

Д.А. Харкевич

Фармакология

УЧЕБНИК

Двенадцатое издание,
исправленное и дополненное

Рекомендовано Учебно-методическим
объединением по медицинскому
и фармацевтическому образованию вузов
России в качестве учебного пособия для
студентов медицинских вузов

Москва



ИЗДАТЕЛЬСКАЯ ГРУППА
«ГЭОТАР-Медиа»

2017

II. ОБЩАЯ ФАРМАКОЛОГИЯ

В общей фармакологии приводятся общие закономерности фармакокинетики и фармакодинамики лекарственных средств. **Ф а р м а к о к и н е т и к а**¹ — это раздел фармакологии о всасывании, распределении в организме, депонировании, метаболизме и выведении веществ (рис. II.1). Основное содержание **ф а р м а к о д и н а м и к и**² — это биологические эффекты веществ, а также локализация и механизм их действия.

Эффекты лекарственных средств являются результатом их взаимодействия с организмом. В связи с этим специально рассматриваются не только основные свойства веществ, определяющие их физиологическую активность (см. раздел II, 1–6), но также зависимость эффекта от условий применения данных веществ и состояния организма, на который направлено их действие (см. раздел II,7).

Кроме того, обсуждаются наиболее важные виды фармакотерапии, а также общие закономерности побочного и токсического влияния лекарственных средств.

1. ПУТИ ВВЕДЕНИЯ ЛЕКАРСТВЕННЫХ СРЕДСТВ. ВСАСЫВАНИЕ

Применение лекарственных средств с лечебными или профилактическими целями начинается с их введения в организм или нанесения на поверхность тела. От пути введения зависят скорость развития эффекта, его выраженность и продолжительность. В отдельных случаях путь введения определяет характер действия веществ.

Существующие пути введения обычно подразделяют на энтеральные (через пищеварительный тракт) и парентеральные (минуя пищеварительный тракт).

К **э н т е р а л ь н ы м** путям относится введение через рот, под язык, трансбуккально³, в двенадцатиперстную кишку, в прямую кишку (ректально).

¹ От греч. *pharmacōn* — лекарство, *kineō* — двигать.

² От греч. *pharmacōn* — лекарство, *dynamis* — сила.

³ От лат. *bucca* — щека. Трансбуккально применяется ряд препаратов в виде полимерных пастилок. Их действующие начала всасываются через слизистую оболочку полости рта.

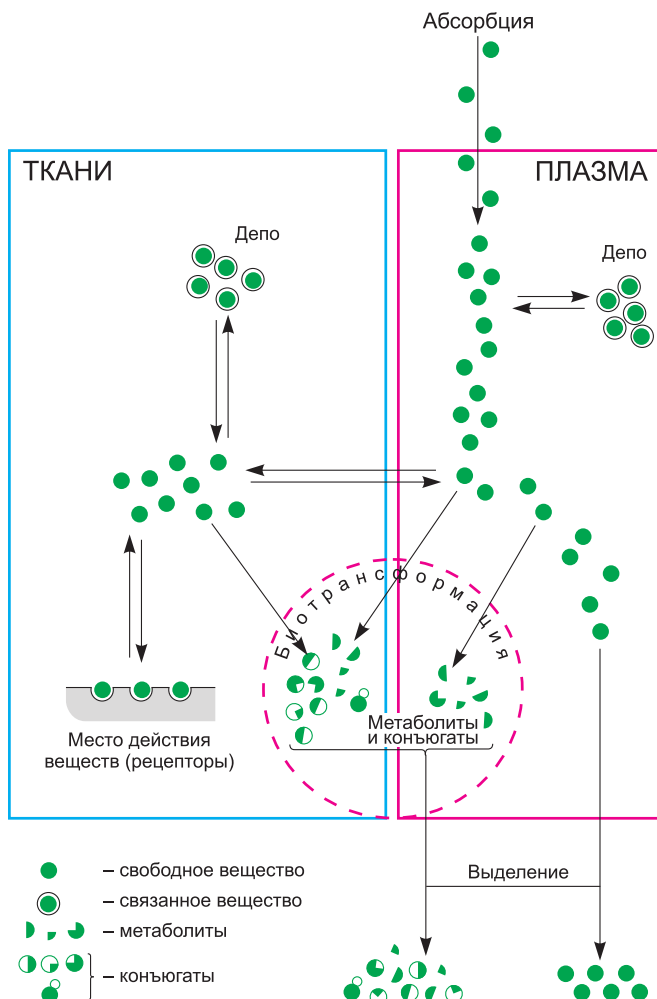


Рис. II.1. Фармакокинетика лекарственных средств (схема).

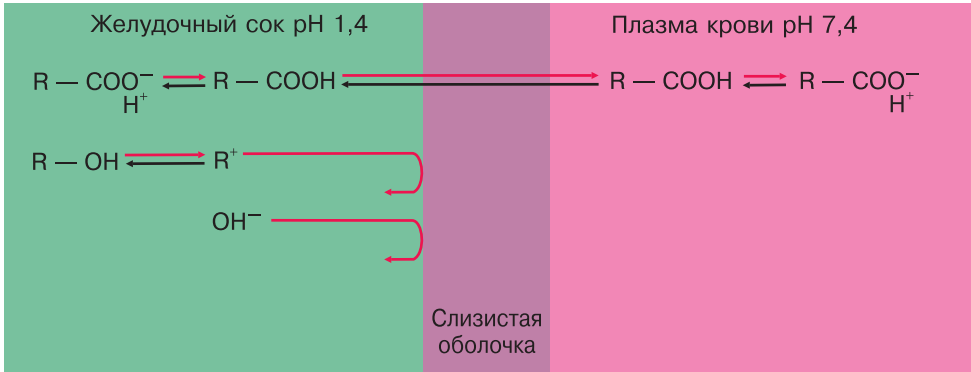
Самый распространенный путь введения — через рот (внутри; *per os*). Это наиболее удобный и простой путь введения. Стерильности препаратов в этом случае не требуется. Вса́сывание (абсорбция¹) ряда веществ (например, кислоты ацетилсалициловой, барбитуратов и других слабых электролитов, имеющих кислый характер) происходит частично из желудка² (рис. II.2). Однако преобладающее большинство лекарственных средств всасывается главным образом в тонкой кишке. Этому благоприятствуют значительная всасывающая поверхность слизистой оболочки кишечника (примерно 200 м²) и ее интенсивное кровоснабжение.

Известны следующие основные механизмы всасывания (рис. II.3).

1. *Пассивная диффузия* через мембрану клеток. Определяется градиентом концентрации веществ. Таким путем легко всасываются липофильные (главным об-

¹ От лат. *absorbeo* — всасываю.

² В кислой среде желудка эти соединения находятся в основном в неионизированной (липофильной) форме и всасываются путем диффузии.



R — COOH — слабая кислота

R — OH — слабое основание

→ Основная направленность реакции и движения соединений

Рис. II.2. Значение pH среды для абсорбции некоторых веществ из желудка.

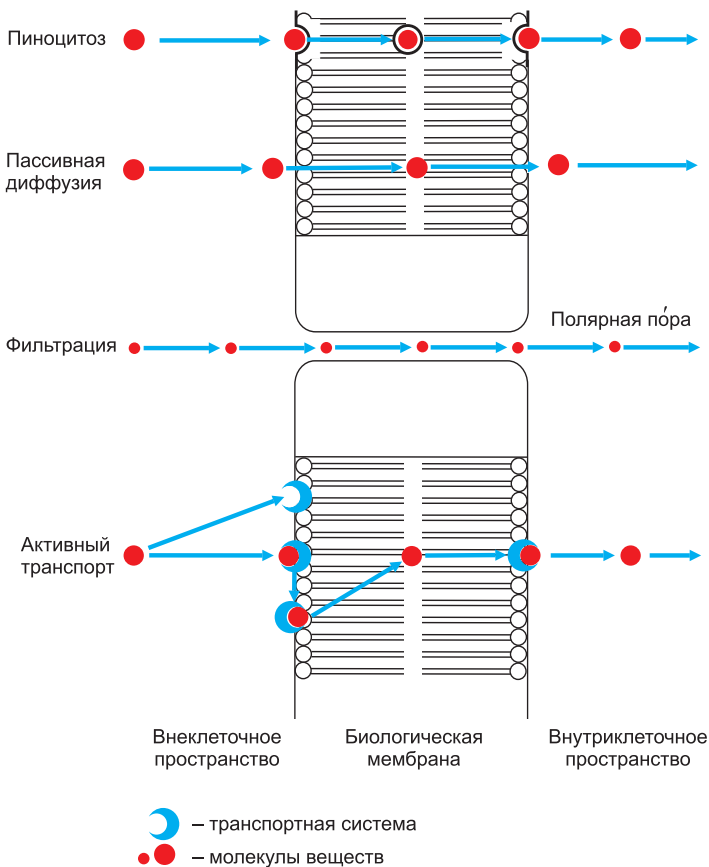


Рис. II.3. Основные пути всасывания веществ (схема).

разом неполярные) вещества. Чем выше липофильность веществ, тем легче они проникают через клеточную мембрану.

2. Выделяют так называемую *облегченную диффузию*. В ней участвуют транспортные системы, функционирующие без затраты энергии.

3. *Фильтрация* через поры мембран. Диаметр пор в мембране эпителия кишечника невелик (примерно $0,4 \text{ нм}^1$, или 4 \AA). Поэтому через них диффундируют вода, некоторые ионы, а также мелкие гидрофильные молекулы (например, мочевины).

4. *Активный транспорт* (в этом процессе участвуют транспортные системы клеточных мембран) характеризуется избирательностью к определенным соединениям, возможностью конкуренции двух веществ за один транспортный механизм, насыщенностью (при высоких концентрациях вещества), возможностью транспорта против градиента концентрации и затратой энергии (метаболические яды угнетают активный транспорт). Активный транспорт обеспечивает всасывание гидрофильных полярных молекул, ряда неорганических ионов, сахаров, аминокислот, пиримидинов.

5. При *пиноцитозе*² происходит инвагинация клеточной мембраны (энгоцитоз) с последующим образованием пузырька (вакуоли). Последний заполнен жидкостью с захваченными крупными молекулами веществ. Пузырек мигрирует по цитоплазме к противоположной стороне клетки, где путем экзоцитоза содержимое пузырька выводится наружу.

Приведенные механизмы прохождения веществ через мембрану носят универсальный характер и имеют значение не только для всасывания веществ, но и для их распределения в организме и выделения.

Основным механизмом всасывания лекарственных средств в тонкой кишке является пассивная диффузия. Некоторую роль играет активный транспорт. Всасывание ряда белков и комплекса цианокобаламина (витамин B_{12}) с внутренним фактором Касла осуществляется, по-видимому, путем активного транспорта.

Всасывание из тонкой кишки происходит относительно медленно. Оно зависит от функционального состояния слизистой оболочки кишечника, его моторики и рН среды, количества и качественной характеристики содержимого кишечника. Важно иметь в виду, что из тонкой кишки вещества попадают в печень (где часть их инактивируется или экскретируется с желчью) и лишь затем — в общий кровоток. Следует учитывать, что некоторые вещества неэффективны при назначении внутрь, так как разрушаются под влиянием ферментов желудочно-кишечного тракта (например, инсулин), а также при определенной реакции среды, особенно в кислой среде желудка (например, бензил-пенициллин).

Если препарат разрушается желудочным соком или оказывает раздражающее действие на слизистую оболочку желудка, его назначают в специальных лекарственных формах (капсулах, драже), которые растворяются только в тонкой кишке.

Важную роль в активном транспорте веществ через клеточные мембраны, в том числе в их абсорбции, играет мембранный транспортер *P-гликопротеин*³, продукция которого регулируется специальным геном.

P-гликопротеин локализуется в тонкой кишке, печени, почках, гистогематических барьерах, поджелудочной железе, коре надпочечников, в некоторых гемопоэтических и иммунокомпетентных клетках, а также в ряде опухолевых клеток (схема II.1).

¹ 1 нм (нанометр) = $1 \cdot 10^{-9}$ м.

² От греч. *pinó* — пью.

³ P — от permeability (англ.) — проницаемость.



* Синоним: Multi-Drug Resistance Transporter 1 (MDR-1).

Схема II.1. Некоторые характеристики Р-гликопротеина

Основная функция этого транспортера (efflux¹ transporter) заключается в выведении из клеток лекарственных веществ и других ксенобиотиков.

Р-гликопротеин участвует в регуляции абсорбции, распределении и экскреции многих веществ и в итоге влияет на их эффективность и токсичность. По существу, Р-гликопротеин является функциональным барьером, защищающим клетки организма от накопления в них токсических веществ, способствуя выведению ксе-

¹ Efflux (англ.) — истечение.

нобиотиков и их метаболитов из организма с мочой, желчью, кишечником. Так, например, Р-гликопротеин, находящийся в энтероцитах тонкой кишки, таким путем ограничивает абсорбцию ряда веществ (дигоксина, паклитаксела и др.), снижая их биодоступность.

Р-гликопротеин гематоэнцефалического барьера препятствует накоплению многих препаратов (винбластин, циклоспорин А, антрациклинов и др.) в головном мозге за счет их активного выведения в кровь.

Особый интерес представляет повышенная продукция Р-гликопротеина рядом опухолевых клеток, что, очевидно, является одной из причин развития их устойчивости к действию многих противобластомных средств, которые активно выводятся этим транспортером из клеток опухоли.

Помимо веществ-субстратов Р-гликопротеина, известны препараты, являющиеся его ингибиторами или индукторами (см. схему II.1). Изменяя активность Р-гликопротеина, эти вещества могут быть использованы для повышения эффективности основного лечения: например, при ингибировании Р-гликопротеина опухолевых клеток подавляется развитие их резистентности к противоопухолевым препаратам.

Ингибирование Р-гликопротеина гематоэнцефалического барьера может быть использовано для повышения концентрации многих лекарственных веществ в головном мозге.

Важную роль играют ингибиторы и индукторы Р-гликопротеина во взаимодействии лекарственных препаратов. Так, ингибирование Р-гликопротеина (например, верапамил) кишечника, печени и почек существенно повышает концентрацию дигоксина в плазме крови, соответственно индуктор Р-гликопротеина рифампицин снижает концентрацию дигоксина.

В связи с тем что системное действие вещества развивается только после его попадания в кровоток, откуда оно поступает в ткани, предложен термин «*биодоступность*». Он отражает количество неизмененного вещества, которое достигло плазмы крови, относительно исходной дозы препарата. В данном случае при энтеральном введении величина биодоступности определяется потерями вещества при его всасывании из пищеварительного тракта и при первом прохождении через печеночный барьер (*пресистемный метаболизм*). Для суждения о биодоступности обычно измеряют площадь под кривой, отражающей зависимость между концентрацией вещества в плазме крови и временем (рис. II.4), поскольку этот показатель прямо пропорционален количеству вещества, попавшему в системный кровоток. Определяют также максимальную концентрацию свободного (активного) вещества в плазме крови и время, необходимое для ее достижения. Биодоступность вещества при внутривенном введении принимают за 100%. О биодоступности можно судить и по выделению препарата с мочой при условии, если он не подвергается биотрансформации. В отдельных случаях критерием биодоступности может служить величина фармакологического эффекта, если возможно его точное количественное измерение.

При введении вещества под язык – сублингвально (в таблетках, гранулах, каплях) – всасывание начинается довольно быстро. В этом случае препараты оказывают общее действие, минуя при первом пассаже печеночный барьер и не контактируя с ферментами и средой желудочно-кишечного тракта. Сублингвально назначают некоторые вещества с высокой активностью (отдельные гормональные средства, нитроглицерин), доза которых невелика.

Иногда препараты вводят через зонд в двенадцатиперстную кишку (например, магния сульфат в качестве желчегонного), что позволяет быстро создать в кишеч-

нике высокую концентрацию соединения.

При введении в прямую кишку (*per rectum*) значительная часть вещества (около 50%) поступает в кровоток, минуя печень. Кроме того, при таком пути введения вещество не подвергается воздействию ферментов пищеварительного тракта. Всасывание из прямой кишки происходит путем простой диффузии. Ректально лекарственные средства назначают в суппозиториях или в лекарственных клизмах (объем 50 мл). Если вещества оказывают раздражающее влияние, их комбинируют со слизями.

Лекарственные вещества, имеющие структуру белков, жиров и полисахаридов, в толстой кишке не всасываются.

Ректально применяют вещества и для местного воздействия.

К парентеральным путям введения относят подкожный, внутримышечный, внутривенный, внутриартериальный, интравенноульнарный, внутрибрюшинный, ингаляционный, субарахноидальный, субокципитальный и некоторые другие.

Из парентеральных путей наиболее распространенным является введение веществ под кожу, в мышцу и в вену. Особенно быстро наступает эффект при внутривенном введении, несколько медленнее – при внутримышечном и подкожном введении. Для пролонгирования фармакотерапевтического эффекта лекарственные вещества вводят в мышцу в малорастворимом виде (взвесь) в масле или других основах, задерживающих всасывание веществ из места введения.

