

ОСНОВЫ ФАРМАКОТЕРАПИИ

Фармакотерапия - это наука о практике применения лекарств при лечении заболеваний. Она изучает лечебные действия лекарственных препаратов при различных заболеваниях, определяет схемы и дозы их применения.

Фармакотерапия опирается на знания базисной, клинической фармакологии, патофизиологии и терапии.

Базисная фармакология – формирует у провизора систему знаний общей и частной фармакологии. Эти знания позволяют ориентироваться в фармакологической классификации препаратов, характеристике её типичных представителей.

Клиническая фармакология – это наука, обосновывающая принципы рационального выбора лекарств для терапии больного с конкретным заболеванием или синдромом, а также методы контроля терапевтической эффективности и безопасности применения лекарств.

Задачами клинической фармакологии являются:

1. испытания новых фармакологических средств;
2. разработка методов наиболее эффективного и безопасного применения лекарственных препаратов;
3. клинические исследования и переоценка старых препаратов;
4. информационное обеспечение и консультативная помощь медицинским работникам;

Помимо теоретических задач, разрабатываемых клинической фармакологией, она решает ещё ряд практических вопросов:

1. выбор лекарственных препаратов для лечения конкретного больного;
2. определение наиболее рациональных лекарственных форм и режима их применения;
3. определения путей введения лекарственного вещества;
4. наблюдение за действием лекарственного средства;
5. предупреждение и устранение побочных реакций и нежелательных последствий взаимодействия лекарственных веществ.

В конечном итоге эффективность лечения пациента зависит от компетентности медицинского работника в вопросах клинической фармакологии.

Основой фармакотерапии является:

- индивидуальный выбор лекарства или группы лекарств, адекватных конкретному клиническому состоянию;
- выбор индивидуальной дозы;
- выбор режима дозирования;
- выбор способа и схемы применения.

В зависимости от особенностей воздействия на патологический процесс выделяют следующие **виды фармакотерапии:**

- 1. Этиотропная фармакотерапия** – это применение лекарств, действующих на возбудителя, вызвавшего заболевание. Например: применение противомикробных препаратов при инфекционных заболеваниях, применение ацикловира при герпетической инфекции, применение антидота (противоядий) при отравлении токсическими веществами (введение атропина при отравлении ФОС и т.д.). К сожалению, причина некоторых заболеваний, в первую очередь злокачественных опухолей, остается пока неизвестной. В ряде случаев трудно сразу установить причину болезни. Иногда эта причина предельно ясна, но устранить её уже невозможно (например: травматический шок).
- 2. Патогенетическая фармакотерапия** – применение лекарств, направленных на устранение или подавление механизмов развития болезни (действующие на патогенетические звенья заболевания). Это позволяет значительно сократить продолжительность заболевания, а также избежать осложнений. Например: применение гипотензивных, антиаритмических, противовоспалительных, психотропных и других средств.
- 3. Симптоматическая фармакотерапия** – применение лекарств, устраняющих или уменьшающих отдельных симптомов заболевания. Например: применение противокашлевых средств при бронхите для устранения сухого, мучительного кашля; использование обезболивающих препаратов, не влияющих на причину или механизм развития болезни (ацетилсалициловая кислота при простудных заболеваниях).

4. Заместительная терапия – применяется при недостаточности в организме больного биологически активных веществ (гормонов, ферментов, витаминов и др.), введение которых не устраняя причины заболевания, обеспечивает нормальную жизнь человеку в течение многих лет (сахарный диабет I типа; гипотериоз; анемии, связанные с дефицитом железа, недостатком витамина В и фолиевой кислоты; надпочечниковая недостаточность и др.).

5. Профилактическая терапия – проводится для предупреждения заболеваний. В группу профилактических средств входят некоторые противовирусные, дезинфицирующие препараты, вакцины, сыворотки и другие.

Рациональный выбор лекарств осуществляется с учётом его клинико-фармакологической характеристики:

- ✓ фармакокинетики;
- ✓ фармакодинамики;
- ✓ взаимодействия лекарств;
- ✓ нежелательных эффектов лекарств.

Знание механизма действия позволяет осмысленно выбрать необходимый препарат для лечения конкретного заболевания. Кроме того, знание механизма действия необходимо также для правильного комбинирования лекарств и предвидения возможного возникновения нежелательных эффектов.

Знание фармакокинетики лекарственного средства дает врачу возможность осуществить индивидуальный подбор лекарственной терапии данному больному, исходя из особенностей функционирования его организма. Кроме того, знание фармакокинетики препарата позволяет предвидеть появление нежелательных эффектов, а также помогает выбрать оптимальный режим дозирования при данном пути введения для того, чтобы обеспечить терапевтическую концентрацию лекарственного вещества в области рецептора.

Фармакокинетика лекарств отражает особенности поступления препарата в организм в зависимости от пути введения; всасывание и биоусвояемость, связь с белками плазмы крови; распределение, метаболизм и элиминацию лекарств и их метаболитов из организма.

