

Концепция рецепторов - основа фармакологии

Рецептор - молекулярный компонент клетки или органа, взаимодействующий с ЛС и инициирующий ряд биохимических событий, ведущих к развитию фармакологического эффекта.

Концепция рецепторов в фармакологии:

1. Рецепторы детерминируют количественные закономерности действия ЛС.
2. Рецепторы ответственны за селективность и закономерность действия ЛС.
3. Рецепторы - посредники биологического действия т.н. антагонистов.
4. Концептуальная основа - целенаправленное применение ЛС, влияющих на регуляцию биохимических процессов и коммуникаций в организме.

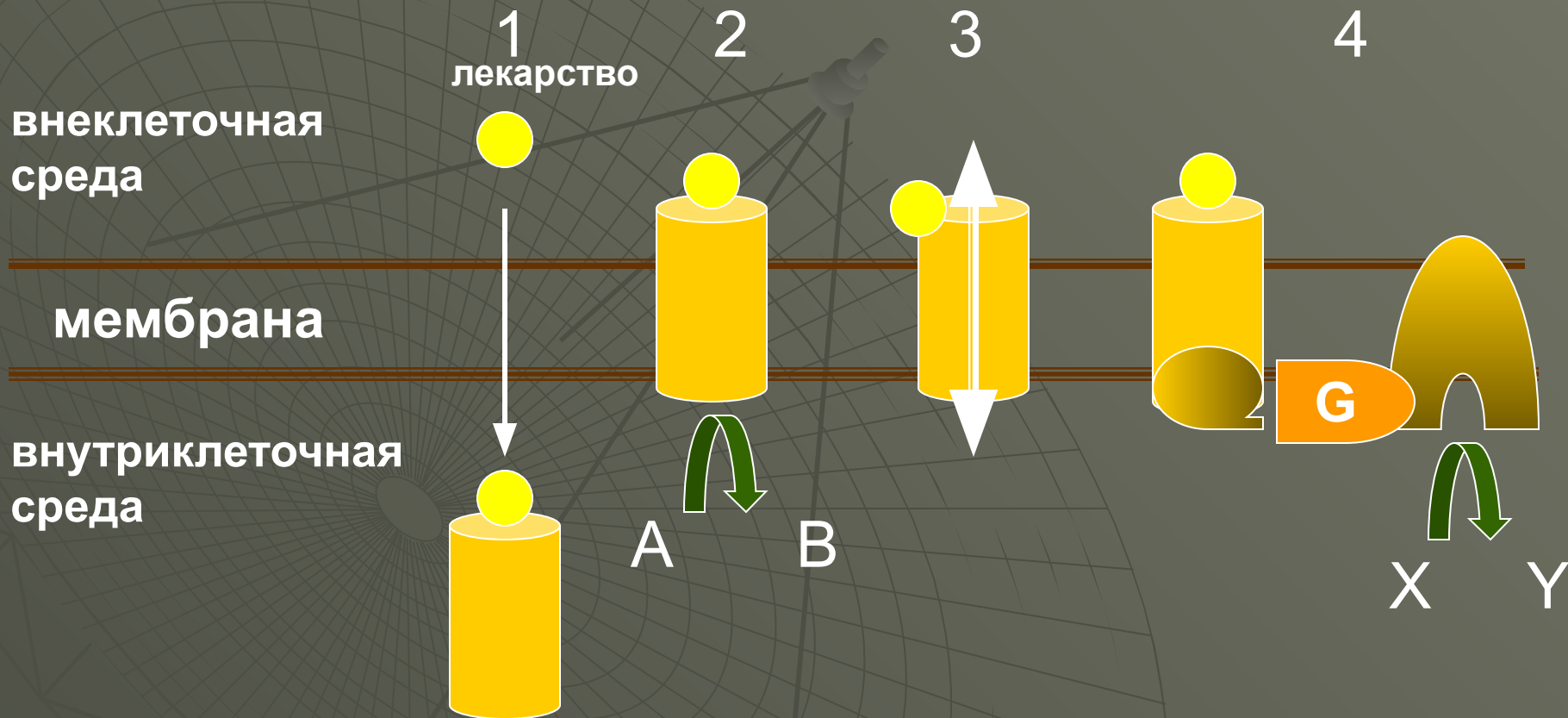
Макромолекулярная природа рецепторов

- А.** Рецепторы - регуляторные белки, посредники действия различных химических сигналов (нейромедиаторов), гормонов, аутокоидов (гистамин, серотонин и др.).
- Б.** Рецепторы - ферменты и транспортные белки (норадреналин, ацетилхолинэстераза, АТФ-азы).
- В.** Структурные белки (тубулин - аппарат движения лейкоцитов, макрофагов; белки цитоскелета, клеточной поверхности).
- Г.** Ядерные белки и нуклеотиды, нуклеиновые кислоты.