Внутримышечно и подкожно не следует вводить вещества, оказывающие выраженное раздражающее действие, так как это может быть причиной воспалительных реакций, инфильтратов и даже некроза.

Внутривенно лекарственные средства вводят обычно медленно. Возможны однократное, дробное, капельное введение и инфузия. Внутривенно нельзя вводить нерастворимые соединения, масляные растворы (возможность эмболии), средства с выраженным раздражающим действием (могут привести к развитию тромбоза, тромбоза флебитов), препараты, вызывающие свертывание крови или гемолиз.

Отрицательными чертами указанных 3 путей введения являются их относительная сложность, а также болезненность, необходимость стерильности препаратов, участия медицинского персонала.

Внутриартериальное введение позволяет создать в области, которая кровоснабжается данной артерией, высокие концентрации вещества. Таким путем иногда вводят противоопухолевые средства. Для уменьшения их общего токсического действия отток крови может быть искусственно затруднен (путем пережатия вен). Внутривенно вводят также рентгеноконтрастные препараты, что позволяет точно определить локализацию опухоли, тромба, сужения сосудов, аневризмы.

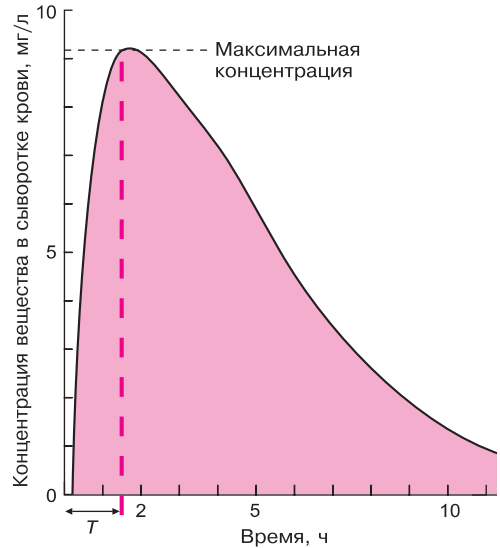


Рис. II.4. Определение биодоступности вещества при его энтеральном введении (по Кэлент и соавт.).

T – время, необходимое для накопления максимальной концентрации вещества. **Примечание.** Измеряется площадь под концентрационной кривой за определенный интервал времени.

44 ✧ ФАРМАКОЛОГИЯ ✧ Общая фармакология

Интрастернальный путь введения (в грудину) обычно используют при технической невозможности внутривенного введения (у детей, людей старческого возраста).

Внутрибрюшинно препараты вводят редко (например, антибиотики во время брюшнополостных операций).

Иногда лекарственные средства назначают интраплеврально (в плевральную полость).

Для газообразных и летучих соединений основным является ингаляционный путь введения. Таким же путем вводят и некоторые аэрозоли. Легкие — это обширная абсорбционная зона (90–100 м²), получающая обильное кровоснабжение, поэтому всасывание веществ при их ингаляции происходит быстро. Выраженностью эффекта легко управлять, изменяя концентрацию вещества во вдыхаемом воздухе. Скорость всасывания зависит также от объема дыхания, активной поверхности альвеол и их проницаемости, растворимости веществ в крови и скорости тока крови.

Лекарственные средства, плохо проникающие через гематоэнцефалический барьер, могут быть введены под оболочки мозга (субарахноидально, субдурально или субокципитально). Например, так применяют некоторые антибиотики при инфекционном поражении тканей и оболочек мозга. Субарахноидально вводят местные анестетики с целью спинномозговой анестезии.

Некоторые препараты (обычно высоколипофильные) всасываются и оказывают резорбтивное действие при нанесении их на кожу (например, нитроглицерин). Трансдермальные лекарственные формы получают все большее распространение, так как с их помощью удается длительно поддерживать стабильную концентрацию веществ в плазме крови.

Иногда пользуются ионофоретическим введением ионизированных веществ (с кожи или со слизистых оболочек). Их всасывание обеспечивается слабым электрическим полем.

Отдельные препараты назначают интраназально (в частности, адиурекрин). Всасывание в данном случае происходит со слизистой оболочки полости носа.

2. РАСПРЕДЕЛЕНИЕ ЛЕКАРСТВЕННЫХ СРЕДСТВ В ОРГАНИЗМЕ. БИОЛОГИЧЕСКИЕ БАРЬЕРЫ. ДЕПОНИРОВАНИЕ

После абсорбции вещества попадают в кровь, а затем в разные органы и ткани. Большинство лекарственных средств распределяется неравномерно и лишь незначительная часть — относительно равномерно (например, некоторые ингаляционные средства для наркоза). Существенное влияние на характер распределения веществ оказывают биологические барьеры, которые встречаются на пути их распространения: стенка капилляров, клеточные (плазматические) мембраны, гематоэнцефалический и плацентарный барьеры.

Через стенку капилляров, имеющую характер пористой мембраны (величина пор у человека в среднем составляет 2 нм), большинство лекарственных средств проходит довольно легко. Исключение составляют белки плазмы и их комплексы с препаратами. Гидрофильные соединения, хорошо растворимые в воде, проходят через поры (межклеточные пространства) стенки капилляров и попадают в интерстициальное пространство. Через белково-фосфолипидные мембраны клеток они практически не диффундируют (внутри клеток могут попасть лишь при участии транспортных систем). Липофильные соединения хорошо проникают через эндотелий капилляров и клеточные мембраны (рис. II.5).

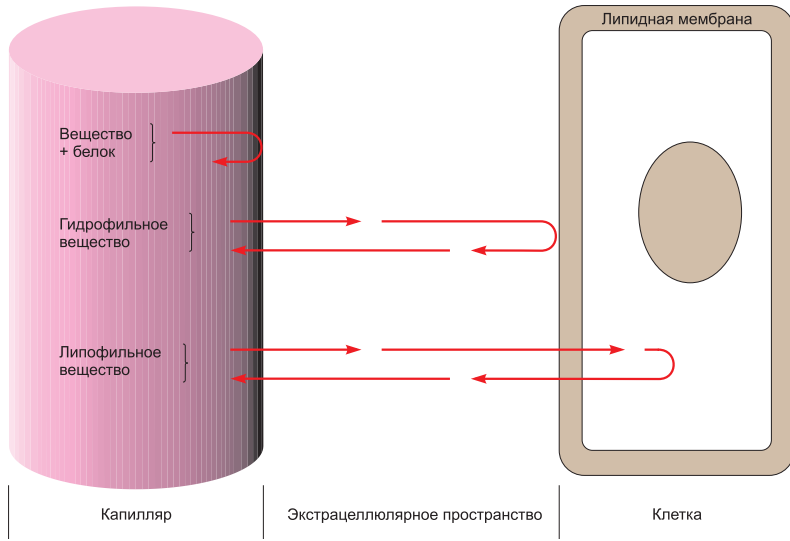


Рис. II.5. Факторы, влияющие на распределение вещества.

Затруднено прохождение многих веществ через *гематоэнцефалический барьер*. Это связано с особенностями строения капилляров мозга (рис. II.6). Прежде всего их эндотелий не имеет пор, через которые в обычных капиллярах проходят многие вещества. В капиллярах мозга практически отсутствует пиноцитоз. Определенное значение имеют и глиальные элементы (астроглия), выстилающие наружную поверхность эндотелия и, очевидно, играющие роль дополнительной липидной мембраны. Через гематоэнцефалический барьер плохо проходят полярные соединения. Липофильные молекулы проникают в ткани мозга легко. В основном вещества проходят через гематоэнцефалический барьер путем диффузии, а некоторые соединения — за счет активного транспорта. Имеются отдельные небольшие участки головного мозга (область эпифиза, задней доли гипофиза, продолговатого мозга и др.), в которых гематоэнцефалический барьер практически отсутствует. Следует также иметь в виду, что при некоторых патологических состояниях (например, при воспалении мозговых оболочек) проницаемость гематоэнцефалического барьера повышается.

Прохождение веществ через гематоэнцефалический барьер, как уже отмечалось, регулируется также Р-гликопротеиновым транспортером. Он способствует выведению веществ из мозговой ткани в кровь, а также препятствует проникновению ряда соединений из крови в ЦНС.

Сложным биологическим барьером является *плацентарный барьер*. Через него проходят липофильные соединения (путем диффузии). Ионизированные полярные вещества (например, четвертичные аммониевые соли) через плаценту проникают плохо. В плаценте также имеется Р-гликопротеиновый транспортер.

В некоторой степени распределение зависит от сродства препаратов к тем или иным тканям. Определенное значение имеет также интенсивность кровоснабжения органа или ткани. Следует учитывать, что значительные количества веществ могут накапливаться на путях их выведения. Лекарственные средства, циркулирующие в организме, частично связываются, образуя внеклеточные и клеточные депо. К экстрацеллюлярным депо могут быть отнесены белки плазмы (особенно альбумины). Многие вещества связываются с ними весьма интенсивно (более чем на 90%).

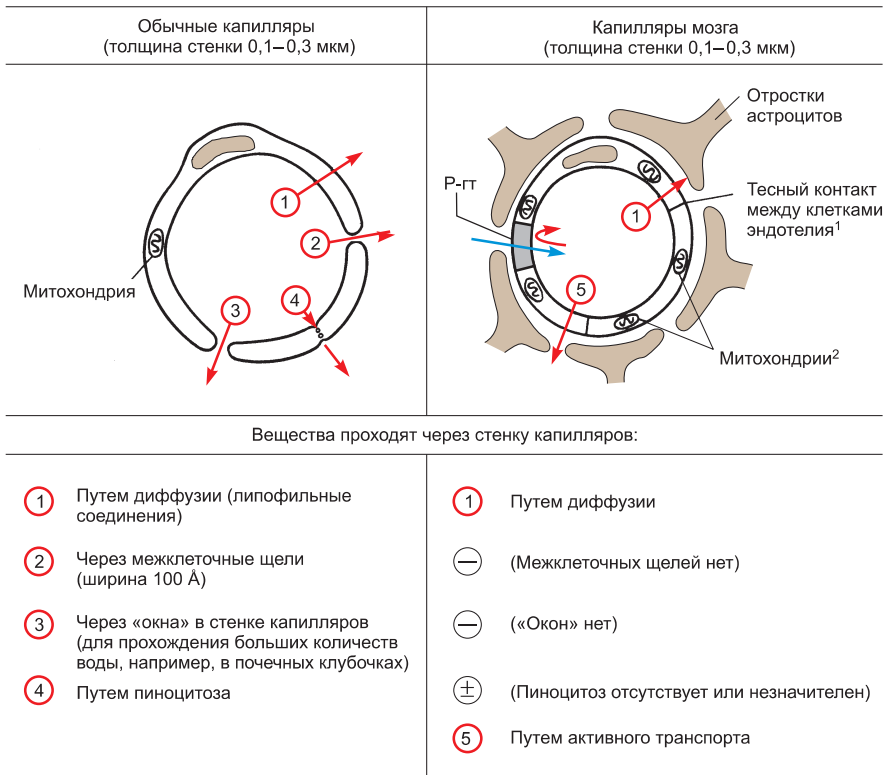


Рис. II.6. Принципы прохождения веществ через капилляры 2 типов (по Олендорфу и Рапопорту, с дополнениями).

¹ Функционируют как сплошная мембрана.

² В 5 раз больше, чем в обычных капиллярах.

P-гт – P-гликопротеиновый транспортер.

Голубая стрелка – направленность тока веществ под влиянием P-гт.

Вещества могут накапливаться в соединительной ткани (некоторые полярные соединения, в том числе четвертичные аммониевые соли), в костной ткани (тетрациклины).

Некоторые препараты (в частности, акрихин) в особенно больших количествах обнаруживаются в клеточных депо. Связывание их в клетках возможно за счет белков, нуклеопротеидов и фосфолипидов.

Жировые депо представляют особый интерес, так как в них могут задерживаться липофильные соединения (в частности, некоторые средства для наркоза).

Депонируются лекарственные средства, как правило, за счет обратимых связей. Продолжительность их нахождения в тканевых депо варьирует в широких пределах. Так, некоторые сульфаниламиды (сульфадиметоксин и др.) образуют стойкие комплексы с белками плазмы, с чем частично связана значительная продолжительность их действия. Очень длительно задерживаются в организме ионы тяжелых металлов.

Следует учитывать, что распределение веществ, как правило, не характеризует направленность их действия. Последняя зависит от чувствительности к ним тканей, т.е. от сродства лекарственных средств к тем биологическим субстратам, которые определяют специфичность их действия.

В клинической фармакологии нередко используют параметр *кажущийся объем распределения*¹ – V_d . Он отражает предположительный объем жидкости, в котором распределяется вещество (условно принимается, что концентрация вещества в плазме и других жидких средах организма одинакова).

$$V_d = \frac{\text{Общее количество вещества в организме}}{\text{Концентрация вещества в плазме крови}}$$

Объем распределения дает представление о фракции вещества, находящейся в плазме крови. Для липофильных соединений, легко проникающих через тканевые барьеры и имеющих широкое распределение (в плазме, интерстициальной жидкости, во внутриклеточной жидкости²), характерно высокое значение V_d . Если вещество в основном циркулирует в крови, V_d имеет низкие величины. Данный параметр важен для рационального дозирования веществ, а также для определения константы скорости элиминации (K_{elim}) и «*периода полужизни*» вещества ($t_{1/2}$).

3. ХИМИЧЕСКИЕ ПРЕВРАЩЕНИЯ (БИОТРАНСФОРМАЦИЯ, МЕТАБОЛИЗМ) ЛЕКАРСТВЕННЫХ СРЕДСТВ В ОРГАНИЗМЕ

Большинство веществ подвергается в организме биотрансформации (схема II.2). В неизменном виде выделяются главным образом высокогидрофильные ионизированные соединения. Из липофильных веществ исключение составляют средства для ингаляционного наркоза, основная часть которых в химические реакции в организме не вступает. Они выводятся легкими в том же виде, в каком были введены. В биотрансформации лекарственных средств принимают участие многие ферменты, из которых важнейшая роль принадлежит микросомальным ферментам печени (находятся в эндоплазматической сети). Они метаболизируют чужеродные для организма липофильные соединения (разной структуры), превращая их в более гидрофильные. Субстратной специфичности у них нет. Существенное значение имеют и немикросомальные ферменты разной локализации



Схема II.2. Пути биотрансформации лекарственных средств в организме.

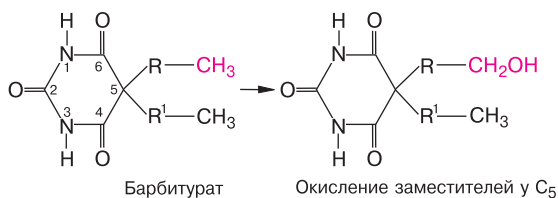
¹ В англоязычной литературе этот параметр обозначается «*apparent volume of distribution*» – V_d . Слово «кажущийся» (*apparent*) применяется в связи с тем, что для упрощения организм условно представляется как единое пространство (однокамерная модель; *one-compartment model*).

² У человека массой тела 70 кг плазма крови содержит 3 л воды, общее количество экстрацеллюлярной жидкости 12–15 л, а общий объем воды всего тела 41 л.

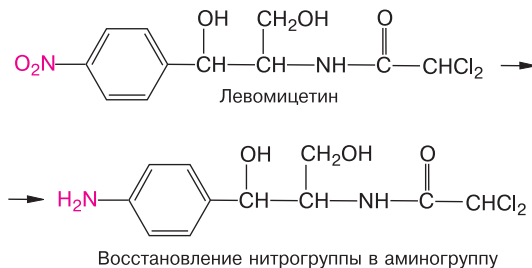
(печени, кишечника и других тканей, а также плазмы), особенно в биотрансформации гидрофильных веществ.

