

МИНИСТЕРСТВО ОБРАЗОВАНИЯ И НАУКИ РФ
Федеральное государственное бюджетное
образовательное учреждение высшего образования
«УЛЬЯНОВСКИЙ ГОСУДАРСТВЕННЫЙ УНИВЕРСИТЕТ»
Институт медицины, экологии и физической культуры
Факультет последипломного медицинского и фармацевтического образования
Кафедра общей и клинической фармакологии с курсом микробиологии

Л. В. Прокофьева, А.Е. Кормишина,
В.А. Кормишин

КУРС ЛЕКЦИЙ ПО ОБЩЕЙ ФАРМАКОЛОГИИ

Учебно-методическое пособие

Ульяновск
2017

УДК 615.1(075.8)

ББК 52.81я73

П 80

Печатается по решению Ученого совета Института медицины, экологии и физической культуры Ульяновского государственного университета (протокол от №)

Рецензент – д.м.н., проф. каф. терапии и профессиональных болезней мед. фак., Серов В.А.

П 80 Курс лекций по общей фармакологии: учебно-методическое пособие / Л. В. Прокофьева [и др.]. – Ульяновск: УлГУ, 2017. – с. 155

Предлагаемое учебно-методическое пособие рекомендовано для студентов 3 курса специальности «Фармация», «Лечебное дело», «Педиатрия». В пособии рассматриваются основные свойства лекарственных веществ, закономерности фармакокинетики и фармакодинамики, определяющие их фармакологическую активность, а также другие аспекты общей фармакологии, необходимые для понимания частных разделов базисной фармакологии и фармакотерапии.

УДК 615.1(075.8)

ББК 52.81я73

© Прокофьева Л. В., Кормишина А. Е., Кормишин В.А.,
2017

© Ульяновский государственный университет, 2017

СОДЕРЖАНИЕ

1. ОБЩИЕ ПОНЯТИЯ ФАРМАКОЛОГИИ.....	
1.1. Способы и источники получения лекарственных веществ.....	
1.2. Классификация лекарственных средств	
2. ВИДЫ ДЕЙСТВИЯ ЛЕКАРСТВЕННЫХ СРЕДСТВ НА	
ОРГАНИЗМ. ОСНОВНЫЕ ВИДЫ ЛЕКАРСТВЕННОЙ ТЕРАПИИ.....	
3. ДОЗИРОВАНИЕ ЛЕКАРСТВЕННЫХ СРЕДСТВ.	
ОСОБЕННОСТИ ДОЗИРОВАНИЯ ПРИ ПОЧЕЧНОЙ И	
ПЕЧЕНОЧНОЙ НЕДОСТАТОЧНОСТИ.....	
4. ФАРМАКОКИНЕТИКА.....	
4.1. Пути введения лекарственных средств в организм. Всасывание.....	
4.2. Распределение лекарственных средств в организме. Биологические барьеры. Депонирование.....	
4.3. Химические превращения (биотрансформация, метаболизм) лекарственных средств в организме.....	
4.4. Пути выведения лекарственных средств из организма.....	
5. ФАРМАКОДИНАМИКА	
5.1. Виды взаимодействий лекарственных средств при их совместном применении. Фармакокинетическое и фармакодинамическое взаимодействие.....	
5.2. Факторы, влияющие на взаимодействия лекарственных средств.....	
5.3. Факторы риска лекарственных взаимодействий.....	
5.4. Комбинированное применение лекарственных средств. Фармацевтическая несовместимость.....	
5.5. Явления, возникающие при повторном применении лекарственных средств. Лекарственная зависимость.....	
5.6. Влияние связи ЛС с белками плазмы на развитие фармакологического эффекта.....	
6. ЗАВИСИМОСТЬ ДЕЙСТВИЯ ЛЕКАРСТВЕННЫХ СРЕДСТВ ОТ	
ИНДИВИДУАЛЬНЫХ ОСОБЕННОСТЕЙ ОРГАНИЗМА И ФАКТОРОВ	
ВНЕШНЕЙ СРЕДЫ	
6.1. Особенности действия и применения ЛС в период беременности и лактации. Особенности действия и применения ЛС в детском возрасте.....	
6.2. Особенности действия и применения ЛС в пожилом возрасте. Влияние на фармакологический эффект приема и состава пищи.....	
6.3. Хронофармакология. Биофармация.....	
6.4. Условия хранения ЛП в аптечных и лечебно-профилактических учреждениях. Фармаконадзор за безопасным использованием ЛС.....	

1. ОБЩИЕ ПОНЯТИЯ ФАРМАКОЛОГИИ

Фармакология – (греч. *Pharmakon* – лекарство) - наука, изучающая взаимодействие химических соединений биологического и небиологического происхождения с органами человека и животных. **Фармакология** делится на общую и частную.

Общая фармакология изучает общие закономерности взаимодействия ЛС с организмом. В своем составе содержит два раздела: фармакодинамика и фармакокинетика.

Фармакокинетика- раздел фармакологии, изучающий всасывание, распределение в организме, депонирование, метаболизм и выведение веществ. Ведь, как известно, эффект ЛС является результатом его взаимодействия с организмом.

Фармакодинамика- изучает совокупность эффектов лекарственных средств и механизм их действия

Частная фармакология изучает фармакологические свойства конкретных фармакологических групп и отдельных ЛС.

Фармакология решает три задачи:

1. Изучая механизм действия лекарственных средств на различные биологические объекты и уровни организации живых систем разной сложности - организменный, системный, органнй, клеточный, субклеточный, молекулярный, фармакология вносит свой вклад в решение глобальных проблем биологии и медицины, в познание основ функционирования организмов как в норме, так и в патологии. В этом заключается ее *фундаментальное значение*.
2. Фармакология разрабатывает теоретические основы фармакотерапии в клинических условиях. Благодаря внедрению в практическую медицину огромного количества высокоэффективных препаратов фармакотерапия стала универсальным методом лечения большинства заболеваний. Поэтому фармакология нужна для врачей всех специальностей, провизоров, и в этом заключается ее *прикладное значение*.
3. Поиск, создание и внедрение новых, более совершенных и безопасных лекарственных средств.

Несмотря на обилие лекарств, применяемых в медицинской практике, потребность в препаратах с **оригинальными** свойствами остается актуальной. Фармакологии в разработке лекарственных средств отводится ведущая роль, и в этом ее большое практическое значение для современной медицины.

Фармакология тесно связана с другими медико-биологическими науками, особенно с физиологией, биохимией. Она обеспечивает указанные отрасли медицины лекарственными веществами для анализа физиологических и биохимических процессов. В настоящее время из фармакологии выделились и стали самостоятельными такие науки, как клиническая фармакология, токсикология, анестезиология, витаминология, гормонотерапия, химиотерапия инфекций и др.

Большинство лекарственных веществ обладают высокой активностью, значительной токсичностью. Небрежность, неопределенность, неточность в назначении лекарств может привести к летальным исходам. "Лекарственная терапия - это нечто значительно большее, чем подгонка лекарственного средства к болезни; она требует знаний, здравого смысла, мастерства и мудрости, но превыше всего чувства ответственности".

1.1. Способы и источники получения лекарственных веществ

Поиск новых лекарственных веществ развивается по следующим направлениям.

I. Химический синтез препаратов

Направленный синтез:

- 1) воспроизведение биогенных веществ (*так, например, были синтезированы адреналин, норадреналин, γ -аминомасляная кислота, простагландины, ряд гормонов и другие физиологически активные соединения*)
- 2) создание антиметаболитов (*например, антибактериальные средства сульфаниламиды сходны по строению с парааминобензойной кислотой, необходимой для жизнедеятельности микроорганизмов, и являются ее антиметаболитами*)
- 3) модификация молекул соединений с известной биологической активностью (*так, на основе гидрокортизона, продуцируемого корой надпочечника, синтезированы многие значительно более активные глюкокортикоиды, в меньшей степени влияющие на водно-солевой обмен, чем их прототип*)
- 4) изучение структуры субстрата, с которым взаимодействует лекарственное средство (для таких исследований необходимы максимально подробные данные о трехмерной структуре тех макромолекул, которые являются основной «мишенью» для препарата. В настоящее время имеется банк таких данных, включающих значительное число ферментов и нуклеиновых кислот. На сегодняшний день усовершенствован рентгеноструктурный анализ, а также разработана спектроскопия, основанная на ядерно-магнитном резонансе. Последний метод открыл принципиально новые возможности, так как позволил устанавливать трехмерную структуру веществ в растворе, т.е. в некристаллическом состоянии)
- 5) сочетание фрагментов структур двух соединений с необходимыми свойствами;
- 6) синтез, основанный на изучении химических превращений веществ в организме (*Первое направление связано с созданием так называемых про-лекарств. Они представляют собой либо комплексы «вещество-носитель - активное вещество», либо являются биопрекурсорами. Функцию носителей могут выполнять белки, пептиды и другие соединения. Так, например, можно получить моноклональные антитела к специфическим антигенам эпителия молочных желез. Такие антитела-носители в комплексе с противобластными средствами, очевидно, могут быть испытаны при лечении диссеминированного рака молочной железы. В отличие от комплекса «вещество-носитель- активное вещество», основанного на временной связи обоих компонентов,*

биопрекурсор представляет собой новое химическое вещество. В организме из него образуется другое соединение - метаболит, который и является активным веществом. Примеры образования в организме активных метаболитов хорошо известны (пронтозил-сульфаниламид, имипрамин-дезметилимипрамин, L-ДОФА-до-фамин и др.)

Эмпирический путь:

- 1) случайные находки;
- 2) скрининг.