ПРИМЕРЫ ОСНОВНЫХ СИГНАЛЬНЫХ МЕХАНИЗМОВ

- ◆ Влияние на транскрипцию ДНК (стероидные и тиреоидные гормоны).
- ◆ Прямое влияние на активность эффекторного фермента (инсулиновые рецепторы).
- ◆ Прямое влияние на ионные каналы (Н-холинорецепторы, ГАМК-рецепторы).
- ◆ Опосредованное влияние через G-белки (М-холинорецепторы, адренорецепторы).

Основные трансмембранные сигнальные механизмы



АГОНИСТЫ

Агонист

вещество, лиганд, связывающийся с рецептором и вызывающий биологическую реакцию срабатывания биологической системы. Агонисты стимулируют, активируют, возбуждают рецепторы.

- ◆ **Полный агонист** - вещество, вызывающее максимальную реакцию системы при активации ее рецепторов.
- ◆ **Частичный агонист** - лиганд, вызывающий неполную (меньше 100%) реакцию системы при оккупации ее рецептором.

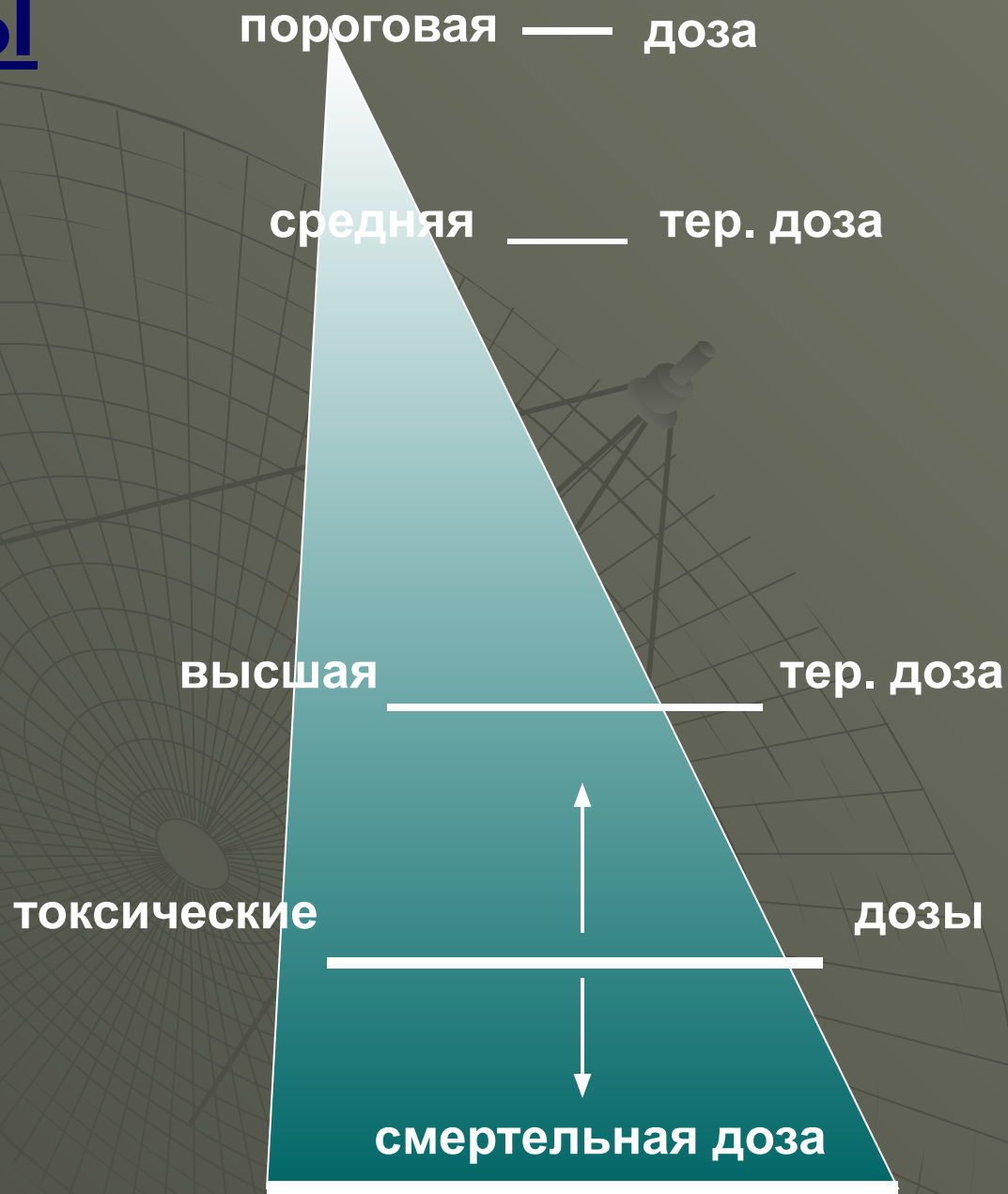
АНТАГОНИСТЫ

Антагонист

лиганд, занимающий рецепторы или изменяющий их таким образом, что они утрачивают способность взаимодействовать с другими лигандами, но сами не вызывают биологической реакции; блокируют действие агонистов.