Выделяют 2 основных вида превращения лекарственных препаратов: 1) метаболическую трансформацию (I фаза) и 2) конъюгацию (II фаза). *Метаболическая трансформация* – это превращение веществ за счет окисления, восстановления и гидролиза. Так, окислению подвергаются имизин, эфедрин, аминазин, гистамин, кодеин. Окисление происходит преимущественно за счет микросомальных оксидаз смешанного действия при участии НАДФ, кислорода и цитохрома Р-450. Восстановлению подвергаются отдельные лекарственные вещества (хлоралгидрат, левомицетин, нитразепам и др.). Происходит это под влиянием системы нитро- и азоредуктаз и других ферментов. Сложные эфиры (новокаин, атропин, ацетилхолин, дитилин, кислота ацетилсалициловая) и амиды (новокаинамид) гидролизуются при участии эстераз, карбоксилэстераз, амидаз, фосфатаз и др. Для иллюстрации можно воспользоваться следующими примерами:

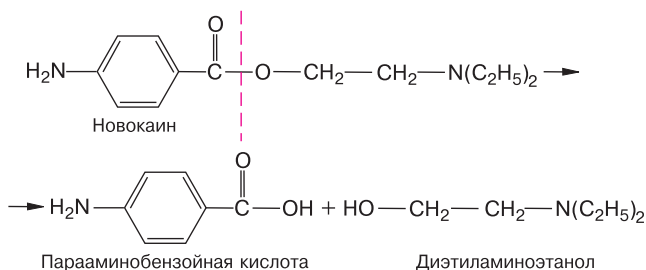
а) Окисление



б) Восстановление



в) Гидролиз



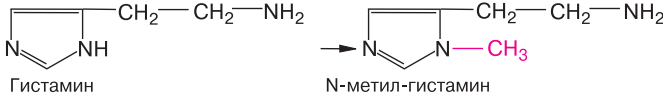
Конъюгация – это биосинтетический процесс, сопровождающийся присоединением к лекарственному веществу или его метаболитам ряда химических группировок или молекул эндогенных соединений. Так, например, могут происходить метилирование веществ (гистамин, катехоламины) или их ацетилирование (сульфаниламиды), взаимодействие с глюкуроновой кислотой (морфин, оксазепам), сульфатами (левомицетин, фенол), глутатионом (парацетамол) и т.д.

В процессах конъюгации участвуют многие ферменты: глюкуронилтрансфераза, сульфотрансфераза, трансацилаза, метилтрансферазы, глутатионил-S-трансферазы и др.

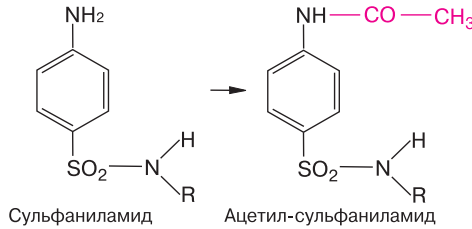
Конъюгация может быть единственным путем превращения веществ либо она следует за предшествующей ей метаболической трансформацией (см. схему П.2).

Примеры образования конъюгатов:

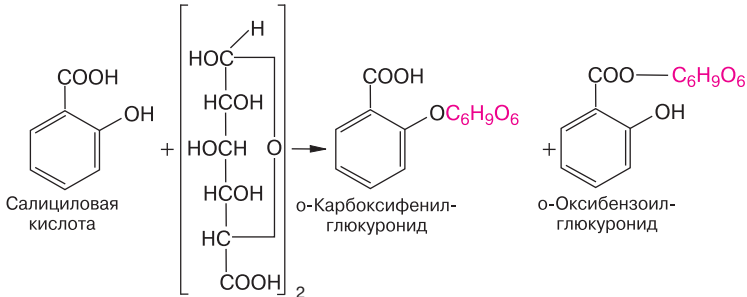
а) М е т и л и р о в а н и е (присоединение метильной группы)



б) А ц е т и л и р о в а н и е (присоединение остатка уксусной кислоты)



в) П р и с о е д и н е н и е г л у к у р о н о в о й к и с л о т ы



При метаболической трансформации и конъюгации вещества переходят в более полярные и более водорастворимые метаболиты и конъюгаты. Это благоприятствует их дальнейшим химическим превращениям, если они необходимы, а также способствует их выведению из организма. Известно, что почками выводятся гидрофильные соединения, тогда как липофильные в значительной степени подвергаются в почечных канальцах обратному всасыванию (реабсорбции) (рис. П.7).

В результате метаболической трансформации и конъюгации лекарственные средства обычно теряют свою биологическую активность. Таким образом, эти процессы лимитируют во времени действие веществ. При патологии печени, сопровождающейся снижением активности микросомальных ферментов, продолжительность действия ряда веществ увеличивается. Известны и ингибиторы различных ферментов, как микросомальных (левомецетин, бутадиион), так и немикросомальных (антихолинэстеразные средства, ингибиторы MAO и др.). Они пролонгируют эффекты препаратов, которые инактивируются этими ферментами. Вместе с тем есть соединения (например, фенобарбитал), которые повышают (индуцируют) скорость синтеза микросомальных ферментов.

В отдельных случаях химические превращения лекарственных средств в организме могут приводить к повышению активности образующихся соединений (имизин

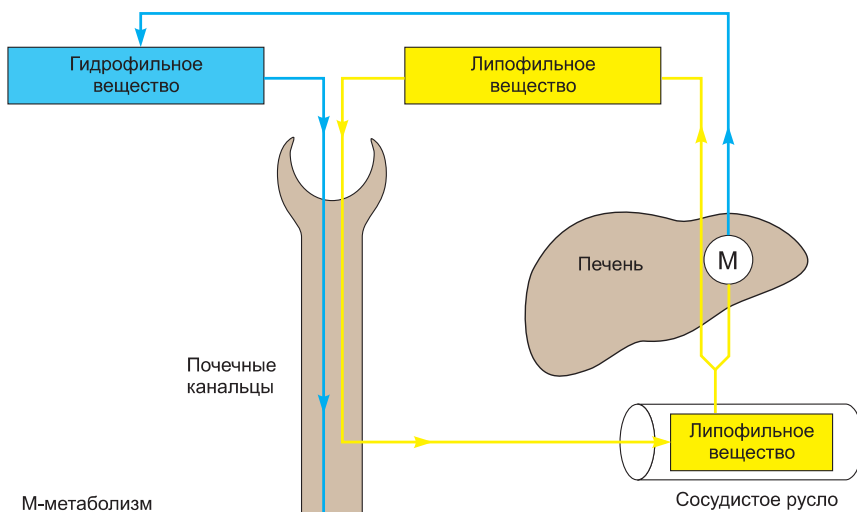


Рис. II.7. Схема выведения гидрофильных и липофильных веществ.

< дезипрамин), повышению токсичности (фенацетин < фенетидин), изменению характера действия (одним из метаболитов антидепрессанта ипразида является изониазид, обладающий противотуберкулезной активностью), а также к превращению одного активного соединения в другое (кодеин частично превращается в морфин).

4. ПУТИ ВЫВЕДЕНИЯ ЛЕКАРСТВЕННЫХ СРЕДСТВ ИЗ ОРГАНИЗМА

Лекарственные средства, их метаболиты и конъюгаты в основном выводятся с мочой и желчью.

В почках низкомолекулярные соединения, растворенные в плазме (не связанные с белками), фильтруются через мембраны капилляров клубочков и капсул (рис. II.8 и II.9). Кроме того, существенную роль играет активная секреция веществ в проксимальных канальцах с участием транспортных систем. Этим путем выделяются органические кислоты и основания, пенициллины, салицилаты, сульфаниламиды, хинин, гистамин, тиазиды и др. Некоторые липофильные соединения могут проникать из крови в просвет канальцев (проксимальных и дистальных) путем простой диффузии через их стенки.

Выведение веществ в значительной степени зависит от процесса их реабсорбции (обратное всасывание) в почечных канальцах. Лекарственные средства реабсорбируются главным образом путем простой диффузии. Это касается в основном липофильных неполярных соединений, хорошо проникающих через биологические мембраны. Полярные соединения плохо реабсорбируются из почечных канальцев. В связи с этим для выведения слабых кислот и оснований важное значение имеет рН мочи. Так, при щелочной реакции мочи повышается выведение кислых соединений (например, кислоты салициловой, фенобарбитала), а при кислотой — повышается выведение оснований (имизина и др.). Обусловлено это тем, что в указанных условиях соединения ионизированы и практически не реабсорбируются из почечных канальцев.

Кроме того, в реабсорбции ряда эндогенных веществ (аминокислоты, глюкоза, мочевая кислота) принимает участие активный транспорт.

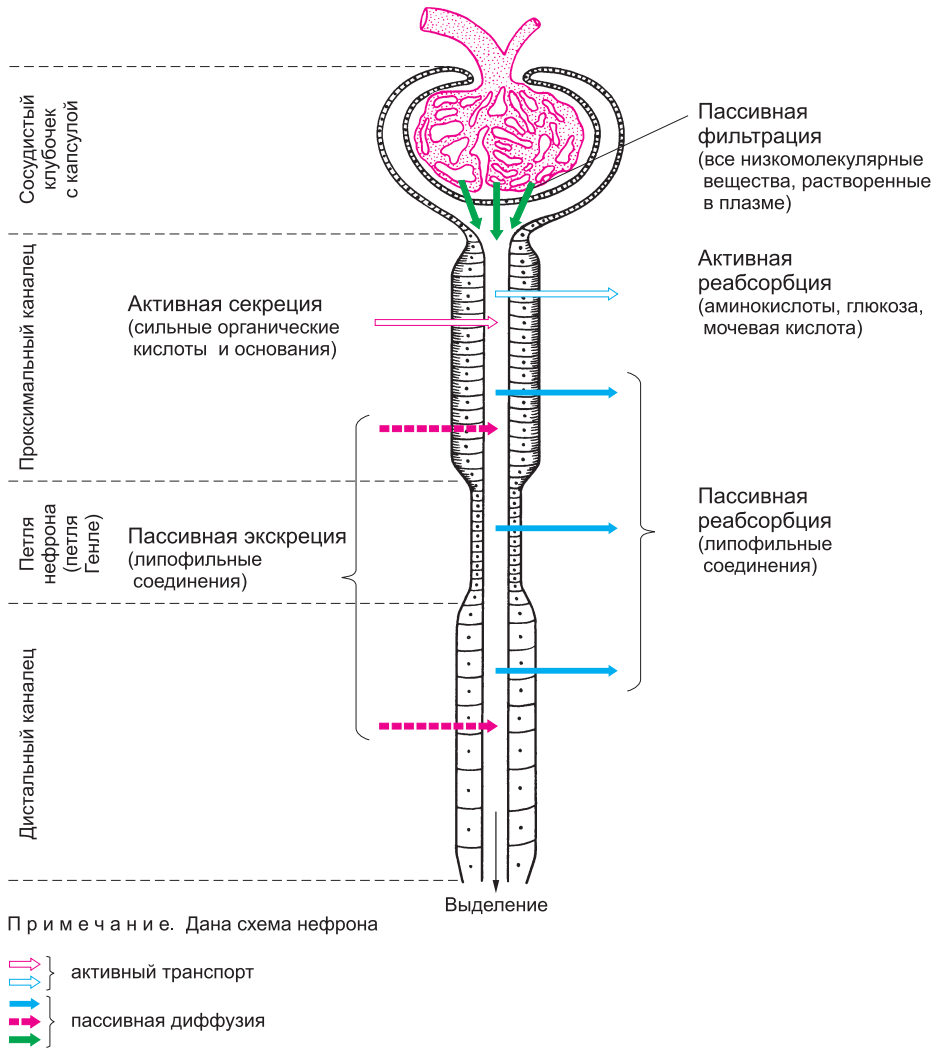


Рис. II.8. Основные процессы, влияющие на выведение почками фармакологических веществ (схема).

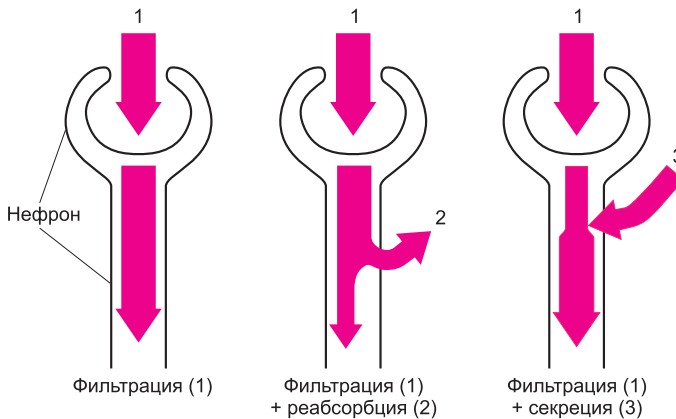


Рис. II.9. Принципы выведения веществ почками.

Ряд препаратов (тетрациклины, пенициллины, дифенин, колхицин и др.) и особенно продукты их превращения в значительном количестве выделяются с желчью в кишечник, откуда частично выводятся с экскрементами, а также могут повторно всасываться и в последующем вновь выделяться в кишечник и т.д. (так называемая кишечно-печеночная циркуляция, или печеночная рециркуляция; рис. II.10).

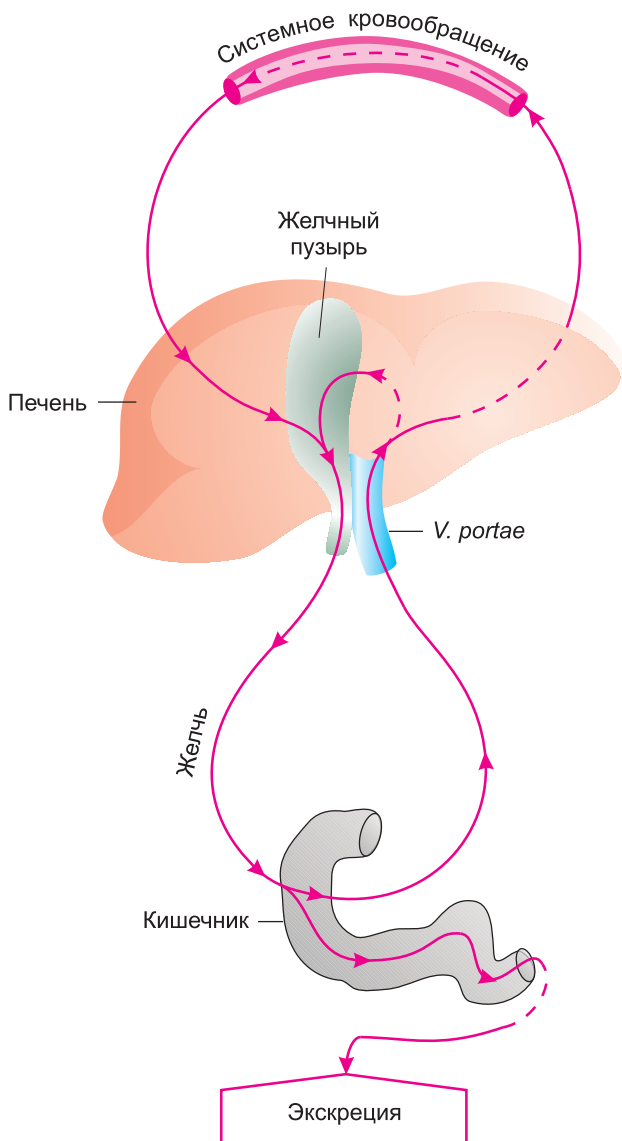


Рис. II.10. Кишечно-печеночная циркуляция веществ (схема).

Газообразные и многие летучие вещества (например, средства для ингаляционного наркоза) выводятся в основном легкими.

Отдельные препараты выделяются слюнными железами (йодиды), потовыми железами (противолепрозное средство дитофал), железами желудка (хинин, ни-

котин) и кишечника (слабые органические кислоты), слезными железами (рифампицин).

Следует также учитывать, что в период лактации молочными железами выделяются многие вещества, которые получает кормящая мать (снотворные, болеутоляющие средства, спирт этиловый, никотин и др.). В связи с этим требуется особая осторожность в назначении матери лекарственных средств, так как с молоком они могут попасть в организм ребенка и оказать на него неблагоприятное влияние.

Элиминация (удаление) вещества из организма обеспечивается экскрецией и биотрансформацией. Для количественной характеристики процесса элиминации используется ряд параметров: константа скорости элиминации (K_{elim}), «период полужизни» ($t_{1/2}$) и общий клиренс (Cl_T).

Константа скорости элиминации (K_{elim}) отражает скорость удаления вещества из организма. Определяется по формуле:

$$K_{\text{elim}} = \frac{0,693}{t_{1/2}}.$$

Для суждения о скорости выведения веществ из организма используют также параметр «период полужизни» (полуэлиминации) — $t_{1/2}$, который отражает время, необходимое для снижения концентрации вещества в плазме крови на 50%:

$$t_{1/2} = \frac{0,693}{K_{\text{elim}}} = \frac{0,693 \cdot V_d}{Cl_T}.$$

Этот параметр используется для подбора доз веществ и интервалов их введения при создании стабильной концентрации препарата. Известно, что выведение веществ более чем на 90% осуществляется за время, равное $4 t_{1/2}$, что и учитывается при их дозировании. Следует иметь в виду, что $t_{1/2}$ определяется не только выведением вещества из организма, но также его биотрансформацией и депонированием.

Кроме того, для количественной характеристики скорости элиминации веществ используют параметр *клиренс*¹ (Cl), отражающий скорость очищения плазмы крови от вещества (выражается в объеме в единицу времени, при необходимости с учетом массы тела или его поверхности: мл/мин, мл/кг/мин, л/м²/ч и др.). Выделяют общий (тотальный) клиренс (Cl_T), а также почечный (Cl_R) и печеночный (Cl_H) клиренс.

$$Cl_T = \frac{\text{Скорость элиминации вещества}}{\text{Концентрация вещества в плазме крови}}.$$

Общий клиренс связан с такими параметрами, как объем распределения (V_d), «период полужизни» ($t_{1/2}$) и константа скорости элиминации (K_{elim}).

$$Cl_T = V_d \cdot K_{\text{elim}} = \frac{V_d \cdot 0,693}{t_{1/2}}.$$

Почечный клиренс зависит от процессов фильтрации, секреции и реабсорбции. Судить о почечном клиренсе можно на основании сопоставления концентраций вещества в моче и плазме крови (учитывая также скорость тока мочи).