Всасывание лекарственного вещества – процесс поступления его из места введения в кровеносное русло. Всасывание зависит не только от путей введения, но и от растворимости лекарственного вещества в тканях, скорости кровотока в этих тканях и от места введения, от способности химических соединений проникать через многочисленные биологические мембраны (барьеры). Например: лекарство, принятое внутрь, должно проникнуть через стенку ЖКТ в кровеносные сосуды (капилляры) и потом из кровеносного русла через различные гистогематические барьеры (мембраны между просветом капилляров и тканями органов) – в ткани. Несмотря на разнообразие биологических мембран, **основные механизмы проникновения лекарственных веществ** через них следующие:

- пассивная диффузия;
- активный транспорт;
- фильтрация;
- пиноцитоз.

Пассивная диффузия. Так проникают через биологические барьеры липофильные, т.е. хорошо растворимые в липоидах лекарственные вещества. Скорость всасывания определяется разностью его концентрации с внешней и внутренней стороны мембраны. Пассивная диффузия вещества всегда направлена в сторону меньшей его концентрации (по градиенту концентрации). Например, после приема внутрь препарат диффундирует из ЖКТ в кровь, затем из крови – в ткани. После снижения концентрации лекарства в крови в результате его разрушения или выведения почками направление диффузии меняется – препарат поступает из ткани в кровь. Поскольку в мембранах имеется фосфолипидный слой, через него внутрь клетки легко проникают вещества, хорошо растворимые в липидах. Скорость диффузии таких веществ не зависит от размера молекул и определяется степенью их *липофильности*. Липофильность соединений зависит, в свою очередь, от степени ионизации молекул. Нейтральные молекулы более липофильны и диффундируют легче, чем ионы и полярные молекулы. Поскольку разные жидкости и ткани организма имеют разное значение рН, то и степень диссоциации лекарственного вещества в разных средах неодинакова. Это обстоятельство влияет на скорость диффузии веществ из одной среды в другую.

Активный транспорт. Активный транспорт лекарственных веществ через биологические мембраны осуществляется с помощью специальных транспортных систем (молекул-носителей), содержащихся в самих

мембранах. Отличием этого механизма транспорта от пассивной диффузии является то, что лекарственное вещество перемещается через мембрану против градиента концентрации (из области низкой в область высокой концентрации). Посредством активной диффузии всасываются гидрофильные полярные молекулы, некоторые неорганические ионы, сахара, аминокислоты. Активный транспорт осуществляется с затратой энергии.

Фильтрация. Благодаря фильтрации проникают через поры, имеющиеся в мембранах (вода, некоторые ионы и мелкие гидрофильные молекулы лекарственных веществ). Интенсивность фильтрации зависит от гидростатического и осмотического давления.

Пиноцитоз. Процесс транспорта осуществляется посредством образования из структур клеточных мембран специальных пузырьков, в которых заключены частицы лекарственного вещества. Пузырьки перемещаются к противоположной стороне мембраны и высвобождают своё содержимое (экзоцитоз).

Лекарственные препараты, введенные энтерально, всасываются главным образом посредством простой диффузии и фильтрации. Меньшее значение имеют активный транспорт и пиноцитоз.

Большое влияние на процессы всасывания лекарственных веществ оказывают компоненты, входящие в состав лекарственной формы, и степень измельченности препарата. Быстрее всего абсорбируются вещества в растворах, затем мелкоизмельченные препараты, медленнее всего – крупноизмельченные твердые формы лекарственного вещества.

Значительная часть лекарства в первое время после всасывания попадает в те органы и ткани, которые наиболее активно кровоснабжаются (сердце, печень, легкие, почки). Мышцы, слизистые оболочки, жировая ткань и кожные покровы медленнее насыщаются лекарственными препаратами. Одним из основных факторов, который определяет распределение лекарственного вещества, является скорость его диффузии в различные ткани. Интерстициальная (межклеточная) жидкость и капилляры хорошо проницаемы как для водорастворимых, так и для жирорастворимых веществ. Водорастворимые препараты, плохо всасывающиеся из пищеварительного тракта, вводятся только парентерально (например, стрептомицин). Жирорастворимые препараты (газообразные анестетики) быстро распределяются по всему организму, проникая при этом как во внеклеточные, так и внутриклеточные пространства.

Количество лекарства, попадающее в организм, зависит от аккуратности больного при соблюдении режима приема лекарства, от скорости и полноты проникновения лекарства из места введения в кровь.

Передозировка или недостаточная дозировка по сравнению с прописанной дозой, связанные с неаккуратностью приема лекарства больным, часто определяются по грубым отклонениям от ожидаемых значений концентрации лекарства в крови. Если больной достаточно дисциплинирован, то причиной низких концентраций лекарств могут быть нарушения всасывания в тонком кишечнике.

Процесс всасывания лекарства в ЖКТ зависит от:

- рН: (в желудке – рН 1-3, в двенадцатиперстной кишке – рН 5-6, в тонкой и толстой кишках – рН 8);
- способности разрушаться под действием соляной кислоты в желудке (бензилпенициллин);
- способности разрушаться под действием ферментов ЖКТ (АКТГ, вазопрессин, инсулин и т.д.) и другие вещества (прогестерон, тестостерон, альдостерон), соли желчных кислот могут ускорить всасывание лекарств или замедлить, образуя нерастворимые соединения;
- активности моторики желудочно-кишечного тракта;
- объема и состава пищи (молоко нарушает всасывание тетрациклинов, ампициллина, амоксициллина);
- количество принимаемой жидкости;
- интервалом между едой и приемом препаратов.

