

ПЕРЕДОВА

О.М. РАДЧЕНКО

КОНЦЕПЦІЯ ПРОТИДІЇ ОРГАНІЗМУ ЛІКАМ

Концепция системного противодействия организма медикаментозным препаратам, впервые сформулированная проф. Олейником С.Ф. (1918-1988), указывает на необходимость изменения философии медикаментозного лечения и поиска других подходов к лечению целого ряда болезней, в первую очередь, ишемической болезни сердца и артериальной гипертензии. Практически все группы препаратов, используемых сейчас в кардиологии, вызывают толерантность или синдром отмены. Фармакология должна искать средства восстановления деятельности пораженных органов.

* * *

"Багато речовин, які введені до організму, порушують його рівновагу"

І.П.Павлов (ПЗТ.- 1951.- т.1.- с. 527)

У ХХ столітті людство пережило фармакологічний бум та інформаційний спалах, що викликає необхідність добре розбиратись у фармацевтичному ринку препаратів, ретельно обдумувати призначення з врахуванням основних принципів фармакотерапії: безпека, раціональність, контроль та індивідуалізація. В умовах сучасної вакханалії фармацевтичних фірм-виробників та засилля рекламної продукції у засобах масової інформації проблема взаємодії організму хворого та фармацевтичного препарату набуває надзвичайного значення. Більш того, спостерігається виражений крен наукових досліджень у забезпечення масових клінічних випробовувань, коли математичний аналіз замінює етапи розуміння, синтезу, передбачення. Практичний лікар отримує готові рекомендації і має слідувати лише за їх змінами, які фінансуються компаніями-виробниками та рідко стосуються фундаментальних проблем медицини.

Чим характеризується сучасна фармакотерапія в Україні? Нещодавно були оприлюднені дані щодо об'ємів аптечних продаж лікарських засобів в Україні за 2007 р., який був названий "легендарним" та гідним бути "об'єктом національної гордості", бо прибутки аптек за цей рік досягли 10,3 млрд. гривень, продаж лікарських засобів зріс на 28,4%, а 76% суми населення заплатило з власної кишені. Однак, незважаючи на ріст вжитку медикаментів, рівень смертності від хронічних хвороб не зменшився. Крім того, структура продажу медикаментів не відповідає структурі смертності та хворобливості на Україні, а 70% препаратів, які найбільш продаються в Україні, не є життєво необхідними [1].

У спільному звіті експертів Міністерства охорони здоров'я України, Світового банку, Європейської комісії, Шведського агентства з міжнародного розвитку "Основні шляхи подальшого розвитку системи охорони здоров'я України" (2005) визначено низку проблем щодо обігу лікарських засобів, зокрема, нераціональне використання ліків та виробів медичного призначення, поліпрагмація, порушення етапності раціональної фармакотерапії, обмежений вплив лікаря на призначення ліків, вплив на призначення фармацевтичних компаній з агресивною маркетинговою політикою [14]. За визначенням ВОЗ, "раціональне застосування лікарського засобу означає, що пацієнт отримує його у відповідності з клінічною необхідністю, у дозі, яка відповідає індивідуальним потребам, впродовж адекватного періоду часу при мінімальній вартості препарату для пацієнта та суспільства". На практиці часто застосовуються препарати, ефект яких не відрізняється від плацебо, але вартість досить значна.

В умовах такого стану медикаментозного ринку країни проблема взаємодії організму та лікарського засобу набуває надзвичайної гостроти, оскільки цей аспект переважно ігнорується як виробниками, так і лікарями та пацієнтами.

Біля витоків першого цілісного формулювання проблеми взаємодії організму та лікарського препарату стояв професор Олійник Степан Федорович (1918-1992), який завідував кафедрою факультетської терапії Львівського медичного інституту впродовж 25 років. Він виходив з визначення організму як відкритої системи, яка знаходиться у рівновазі з усіма факторами зовнішнього та внутрішнього впливу. На третій санологічній конференції (Львів, 1969) проф.

Олійник С.Ф. виступив із доповіддю, що змінює уявлення про проблему медикаментозного лікування багатьох хвороб: "Протидія організму лікарському засобу" [7]. Заради справедливості слід сказати, що ідея щодо реакції організму на лікарський засіб не була новою. Ще І.П. Павлов вказував на необхідність розрізняти, що у клінічній картині хвороби є наслідком ураження, а що - протидією організму даному ураженню.