- ◆ **Антагонизм фармакологический:**
 - а) конкурентный (обратимое взаимодействие);
 - б) неконкурентный (антагонист необратимо изменяет сродство рецептора к агонисту).
- ◆ **Антагонизм физиологический** - результат действия на 2 разных рецептора, вызывающих противоположные физиологические реакции (М-холинорецепторы и бета -1 адренорецепторы сердца).
- ◆ **Антагонизм химический** - результат прямого химического взаимодействия веществ (активированный уголь).

ДОЗЫ



ДОЗЫ

Доза – количество вещества, предназначенное на один приём (разовая доза)

Пороговая (минимальная действующая доза) – доза, в которой ЛС вызывает начальный биологический эффект

Курсовая доза – доза ЛС на курс лечения

Токсическая доза – доза в которой Лс вызывает опасные для организма токсические эффекты

Летальная доза – доза, которая вызывает смертельный исход

Взаимодействие лекарственных средств

фармакологическое взаимодействие

- фармакодинамический тип взаимодействия
- фармакокинетический тип взаимодействия
- химическое и физико-химическое взаимодействие

фармацевтическое взаимодействие (взаимодействие ЛС вне организма)

Фармакодинамический тип взаимодействия

(результат прямого или косвенного взаимодействия веществ на уровне рецепторов, клеток, ферментов, органов или физиологических систем)

СИНЕРГИЗМ

одновременное действие в одном направлении двух или нескольких ЛС



усиление конечного эффекта

АНТАГОНИЗМ

взаимодействие ЛС, при котором наступает полное устранение или ослабление фармакологического эффекта одного препарата другим

СИНЕРГИЗМ

- ◆ **Суммированный** – общий фармакологический эффект равен сумме эффектов двух компонентов

$$AB = A + B$$

- ◆ **Потенцированный** - общий фармакологический эффект двух препаратов превышает сумму их эффектов, одно вещество усиливает (потенцирует) действие другого

$$AB > A + B$$

- ◆ **Прямой** – оба соединения действуют на один субстрат
- ◆ **Косвенный** – разная локализация действия препаратов

АНТАГОНИЗМ

- ◆ **Конкурентный** - между ЛС происходит борьба за связь с рецептором
- ◆ **Неконкурентный**
- ◆ **Прямой**
- ◆ **Косвенный**

Повторное применение лекарственных средств

- ◆ увеличение действия ЛС
- ◆ уменьшение действия ЛС
- ◆ сенсбилизация
- ◆ лекарственная зависимость

Увеличение действия ЛС

КУМУЛЯЦИЯ

A diagram illustrating drug accumulation. It features a grid of concentric circles and radial lines. A central point is marked with a small dark oval. Two arrows originate from a point on the grid, one pointing left and one pointing right, towards the text blocks below. The word 'КУМУЛЯЦИЯ' is centered above the arrows.

материальная

накопление лекарственного
вещества в плазме и тканях

функциональная

развивается при повторном
введении вещества, когда
эффект от предыдущего
введения ещё не закончился,
накапливается эффект

Уменьшение действия ЛС

- ◆ **Толерантность (привыкание)** – снижение эффективности лекарственных веществ при их повторном применении.
- **Тахифилаксия (феномен ускользания)** - при повторном введении некоторых ЛС отмечается быстрое ослабление фармакологического действия, иногда после первого применения ЛС.

Лекарственная зависимость

НЕПРЕОДОЛИМОЕ СТРЕМЛЕНИЕ К
ПРИЁМУ ЛЕКАРСТВЕННОГО ВЕЩЕСТВА

ПСИХИЧЕСКАЯ

ФИЗИЧЕСКАЯ

Виды фармакотерапии

Профилактическая терапия – проводится для предупреждения определённых заболеваний

Этиотропная терапия – направлена на устранение причины заболевания

Патогенетическая терапия – направлена на ликвидацию или подавление механизмов развития болезни

Симптоматическая терапия – направлена на устранение или уменьшение отдельных симптомов заболевания

Заместительная терапия – используется при недостаточности естественных биологически активных веществ

ФАКТОРЫ, ОПРЕДЕЛЯЮЩИЕ ЭФФЕКТИВНОСТЬ ЛС

СВОЙСТВА ЛЕКАРСТВА	ВНУТРЕННИЕ ФАКТОРЫ <i>(СОСТОЯНИЕ ОРГАНИЗМА)</i>	ВНЕШНИЕ ФАКТОРЫ
1. Химическое строение, стереоизомерия, структурная комплементарность 2. Доза и концентрация	1. Возраст и пол 2. Генетические факторы 3. Состояние организма, органов и систем, обеспечивающих гомеостаз 4. Биологические ритмы организма	1. Метеорологические факторы 2. Разные виды лучистой энергии 3. Социальные факторы

Рецепторы лекарственных веществ

Определение – компоненты клетки или организма, которые специфично узнают лекарственное вещество и опосредуют развитие фармакологических эффектов.