Биосвояемость/биодоступность - количество неизменной фармакологической субстанции в плазме крови относительно исходной дозы введенного внутрь препарата, т.е. процент вещества, достигшего системного кровотока Биодоступность зависит от физико-химических свойств самого вещества, путей его введения в организм и лекарственной формы. Наиболее низкий коэффициент биодоступности будет при энтеральном пути введения, так как происходит потеря вещества при его всасывании из пищеварительного тракта и при первом его прохождении через печеночный барьер.

Биодоступность лекарств, применяемых энтерально в пожилом возрасте, уменьшается из-за снижения секреторной, моторной и всасывательной функции желудочно-кишечного тракта. На распределение препаратов влияет

характерное для лиц пожилого и старческого возраста снижение содержания воды в организме и количества альбуминов в крови, уменьшение массы большинства органов, числа функционирующих кровеносных сосудов и сужение их просвета, изменение проницаемости гистогематических барьеров. Масса паренхимы печени у лиц старше 70 лет уменьшена, антитоксическая функция печени снижена, активность окислительных ферментов ослаблена. С этим связано замедление метаболизма лекарственных средств, в частности тех, инактивация которых завершается образованием сульфатов. Сокращается и скорость выведения лекарственных средств почками в связи с ослаблением энергозависимой экскреции через эпителий канальцев, уменьшением числа функционирующих нефронов (у лиц старше 70 лет их становится на 30-50% меньше), снижением эффективности почечного плазмотока и скорости клубочковой фильтрации.

После введения в кровеносное русло лекарственное вещество распределяется по всем тканям организма.

Распределение лекарственного вещества зависит от:

- ✓ растворимостью препаратов в липидах;
- ✓ степенью связывания с компонентами плазмы;
- ✓ интенсивностью сердечного выброса;
- ✓ интенсивностью регионального кровотока;
- ✓ проницаемостью капилляров в различных тканях;
- ✓ способностью проникать через анатомические барьеры;
- ✓ избирательной способностью депонироваться в тканях (например, йод депонируется в щитовидной железе).

Большинство препаратов распределяется в организме более или менее неравномерно. В крови и других тканях организма многие лекарства вступают в обратимую связь с белками плазмы, в основном с альбуминами. Образовавшиеся комплексы «лекарство-белок» постепенно распадаются, и высвободившееся лекарственное вещество оказывает присущее ему фармакологическое действие. Сам комплекс фармакологически неактивен. По мере инактивации лекарственного вещества (особенно в печени) и выведения его из организма происходит отщепление от белков новых порций препарата. Следовательно, продолжительность действия лекарства зависит от прочности его связи с белковой молекулой, скорости инактивации и выведения из организма. Часть лекарственного вещества может

накапливаться (депонироваться) в тканях организма, чаще в соединительной, костной и жировой.

Элиминацией лекарств (лат. *Elimino* – выносить за порог) – называют совокупность процессов метаболизма и выведения, которые способствуют удалению активной формы лекарства из организма и снижению его концентрации в плазме крови. Элиминация включает в себя 2 процесса:

1. биотрансформацию (метаболизм)
2. экскрецию лекарств

Основными органами элиминации являются печень и почки. В печени элиминация протекает путем биотрансформации, а в почках – путем экскреции.

Биотрансформация. Почти все лекарственные вещества подвергаются в организме биотрансформации, т.е. различным изменениям и превращениям, и лишь некоторые из них выделяются из организма в неизменном виде. Итак, **биотрансформация/метаболизм** – это комплекс физико-химических и биохимических превращений лекарственных средств, в процессе которых образуются полярные водорастворимые вещества, которые легче выводятся из организма.

Различают два этапа трансформации, каждый из которых может иметь самостоятельное значение.

- 1 этап – несинтетический или метаболическая трансформация – трансформация лекарственного вещества происходит за счет его окисления, восстановления или гидролиза (идет перестройка молекул субстрата). Несинтетический этап метаболизма осуществляется двумя типами реакций:
 - ✓ Микросомальные реакции – катализируются ферментами;
 - ✓ Немикросомальные реакции – катализируются немикросомальными ферментами.
- 2 этап – синтетический или конъюгация – это биосинтетический процесс, сопровождающийся присоединением к лекарственному веществу некоторых биогенных соединений (глюкуроновой или серной кислот, аминокислот, глицин, глутатиона) или химических группировок: присоединение метильной группы (метилирование), взаимодействие с остатком уксусной кислоты (ацетилирование), т.е

образование конъюгатов с остатками различных кислот или других соединений. В результате биотрансформации вещества приобретают большой заряд (становятся более полярными) и как следствие большую гидрофильность, т.е. растворимость в воде. Подобное изменение химической структуры влечет за собой изменение фармакологических свойств (как правило, уменьшение активности), скорости выделения из организма.

Превращение лекарственных веществ происходит во всех тканях, однако главную роль в этом процессе играет печень. При заболеваниях печени биотрансформация лекарств замедляется, что может привести к усилению их действия и даже к отравлению. Поэтому заболевания печени нередко являются противопоказанием для назначения многих препаратов.

Лекарственные препараты могут влиять на скорость биотрансформации в печени, угнетая её (*индометацин, циметидин, амиазин, левомецетин, эритромицин, тетрациклин, новобиоцин, ПАСК и др.*) или ускоряя (*дифенин, фенобарбитал, бутадиион, рифампицин, теофиллин, хлордиазепоксид и др.*). Длительно назначая и/или комбинируя лекарственные препараты, необходимо учитывать такую возможность.