II. Получение препаратов из лекарственного сырья и выделение индивидуальных веществ:

- 1) животного происхождения;
- 2) растительного происхождения;
- 3) из минералов.

III. Выделение лекарственных веществ, являющихся продуктами жизнедеятельности грибов и микроорганизмов; биотехнология (клеточная и генная инженерия)

В настоящее время лекарственные вещества получают главным образом посредством химического синтеза.

1.2. Классификация лекарственных средств

Существует множество классификаций, основанных на различных признаках лекарственных средств.

Исходя из системного принципа:

- средства, регулирующие функции нервной системы (периферической и центральной);
- средства, регулирующие функции исполнительных органов и их систем (дыхания, кровообращения и др.);
- средства, регулирующие процессы обмена веществ.
- по химическому строению (например, соединения-производные фурфурола, имидазола, пиримидина и другие)
- по происхождению - природные, синтетические, минеральные
- по фармакологической группе - наиболее распространенная в России классификация, основана на воздействии препарата на организм человека
- нозологическая классификация - классификация по заболеваниям, для лечения которых используется лекарственный препарат

- анатомо-терапевтическо-химическая классификация (АТХ) - международная классификация, в которой учитывается фармакологическая группа препарата, его химическая природа и нозология заболевания для лечения которого предназначен препарат.

по токсикологическим группам:

- индефферентные
- сильнодействующие
- ядовитые

2. ВИДЫ ДЕЙСТВИЯ ЛЕКАРСТВЕННЫХ СРЕДСТВ НА ОРГАНИЗМ

-По степени выраженности клинических проявлений эффектов:

Главное. Выражается в достижении определенного фармакотерапевтического эффекта (обезболивания, снижения АД и т. д.), по сути это то, ради чего применялся лекарственный препарат. Оно может быть *лечебным* и *токсическим* (противоопухолевые препараты, используемые для химиотерапии, с одной стороны, крайне токсичны, с другой стороны- это их лечебное действие)

Побочное. Нежелательное действие ЛВ на другие органы и системы (адреналин – вызывает гипергликемию, гипертензию). **Оно может быть** аллергической и неаллергической природы, токсические и другие эффекты.

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

Для некоторых ЛС, обладающих многосторонними фармакологическими свойствами, высокоактивные ЛС главное и побочное действие может меняться местами в зависимости от цели применения ЛС (противоопухолевые препараты, применение при беременности, когда соотношение пользы для матери превосходит возможный риск для плода). безусловно, перед медицинским работником стоит главнейшая задача соотнести риски, с Например, главным для морфина является его сильнейшая обезболивающая способность, а его способность вызывать наркоманию является существенным недостатком.

Частота развития побочных эффектов классифицирована согласно рекомендациям ВОЗ: очень часто (не менее 10%), часто (не менее 1%, но менее 10%), нечасто (не менее 0,1%, но менее 1%), редко (не менее 0,01%, но менее 0,1%), очень редко (менее 0,01%, включая единичные случаи)

Побочные эффекты бывают со стороны: ССС, крови и лимфатической системы, нервн.системы, ЖКТ, органов зрения и слуха, печени и желчевыводящих путей, костно-

мышечной системы и соединительной ткани, аллергические реакции и прочие.

Аллергические реакции возникают независимо от дозы вводимого вещества. Выраженность их проявления будет зависеть от введенной дозы. Существует 4 типа аллергических реакций:

тип I (немедленная аллергия) - проявляется крапивницей, сосудистым отеком, ринитом, бронхоспазмом и анафилактическим шоком. Такая реакция возможна при применении пенициллинов и сульфаниламидов;

тип II - через систему комплемента IgG и IgM взаимодействуют с клетками крови, вызывая их лизис. Так, метилдофа может вызывать гемолитическую анемию, а анальгин - агранулоцитоз;

тип III - комплекс антиген-антитело-комплемент повреждает сосудистый эндотелий. Возникает сывороточная болезнь (крапивница, артралгия, артрит, лимфаденопатия, лихорадка). Подобную реакцию вызывают пенициллины, сульфаниламиды, йодиды;

тип IV - возникает при местном нанесении вещества и проявляется контактным дерматитом.

Идиосинкразия - атипичная реакция организма на лекарственное вещество. Является одним из видов неблагоприятной реакции на вещества. **Токсическое действие** наблюдаются при передозировке, отравлениях или накоплении токсических веществ при нарушении их метаболизма (патология печени и почек).

Тератогенное действие - отрицательное действие лекарственных веществ на плод и эмбрион, приводящее к рождению детей с аномалиями. Наиболее опасное время беременности - первый триместр (3-8-я недели).

Эмбриотоксическое действие - неблагоприятное воздействие на эмбрион до 12 недель беременности, не связанное с нарушением органогенеза (не относится к тератогенному действию). **Фетотоксическое действие** - неблагоприятное воздействие на эмбрион после 12 недель беременности, также не связанное с нарушением органогенеза.

Мутагенность - способность повреждать генетический аппарат клетки и вызывать мутации.

Канцерогенность - способность лекарственных веществ вызывать развитие злокачественных опухолей.

Синдром отмены (напр. при аутоиммунном гепатите при отмене иммуносупрессивной терапии)

Побочное действие при непреднамеренном введении ЛС (грудное молоко, легкие, кожа при абсорбции препаратов)

-По локализации фармакологического эффекта:

Местное - действие вещества на месте его приложения. 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.*

Резорбтивное (resorbeo – поглощаю, лат.) – после всасывания ЛВ в общий кровоток. Может быть *центральным* (как результат влияния ЛВ на головной и спинной мозг) и *периферическим* (как результат действия ЛВ на периферические органы и ткани). ЛВ могут обладать как центральным так и периферическим действием, но противоположно направленным (кофеин по действию на тонус сосудов). Резорбтивное действие зависит от путей введения лекарственных средств и их способности проникать через биологические барьеры.

Рефлекторное. При рефлекторном воздействии вещества влияют на 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.

-По механизму возникновения эффектов:

Прямое (первичное). Обусловлено непосредственным влиянием веществ на тот или иной орган (сердечные гликозиды - на сердце, окситоцин - на беременную матку). Его можно рассматривать как результат контакта ЛВ с тканью.

Косвенное (опосредованное, вторичное). Проявляется влиянием веществ на другой орган (сердечные гликозиды – увеличивают диурез, т.к. повышают скорость кровотока).

-По специфичности действия на отдельные органы, ткани и системы:

Избирательное и общее действие. После резорбции лекарственные вещества могут проявлять к определенным тканям особую высокую чувствительность, благодаря чему на них оказывают избирательное действие. Чем выше дифференцирована ткань, тем сложнее в ней биохимические процессы, тем больше возможности для проявления избирательного действия.

Наркотические лекарственные средства избирательно действуют на центральную нервную систему, анестетики - на чувствительные нервные волокна, холиномиметики и холинолитики - на холинергическую иннервацию. Известно, что гликозиды сердечные избирательно действуют на сердечную мышцу, спорынья - на мышцу матки и т. д.

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.

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 I-III типов, это внутриклеточные рецепторы (растворимые цитозольные или ядерные белки). С такими рецепторами взаимодействуют стероидные и тиреоидные гормоны.

Сродство вещества к рецептору, приводящее к образованию с ним комплекса «вещество-рецептор», обозначается термином **«аффинитет»** (От лат. affinis— родственный). 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** (От греч. agonistes - соперник (agon - борьба) (От греч. antagonisma - борьба, соперничество (anti - против, agon - борьба). (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. Менее стойкой является распространенная ионная связь, осуществляемая за счет электростатического взаимодействия веществ с рецепторами. Последняя типична для ганглиоблокаторов, курареподобных средств, ацетилхолина. Важную роль играют ван-дер-ваальсовы силы, составляющие основу гидрофобных взаимодействий, а также водородные связи.

Одной из важных «мишеней» для действия веществ являются ионные каналы. В последние 50 лет большое внимание было уделено блокаторам Ca^{2+} -каналов, нарушающим вхождение ионов Ca^{2+} внутрь клетки через потенциалзависимые Ca^{2+} -каналы. Повышенный интерес к этой группе веществ в значительной степени связан с тем, что ионы Ca^{2+} принимают участие во многих физиологических процессах: мышечном сокращении, секреторной активности клеток, нервно-мышечной передаче, функции тромбоцитов и т.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.

Следует отметить ферменты, как важную «мишенью» для действия веществ. Механизм действия нестероидных противовоспалительных средств обусловлен ингибированием циклооксигеназы и снижением биосинтеза простагландинов. В качестве гипотензивных средств используются ингибиторы ангиотензинпревращающего фермента (каптоприл и др.).

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.

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.

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

- По типу воздействия на патологический процесс:

Этиотропное (aitia— причина, tropos— направление, греч.). Воздействие лекарственных средств на причину данного заболевания. Например, химиотерапевтических средств на возбудителей (микробов, кровепаразитов, гельминтов) болезней. Так действуют при нарушении обмена веществ микроэлементы, витамины и др.

Патогенетическое (pathos— страдание, genesis— происхождение, греч.). Это применение лекарственных веществ для устранения основных нарушений, вызванных патологическим процессом. Под влиянием патогенетических средств происходит нормализация процессов возбуждения и торможения, приведение их к сбалансированности. Нормализация состояния нервной системы и процессов обмена - главное в патогенетическом действии. Примерами патогенетической терапии служат применение новокаиновой блокады, дача сердечных средств при сердечной недостаточности, назначение успокаивающих и нейролептических средств при возбуждении, средств, повышающих защитные силы организма.

