

**Казахский Национальный Университет им. Аль-Фараби
Биологический факультет
Кафедра Молекулярной биологии и генетики**

Дисциплина «Фармакогенетика»

**Лекция 3. ФАРМАКОДИНАМИКА
ЛЕКАРСТВЕННЫХ СРЕДСТВ.**

**Лектор: Амирова Айгуль Кузембаевна
Ассоциированный профессор
Кандидат биологических наук**



Контрольные вопросы:

- 1. Основные механизмы всасывания лекарственных средств.**
- 2. Фазы биотрансформации и транспортеров лекарственных средств.**
- 3. Генетические основы индивидуальной чувствительности к лекарствам.**
- 4. Моногенный и полигенный контроль эффектов лекарственных средств.**
- 5. Клиническое значение полиморфизма генов.**

Цель занятия: Ознакомление студентов с фармакодинамикой лекарственных средств.

Фармакогенетика – это наука, которая изучает индивидуальные различия пациентов в ответ на применения различных лекарств, обусловленные наличием полиморфных вариантов и/или мутаций в генах, продукты которых вовлечены в такие важные процессы как, всасывание, метаболизм, выведение лекарств из организма, а также эффективность и токсичность от их применения.

Данное направление, как самостоятельная наука, возникло на стыке экологической медицинской генетики и клинической фармакологии, в результате необходимости более эффективного и безопасного лечения пациентов с разными видами заболеваний.

Место фармакогенетики

Клиническая фармакология – патологические реакции на лекарства (фактология, биохимия)

Фармакогенетика – их генетические механизмы (природу наследственной обусловленности реакции)

Фармакогеномика – систематический геномный поиск генетических вариантов (генов и их аллелей), которые позволяют предсказать ответ индивида на лекарство, включая неблагоприятные эффекты

Фармакокинетика изучает различные этапы прохождения лекарства в организме: всасывание (абсорбция), связывание с транспортными белками, распределение по органам и тканям, биотрансформация (метаболизм), выведение (экскреция) лекарственного средства (ЛС) из организма.

Точки приложения фармакокинетического взаимодействия



ФАРМАКОДИНАМИКА ЛЕКАРСТВЕННЫХ СРЕДСТВ

Фармакодинамика изучает изменение состояния определенных функций организма в ответ на воздействие лекарственных средств.

Фармакодинамика включает механизм развития, характер, силу и длительность фармакологических эффектов лекарственных средств.

