

Фармакодинамические эффекты взаимного влияния веществ

И.В.Смирнов¹, А.А.Бондарев¹, В.В.Удут², Н.Н. Каркищенко³

¹– ГОУ ВПО Алтайский государственный медицинский университет, Барнаул

²– НИИ Фармакологии ТНЦ СО РАМН, Томск

³– Научный центр биомедицинских технологий РАМН, Московская область

Контактная информация: gc_ivan@mail.ru д.м.н., профессор Удут Владимир Васильевич

В рамках предлагаемой математической модели, описывающей распределение лекарственного вещества, дается описание взаимного влияния нескольких веществ. В статье рассматриваются только фармакодинамические эффекты. В рамках термодинамического описания, рассматриваются возможные механизмы активного аддитивного синергизма, гипосинергизма, потенцирования, сенситизации и т.д. Эти механизмы могут объяснить многие эффекты взаимного влияния веществ. Предложен новый класс лекарственных веществ, механизм действия которых основан на фармакодинамических закономерностях. Предлагается также перспективное направление по созданию группы лекарственных веществ, которые непосредственно не действуют на важные биологические подсистемы, но влияющие на активность эндогенных лигандов.

Ключевые слова: фармакодинамика, термодинамика, лекарственное вещество.

Вероятность химического взаимодействия молекул двух лекарственных веществ между собой в организме очень мала, однако, на практике очень часто наблюдается взаимное влияние одного лекарственного вещества на активность другого [1]. Вероятнее всего, это может быть связано с фармакодинамическими эффектами действия молекул лекарственных веществ на биологические мишени. Присутствие второго действующего вещества не изменяет аффинитет первого вещества к белковой мишени, но изменяет распределение этих молекул по различным состояниям. Изменяются биологические активности веществ, что в свою очередь отражается на наблюдаемых фармакологических эффектах [2].

Следует отметить, что в данной статье мы рассматриваем только различные виды прямого фармакодинамического

взаимодействия веществ, не касаясь косвенного, при котором вещества взаимодействуют на разные биологические подсистемы, а фармакологический эффект взаимодействия проявляется на уровне эффекторных систем клеток, органов и целых систем. Также мы не рассматриваем фармакокинетическое и другие виды взаимодействия биологически активных веществ в организме.

С позиции термодинамической теории следует рассматривать не только процесс образования комплекса лекарственного вещества-биологический субстрат, но и развивающееся при применении двух и более веществ взаимодействие. Попадая в организм, вещество может взаимодействовать не только с ксенобиотиками, но и с эндогенными лигандами (гормоны, медиаторы, нейропептиды и др.). Присутствие в среде третье-

го вещества в значительной мере может влиять на активность и фармакологический эффект лекарственных веществ и эндогенных лигандов.

При попадании в организм вещества, как правило, могут наблюдаться два основных вида взаимодействия веществ: синергетическое и антагонистическое [2, 3]. При синергетическом взаимодействии наблюдается односторонний фармакологический эффект (Ph), при антагонистическом – фармакологические эффекты взаимодействующих веществ направлены противоположно по отношению к основной биологической подсистеме.

Рассматривая синергетическое взаимодействие, при котором суммарный фармакологический эффект вещества X и Y превышает фармакологический эффект наиболее активного из них, можно выделить несколько возможных вариантов прямого синергизма.

Взаимодействие веществ X и Y, при котором их фармакологические эффекты суммируются, называется аддитивным синергизмом или суммацией. В этом случае количество биологических мишеней достаточно для образования комплекса всей свободной фракции обоих веществ, общий фармакологический эффект при их взаимодействии будет равен сумме PhX и PhY (рис.1).

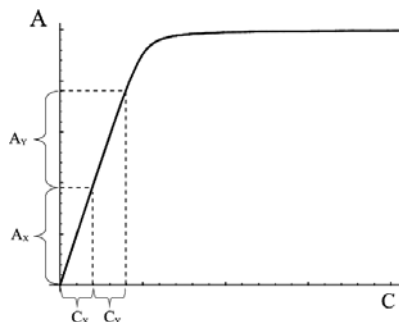
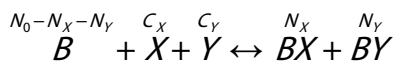


Рис. 1. Аддитивный синергизм

A – активность вещества, C – количественная характеристика вещества.



$$A_X = \frac{K_X \cdot (N_0 - N_X - N_Y)}{1 + K_X \cdot (N_0 - N_X - N_Y)}$$

При малых NX, NY – уравнение имеет вид:

$$A_{X_0} = \frac{K_X \cdot (N_0 - N_X)}{1 + K_X \cdot (N_0 - N_X)},$$

т.е. активность вещества X не изменяется в присутствии вещества Y. Здесь и далее B – биологическая подсистема, на которую действует вещество.