Симптоматическое (symptom - признак). ЛВ устраняет одно из проявлений болезни (НПВС – обезболивающее действие)

Профилактическое (prophylaktikos— предохранительный, греч.) ЛВ предупреждает какое-либо заболевание (дезинфицирующие, химиотерапевтические средства).

- По прочности связывания с мишенями:

Обратимое. Характерно для большинства веществ.

Необратимое. В случае ковалентной связи с рецептором

ОСНОВНЫЕ ВИДЫ ЛЕКАРСТВЕННОЙ ТЕРАПИИ

Профилактическая- применение лекарственных средств имеет в виду предупреждение определенных заболеваний. С этой целью используют дезинфицирующие, химиотерапевтические вещества и др.

Этиотропная (каузальная)- терапия направлена на устранение причины заболевания (так, антибиотики действуют на бактерии, противомалярийные средства — на плазмодии малярии).

Главной задачей **симптоматической** терапии является устранение нежелательных симптомов (например, боли), что оказывает существенное влияние и на течение основного патологического процесса. В связи с этим во многих случаях симптоматическая терапия играет роль патогенетической¹.

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

2. ДОЗИРОВАНИЕ ЛВ. ОБЩИЕ ПРАВИЛА ДОЗИРОВАНИЯ ЛЕКАРСТВЕННЫХ ВЕЩЕСТВ

Характер и сила действия лекарственного вещества зависят не только от его природы, но и от примененной дозы.

Доза- от греч. «дозис»- кол-во биологически активного вещества, введенного в организм каким-либо путем. Она может быть выражена:

- в единицах массы (таблетки, порошки)
- объема (растворы, экстракты, отвары)
- условных биологических единицах (КЕД-кошачьи единицы, ЛЕД- лягушачьи- например, при методах биологической оценки сердечных средств на кошках- учитывается разведение испытуемого препарата, вес животного, доза разведенного препарата в мл)
- единицах действия (ЕД)(например, р-р антикоагулянта прямого действия- гепарина содержит в 1мл 5000 ЕД)
- международных единицах (МЕ)- р-р интерферона в 1мл 10000 МЕ.

Различают дозы, назначаемые на один прием — **разовые**, в течение суток — **суточные**, на курс лечения — **курсовые**. Каждая из этих доз может быть средней терапевтической, высшей терапевтической или минимальной (пороговой). **Средней терапевтической** называется эффективная доза, вызывающая определенный терапевтический эффект. **Высшей терапевтической** называется доза лекарственного средства, не достигающая его минимальной токсической дозы и условно принятая за наибольшую допустимую для введения в организм. **Минимальная, или пороговая, доза** — это наименьшая доза, вызывающая изменения на уровне организма, выходящие за пределы физиологических реакций.

Величина терапевтической дозы может меняться в зависимости от возраста, веса, путей введения лекарственного вещества, желаемого терапевтического эффекта.

Обычные терапевтические дозы, предлагаемые в различных справочных изданиях, рассчитаны на человека 24 лет массой 70 кг. Понятно, что мало кто может соответствовать этим параметрам, и дозирование может быть ошибочным. Сейчас все препараты дозируют исключительно по массе, мг/ на кг массы тела.

При пересчете доз для людей старше 60 лет учитывается возрастная чувствительность к различным группам лекарственных средств, особенности фармакокинетики и фармакодинамики лекарственных средств у пожилых людей. Дозы препаратов, угнетающих ЦНС (снотворные средства, нейролептики, наркотические анальгетики), сердечных гликозидов, мочегонных средств уменьшают на 50 %. Дозы других лекарств, относящихся к списку А и Б, снижают на 1/3. Дозы антибактериальных препаратов и витаминов обычно не уменьшают.

При назначении лекарственных средств детям возможен пересчет на 1 кг массы тела, на 1 м² поверхности тела или на 1 год жизни ребенка. Существуют эмпирические формулы для расчета доз лекарственных средств для детей, где за основу берется доза взрослого. У детей помимо больших возрастных различий в массе тела имеется существенная вариабельность в чувствительности и созревании ферментных систем.

С учетом этих особенностей детского организма составляются таблицы, предусматривающие дозирование лекарственных средств до 1 года, на последующие годы или на единицу поверхности тела, или на 1 кг массы тела. Эти же данные содержатся в аннотациях к препаратам и в руководстве по педиатрии.

У детей с избыточной или недостаточной массой тела может отмечаться передозировка или малая дозировка при расчете на массу тела. В этом случае лучше пользоваться расчетом на площадь поверхности тела. Существуют специальные номограммы, позволяющие переходить при расчете от величины массы больного к площади поверхности тела (предлагаются в соответствующих справочниках).

Однако при таком пересчете не учитываются фармакодинамика вещества, возрастные характеристики устойчивости и чувствительности к данному лекарству, а также индивидуальные особенности конкретного ребенка. Поэтому дозы лекарственных средств для детей определяют в клинических испытаниях, и они имеются в

соответствующих справочных изданиях. Но, опять же, наиболее точным будет дозирование по массе.

С увеличением дозы возрастает и сила действия. **Различают пороговые; терапевтические, токсические дозы, и смертельные.** Для каждого вещества имеется минимально действующая, или **пороговая, доза**, ниже которой действие не проявляется.

Дозы выше пороговой могут быть использованы для лечебных целей, если они не вызывают явлений отравления. Такие дозы называются **терапевтическими (лечебными)**.

Дозы, вызывающие отравление, называются **токсическими**, а дозы, приводящие к смертельному исходу, — **летальными** (letum — смерть).

Широтой терапевтического действия называют диапазон между пороговой и минимальной токсической дозой. Чем больше широта терапевтического действия лекарственного вещества, тем большую ценность оно представляет, поскольку облегчается подбор оптимальной дозы для каждого больного и уменьшается возможность развития токсического действия.

Отношение максимальной лечебной дозы к пороговой — **индексом терапевтического действия**. Представляет собой отношение медианной смертельной дозы LD_{50} к медианной эффективной дозе ED_{50} средства (соотношение «риск/выгода»). Препараты с низким терапевтическим индексом (до 10) следует применять с особой осторожностью, препараты с высоким терапевтическим индексом считаются относительно безопасными.

Иногда (например, при инфекционных заболеваниях) лечение начинается с ударной дозы, которая превышает последующие дозы примерно в 2—3 раза и определяет общую, т. е. курсовую дозу на весь период лечения. Это позволяет избежать привыкания возбудителя инфекции к лекарству.

Средними терапевтическими дозами называют те дозы, которые чаще всего применяются в медицинской практике и в большинстве случаев дают хороший терапевтический эффект.

Для ядовитых и сильнодействующих средств специальными постановлениями Государственного фармакопейного комитета устанавливаются так называемые высшие терапевтические дозы (разовая и суточная). К назначению доз, превышающих высшие терапевтические, врач должен относиться с большой осторожностью, так как их применение связано с риском получения побочных явлений. Фармацевт не должен отпускать лекарство с превышением этих доз, если в рецепте нет специального указания врача, что он сознательно (а не ошибочно!) превышает допустимые дозы.

Соотношение между концентрацией лекарственного вещества и его фармакологическим эффектом. Градуальная и квантовая кривые зависимости «доза-эффект»

Как правило, по мере увеличения дозы (концентрации) лекарственного вещества его эффект возрастает. Вначале процесс прироста эффекта происходит пропорционально

дозе лекарства, однако, процесс возрастания эффекта не носит бесконечного характера – обычно при достижении некоторого уровня прирост эффекта вначале уменьшается, а затем прекращается совсем и наступает фаза плато (т.е. дальнейшее увеличение дозы не приводит к возрастанию эффекта лекарства).

Если представить эту зависимость изменения эффекта лекарства от его дозы графически, то она будет иметь вид экспоненциальной кривой. Предел эффекта, к которому стремиться кривая при бесконечном увеличении дозы лекарства называют **максимальным эффектом (E_{\max})**. Зная E_{\max} можно рассчитать, при какой дозе (концентрации) лекарства возникает эффект, равный половине максимального ($\frac{1}{2}E_{\max}$ или E_{50}). Величину дозы или концентрации, вызывающей полумаксимальный эффект обозначают ED_{50} или EC_{50} соответственно. Таким образом:

E_{\max} – максимальный эффект лекарства, который удастся воспроизвести при введении в организм бесконечно больших количеств лекарства.

ED_{50} или EC_{50} – доза или концентрация лекарства, при которой развивается эффект, равный половине от максимального.

Однако, проводить анализ экспоненциальной кривой сложно, поэтому обычно прибегают к логарифмическому преобразованию координат. Если построить этот же график в полулогарифмических координатах, то он принимает вид S-образной кривой. Причем часть кривой на участке 20-80% эффекта имеет вид прямой линии и может быть легко преобразована в аналитическую форму (форму уравнения) для расчета E_{\max} и EC_{50} .

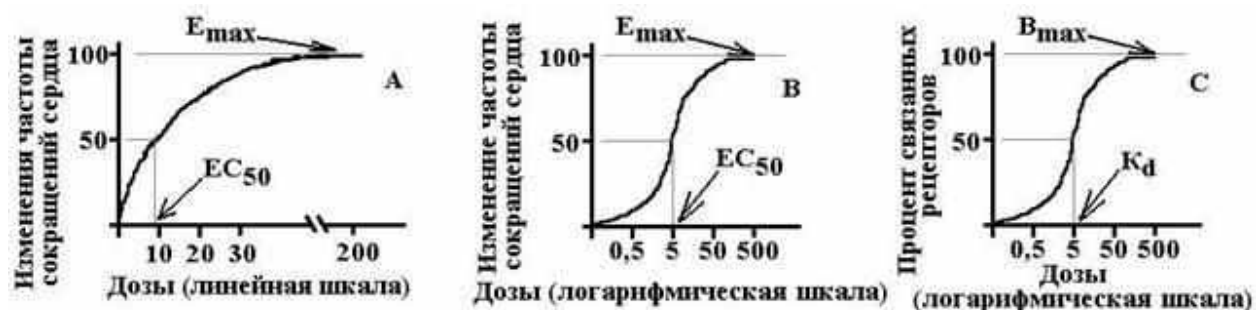


Рисунок 1. Градуальные кривые зависимости «доза-эффект». А – зависимость изменения частоты сердечных сокращений от дозы лекарства в нормальных координатах, В – та же кривая в полулогарифмических координатах (одна из шкал переведена в форму десятичных логарифмов), С – кривая связывания того же вещества с рецепторами миокарда.