Генетические особенности пациента, влияющие на фармакологический ответ



- Всасывание
- Распределение
- Биотрансформация
- Выведение

ФАРМАКОКИНЕТИКА

+

- «Мишени» ЛС
- Патогенетические пути заболеваний

ФАРМАКОДИНАМИКА



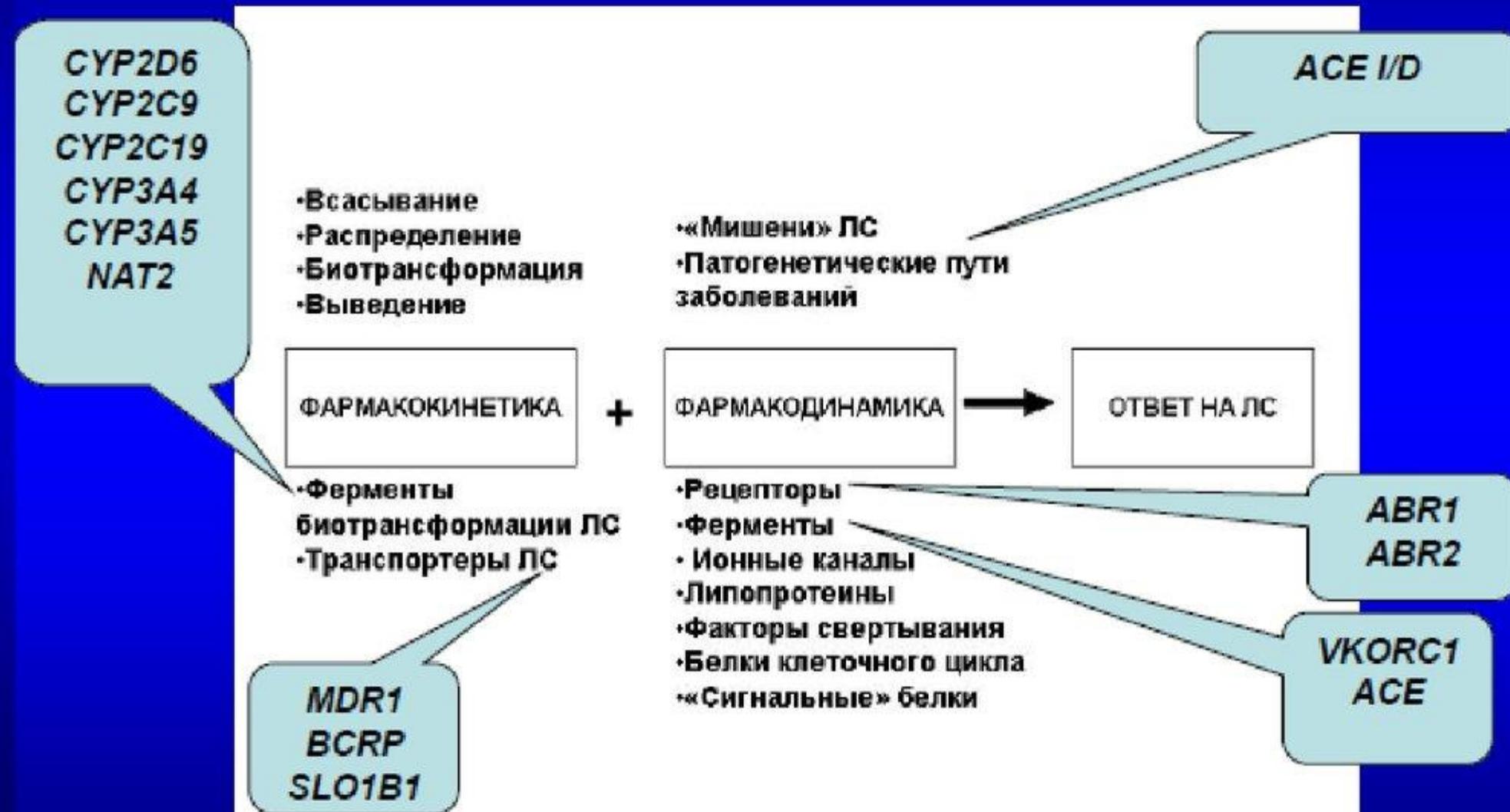
ОТВЕТ НА ЛС

- Ферменты биотрансформации ЛС
- Транспортёры ЛС

- Рецепторы
- Ферменты
- Ионные каналы
- Липопротеины
- Факторы свертывания
- Белки клеточного цикла
- «Сигнальные» белки

Лекарственные средства, связываясь с клетками органов и тканей, модифицируют функции молекул-мишеней: рецепторов, эффекторов, ферментов, вторичных переносчиков, что в конечном итоге и приводят к усилению, ослаблению или стабилизации реакций организма.

Генетические особенности пациента, влияющие на фармакологический ответ



Химическая природа молекул-мишеней сложна и неоднородна; в большинстве своем это белковые молекулы, в их состав могут входить также нуклеиновые кислоты, ионы, липиды, нуклеотиды, гликозиды, цереброзиды.

Они характеризуются определенным пространственным расположением различных функциональных групп.

К молекулам-мишеням относят большое количество специфических рецепторов гормонов, нейромедиаторов и нейромодуляторов.

Гормоны и нейромедиаторы взаимодействуют с четырьмя основными типами рецепторов, три из которых входят в состав цитоплазматической мембраны, а к четвертому типу рецепторов относят растворимые внутриклеточные рецепторы (например, для стероидных и тиреоидных гормонов).

Рецепторы первого типа (80% всех рецепторов),, сопряжены с G-белками. Лиганды этих рецепторов чаще всего гидрофильны.

Взаимодействие со специфическими веществами происходит на наружной стороне цитоплазматической мембраны и приводит к активации G-белков, в свою очередь стимулирующих или инактивирующих различные эффекторные системы, например аденилатциклазную, гуанилатциклазную, инозитолфосфатную, ионные каналы.

Рецепторы второго типа представляют собой тирозиновые протеинкиназы (например, рецепторы инсулина, эпидермального фактора роста и др.).

Связывание лиганда внеклеточным доменом этих рецепторов **приводит к активации протеинкиназного внутриклеточного домена**, что выражается в фосфорилировании аминокислотных остатков тирозина в различных регуляторных белках.