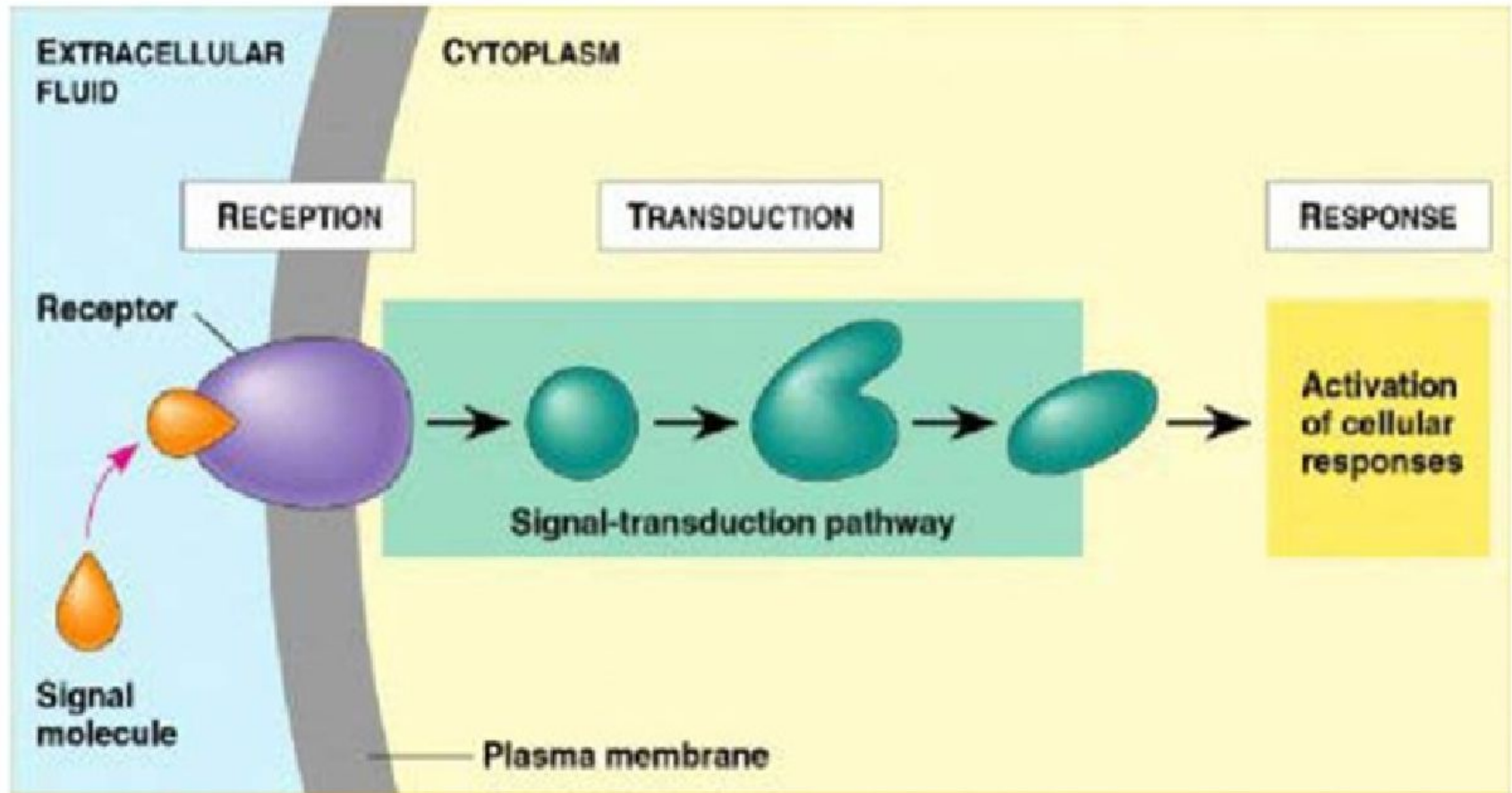
Типы: ферменты; регуляторные, транспортные или структурные белки

Участки локализации : клеточная мембрана, вне клетки, внутри клетки

Механизмы взаимодействия : образование ионных или водородных связей,

Ван-Дер-Ваальсовых связей, ковалентных связей.

Cell signaling process helps ensure that crucial activities occur in the right cells, at the right time and in synchrony with the other cells.



Клиническое значение активаторов рецепторов клеточной поверхности

Некоторые примеры :

- Агонисты альфа₁-адренорецепторов для лечения ринита
(оксиметазолин ; фенилэфрин)

- Агонисты опиатных рецепторов для анальгезии
(морфин ; меперидин)

**Многие антагонисты рецепторов представляют собой
ЛС,
имеющие важное клиническое значение**

Некоторые примеры :

**Блокаторы ангиотензиновых рецепторов эффективны
для лечения повышенного артериального давления,
сердечной недостаточности, хронической почечной
недостаточности
(лозартан ; валзартан)**

**Блокаторы бета-адренорецепторов применяют при лечении
стенокардии, инфаркта миокарда, сердечной недостаточности,
повышенного артериального давления, профилактике
мигрени
(пропранолол ; атенолол)**

Клиническое значение активаторов ферментов (как рецепторов)

Некоторые примеры :

