

Немаловажная проблема фармакотерапии

Одной из весьма важных проблем фармакотерапии является привыкание организма к некоторым лекарствам. О причинах этого явления и путях борьбы с ним рассказывает Анатолий Соловьев, д-р мед. наук, профессор, зав. отделом экспериментальной терапии, руководитель Межведомственной лаборатории доклинического изучения лекарственных средств ГУ «Институт фармакологии и токсикологии НАМН Украины», дважды лауреат Государственной премии Украины

— **Анатолий Иванович, как можно охарактеризовать явление привыкания к ЛС?**

— Я бы хотел в этой связи начать с явления толерантности к ЛС, специфичного для Украины. В 1999 г. британский журнал Wellcome News опубликовал статью «After Chernobyl. The biological effects of ionizing radiation». В ней шла речь о том, что группа украинских исследователей под руководством вашего покорного слуги в сотрудничестве с учеными из университета Стратклайд в Глазго получили грант для изучения изменений чувствительности сосудов к вазоконстрикторным и вазодилаторным агентам под влиянием радиации. Эти исследования дали толчок к пониманию радиационных ангио- и каналопатий. Вообще, привыкание (или толерантность) к ЛС — частный случай общебиологического феномена адаптации организмов к внешним воздействиям, проявляющийся снижением эффективности при повторных воздействиях одного и того же лекарства на организм. Оно наблюдается у человека и животных, воспроизводится на изолированных органах и отдельных клетках. У одноклеточных, в частности у микроорганизмов, явления «привыкания» проявляются развитием устойчивости к действию антибиотиков и других химиотерапевтических средств. Развивается это явление ко многим, но не ко всем ЛС и может касаться лишь определенных эффектов вещества. Так, например, фенобарбитал в случае длительного назначения при эпилепсии вначале вызывает сонливость, которая постепенно перестает проявляться, хотя противоэпилептический



Анатолий Соловьев

эффект препарата при этом существенно не изменяется. Различают медленно и быстро развивающееся привыкание к ЛС.

— **Каковы механизмы развития феномена медленного привыкания?**

— Медленное привыкание наблюдается при длительном применении слабительных, гипотензивных и анальгезирующих средств, алкоголя, барбитуратов, фенамина и ряда других веществ. В результате длительного применения таких веществ чувствительность организма к ним постепенно снижается, а прежней степени эффекты достигаются только при повышении дозы, что, вполне естественно, приводит к увеличению выраженности побочных эффектов. Механизмы развития медленного привыкания к разным веществам не одинаковы. Например, привыкание может быть обусловлено постепенным уменьшением всасывания вещества из пищеварительного тракта (мышьяковистый ангидрид), повышением интенсивности выделения (морфин), увеличением скорости инактивации в печени (алкоголь, барбитураты). Ускорение инактивации при повторных применениях фенобар-

битала, бутамида, бутадиона и ряда других препаратов обусловлено индукцией синтеза НАДФ-зависимых микросомальных ферментов, обеспечивающих биотрансформацию этих веществ в печени (т.н. микросомальное окисление). В основе привыкания могут лежать также физиологические компенсаторные механизмы. Например, привыкание к гипотензивному действию клофелина, метилдофы или октадина развивается за счет уменьшения скорости кровотока и снижения фильтрации в почках, что приводит к задержке в организме натрия, хлоридов, воды и, вследствие этого, к гиперволемии и повышению сердечного выброса. В ряде случаев медленно развивающееся привыкание обусловлено снижением чувствительности клеток к веществу вследствие торможения синтеза рецепторов клетки, взаимодействующих с этим веществом, или ускорения его деградации. Такова природа привыкания к бета-адреномиметикам, длительно применяемым в качестве бронходилататоров при лечении, например, бронхиальной астмы.

— **В чем причины быстро развивающегося привыкания?**

— Быстро развивающееся привыкание к ЛС, получившее название «тахифилаксия», также обусловлено различными причинами. Так, например, тахифилаксия к эфедрину возникает вследствие истощения запасов свободных форм медиатора норадреналина, высвобождаемого этим препаратом из окончаний аксонов симпатических постганглионарных нейронов. Снижение эффективности при повторном (через 8–16 ч после первого приема) применении диакарба зависит от истощения щелочных резервов крови. Причиной развития тахифилаксии может быть также изменение свойств соответствующих рецепторов. Так, например, при частых или длительных воздействиях ацетилхолина холинорецепторы скелетных мышц переходят в неактивную форму, и уже не могут взаимодействовать с ацетилхолином. Такое явление, называемое десенситизацией рецепторов, развивается при повторных воздействиях никотина, серотонина, катехоламинов, гистамина, окситоцина, вазопрессина и ангиотензина на соответствующие рецепторы мышечных или нервных клеток.