Взаимодействие веществ, при котором фармакологический эффект комбинации веществ PhX+Y меньше, чем сумма фармакологических эффектов каждого вещества в отдельности PhX + PhY можно назвать гипосинергизмом. При таком взаимодействии наблюдается конкуренция двух лигандов за биологическую мишень. Каждое вещество способно взаимодействовать со свободной фракцией биосубстрата (рис. 2).

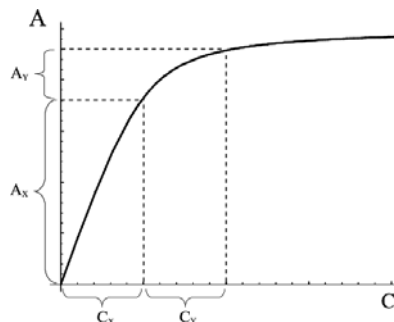


Рис. 2. Гипосинергизм

A – активность вещества, C – количественная характеристика вещества.

$$A_Y = A_{Y_0} = \frac{K_Y \cdot (N_0 - N_Y)}{1 + K_Y \cdot (N_0 - N_Y)}$$

$$\text{т.е.} \quad Ph_{X+Y} = Ph_X + Ph_Y.$$

Это возможно, когда NX и NY достаточно большие величины, сравнимые с $N0$, свободная фракция биологического

$$\frac{K_X \cdot (N_0 - N_X - N_Y)}{1 + K_X \cdot (N_0 - N_X - N_Y)} < \frac{K_X \cdot (N_0 - N_X)}{1 + K_X \cdot (N_0 - N_X)}; A_X < A_{X_0}$$

$$\frac{K_Y \cdot (N_0 - N_X - N_Y)}{1 + K_Y \cdot (N_0 - N_X - N_Y)} < \frac{K_Y \cdot (N_0 - N_Y)}{1 + K_Y \cdot (N_0 - N_Y)}; A_Y < A_{Y_0}$$

субстрата меньше $N0$, что сказывается на активности.

Если при взаимодействии веществ X и Y общий фармакологический эффект Ph_{X+Y} превышает сумму Ph_X и Ph_Y , такое взаимодействие носит название потенцирование [1, 3, 4]. Развитие такого варианта прямого взаимодействия веществ возможно только в случае различного аффинитета веществ X и Y к побочным биологическим мишеням (рис. 3). Если константа прочности комплекса YB_2 больше, чем XB_2 , вещество Y замещая вещество X на побочной мишени, например, на транспортном белке альбумине, повышает свободную фракцию X в среде в несколько раз, что приводит к образованию значительно большего числа комплексов XB_1 и, соответственно, к значительному увеличению основного фармакологического эффекта Ph_X .

Следует отметить, что в случае если вещество Y не вызывает основного фармакологического эффекта $Ph_Y=0$, но является конкурентом вещества X за комплексообразование с побочной биологической мишенью, то такое взаимодействие носит название сенситизации (рис. 4). Это явление очень часто встречается в клинике при комбинации лекарственных веществ, обладающих разным механизмом действия.

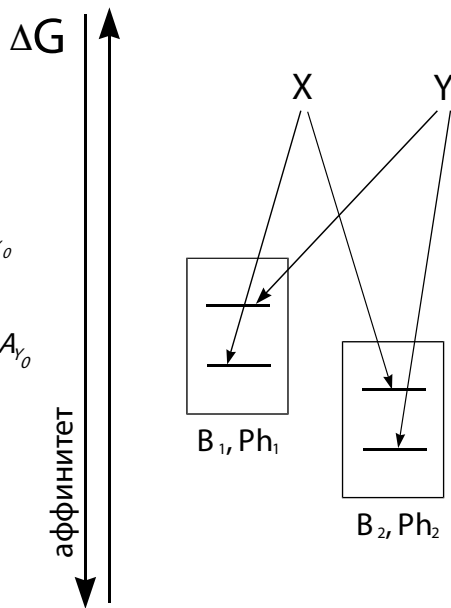


Рис. 3. Диаграмма эффекта потенцирования
 ΔG – термодинамический спектр вещества, горизонтальные линии в прямоугольниках соответствуют уровням активации биологических подсистем B_1 или B_2 .

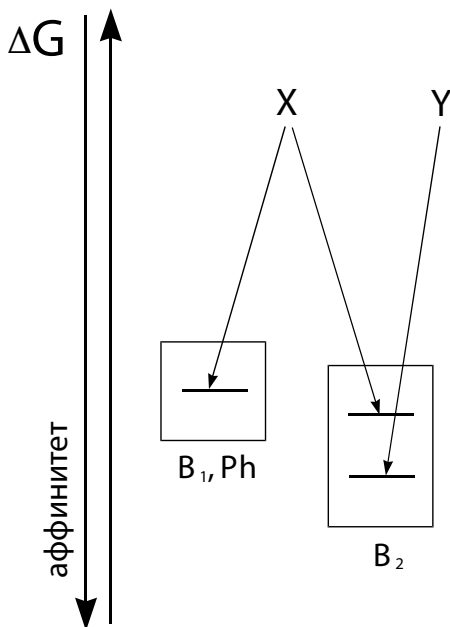


Рис. 4. Диаграмма эффекта сенситизации.
Обозначения как на рис. 3

$$Ph_{x+y} > Ph_x + Ph_y, \text{ при } Ph_y = 0.$$

В прямом антагонистическом взаимодействии веществ можно выделить две основные формы: конкурентный антагонизм и десенситизацию [4, 5]. Следует отметить, что на уровне биологической активности возможные случаи рассмотрены выше, но когда фармакологический эффект различных биологических мишеней противоположен, фармакологические эффекты вычитаются.