E_{\max} – максимальный эффект, B_{\max} – максимальное число связанных рецепторов, EC_{50} – концентрация лекарства при которой возникает эффект равный половине максимального, K_d – константа диссоциации вещества от рецептора, при которой связано 50% рецепторов.

На основании построения таких кривых можно определить два важнейших показателя, характеризующих каждое лекарственное средство: активность и эффективность.

Активность (сила лекарства) – параметр, который показывает какая доза (концентрация) лекарства способна вызвать развитие стандартного эффекта, равного 50% от максимально возможного для этого лекарства. Т.е. активность лекарства численно характеризуется величиной EC_{50} или ED_{50} . Чем выше активность лекарства, тем меньшая его доза требуется для воспроизведения терапевтического эффекта.

Эффективность – это способность лекарства оказывать максимально возможное для него действие. Т.е. фактически это максимальная величина эффекта, которую можно достигнуть при введении данного лекарства. Эффективность численно характеризуется величиной E_{max} . Чем выше E_{max} , тем выше эффективность лекарства.

На схеме 3С представлена кривая связывания лекарства с рецепторами, которую часто используют в молекулярной биологии. Как нетрудно заметить, эта кривая практически идентична зависимости «доза-эффект», при этом величина максимального связывания вещества с рецептором (B_{max}) выступает в роли аналога максимального эффекта, а показатель K_d (константа диссоциации) – как аналог EC_{50} .

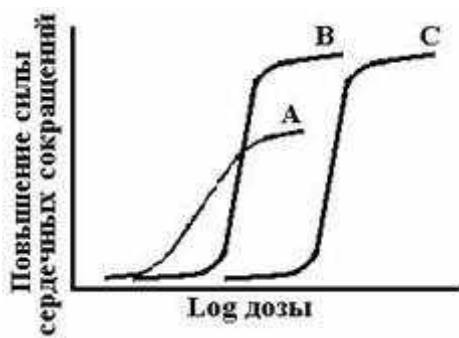


Рисунок 2. Сравнительная характеристика кардиотонических средств. Как следует из представленных графиков $EC_{50,A} < EC_{50,B} < EC_{50,C}$ – средство А самое сильное, но $E_{max,A} < E_{max,B} = E_{max,C}$ – средства В и С самые эффективные.

Согласно теории А.И. Clark очевидно, что максимальный эффект лекарства должен возникать в тот момент, когда заняты все рецепторы, а 50% эффект – если занята их половина.

Однако, имеются лекарства, которые могут вызвать максимальный эффект даже в том случае, если они оккупировали менее 100% рецепторов. Такая ситуация, когда часть рецепторов оказывается избыточной и не нужна для достижения максимального эффекта получила название «молчащих» рецепторов ткани. Очевидно, что и величина EC_{50} у таких лекарств проявится при оккупации не 50%, а значительно меньшего числа рецепторов. Если изобразить кривые «доза-эффект» и «доза-оккупация рецепторов» в одних координатах, то величина EC_{50} окажется меньше, чем показатель K_d для этого лекарства. Таким образом, о наличии молчащих рецепторов к лекарству говорят в том случае, если у него $K_d \gg EC_{50}$ (см. схему 5).

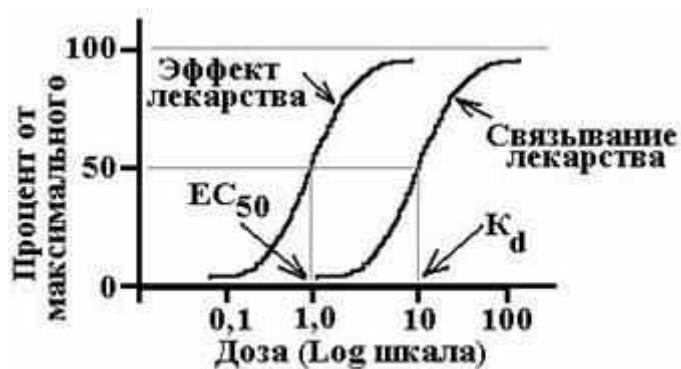


Рисунок 3. Обнаружение молчащих рецепторов в ткани. У данного лекарства полумаксимальный эффект возникает при концентрации 1,0 ЕД, а половина рецепторов оккупируется лишь в дозе 10ЕД.

Почему в ткани возникают молчащие рецепторы? Это можно объяснить двумя причинами:

Эффект некоторых лекарств сохраняется значительно дольше, чем взаимодействие лекарства с самим рецептором. Такой механизм появления молчащих рецепторов получил название «time»-механизма. Он имеет место при действии сердечных гликозидов на фермент Na^+/K^+-ATP азу. В этом случае изменение Ca^{2+} гомеостаза клетки сохраняется значительно дольше, чем взаимодействие самого гликозида с молекулой АТФазы.

Наличие рецепторов, не связанных с эффекторными молекулами. Данная ситуация изображена на схеме 6В. Для развития полумаксимального фармакологического эффекта лекарству достаточно занять половину рецепторов связанных с эффекторами, но оккупация 50% рецепторов будет рассчитываться исходя из их общего числа.

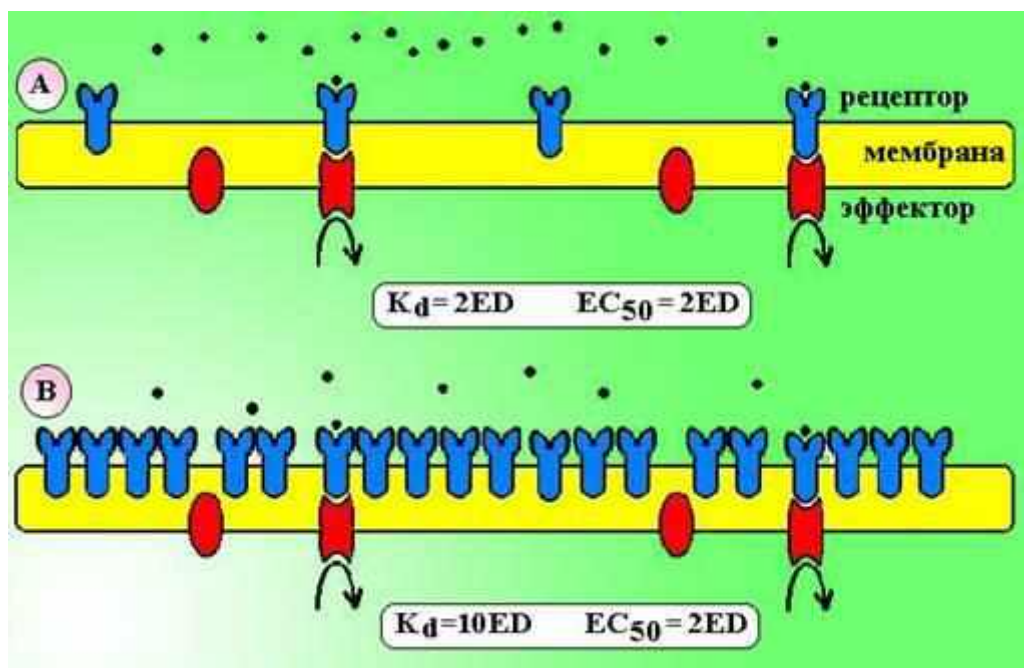


Рисунок 4. Появление молчащих рецепторов в ткани.

А. Изначально ткань содержит 4 рецептора и 4 эффектора, поэтому величина EC_{50} для нее равна 2 ЕД лекарства и доза при которой лекарство занимает 50% рецепторов также составляет 2 ЕД.

В. При увеличении числа рецепторных молекул в 5 раз (20 молекул) с прежним числом эффекторов (4 молекулы) возникает ситуация, когда лекарству по-прежнему, чтобы вызвать 50% эффект достаточно 2 ЕД, но чтобы занять 50% рецепторов требуется 10 ЕД.

Наличие молчащих рецепторов имеет место в миокарде, где число β_1 -адренорецепторов в 10 раз превосходит число эффекторных молекул, связанных с ними. Избыточность β_1 -адренорецепторов имеет важное значение и позволяет миокарду в полной мере реагировать на медиаторы (норадреналин и адреналин) даже после того, как большая часть рецепторов будет утрачена.

Описывая и разбирая процедуру построения кривой «доза-эффект», мы исходим из предположения о том, что эффект лекарства является непрерывной величиной, которая может быть измерена количественно.

Например, гипотензивный эффект лекарства может быть измерен по уровню артериального давления, жаропонижающий эффект – по степени снижения температуры тела. Такие эффекты носят название *градуальных (непрерывных, интегральных)*, а кривые, которые описывают такой эффект получили название *градуальных кривых «доза-эффект»*.

К сожалению, некоторые эффекты лекарств являются дискретной величиной или качественным признаком, т.е. они описываются всего лишь несколькими вариантами состояния. Например, головная боль может либо быть, либо отсутствовать у конкретного пациента, контрацептивный эффект лекарства либо проявляется, либо нет.