Все лекарства, вводимые внутрь, проходят через печень. По степени их выделения из печени они подразделяются на две группы: с **высоким** и **низким** печеночным клиренсом.

Клиренс – скорость очищения плазмы крови, других сред или тканей организма от какого-либо вещества в процессе его биотрансформации, перераспределения или выведения из организма. Изменения клиренса можно предвидеть, когда у больного имеются серьезные нарушения функции почек, печени или сердца.

Классификация препаратов по типу печеночного клиренса

(примеры лекарственных препаратов разных групп)

| Высокий | Низкий |
|--|---|
| Лабеталол, Лидокаин, Морфин, Пантазоцин, Пропранолол | Амиазин, Диазепам, Дигитоксин, Дифенин, Левомецетин, Парацетамол, Толбутамид, Теофиллин, Тиопентал, Хинидин |

Печеночный клиренс первой группы препаратов связан с высокой степенью их экстракции гепатоцитами из крови и зависит от скорости кровотока.

Печеночный клиренс препаратов второй группы зависит от емкости ферментативных систем печени, метаболизирующих данные препарата. В определенной степени их метаболизм зависит от скорости их связывания с белками.

На биотрансформацию лекарств влияет печеночный кровоток. Если препараты (*ацетилсалициловая кислота, имизин, изадрин, лидокаин, пропранолол/анаприлин, морфин, верапамил*) – способны быстро инактивироваться, то при остром гепатите, когда скорость кровотока не снижена и даже может возрасти, их биотрансформация не меняется.

Она уменьшается при цирротическом процессе с обеднением кровотока. Когда препараты (*карбамазепин, дифенин, варфарин, дигитоксин, аминазин, хинидин*) медленно трансформируются в печени, более важна функция печеночных клеток, уровень активности ферментов которых снижается при гепатите.

Элиминация лекарств и их метаболитов - является завершающим этапом фармакокинетики, в процессе которого лекарство в виде метаболитов или в неизменном виде выводятся из организма. Скорее всех элиминируют водорастворимые, ионизированные вещества, не связанные с белками крови. Медленнее элиминируют жирорастворимые неионизированные молекулы, связанные с белками крови.

Осуществляется:

- легкими;
- железами внешней секреции;
- печенью;
- кишечником;
- почками.

Наибольший удельный вес экскреции приходится на почки. При этом реализуются следующие механизмы:

- клубочковая фильтрация;
- канальцевая секреция;
- канальцевая реабсорбция.

Выведение веществ в значительной степени зависит от процесса их реабсорбции (обратное всасывание) в почечных канальцах.

Лекарственные средства реабсорбируются главным образом путем простой диффузии.

Почечная экскреция зависит от величины почечного клиренса, концентрации препарата в крови, а также от степени его связывания с белком.

Почечный клиренс ЛС - объём плазмы, который полностью очищается почками от препарата за единицу времени. Клиренс креатинина – полезный количественный индикатор почечной функции. В норме он равен 80-120 мл/мин. Клиренс не может превышать величину скорости клубочковой фильтрации (у взрослых мужчин - около 127 мл/мин). Если клиренс превышает её, то это означает, что часть ЛС дополнительно секретируется почечными канальцами (например, для бензилпенициллина почечный клиренс составляет 480 мл/мин). Если почечный клиренс постоянен, то скорость элиминации препарата прямо пропорциональна его концентрации в плазме крови.

Зависимость почечного клиренса от рН мочи подчиняется следующему правилу: у ЛС со свойствами оснований он тем выше, чем более кислая моча; у препаратов со свойствами кислот связь обратная. При заболеваниях почек, сопровождающихся нарушением их функций, некоторые ЛС и их метаболиты накапливаются (кумуляруются) в крови, вызывая токсические симптомы, поэтому при малейшем нарушении деятельности почек дозу ЛС, выведение которого целиком зависит от их функций, необходимо строго корректировать, увеличивая интервалы между приёмами (например, при почечной недостаточности клубочковая фильтрация снижается, что ведет к увеличению концентрации в крови различных препаратов. Дозу препаратов в этом случае следует снизить).

Основные фармакокинетические параметры

- Константа выведения или элиминации (K_{el}) - служит для количественной оценки скорости выведения препарата из организма; измеряют в ч⁻¹, мин⁻¹.

Связь между объемом распределения и клиренсом вещества выражается периодом полуэлиминации (полувыведения) ($T_{1/2}$).

- Период полувыведения ($T_{1/2}$) - показатель, характеризующий время, в течение которого в результате метаболизма и экскреции из плазмы крови

исчезает половина введённого ЛС. Выражают обычно в часах, хотя для некоторых препаратов этот показатель составляет минуты или даже сутки. Период полувыведения имеет значение для построения схемы и режима дозирования ЛС и значительно варьирует в зависимости от пола, возраста, времени года, патологического состояния и прочих факторов.

- Объём распределения (V_d) - условная величина, характеризующая степень захвата препарата тканями из плазмы крови. Выражают в литрах и рассчитывают по специальным формулам.