**Активаторы гуанилатциклазы для лечения
стенокардии
(нитроглицерин ; динитрата изосорбид)**

**Реактиваторы холинэстеразы после отравления
нервными газами или фосфорорганическими
инсектицидами
(пралидоксим)**

Клиническое значение ингибиторов ферментов

Некоторые примеры :

- Ингибиторы циклооксигеназы применяют для уменьшения боли , в частности при артритах (аспирин ; ибупрофен)
- Ингибиторы (3-гидрокси-3-метилглутарил) ГМГ-Коа редуктазы применяют при гиперхолестеринемии (аторвастатин ; правастатин)
- Ингибиторы ангиотензинпревращающего фермента (АПФ) применяют при повышенном артериальном давлении, сердечной недостаточности и хронической почечной недостаточности (каптоприл ; рамиприл)

Клиническое значение блокаторов ионных каналов

Некоторые примеры :

- Блокаторы кальциевых каналов применяют для лечения стенокардии и гипертензии (амлодипин [Норваск[®]]; дилтиазем)
- Блокаторы натриевых каналов применяют для лечения аритмий сердечных сокращений (лидокаин ; амиодарон)

КЛИНИЧЕСКОЕ ЗНАЧЕНИЕ ЛС, АКТИВИРУЮЩИХ ЯДЕРНЫЕ РЕЦЕПТОРЫ

Некоторые примеры :

- Агонисты эстрогенных рецепторов для заместительной гормональной терапии у постменопаузальных женщин
(эстрадиола валерат)

- Агонисты глюкокортикоидных рецепторов для лечения воспалений
(гидрокортизон ; дексаметазон)

Клиническое значение антагонистов ядерных рецепторов

Некоторые примеры :

Антагонисты минералокортикоидных рецепторов применяют для уменьшения отеков при циррозе печени и сердечной недостаточности (спиронолактон [Альдактон[®]])

Антагонисты эстрогенных рецепторов применяют для профилактики и лечения рака молочной железы (тамоксифен)

РЕЦЕПТОРНАЯ ТЕОРИЯ И СОВРЕМЕННЫЙ ЭТАП ПОИСКА НОВЫХ ЛЕКАРСТВЕННЫХ СРЕДСТВ

- *Становление и развитие молекулярной фармакологии в последние десятилетия привело к реализации возможности направленного поиска новых лекарственных средств на основании данных о пространственной структуре активных центров рецепторов и синтеза комплементарных химических соединений в том числе с помощью компьютерного моделирования.*

РЕЦЕПТОРНАЯ ТЕОРИЯ И СОВРЕМЕННЫЙ ЭТАП ПОИСКА НОВЫХ ЛЕКАРСТВЕННЫХ СРЕДСТВ

Современный этап развития рецепторной теории на практике привел к созданию использования молекулярных мишеней для направленного транспорта лекарственных средств с помощью антител или гормонов как векторов для других активных молекул. Новые технологии на основе генной инженерии позволяют включать в геном клетки гены необходимых рецепторов и таким образом в нужном направлении изменять чувствительность клеток.

Развитие геномики и протеомики привело к систематизации всех возможных рецепторных макромолекул и выявлению огромного количества мишеней для регуляторного воздействия лекарственных веществ. Однако наличие у любой активной субстанции особенностей фармакокинетики (в частности биотрансформации, приводящей к усилению фармакологической активности или, наоборот, к появлению высокотоксичных метаболитов), или наличия у нее неспецифических свойств, таких как, к примеру антиоксидантных или прооксидантных, значительно меняющих общую фармакологическую активность, делает необходимым, как и прежде, проведения всего комплекса доклинических и клинических испытаний новых соединений – потенциальных лекарственных средств .

РЕЦЕПТОРНАЯ ТЕОРИЯ И СОВРЕМЕННЫЙ ЭТАП ПОИСКА НОВЫХ ЛЕКАРСТВЕННЫХ СРЕДСТВ

- *Рассматривая теоретические вопросы будущего развития рецепторологии следует указать на нерешенные проблемы выяснения молекулярных и субмолекулярных механизмов функционирования рецепторных образований с обязательным участием молекул воды и синглетного кислорода, на необходимость исследования характера конформационных изменений в макромолекулах, как основы передачи химического сигнала, роли в этих процессах слабых и сверхслабых взаимодействий и электромагнитных излучений, свойственных живой природе.*

Изучены четыре типа рецепторов

- 1 тип.** Рецепторы-ионные каналы (н-холинорецептор, ГАМК-рецепторы и др.);
- 2 тип.** Рецепторы, сопряженные с G-белками (адренорецепторы, дофаминовые рецепторы и др.);
- 3 тип.** Рецепторы с тирозинкиназной активностью (рецепторы инсулина, предсердного Na-уретического пептида, факторов роста и др.);
- 4 тип.** Внутриклеточные рецепторы (рецепторы стероидных гормонов).



