**ОБЩАЯ ФАРМАКОЛОГИЯ. ФАРМАКОКИНЕТИКА. ФАРМАКОДИНАМИКА**

Общая фармакология – раздел фармакологии, который рассматривает общие закономерности взаимодействия лекарств с организмом. Общая фармакология включает в себя фармакокинетику и фармакодинамику лекарственных средств.

Фармакокинетика – изучает особенности поступления (абсорбции) лекарственных веществ в организм в зависимости от пути их введения, транспорт и распределение лекарств в организме, а также процессы его метаболизма и экскреции (выведения). Знание фармакокинетики лекарственных средств необходимо для правильной планировки режима дозирования лекарств.

Фармакодинамика – изучает общие закономерности механизма действия лекарств, их фармакологические и токсические эффекты, а также зависимость действия лекарств от дозы (концентрации) и особенностей организма человека. Под механизмом действия лекарства понимают первичную фармакологическую реакцию, т.е. те взаимодействия лекарственного вещества с биологическим субстратом, которые ведут к появлению фармакологического эффекта. Фармакологическим эффектом называют количественные и качественные изменения структуры и функции в организме, которые возникают под действием лекарств.

ПУТИ ВВЕДЕНИЯ ЛЕКАРСТВЕННЫХ СРЕДСТВ.

ВСАСЫВАНИЕ

Все пути введения лекарственных средств в организм можно разделить на энтеральные и парентеральные. Энтеральные пути введения (enteros – кишечник) обеспечивают введение лекарственного средства в организм через слизистые оболочки желудочно-кишечного тракта. К энтеральным путям введения относят:

Пероральное введение (внутрь, *per os*) – введение лекарства в организм путем проглатывания. При этом лекарство попадает вначале в желудок и кишечник, где в течение 30-40 мин происходит его всасывание в систему воротной вены. Далее с током крови лекарство поступает в печень, затем в нижнюю полую вену, правые отделы сердца и, наконец, малый круг кровообращения. Пройдя малый круг лекарство по легочным венам достигает левых отделов сердца и, с артериальной кровью, поступает к тканям и органам-мишеням. Этим путем чаще всего вводят твердые и жидкие лекарственные формы (таблетки, драже, капсулы, растворы, пастилки и др.).

Ректальный путь (*per rectum*) – введение лекарства через анальное отверстие в ампулу прямой кишки. Этим путем вводят мягкие лекарственные формы (суппозитории, мази) или растворы (при помощи микроклизмы). Всасывание вещества осуществляется в систему геморроидальных вен: верхней, средней и нижней. Из верхней геморроидальной вены вещество попадает в систему воротной вены и проходит через печень, после чего оно поступает в нижнюю полую вену. Из средней и нижней геморроидальных вен лекарство поступает сразу в систему нижней полой вены, минуя печень. Ректальный путь введения часто применяется у детей первых трех лет жизни.

Сублингвальное (под язык) и трансбуккальное (в полость между десной и щекой) введение. Таким способом вводят твердые лекарственные формы (таблетки, порошки), некоторые из жидких форм (растворы) и аэрозоли. При этих способах введения лекарственное средство всасывается в вены слизистой оболочки ротовой полости и далее последовательно поступает в верхнюю полую вену, правые отделы сердца и малый круг кровообращения. После этого лекарство доставляется в левые отделы сердца и с артериальной кровью поступает к органам мишеням.

Парентеральное введение – путь введения лекарственного средства, при котором оно поступает в организм минуя слизистые оболочки желудочно-кишечного тракта.

Инъекционное введение. При этом пути введения лекарство сразу попадает в системный кровоток, минуя притоки воротной вены и печень. К инъекционному введению относят все способы, при которых повреждается целостность покровных тканей. Они осуществляются при помощи шприца и иглы. Основное требование к данному пути введения – обеспечение стерильности лекарственного средства и асептического выполнения инъекции.