В клинических условиях позволяет определить способность лекарств к депонированию (кумуляции) в организме, лежащему в основе передозировки и развития токсических эффектов. Служит для расчёта нагрузочной дозы препарата, требуемой для достижения необходимой концентрации ЛС в крови.

Фармакодинамика изучает механизм и особенности специфического действия лекарственных средств на организм, а также изменения в деятельности органов и систем под влиянием лекарств.

Лекарственные вещества, обладающие системным действием, попадая в кровоток, разносятся по всем органам и тканям больного. Однако взаимодействуют они только с теми клетками организма, которые располагают биологическим субстратом, способным реагировать с данным веществом. Возможность такого взаимодействия зависит от строения и физико-химических свойств лекарственного вещества. Чем выше сродство лекарственного препарата с данным биологическим субстратом, тем сильнее и направленнее его фармакологическое действие.

Биосубстратами, с которыми взаимодействуют лекарственные вещества, являются макромолекулы: белки, липопротеины, гликолипиды, нуклеиновые кислоты и др. Молекулы лекарственных веществ несопоставимо меньше макромолекул, поэтому они могут взаимодействовать только с небольшим участком макромолекулы, который называется фармакологическим рецептором.

Лекарственные средства могут действовать на специфические рецепторы, ферменты, мембраны клеток или прямо взаимодействовать с веществами клеток.

Процесс взаимодействия лекарственного вещества с рецептором макромолекулы осуществляется с помощью химических связей: ионных, Ван-дер-Ваальсовых, водородных, гидрофобных, ковалентных. Взаимодействие химических веществ с рецептором приводит к возникновению биохимических и физиологических изменений в организме, которые выражаются в том или ином клиническом эффекте.

Разнообразные рецепторы разделяют по чувствительности к естественным медиаторам и их антагонистам. Например, чувствительные к ацетилхолину рецепторы называют холинэргическими, чувствительные к адреналину - адренергическими. По чувствительности к мускарину и никотину холинэргические рецепторы подразделяются на мускариночувствительные (м-холинорецепторы) и никотиночувствительные (н-холинорецепторы). Н-холинорецепторы неоднородны. Установлено, что их отличие заключается в чувствительности к различным веществам. Выделяют н-холинорецепторы, находящиеся в ганглиях автономной нервной системы, и н-холинорецепторы поперечнополосатой мускулатуры. Известны различные подтипы адренергических рецепторов, обозначаемые греческими буквами $\alpha_1, \alpha_2, \beta_1, \beta_2$. Выделяют также Н1- и Н2-гистаминовые, допаминовые, серотониновые, опиоидные и другие рецепторы.

Фармакологические средства, вступающие во взаимодействие с рецепторами, можно разделить на две группы: средства, возбуждающие рецепторы – миметики, и средства, блокирующие рецепторы – блокаторы. Например, адреналин избирательно возбуждает адренорецепторы, т.е. оказывает адреномиметическое действие. В результате этого усиливается работа сердца, суживаются периферические сосуды и повышается АД. Анаприлин, напротив, блокирует адренорецепторы (адреноблокирующее действие), что приводит к торможению сердечной деятельности и снижению АД.

Известно, что ферменты играют важную роль в регуляции различных функций организма. Некоторые лекарственные средства повышают (индукторы ферментов) или угнетают (ингибиторы ферментов) активность специфических ферментов. Например, *физостигмин* и *неостигмин* снижают активность холинэстеразы, разрушающей ацетилхолин, и дают эффекты, характерные для возбуждения парасимпатической нервной системы. Ингибиторы моноаминоксидазы (*ипразид*, *ниаламид*), препятствующие разрушению адреналина, усиливают активность симпатической нервной системы. *Фенобарбитал* и *зиксорин*, повышая активность фермента печени (глюкуронилтрансферазы), снижают уровень билирубина в крови.

Виды действия лекарственных веществ

Различают несколько видов действия лекарств.

Местное действие – действие лекарственных веществ в местах их нанесения (кожа, слизистые оболочки) или введения.

Системное или резорбтивное действие наступает в результате поступления его в общий ток крови и затем в ткани.

Прямое действие лекарства проявляется в тканях, с которыми оно непосредственно контактирует. Такое действие иногда называют первичной фармакологической реакцией. Например, сердечные гликозиды (*строфантин*) усиливает работу сердца, влияя непосредственно на миокард.

Косвенное действие является ответом на первичную фармакологическую реакцию других органов. Например, сердечные гликозиды (усиливая сокращение сердца) – прямое действие, усиливают кровообращение и функцию других органов. Например, почек и печени – косвенное действие.

Рефлекторное действие является разновидностью косвенного действия, в котором участвует нервная система (рефлекторная дуга). Оно может возникнуть при резорбтивном и местном действии лекарств. Например, *лобелин* стимулирует рецепторы синокаротидной зоны и рефлекторно увеличивает частоту и объем дыхания, а *горчичники (пластыри перцовые)*, приложенные к коже, раздражают кожные рецепторы и рефлекторно улучшают функцию внутренних органов.

Обратимое действие – это временный фармакологический эффект, который прекращается после выведения лекарственного вещества из организма или после его разрушения. Например, после наркоза функция ЦНС полностью восстанавливается.

Необратимое действие – это стойкое изменение функциональной структуры макромолекул. Например, противоопухолевые, противовирусные и др.