Печеночный клиренс связан с захватом вещества гепатоцитами и его последующей биотрансформацией, а также с секрецией препарата в желчные пути.

¹ От англ. *clearance* — очистка.

5. МЕСТНОЕ И РЕЗОРБТИВНОЕ ДЕЙСТВИЕ ЛЕКАРСТВЕННЫХ СРЕДСТВ. ПРЯМОЕ И РЕФЛЕКТОРНОЕ ДЕЙСТВИЕ. ЛОКАЛИЗАЦИЯ И МЕХАНИЗМ ДЕЙСТВИЯ. «МИШЕНИ» ДЛЯ ЛЕКАРСТВЕННЫХ СРЕДСТВ. ОБРАТИМОЕ И НЕОБРАТИМОЕ ДЕЙСТВИЕ. ИЗБИРАТЕЛЬНОЕ ДЕЙСТВИЕ

Действие вещества, возникающее в месте его приложения, называют местным. Например, обволакивающие средства покрывают слизистую оболочку, препятствуя раздражению окончаний афферентных нервов. При поверхностной анестезии нанесение местного анестетика на слизистую оболочку ведет к блоку окончаний чувствительных нервов только в месте нанесения препарата. Однако истинно местное действие наблюдается крайне редко, так как вещества могут либо частично всасываться, либо оказывать рефлекторное влияние.

Действие вещества, развивающееся после его всасывания, поступления в общий кровоток и затем в ткани, называют резорбтивным¹. Резорбтивное действие зависит от путей введения лекарственных средств и их способности проникать через биологические барьеры.

При местном и резорбтивном действии лекарственные средства оказывают либо прямое, либо рефлекторное влияние. Первое реализуется на месте непосредственного контакта вещества с тканью. При рефлекторном воздействии вещества влияют на экстеро- или интероцепторы и эффект проявляется изменением состояния либо соответствующих нервных центров, либо исполнительных органов. Так, использование горчичников при патологии органов дыхания рефлекторно улучшает их трофику (эфирное горчичное масло стимулирует экстероцепторы кожи). Препарат лобелин, вводимый внутривенно, оказывает возбуждающее влияние на хеморецепторы каротидного клубочка и, рефлекторно стимулируя центр дыхания, увеличивает объем и частоту дыхания.

Основная задача фармакодинамики – выяснить, где и каким образом действуют лекарственные средства, вызывая те или иные эффекты. Благодаря усовершенствованию методических приемов эти вопросы решаются не только на системном и органном, но и на клеточном, субклеточном, молекулярном и субмолекулярном уровнях. Так, для нейротропных средств устанавливают те структуры нервной системы, синаптические образования которых обладают наиболее высокой чувствительностью к данным соединениям. Для веществ, влияющих на метаболизм, определяется локализация ферментов в разных тканях, клетках и субклеточных образованиях, активность которых изменяется особенно существенно. Во всех случаях речь идет о тех биологических субстратах-«мишенях», с которыми взаимодействует лекарственное вещество.

В качестве «мишеней» для лекарственных средств служат рецепторы, ионные каналы, ферменты, транспортные системы и гены.

Рецепторами называют активные группировки макромолекул субстратов, с которыми взаимодействует вещество. Рецепторы, обеспечивающие проявление действия веществ, называют *специфическими*.

Выделяют следующие 4 типа рецепторов (рис. II.11).

I. Рецепторы, осуществляющие прямой контроль за функцией ионных каналов. К этому типу рецепторов, непосредственно сопряженных с ионными

¹ От лат. *resorbeo* – поглощаю.

ТИПЫ РЕЦЕПТОРОВ

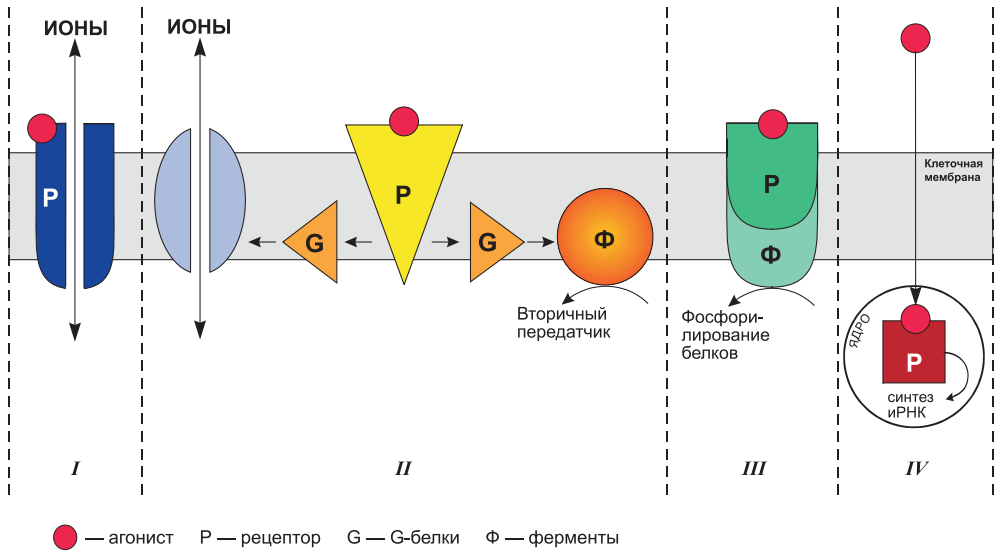


Рис. II.11. Принципы действия агонистов на процессы, контролируемые рецепторами: *I* – прямое влияние на проницаемость ионных каналов (н-холинорецепторы, ГАМК_A-рецепторы); *II* – опосредованное влияние (через G-белки) на проницаемость ионных каналов или на активность ферментов, регулирующих образование вторичных передатчиков (м-холинорецепторы, адренорецепторы); *III* – прямое влияние на активность эффекторного фермента тирозинкиназы (инсулиновые рецепторы, рецепторы ряда факторов роста); *IV* – влияние на транскрипцию ДНК (стероидные гормоны, тиреоидные гормоны).

каналами, относятся н-холинорецепторы, ГАМК_A-рецепторы, глутаматные рецепторы.

II. Рецепторы, сопряженные с эффектором через систему «G-белки – вторичные передатчики» или «G-белки–ионные каналы». Такие рецепторы имеются для многих гормонов и медиаторов (м-холинорецепторы, адренорецепторы).

III. Рецепторы, осуществляющие прямой контроль функции эффекторного фермента. Они непосредственно связаны с тирозинкиназой и регулируют фосфорилирование белков. По такому принципу устроены рецепторы инсулина, ряда факторов роста.

IV. Рецепторы, контролирующие транскрипцию ДНК. В отличие от мембранных рецепторов I–III типов, это внутриклеточные рецепторы (растворимые цитозольные или ядерные белки). С такими рецепторами взаимодействуют стероидные и тиреоидные гормоны.

Весьма плодотворным оказалось изучение подтипов рецепторов (табл. II.1) и связанных с ними эффектов. К числу первых исследований такого рода относятся работы по синтезу многих β-адреноблокаторов, широко применяемых при различных заболеваниях сердечно-сосудистой системы. Затем появились блокаторы гистаминовых H₂-рецепторов – эффективные средства для лечения язвенной болезни желудка и двенадцатиперстной кишки. В последующем было синтезировано множество других препаратов, действующих на разные подтипы α-адренорецепторов, дофаминовых, опиоидных рецепторов и др. Эти исследования сыграли большую роль в создании новых групп избирательно действующих лекарственных веществ, которые нашли широкое применение в медицинской практике.

Таблица II.1. Примеры некоторых рецепторов и их подтипов

Рецепторы	Подтипы ¹
Аденозиновые рецепторы	A ₁ , A _{2A} , A _{2B} , A ₃
α ₁ -Адренорецепторы	α _{1A} , α _{1B} , α _{1C}
α ₂ -Адренорецепторы	α _{2A} , α _{2B} , α _{2C}
β-Адренорецепторы	β ₁ , β ₂ , β ₃
Ангиотензиновые рецепторы	AT ₁ , AT ₂
Брадикининовые рецепторы	B ₁ , B ₂
ГАМК-рецепторы	GABA _A , GABA _B , GABA _C
Гистаминовые рецепторы	H ₁ , H ₂ , H ₃ , H ₄
Дофаминовые рецепторы	D ₁ , D ₂ , D ₃ , D ₄ , D ₅
Лейкотриеновые рецепторы	LTB ₄ , LTC ₄ , LTD ₄
M-холинорецепторы	M ₁ , M ₂ , M ₃ , M ₄
N-холинорецепторы	Мышечного типа, нейронального типа
Опиоидные рецепторы	μ, δ, κ
Простаноидные рецепторы	DP, FP, IP, TP, EP ₁ , EP ₂ , EP ₃
Пуриновые рецепторы P	P _{2X} , P _{2Y} , P _{2Z} , P _{2T} , P _{2U}
Рецепторы возбуждающих аминокислот (ионотропные)	NMDA, AMPA, каинатные
Рецепторы нейропептида Y	Y ₁ , Y ₂
Рецепторы предсердного натрийуретического пептида	ANPA, ANPB
Серотониновые рецепторы	5-HT _{1(A-F)}} , 5-HT _{2(A-C)}} , 5-HT ₃ , 5-HT ₄ , 5-HT _{5(A-B)}} , 5-HT ₆ , 5-HT ₇
Холецистокининовые рецепторы	ССК _A , ССК _B

¹ Приведена международная номенклатура.

Рассматривая действие веществ на постсинаптические рецепторы, следует отметить возможность аллостерического связывания веществ как эндогенного (например, глицин), так и экзогенного (например, анксиолитики бензодиазепинового ряда; см. главу 11.4, рис. 11.3) происхождения. Аллостерическое¹ взаимодействие с рецептором не вызывает «сигнала». Происходит, однако, модуляция основного медиаторного эффекта, который может как усиливаться, так и ослабляться. Создание веществ такого типа открывает новые возможности регуляции функций ЦНС. Особенностью нейромодуляторов аллостерического действия является то, что они не оказывают прямого действия на основную медиаторную передачу, а лишь видоизменяют ее в желаемом направлении.

Важную роль для понимания механизмов регуляции синаптической передачи сыграло открытие пресинаптических рецепторов (табл. II.2). Были изучены пути гомотропной ауторегуляции (действие выделяющего медиатора на пресинаптические рецепторы того же нервного окончания) и гетеротропной регуляции (пресинаптическая регуляция за счет другого медиатора) высвобождения медиаторов, что позволило по-новому оценить особенности действия многих веществ. Эти сведения послужили также основой для целенаправленного поиска ряда препаратов (например, празозина).

¹ От греч. *allos* – иной, другой, *stereos* – пространственный.

Таблица II.2. Примеры пресинаптической регуляции высвобождения медиаторов холинергическими и адренергическими окончаниями

Эффект	Пресинаптические рецепторы
Угнетение высвобождения медиатора	M_2 -холинорецепторы α_2 -Адренорецепторы Серотониновые 5-НТ ₁ -рецепторы Пуриновые Р ₁ -рецепторы Простагландиновые рецепторы Гистаминовые Н ₂ -рецепторы Опиоидные δ -рецепторы Дофаминовые D ₂ -рецепторы
Стимуляция высвобождения медиатора	β_2 -Адренорецепторы АТ ₁ -рецепторы ангиотензина II

Сродство вещества к рецептору, приводящее к образованию с ним комплекса «вещество—рецептор», обозначается термином «аффинитет»¹. Способность вещества при взаимодействии с рецептором стимулировать его и вызывать тот или иной эффект называется внутренней активностью.

Вещества, которые при взаимодействии со специфическими рецепторами вызывают в них изменения, приводящие к биологическому эффекту, называют агонистами² (они и обладают внутренней активностью). Стимулирующее действие агониста на рецепторы может приводить к активации или угнетению функции клетки. Если агонист, взаимодействуя с рецепторами, вызывает максимальный эффект, его называют полным агонистом. В отличие от последнего частичные агонисты при взаимодействии с теми же рецепторами не вызывают максимального эффекта. Вещества, связывающиеся с рецепторами, но не вызывающие их стимуляцию, называют антагонистами³. Внутренняя активность у них отсутствует (равна 0). Их фармакологические эффекты обусловлены антагонизмом с эндогенными лигандами (медиаторами, гормонами), а также с экзогенными веществами-агонистами. Если они занимают те же рецепторы, с которыми взаимодействуют агонисты, то речь идет о *конкурентных антагонистах*, если другие участки макромолекулы, не относящиеся к специфическому рецептору, но взаимосвязанные с ним, то — о *неконкурентных антагонистах*. При действии вещества как агониста на один подтип рецепторов и как антагониста — на другой его обозначают агонистом-антагонистом. Например, анальгетик пентазоцин является антагонистом μ - и агонистом δ - и к-опиоидных рецепторов.

Взаимодействие «вещество—рецептор» осуществляется за счет межмолекулярных связей. Один из видов наиболее прочной связи — ковалентная. Она известна для небольшого числа препаратов (α -адреноблокатор феноксибензамин, некоторые противобластомные вещества). Менее стойкой является распространенная ионная связь, осуществляемая за счет электростатического взаимодействия веществ с рецепторами. Последняя типична для ганглиоблокаторов, курареподобных средств, ацетилхолина. Важную роль играют ван-дер-ваальсовы силы, составляющие основу гидрофобных взаимодействий, а также водородные связи (табл. II.3).

¹ От лат. *affinis* — родственный.

² От греч. *agonistes* — соперник (*agon* — борьба).

³ От греч. *antagonisma* — борьба, соперничество (*anti* — против, *agon* — борьба).

Таблица II.3. Типы взаимодействия веществ с рецепторами

Типы взаимодействия	Примерная прочность связи		Уменьшение прочности связи в зависимости от расстояния между атомами (r)
	ккал/моль	кДж/моль	
Ковалентные	50–100	210–420	
Электростатические (ионные)	5	21	r^{-2}
Ион-дипольные	2–5	8–21	r^{-3}
Диполь-дипольные	1–3	4–12	r^{-4}
Водородные связи	2–5	8–21	r^{-4}
Ван-дер-ваальсовы (дисперсионные)	0,5	2	r^{-7}
Гидрофобные ¹	*		

¹ Имеется в виду взаимодействие неполярных молекул в водной среде.

* 0,7 ккал (3 кДж) на одну CH_2 -группу.

В зависимости от прочности связи «вещество—рецептор» различают обратимое действие (характерное для большинства веществ) и необратимое (как правило, в случае ковалентной связи).

Если вещество взаимодействует только с функционально однозначными рецепторами определенной локализации и не влияет на другие рецепторы, то действие такого вещества считают избирательным. Так, некоторые курареподобные средства довольно избирательно блокируют холинорецепторы концевых пластинок, вызывая расслабление скелетных мышц. В дозах, оказывающих миопаралитическое действие, на другие рецепторы они влияют мало.

Основой избирательности действия является сродство (аффинитет) вещества к рецептору. Это обусловлено наличием определенных функциональных группировок, а также общей структурной организацией вещества, наиболее адекватной для взаимодействия с данным рецептором, т.е. их комплементарностью. Нередко термин «избирательное действие» с полным основанием заменяют термином «преимущественное действие», так как абсолютной избирательности действия веществ практически не существует.

Оценивая взаимодействие веществ с мембранными рецепторами, передающими сигнал от наружной поверхности мембраны к внутренней, необходимо учитывать и те промежуточные звенья, которые связывают рецептор с эффектором. Важнейшими компонентами этой системы являются G-белки¹, группа ферментов (аденилатциклаза, гуанилатциклаза, фосфолипаза С) и вторичные передатчики (цАМФ, цГМФ, ИФ₃, ДАГ, Ca^{2+}). Повышение образования вторичных передатчиков приводит к активации протеинкиназ, которые обеспечивают внутриклеточное фосфорилирование важных регуляторных белков и развитие разнообразных эффектов.

Большинство из звеньев этого сложного каскада может быть точкой приложения действия фармакологических веществ. Однако пока такие примеры довольно ограничены. Так, применительно к G-белкам известны только токсины, которые

¹ Типы некоторых G-белков и их функции: G_s — сопряжение возбуждающих рецепторов с аденилатциклазой; G_i — сопряжение тормозных рецепторов с аденилатциклазой; G_o — сопряжение рецепторов с ионными каналами (снижается ток Ca^{2+}); G_q — сопряжение рецепторов, активирующих фосфолипазу С; G-белки состоят из 3 субъединиц — α , β и γ .

с ними связываются. С G_s -белком взаимодействует токсин холерного вибриона, а с G_i -белком — токсин палочки коклюша.