Такие эффекты лекарств называют *квантовыми или дискретными*. Для квантового эффекта не возможно построить кривую зависимости величины эффекта от дозы для каждого конкретного индивидуума. Чтобы избежать возникшего затруднения прибегают к построению *квантовой кривой «доза-эффект»*, где отмечают зависимость проявления эффекта в популяции от величины принимаемой дозы лекарства.

Вначале при введении небольших доз эффект развивается у малого числа объектов. По мере повышения дозы на лекарство начинает реагировать все большее число испытуемых и наконец остается лишь небольшая группа объектов у которой реакцию удается вызвать применяя высокие дозы лекарства.

График зависимости «доза-эффект» при этом имеет куполообразный вид и идентичен Гауссовой кривой нормального распределения (см. схему 7). Величина соответствующая куполу кривой позволяет определить активность лекарства – т.е. ту его дозу, которая вызывает развитие эффекта у 50% лиц в популяции.

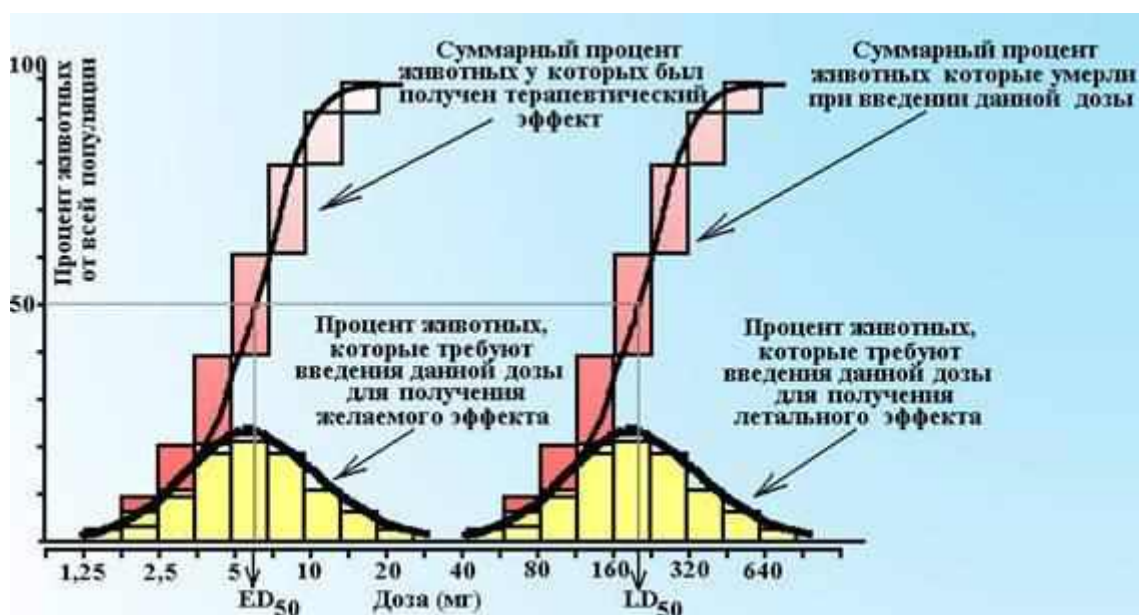


Рисунок 5. Квантовые кривые «доза-эффект». Левая кривая представляет построение зависимости для терапевтического эффекта лекарства, а правая – развитие токсического эффекта (смерти) после введения летальных доз лекарства. Как следует из графика доза в 1,25 и 2,5 мг вызывают эффект у незначительного количества животных, однако введение лекарства в дозе 5 мг позволяет вызвать эффект у наибольшего числа особей, оставшееся небольшое число животных реагируют на высокие дозы лекарства. Аналогичные рассуждения справедливы и для введения летальных доз лекарства.

Таким образом, квантовая кривая «доза эффект» может помочь установить величину EC_{50} , но ничего не говорит об эффективности лекарства.

Если на графике зависимости отмечать не то число объектов, у которого удалось получить ответ на каждую дозу в отдельности, а накопленное число объектов – т.е. всех лиц у которых к моменту введения дозы уже удалось добиться эффекта и пациентов прореагировавших на данную дозу, то кривая может быть трансформирована в стандартную S-образную форму, напоминающую градуальную кривую. Однако, эта кривая не будет нести никакой дополнительной информации.

Таблица 1. Различия между градуальной и квантовой кривыми «доза-эффект»

Параметр	Градуальная кривая	Квантовая кривая
Характер эффекта	количественный	качественный
Возможность построения	У индивидуума	В популяции
Сила лекарственного средства	Определяется величиной ED_{50} (доза, которая создает полумаксимальный эффект)	Определяется величиной ED_{50} (доза, которая вызывает развитие эффекта у 50% популяции)
Эффективность	Определяется величиной E_{max}	Не может быть определена без специального анализа
Вид кривой	Экспоненциальная зависимость (S-образная в полулогарифмических	Кривая Гауссова распределения

Широта терапевтического действия. Терапевтический индекс. Терапевтический коридор.

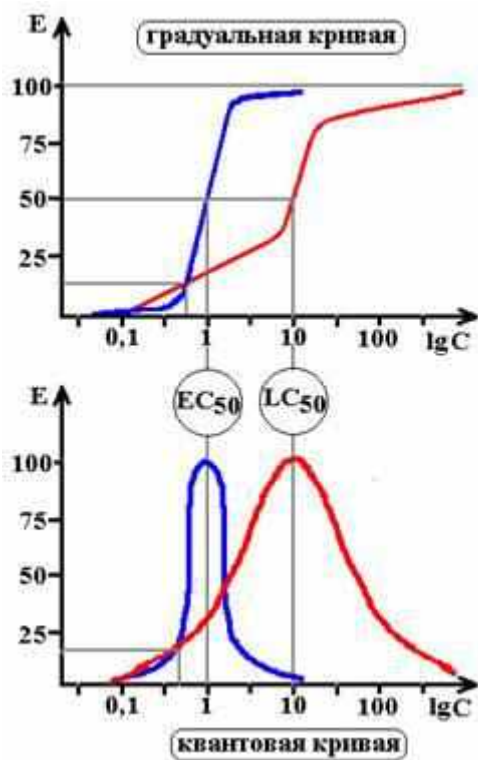


Рисунок 6. Терапевтический индекс и широта действия. Терапевтический эффект лекарства проявляется с высокой скоростью и $EC_{50}=1$, токсические эффекты нарастают медленно, при этом $LC_{50}=10$. Несмотря на то, что $ТИ=10/1=10$, терапевтическая широта равна нулю, т.к. $TD_{15}=LD_{15}=0,6$

Если после того, как достигается плато эффекта доза лекарства будет продолжать расти, то через определенный промежуток времени начнет проявляться токсическое действие лекарства. Зависимость токсического действия от дозы (концентрации) лекарства носит такой же характер, как и его полезный эффект и может быть описана градуальной или квантовой кривыми. На этих кривых также может быть определена величина TD_{50} или TC_{50} – токсической дозы (концентрации) лекарства, которая вызывает токсический эффект, равный 50% от максимального (для квантовой кривой – токсический эффект у 50% лиц в популяции). Иногда, вместо TD_{50} пользуются показателем LD_{50} – летальная доза, которая вызывает гибель 50% объектов в популяции.

Информация относительного токсического потенциала лекарства позволяет дать характеристику его безопасности. Основными критериями безопасности являются:

Терапевтический индекс – это соотношение между токсической и эффективной дозами лекарства, которые вызывают появление полумаксимального эффекта. $ТИ=TD_{50}/ED_{50}$. Чем больше величина терапевтического индекса, тем более безопасным является лекарство. Например, на схеме 6 величина $ED_{50} \gg 6$ мг, а $LD_{50} \gg 210$ мг и $ТИ=210/6=35$. Пенициллин

является лекарством у которого величина терапевтического индекса составляет более 100, а дигоксин имеет терапевтический индекс равный всего лишь 2. Таким образом, фактически терапевтический индекс определяет расстояние между точками ED_{50} и TD_{50} на кривых «доза-эффект». При этом мы исходим из допущения о том, что сами кривые имеют одинаковый наклон и характер нарастания эффекта, а также, что токсическое действие лекарства проявляется позже его терапевтического эффекта. К сожалению, достаточно часто характер кривых терапевтического и токсического действия лекарства будет различаться.

Терапевтическая широта (терапевтическое окно) – это диапазон доз между минимальной терапевтической и минимальной токсической дозами лекарства ($ТШ=TD_{10}/ED_{10}$). Терапевтическая широта более корректный показатель безопасности лекарства, поскольку он позволяет учитывать степень нарастания нежелательных эффектов на кривой «доза-эффект».

Например, на схеме 8 показано лекарственное средство, у которого фармакологическое действие проявляется в виде быстро нарастающего эффекта в ответ на незначительное повышение дозы. Токсическое действие у него, напротив, имеет вид плавно нарастающей кривой. В данном случае величина терапевтического индекса составляет около 10, но благодаря тому, что токсические эффекты нарастают медленно и одновременно с терапевтическим действием 15% эффект лекарства возникает одновременно с развитием отравления у 15% пациентов. Т.е. терапевтическая широта у данного средства отсутствует и его полезное действие возникает одновременно с токсическим.

Фактор надежной безопасности – это отношение минимальной токсической дозы к максимальной эффективной ($ФНБ=TD_1/ED_{99}$). Фактически, данный критерий представляет собой несколько модифицированную форму терапевтической широты и показывает: во сколько раз может быть превышена терапевтическая доза лекарства без риска развития интоксикации (нежелательных эффектов).

