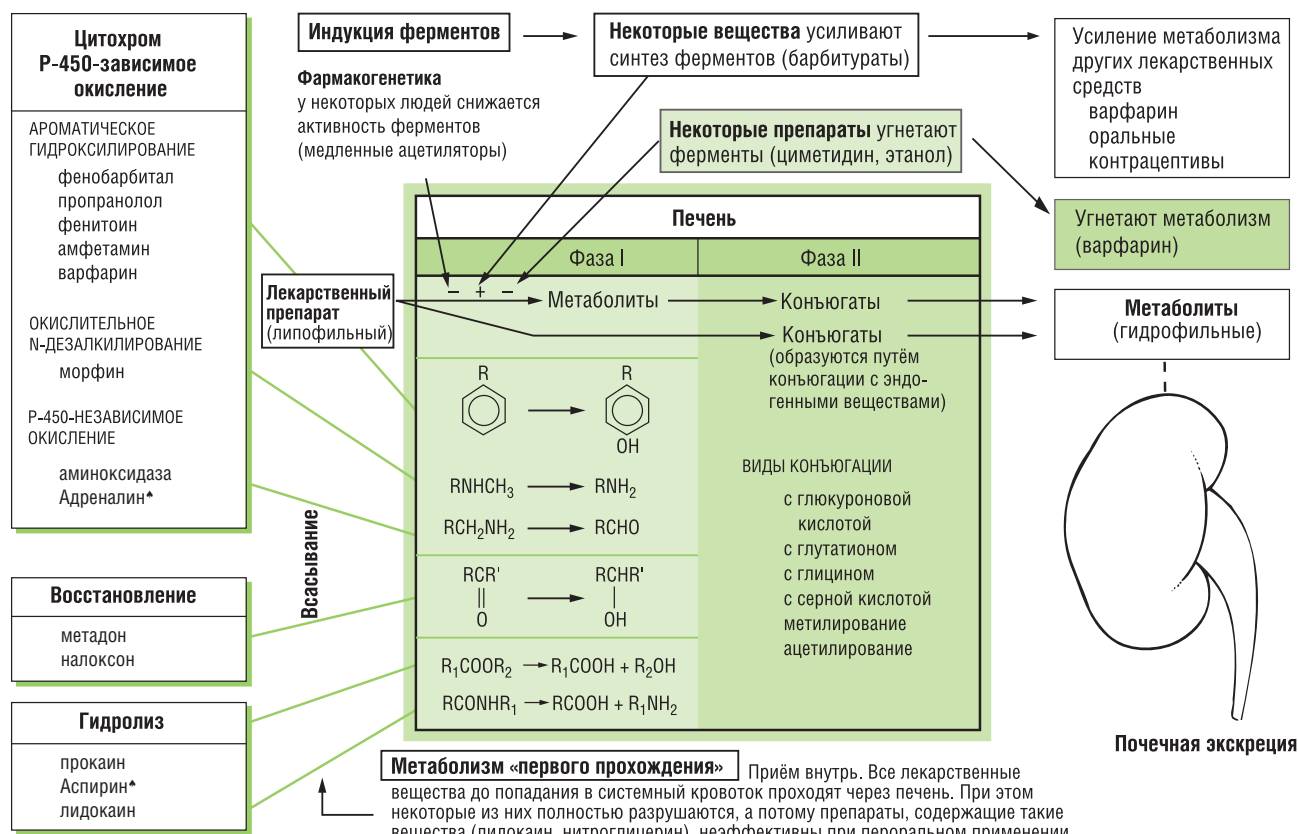
Большинство ЛС выводится из организма путем **почечной экскреции**. После клубочковой фильтрации липофильные лекарственные вещества могут реабсорбироваться в почечных канальцах путем пассивной диффузии. Для облегчения почечной экскреции в результате метаболизма ЛС происходит образование их менее липофильных соединений (см. гл. 4).

Ионизация слабых кислот и оснований зависит от значения рН мочи. Иногда для повышения экскреции кислотность мочи необходимо изменять (например, введение бикарбонатов вызывает сдвиг рН мочи в щелочную сторону, вследствие чего происходит ионизация ацетилсалициловой кислоты; это уменьшает степень ее липофильности и усиливает ее выведение из организма).

Слабые кислоты и основания активно секретируются в проксимальных канальцах почек (таким образом, например, происходит выведение пенициллинов).

Экскреция с желчью. Некоторые лекарственные вещества (например, диэтилстильбэстрол[®]) накапливаются в желчи и при попадании в кишечник могут претерпевать реабсорбцию. Такого рода кишечно-печеночная циркуляция ЛС повышает продолжительность их нахождения в организме.

Метаболизм лекарственных веществ в организме



Метаболизм лекарственных веществ в организме человека включает ряд важных процессов.