За концепцією проф. Олійника С.Ф. [7,8], організм людини та тварини являє собою відокремлену відкриту систему, яка захищає себе протидією зовнішнім зміщувальним впливам, у тому числі, і медикаментозним. Організм реагує на зовнішній вплив як стабільна система у рівновазі та проявляє при цьому якості, притаманні усім системам у рівновазі. Властивості системи у рівновазі були сформульовані французьким хіміком ле Шатильє у 1884 р. та доповнені для біологічних систем акад. П.К. Анохіним та проф. С.Ф. Олійником (табл. 1).

Таблиця 1. Принципи існування біологічної системи в рівновазі

- | |
|--|
| <ul style="list-style-type: none">• За умов дії сил, які зміщують систему у рівновазі, у цій системі виникають процеси, які протидіють такому зміщенню (ле Шатильє, 1884).• У системі у рівновазі не можна змінити значення жодного фактора рівноваги так, щоб при цьому не змінилось значення інших факторів (ле Шатильє, 1884).• У живій системі ці сили протидії випереджають змінні сили, що забезпечує повернення порушеної рівноваги у норму (Принцип прогресивної мобілізації захисту П.К. Анохіна).• Зовнішній вплив змінює роль факторів рівноваги у діаметрально протилежних напрямках: значення синергістів зменшується, антагоністів - підсилюється, що зменшує зміщення рівноваги (С.Ф. Олійник, 1961).• За умов часткового чи повного вилучення з системи якогось фактора рівноваги система перекладає підвищене навантаження на фактори, які залишились, щоб замінити відсутнє та відновити рівновагу (С.Ф. Олійник, 1961). |
|--|

По відношенню до організму кожен медикамент виступає зовнішнім фактором, який порушує рівновагу. Організм хворого, виступаючи системою у рівновазі, мусить вирівняти порушену медикаментом рівновагу. При цьому в організмі виникають сили чи процеси, які протидіють такому зміщенню, тобто, протидіють препарату, причому за законами системи у рівновазі ці сили протидії випереджають чи часто перевищують ефект, викликаний препаратом. Крім того, спостерігається збільшення активності сили чи факторів, які попередньо діяли у тому ж напрямку, що і заблокований медичним засобом ефект чи структура. При цьому слід пам'ятати, що порівняно із здоровим організмом, такі компенсаторні можливості ураженого чи хворого організму чи системи змінені і можуть привести до повної її поломки чи загибелі.

Нашими власними експериментальними дослідженнями на щурах було доведено, що медикаментозні препарати різних фармакологічних груп стали додатковим фактором зовнішнього впливу на формування адаптаційних реакцій, що привело до зменшення частоти виявлення сприятливих реакцій активації та зростання інших патологічних типів. Лише у тварин, які в експерименті приймали ліки, спостерігалось формування реакцій неповноцінної адаптації та переактивації (дистрес-реакції), які зовсім не виявлялись у інтактних тварин контрольної групи. Найчастіше ці несприятливі типи адаптаційних реакцій формувались у щурів, які приймали нестероїдні протизапальні препарати, хоча і сульфаніламід, і імуномодулятор приводили до збільшення частки дистрес-реакцій [2,10].

Протидія зовнішньому медикаментозному впливу та викликаному ним ефекту зміщення рівноваги здійснюється організмом залежно від характеру засобу за участю багатьох процесів та органів на усіх рівнях (організменному, системному, органному, клітинному, субклітинному, генному). Зокрема, біохімічний захист від самої речовини може відбуватись за рахунок прискорення зв'язування, нейтралізації та елімінації з організму, зменшення проникності тканинних бар'єрів (кишкової стінки); депонування; зменшення чутливості клітин організму до нього.

На жаль, цілісна реакція організму на препарат погано описана, рідко враховується, а лікарі мають недостатні знання та розуміння таких ефектів. Хоча ігнорування такими реакціями протидії організму медикаментом допустимо лише у невідкладній медицині, коли гострі критичні стани характеризуються життєво небезпечною декомпенсацією функцій та потребують швидкого відновлення їх, навіть у частковому чи пошкодженому форматі.

Проблема протидії організму лікам є абсолютною, проявляється при усіх хворобах (табл. 2). Але у рамках даної роботи ми зупинимось переважно на хронічній кардіологічній патології, хоча аналогічні проблеми можна зустріти в усіх галузях медицини.