Терапевтический коридор – это диапазон эффективных концентраций лекарственного вещества в крови, которые необходимо создать и поддерживать в организме, чтобы обеспечить достижение желаемого терапевтического действия.

Основные фармакокинетические параметры

Используются для выбора оптимального режима применения ЛС (выбор дозы, интервалов и путей введения)

Изменения концентрации

Кинетика первого порядка. Подчиняются закону действующих масс: при высокой концентрации вероятность реагирующих молекул вступить в контакт друг с другом или проникнуть через клеточные мембраны выше, чем при низкой. Проникновение через оболочки клеток или образование метаболитов замедляется по мере уменьшения концентрации препарата.

Кинетика второго порядка. Наблюдается если скорость элиминации пропорциональна квадрату концентрации.

Алкоголь подвергается кинетике 1-го порядка при концентрации в плазме до 100мг/л. После приема 2/3 условного объема (т.е. 8г =10мл) $T_{1/2} = 1$ час. При повышении концентрации - кинетика алкоголя происходит по нулевому порядку, т.к. алк-ДГ насыщены и скорость его метаболизма больше не увеличивается. Концентрация алкоголя в крови начинает повышаться непропорционально (10мл = 8г/час при массе тела = 70кг), у продолжающего его употреблять. Повышается риск интоксикации. Кинетика насыщения объясняет и медленную нормализацию состояния после передозировки (дифенина, салицилатов).

Большинство терапевтических доз ЛВ подвергаются процессам всасывания, распределения, метаболизма и элиминации в соответствии с кинетикой 1-го порядка: при повышении дозы препарата на 50% или 100% стационарная концентрация его в плазме увеличивается пропорционально, и уменьшается скорости элиминации пропорционально снижению концентрации. Проникновение через мембраны, клеточные оболочки или образование метаболитов происходит более интенсивно при высокой концентрации препарата и снижается по мере ее уменьшения.

Период полужизни препарата в плазме крови ($T_{1/2}$) – время за которое концентрация ЛВ в плазме уменьшается на 50%. Для каждого препарата $T_{1/2}$ – един. Зависит от скорости биотрансформации ЛС, депонирования в организме и выведения из организма. $T_{1/2}$ плазмы отражает снижение уровня препарата в плазме после прекращения его введения и повышение уровня в плазме после начала введения препарата.

Концентрация стабильного равновесия Состояние, при котором поступление препарата в организм = скорости его элиминации (количество ЛВ в организме постоянно; кривая концентрации в плазме имеет вид плато). Не будет признаков ни интоксикации, ни снижения эффективности. Клинические эффекты проявляются в наиболее полном объеме.

Полупериод биологического эффекта Время, за которое фармакологическое действие препарата уменьшается наполовину.

Концентрация ЛВ в биологических жидкостях и газах. Выражается в молярных единицах на литр. Коррелирует с клиническим эффектом: эффект препарата пропорционален его концентрации в области рецептора в тканях и концентрация в плазме связана (не всегда) с концентрацией его в тканях. Этого не происходит если ЛВ действует необратимо (ИМАО, АХЭ), по принципу «появился в организме и исчез» - эффект более продолжителен, чем время его пребывания в плазме, восстановление функции происходит только после синтеза новых ферментов. Или если ЛВ образуют фармакологически активные метаболиты, которые невозможно определить существующими методами (бензодиазепины).

Химические свойства лекарственных веществ

Жирорастворимые вещества. В химической структуре содержат - бензольное кольцо, углеводную цепь, стероидное ядро или галоген

Водорастворимые вещества. В химической структуре содержат - группировки: спиртовая (-ОН), амидная (-CO.NH₂), карбоксильная (-COOH), образующие конъюгаты с глюкуроновым и сульфатным радикалами

Степень ионизации лекарственных веществ

Влияет на растворимость в жирах.

Ионизированные ЛВ – жиронерастворимы и не подвергаются диффузии.

Неионизированные ЛВ – жирорастворимы и подвергаются диффузии.

Константа ионизации (диссоциации): pKa.

- При pH раствора = pKa, 50% растворенного в нем ЛВ находится в ионизированном состоянии, а 50% в неионизированном состоянии.

-При понижении pH на 1 в сравнении с pKa – кислота переходит на 91% в неионизированное состояние, а щелочь – ионизируется на 91%.

-При понижении pH на 2 единицы по сравнению с pKa – кислота становится неионизированной на 99%, а основание – ионизируется на 99%.

В организме pH = 7,4 ± 0,04, поэтому ЛВ неионизированные – растворимы в жирах (при таком значении pH) и диффундируют через тканевые барьеры (быстрее проходят через ГЭБ) и быстрее распределяются по всему организму. Кислоты менее ионизированы при кислой pH окружающей среды. Основания менее ионизированы при щелочной pH. АСК в желудке не ионизируется, а т.к. жирорастворима – всасывается (диффундирует) в эпителиальные клетки, где по мере повышения pH (сдвиг в щелочную сторону) – ионизируется и задерживается в них, повреждая слизистую оболочку желудка.

Особенности дозирования у людей с почечной недостаточностью.

Клиренс (англ. clearance - очищение) - показатель скорости очищения плазмы крови, других сред или тканей организма, т.е. это объем плазмы, полностью очищающийся от данного вещества за единицу времени.(суммарный,почечный)

T(1/2) - период полувыведения (полужизни) - время, за которое сывороточная концентрация лекарственного вещества в организме во время стадии равновесия уменьшается вдвое.

Терапевтический диапазон - разница между терапевтической и токсической

сывороточными концентрациями лекарственных средств).

Выделение почками - важнейший путь элиминации лекарственных веществ. Естественно поэтому, что при почечной недостаточности снижаются **суммарный клиренс (Cl)** многих препаратов и скорость их удаления. В этих условиях обычные режимы введения лекарственных средств могут привести к накоплению препарата и, как следствие, к побочным эффектам. Задача врача в таких случаях - изменить режим введения лекарственных средств таким образом, чтобы сывороточная концентрация и время достижения стационарного состояния по возможности были бы такими же, как при нормальной функции почек. Это особенно важно при назначении препаратов с большим $T_{1/2}$ и узким терапевтическим диапазоном. (например, дигоксина). Поскольку

$$C_{\text{средн}} = (\text{Биодоступность} \times \text{Доза}) / (Cl \times \text{Интервал}) = (\text{Биодоступность} \times \text{Доза}) / (\text{Интервал} \times k \times V_p)$$

где k - константа скорости элиминации (см. " Лекарственные средства: скорость элиминации "), то у больного с почечной недостаточностью (то есть сниженным Cl) можно добиться нормальной $C_{\text{средн}}$, уменьшая дозы, удлиняя интервал между введениями или обоими этими способами одновременно. При этом дозу уменьшают (или увеличивают интервал) во столько раз, во сколько раз клиренс или скорость элиминации ниже нормальных.

Если необходимо снизить дозу, не меняя интервал между введениями, то новую дозу можно определить либо по клиренсу, либо по константе скорости элиминации, так как оба эти показателя пропорциональны СКФ. Последнюю лучше определять по клиренсу креатинина, хотя ее можно приближенно оценить по сывороточной концентрации креатинина $C_{\text{скр}}$ с помощью следующего уравнения (для мужчин):

$$СКФ(\text{мл/мин}) = (140 - \text{Возраст}) \times \text{Вес}(\text{кг}) / 72 \times C_{\text{скр}}(\text{мг}\%)$$
 Для женщин полученную величину надо умножить на 85%.

Данный метод не годится при тяжелой почечной недостаточности ($C_{\text{скр}}$ более 5 мг%) или быстрых изменениях почечной функции.

Особенности дозирования ЛП у людей с печеночной недостаточностью

В отличие от почечной недостаточности, при которой клиренс лекарственных веществ снижается предсказуемым образом, при заболеваниях печени невозможно заранее сказать, как изменится метаболизм того или иного вещества.

При гепатите и циррозе печени возможно как уменьшение, так и увеличение клиренса лекарственных веществ. Даже при значительном поражении гепатоцитов клиренс снижается обычно лишь в 2-5 раз, и его величина не коррелирует с биохимическими показателями функции печени. Поэтому в тех случаях, когда предполагается нарушение печеночной элиминации, для коррекции режима лечения надо измерять сывороточную концентрацию препаратов и оценивать клинический эффект.

Заболевания печени, как правило, не влияют на биодоступность лекарственных

средств с низкой степенью печеночной экскреции, однако их печеночный клиренс может снижаться. При лечении такими препаратами должна быть уменьшена только поддерживающая доза. Для лекарственных средств со средней степенью печеночной экскреции начальная пероральная доза при ЦП может соответствовать минимальной терапевтической, а поддерживающую следует снижать в той же степени, что и для препаратов с высокой печеночной экскрецией. Клиренс лекарственных препаратов с выведением преимущественно через печень может нарушаться при холестазах. На сегодняшний день разработаны рекомендации по режиму снижения доз многих противоопухолевых средств при холестазах, в отношении препаратов других групп этот вопрос изучен недостаточно.

4. ФАРМАКОКИНЕТИКА

4.1. ПУТИ ВВЕДЕНИЯ ЛЕКАРСТВЕННЫХ СРЕДСТВ. ВСАСЫВАНИЕ.