Лечебное действие – это основное действие, присущее данному лекарственному препарату. Например, противоаритмическое действие *верапамила*.

Сопутствующее лечебное действие – действие лекарственного вещества, помимо основного, также оказывающее терапевтический эффект. Например,

гипотензивное и антиангинальное действие *верапамила* (противоаритмическое средство), усиление функции почек при применении сердечных гликозидов.

Комбинированное действие лекарственных средств

В лечебной практике часто используется несколько лекарственных веществ одновременно. Необходимость комбинированного лечения очевидна: влияние на разные звенья патологического процесса, что позволяет добиться лучших результатов и одновременно понизить дозу каждого из компонентов. Несмотря на все разумные аргументы, мировой опыт показывает, что наибольшее число осложнений связано именно с **полипрагмазией** – одновременным и недостаточно обоснованным (по выбору компонентов и доз) назначением нескольких сильнодействующих веществ без учета их взаимодействия в условиях организма данного пациента и наличие сопутствующих заболеваний, возрастных и иных условий. Полипрагмазия является актуальной проблемой фармакотерапии.

При одновременном назначении нескольких лекарственных средств возможно усиление или ослабление их действия.

Усиление фармакологического эффекта называется **синергизмом** (от греч. *synergos* – действующие вместе), когда лекарственные средства действуют в одном направлении. Рациональное сочетание синергистов позволяет получить оптимальный лечебный эффект при значительном уменьшении дозы каждого из них и соответственно снизить вероятность развития побочных явлений. Наиболее выгодными являются комбинации лекарственных веществ с разными механизмами действия, но с одинаковым конечным результатом действия.

Различают аддитивный, суммирующий (эффекты препаратов складываются) и потенцирующий синергизм. Аддитивным синергизмом обладают вещества с одинаковым механизмом действия, а потенцирующим – с различными механизмами (один препарат усиливает действие другого и конечный результат их совместного действия становится больше суммы эффектов каждого препарата). Этот синергизм в основном и используется при создании комбинированных ЛС (Беродуал, Капозид и др.) для получения большего терапевтического эффекта, уменьшение побочного отрицательного действия отдельных ЛС. В некоторых случаях явления синергизма могут привести к значительному усилению действия лекарств и вызывать токсический эффект.

Антагонизм – это взаимодействие ЛС, при котором происходит снижение или исчезновение части или всех фармакологических эффектов одного ЛС под влиянием другого. Иными словами, эффект при совместном введении ЛС меньше суммы эффектов каждого ЛС в отдельности.

В соответствии с механизмом действия отдельных ЛС антагонизм может быть физическим, химическим, физиологическим, рецепторным.

Физический антагонизм определяется физическими свойствами ЛС: адсорбционные свойства *активированного угля* снижают всасывание токсических веществ в кишечнике, что используется при отравлениях различными химическими соединениями.

Физиологический (функциональный) антагонизм развивается при введении двух ЛС, вызывающих разнонаправленное действие на один и тот же вид физиологических эффектов.

Химический антагонизм наблюдается в случае химической реакции введенных ЛС, в результате которой образуются фармакологически неактивные вещества. Используется в лечении отравлений.

Рецепторный антагонизм связан с взаимодействием различных ЛС на один и тот же рецептор. При этом ЛС вызывают разнонаправленные эффекты, т.е. антагонист, соединяясь с рецептором, блокирует возможность присоединения к нему агониста. При рассмотрении рецепторного антагонизма выделяют конкурентный и неконкурентный виды. Антагонизм ЛС является наиболее частой причиной лекарственной несовместимости.

Несовместимость ЛС – это такое сочетание компонентов ЛС, при котором в результате взаимодействия веществ между собой или проявления противоположного действия существенно изменяются их свойства и фармакологическая активность.

В зависимости от характера изменений, возникающих при комбинации лекарственных веществ, различают ***физическую, химическую и фармакологическую несовместимость***.

Физическая несовместимость – обусловлена недостаточной растворимостью, несмешиваемостью, летучестью, адсорбцией или коагуляцией действующих начал и т.д. В результате утрачивается фармакотерапевтическую ценность всей комбинации, нарушается точность

дозировки, затрудняется приём лекарства, изменяются свойства и внешний вид лекарственной формы.

Химическая несовместимость – возникает вследствие химической реакции (окисление, восстановление и т.д.) между веществами. При этом также утрачивается терапевтическое значение лекарственных композиций либо изменяется её эффект, причём вновь образованные соединения могут оказаться токсичными.

Фармакологическая несовместимость – возникает при применении двух или нескольких веществ, изменяющих деятельность тканей и органов в противоположных направлениях. В случае фармакологической несовместимости комбинированное применение ЛС проявляется отрицательными эффектами. Например, введение *адреналина* на фоне ряда средств для ингаляционного наркоза (*фторотан*) вызывает аритмии сердца. Нейролептики (*аминазин* и др.) резко усиливает действие снотворных средств и спирта этилового, что может привести к развитию токсических эффектов.

Следует отметить, что несовместимость лекарственных веществ нельзя рассматривать только с отрицательной стороны.

Явления несовместимости лекарственных веществ с успехом используются при различных медикаментозных и бытовых отравлениях. В настоящее время создан ряд противоядий, реализующих свой эффект именно благодаря несовместимости с ядовитыми соединениями.