Имеются отдельные вещества, которые оказывают прямое влияние на ферменты, участвующие в регуляции биосинтеза вторичных передатчиков. Так, дитерпен растительного происхождения форсколин, применяемый в экспериментальных исследованиях, стимулирует аденилатциклазу (прямое действие). Фосфодиэстеразу ингибируют метилксантины. В обоих случаях концентрация цАМФ внутри клетки повышается.

Одной из важных «мишеней» для действия веществ являются ионные каналы. Прогресс в этой области в значительной степени связан с разработкой методов регистрации функции отдельных ионных каналов. Это стимулировало не только фундаментальные исследования, посвященные изучению кинетики ионных процессов, но также способствовало созданию новых лекарственных средств, регулирующих ионные токи (табл. II.4).

Таблица II.4. Средства, влияющие на ионные каналы

ЛИГАНДЫ Na^+-КАНАЛОВ Блокаторы Na^+-каналов	ЛИГАНДЫ Ca^{2+}-КАНАЛОВ Блокаторы Ca^{2+}-каналов	ЛИГАНДЫ K^+-КАНАЛОВ Блокаторы K^+-каналов
Местные анестетики (новокаин, лидокаин) Противоаритмические средства (хининидин, новокаинамид, этмозин) Противоэпилептические средства (дифенин, карбамазепин) Активаторы Na^+-каналов Вератридин (алкалоид; гипотензивное действие)	Антиангинальные, противоаритмические и антигипертензивные средства (верапамил, фенигидин, дилтиазем) Активаторы Ca^{2+}-каналов Вау К 8644 (дигидропиридин; кардиотоническое и сосудосуживающее действие)	Противоаритмические средства (амиодарон) Средство, облегчающее нервно-мышечную передачу (пимадин) Противодиабетические средства (глибенкламид) Активаторы K^+-каналов Антигипертензивные средства (миноксидил) Антиангинальные средства (никорандил)

Уже в середине XX века было установлено, что местные анестетики блокируют потенциалзависимые Na^+ -каналы. К числу блокаторов Na^+ -каналов относятся и многие противоаритмические средства. Кроме того, было показано, что ряд противоэпилептических средств (дифенин, карбамазепин) также блокируют потенциалзависимые Na^+ -каналы и с этим, по-видимому, связана их противосудорожная активность.

В последние 30—40 лет большое внимание было уделено блокаторам Ca^{2+} -каналов, нарушающим входение ионов Ca^{2+} внутрь клетки через потенциалзависимые Ca^{2+} -каналы. Повышенный интерес к этой группе веществ в значительной степени связан с тем, что ионы Ca^{2+} принимают участие во многих физиологических процессах: мышечном сокращении, секреторной активности клеток, нервно-мышечной передаче, функции тромбоцитов и т.п.

Многие препараты этой группы оказались весьма эффективными при лечении столь распространенных заболеваний, как стенокардия, сердечные аритмии, артериальная гипертензия. Широкое признание получили такие препараты, как верапамил, дилтиазем, фенигидин и многие другие.

Привлекают внимание и активаторы Ca^{2+} -каналов, например производные дигидропиридина. Подобные вещества могут найти применение в качестве кардиотоников, вазоконстрикторных средств, веществ, стимулирующих высвобождение гормонов и медиаторов, а также стимуляторов ЦНС.

Особый интерес представляет поиск блокаторов и активаторов Ca^{2+} -каналов с преимущественным действием на сердце, сосуды разных областей (мозга, сердца и др.), ЦНС. К этому имеются определенные предпосылки, так как Ca^{2+} -каналы гетерогенны.

В последние годы большое внимание привлекают вещества, регулирующие функцию K^+ -каналов. Показано, что калиевые каналы весьма разнообразны по своей функциональной характеристике. С одной стороны, это существенно затрудняет фармакологические исследования, а с другой — создает реальные предпосылки для поиска избирательно действующих веществ. Известны как активаторы, так и блокаторы калиевых каналов.

Активаторы калиевых каналов способствуют их открыванию и выходу ионов K^+ из клетки. Если это происходит в гладких мышцах, то развивается гиперполяризация мембраны и тонус мышц снижается. Благодаря такому механизму действуют миноксидил и дيازоксид, используемые в качестве гипотензивных средств, а также антиангинальное средство никорандил.

Блокаторы калиевых каналов представляют интерес в качестве противоаритмических средств (амиодарон, орнид, соталол).

Блокаторы АТФ-зависимых калиевых каналов в поджелудочной железе повышают секрецию инсулина. По такому принципу действуют противодиабетические средства группы сульфонилмочевины (хлорпропамид, бутамид и др.).

Стимулирующий эффект аминопиридинов на ЦНС и нервно-мышечную передачу также связывают с их блокирующим влиянием на калиевые каналы.

Таким образом, воздействие на ионные каналы лежит в основе действия различных лекарственных средств.

Важной «мишенью» для действия веществ являются ферменты. Ранее уже отмечалась возможность воздействия на ферменты, регулирующие образование вторичных передатчиков (например, цАМФ). Установлено, что механизм действия нестероидных противовоспалительных средств обусловлен ингибированием циклооксигеназы и снижением биосинтеза простагландинов. В качестве гипотензивных средств используются ингибиторы ангиотензинпревращающего фермента (эналаприл и др.). Хорошо известны антихолинэстеразные средства, блокирующие ацетилхолинэстеразу и стабилизирующие ацетилхолин.

Противобластомное средство метотрексат (антагонист фолиевой кислоты) блокирует дигидрофолатредуктазу, препятствуя образованию тетрагидрофолата, необходимого для синтеза пуринового нуклеотида — тимидилата. Противогерпетический препарат ацикловир, превращаясь в ацикловиртрифосфат, ингибирует вирусную ДНК-полимеразу.

Еще одна возможная «мишень» для действия лекарственных средств — это транспортные системы для полярных молекул, ионов, мелких гидрофильных молекул. К ним относятся так называемые транспортные белки, переносящие вещества через клеточную мембрану. Они имеют распознающие участки для эндогенных веществ. Эти участки могут взаимодействовать и с лекарственными средствами. Так, трициклические антидепрессанты блокируют нейрональный захват норадреналина. Резерпин блокирует депонирование норадреналина в везикулах. Одно из значительных достижений — создание ингибиторов протонового насоса в слизистой оболочке желудка (омепразол и др.), которые показали высокую эффективность при язвенной болезни желудка и двенадцатиперстной кишки, а также при гиперацидном гастрите.

В последнее время в связи с расшифровкой генома человека проводятся интенсивные исследования, связанные с использованием в качестве мишени **генов**. Несомненно, что *генная терапия* является одним из важнейших направлений современной и будущей фармакологии. Идея такой терапии заключается в регуляции функции генов, этиопатогенетическая роль которых доказана. Основные принципы генной терапии сводятся к увеличению, уменьшению или выключению экспрессии генов, а также к замене мутантного гена.

Решение этих задач стало реальным благодаря возможности клонировать цепи с заданной последовательностью нуклеотидов. Введение таких модифицированных цепей направлено на нормализацию синтеза белков, определяющих данную патологию, и соответственно на восстановление нарушенной функции клеток.

Центральной проблемой в успешном развитии генной терапии является доставка нуклеиновых кислот к клеткам-мишеням. Нуклеиновые кислоты должны попасть из экстрацеллюлярных пространств в плазму, а затем, пройдя через клеточные мембраны, проникнуть в ядро и инкорпорироваться в хромосомы. В качестве транспортеров, или векторов, предложено использовать некоторые вирусы (например, ретровирусы, аденовирусы). При этом с помощью генной инженерии вирусы-векторы лишаются способности к репликации, т.е. из них не происходит образования новых вирионов. Предложены и другие транспортные системы — комплексы ДНК с липосомами, белками, плазмидные ДНК и прочие микрочастицы и микросферы.

Естественно, что инкорпорированный ген должен функционировать достаточно длительное время, т.е. экспрессия гена должна быть стойкой.

Потенциальные возможности генной терапии касаются многих наследственных заболеваний. К ним относятся иммунодефицитные состояния, некоторые виды патологии печени (включая гемофилию), гемоглобинопатии, заболевания легких (например, кистозный фиброз), мышечной ткани (мышечная дистрофия Дюшенна) и др.

Широким фронтом разворачиваются исследования по выяснению потенциальных путей использования генной терапии для лечения опухолевых заболеваний. Эти возможности заключаются в блокировании экспрессии онкогенных белков; в активации генов, способных подавлять рост опухолей; в стимуляции образования в опухолях специальных ферментов, превращающих пролекарства в токсичные только для опухолевых клеток соединения; повышении устойчивости клеток костного мозга к угнетающему действию антибластомных средств; повышении иммунитета против раковых клеток и т.д.

В случаях, когда возникает необходимость блокировать экспрессию определенных генов, используют специальную технологию так называемых антисмысловых (антисенсовых) олигонуклеотидов. Последние представляют собой относительно короткие цепочки нуклеотидов (из 15—25 оснований), которые комплементарны той зоне нуклеиновых кислот, где находится ген-мишень. В результате взаимодействия с антисмысловым олигонуклеотидом экспрессия данного гена подавляется. Этот принцип действия представляет интерес при лечении вирусных, опухолевых и других заболеваний. Создан первый препарат из группы антисмысловых нуклеотидов — витравен (фомивирзен), применяемый местно при ретините, вызванном цитомегаловирусной инфекцией. Появились препараты этого типа для лечения миелоидной лейкемии и других заболеваний крови. Они проходят клинические испытания.

В настоящее время проблема использования генов в качестве мишеней для фармакологического воздействия находится в основном в стадии фундаментальных исследований. Лишь единичные перспективные вещества такого типа проходят доклинические и начальные клинические испытания. Однако не приходится сомневаться, что в этом веке появятся многие эффективные средства для генной терапии не только наследственных, но и приобретенных заболеваний. Это будут принципиально новые препараты для лечения опухолей, вирусных заболеваний, иммунодефицитных состояний, нарушений кроветворения и свертывания крови, атеросклероза и т.д.

Таким образом, возможности для направленного воздействия лекарственных средств весьма разнообразны.

6. ЗАВИСИМОСТЬ ФАРМАКОТЕРАПЕВТИЧЕСКОГО ЭФФЕКТА ОТ СВОЙСТВ ЛЕКАРСТВЕННЫХ СРЕДСТВ И УСЛОВИЙ ИХ ПРИМЕНЕНИЯ

А) ХИМИЧЕСКОЕ СТРОЕНИЕ, ФИЗИКО-ХИМИЧЕСКИЕ И ФИЗИЧЕСКИЕ СВОЙСТВА ЛЕКАРСТВЕННЫХ СРЕДСТВ

Свойства лекарственных средств в значительной степени обусловлены их химическим строением, наличием функционально активных группировок, формой и размером их молекул. Для эффективного взаимодействия вещества с рецептором необходима такая структура лекарственного средства, которая обеспечивает наиболее тесный его контакт с рецептором. От степени сближения вещества с рецептором зависит прочность межмолекулярных связей. Так, известно, что при ионной связи электростатические силы притяжения двух разноименных зарядов обратно пропорциональны квадрату расстояния между ними, а ван-дер-ваальсовы силы обратно пропорциональны 6–7-й степени расстояния (см. табл. II.3).

Для взаимодействия вещества с рецептором особенно важно их пространственное соответствие, т.е. комплементарность. Это подтверждается различиями в активности стереоизомеров. Так, по влиянию на артериальное давление D(+)-адреналин значительно уступает по активности L(–)-адреналину. Различаются эти соединения пространственным расположением структурных элементов молекулы, что имеет решающее значение для их взаимодействия с адренорецепторами.

Если вещество имеет несколько функционально активных группировок, то необходимо учитывать расстояние между ними. Так, в ряду бис-четвертичных аммониевых соединений $(\text{CH}_3)_3\text{N}^+ - (\text{CH}_2)_n - \text{N}^+(\text{CH}_3)_3 \cdot 2\text{X}^-$ для ганглиоблокирующего действия оптимально $n=6$, а для блока нервно-мышечной передачи – $n=10$ и 18 . Это свидетельствует об определенном расстоянии между анионными структурами n-холинорецепторов, с которыми происходит ионная связь четвертичных атомов азота. Для таких соединений имеют также большое значение радикалы, «экранирующие» катионные центры, величина положительно заряженного атома и концентрация заряда, а также строение молекулы, соединяющей катионные группировки.

Выяснение зависимости между химической структурой веществ и их биологической активностью является одним из наиболее важных направлений в создании новых препаратов. Кроме того, сопоставление оптимальных структур для разных групп соединений с одинаковым типом действия позволяет составить определен-

ное представление об организации тех рецепторов, с которыми взаимодействуют данные лекарственные средства.

Многие количественные и качественные характеристики действия веществ зависят также от таких физико-химических и физических свойств, как растворимость в воде, липидах, для порошкообразных соединений – от степени их измельчения, для летучих веществ – от степени летучести и т.д. Важное значение имеет степень ионизации. Например, миорелаксанты, относящиеся по структуре к вторичным и третичным аминам, менее ионизированы и менее активны, чем полностью ионизированные четвертичные аммониевые соединения.

Б) ДОЗЫ И КОНЦЕНТРАЦИИ

Действие лекарственных средств в большой степени определяется их дозой. В зависимости от дозы (концентрации) меняются скорость развития эффекта, его выраженность, продолжительность, иногда характер. Обычно с повышением дозы (концентрации) уменьшается латентный период и увеличиваются выраженность и длительность эффекта.

Дозой называют количество вещества на один прием (обычно обозначается как разовая доза).

Необходимо быть ориентированным не только в дозе, рассчитанной на однократный прием (*pro dosi*), но и в суточной дозе (*pro die*).

Обозначают дозу в граммах или долях грамма. Для более точной дозировки препаратов рассчитывают их количество на 1 кг массы тела (например, мг/кг, мкг/кг). В отдельных случаях предпочитают дозировать вещества, исходя из величины поверхности тела (на 1 м²).

Минимальные дозы, в которых лекарственные средства вызывают начальный биологический эффект, называют пороговыми, или минимальными действующими. В практической медицине чаще всего используют средние терапевтические дозы, в которых препараты у преобладающего большинства больных оказывают необходимое фармакотерапевтическое действие. Если при их назначении эффект выражен недостаточно, дозу повышают до высшей терапевтической. Кроме того, выделяют токсические дозы, в которых вещества вызывают опасные для организма токсические эффекты, и смертельные дозы (рис. II.12).

В некоторых случаях указывается доза препарата на курс лечения (курсовая доза). Это особенно важно при применении противомикробных химиотерапевтических средств.

Если возникает необходимость быстро создать высокую концентрацию лекарственного вещества в организме, то первая доза (ударная) превышает последующие.

Для веществ, вводимых ингаляционно (например, газообразные и летучие средства для наркоза), основное значение имеет их концентрация во вдыхаемом воздухе (обозначается в объемных процентах).

В) ПОВТОРНОЕ ПРИМЕНЕНИЕ ЛЕКАРСТВЕННЫХ СРЕДСТВ

При повторном применении лекарственных средств действие их может изменяться в сторону как нарастания, так и уменьшения эффекта.

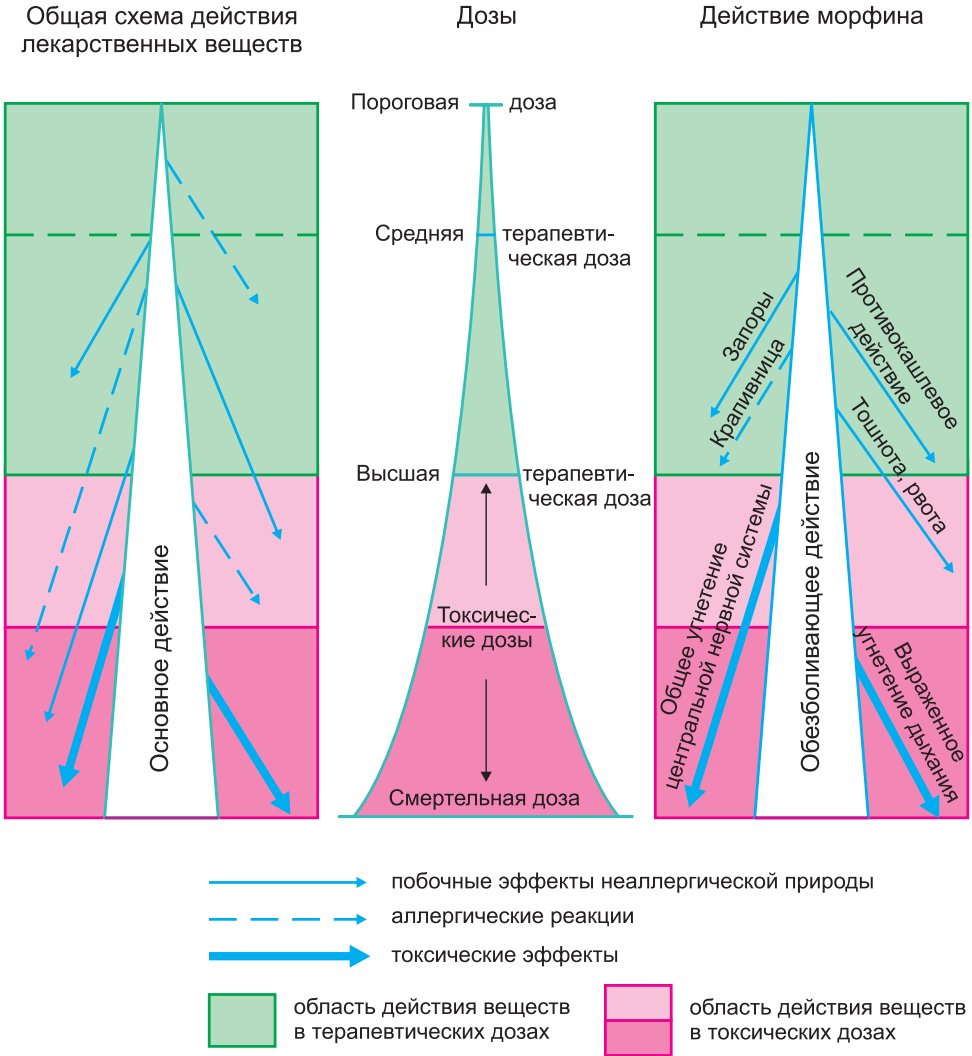


Рис. II.12. Дозы, фармакотерапевтические и неблагоприятные эффекты лекарственных средств (в качестве примера приведены основные, побочные и токсические эффекты морфина).