Рецепторы третьего типа – никотиновые холинорецепторы, глициновые и другие рецепторы, **представленные катионными или анионными каналами.**

Связывание лигандов с мембранными белками **приводит к изменению проницаемости мембраны для различных ионов**, т.е. к изменениям мембранного потенциала или внутриклеточной концентрации ионов.

Рецепторы третьего типа – никотиновые холинорецепторы, глициновые и другие рецепторы, **представленные катионными или анионными каналами.**

Связывание лигандов с мембранными белками **приводит к изменению проницаемости мембраны для различных ионов**, т.е. к изменениям мембранного потенциала или внутриклеточной концентрации ионов.

При химическом или физико-химическом взаимодействии лекарственных средств с рецептором **происходят изменения конформации определенных участков молекулы рецептора.**

Наиболее часто **характер реакции, ее сила, обратимость и продолжительность обусловлены свойствами связи лекарственных средств с рецептором или другими видами молекул-мишеней.**

Количественная характеристика реакции на однократное воздействие лекарственных средств определяется двумя параметрами: **соотношением числа занятых ЛС рецепторов к их общему количеству и временем диссоциации комплекса ЛС со специфическим рецептором.**

Силу фармакологического ответа можно прогнозировать по кинетическому уравнению Михаэлиса-Ментен, согласно которому **эффект пропорционален количеству рецепторов, взаимодействующих с ЛС, и характеру протекающих конформационных изменений.**

Правомерность этой теории четко демонстрируется при проведении **заместительной терапии**:

- инсулинотерапии при сахарном диабете,
- назначении препаратов железа при железодефицитной анемии и т.д.

Для некоторых препаратов **увеличение дозы не вызывает нарастания** выраженности дальнейшего **эффекта**, так как все молекулы мишени уже вовлечены во взаимодействие.

Этим можно объяснить, например, тот факт, что увеличение дозы некоторых органических нитратов после наступления их основного фармакологического эффекта не приводит к его нарастанию, но побочное действие может развиваться.

Вполне естественно, что многообразиие механизмов действия лекарственных средств невозможно представить в виде нескольких процессов.

Эффективен только многофакторный анализ, учитывающий состояние системы в целом, локализацию молекул-мишеней, с которыми взаимодействуют ЛС, и их свойства.

Сложность оценки взаимодействия заключается также и в том, что определенная молекула-мишень взаимодействует с несколькими ЛС, а последние в свою очередь – с различными функциональными молекулами-мишенями.

Характер и сила взаимодействия ЛС и молекулы-мишени проявляется **фармакологическим ответом**, который наиболее часто обусловлен прямым действием препарата, реже — изменением функциональных характеристик сопряженной системы и только в единичных случаях может быть рефлексорным.

Основное действие ЛС – **эффект лекарственного вещества**, используемый в лечебных целях у данного пациента.

Другие фармакологические эффекты рассматриваемого ЛС **второстепенные**.

В тех случаях, когда они вызывают функциональное нарушение, их рассматривают как **побочные действия**.

Один и тот же эффект в одном случае считают основным, а в другом — второстепенным.

Например, **основной эффект атропина сульфата** при брадикардии — **увеличение частоты сердечных сокращений (ЧСС)**, а при язвенной болезни желудка — **снижение секреции пищеварительных желез**.

Оказываемое ЛС действие проявляется **системно** (генерализованно) или местно (**локально**).

Локальные эффекты наблюдаются, например, при назначении мазей, присыпок.

В большинстве случаев **при проникновении ЛС в биологические жидкости организма** проявляется его **системное действие**.

Способность многих лекарственных средств при монотерапии воздействовать на различные уровни регуляции и процессы клеточного метаболизма одновременно в нескольких функциональных системах или органах объясняет **полиморфизм (плейотропность) их фармакологического эффекта.**

Сродство вещества к рецептору, приводящее к образованию с ним комплекса обозначают термином **"аффинитет"**.

Благодаря хаотическому движению молекул лекарственных средств оказывается вблизи определенного участка рецептора и **при высоком аффинитете вызывает эффект даже при низкой концентрации.**

При увеличении концентрации молекулы вступают в реакцию с активными центрами других рецепторов, к которым лекарственное средство имеет меньший аффинитет — возрастает количество фармакологических эффектов, исчезает избирательность (селективность) действия.

Например, β -адреноблокаторы в небольших дозах блокируют только β_1 -адренорецепторы, однако при увеличении дозы действуют на все β -адренорецепторы.