1. Внутривенное введение. При этом способе введения игла шприца прокалывает кожу, гиподерму, стенку вены и лекарство непосредственно вводится в системный кровоток (нижнюю или верхнюю полые вены). Лекарство может вводиться струйно медленно или быстро (болюсом), а также капельным способом. Таким образом вводят жидкие лекарственные формы, которые являются истинными растворами или лиофилизированные порошки (предварительно растворив их).
2. Внутримышечное введение. Данным путем вводят все виды жидких лекарственных форм и растворы порошков. Иглой шприца прокалывают кожу, гиподерму, фасцию мышцы и затем ее толщу, куда и впрыскивают лекарство. Абсорбция лекарства происходит в систему полых вен. Эффект развивается через 10-15 мин. Объем вводимого раствора не должен превышать 10 мл. При внутримышечном введении лекарство всасывается менее полно, по сравнению с внутривенным введением, но лучше, чем при пероральном применении (однако, могут быть исключения из этого правила – например, диазепам при внутримышечном введении всасывается менее полно, чем при введении внутрь).
3. Подкожное введение. Данным путем вводят жидкие лекарственные формы любого вида и растворимые порошки. Игла шприца прокалывает кожу и входит в гиподерму, лекарственное вещество после введения всасывается сразу в систему полых вен. Эффект развивается через 15-20 мин. Объем раствора не должен превышать 1-2 мл.
4. Интратекальное введение– введение лекарственного вещества под оболочки мозга (субарахноидально или эпидурально). Выполняют путем инъекции вещества на уровнеL4-L5поясничных позвонков. При этом игла прокалывает кожу, гиподерму, межостистые и желтые связки отростков позвонков и подходит к оболочкам мозга. При эпидуральном введении лекарство поступает в пространство между костным каналом позвонков и твердой оболочкой мозга. При субарахноидальном введении игла прокалывает твердую и паутинную оболочки мозга и лекарство вводится в пространство между тканями мозга и мягкой мозговой оболочкой. Объем вводимого лекарства не может превышать 3-4 мл. При этом необходимо удалить соответствующее количество ликвора. Вводят только истинные растворы.

Ингаляционное введение – введение лекарственного вещества путем вдыхания его паров или мельчайших частиц. Данным путем вводят газы (закись азота), летучие жидкости, аэрозоли и порошки. Глубина введения аэрозолей зависит от величины частиц. Частицы диаметром более 60 мкм оседают в глотке и проглатываются в желудок. Частицы диаметром 40-20 мкм проникают в бронхиолы, а частицы диаметром 1 мкм достигают альвеол. Лекарство проходит через стенку альвеолы и бронхов и попадает в капилляр, затем с током крови поступает в левые отделы сердца и, по артериальным сосудам, доставляется к органам мишеням.

Трансдермальное введение – аппликация на кожу лекарственного вещества для обеспечения его системного действия. Используют специальные мази, кремы или TTS (трансдермальные терапевтические системы – пластыри).

Местное нанесение. Включает аппликацию лекарства на кожу, слизистые оболочки глаз (конъюнктиву), носа, гортани, влагалища с целью обеспечения высокой концентрации лекарства в месте нанесения, как правило, без системного действия.

Выбор пути введения лекарства зависит от его способности растворяться в воде или неполярных растворителях (маслах), от локализации патологического процесса и степени тяжести заболевания.

ОСНОВНЫЕ МЕХАНИЗМЫ ВСАСЫВАНИЯ

Пассивная диффузия через мембрану клеток.

Определяется градиентом концентрации веществ. Таким путем легко всасываются липофильные (главным образом неполярные) вещества. Чем выше липофильность веществ, тем легче они проникают через клеточную мембрану.

Облегченная диффузия.

В ней участвуют транспортные системы, функционирующие без затраты энергии.

Фильтрация через поры мембран.

Диаметр пор в мембране эпителия кишечника невелик (примерно 0,4 нм, или 4 Ǻ). Поэтому через них диффундируют вода, некоторые ионы, а также мелкие гидрофильные молекулы (например, мочевина).