Таблиця 2. Основні ефекти протидії організму лікам

Ефект	Препарати
Зменшення ефекту препарату: синдром толерантності (резистентності) до препарату, феномен вислизання	Нітрати ІАПФ Бета-блокатори (зменшення щільності та активності рецепторів) Аспірин Тієнопіридинові антитромбоцитарні засоби Наркотичні анальгетики
Повернення ефекту, на який відбувається дія, вище вихідного рівня: синдром відміни, феномен рикошету, феномен віддачі	Бета-блокатори Нітрати Блокатори Ca ²⁺ -каналів Сечогінні Аспірин Гепарин та низькофракційні гепарини Гормони (кортикостероїди, оральні контрацептиви, тироксин) Транквілізатори, антидепресанти Снодійні Наркотичні анальгетики Бета ₂ -агоністи Блокатори протонної помпи Блокатори H ₂ -гістамінових рецепторів

Толерантність

Дія препарату та протидія організму є неподільними складовими одного й того самого процесу, що ми можемо оцінити лише у сукупності за отриманим результатом, який іноді стає неконтрольованим. Протидія препарату (як порушуючому зовнішньому впливу) починається одночасно з проявами його активності та, за думкою проф. Олійника С.Ф., має здатність кумулюватись, коли ми, власне, й можемо виявити ознаки такої протидії. Поступово наростаюча реакція функціональної протидії маскується первинним (бажаним) ефектом засобу та часто виявляється вже тоді, коли дія засобу підходить до завершення або закінчується курс лікування.

Протидія організму у процесі застосування препарату описана як синдром толерантності (резистентності) до препарату або феномен вислизання - зменшення активності дії препарату. Коли ж лікарський засіб перестає діяти - така протидія проявляється як синдром відміни, феномен рикошету, феномен віддачі - повернення ефекту, на який відбувалась дія, подеколи, ще вище від вихідного рівня.

Слід зауважити, що реакція протидії організму є індивідуальною. Так, показано, що регулярне призначення таблеток ізосорбиду динітрату хворим на стабільну стенокардію (10-20 мг 4 р/день, 1 міс.) супроводжується повною втратою ефекту у 10-15% (повне звикання), погіршенням лікувального ефекту у 60-70% хворих (часткове звикання), збереженням ефекту препарату лише у 10-15% хворих. Це наводить на думку про роль генних механізмів у розвитку толерантності. Однак це питання ще потребує досліджень.

Толерантність - це зменшення тривалості та вираженості ефекту препарату за умов регулярного його застосування або потреба у збільшенні дози для досягнення того ж самого ефекту. Феномен толерантності (резистентності, вислизання) описаний до різних за механізмами дії препаратів: нітратів, бета-блокаторів, іАПФ, аспірину, тієнопіридинових антитромбоцитарних засобів, адреноміметиків, резерпіну, наркотичних анальгетиків.

За механізмом формування толерантність може бути хибна (диспозиційна) та істинна (функціональна, клітинна). Диспозиційна толерантність є наслідком зміни фармакокінетики лікарського засобу, його резорбції, розподілу, біотрансформації чи екскреції. У цьому випадку дія препарату у стабільній постійній дозі буде супроводжуватись поступовим зниженням його концентрації у відповідній біологічній мішені. Істинна толерантність виникає внаслідок функціональної модифікації структур організму, зміни селективності рецепторів, ефекторних

систем та адаптації клітин до інших умов внутрішнього середовища. Виникнення толерантності можливо за одним чи одночасно декількома механізмами (табл. 3).

Таблиця 3. Основні механізми толерантності

<ul style="list-style-type: none">➤ Послаблення резорбції➤ Посилення елімінації (екскреції), активація метаболізму препарату, модифікація розподілу препарату➤ Кількісні та якісні зміни біологічних мішеней та ефекторних клітин➤ Конкурентне та неконкурентне екранування рецепторів, з якими взаємодіють препарати (чи продукти їх метаболізму)➤ Індукція речовин-антагоністів➤ Виснаження запасів нейромедіаторів внаслідок тривалого впливу синаптично активних засобів

Послаблення резорбції виникає внаслідок змін властивостей тканин-бар'єрів (шкіра, слизова оболонка шлунково-кишкового тракту чи дихальних шляхів).

Активація метаболізму зумовлена активацією ензимів, які мають невисоку субстратну чутливість і тому можуть змінювати біотрансформацію великої групи препаратів та ксенобіотиків. Крім того, повторне застосування засобів, які виводяться печінкою та нирками, приводить до прискорення процесу елімінації. При цьому лікарський засіб безпосередньо виступає активатором індукції синтезу білків-ензимів, які відповідають за активний транспорт у печінці. Неспецифічний характер прискорення ниркового виведення препаратів з кислотними властивостями при їх повторному введенні описаний для пеніциліну, цей же ефект зумовлює перехресну толерантність до сульфаметоксипіридазину, парааміногіпурової кислоти, пробеніциду.

Кількісні та якісні зміни біологічних мішеней та ефекторних клітин, що зумовлюють більшість випадків толерантності до медикаментів, включають збільшення чи зменшення числа специфічних рецепторів на поверхні клітин, зміну їх просторової структури, що унеможлиблює зв'язування з діючою речовиною, зміну реактивності клітинних підсистем, які забезпечують ефекти рецептора. Ці ефекти можуть виникати ізольовано чи в комбінації.