Увеличение эффекта ряда веществ связано с их способностью к кумуляции¹. Под *материальной кумуляцией* имеют в виду накопление в организме фармакологического вещества. Это типично для длительно действующих препаратов, которые медленно выделяются или стойко связываются в организме (например, некоторые сердечные гликозиды из группы наперстянки). Накопление вещества при повторных его назначениях может быть причиной токсических эффектов. В связи с этим дозировать такие препараты нужно с учетом кумуляции, постепенно уменьшая дозу или увеличивая интервалы между приемами препарата.

Известны примеры и так называемой *функциональной кумуляции*, при которой «накапливается» эффект, а не вещество. Так, при алкоголизме нарастающие изме-

¹ От лат. *cumulatio* – увеличение, скопление.

нения функции ЦНС могут приводить к развитию белой горячки. В данном случае вещество (спирт этиловый) быстро окисляется и в тканях не задерживается. Суммируются лишь его нейротропные эффекты. Функциональная кумуляция происходит также при применении ингибиторов МАО.

Снижение эффективности веществ при их повторном применении – привыкание (толерантность¹) – наблюдается при использовании разнообразных препаратов (анальгетики, гипотензивные, слабительные средства и др.). Оно может быть связано с уменьшением всасывания вещества, увеличением скорости его инактивации и (или) повышением интенсивности выведения. Возможно, что привыкание к ряду веществ обусловлено снижением чувствительности к ним рецепторных образований или уменьшением их плотности в тканях.

В случае привыкания для получения исходного эффекта дозу препарата необходимо повышать или одно вещество заменять другим. При последнем варианте следует учитывать, что существует *перекрестное привыкание* к веществам, взаимодействующим с теми же рецепторами (субстратами).

Особым видом привыкания является *тахифилаксия*² – привыкание, возникающее очень быстро, иногда после первого введения вещества. Так, эфедрин при повторном применении с интервалом 10–20 мин вызывает меньший подъем артериального давления, чем при 1-й инъекции.

К некоторым веществам (обычно к нейротропным) при их повторном введении развивается лекарственная зависимость (табл. II.5). Она проявляется непреодолимым стремлением к приему вещества, обычно с целью повышения настроения, улучшения самочувствия, устранения неприятных переживаний и ощущений, в том числе возникающих при отмене веществ, вызывающих лекарственную зависимость. Различают психическую и физическую лекарственную зависимость. В случае *психической лекарственной зависимости* прекращение введения препаратов (например, кокаина, галлюциногенов) вызывает лишь эмоциональный дискомфорт. При приеме некоторых веществ (морфин, героин) развивается *физическая лекарственная зависимость*. Это более выраженная степень зависимости. Отмена препарата в данном случае вызывает тяжелое состояние, которое, помимо резких психических изменений, проявляется разнообразными и часто серьезными соматическими нарушениями, связанными с расстройством функций многих систем организма вплоть до смертельного исхода. Это так называемый *синдром абстиненции*³, или *явления лишения*.

Таблица II.5. Примеры веществ, вызывающих лекарственную зависимость

Вещества	Лекарственная зависимость		Привыкание
	психическая	физическая	
Морфин, героин, кодеин и другие опиоидные препараты	+	+	+
Барбитураты	+	+	+
Бензодиазепины	+	+	+
Спирт этиловый	+	+	+
Кокаин	+	–	–
Индийская конопля (марихуана, гашиш)	+	–	±
ЛСД-25 (диэтиламид лизергиновой кислоты)	+	–	+

¹ От лат. *tolerantia* – терпение.

² От греч. *tachys* – быстрый, *phylaxis* – бдительность, охрана.

³ От лат. *abstinentia* – воздержание.

Профилактика и лечение лекарственной зависимости являются серьезной медицинской и социальной проблемой.

Г) ВЗАИМОДЕЙСТВИЕ ЛЕКАРСТВЕННЫХ СРЕДСТВ

В медицинской практике часто используют несколько лекарственных средств одновременно. При этом они могут взаимодействовать друг с другом, изменяя выраженность и характер основного эффекта, его продолжительность, а также усиливая или ослабляя побочные и токсические влияния.

Взаимодействие лекарственных средств можно классифицировать следующим образом.

I. Фармакологическое взаимодействие:

- 1) основанное на изменении фармакокинетики лекарственных средств;
- 2) основанное на изменении фармакодинамики лекарственных средств;
- 3) основанное на химическом и физико-химическом взаимодействии лекарственных средств в средах организма.

II. Фармацевтическое взаимодействие.

Комбинации различных лекарственных средств нередко используют для усиления или сочетания эффектов, полезных для медицинской практики. Например, применяя некоторые психотропные средства совместно с опиоидными анальгетиками, можно существенно повысить болеутоляющее действие последних. Есть препараты, содержащие антибактериальные или противогрибковые средства со стероидными противовоспалительными веществами, что также относится к числу целесообразных комбинаций. Таких примеров немало. Вместе с тем при сочетании веществ может возникать и неблагоприятное взаимодействие, которое обозначается как *несовместимость лекарственных средств*. Проявляется несовместимость ослаблением, полной утратой или изменением характера фармакотерапевтического эффекта либо усилением побочного или токсического действия (так называемая *фармакологическая несовместимость*). Это может происходить при совместном применении двух или более лекарственных средств. Например, несовместимость лекарственных средств может быть причиной кровотечений, гипогликемической комы, судорог, гипертензивного криза, панцитопении и др. Несовместимость возможна также при изготовлении и хранении комбинированных препаратов (*фармацевтическая несовместимость*).

Фармакологическое взаимодействие

Фармакологическое взаимодействие связано с тем, что одно вещество изменяет фармакокинетику или(и) фармакодинамику другого вещества. *Фармакокинетический тип взаимодействия* может быть связан с нарушением всасывания, биотрансформации, транспорта, депонирования и выведения одного из веществ. *Фармакодинамический тип взаимодействия* является результатом прямого или косвенного взаимодействия веществ на уровне рецепторов, ионных каналов, клеток, ферментов, органов или физиологических систем. При этом основной эффект может изменяться количественно (усиливаться, ослабляться) или качественно. Кроме того, возможно *химическое и физико-химическое взаимодействие* веществ при их совместном применении.

Фармакокинетический тип взаимодействия (табл. II.6) может проявляться уже на этапе *всасывания* веществ, которое может изменяться по разным причинам. Так, в пищеварительном тракте возможны связывание веществ адсорбирую-

Таблица II.6. Примеры фармакокинетического взаимодействия лекарственных средств

Группа комбинируемых препаратов		Результат взаимодействия препаратов I и II групп	
I	II	эффект	механизм
Антикоагулянты непрямого действия (варфарин, неодикумарин и др.)	Алмагель	Ослабление противосвертывающего действия веществ I группы	Алмагель затрудняет всасывание веществ I группы в желудочно-кишечном тракте
Антикоагулянты непрямого действия (варфарин, неодикумарин и др.)	Холестирамин	Ослабление противосвертывающего действия веществ I группы	Холестирамин связывает в просвете кишечника вещества I группы и уменьшает их всасывание
Салицилаты (кислота ацетилсалициловая и др.)	Фенобарбитал	Ослабление действия салицилатов	Фенобарбитал усиливает биотрансформацию салицилатов в печени
Опиоидные анальгетики (морфин и др.)	Неизбирательные ингибиторы MAO	Усиление и пролонгирование действия веществ I группы с возможным угнетением дыхания	Неизбирательные ингибиторы MAO угнетают инактивацию в печени веществ I группы
Синтетические противодиабетические средства (хлорпропамид и др.)	Бутадиион	Усиление гипогликемического эффекта вплоть до комы	Бутадиион вытесняет вещества I группы из связи с белками плазмы крови, повышая их концентрацию в крови
Салицилаты (кислота ацетилсалициловая)	Антацидные средства, оказывающие системное действие	Некоторое ослабление действия салицилатов	Антацидные средства уменьшают реабсорбцию салицилатов в почках (в щелочной среде), повышая их выведение с мочой. Концентрация салицилатов в крови при этом снижается

щими средствами (активированным углем, белой глиной) или анионообменными смолами (например, гипополипидемическим средством холестираминол), образование неактивных хелатных соединений или комплексонов (в частности, по такому принципу взаимодействуют антибиотики группы тетрациклина с ионами железа, кальция, магния). Все эти варианты взаимодействия препятствуют всасыванию лекарственных средств и соответственно уменьшают их фармакотерапевтические эффекты. Для всасывания ряда веществ из пищеварительного тракта существенное значение имеет рН среды. Так, изменяя реакцию пищеварительных соков, можно существенно повлиять на скорость и полноту абсорбции слабокислых и слабощелочных соединений. Ранее было отмечено, что при снижении степени ионизации повышается липофильность таких веществ, что способствует их всасыванию.

Изменение перистальтики пищеварительного тракта также сказывается на всасывании веществ. Так, повышение холиномиметиками перистальтики кишечника снижает всасывание сердечного гликозида дигоксина, тогда как холиноблокатор атропин, уменьшающий перистальтику, благоприятствует абсорбции дигоксина. Известны примеры взаимодействия веществ на уровне их прохождения через слизистую оболочку кишечника (например, барбитураты уменьшают всасывание противогрибкового средства гризеофульвина).

Угнетение активности ферментов также может влиять на всасывание. Так, противоэпилептический препарат дифенин ингибирует фолатдеконъюгазу и нарушает всасывание фолиевой кислоты из пищевых продуктов. В результате развивается недостаточность фолиевой кислоты.

Некоторые вещества (алмагель, вазелиновое масло) образуют слой на поверхности слизистой оболочки пищеварительного тракта, что может несколько затруднить всасывание лекарственных средств.

Взаимодействие веществ возможно на этапе их *связывания с белками крови*. В этом случае одно вещество может вытеснить другое из комплекса с белками плазмы крови. Так, противовоспалительные препараты индометацин и бутадиион высвобождают из комплекса с белками плазмы крови антикоагулянты непрямого действия (группы кумарина). Это повышает концентрацию свободной фракции антикоагулянтов и может привести к кровотечению. По аналогичному принципу бутадиион и салицилаты увеличивают концентрацию в крови свободной фракции гипогликемических средств (типа хлорпропамида) и могут вызвать гипогликемическую кому.

Некоторые лекарственные средства способны взаимодействовать на уровне *биотрансформации* веществ. Имеются препараты, которые повышают (индуцируют) активность микросомальных ферментов печени (фенобарбитал, дифенин, гризеофульвин и др.). На фоне действия последних биотрансформация многих веществ протекает более интенсивно, и это снижает выраженность и продолжительность их эффекта (как и самих индукторов ферментов). Однако в клинических условиях это проявляется достаточно отчетливо только при применении индукторов ферментов в больших дозах и достаточно длительное время.

Возможно также взаимодействие лекарственных средств, связанное с ингибирующим влиянием на микросомальные и немикросомальные ферменты. Так, известен ингибитор ксантиноксидазы — противоподагрический препарат аллопуринол, который повышает токсичность противоопухолевого средства меркаптопурина (усиливает его угнетающее действие на кроветворение). Тетурам, применяемый при лечении алкоголизма, угнетает альдегиддегидрогеназу и, нарушая метаболизм этилового спирта, повышает его токсические эффекты.

Выведение лекарственных средств также может существенно изменяться при комбинированном применении веществ. Ранее уже было отмечено, что реабсорбция в почечных канальцах слабокислых и слабощелочных соединений зависит от значений рН первичной мочи. Изменяя ее реакцию, можно повысить или понизить степень ионизации вещества. Чем меньше ионизация, тем выше липофильность вещества и тем интенсивнее протекает его реабсорбция в почечных канальцах. Естественно, что более ионизированные вещества плохо реабсорбируются и в большей степени выделяются с мочой. Для подщелачивания мочи используют натрия гидрокарбонат, а для подкисления — аммония хлорид (имеются и другие препараты аналогичного действия). При комбинированном применении лекарственных средств может нарушаться их секреция в почечных канальцах. Так, пробенецид угнетает секрецию пенициллинов в почечных канальцах и тем самым пролонгирует их антибактериальное действие.

Следует иметь в виду, что при взаимодействии веществ их фармакокинетика может изменяться на нескольких этапах одновременно (например, барбитураты влияют на всасывание и биотрансформацию неодикумарина).

Фармакодинамический тип взаимодействия отражает взаимодействие веществ, основанное на особенностях их фармакодинамики (табл. II.7). Если взаимодействие осуществляется на уровне рецепторов, то оно в основном касается

агонистов и антагонистов различных типов рецепторов (см. выше). При этом одно соединение может усиливать или ослаблять действие другого. В случае *синергизма*¹ взаимодействие веществ сопровождается усилением конечного эффекта.

Синергизм лекарственных средств может проявляться простым суммированием или потенцированием эффектов. Суммированный (аддитивный²) эффект наблюдается при простом сложении эффектов каждого из компонентов (например, так взаимодействуют средства для наркоза). Если при введении двух веществ общий эффект превышает (иногда значительно) сумму эффектов обоих веществ, это свидетельствует о потенцировании (например, антипсихотические препараты потенцируют действие средств для наркоза).

Синергизм может быть прямой (если оба соединения действуют на один субстрат) или косвенный (при разной локализации их действия).

Способность одного вещества в той или иной степени уменьшать эффект другого называют *антагонизмом*. По аналогии с синергизмом выделяют прямой или косвенный антагонизм (о характере взаимодействия на уровне рецепторов см. выше).

Кроме того, выделяют так называемый синергоантагонизм, при котором одни эффекты комбинируемых веществ усиливаются, а другие ослабляются. Так, на фоне α -адреноблокаторов стимулирующее действие адреналина на α -адренорецепторы сосудов уменьшается, а на β -адренорецепторы — становится более выраженным.

Таблица II.7. Примеры фармакодинамического взаимодействия лекарственных средств

Группа комбинируемых препаратов		Результат взаимодействия препаратов I и II групп	
I	II	эффект	механизм
1	2	3	4
Курареподобные средства деполаризующего типа действия (дитилин)	Антихолинэстеразные средства	Значительное усиление и пролонгирование действия деполаризующих курареподобных средств	Антихолинэстеразные средства препятствуют гидролизу медиатора ацетилхолина, который является синергистом дитилина (оба соединения вызывают деполаризацию субсинаптической мембраны)
α -Адреноблокаторы (фентоламин и др.)	Адреналин	Уменьшение вазопрессорного действия адреналина или его «извращение» (возникает гипотензивный эффект)	α -Адреноблокаторы являются антагонистами адреналина в отношении α -адренорецепторов. На фоне блокады α -адренорецепторов проявляется возбуждающее действие адреналина на β -адренорецепторы сосудов
Симпатолитики (резерпин и др.)	Симпатомиметики (эфедрин и др.)	Ослабление действия симпатомиметиков	Симпатолитики являются антагонистами симпатомиметиков по влиянию на высвобождение норадреналина из адренергических окончаний

¹ От греч. *synergos* — действующие вместе.

² От лат. *additio* — прибавление.