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

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

Таблица 2. Пути введения ЛС

Энтеральные (через ЖКТ)	Парентеральные (минуя ЖКТ)
1. Внутрь (перорально, через рот) (per os) 2. Под язык (сублингвально) (sublingua) 3. За щеку (транбукально) 4. В 12-перстную кишку (дуоденально) 5. В прямую кишку (ректально) (per rectum)	I. С нарушением целостности кожных покровов- инъекционные 1. Подкожный 2. Внутримышечный 3. Внутривенный 4. Внутриаартериальный 5. Внутривентрикулярный 6. Внутривентрикулярный (в полость между оболочками легких) (напр. терридеказа, трипсин-разжижение экссудата, гноя и облегчения их эвакуации) 7. Субарахноидальный 8. Интратекальный 9. Внутрисердечный 10. В полость суставов 11. Субокципитально (введение иглы в большую затылочную цистерну головного мозга для исследования спинномозговой жидкости, введения воздуха в желудочковую систему головного мозга, контрастных веществ при нисходящей миелографии или различных лекарственных веществ) II. Без нарушения целостности кожных покровов

	11. Накожный (трансдермальный) 12. Ингаляционный 13. Интраназальный 14. Ионофоретическое введение
--	--

Пероральный путь (внутрь, per os) введения физиологичен, но не всегда пригоден для оказания скорпомощных мер, особенно детям, пациентам при потере сознания, психически больным людям. Способ удобен. Относительно безопасен, экономически выгоден, не требует помощи медработника. Стерильности препаратов в этом случае не требуется. Если препарат разрушается желудочным соком или оказывает раздражающее действие на слизистую оболочку желудка, его либо стараются совсем не назначать, либо назначают в специальных лекарственных формах (капсулах, драже), которые растворяются только в тонкой кишке. ЛФ- таблетки, драже, порошки, капсулы, настои, отвары, микстуры и др.

Недостатки: 1. Скорость наступления эффекта (15-40 мин) 2. Неточность дозирования (частичное разрушение ЛП пищеварительными ферментами, потери при прохождении через печеночный барьер) 3. Невозможность использования некоторых ЛП из-за полного разрушения в ЖКТ (пенициллины, инсулин) или нарушения процесса всасывания (стрептомицин, гликозиды строфанта).

При сублингвальном введении через слизистую оболочку хорошо всасываются липофильные неполярные вещества, плохо — гидрофильные; прием удобен для больного, лекарственные средства попадают в общий кровоток, минуя печень; эффект наступает быстро (хорошая васкуляризация области и тонкая слизистая оболочка). Однако таким путем можно вводить высокоактивные препараты в небольших дозах. всасывание начинается довольно быстро. В этом случае препараты оказывают общее действие, минуя при первом пассаже печеночный барьер и не контактируя с ферментами и средой желудочно-кишечного тракта. **Примеры:** нитроглицерин для устранения приступа стенокардии, некоторые стероидные гормоны, глицин, гомеопатия. Клофелин, коринфар при гипертоническом кризе, изадрин при брадикардии и приступе удушья. Таким путем вводят небольшое кол-во жидких ЛФ в виде спиртовых растворов (нитроглицерин 1-2 капли на сахар)

Недостатки: 1. Не все ЛС проникают через слизистую оболочку полости рта 2. ЛП должен быть безопасен для слизистой, с определенными органолептическими свойствами. 3. Раздражают слизистую, вызывают обильное слюноотделение, которое приводит к заглатыванию значительной части препарата.

ТРАНСБУККАЛЬНЫЙ (наддесневой) принципиально не отличается от сублингвального. Действие более продолжительное. ЛП в виде полимерной пленки, в которой содержится ЛС, наклеивается на десну (тринитролонг над верхним клыком или малым коренным зубом).

Иногда препараты вводят через зонд в двенадцатиперстную кишку (например, магния сульфат в качестве желчегонного), что позволяет быстро создать в кишечнике высокую концентрацию соединения.

Ректальный путь введения обеспечивает быстрое поступление в кровь лекарственных средств(около 50проц.сразу в кровоток, минуя печень, ЖКТ и ферменты) . Значит возрастает сила действия, что требует снижения дозировки. Всасывание путем простой диффузии. Этот путь пригоден в тех случаях, когда пероральное введение невозможно (например, при рвоте) или препарат быстро разрушается (при нарушениях функции печени, когда необходимо, чтобы препарат попал в систему воротной вены). Однако ректальный путь введения лекарственных средств может быть использован не в любом месте, следует учитывать наличие геморроя, трещин в прямой кишке. Обычно это ЛП в форме свечей, реже- микроклизм. ТАКИМ ПУТЕМ ВВОДЯТ: изотонический р- р натрия хлорида, питательные смеси , глюкозу, аминокислоты, низкомолекулярные пептиды в виде капельных клизм объемом 1-1,5 л в сутки. В случае использования раздражающих веществ, к ним добавляют слизи (Mucilagoamyli- слизь крахмала), например.

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

Таблица 3. ПАРЕНТЕРАЛЬНЫЕ ПУТИ ВВЕДЕНИЯ

вид	Начало действия	Продолжительность действия	Вводимый объем
в/к	30-40 мин	Зависит от свойств ЛП, связи с белками, депонировании и т.п.	1-2 мл
в/в	С первых мин		От 5 мл до 1,5 л
в/м	15 мин		До 5 мл

Инъекционные способы введения обеспечивают быстрый эффект, необходимый для оказания скорой помощи, точное дозирование. Наиболее быстрый фармакологический эффект наблюдается при внутривенном и внутриартериальном способах введения. Чаще используют внутривенный способ введения, при котором лекарственное средство сразу попадает в системный кровоток. Возможны однократное, дробное, капельное введение и инфузия.

Внутривенно нельзя вводить нерастворимые соединения, масляные растворы (возможность эмболии), средства с выраженным раздражающим действием (могут привести к развитию тромбоза, тромбофлебита), препараты, вызывающие свертываемость крови или гемолиз.

Ошибочное введение лекарственного препарата также следует рассматривать как осложнение инъекции. В подобных случаях надо немедленно ввести в место инъекции и вокруг него 50-80 мл 0,9% раствора натрия хлорида изотонический раствор. Это снизит концентрацию введенного ошибочно препарата и уменьшит его раздражающее действие на ткани. С этой целью на место инъекции можно положить пузырь со льдом.

При подкожном введении из подкожно жировой клетчатки препараты всасываются медленнее, чем при внутримышечном. Подкожные инъекции производят иглой самого малого диаметра на глубину 1.5 мм и вводят до 2 мл лекарственных препаратов, которые быстро всасываются в рыхлой подкожной клетчатке и не оказывают на неё вредного воздействия.

Подкожно не вводят раздражающие вещества и гипертонические растворы. Внутримышечно вводят водные и масляные растворы, последние обеспечивают длительный эффект. Внутримышечно не вводят гипертонические растворы, препараты с раздражающим эффектом (исключение димедрол).

При ошибочном введении. Если ошибочно препарат введен подкожно, то, прежде чем вводить изотонический раствор, следует наложить жгут выше места инъекции при этом замедляется всасывание лекарственного средства.

Интрастернальный путь введения(в грудину) используют обычно в педиатрии, при невозможности внутривенного введения. Внутривентральное введение и введение под оболочку мозга(субарахноидально, субдурально или субокципитально)выбирают при необходимости введения антибиотиков. Внутриаириальное введение позволяет создать в области, которая кровоснабжается данной артерией, высокие концентрации вещества. Таким путем иногда вводят противоопухолевые средства. Для уменьшения их общего токсического действия отток крови может быть искусственно затруднен (путем пережатия вен). Для инъекционных путей введения необходим соответствующий медицинский персонал и стерильные лекарственные формы.

Ингаляционный путь введения выбирают для газообразных веществ, паров, легко испаряющихся жидкостей, аэрозолей, воздушных смесей малодисперсных твердых веществ. Путь введения управляемый, эффект наступает быстро. Однако при ингаляционном пути введения часто наблюдаются аллергические заболевания, возможно обострение заболеваний ЛОР-органов и верхних дыхательных путей.

Интраназальный путь введения используют при назначении пептидных гормонов гипотиза и их аналогов, а также при проведении лечения в оториноларингологии.

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

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

Всасывание

Всасывание- процесс, в результате которого лекарственный препарат с места введения поступает в кровоток, ткани и далее, с током крови распределяется по организму.

Всасывание (абсорбция) ряда веществ (например, кислоты ацетилсалициловой, барбитуратов и других слабых электролитов, имеющих кислый характер) происходит частично из желудка² (В кислой среде желудка эти соединения находятся в основном в неионизированной (липофильной) форме и всасываются путем диффузии.). Однако преобладающее большинство лекарственных средств всасывается главным образом в тонкой кишке. Этому благоприятствуют значительная всасывающая поверхность слизистой оболочки кишечника (примерно 200 м²) и ее интенсивное кровоснабжение.

Известны следующие основные механизмы всасывания:

1. **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.
2. **Выделяют так называемую облегченную диффузию.** В ней участвуют транспортные системы, функционирующие без затраты энергии.
3. **Фильтрация через поры мембран.** Диаметр пор в мембране эпителия кишечника невелик (примерно 0,4 нм¹, или 4 Å). Поэтому через них диффундируют вода, некоторые ионы, а также мелкие гидрофильные молекулы (например, мочевины).
4. **Активный транспорт** (в этом процессе участвуют транспортные системы клеточных мембран) характеризуется избирательностью к определенным соединениям, возможностью конкуренции двух веществ за один транспортный механизм, насыщенностью (при высоких концентрациях вещества), возможностью транспорта против градиента концентрации и затратой энергии (метаболические яды угнетают активный транспорт). Активный транспорт обеспечивает всасывание гидрофильных полярных молекул, ряда неорганических ионов, сахаров, аминокислот, пиримидинов.
5. **Пиноцитоз.** 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, по-видимому, 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 pH 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 - Р-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 (effluxtransporter). 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 Р-гликопротеина - 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 кровотоки, 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.