Активный транспорт

В этом процессе участвуют транспортные системы клеточных мембран, он характеризуется избирательностью к определенным соединениям, возможностью конкуренции двух веществ за один транспортный механизм, насыщаемостью (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.

Пиноцитоз

При этом 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 В12) с внутренним фактором Касла осуществляется путем активного транспорта. Фильтрация через поры клеточных мембран практически не имеет значения.

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, бензилпенициллин).

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.

Абсорбция веществ регулируется также специальным мембранным транспортером – P-гликопротеином. Он способствует выведению веществ в просвет кишечника и препятствует их абсорбции.

Основная функция Р-гликопротеинового транспортера – выведение из клеток лекарственных средств и других ксенобиотиков (*efflux transporter*). Он образуется в тонкой кишке, печени, почках, в гематоэнцефалическом барьере, плаценте, тестикулах, в опухолевых клетках.

В соответствии с локализацией, этот транспортер ограничивает всасывание веществ из тонкой кишки, способствует выведению веществ в желчь и мочу, защищает клетки мозга, тестикул, плода от неблагоприятного воздействия ксенобиотиков. Следует иметь в виду, что экспрессия тканями Р-гликопротеина регулируется специальным геном и у разных людей варьирует, что сказывается на распределении веществ.

Известны ингибиторы P-гликопро- теина - циклоспорин А, хинидин, верапамил, итраконазол и многие другие. Имеются данные, что рифампин является индуктором этого транспортера.

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. Для суждения о биодоступности обычно измеряют площадь под кривой, отражающей зависимость между концентрацией вещества в плазме крови и временем, 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.

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 стенки капилляров и попадают в интерстициальное пространство. Через белково-фосфолипидные мембраны клеток они практически не диффундируют (внутрь клеток могут попадать лишь при участии транспортных систем). Липофильные соединения хорошо проникают через эндотелий капилляров и клеточные мембраны.

Затруднено прохождение многих веществ через гематоэнцефалический барьер. Это связано с особенностями строения капилляров мозга. 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 регулируется также P-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 P-гликопротеиновый траспортер.

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%).

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 – Vd. Он отражает предположительный объем жидкости, в котором распределяется вещество (условно принимается, что концентрация вещества в плазме и других жидких средах организма одинакова).

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 жидкости), характерно высокое значение Vd. Если вещество в основном циркулирует в крови, Vd имеет низкие величины. Данный параметр важен для рационального дозирования веществ, а также для определения константы скорости элиминации (Kelim) и «периода полуизни» вещества (t1/2).

ХИМИЧЕСКИЕ ПРЕВРАЩЕНИЯ ЛЕКАРСТВЕННЫХ СРЕДСТВ В ОРГАНИЗМЕ (БИОТРАНСФОРМАЦИЯ, МЕТАБОЛИЗМ)

Большинство лекарственных средств подвергается в организме биотрансформации в неизмененном 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 (печени, кишечника и других тканей, а также плазмы), особенно в случае биотрансформации гидрофильных веществ.

Выделяют 2 основных вида превращения лекарственных препаратов:

1) метаболическую трансформацию

2) конъюгацию.

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.

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-транс-феразы и др.

Конъюгация может быть единственным путем превращения веществ либо она следует за предшествующей ей метаболической трансформацией. 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.

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 (левомицетин, бутадион), так и немикросомальных (антихолинэстеразные средства, ингибиторы МАО 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 < 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).

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. 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 кислой - 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.

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.

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, никотин) 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 (Kelim), «период полужизни» (t1/2) и общий клиренс (ClT).

Для суждения о скорости выведения веществ из организма используют также параметр «период полужизни» (полуэлиминации) – t1/2, который отражает время, необходимое для снижения концентрации вещества в плазме крови на 50%.

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.

МЕСТНОЕ И РЕЗОРБТИВНОЕ ДЕЙСТВИЕ ЛЕКАРСТВЕННЫХ СРЕДСТВ.