- Повышение степени гидрофильности ЛС усиливает его выведение в почках (на рисунке справа □), поскольку реабсорбция менее липофильных веществ в почечных канальцах проходит хуже.
- Образование метаболитов, менее активных, чем сами ЛС. Однако иногда метаболиты сохраняют активность оригинальных ЛС или становятся более активными, например метаболиты диазепама (транквилизатор) — активные нордиазепам^р и оксазепам. **Про-ЛС** не оказывают терапевтического эффекта до тех пор, пока не будут метаболизированы в организме до активных форм. Так, леводопа (ЛС для лечения болезни Паркинсона) становится эффективным только после превращения в дофамин (Дофамин*), а гипотензивное ЛС метилдопа начинает действовать, когда метаболизируется до α-метилнорадреналина.

Главный орган, в котором происходит метаболизм ЛС, — **печень**. Всего можно выделить два основных типа биотрансформационных реакций.

- **Реакции I фазы** представляют собой биотрансформацию лекарственного вещества до более полярного метаболита (на рисунке слева) путем присоединения или отщепления той или иной функциональной группы (например, —OH, —NH₂, —SH). Наиболее часто в этом процессе участвуют **окислительные реакции**,

катализируемые важнейшим классом ферментов — **оксидазами смешанного действия** (цитохром P-450s). Специфичность к субстрату у этих ферментативных комплексов очень мала, и поэтому они могут окислять различные виды лекарственных веществ (на рисунке вверху слева). К другим реакциям I фазы относят процессы **восстановления** (на рисунке слева посередине) и **гидролиза** (на рисунке слева внизу).

- **Реакции II фазы.** ЛС и их метаболиты, которые после прохождения I фазы остаются недостаточно полярными для быстрого выведения почками, приобретают большую гидрофильность вследствие конъюгации с различными эндогенными веществами в печени (на рисунке в центре).

Повторное введение некоторых ЛС (на рисунке вверху) усиливает синтез цитохрома P-450s (**индукция ферментов**), что в свою очередь повышает скорость метаболизма лекарственных веществ и их метаболитов этими ферментами (на рисунке вверху справа). С другой стороны, некоторые ЛС **ингибируют** (подавляют) микросомальную активность ферментов (на рисунке вверху □), усиливая действие веществ, ингибируемых этими ферментами (на рисунке вверху справа □).

Помимо взаимодействий между ЛС, на метаболизм могут влиять **генетические особенности** организма (фармакогенетика), возраст, а также некоторые заболевания, в частности, поражающие печень и нарушающие ее функцию.

ЛЕКАРСТВЕННЫЕ ВЕЩЕСТВА

Многие ЛС обладают высокими липофильными свойствами и часто взаимодействуют с белками плазмы крови. Поскольку ЛС, связанное с белком, не фильтруется почечными клубочками и свободное ЛС легко диффундирует обратно в кровь из канальцев, длительность действия таких ЛС будет очень высока, если их выведение зависит только от почечной экскреции. Как правило, ЛС метаболизируются, превращаясь в более полярные соединения, которые легче выводятся почками. Некоторые ЛС являются высокополярными, поскольку полностью ионизируются при физиологических значениях pH. Такие ЛС метаболизируются в низкой степени, если вообще метаболизируются, и окончание их действия зависит в основном от почечной экскреции.

ПЕЧЕНЬ

Печень — основной орган, в котором происходит метаболизм лекарственных веществ, однако другие органы (например, органы пищеварения, легкие) тоже играют в этом процессе важную роль. При пероральном введении ЛС обычно всасывается из тонкой кишки в кровоток портальной вены, откуда оно попадает в печень, где и претерпевает метаболические превращения (например, лидокаин, морфин, пропранолол). Этот процесс носит название метаболизм первого прохождения и включает метаболизм лекарственного вещества не только в печени (например, метаболизм хлорпромазина проходит больше в кишечнике, чем в печени).

РЕАКЦИИ I ФАЗЫ

Наиболее распространенные процессы I фазы — реакции окисления. Более редки реакции восстановления и гидролиза.

Микросомальные оксидазы смешанной функции

Большое количество ферментов, участвующих в метаболизме ЛС, локализовано в везикулах эндоплазматической сети, которые при гомогенизации тканей образуют маленькие везикулы. Эти везикулы называют микросомами, они могут быть выделены путем дифференциального центрифугирования. Для микросомального окисления ЛС необходимы восстановленная форма никотинамидаденин-динуклеотидфосфата (НАДФ*Н), а также O₂ и два ключевых фермента — флавопротеин (НАДФ*Н-цитохром P-450-редуктаза) и гемопропротеин (цитохром P-450) — конечная оксидаза. Многочисленные изомеры цитохрома P-450 (CYP) имеют различную, но часто совпадающую субстратную специфичность. Приблизительно шесть изомеров цитохрома P-450 задействовано в метаболизме большинства ЛС в печени. Среди них выделяют CYP3A4, при участии которого происходит метаболизм более 50% ЛС.