То или иное клинически значимое взаимодействие лекарств может выявиться у одного больного и не проявиться у другого, что может генетически обусловлено или зависеть от исходного уровня печеночного метаболизма, биотрансформации лекарств и характера патологии у больного.

Кроме того, крайне важно учитывать время возникновения максимальных концентраций в крови разных препаратов (или их максимальных эффектов). Так, при совпадении пиков действия одновременно назначенных при геморрагии двух гемостатических препаратов возможно возникновение тромбоза.

Неправильный выбор времени назначения нескольких препаратов является одной из главных ошибок при их применении.

Побочное действие лекарств

Проблема безопасности лекарственных средств становится все более актуальной во всем мире. Это связано, прежде всего, с внедрением в широкую медицинскую практику большого числа фармакологических препаратов с высокой биологической активностью, сенсбилизацией населения к биологическим и химическим веществам, нерациональным использованием лекарств, медицинскими ошибками и применением некачественных лекарственных препаратов.

Анализ проведенных в последние годы фармакоэпидемиологических исследований убедительно свидетельствует о том, что проблема безопасности лекарств становится не только проблемой национальной безопасности отдельных стран, но и перерастает в серьезную глобальную проблему. Количество смертей, связанных с применением лекарств, исчисляется сотнями тысяч. Миллионы людей получают тяжелые, подчас необратимые осложнения при лекарственной терапии.

Фармакотерапия у лиц пожилого и старческого возраста приобретает особенности по мере изменений, которые претерпевают при старении организма обмен веществ, функции барьерных тканей, систем метаболизма и выведения лекарств, а также чувствительность к лекарственным средствам различных органов и реактивность организма в целом. Недостаточная осторожность в выборе и дозировании лекарственных средств для больных пожилого возраста является, по-видимому, одной из причин побочных действий лекарств, которые у лиц старше 70 лет, по данным разных исследователей, наблюдаются в 3-7 раз чаще, чем у больных 20-30 лет.

Итак, помимо полезного терапевтического действия, многие лекарственные препараты могут вызывать нежелательные реакции, в некоторых случаях приводящие к тяжелым осложнениям и даже летальному исходу. Побочные реакции возможны при приеме любых лекарственных препаратов.

Побочное действие/ побочный эффект – любое непреднамеренное действие лекарства, выходящее за рамки рассчитанного терапевтического, обусловленное его фармакологическими свойствами и наблюдаемое при использовании лекарств в рекомендуемых дозах.

Различают следующие виды побочных эффектов и осложнений фармакотерапии:

1. побочные эффекты, связанные с фармакологической активностью лекарственных препаратов;
2. токсическое осложнение, связанное с передозировкой лекарственного препарата и проявляющееся в нарушении функций ряда физиологических систем, а возможно, и структур тканей;
3. вторичные эффекты, связанные с нарушением иммунобиологических свойств организма (снижение иммунитета, дисбактериоз, кандидомикоз и др.);
4. аллергические реакции;
5. синдром отмены, возникающий при прекращении приема лекарственного препарата.

Неблагоприятная побочная реакция – любая непреднамеренная и вредная для организма человека реакция, которая возникает при использовании препарата в обычных дозах с целью профилактики, лечения и диагностики.

Побочные явления – любые неблагоприятные с медицинской точки зрения проявления, которые возникают во время лечения препаратом, но которые обязательно имеют причинно-следственную связь с этим лечением. Возможно, что неблагоприятные проявления совпадают по времени с приемом препарата.

Классификация неблагоприятных побочных реакций ЛС

Таблица №1

| Предсказуемые | Непредсказуемые |
|--|--|
| <ul style="list-style-type: none"> • фармакологические • токсические • взаимодействие препарата с другими лекарственными средствами • характер заболевания | <ul style="list-style-type: none"> • иммунные • идиосинкразия (наследственно обусловленная повышенная чувствительность к некоторым пищевым продуктам и лекарствам) • генетические нарушения |

Выраженность и направленность неблагоприятных побочных реакций зависит от используемого лекарства, состояния пациента и внешних факторов.

Классификация неблагоприятных побочных реакций ЛС

Таблица №2

| Тип А | Тип В | Тип С | Тип D |
|--|---|---|---|
| Зависимые от дозы | Независимые от дозы | Эффекты длительного применения | Отстроченные эффекты |
| Связаны с токсичностью самого препарата или его метаболита, генетическими факторами, а также заболеваниями печени и почек. | Связаны с иммунологическим и или генетическими механизмами. | | |
| <ul style="list-style-type: none"> • Усиленный фармакологический эффект • Зависит от дозы • Побочные эффекты обычно предсказуемы • Возникают довольно часто • Большая часть ПР выявляется до широкого применения препарата в клинической практике • Большую часть ПР можно избежать индивидуальным подбором доз • Относительно низкая летальность | <ul style="list-style-type: none"> • Не зависят от доз • Непредсказуемы • Возникают редко • Обычно выявляются на стадии широкого применения • Чаше серьезные • Относительно высокая летальность | <ul style="list-style-type: none"> • Толерантность • Лекарственная зависимость • Эффект отмены | <ul style="list-style-type: none"> • Канцерогенность • Нарушение репродуктивной функции • Тератогенность |

Примеры:

Побочные реакции типа А

- образование токсических метаболитов (*парацетамол*);
- образование свободных радикалов (*метилдопа*);
- фототоксические и фотоаллергические реакции (*сульфаниламиды*);

Побочные реакции типа С

- «эффект отмены» - гипертензия после резкого прекращения приема празозина, тахикардия после отмены бета-адреноблокаторов;
- медленная нейролептическая дискинезия;
- пульмонофиброз, вызванный бромкриптином, фенитоином;
- «обратная связь» при применении гормонов щитовидной железы, кортикостероидов.