Якісні та кількісні зміни рецепторного апарату клітини є найважливішим механізмом протидії організму лікам. Так, тривале застосування бета-агоністів супроводжується зменшенням чутливості (десенситизація) адренорецепторів та їх кількості (на 22% за умов двотижневого курсу сальбутамолу). Важливо, що такий процес залежить від характеру ефекторних клітин: десенситизація рецепторів лімфоцитів та опасистих клітин суттєво перевищує таку ж у клітинах гладеньких м'язів бронхів [21].

Більш того, виникає зміна не тільки того рецепторного апарату, який є безпосередньою точкою прикладення дії медикаментозного препарату. Прикладом цього може бути те, що кількість адренорецепторів на клітинах змінюється не тільки при інкубації з симпатогоністами чи адреноблокаторами, але також з інгібіторами ангіотензин-перетворювального ферменту (іАПФ) та колхіцином [25]. Каптоприл збільшував щільність бета-рецепторів на кардіоміоцитах та підвищував відповідь на ізопротеренол. Інкубація культури клітин з теофіліном привела до зменшення експресії адренорецепторів у клітинах гладеньких м'язів, але не ендотелію [25]. Наведені факти показують, що протидія організму лікам стає непередбачуваною та вкрай складною за умов одночасного застосування декількох лікарських засобів, що часто виникає у хворих з хронічною кардіологічною патологією.

Одним з механізмів протидії організму та лікарського засобу є **імунний**: синтез гаптенів чи спеціальних антитіл, які зв'язують та елімінують медикамент. Саме тут слід згадати, що протидія організму може виходити за рамки захисту сталості системи, ставати неконтрольованою та безпосередньо пошкоджувати власний організм, що лежить в основі виникнення та прогресування багатьох аутоімунних хвороб, пусковою ланкою таких також може бути саме протидія організму медикаментам. Окремим механізмом розвитку толерантності до деяких лікарських засобів є **виснаження запасів нейромедіаторів** внаслідок тривалого впливу синаптично активних засобів (ефедрин, інші адреноміметики, резерпін).

Класичним прикладом феномену толерантності організму до препаратів є **толерантність до нітратів**, яка відома ще з кінця XIX ст., коли їх вперше почали застосовувати у клініці. Феномен толерантності до нітратів тим більше виражений, чим більш тривало та постійно підтримується

концентрація препарату в крові, він часто виникає лише після тижнів чи місяців застосування засобу. Тому під час призначення трансдермальних лікарських формах нітратів, які підтримують стабільну концентрацію препарату впродовж доби, звикання може наступати досить швидко. Подібне спостерігається при призначення нітратів короткої чи помірно пролонгованої дії декілька разів на добу. Крім того, ефект толерантності до нітратів може розвиватись дуже швидко - за типом тахіфілаксії, що проявляється у блоках інтенсивної терапії, коли вже за 10-12 годин після початку доведеного введення нітрату спостерігається значне зменшення його ефекту. Толерантність до нітратів - зворотний феномен, після відміни препарату досить швидко відновлюється чутливість до нього. Це враховується при обґрунтуванні методу переривчастого призначення нітратів, коли свідомо досягають періоду, вільного від нітрату, а концентрація препарату зменшується до нуля.

Існує декілька гіпотез механізму розвитку толерантності до нітратів, жодна з яких повністю не може пояснити цього феномену. В основі **метаболічної гіпотези** лежать два моменти: зменшення внутрішньоклітинного вмісту сульфгідрильних груп, які необхідні для перетворення нітратів в активну форму - оксид азоту, та зменшення швидкості біоконверсії нітратів. **Гіпотеза нейрогормональної активації** побудована на тому, що тривалий прийом нітратів стимулює ендогенні вазоконстрикторні реакції організму. У цьому випадку виникають як псевдо-толерантність впродовж доби у відповідь на підвищення активності реніну плазми та збільшення внутрішньосудинного об'єму, так і відтермінована істинна толерантність, яка розвивається впродовж 72 години за рахунок збільшення чутливості вен та великих привідних артерій до вазоконстрикції за участю протеїнкінази C та зростання супероксиду у судинній стінці. Підвищений вміст супероксиду може приводити до інактивації оксиду азоту, гальмуванню базальної активності гуанілциклази, стимуляції вивільнення вазоконстрикторних простагландинів (PGF_{2альфа}) та тромбоксанів (TXA₂), парадоксальному збільшенню агрегації тромбоцитів. Запропоновані шляхи попередження толерантності до нітратів (табл. 4) не дозволяють повністю вирішити цю проблему.