ПРЯМОЕ И РЕФЛЕКТОРНОЕ ДЕЙСТВИЕ.

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 резорбтивным. 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.

I. Рецепторы, осуществляющие прямой контроль за функцией ионных каналов. К этому типу рецепторов, непосредственно сопряженных с ионными каналами, относятся н-холинорецепторы, ГАМКА-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 IIII типов, это внутриклеточные рецепторы (растворимые цитозольные или ядерные белки). С такими рецепторами взаимодействуют стероидные и тиреоидные гормоны.

Весьма плодотворным оказалось изучение подтипов рецепторов 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 Н2-рецепторов – 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.

Рассматривая действие веществ на постсинаптические рецепторы, следует отметить возможность аллостерического связывания веществ как эндогенного (например, глицин), так и экзогенного (например, анксиолитики бензодиазепинового ряда) происхождения. Аллостерическое 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. 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).

Сродство вещества к рецептору, приводящее к образованию с ним комплекса «вещество-рецептор», обозначается термином «аффинитет» 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 агонистами (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 антагонистами. 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 κ-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 вандерваальсовы силы, составляющие основу гидрофобных взаимодействий, а также водородные 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-белки, группа ферментов (аденилатциклаза, гуанилатциклаза, фосфолипаза С) и вторичные передатчики (цАМФ, цГМФ, ИФ3, ДАГ, Ca2+). 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 с ними связываются. С Gs-белком взаимодействует токсин холерного вибриона, а с Gi-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.

Местные анестетики блокируют потенциалзависимые Nа+-каналы. К числу блокаторов Nа+-каналов относятся и многие противоаритмические средства. Кроме того, было показано, что ряд противоэпилептических средств (дифенин, карбамазепин) также блокируют потенциалзависимые Nа+-каналы и с этим, по-видимому, связана их противосудорожная активность.

В последние 30-40 лет большое внимание было уделено блокаторам Са2+-каналов, нарушающим вхождение ионов Ca2+ внутрь клетки через потенциалзависимые Са2+-каналы.

Повышенный интерес к этой группе веществ в значительной степени связан с тем, что ионы Ca2+ принимают участие во многих физиологических процессах: мышечном сокращении, секреторной активности клеток, нервно-мышечной передаче, функции тромбоцитов и т.д.

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 Са2+-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 Са2+-каналов с преимущественным действием на сердце, сосуды разных областей (мозга, сердца и др.), ЦНС. К этому имеются определенные предпосылки, так как Са2+-каналы гетерогенны.

В последние годы большое внимание привлекают вещества, регулирующие функцию К+-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 К+ из клетки. Если это происходит в гладких мышцах, то развивается гиперполяризация мембраны и тонус мышц снижается. Благодаря такому механизму действуют миноксидил и диазоксид, 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 (каптоприл 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.ОБЩИЕ ПРИНЦИПЫ ЛЕЧЕНИЯ ОСТРЫХ ОТРАВЛЕНИЙ ЛЕКАРСТВЕННЫМИ СРЕДСТВАМИ

Острые отравления химическими веществами, в том числе лекарственными средствами, встречаются довольно часто. Отравления могут быть случайными, преднамеренными (суицидальные) 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 отравлений 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 случаях ощелачивание 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 диализ.

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, тромбофлебите.

За последние годы при лечении отравлений некоторыми веществами получил распространение плазмаферез ,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 (лимфорея). Возможны лимфодиализ, лимфосорбция. Большого значения эти методы при лечении острых отравлений лекарственными веществами не имеют.

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 антидотов.

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.). Так, при отравлении тяжелыми металлами применяют соединения, которые образуют с ними нетоксичные комплексы (например, унитиол, D-пеницилламин, СаNа2ЭДТА). Известны антидоты, которые вступают в реакцию с веществом и высвобождают субстрат (например, оксимы – реактиваторы холинэстеразы; аналогичным образом действуют антидоты, применяемые при отравлении метгемоглобинобразующими 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.

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.

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, 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 кислотноосновному 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.