В связи с этим при увеличении дозы наряду с некоторым усилением клинического эффекта лекарственных средств, всегда значительно возрастают частота и количество **побочных (нежелательных) реакций.**

При прогнозировании и оценке эффективности действия лекарственных средств необходимо учитывать состояние молекул-мишеней как основной, так и сопряженной систем.

Нередко преобладание нежелательных (побочных) реакций над клиническим эффектом обусловлено нарушением физиологического баланса **вследствие индивидуальных различий или характера заболевания.**

Более того, сами ЛС могут изменять количество активных молекул-мишеней, влияя на скорость их синтеза или разрушения или индуцируя различные модификации мишеней под действием внутриклеточных факторов, что **приводит к изменениям аффинитета и определяет одну из форм лекарственного взаимодействия.**

Способность лекарственных средств в результате связывания с рецептором вызывать реакцию, соответствующую функциональной значимости этого рецептора, обозначают термином **"внутренняя активность"**.

Лекарственные средства, обладающие аффинитетом к рецептору и дополнительно внутренней активностью, известны как **агонисты рецептора**.

Лекарственные средства, обладающие аффинитетом к рецептору и препятствующие взаимодействию с рецептором эндогенных и экзогенных агонистов, известны как **антагонисты рецептора**.

Лекарственные средства, сочетающие свойства агониста и антагониста, обозначают термином **"частичные (парциальные) агонисты"**.

В тех случаях, когда превалирует блокирующий эффект лекарственных средств, применяют термин **"антагонист с собственной активностью"**.

По фармакологическим эффектам все **лекарственные средства** можно подразделить на оказывающие **специфическое и неспецифическое действие**.

Препараты, оказывающие **неспецифическое действие**, вызывают **широкий спектр фармакологических эффектов**, влияя на различные биохимические системы.

К этой группе лекарственных средств относят в первую очередь **витамины, глюкозу, аминокислоты, микроэлементы, растительные адаптогены** (например, препараты женьшеня, элеутерококка). Эти препараты имеют широкие показания к применению в связи с отсутствием четких границ, определяющих их основной фармакологический эффект.

Если лекарственные средства влияют как агонист или антагонист на рецепторный аппарат определенных систем, его действие рассматривается как **специфическое**.

К этой группе лекарственных средств относят антагонисты и агонисты **α - и β -адренорецепторов, м- и н-холинорецепторов** и т.д. Влияние данных препаратов на рецепторы проявляется независимо от тканевого расположения последних. Поэтому, несмотря на специфичность действия этих средств, фармакологическое действие будет разнообразным.

Так, ацетилхолин вызывает сокращение гладких мышц бронхов, ЖКТ, увеличивает секрецию слюнных желез, атропин оказывает противоположное действие.

Широкий спектр фармакологических эффектов вызывают, например, стимуляторы и блокаторы α - или β -адренорецепторов, расположенных в различных органах и регулирующих многочисленные функции.

Избирательность (селективность) действия проявляется в том случае, если **лекарственные средства изменяют активность одного из компонентов системы.**

Например, пропранолол блокирует все α -адренорецепторы. Атенолол — селективный антагонист β -адренорецепторов, так как блокирует только β -адренорецепторы сердца и не влияет в небольших дозах на β_2 -адренорецепторы бронхов.

Сальбутамол — специфический агонист β_2 -адренорецепторов, влияет на β_2 -адренорецепторы бронхов и лишь незначительно на β -адренорецепторы сердца. Избирательность препарата обусловлена способностью накапливаться в эффекторной ткани и/или сродством к молекуле-мишени.

Фармакологический эффект наступает быстрее и более выражен, если большая часть рецепторов взаимодействует с ЛС.

Это происходит только при высоком аффинитете ЛС, молекула которого может иметь структуру, сходную с естественным агонистом.

Активность агониста в большинстве случаев пропорциональна скорости образования и диссоциации комплекса с рецептором.

При повторном введении лекарственных средств достаточно часто возникает ситуация, когда не все рецепторы освободились от предыдущей дозы или произошло истощение количества медиатора, поэтому повторный эффект бывает слабее первого.

Подобное состояние обозначают термином **"тахифилаксия"**.

Таким образом, при введении лекарственных средств возможны следующие реакции:

- **ожидаемая фармакологическая реакция,**
- **гиперреактивность** (повышенная чувствительность организма к вводимому ЛС),
- **толерантность** (снижение чувствительности к применяемому ЛС),
- **идиосинкразия** (индивидуальная повышенная чувствительность к данному ЛС),
- **тахифилаксия** (быстро развившаяся толерантность).