Таблиця 4. Шляхи попередження толерантності до нітратів

<ul style="list-style-type: none"> ✓ Збільшення дози препарату, що відновлює ефект, але приводить до виникнення толерантності до цієї більшої дози; ✓ Відміна препарату – відновлює чутливість до нітрату через 3-5 днів; ✓ Переривчастий прийом впродовж доби із значним зменшенням концентрації впродовж 12 годин, щоб відновити чутливість рецепторів; ✓ Чередування нітрату впродовж доби з антагоністом кальцію, або заміна нітрату молсидоміном; ✓ Призначення коректорів, які можуть потенціювати дію нітратів та у деякому ступені відновлювати чутливість до нітратів:
<ul style="list-style-type: none"> а) донатори SH-груп (N-ацетилцистеїн, метіонін), б) іАПФ, в) блокатори рецепторів ангіотензину II, які зменшують у судинах продукцію супероксиду, г) гідралазин - зменшує продукцію супероксиду, д) діуретики, е) антиоксиданти, особливо у хворих з супутнім цукровим діабетом (аскорбінова кислота, вітамін E).

Дуже важливим для клініки є феномен **аспіринорезистентності**, відомий з кінця ХХ ст., надійних тестів діагностики якого дотепер нема. Більш влучним терміном для цього феномену сьогодні вважається "недостатність аспірину". Подібна резистентність описана також до тієнопіридину клопідогрелю. За даними літератури, у 5-40% пацієнтів відсутній ефект аспірину, а у 8-30% - ефект клопідогрелю, що проявляється повторними серцево-судинними подіями [15]. Аспіринорезистентність частіше виникає в жінок, частота її зростає з віком, у курців, за умов високих значень холестерину крові та високих фізичних навантажень та при одночасному застосуванні з аспірином інших нестероїдних протизапальних препаратів [5]. Механізми розвитку резистентності до аспірину остаточно не окреслені (табл. 5).

Таблиця 5. Механізми недостатності аспірину [4,18,16]

→	Зменшення біодоступності аспірину внаслідок прискороного метаболізму
→	Генетичні особливості (мутація та поліморфізм гену ЦОГ-1, поліморфізм GP-рецепторів тромбоцитів Пб/Ша та Ia)
	Підвищена чутливість тромбоцитів до колагену, високий рівень P-селектину крові, гіперчутливість тромбоцитів до АДФ, збільшення вмісту адреналіну за умов стресу чи фізичного навантаження.

Така розбіжність у механізмах аспіринорезистентності дозволила Weber A.A. [26] поділити її на три типи: 1) фармакокінетична (зумовлює пригнічення тромбоцитарного тромбоксану *in vivo*, але не *in vitro*), 2) фармакодинамічна (пригнічення тромбоксану *in vivo* та *in vitro*), 3) псевдорезистентна (тромбоксан-незалежна активація тромбоцитів).

Феномен клопідогрель-резистентності тісно корелює з певними параметрами вуглеводного обміну: інсулінорезистентністю та рівнем глікозильованого гемоглобіну [5]. Останні публікації вказують на наступні можливі механізми формування клопідогрель-резистентності: підвищення реактивності тромбоцитів; збільшення кількості відновлених тромбоцитів та їх молодих форм з подальшим збільшенням ТХА₂, але не через звичний ЦОГ-1 - зовнішній шлях і відповідь на АДФ, незалежно від уживання аспірину чи клопідогрелю [17]. До факторів розвитку резистентності відносять також низький комплаєнс як до навантажувальних доз клопідогрелю, так і до аспірину [17].

Раніше одним з шляхів подолання резистентності до тромбоцитарних препаратів вважалась доцільність одночасного призначення декількох засобів, хоча це також не вирішило проблему. Половина пацієнтів з аспіринорезистентністю виявилась резистентними до клопідогрелю [5]. Дослідження SINERGY [New Strategy of Enoxiparin Revascularisation and Glycoprotein Пб/Ша Inhibitors] показало, що у пацієнтів із високим ризиком розвитку гострих коронарних подій, незважаючи на потрійну терапію аспірином, клопідогрелем і інгібіторами GP Пб/Ша рецепторів, розвивались рецидиви інфаркту впродовж 100 днів [22].

Проявом толерантності до лікарського засобу є відомий **феномен вислизання**, який описаний для іАПФ, коли спостерігається зменшення ефективності лікування з часом [3,13,19], зафіксований у 90-х роках ХХ ст. Однак механізми феномену вислизання іАПФ дотепер не окреслені, хоча відомо, що у їх реалізації приймають участь ендотелін, антидіуретичний гормон, калій, магній, гістамін, кортикотропін.