— **Расскажите, пожалуйста, более подробно о явлении десенситизации рецепторов...**

— Здесь важно помнить, что рецепторы не только управляют физиологическими и биохимическими функциями, но и сами служат объектами регуляции. Эта регуляция осуществляется на уровне экспрессии их макромолекул, посредством образования ковалентных связей с другими молекулами, взаимодействия с регуляторными белками, перемещения рецептора (явление *up- and down-regulation*). Регуляции подвержены как сенсорные, так и эффекторные белки. Регулирующие сигналы могут поступать от путей внутриклеточной сигнализации, активируемых при стимуляции самого рецептора (по механизму обратной связи), а также от других рецепторов (напрямую или опосредованно).

Десенситизация, называемая также рефрактерностью, играет важную роль в клинической практике: например, при длительном использовании β-адреностимуляторов для лечения бронхиальной астмы реакция на эти препараты снижается.

Гомологичная десенситизация касается только стимулированных рецепторов и специфична по отношению к лиганду. При гетерологичной десенситизации снижается реакция и на другие лиганды, рецепторы которых действуют через тот же путь внутриклеточной передачи сигнала. В первом случае отрицательная обратная связь обеспечивается воздействием на сам рецептор (фосфорилирование, протеолиз, снижение синтеза), во втором, помимо рецептора она может затрагивать и другие белки, участвующие во внутриклеточной передаче сигнала.

Напротив, если в течение продолжительного времени рецепторы не стимулируются, их чувствительность к агонистам возрастает (например, при продолжительном лечении β-адреноблокатором пропранололом повышается чувствительность β-адренорецепторов к β-адреностимуляторам). Чувствительность рецепторов значительно изменяется с возрастом и это следует учитывать при лечении пожилых пациентов.

— **Чувствительность к ЛС определяется только индивидуальными различиями?**

— Помимо индивидуальных различий в чувствительности к ЛС существуют заболевания, обусловленные нарушением функции тех или иных компонентов механизма внутриклеточной передачи сигнала от рецептора к эффектору. При выпадении функции высокоспециализированных рецепторов фенотипические проявления заболевания могут быть ограниченными (например, при тестикулярной феминизации, связанной с генетически обусловленным отсутствием или структурными дефектами андрогеновых рецепторов). При нарушении более универсального механизма внутриклеточной передачи сигнала симптомы болезни разнообразнее, как, например, при миастении и некоторых формах инсулинорезистентного сахарного диабета, вызванных соответственно аутоиммунным нарушением функции N-холинорецепторов и рецепторов инсулина. Дефекты какого-либо компонента, участвующего в передаче сигнала от многих рецепторов, приводят к множественным эндокринным нарушениям.

— **Какова стратегия борьбы с негативными эффектами привыкания к ЛС?**

— Привыкание к ЛС является частой причиной снижения эффективности лекарственной терапии. В целях предупреждения ее развития курсы лечения необходимо ограничивать оптимальными сроками и делать достаточно продолжительные перерывы между курсами, поскольку привыкание носит временный характер и исчезает после прекращения приема препаратов. С той же целью в процессе лечения следует заменять одно лекарство другим, сходным по действию. При этом необходимо учитывать возможность перекрестного привыкания к препаратам, близким по химическому строению и механизму действия. Наиболее эффективный способ преодоления привыкания — комбинированная лекарственная терапия, проводимая с учетом механизма его развития. Так, например, ослабление гипотензивного действия клофелина или октадина можно предупредить одновременным назначением салуретиков, обеспечивающих выведение натрия и воды и тем самым препятствующих развитию гиперволемии. Эффективным способом предупреждения развития устойчивости микроорганизмов к химиотерапевтическим средствам является комбинированное применение препаратов данной группы с разными механизмами действия.

— **Как вы полагаете, в будущем с феноменом привыкания к ЛС станет возможным бороться иным путем, нежели ограничениями в курсах лечения?**

— На сегодня фундаментальной науке предстоит еще много узнать о таких процессах в клетке, как, например, десенситизация рецепторов, реализующих регуляторный эффект через системы вторичных посредников. По мере получения и осмысления новых данных о механизмах подобных сложнейших клеточных процессов, по-видимому, будут появляться и новые методики противодействия феномену привыкания организма к ЛС в случае такой необходимости. Возникает вопрос: если данное явление по своей сути является защитной реакцией организма на введение ксенобиотиков, не означает ли это, что не все так хорошо в современной фармакотерапии? Но это уже другая история.

Подготовил Руслан Примак, канд. хим. наук