После введения препарата выделяют:

- латентный период действия,**
- период максимального действия,**
- период удержания эффекта и**
- период последствия.**

Длительность латентного периода лекарственных средств определяет его выбор, особенно при неотложных ситуациях; в одних случаях латентный период равен секундам (сублингвальная форма нитроглицерина), в других – дням и неделям (верошпирон, кризано́л).

Длительность латентного периода в одних случаях обусловлена постоянным накоплением препарата (например, резохина, делагила) в месте его воздействия, в других зависит от опосредованного (косвенного, непрямого) действия (например, гипотензивный эффект β -адреноблокаторов).

Период удержания эффекта – объективный фактор, определяющий кратность назначения и длительность приема лекарственных средств.

Быстрота наступления эффекта, его сила и продолжительность зависят от нескольких факторов. Имеют значение скорость введения и количество ЛС, вступившего во взаимодействие с рецептором.

Например, внутривенное струйное введение 40 мг фуросемида вызывает более быстрый и выраженный диуретический эффект, чем введение 20 мг также в/в или прием 40 мг внутрь.

Важную роль играют состояние функциональных систем, скорость и последовательность включения звеньев реакций, определяющих желаемый эффект.

При сохранной функциональной системе время наступления фармакологического ответа на адекватное воздействие на нее будет количественно и качественно постоянным.

При чрезмерном или недостаточном воздействии возможно развитие побочных действий; подобная же реакция может отмечаться при органических изменениях в системе. Так, при сильном болевом синдроме, сопровождающемся снижением АД, нарушаются как всасывание лекарственных средств, принимаемых внутрь, так и реакции функциональных систем.

Функциональное состояние основных систем зависит и от возраста пациента. Не меньшее значение имеет взаимодействие применяемых лекарственных средств. В одних случаях происходит усиление эффекта, в других – ослабление.

Важно также, что некоторые ЛС эффективны лишь при наличии патологических изменений, например ненаркотические анальгетики снижают только повышенную температуру тела, антидепрессанты оказывают специфическое действие лишь при депрессии и т.д.

Семинарское занятие 3

ВЗАИМОСВЯЗЬ МЕЖДУ ФАРМАКОКИНЕТИКОЙ И ФАРМАКОДИНАМИКОЙ ЛЕКАРСТВЕННЫХ СРЕДСТВ

Фармакологический эффект

Фармакологический эффект зависит от дозы ЛС. Чем выше доза ЛС, тем более выраженный (до определённого предела) эффект регистрируют.

Однако эта связь - не всегда прямая и однозначная, поскольку непосредственное воздействие на чувствительные к ЛС рецепторы оказывает только связавшееся с ним ограниченное количество вещества.

Это объясняет **наличие тесной взаимосвязи между фармакодинамикой ЛС и их фармакокинетикой.**

Фармакологический эффект

При внутривенном введении, фаза всасывания отсутствует, и, следовательно, величину первичного эффекта определяет концентрация препарата в области чувствительных к нему рецепторов.

Если рецепторы локализованы в органах, интенсивно снабжаемых кровью, то поступление ЛС к месту его действия происходит достаточно быстро. При этом содержание ЛС в месте предполагаемого воздействия пропорционально его концентрации в плазме крови.

Однако многие вещества медленно достигают органов (где производят необходимый эффект), поэтому концентрация ЛС в месте его действия и в плазме крови в начале и середине фазы распределения существенно различается. Постепенно это соотношение изменяется, а к концу фазы распределения определяют равновесие концентраций ЛС в плазме крови и в соответствующем органе.

Считают, что в этот период содержание препарата в плазме крови действительно отражает его фармакологический эффект.