Проявом протидії організму лікам після припинення їх дії, стає синдром відміни (синоніми: феномен рикошету чи віддачі, синдром післядії, негативної післядії, рикошету), описаний для цілої низки фармакологічних препаратів (табл. 6). Синдром відміни виникає як відповідь організму на припинення (завершення лікування) чи послаблення дії препарату (зменшення дози, короткочасна перерва) та проявляється ознаками погіршення перебігу хвороби.

Таблиця 6. Прояви феномену відміни

Препарат	Ефект синдрому відміни
Нітрати	Загострення стенокардії (до ГКС)
Бета-блокатори	Підвищення артеріального тиску вище вихідного, загострення стенокардії (до ГКС)
Блокатори Са-каналів	Підвищення артеріального тиску, ішемія міокарду
Аспірин	Тромбоз: у 6 раз збільшення серцевих подій та у 4 рази повторних госпіталізацій
Гепарин, низькофракційні гепарини	Тромбоз
Сечогінні швидкої дії	Анурія
Інгаляційні симпатоміметики	Напади стають більш важкими
Блокатори протонної помпи	Підвищення секреторної здатності шлунка, гастро-езофагеальний рефлюкс, печія
H ₂ -гістаміноблокатори	Підвищення кислотності вище вихідного рівня
Снодійні	Інсомнія

Транквілізатори бензодіазепінового ряду	Тривога, подразливість, інсомнія, тремор, пітливість, головокружіння, нудота, втрата апетиту, гіперчутливість до сенсорних стимулів, порушення сприйняття, деперсоналізація, сплутаність притомності
Наркотичні анальгетики	Зменшення порогу больової чутливості
Системні кортикостероїди	Глюкокортикоїдна недостатність
Топічні кортикостероїди	Загострення atopічного дерматиту
L-тироксин	Посилення гіпотиреозу вище вихідного рівня
Оральні контрацептиви	Вагітність
Наркотики	Абстинентний синдром

Цікаво, що більшість препаратів, які викликають толерантність, також викликають синдром відміни. Це дозволяє припускати, що у їх основі лежать ті ж механізми та обидва типи реакцій є різними часовими фазами одного й того ж процесу – протидії організму лікарському засобу.

Про існування **синдрому відміни нітратів** також відомо вже давно, хоча з приводу клінічного значення його тривалий час точилися наукові дискусії. Зараз встановлено, що раптове припинення лікування нітратами може викликати погіршення самопочуття хворого, почашення чи появу нападів стенокардії (до розвитку гострого коронарного синдрому), зменшення толерантності до фізичного навантаження. Такі зміни можуть виникати у періоди короткочасної відсутності препарату в організмі, зокрема, на фоні переривчастої схеми застосування або, навіть, після одноразового прийому. Такий синдром часто виникає при застосуванні трансдермальних форм чи в умовах блоків інтенсивної терапії. Описано виникнення синдрому рикошету через 5-6 годин після разового застосування перорального нітрогліцерину. Отже, ще одне протиріччя рекомендацій для терапії нітратами: для попередження толерантності до препарату рекомендовані переривчасті курси лікування, які можуть викликати синдром рикошету. Важливо, що синдром рикошету не виникає після застосування ізосорбиду-динітрату та ізосорбиду-мононітрату помірно пролонгованої та значно пролонгованої дії, що пояснюється тим, що їх концентрація зменшується досить повільно. Тому ці препарати можна призначати переривчастими курсами.

Добре відомий синдром відміни і для **бета-блокаторів**. Він проявляється у 10-50% хворих на 2-10 добу після раптового припинення терапії бета-блокаторами, характеризується загостренням ішемічної хвороби серця (ІХС) (аж до гострого коронарного синдрому) та вираженим збільшенням артеріального тиску, суправентрикулярними та шлуночковими аритміями, іноді з загрозою фібриляції шлуночків та раптової серцевої смерті, яка є максимальною в хворих з систолічною хронічною серцевою недостатністю та тяжкою ІХС. Безпечнішими є засоби тривалої дії (біспролол). За потреби у відміні бета-адреноблокатора дозу знижують поступово (не більше ніж удвічі протягом 3-5-днів) [9].

У хворих з високим артеріальним тиском та/або ІХС припинення застосування **блокаторів Са-каналів** викликає виражене підвищення артеріального тиску (гіпертензивний криз) та/або зменшення кровопостачання серцевого м'язу (ішемію міокарда).