1	2	3	4
Фторотан	Адреналин	Нарушение ритма сердечных сокращений	Фторотан повышает чувствительность миокарда к действию адреналина
Кислота ацетилсалициловая	Антикоагулянты (неодикумарин, варфарин, фенилин и др.)	Кровотечения	Кислота ацетилсалициловая вызывает изъязвление слизистой оболочки желудка, уменьшает содержание в крови протромбина и снижает агрегацию тромбоцитов. На этом фоне антикоагулянты способствуют кровотечению
Антипсихотические средства (аминазин, галоперидол), анксиолитики (диазепам и др.)	Спирт этиловый	Значительное усиление угнетающего эффекта спирта этилового на ЦНС	Антипсихотические средства и анксиолитики потенцируют действие спирта этилового на ЦНС
Пенициллин	Тетрациклины, левомецетин	Ослабление противомикробного действия пенициллина	Пенициллин влияет только на делящиеся клетки. Вместе с тем тетрациклин и левомецетин подавляют деление микроорганизмов
Антибиотики группы аминогликозидов (стрептомицин, неомицин, канамицин)	Курареподобные средства	Усиление миопаралитического действия курареподобных средств	Аминогликозиды и курареподобные средства по угнетающему влиянию на нервно-мышечную передачу являются синергистами
Антибиотики группы аминогликозидов	Антибиотики группы аминогликозидов	Усиление ототоксичности и курареподобного действия	Синергизм (суммирование эффектов) антибиотиков одной группы
Сульфаниламидные препараты	Новокаин	Ослабление противомикробного действия сульфаниламидных препаратов	При гидролизе новокаина образуется парааминобензойная кислота, которая является конкурентным антагонистом сульфаниламидных препаратов

Химическое и физико-химическое взаимодействие веществ в средах организма чаще всего используется при передозировке или остром отравлении лекарственными средствами. Так, уже была упомянута способность адсорбирующих средств затруднять всасывание веществ из пищеварительного тракта. При передозировке антикоагулянта гепарина назначают его антидот – протамина сульфат, который инактивирует гепарин за счет электростатического взаимодействия с ним. Это примеры физико-химического взаимодействия.

Иллюстрацией химического взаимодействия является образование комплексов. Так, ионы кальция связывает динатриевая соль этилендиаминтетрауксусной кислоты (трилон Б; $\text{Na}_2\text{ЭДТА}$), ионы свинца, ртути, кадмия, кобальта, урана – тетрацин-кальций ($\text{CaNa}_2\text{ЭДТА}$), ионы меди, ртути, свинца, железа, кальция – пеницилламин.

Таким образом, возможности фармакологического взаимодействия веществ весьма разнообразны (см. табл. II.6 и II.7).

Фармацевтическое взаимодействие

Возможны случаи фармацевтической несовместимости, при которой в процессе изготовления препаратов и (или) их хранения, а также при смешивании в одном шприце происходит взаимодействие компонентов смеси и наступают такие изменения, в результате которых препарат становится непригодным для практического использования. При этом имевшаяся ранее у исходных компонентов фармакотерапевтическая активность снижается или исчезает. В некоторых случаях появляются новые, иногда неблагоприятные (токсические) свойства.

Фармацевтическая несовместимость может быть связана с химическими, физическими и физико-химическими свойствами веществ. Например, несовместимость может быть обусловлена недостаточной или полной нерастворимостью веществ в растворителе, коагуляцией лекарственных форм, расслоением эмульсии, отсыреванием и расплавлением порошков в связи с их гигроскопичностью; возможна нежелательная адсорбция активных веществ. При неправильных рецептурных прописях в результате химического взаимодействия веществ иногда образуется осадок или изменяются цвет, вкус, запах и консистенция лекарственной формы.

7. ЗНАЧЕНИЕ ИНДИВИДУАЛЬНЫХ ОСОБЕННОСТЕЙ ОРГАНИЗМА И ЕГО СОСТОЯНИЯ ДЛЯ ПРОЯВЛЕНИЯ ДЕЙСТВИЯ ЛЕКАРСТВЕННЫХ СРЕДСТВ

А) ВОЗРАСТ

Чувствительность к лекарственным средствам меняется в зависимости от возраста. В связи с этим выделилась так называемая перинатальная фармакология, исследующая особенности влияния лекарственных средств на плод от 24 нед до родов и на новорожденного (до 4 нед жизни). По чувствительности к лекарственным веществам плод в последний триместр и новорожденные в первый месяц жизни существенно отличаются от взрослых. Это связано с недостаточностью многих ферментов, функций почек, повышенной проницаемостью гематоэнцефалического барьера, недоразвитием ЦНС. Рецепторы в этот период жизни также обладают иной чувствительностью к лекарственным средствам. Например, новорожденные более чувствительны к некоторым веществам, влияющим на ЦНС (в частности, к морфину). Очень токсичен для них левомецетин, который может вызвать даже смертельный исход. Это объясняется тем, что в печени у новорожденных нет необходимых ферментов для его детоксикации. Детям младшего возраста не следует назначать вещества, усиливающие секрецию желез (бронхиальных, слизистой оболочки носа и др.), так как это может нарушить процесс дыхания и явиться причиной патологии органов дыхания.

Область фармакологии, занимающаяся изучением особенностей действия веществ на детский организм, называется педиатрической фармакологией.

В Государственной фармакопее приведена таблица высших разовых и суточных доз ядовитых и сильнодействующих веществ для детей разного возраста. Для остальных веществ расчет можно упростить, приняв, что на каждый год жизни ребенка требуется 1/20 дозы для взрослого.

В пожилом и старческом возрасте замедлено всасывание лекарственных веществ, менее эффективно протекает их метаболизм, понижена скорость экскреции препаратов почками. В целом чувствительность к большинству лекарственных средств в

пожилом и старческом возрасте повышена, в связи с чем их доза должна быть снижена. При этом ассортимент препаратов следует ограничивать минимально токсичными средствами.

Выяснение особенностей действия и применения лекарственных средств у больных пожилого и старческого возраста (так называемая гериатрическая¹ фармакология) приобретает все большее значение, так как удельный вес этих возрастных групп среди общего числа населения значительно возрос.

Б) ПОЛ

В эксперименте на животных показано, что к ряду веществ (никотин, стрихнин) мужские особи менее чувствительны, чем женские. Были отмечены также связанные с полом различия в метаболизме ряда веществ. Имеются и клинические наблюдения. Так, клиренс парацетамола происходит у мужчин быстрее, чем у женщин. У женщин в менопаузе задерживается абсорбция ионов кальция в кишечнике. Биодоступность верапамила у женщин выше, чем у мужчин. Окисление диазепама происходит быстрее у женщин. Противоаритмические вещества чаще вызывают аритмогенный эффект (так называемые «пируэты») у женщин. Для снятия послеоперационных болей мужчинам требуются большие дозы морфина, чем женщинам.

Однако в целом эта проблема исследована недостаточно. В каждом случае важно выяснить причины полового различия в фармакокинетике и фармакодинамике лекарственных средств.

В) ГЕНЕТИЧЕСКИЕ ФАКТОРЫ

Чувствительность к лекарственным средствам может быть обусловлена генетически. Это проявляется как количественно, так и качественно. Например, при генетической недостаточности холинэстеразы плазмы крови длительность действия миорелаксанта дитилина резко возрастает и может достигать 6–8 ч и более (в обычных условиях дитилин действует в течение 5–7 мин).

Известно, что скорость ацетилирования противотуберкулезного средства изониазида варьирует довольно широко. Выделяют лиц с быстрой и медленной метаболизирующей активностью. Считают, что у людей с медленной инактивацией изониазида имеется недостаточность генов, регулирующих синтез фермента, обеспечивающего ацетилирование этого препарата.

Известны примеры атипичных реакций на вещества (*идиосинкразия*²). Например, противомаларийные средства из группы 8-аминохинолина (примахин и др.) у лиц с генетической энзимопатией могут вызывать гемолиз (дефицит фермента глюкозо-6-фосфатдегидрогеназы приводит к образованию хинона, который и оказывает гемолитическое действие). Известны и другие вещества с потенциальным гемолитическим эффектом. К ним относят аминохинолины (примахин, хлорохин), сульфоны (дапсон), сульфаниламиды (сульфацил-натрий, сульфацил-натрий), нитрофураны (фуразолидон, фурадонин), неопиоидные анальгетики (кислота ацетилсалициловая) и разные другие вещества (кислота налединовая, хинин, хинидин, левомецетин).

¹ От греч. *geron* – старик, *iatreia* – лечение.

² От греч. *idios* – своеобразный, *synkrisis* – смешение.

Выяснение роли генетических факторов в чувствительности организма к лекарственным веществам является основной задачей специальной области фармакологии — *фармакогенетики*.

Г) СОСТОЯНИЕ ОРГАНИЗМА

Эффект препаратов может зависеть от состояния организма, в частности от патологии, при которой их назначают. Так, жаропонижающие средства снижают температуру тела только при лихорадке (при нормотермии они не действуют). Влияние сердечных гликозидов на кровообращение проявляется только на фоне сердечной недостаточности. Гипотензивное действие ганглиоблокаторов тем больше, чем выше тонус симпатической иннервации. При гипертиреозе повышается чувствительность миокарда к адреналину.

Заболевания, сопровождающиеся нарушением функции почек или печени, изменяют соответственно экскрецию и биотрансформацию веществ. При этом могут изменяться и другие параметры — связывание с белками, биодоступность, распределение.

Изменяется фармакокинетика лекарственных средств при беременности, при ожирении.

Д) ЗНАЧЕНИЕ СУТОЧНЫХ РИТМОВ

Суточные ритмы¹ имеют важное значение для физиологических функций. Общеизвестно, что чередование бодрствования и сна сказывается существенным образом на активности нервной системы и эндокринных желез и соответственно на состоянии других органов и систем. В свою очередь это отражается на чувствительности организма к различным веществам. Исследование зависимости фармакологического эффекта от суточного периодизма является одной из основных задач нового направления, названного хронофармакологией. Последняя включает как *хронофармакодинамику*, так и *хронофармакокинетику*².

В зависимости от времени суток действие веществ может изменяться не только количественно, но иногда и качественно. В большинстве случаев наиболее выраженный их эффект отмечается в период максимальной активности (у людей — в дневное время, у ночных животных — в темное время суток). Так, у человека болеутоляющее средство морфин более активен в начале второй половины дня, чем ранним утром или ночью. Обнаружены суточные колебания и в продукции эндогенных пептидов с анальгетической активностью (энкефалинов и эндорфинов). При стенокардии нитроглицерин более эффективен утром, чем во второй половине дня.

В зависимости от суточного периодизма существенно меняется и токсичность веществ. Так, в экспериментах на животных в разное время суток летальный эффект фенobarбитала в токсической дозе колеблется от 0 до 100%.

Фармакокинетические параметры также зависят от суточных ритмов. В частности, наибольшее всасывание противогрибкового препарата гризеофульвина у человека происходит примерно в 12 ч дня. В течение суток меняется интенсивность

¹ Используют также термин «циркадные (околосуточные) ритмы» (от лат. *circa* — около, *dies* — день). Имеются в виду циклические колебания биологических процессов в интервале 20–28 ч.

² Вместо хронофармакодинамики и хронофармакокинетики предложены два аналогичных по значению термина — «*хронестезия*» (чувствительность к веществам в разное время суток) и «*хронокинетика*» (зависимость фармакокинетических характеристик от суточного ритма).

метаболизма веществ (например, гексобарбитала). Существенно изменяются в зависимости от времени суток функция почек и их способность экскретировать фармакологические средства. Для фенамина показано, что у человека особенно большие его количества выделяются почками ранним утром (что, по-видимому, связано с колебаниями рН мочи). Препараты лития при введении внутрь выделяются ночью в меньших количествах, чем в дневное время.

Таким образом, фармакодинамика и фармакокинетика веществ зависят от суточного периода. К этому следует добавить, что сами лекарственные средства могут влиять на фазы и амплитуду суточного ритма. Следует также учитывать, что результат их взаимодействия с организмом в разное время суток может изменяться при различных патологических состояниях и заболеваниях.

Хотя объем сведений в области хронофармакологии ограничен, значимость этих данных для рационального дозирования препаратов в зависимости от времени их приема не вызывает сомнений. Известно, что для физиологических функций определенное значение имеют также сезонные ритмы, что, очевидно, сказывается и на эффектах лекарственных веществ.

8. ОСНОВНЫЕ ВИДЫ ЛЕКАРСТВЕННОЙ ТЕРАПИИ

Профилактическое применение¹ лекарственных средств имеет в виду предупреждение определенных заболеваний. С этой целью используют дезинфицирующие, химиотерапевтические вещества и др.

Этиотропная² (каузальная³) терапия направлена на устранение причины заболевания (так, антибиотики действуют на бактерии, противомаларийные средства – на плазмодии малярии).

Главной задачей симптоматической терапии является устранение нежелательных симптомов (например, боли), что оказывает существенное влияние и на течение основного патологического процесса. В связи с этим во многих случаях симптоматическая терапия играет роль патогенетической⁴.

Заместительная терапия используется при дефиците естественных биогенных веществ. Так, при недостаточности желез внутренней секреции (при сахарном диабете, микседеме) вводят соответствующие гормональные препараты. Длительность такой терапии измеряется месяцами и годами.

9. ОСНОВНОЕ И ПОБОЧНОЕ ДЕЙСТВИЕ. АЛЛЕРГИЧЕСКИЕ РЕАКЦИИ. ИДИОСИНКРАЗИЯ. ТОКСИЧЕСКИЕ ЭФФЕКТЫ

Лекарственные средства назначают для получения определенного фармакотерапевтического эффекта: для уменьшения боли, гипотензивные средства для снижения артериального давления и т.д. Все это – проявление основного действия препаратов, ради которого их применяют в практической медицине. Однако наряду с желательными эффектами практически все вещества оказывают неблагоприятное действие, к которому относятся отрицательное побочное действие неаллергической природы, аллергические реакции, токсические и другие эффекты.

¹ От греч. *prophylaktikos* – предохранительный.

² От греч. *aitia* – причина, *tropos* – направление.

³ От лат. *causa* – причина.

⁴ От греч. *pathos* – страдание, *genesis* – происхождение.

К проявлениям побочного действия неаллергического происхождения относят только те эффекты, которые возникают при применении веществ в терапевтических дозах и составляют спектр их фармакологического действия (см. рис. II.12). Так, фенобарбитал при использовании в качестве противосудорожного средства может быть причиной сонливости. Обезболивающий препарат морфин в терапевтических дозах вызывает эйфорию, повышение тонуса сфинктеров желудочно-кишечного тракта.

Побочное действие может быть первичным и вторичным. Первичное действие возникает как прямое следствие влияния данного препарата на определенный субстрат (например, тошнота, рвота при раздражающем действии веществ на слизистую оболочку желудка). Вторичное побочное действие относится к косвенно возникающим неблагоприятным влияниям (например, гиповитаминоз при подавлении кишечной флоры антибиотиками).

Неблагоприятные эффекты веществ весьма разнообразны по характеру, бывают разной выраженности и продолжительности. Побочное действие может быть направлено на нервную систему, кровь и кроветворение, органы кровообращения, дыхания, пищеварения, почки, эндокринные железы и т.д. Одни побочные эффекты переносятся относительно легко (умеренная тошнота, головная боль и др.), другие могут быть тяжелыми и даже угрожающими жизни (поражение печени, лейкопения, апластическая анемия).

К отрицательным влияниям, оказываемым лекарственными веществами, относятся также аллергические¹ реакции, частота которых довольно велика. Возникают они независимо от дозы вводимого вещества. Лекарственные средства в данном случае выступают в роли антигенов (аллергенов). *Лекарственные аллергии* обычно подразделяются на 4 типа.

Тип I (немедленная аллергия). Данный тип гиперчувствительности связан с вовлечением в реакцию IgE-антител. Проявляется это крапивницей, сосудистым отеком, ринитом, бронхоспазмом, анафилактическим шоком. Такие реакции возможны при применении пенициллинов, сульфаниламидов и др.

Тип II. При этом типе лекарственной аллергии IgG- и IgM-антитела, активируя систему комплемента, взаимодействуют с циркулирующими клетками крови и вызывают их лизис. Так, метилдофа может вызывать гемолитическую анемию, хинидин — тромбоцитопеническую пурпуру, ряд препаратов (например, анальгин) иногда являются причиной развития агранулоцитоза.

Тип III. Очевидно, в развитии данного типа лекарственной аллергии принимают участие IgG-, а также IgM- и IgE-антитела (+ комплемент). Комплекс «антиген—антитело—комплемент» взаимодействует с сосудистым эндотелием и повреждает его. Возникает так называемая сывороточная болезнь. Проявляется она крапивницей, артралгией, артритом, лимфаденопатией, лихорадкой. Сывороточную болезнь могут вызывать пенициллин, сульфаниламиды, йодиды и другие препараты.

Тип IV. В данном случае реакция опосредуется через клеточные механизмы иммунитета, включающие сенсibilизированные Т-лимфоциты и макрофаги. Возникает при местном нанесении вещества и проявляется контактным дерматитом.

Идиосинкразия (см. выше) также может быть одной из причин неблагоприятных реакций на вещества.