Содержание ЛС в организме зависит не только от дозы, его определяют процессы всасывания и распределения, биологической трансформации и выведения. Цепочка включения биологических реакций характеризует **фармакодинамические этапы взаимодействия вещества и организма.**

При этом при повышении концентрации, ЛС может производить не только требуемый эффект (на определенный орган), но и действовать на другие молекулы-мишени, вызывая развитие **нежелательных лекарственных реакций.**

Нежелательные реакции на лекарства (НЛР)

- 1) Толерантность (отсутствие эффекта несмотря на увеличение дозы)
- 2) Повышенная чувствительность (эффект передозировки при нормальной дозе) – токсический эффект
- 3) Парадоксальная (нетипичная) реакция – неожиданные, исходя из механизма действия препарата, эффекты (осложнения)

Токсический эффект

- Изониазид при лечении туберкулеза
- Стандартная доза – выведение из организма в норме в течение 2 часов
- Токсический эффект (как при передозировке)
- при медленном выведении (3-10 часов)
- Механизм выведения – ацетилирование с помощью N-ацилтрансферазы
- Мутация NAT2 – «медленные» метаболитаторы (замедленное ацетилирование)

Токсический эффект

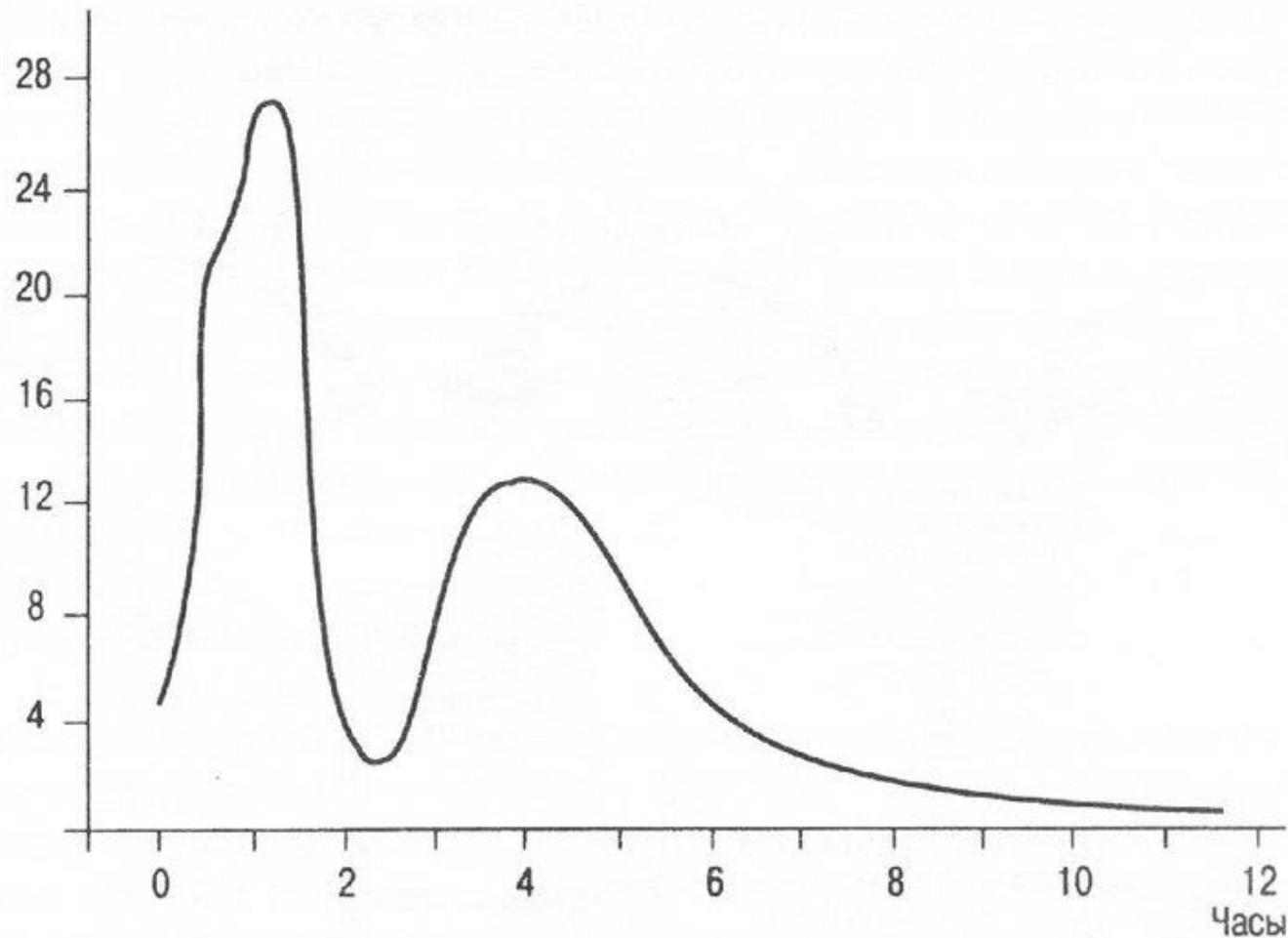
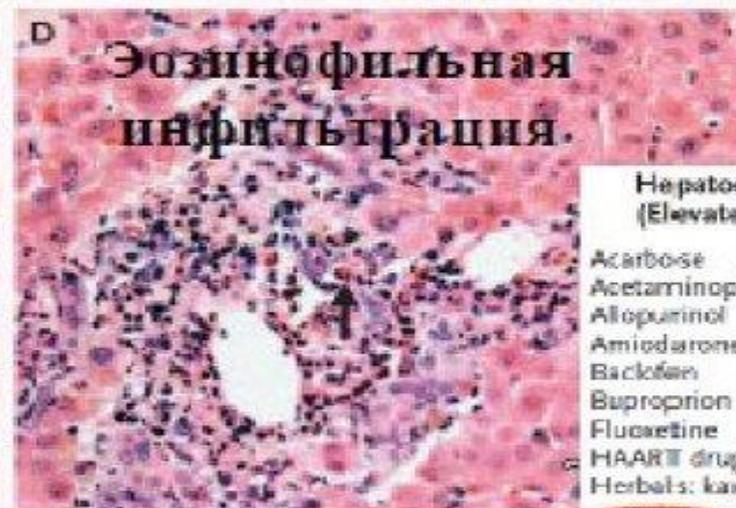
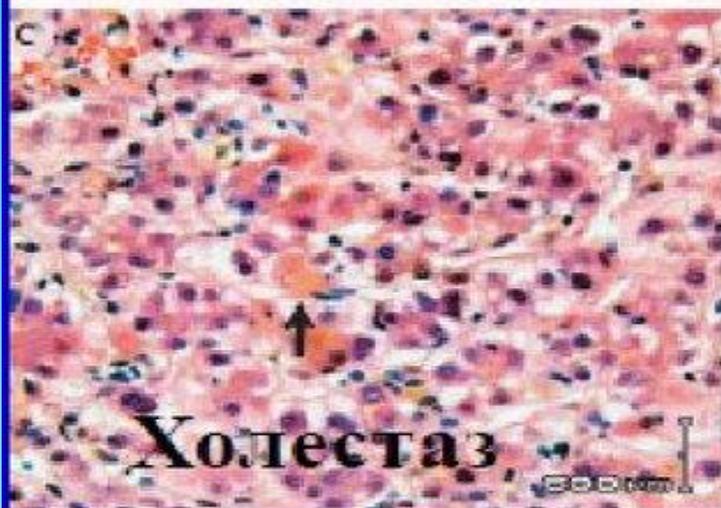
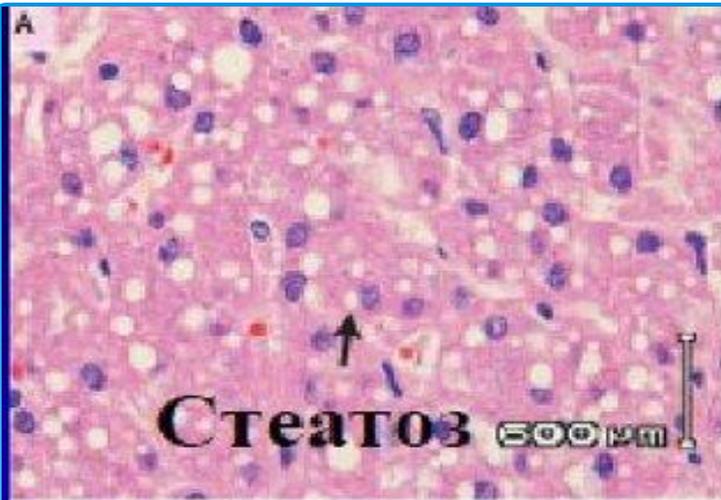