РЕАКЦИИ II ФАЗЫ

Реакции II фазы обычно протекают в печени и представляют собой процессы конъюгации лекарственного вещества или его метаболитов (образуемых в течение I фазы) с эндогенными веществами. Сформированные конъюгаты,

как правило, менее активны, и экскреция их почками проходит легче из-за более высокой полярности этих комплексов.

ФАКТОРЫ, ВЛИЯЮЩИЕ НА МЕТАБОЛИЗМ ЛЕКАРСТВЕННЫХ СРЕДСТВ В ОРГАНИЗМЕ

Индукция ферментов

Некоторые ЛС (например, фенобарбитал, карбамазепин, этанол и, в особенности, рифампицин) и поллютанты (например, полициклические ароматические углеводороды табачного дыма) повышают активность ферментов, участвующих в метаболизме ЛС. Механизм данного процесса до конца не ясен, однако известно, что эти соединения каким-то образом воздействуют на определенные участки ДНК, стимулируя синтез соответствующих ферментов (чаще всего подтипы цитохрома P-450). Однако не все индуцируемые ферменты принадлежат к микросомальной фракции. Так, например, алкогольдегидрогеназа печени локализована в цитоплазме.

Ингибирование ферментов

При угнетении активности ферментов возможно развитие побочных эффектов. Побочные эффекты при ингибировании ферментов манифестируют гораздо быстрее, чем при их индукции. Они возникают вследствие длительного нахождения в организме высоких доз лекарственного вещества. ЛС-ингибиторы могут подавлять активность различных форм цитохрома P-450 и, таким образом, нарушать метаболизм только тех ЛС, в разрушении которых участвует этот фермент. Так, например, циметидин ингибирует метаболизм некоторых потенциально токсичных ЛС (таких, как фенитоин, варфарин и теофиллин). Эритромицин также угнетает систему цитохрома P-450, тем самым повышая активность теофиллина, варфарина, карбамазепина и дигоксина.

Генный полиморфизм

Фармакогенетикой называют науку, изучающую влияние генетических факторов на эффективность ЛС. Ответная реакция организма на то или иное ЛС индивидуальна и подчинена распределению Гаусса, а потому зависит от многих факторов. Однако всех людей можно разделить по некоторым ответным реакциям на несколько групп, что позволяет предположить существование генного диморфизма. Например, у 8% населения наблюдают недостаточность CYP2D6 — изомера P-450, ответственного за гидроксирование дебризохина[®]. По этой причине у слабых гидроксилаторов отмечают усиленное и пролонгированное действие ЛС, претерпевающих интенсивный метаболизм в печени [пропранолол и метопролол (см. гл. 16)].

Ацетилирование лекарственных веществ ферментами

У печеночной N-ацетилтрансферазы также наблюдают генетический диморфизм. К примеру, приблизительно у 50% населения происходит быстрое ацетилирование изониазида (противотуберкулезное ЛС), в то время как у других 50% — медленное. Замедленное ацетилирование вызвано снижением активности N-ацетилтрансферазы, которое обусловлено наличием аутосомно-рецессивного

гена. Медленное ацетилирование способствует накоплению ЛС и повышает вероятность возникновения побочных эффектов.

Псевдохолинэстераза плазмы крови

Четыре отдельных гена, кодирующих этот фермент, расположены в одном локусе. Редко (вероятность возникновения <0,04%) выявляют атипичную форму фермента, которая вызывает пролонгирование действия суксаметония йодида (часто используемый миорелаксант) от 6 мин до 2 ч и более.

ВОЗРАСТ

К старости активность метаболизма в печени также может снижаться, однако более важным считают ухудшение почечной экскреции. К 65 годам скорость клубочковой фильтрации снижается на 30% и с каждым последующим годом еще на 1–2% (по причине уменьшения числа клеток и ослабления почечного кровотока). Таким образом, лицам пожилого возраста необходимо назначать более низкие дозы многих ЛС по сравнению с молодыми. В особенности это касается препаратов центрального действия (например, опиоидов, бензодиазепинов,

антидепрессантов), к которым пожилые люди более чувствительны (из-за возрастных изменений в головном мозге, механизм которых не известен). При рождении (особенно у недоношенных детей) снижены почечная экскреция и активность микросомальных ферментов печени. Обе системы быстро развиваются в течение первых 4 нед жизни. Для расчета педиатрических доз существует несколько методов (см. «Британский национальный формуляр»).

МЕТАБОЛИЗМ И ТОКСИЧНОСТЬ ЛЕКАРСТВЕННЫХ СРЕДСТВ

Иногда активные метаболиты лекарственных веществ оказывают токсическое действие на некоторые органы, особенно на печень. Парацетамол, широко используемый в качестве слабого анальгетика, обычно претерпевает глюкуронизацию и сульфатацию. Однако применение высоких доз парацетамола может вызвать нарушение этих процессов, и он начинает конъюгировать с глутатионом. Как только происходит истощение запасов глутатиона, очень активное и гепатотоксичное вещество начинает накапливаться в печени (см. гл. 44).