При возникновении конкурентного антагонизма вещество Y имеет больший аффинитет к основной мишени, чем вещество X и при попадании в организм вытесняет его из комплекса с белком. Константа прочности комплекса YB_1 имеет большую величину, чем комплекса XB_1 , как при аддитивном варианте синергизма, однако фармакологические эффекты Ph_x и Ph_y имеют разный вектор. Это означает, что одно из веществ-конкурентов (в данном случае вещество X) является стимулятором по отношению к основной биологической мишени, образуя с ней комплекс, оно увеличивает внутреннюю активность $Ph_x > Ph_0$. Вещество Y является блокатором (литиком) данной биологической подсистемы, уменьшая внутреннюю активность $Ph_x > Ph_y < Ph_0$.

Математически такое взаимодействие можно выразить следующим образом:

$$Ph_{x+y} > Ph_x + Ph_y$$

В случае, если вещество Y, обладая аффинитетом к мишени при образовании комплекса YB_1 замещает вещество X, не вызывая снижения физиологической функции подсистемы, т.е. стабилизирует подсистему в физио-

логическом состоянии, такое взаимодействие называется десенситизацией и математически выражается следующим образом:

$$Ph_{x+y} > (Ph_x + Ph_y = Ph_x), \text{ при } Ph_y = 0.$$

Как было показано выше, величина ΔG количественно отражает величину аффинитета к биологической подсистеме, следовательно, зная ее значение по отношению к конкретному белку и величину аффинитета вступающих во взаимодействие биологически активных веществ, можно не только прогнозировать вид взаимодействия (синергизм, потенцирование, конкурентный антагонизм и др.), но и количественно рассчитывать величину этого взаимодействия.

Резюмируя выше сказанное, следует отметить, что работа по расчету величины и предсказанию направления взаимодействия веществ в организме, при котором одно биологически активное вещество изменяет фармакодинамику другого, является важным научным направлением в области теоретической фармакологии. Описанные эффекты, связанные с фармакодинамическим взаимодействием веществ могут служить основой для создания нового особого класса лекарственных веществ, действие которых основано на этих закономерностях. Новые вещества, назовем их *модуляторами фармакологической активности*, будут изменять фармакологическую активность лигандов, влияя на их свободную концентрацию в биологической системе, не обладая собственной фармакологической активностью к данной биологической мишени. Механизм модулирующего действия, как показано выше, основан на вытеснении молекул основ-

ного действующего вещества с транспортными и конструкционными белков. Эти препараты позволят резко снизить дозы лекарственных веществ.

Следует отметить, что все рассмотренные фармакодинамические эффекты в полной мере относятся и к эндогенным лигандам. Перспективным классом лекарственных веществ на наш взгляд могли бы быть вещества, которые непосредственно не действуют на важные биологические подсистемы, но способны изменять эффективную концентрацию естественных регуляторов – эндогенных лигандов.

Список литературы

1. **Балткайс Я.Я., Фатеев В.А.** Взаимодействие лекарственных веществ. – М.: Медицина. – 1991.
2. **Каркищенко Н.Н.** Альтернативы биомедицины в 2-х т. – М.: Изд-во ВПК, 2007.
3. **Кукес В.Г., Стародубцев А.К.** Клиническая фармакология и фармакотерапия. – М.: GEOTAR-MED. – 2002.
4. **Харкевич Д.А.** Фармакология. – М.: GEOTAR-MED. – 2002.
5. **Ariëns E.J., Simons A.M.** Naunyn-Schmiedeberg's Archives of Pharmacology. – 1977.– Vol. 297. – p. 37-41.

Matuematical modeling of interactions of substances

I.V. Smirnov, A.A. Bondarev, V.V. Udut, N.N. Karkischenko

The thermodynamical model account of drug distribution, mutual influence some substances. This article about pharmacodynamical effects, bat not chemical, pharmacokinetical influence and interaction on the biological mechanism's. The possibly mechanism's of additive synergism, hyposynergism, sensitivity had been examine of thermodynamical description. The description of interaction influence of substances by one's mechanism's. The new drug's class suggested. The action mechanism that drug on pharmacodynamical law. We propose prospect direction of found drug's group. The one is direct influence on endogenous ligand activity, but not impotent biological subsystem.

Key words: pharmacodynamyc, thermodynamyc, drug.