**I тип
рецепторов**

ЛОБЕЛИН

агонист

н-холино-
рецептор

антагонист

ГАНГЛИО-
БЛОКАТОРЫ

**II тип
рецепторов**

ДОБУТАМИН

агонист

β_1 -адрено-
рецептор

антагонист

МЕТОПРОЛОЛ

**III тип
рецепторов**

ИНСУЛИН

агонист

Инсулиновый
рецептор

антагонист

НЕ ИЗВЕСТНО

**IV тип
рецепторов**

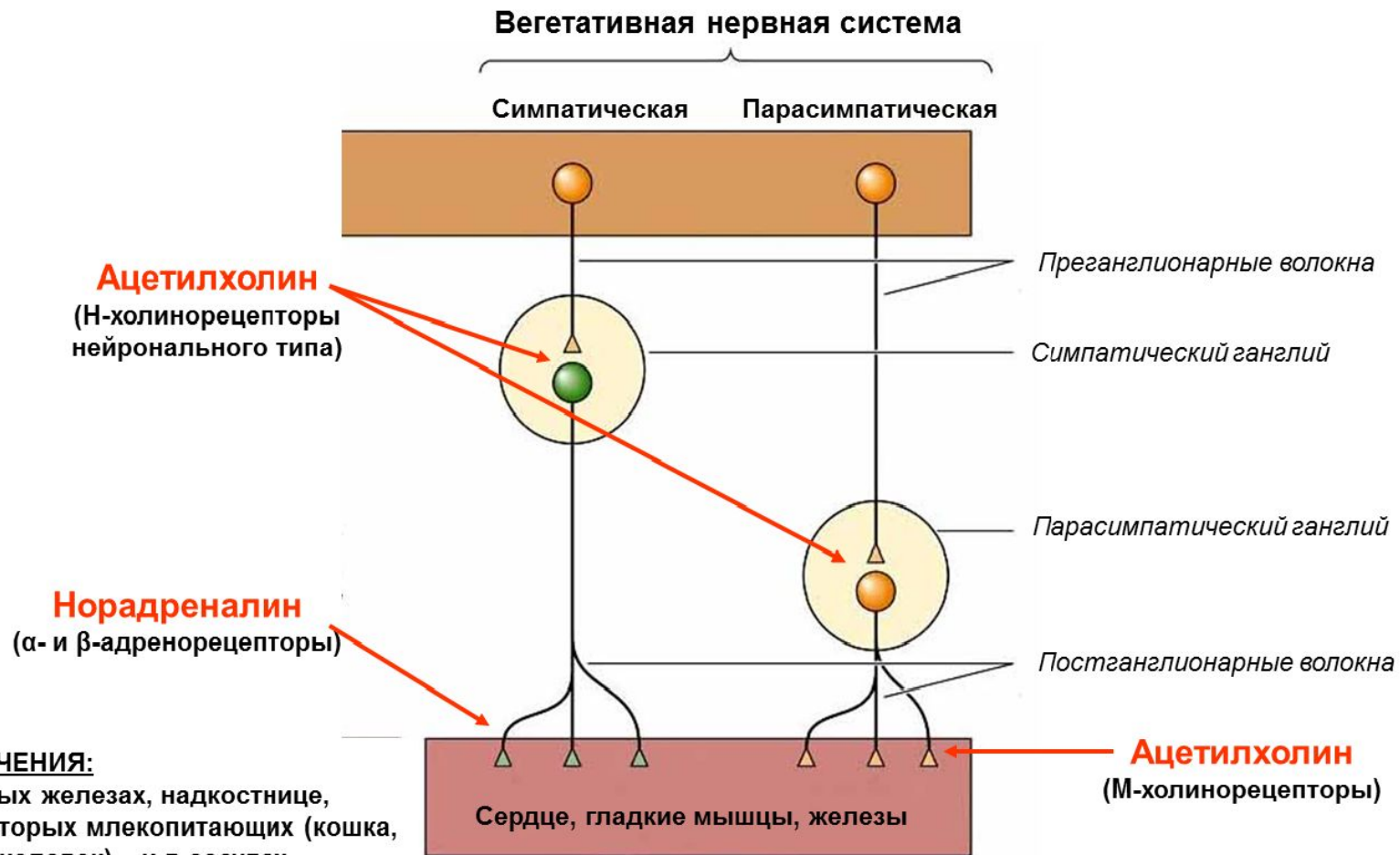
АЛЬДОСТЕРОН

агонист

Альдостероновый
рецептор

антагонист

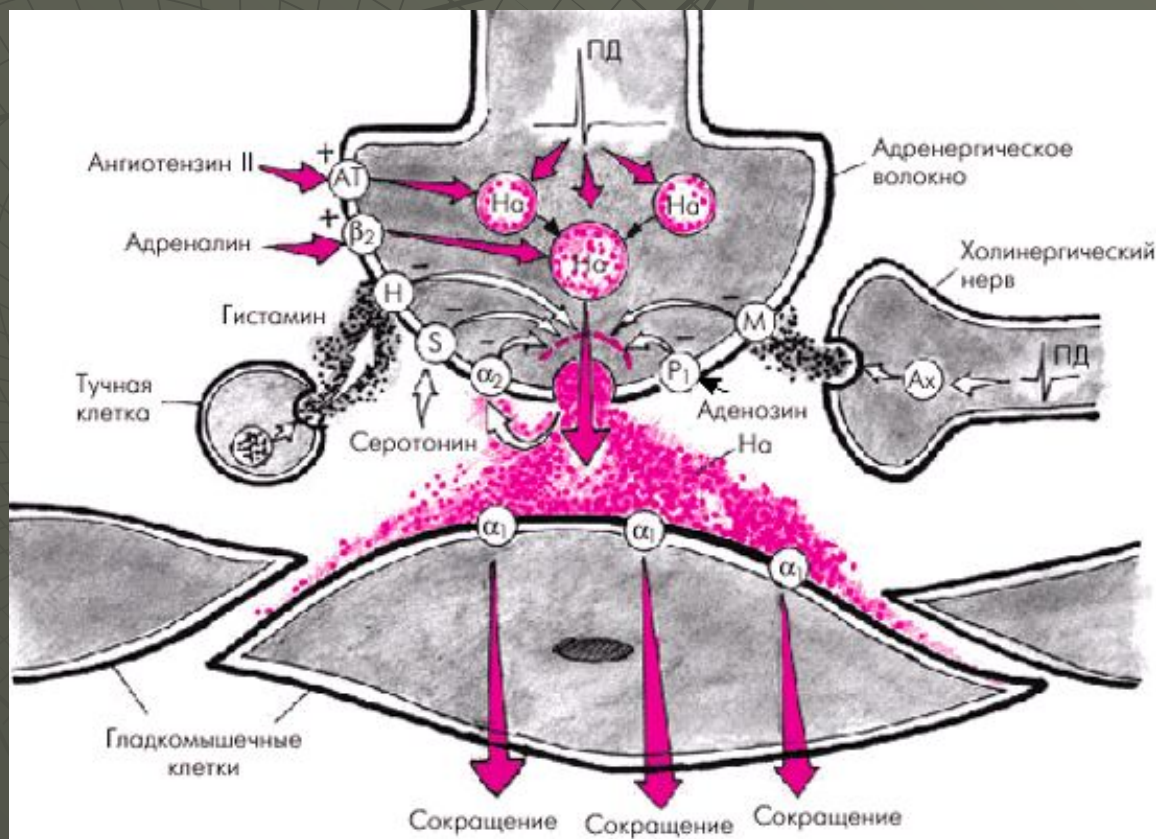
СПИРОНО-
ЛАКТОН

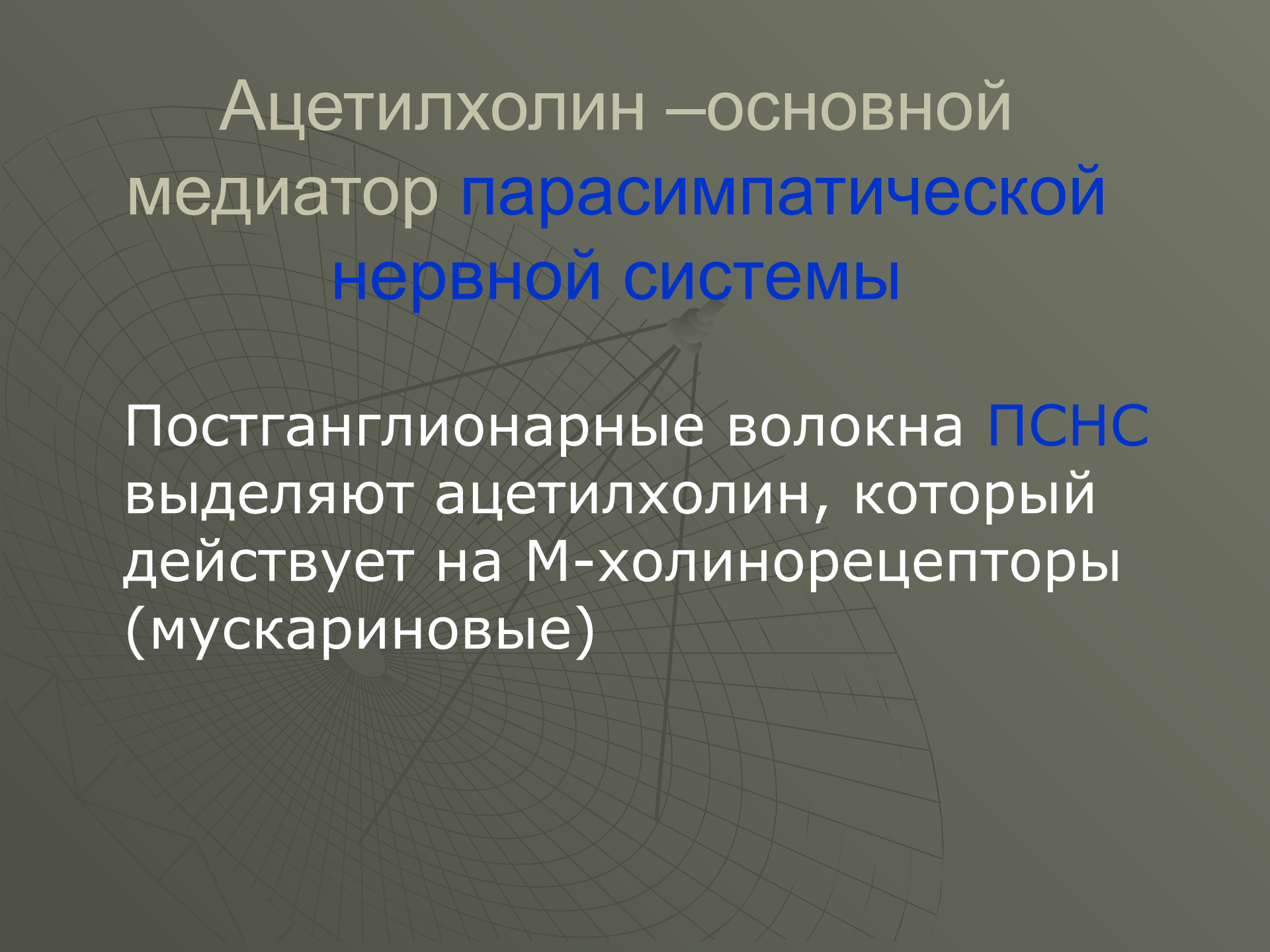


ИСКЛЮЧЕНИЯ:

В потовых железах, надкостнице, а у некоторых млекопитающих (кошка, собака, человек) – и в сосудах скелетных мышц постганглионарные симпатические волокна секретируют **ацетилхолин**.

Норадреналин – основной медиатор **СНС**.
Постганглионарные волокна **СНС** выделяют
норадреналин, который действует на α и β
адренорецепторы





Ацетилхолин – основной медиатор парасимпатической нервной системы

Постганглионарные волокна ПСНС выделяют ацетилхолин, который действует на М-холинорецепторы (мускариновые)

Варианты функциональных взаимоотношений симпатического и парасимпатического отделов

- ♦ **В состоянии покоя** существует три возможных соотношения активности отделов АНС:
 - а) равновесие между отделами – амфотония, у 20% практически здоровых людей;