Побочные реакции типа D

- синдром Крейцфельда-Якобса, проявляющийся годы спустя после инъекций экстракта гормона роста;
- аденокарцинома у дочерей женщин, принимавших диэтилstilbэстрол во время беременности;
- лимфоцитарная лейкемия при длительном использовании иммуносупрессантов.

Факторы, определяющие неблагоприятные побочные реакции

| Факторы | Их характеристика |
|---|---|
| Лекарственное средство | <ul style="list-style-type: none">• Физико-химические свойства и фармакокинетические характеристики:<ul style="list-style-type: none">✓ формообразующие ингредиенты,✓ биодоступность препарата.• Доза,• Способ введения и длительность применения. |
| Пациент и состояние его здоровья | <ul style="list-style-type: none">• Физиологические особенности:<ul style="list-style-type: none">✓ пол,✓ возраст,✓ недостаточность питания,✓ беременность. |

| | |
|---------------------|---|
| | <ul style="list-style-type: none"> • Патологические особенности: <ul style="list-style-type: none"> ✓ заболевание печени, ✓ заболевания почек, ✓ прочее. • Аллергический статус, • Генетическая предрасположенность. |
| Иные факторы | <ul style="list-style-type: none"> • Параллельное назначение иных лекарственных средств: <ul style="list-style-type: none"> ✓ количество, ✓ вид лекарства. • Загрязнение окружающей среды, • Злоупотребление алкоголем, • Курение. |

Основные принципы профилактики неблагоприятных побочных реакций на лекарства:

- Никогда не назначать лекарственные препараты при отсутствии четких показаний к их назначению. Применение препаратов у беременных женщин целесообразно только тогда, когда в назначаемых препаратах имеется настоящая необходимость.
- Аллергические и идиосинкразические реакции являются частыми неблагоприятными побочными реакциями на лекарственные средства, поэтому необходимо спрашивать у больных были ли у них какие-либо подобные реакции в анамнезе.
- Назначая конкретный препарат, врачу следует уточнить какие другие препараты, включая и препараты для самолечения, травы, пищевые добавки, принимает больной. Это необходимо знать, так как возможно взаимодействие препаратов с нежелательными последствиями.

Врачу следует обратить внимание на возраст больного, на наличие заболеваний печени и почек, поскольку при этих состояниях могут изменяться обмен и выведение препаратов из организма, что, в свою очередь, ведет к необходимости подбора назначаемой дозы препарата. Генетические факторы также могут быть ответственными за вариабельность обмена лекарств, что также следует учитывать.

По возможности следует избегать одновременного назначения нескольких препаратов и следует четко инструктировать больных, особенно больных пожилого и старшего возраста, о том как нужно принимать лекарства и ориентировать их на четкое соблюдение инструкции по их применению.

По возможности необходимо использовать препараты, сходные с теми, которые известны. При назначении новых препаратов особое внимание больных нужно обращать на вероятные и неожиданные побочные реакции.

Больного необходимо предупреждать о возможности появления серьезных побочных реакций, о которых имеется информация в инструкции по применению препаратов.

| Информирование, инструктирование, предостережения | | |
|--|--|---|
| Лечебное действие Побочные эффекты | Правила приема | Предупреждения |
| <ul style="list-style-type: none"> • Какие симптомы исчезнут, когда, почему столь важно принимать это лекарство. Что произойдет в случае неприема? • Каковы возможные побочные эффекты, как их распознать, как долго они будут продолжаться и что делать в случае их проявления. | <ul style="list-style-type: none"> • Когда принимать, как принимать, как хранить? • Как долго продолжать курс лечения? • Как поступить в затруднительных случаях. | <ul style="list-style-type: none"> • Чем нельзя заниматься (вождение автомобиля, работа с техникой и т.д.). • Максимальная доза. • Необходимость продолжить лечение. |
| Всё ли понятно? | | |

Список используемой литературы

1. В.В Юшков, Т.А. Юшкова. «Фармакотерапия»
Издательство ООО «УЦМФИ» Екатеринбург 2014
2. В.Г.Кукес. Клиническая фармакология Учебник / Науч. Ред
А.З.Байчурина. – 2 изд. Перераб. и доп. – М.: ГОЭТАР МЕДИЦИНА,
2015.
3. О.С. Радбиль. «Фармакотерапия в гастроэнтерологии» М.: Медицина,
2015.
4. Н.И. Федюкович, Э.Д. Рубан. «Фармакология» Ростов-на-Дону,
«Феникс» 2018.
5. Б.А. Баргтейл, Б.Я. Сыропятов «Распространенные болезни и
современные лекарственные средства для их лечения» Москва:
Медицина, 2006.
6. <http://www.pharm.vsu.ru/sources/kftherap.pdf>
7. <https://бмэ.орг/index.php/ФАРМАКОТЕРАПИЯ>
8. <https://studfile.net/preview/6187689/>