Рис. 7.3. Распределение индивидов по скорости ацетилирования изониазида. По оси абсцисс — время после введения; по оси ординат — число лиц.

Гепатотоксичность изониазида ассоциирована с полиморфизмами гена NA2 (генотип «медленного ацетилирования»)



Hepatocellular (Elevated ALT)	Mixed (Elevated ALP + Elevated ALT)	Cholestatic (Elevated ALP + TBL)
Acarbose	Amitriptyline	Amoxicillin-clavulanic acid
Acetaminophen	Azathioprine	Anabolic steroids
Allopurinol	Captopril	Chlorpromazine
Amiodarone	Carbamazepine	Clopidogrel
Baclofen	Clindamycin	Oral contraceptives
Bupropion	Cyproheptadine	Erythromycins
Fluoxetine	Enalapril	Estrogens
HAART drugs	Flutamide	Ibuprofen
Herbals: kava kava and ginkgo	Nitrofurantoin	Mirtazapine
Isoniazid	Phenobarbital	Phenothiazines
Retenamide	Phenytoin	Terbinafine
Lisinopril	Sulfonamides	Tricyclics
Losartan	Trazedone	
Methotrexate	Trimethoprim-sulfamethoxazole	
NSAIDs	Verapamil	
Omeprazole		
Paroxetine		
Pyrazinamide		
Rifampin		
Risperidone		
Sertraline		

THE NEW ENGLAND JOURNAL OF MEDICINE

REVIEW ARTICLE

CURRENT CONCEPTS

Drug-Related Hepatotoxicity

У медленных ацетиляторов
чаще наблюдаются
полиневриты за счет
накопления изониазида

У быстрых ацетиляторов чаще
наблюдается лекарственный
гепатит за счет накопления
изониазида

ИЗОНИАЗИД

NAT2

CYP2E1

**ИЗОНИКОТИНОВАЯ
КИСЛОТА**

АЦЕТИЛГИДРАЗИН



Толерантность

Витамин D-резистентный рахит (семейная гипофосфатемия)

- Нет ответа на витамин D из-за снижения реабсорбции фосфатов в канальцах почек
- Наследственное заболевание с доминантным геном, который несет X-хромосома



Парадоксальная реакция

Злокачественная гипертермия

- Температура до 44С, тахикардия, гипоксия
- Провоцирующие факторы – некоторые ингаляционные анестетики (фторотан, этиловый эфир, метоксифлуран), мышечные релаксанты
- Обуславливает около 60% смертности из-за остановки сердца при наркозе
- Причина – мутации в генах кальциевых каналов (MHS1 – MHS6)

Примеры фармакодинамических эффектов ЛС, наблюдаемых при приёме различных концентраций ЛС (исключены FDA из регистрационного списка вследствие высокой вероятности развития опасных для жизни нежелательных лекарственных реакций, особенно при употреблении больших доз данных препаратов) приведены в табл. 3-1.

Таблица 3-1. Фармакодинамические эффекты различных доз некоторых лекарственных средств (регистрировали различные концентрации веществ в плазме крови)

ЛС	Фармакодинамические эффекты, регистрируемые при использовании терапевтических доз ЛС	Фармакодинамические эффекты, наблюдаемые при использовании высоких доз (выше верхней границы терапевтического диапазона) ЛС
Астемизол Терфенадин	Антиаллергическое действие за счёт блокады H_1 -гистаминовых рецепторов	Проаритмогенное действие в результате блокады калиевых каналов проводящей системы сердца
Цизаприд	Прокинетическое действие	Проаритмогенное действие вследствие блокады калиевых каналов проводящей системы сердца
Церивастатин	Гиполипидемическое действие вследствие блокады ГМГ-КоА-редуктазы в печени	Рабдомиолиз за счёт угнетения синтеза убихинона в поперечно-полосатой мускулатуре

Полагают, что начало действия ЛС совпадает с моментом достижения такой его концентрации, при которой наблюдают **величину максимального эффекта, равную 50% (ЕД50)**.

Интервал концентраций лекарственного вещества от минимальной терапевтической дозы до такого количества препарата, при котором отмечают появление первых признаков положительного действия, называют **терапевтическим диапазоном** (коридор безопасности или терапевтическое окно).

Отношение величин верхней и нижней границ терапевтического диапазона представляет терапевтическую широту ЛС, средним терапевтическим уровнем можно считать середину терапевтического диапазона.

Чем шире терапевтический диапазон, тем реже отмечают развитие побочных эффектов ЛС и тем большую возможность изменения дозы препарата имеет врач (например, при назначении фуросемида или бензилпенициллина).

Терапевтический индекс – показатель, равный отношению средней летальной и средней терапевтической дозы (LD50/ED50). Чем больше величина терапевтического индекса, тем безопаснее ЛС.

Основная задача фармакокинетики и фармакодинамики заключается в составлении обоснованных рекомендаций в отношении режимов назначения ЛС, величины поддерживающих доз и периодичности приема.



СПАСИБО ЗА ВНИМАНИЕ!