Синдром відміни спостерігається і після застосування антикоагулянтів та **антитромбоцитарних препаратів**. Після терапії гепарином та низько фракційними гепаринами (еноксапарин, дальтепарин) спостерігається реактивація процесів тромбоутворення, що приводить до збільшення частоти тромботичних ускладнень впродовж першої доби після відміни [20,23,24]. Запропоновані шляхи попередження (табл. 7) на сьогодні є недостатньо ефективними.

Таблиця 7. Попередження синдрому відміни гепаринів [24]

✓	Поступово знижувати швидкість довенної інфузії низько фракційних гепаринів,
✓	Перехід на декілька днів на підшкірне введення гепарину чи НФГ раз на добу,
✓	Профілактичний попереджувальний прийом аспірину (не припиняти введення гепарину до призначення аспірину для попередження феномену віддачі).

Синдром рикошету є описаний також для інгаляційних симпатоміметиків внаслідок накопичення метаболітів бета-адреноміметиків, сечогінних засобів (із розвитком анурії), інгібіторів протонної помпи та блокаторів H₂-гістамінорецепторів внаслідок підвищення рівня гастрину, гістаміну, психотропних препаратів (антидепресанти, снодійні, наркотичні анальгетики),

гормональних препаратів (системні та топічні глюкокортикостероїди, тироксин, оральні контрацептиви) [11,12].

У світлі концепції системної протидії організму лікарським засобам, вперше сформульованої проф. Олійником С.Ф., необхідна зміна філософії медикаментозного лікування та пошук інших підходів до лікування цілої низки хвороб. Передовсім, це стосується лікування ІХС та артеріальної гіпертонії. Адже списки препаратів, які супроводжуються толерантністю чи синдромом відміни, включають практично усі групи засобів, які зараз використовуються в кардіології. Виникає риторичне питання: чи не з проблемою протидії організму лікам пов'язана така недостатня ефективність лікування та профілактики серцево-судинних подій. Необхідно активізувати зусилля науковців у вивченні системних реакцій організму на окремі лікарські засоби та лікувальні комплекси, рекомендовані сучасними керівництвами. Фармакологія повинна відшукувати засоби відновлення діяльності уражених органів, замість теперішнього підходу – заміщення, підміна, протезування порушень діяльності. Дуже важливо, щоб препарат не тільки не заважав, але й сприяв боротьбі організму з хворобою.

Тільки знання та розуміння ефектів протидії дозволить зменшити прояви наслідку закону Мерфі для лікарів [6]: "Кожне лікування породжує нові проблеми".

РЕЗЮМЕ

Концепція системної протидії організму лікарським засобам, вперше сформульована проф. Олійником С.Ф. (1918-1992), вказує на необхідність зміни філософії медикаментозного лікування та пошуку інших підходів до лікування цілої низки хвороб, передовсім, ішемічної хвороби серця та артеріальної гіпертонії. Практично усі групи засобів, які зараз використовуються в кардіології, викликають толерантність чи синдром відміни. Фармакологія повинна відшукувати засоби відновлення діяльності уражених органів.

ЛІТЕРАТУРА

- 1.Безюк Н.Н. Фармакотерапія серцево-судинних захворювань в Україні: нереалізовані можливості // Здоров'я України.- 2008.- № 12.- С. 12-13.
- 2.Действие пентоксила, ибупрофена и ацетилсалициловой кислоты на тимус; селезенку и надпочечники в эксперименте /Панчишина М.В., Согомонян А.И., Радченко Е.М., Замулко А.А. // Антибиотики и химиотерапия.- 1991.- 36, № 11.- С. 27-30.
- 3.Мареев В.Ю. Рекомендации по рациональному лечению больных с сердечной недостаточностью // Consilium Medicum.- 1999.- 1, № 3.
- 4.Нетяженко В.З. Профилактика тромбоэмболических осложнений у пациентов с артериальной гипертензией // Здоров'я України.- 2008.- № 12.- С.43.
- 5.Нетяженко В.З. Резистентність до антитромбоцитарних препаратів: механізми її розвитку та методи діагностики // Внутрішня медицина.- 2007.- № 1.- С. 35-45.
- 6.Общая мерфология. Законы Мерфи. Т.И. Gedeon Richter.
- 7.Олейник С.Ф. Противодействие организма лекарству // Вопросы санологии: Матер. Всесоюзной санологической конференции.- Москва, Львов, 1969.- С.15-22.
- 8.Олейник С.Ф., Панчишина М.В., Шельвах Е.В. Реакция организма на лекарственное средство (функциональное противодействие лекарству) // Процессы адаптации и биологически активные вещества.- Владивосток, 1976.- С.19-26.
- 9.Оголь А.Ж. Проблеми оптимізації медичного застосування бета-адреноблокаторів лікарями загальної практики // Рациональная фармакотерапія.- 2007.- № 3.- С. 21-31.
10. Радченко О.М., Панчишин М.В. Вплив деяких медикаментів на формування загальних адаптаційних реакцій та тимус в експерименті // Ліки.- 2002.- № 3-4.- С. 87-90.
11. Смулевич А.Б., Дробижев М. Ю. Иванов С. В. Транквилизаторы - производные бензодиазепина в психиатрии и общей медицине. - М.: Издание ф-мы Рош, 1999.- 63 с.
12. Солоницын Е.Г., Шуленин С.Н., Назаров В.Е. Применение малых доз H₂-гистаминоблокаторов при гастроэзофагеальной рефлюксной болезни // Гастроэнтерология.- Приложение к журналу Consilium Medicum.- 2004.- 6, №3.- С.
13. Стуров Н.В. Ингибиторы АПФ: опыт наиболее значимых клинических исследований для клинической практики // Трудный пациент.- 2006.- №4.- С.
14. Чумак В.Т. Доступність лікарських засобів в Україні // Здоров'я України.- 2008.- № 12.- С. 20-21.