 - б) преобладание симпатической активности – симпатотония у 40%;
 - в) преобладание парасимпатической активности – ваготония у 40%.
- ♦ **При деятельном состоянии** наблюдается антагонизм в работе отделов. Оба отдела управляют функцией органа, действуя в противоположном направлении. Например, симпатическая система вызывает повышение ЧСС и расширение зрачка, парасимпатическая система – урежение ЧСС и сужение зрачка.

Биоритмы автономной нервной системы

Выделяют сезонные колебания активности и суточные (циркадианные) колебания активности.

- ◆ **Симпатическая (симпатоадреналовая) система.**

Сезонные: повышение активности в весенне-осенний период.

Суточные: максимальная активность в **8 – 12 часов** дня, минимум с 12 до 16 часов, второй максимум – с **16 до 20 часов**. Наиболее низкая активность ночью.

- ◆ **Парасимпатическая система.**

Сезонный: повышение активности в осенне-зимний период.

Суточный: максимум активности с **23 до 4 часов**.

В симпатическом отделе вегетативной нервной системы используется норадреналин, а в парасимпатическом - ацетилхолин.

№	Название	Локализация синапсов	Рецепторы	Эффекты
1	Ацетилхолин (АХ), низкомолекулярное вещество с зарядом +1	а) вегетативные ганглии, б) моторные пластинки скелетных мышц	н-холинорецепторы (п-холинорецепторы, никотиновые) - молекулярные рецепторы ионотропного типа, для них ацетилхолин является <u>медиатором</u>	Возбуждение постсинаптической мембраны.