¹ От греч. *allos* — другой, *ergon* — действие.

В дозах, превышающих терапевтические, вещества вызывают токсические эффекты. Последние обычно проявляются в виде тех или иных серьезных нарушений функций органов и систем (снижение слуха, вестибулярные расстройства, слепота в результате поражения зрительного нерва, выраженное нарушение проведения возбуждения по миокарду, поражение печени, кровотворения, угнетение жизненно важных центров продолговатого мозга).

Основной причиной токсических эффектов является передозировка — случайное или сознательное превышение максимально переносимых доз. Кроме того, возможно накопление токсических концентраций веществ в организме в результате нарушения их метаболизма (например, при патологии печени) или замедленного их выведения (при некоторых заболеваниях почек).

Лекарственные средства, назначаемые во время беременности, могут оказывать отрицательные влияния на эмбрион и плод. К таким влияниям относится тератогенное¹ действие веществ, которое приводит к рождению детей с различными аномалиями.

Внимание к возможному тератогенному действию лекарственных средств привлекла трагедия, связанная с использованием в ряде стран талидомида. Этот препарат был введен в медицинскую практику в качестве успокаивающего и снотворного средства. Однако, как выяснилось, талидомид обладает выраженными тератогенными свойствами. В период его применения родились несколько тысяч детей с различными аномалиями (фокомелия², амелия³, гемангиомы на лице, аномалии со стороны желудочно-кишечного тракта и др.). Эти события заставили особенно настороженно относиться не только к новым, но и к уже известным препаратам.

Для изучения тератогенного действия веществ была сделана попытка создать адекватную модель на животных, однако эти исследования не увенчались успехом. До настоящего времени нет достаточно доказательных экспериментальных методов для выяснения потенциальной тератогенности веществ при их внедрении в клиническую практику. Дело в том, что аномалии развития у животных вызывают многие вещества, в том числе и препараты, широко применяемые в медицине, которые, по имеющимся данным, не оказывают тератогенного действия на эмбрион человека. Таким образом, на достоверность могут претендовать только отрицательные результаты. Если вещество не вызывает аномалий развития у животных, есть основания считать, что их не будет и у человека. Если же соединение тератогенно для животных, это еще не значит, что действие проявится и в отношении человека. Тем не менее к таким препаратам следует относиться с учетом возможной тератогенности. Принимая во внимание подобную неопределенность прогнозов, женщинам в первые 2–3 мес беременности, когда у эмбриона формируются основные органы, рекомендуется воздерживаться от приема лекарственных средств без абсолютных к тому показаний. Наиболее опасным в отношении тератогенного действия считают I триместр беременности (особенно первые 3–8 нед), т.е. период органогенеза. В эти сроки повышен риск тяжелой аномалии развития эмбриона.

Вместе с тем следует учитывать, что лекарственные вещества могут оказывать на эмбрион и плод неблагоприятное воздействие, не связанное с нарушением

¹ От греч. *teras* — урод.

² Фокомелия — ластоподобные конечности. От греч. *phoke* — тюлень, *melos* — конечность.

³ Амелия — отсутствие конечностей.

органогенеза, что не относится к тератогенному действию. Его можно расценивать как побочное или токсическое действие лекарственных средств. Оно может проявляться на разных стадиях беременности. Если такие эффекты возникают до 12 нед беременности, их называют эмбриотоксическими¹, в более поздние сроки — фетотоксическими².

При назначении препаратов беременным следует учитывать, что в случае прохождения веществ через плаценту они могут оказывать неблагоприятное влияние на плод. Так, стрептомицин, назначаемый беременной, способен вызвать глухоту у плода (повреждается VIII пара черепных нервов). Тетрациклины отрицательно влияют на развитие костей у плода. У матери, страдающей морфинизмом, новорожденный также может обладать физической зависимостью к морфину. Если перед родами роженице дают антикоагулянты, возможно возникновение кровотечений у новорожденного. Таких примеров много. Они свидетельствуют о том, что через плаценту проходят различные химические соединения (липофильные). В связи с этим беременным следует проводить фармакотерапию только по строгим показаниям. При этом необходимо особенно тщательно выбирать наименее токсичные и заведомо хорошо апробированные лекарственные средства.

Кроме того, следует учитывать возможность попадания лекарственных веществ новорожденным с молоком матери, что может оказывать на них неблагоприятное влияние. Например, пенициллин может вызывать аллергические реакции, сульфаниламидные препараты — гемолитическую анемию, антикоагулянты — кровоточивость.

При создании новых лекарственных средств следует также иметь в виду потенциальную возможность таких серьезных отрицательных эффектов, как химическая мутагенность и канцерогенность. Мутагенность³ — это способность веществ вызывать стойкое повреждение зародышевой клетки и ее генетического аппарата, что проявляется в изменении генотипа потомства. Канцерогенность⁴ — это способность веществ вызывать развитие злокачественных опухолей.

Неблагоприятные эффекты веществ могут возникать также при их неудачном сочетании — при лекарственной несовместимости (см. выше).

10. ОБЩИЕ ПРИНЦИПЫ ЛЕЧЕНИЯ ОСТРЫХ ОТРАВЛЕНИЙ ЛЕКАРСТВЕННЫМИ СРЕДСТВАМИ⁵

Острые отравления химическими веществами, в том числе лекарственными средствами, встречаются довольно часто. Отравления могут быть случайными, преднамеренными (суицидальными⁶) и связанными с особенностями профессии. Наиболее часто встречаются острые отравления этиловым спиртом, снотворными средствами, психотропными препаратами, опиоидными и неопиоидными анальгетиками, фосфорорганическими инсектицидами и другими соединениями.

Для лечения отравлений химическими веществами созданы специальные токсикологические центры и отделения. Основная задача при лечении острых от-

¹ От греч. *embryon* — зародыш.

² От лат. *fetus* — плод.

³ От лат. *mutatio* — изменение, греч. *genos* — происхождение.

⁴ От лат. *cancer* — рак.

⁵ Этот раздел относится к общей токсикологии.

⁶ От лат. *suicidum* — самоубийство (*sui* — себя, *caedo* — убиваю).

равлений заключается в удалении из организма вещества, вызвавшего интоксикацию. При тяжелом состоянии пациентов этому должны предшествовать общетерапевтические и реанимационные мероприятия, направленные на обеспечение функционирования жизненно важных систем — дыхания и кровообращения.

Принципы детоксикации заключаются в следующем. Прежде всего необходимо задержать всасывание вещества на путях введения. Если вещество частично или полностью всосалось, следует ускорить его выведение из организма, а также воспользоваться антидотами для его обезвреживания и устранения неблагоприятных эффектов.

А) ЗАДЕРЖКА ВСАСЫВАНИЯ ТОКСИЧНОГО ВЕЩЕСТВА В КРОВЬ

Наиболее часто острые отравления вызваны приемом веществ внутрь. Поэтому одним из важных методов детоксикации является очищение желудка. Для этого вызывают рвоту или промывают желудок. Рвоту вызывают механическим путем (раздражением задней стенки глотки), приемом концентрированных растворов натрия хлорида или натрия сульфата, введением рвотного средства апоморфина. При отравлении веществами, повреждающими слизистые оболочки (кислоты и щелочи), рвоту не следует вызывать, так как произойдет дополнительное повреждение слизистой оболочки пищевода. Кроме того, возможны аспирация веществ и ожог дыхательных путей. Более эффективно и безопасно промывание желудка с помощью зонда. Сначала удаляют содержимое желудка, а затем желудок промывают теплой водой, изотоническим раствором натрия хлорида, раствором калия перманганата, в которые при необходимости добавляют активированный уголь и другие антидоты. Промывают желудок несколько раз (через 3–4 ч) до полного очищения его от вещества.

Для задержки всасывания веществ из кишечника дают адсорбирующие средства (активированный уголь) и слабительные (солевые слабительные, вазелиновое масло). Кроме того, проводят промывание кишечника.

Если вещество, вызвавшее интоксикацию, нанесено на кожу или слизистые оболочки, необходимо тщательно промыть их (лучше всего проточной водой).

При попадании токсичных веществ через легкие следует прекратить их ингаляцию (удалить пострадавшего из отравленной атмосферы или надеть на него противогаз).

При подкожном введении токсичного вещества всасывание его из места введения можно замедлить инъекциями раствора адреналина вокруг места введения вещества, а также охлаждением этой области (на кожную поверхность помещают пузырь со льдом). Если возможно, накладывают жгут, затрудняющий отток крови и создающий венозный застой в области введения вещества. Все эти мероприятия уменьшают системное токсическое действие вещества.

Б) УДАЛЕНИЕ ТОКСИЧНОГО ВЕЩЕСТВА ИЗ ОРГАНИЗМА

Если вещество всосалось и оказывает резорбтивное действие, основные усилия должны быть направлены на скорейшее выведение его из организма. С этой целью используют форсированный диурез, перитонеальный диализ, гемодиализ, гемосорбцию, замещение крови и др.

Метод *форсированного диуреза* заключается в сочетании водной нагрузки с применением активных мочегонных средств (фуросемид, маннит). В отдельных случа-

ях щелачивание или подкисление мочи (в зависимости от свойств вещества) способствует более быстрому выведению вещества (за счет уменьшения его реабсорбции в почечных канальцах). Методом форсированного диуреза удается выводить только свободные вещества, не связанные с белками и липидами крови. При использовании этого метода следует поддерживать электролитный баланс, который может быть нарушен вследствие выведения из организма значительного количества ионов. При острой сердечно-сосудистой недостаточности, выраженном нарушении функции почек и опасности развития отека мозга или легких форсированный диурез противопоказан.

Помимо форсированного диуреза, используют гемодиализ или перитонеальный диализ¹. При *гемодиализе* (искусственная почка) кровь проходит через диализатор с полупроницаемой мембраной и в значительной степени освобождается от не связанных с белками токсичных веществ (например, барбитуратов). Гемодиализ противопоказан при резком снижении артериального давления.

Перитонеальный диализ заключается в промывании полости брюшины раствором электролитов. В зависимости от характера отравления используют определенные диализирующие жидкости, способствующие наиболее быстрому выведению веществ в полость брюшины. Одновременно с диализирующим раствором для профилактики инфекции вводят антибиотики. Несмотря на высокую эффективность этих методов, они не универсальны, так как не все химические соединения хорошо диализируются (т.е. не проходят через полупроницаемую мембрану диализатора при гемодиализе или через брюшину при перитонеальном диализе).

Одним из методов детоксикации является *гемосорбция*. В данном случае токсичные вещества, находящиеся в крови, адсорбируются на специальных сорбентах (например, на гранулированном активированном угле с покрытием белками крови). Этот метод позволяет успешно проводить детоксикацию организма при отравлениях антипсихотическими средствами, анксиолитиками, фосфорорганическими соединениями и др. Важно, что метод эффективен и в тех случаях, когда препараты плохо диализируются (в том числе вещества, связанные с белками плазмы) и гемодиализ не дает положительного результата.

При лечении острых отравлений используется также *замещение крови*. В таких случаях кровопускание сочетается с переливанием донорской крови. Наиболее показано использование этого метода при отравлении веществами, действующими непосредственно на кровь, например вызывающими метгемоглобинообразование (так действуют нитриты, нитробензолы и др.). Кроме того, метод весьма эффективен при отравлении высокомолекулярными соединениями, прочно связывающимися с белками плазмы. Операция замещения крови противопоказана при резких нарушениях кровообращения, тромбозах.

За последние годы при лечении отравлений некоторыми веществами получил распространение *плазмаферез*², при котором производится удаление плазмы без потери форменных элементов крови с последующим замещением ее донорской плазмой или раствором электролитов с альбумином.

Иногда с целью детоксикации через грудной лимфатический проток удаляют лимфу (*лимфорез*). Возможны *лимфодиализ*, *лимфосорбция*. Большого значения эти методы при лечении острых отравлений лекарственными веществами не имеют.

¹ Диализ (от греч. *dialysis* – отделение) – отделение коллоидных частиц от растворенного вещества.

² От греч. *plasma* – плазма, *aphairesis* – отнятие, взятие.

Если отравление произошло веществами, выделяющимися легкими, то форсированное дыхание является одним из важных способов лечения такой интоксикации (например, средствами для ингаляционного наркоза). Гипервентиляцию можно вызвать стимулятором дыхания карбогеном, а также искусственным дыханием.

Усиление биотрансформации токсичных веществ в организме при лечении острых отравлений существенной роли не играет.

В) УСТРАНЕНИЕ ДЕЙСТВИЯ ВСОСАВШЕГОСЯ ТОКСИЧНОГО ВЕЩЕСТВА

Если установлено, каким веществом вызвано отравление, то прибегают к детоксикации организма с помощью антидотов¹.

Антидотами называют средства, применяемые для специфического лечения отравлений химическими веществами. К ним относятся вещества, которые инактивируют яды посредством химического или физического взаимодействия либо за счет фармакологического антагонизма (на уровне физиологических систем, рецепторов и т.д.)². Так, при отравлении тяжелыми металлами применяют соединения, которые образуют с ними нетоксичные комплексы (например, унитиол, D-пеницилламин, СаNa₂ЭДТА). Известны антидоты, которые вступают в реакцию с веществом и высвобождают субстрат (например, оксимы – реактиваторы холинэстеразы; аналогичным образом действуют антидоты, применяемые при отравлении метгемоглобинообразующими веществами). Широко используют при острых отравлениях фармакологические антагонисты (атропин при отравлении антихолинэстеразными средствами, налоксон при отравлении морфином и т.д.). Обычно фармакологические антагонисты конкурентно взаимодействуют с теми же рецепторами, что и вещества, вызвавшие отравление. Перспективно создание специфических антител в отношении веществ, которые особенно часто являются причиной острых отравлений.

Чем раньше начато лечение острого отравления антидотами, тем оно эффективнее. При развившихся поражениях тканей, органов и систем организма и в терминальных стадиях отравления результативность терапии антидотами невелика.

Г) СИМПТОМАТИЧЕСКАЯ ТЕРАПИЯ ОСТРЫХ ОТРАВЛЕНИЙ

Важную роль в лечении острых отравлений играет симптоматическая терапия. Особенно большое значение она приобретает при отравлении веществами, которые не имеют специфических антидотов.

Прежде всего необходимо поддержать жизненно важные функции – кровообращение и дыхание. С этой целью применяют кардиотоники, вещества, регулирующие уровень артериального давления, средства, улучшающие микроциркуляцию в периферических тканях, часто используют оксигенотерапию, иногда – стимуляторы дыхания и т.д. При появлении нежелательных симптомов, которые отягощают состояние пациента, их устраняют с помощью соответствующих препаратов. Так,

¹ От греч. *antidoton* – противоядие.

² Более точно антидотами называют только те противоядия, которые взаимодействуют с ядами по физико-химическому принципу (адсорбция, образование осадков или неактивных комплексов). Противоядия, действие которых основано на физиологических механизмах (например, антагонистическое взаимодействие на уровне субстрата-«мишени»), по этой номенклатуре обозначают антагонистами. Однако при практическом применении все противоядия независимо от принципа их действия обычно называют антидотами.

судороги можно купировать анксиолитиком диазепамом, который обладает выраженной противосудорожной активностью. При отеке мозга проводят дегидратационную терапию (с помощью маннита, глицерина). Боли устраняют анальгетиками (морфин и др.). Большое внимание следует уделять кислотно-основному состоянию и при возникающих нарушениях проводить необходимую его коррекцию. При лечении ацидоза применяют растворы натрия гидрокарбоната, трисамин, а при алкалозе — аммония хлорид. Столь же важно поддерживать водно-электролитный баланс.

Таким образом, лечение острых отравлений лекарственными средствами включает комплекс детоксикационных мероприятий в сочетании с симптоматической и, если возникает необходимость, реанимационной терапией.

Д) ПРОФИЛАКТИКА ОСТРЫХ ОТРАВЛЕНИЙ

Главная задача — предупреждение острых отравлений. Для этого необходимо обоснованно выписывать лекарственные средства и правильно хранить их в медицинских учреждениях и в домашних условиях. Так, не следует держать медикаменты в шкафах, холодильнике, где находится пища. Места хранения лекарственных средств должны быть недоступны для детей. Нецелесообразно сохранять дома препараты, в которых нет надобности. Нельзя применять лекарственные средства, срок годности которых истек. Используемые препараты обязательно должны иметь соответствующие этикетки с названиями. Естественно, что принимать большинство лекарственных средств следует только по рекомендации врача, строго соблюдая их дозировку. Это особенно важно для ядовитых и сильнодействующих препаратов. Самолечение, как правило, недопустимо, так как оно нередко бывает причиной острых отравлений и других неблагоприятных эффектов. Важное значение имеет соблюдение правил хранения химических веществ и работы с ними на химико-фармацевтических предприятиях и в лабораториях, занимающихся изготовлением лекарственных препаратов. Выполнение всех этих требований может значительно уменьшить частоту острых отравлений лекарственными средствами.