15. ACC/AHA guideline update for the management of patients with unstable angina and non-ST-segment elevation myocardial infarction: a report of the American College of Cardiology // American Heart Association Task Force on Practice Guidelines, 2002.- <http://www.pharmateca.ru/magazines/source/2005/20/www.acc.org>.
16. Cambig-Kiely J.A., Gandhi P.J. Possible mechanism of aspirin resistance // J. Thromb. Thrombolysis.- 2002.- № 13.- P. 49-56.
17. Contribution of hepatic cytochrom P450 3A4 metabolic activity to the phenomenon of clopidogrel resistance / Lau W.C., Gurbel P.A., Watkins P.B. et al. // Circulation.- 2004.- 109.- P. 166-171.
18. De Gaetano G., Cerletti C. Aspirin resistance; a revival of platelet aggregation tests? // J. Thromb. Haemost.- 2003.- №1.- P. 2048-2050.
19. Doherty J., Marshall H., McCallum J. Angiotensin converting enzyme inhibitor prescribing patterns in patients with heart failure // Brit. J. Cardiology.- 2001.- 8.- P. 327-330.
20. Fragmin during Instability in Coronary Artery Disease (FRISC) study group. Low-molecular-weight heparin during instability in coronary artery disease // Lancet.- 1996.- 347.- P. 561-568.
21. Johnson M. Beta2-adrenoceptors: mechanism of action of beta2-agonists // Paediatric Respiratory Reviews.- 2001.- № 2.- P. 57-62.
22. High risk patients with acute coronary syndrome treated with low molecular weight or unfractionated heparin / Mahaffrey K.W., Cohen M., Garg J., Antman E. // Synergy Trial Investigators JAMA.- 2005.- 294.- P. 2594-2600.
23. Rebound increase in thrombin generation and activity after cessation of intravenous heparin in patients with acute coronary syndromes / Granger C.B., Miller J.M., Bovill E.G. et al. // Circulation.- 1995.- 91.- P. 1929-1935.
24. Recurrent cardiac ischemic events early after discontinuation of short-term heparin treatment in acute coronary syndromes: Results from the thrombolysis in myocardial infarction (TIMI) 11B and efficacy and safety of subcutaneous enoxaparin in Non-Q-Wave coronary events (ESSENCE) studies / Bijsterveld N.R., Peters R.J.G., Murphy S.A. et al. // JACC.- 2003.- 42.- P. 2083-2089.
25. Regulation of beta-adrenergic receptors on endothelial cells in culture / Graf K., Grafe M., Dummmler U. et al. // Eur. Heart J.- 1993.- 14.- Suppl. I.- P. 173-176.
26. Cyclooxygenase-2 in human platelets as a possible factor in aspirin resistance / Weber A.A., Zimmermann K.C., Meyer-Kirchath J., Schror K. // Lancet.- 1999.- 353.- P. 900-921.

O.M. RADCHENKO

THE CONCEPTION OF ORGANISM-DRUG CONTRA ACTION

The conception of systemic organism-drug contra action was formulated by Professor Oliynik S.F. (1918-1988). It show necessity of pharmacological treatment and research pf new view for treatment of many deseases, first of all, of ischemic heart disease and arterial hypertension. In practice, all cardiologic remedies can cause drug tolerance or drug withdrawal syndrome. The pharmacology must look for remedia to renew damaged organs functioning.

Львівський національний медичний університет ім. Данила Галицького,
кафедра внутрішньої медицини №2

Дата поступлення: 15.12.2008 р.