		Постганглионарные окончания парасимпатической вегетативной нервной системы.	м-холинорецепторы (п-холинорецепторы, мускариновые) - молекулярные рецепторы метаботропного типа, для них ацетилхолин является <u>модулятором</u>	а) в сосудах и сердце - тормозящий эффект: расширение сосудов, замедление и ослабление сокращений сердца; б) в бронхах, ЖКТ, радужке - стимуляция эффекторных клеток: сужение бронхов, усиление перистальтики и секреции ЖКТ, сужение зрачка.
2	Норадреналин (НА), из группы катехоламинов, производное аминокислоты тирозина	Постганглионарные окончания симпатической вегетативной нервной системы.	α 1- , α 2-, β 1-, β 2- адренорецепторы (все метаботропного типа)	Возбуждение α 1- и β 1- рецепторов оказывает возбуждающее действие, а α 2- и β 2-рецепторов - тормозящее. Отсюда - набор симпатических реакций:
		Обычно в одном органе содержится несколько типов адренорецепторов. При этом α -рецепторы преобладают в сосудах кожи и сфинктерах ЖКТ, β 1-рецепторы - в сердце, β 2-рецепторы - в бронхах, кишечнике, матке, сосудах скелетных мышц.	1) усиление сокращений сердца, 2) сужение сосудов мышц, 3) расширение бронхов, 4) ослабление перистальтики кишечника, 5) расширение зрачков.	