Ускорение всасывания лекарственных веществ с места введения:

1. Создание их растворимых солей
2. Добавление гиалуронидазы: при п/к или в/м введении вызывает деполимеризацию гиалуроновой кислоты и более быстрое всасывание и распространение ЛВ с места инъекции.

4.2. Распределение лекарственных средств в организме. Биологические барьеры. Депонирование

После всасывания лекарственных веществ в кровеносную систему они распределяются во всем объеме крови, составляющем около 7% массы тела (в среднем 5 литров), разносятся по всему организму и попадают в клетки органов и тканей. Этот процесс называется РАСПРЕДЕЛЕНИЕМ ЛВ В ОРГАНИЗМЕ.

Большинство лекарственных средств распределяется неравномерно, и лишь незначительная часть - относительно равномерно (например, некоторые ингаляционные средства для наркоза).

Одни проходят через эндотелий капилляров и не способны проникать через другие мембраны и поэтому распределяются только в межклеточной жидкости. Другие свободно проходят через мембраны и распределяются по всему организму.

Основным результатом процесса распределения является попадание лекарственных веществ в место своего действия (биофазу), где оно связывается со специфическими рецепторами, ответственными за фармакологический эффект лекарственного вещества. Чтобы достичь биофазы, небольшим молекулам ЛС достаточно обладать способностью вступать во взаимодействие с водой окружающей среды. Для более крупных основным условием абсорбции и распределения является растворимость в жирах. Нерастворимые в воде и жирах молекулы могут быть усвоены лишь тогда, когда они способны проходить внутрь клетки через поры мембран или с помощью транспортных систем.

Содержание ЛС в той или иной ткани в произвольный момент времени равно алгебраической сумме количества вещества, поступившего из крови в ткань и из ткани в кровь.

- Количество ЛС, поступившего из крови в ткань, зависит от соотношения скоростей кровотока и диффузии ЛС. Если потенциально возможная скорость диффузии выше скорости кровотока, скорость поступления препарата в ткань будет равна скорости потока крови через неё. **Таким образом, распределение зависит от того, какой из факторов оказывается лимитирующим (клеточный транспорт или приток препарата с кровью)** и определяется величиной фракции ЛС, не связанной с белками крови.

В первом случае (клеточный транспорт) зависимость величины распределения от фракции несвязанного препарата (свободного) в кровь, несомненна.

Во втором случае (приток лекарственного препарата с кровью), зависимость, в принципе, та же: связанное в плазме лекарственное вещество должно постоянно диссоциировать для восстановления равновесия между свободными и связанными формами. Для лекарственных препаратов, медленно диффундирующих в ткань, увеличение связывания с плазменными белками приводит к снижению скорости поступления.

В месте действия молекулы, ЛС могут включаться в различные кинетические процессы:

- связываться со специфическими рецепторами, что и определяет клинический эффект данного препарата;
- связываться со неспецифическими, неактивными участками, обычно с белками тканей;
- оставаться в свободной растворённой форме;
- возвратиться в плазму крови в неизменённом виде;
- подвергнуться биотрансформации;
- экскретироваться в неизменённом виде.

• При поступлении ЛС из клеток во внешнюю среду любые факторы, увеличивающие градиент концентрации между внутри- и внеклеточной средой, будут ускорять снижение внутриклеточного уровня вещества, а факторы, снижающие этот градиент, — приводить к накоплению препарата в клетках.

- Если процесс распределения детерминирован по мембранному транспорту, то связывание с белками плазмы снижает интенсивность распределения, а связывание с внутриклеточными компонентами увеличивает её.

- Если же распределение лимитировано током крови, то концентрация лекарственного препарата в тканях будет близка к его количеству в крови.

- В любом случае уменьшение концентрации свободной формы ЛС в плазме крови ниже её содержания в тканях приводит к изменению направления процесса распределения препарата, т.е. его поступлению из тканей в кровь.

Состояние гемодинамики — определяющий фактор в распределении ЛС. Нарушения гемодинамики могут существенно изменить кинетику распределения. Например, при геморрагическом шоке или застойной сердечной недостаточности перфузия большинства органов снижена (кровоснабжение головного мозга и миокарда снижено в меньшей степени), а замедление клубочковой фильтрации и печёночного кровотока снижает соответственно почечный и печёночный клиренс. В результате концентрация ЛС в плазме крови, особенно после внутривенного введения, будет быстро нарастать, а действие препарата (например, тиопентала натрия) — удлиняться.

Следовательно, в клинической практике необходимо учитывать возможное влияние патологии прежде всего ССС на распределение ЛС, а значит и на их эффекты.

На характер распределения влияют многие факторы, но наиболее важными являются:

1.Растворимость ЛС в воде и липидах. Гидрофильные ЛС, имеющие малый молекулярный вес, легко проходят во внеклеточные области, но не могут проникнуть через мембраны клеток и (или) биологические барьеры. Липофильные ЛС легко проникают через биологические барьеры и обычно быстро распространяются по всему организму. Нерастворимые в жирах и воде ЛС могут проникать через мембраны клеток при наличии особой трансмембранной энергозависимой транспортной системы.Через клетки тканей, имеющих белково-фосфолипидные мембраны, гидрофильные молекулы

не проходят и попадают внутрь клеток только с помощью транспортных систем. Липофильные и неионизированные молекулы хорошо проникают через липидные клеточные мембраны.

2. Степень связывания ЛС с белками. Лекарственный препарат, попав в кровь, находится в ней в двух фракциях: свободной и связанной (ЛС, связанные с белком, не взаимодействуют с рецепторами, ферментами и не проникают через клеточные мембраны). Главным образом лекарства связываются с альбуминами. Уменьшение связанной фракции лекарства на 10–20% приведет к увеличению свободной фракции на 50–100%, что важно при использовании препаратов с малой шириной терапевтического диапазона.

Лекарственные вещества циркулируют в крови либо в свободной форме, либо в форме, связанной с белками плазмы (в основном с альбуминами). 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).

Степень связывания ЛВ с белками разная. Диазепам, хлорпромазин, амитриптилин, дигитоксин связываются с белками плазмы более чем на 90%.

Напротив, этосуксимид, лития карбонат, гексамидин имеют незначительную степень связывания с белками.

Связывание с белками - обратимый процесс:

БЕЛОК + свободные молекулы ЛВ \rightleftharpoons БЕЛОК-ЛВ

Большинство ЛВ в крови находится в ионизированном состоянии и проявляет высокое сродство к белкам плазмы крови (кислые - к альбуминам, основные - с альфа₁-кислым гликопротеином).

ЛВ-ионы могут вытеснять из связи с белками другие ЛВ, имеющие меньшую степень сродства, или вытесняться ЛВс большим сродством.

Эффект «вытеснения» непродолжителен: увеличение концентрации свободной формы препарата не только оказывает влияние на активные центры, но и изменяет его распределение в тканях и элиминацию.

В конечном итоге достигается новое равновесие, при котором концентрация свободной формы препарата достигает того же уровня, что и до его вытеснения. Связанные с белком молекулы ЛВ теряют свою фармакологическую активность - не проникают через мембраны. Связывание с белками снижает диффузию лекарственного вещества в клетки и ткани и поэтому комплекс “ЛВ + белок” образует в крови своеобразное депо препарата. Связанные с белком молекулы лекарственного вещества не способны фильтроваться в почечных клубочках, в результате чего замедляется их экскреция.

Степень связывания лекарственного вещества зависит от концентрации в плазме белков-альбуминов, способных к комплексообразованию с ним - полианионов. При гипопроотеинемии вследствие низкого уровня плазменных белков количество свободных молекул лекарственного вещества увеличивается. При этом их фармакологическое действие значительно усиливается и могут развиваться отрицательные эффекты. Поэтому при гипопроотеинемии дозы лекарственных средств (имеющих высокий уровень связывания с белком) должны быть снижены.

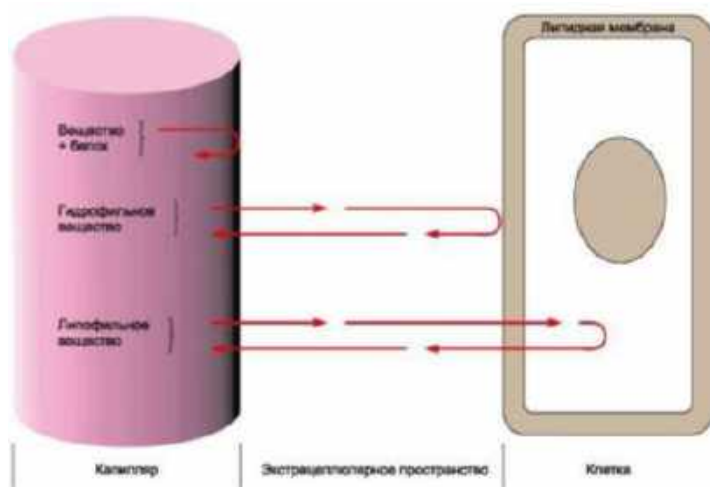
3. Особенности регионарного кровотока. Естественно, что после попадания ЛС в систему циркуляторного русла оно, в первую очередь, достигает наиболее хорошо кровоснабжаемых органов (сердце, легкие, печень, почки, надпочечники, щитовидная железа). Переход лекарственных веществ в мышцы, слизистые оболочки, кожу, жировую ткань происходит медленнее, так как скорость кровотока в них ниже.

4. Наличие биологических барьеров, которые встречаются на пути распространения ЛС : плазматические мембраны, стенка капилляров (гистогематический барьер), ГЭБ, плацентарный барьер.

Гистогематический барьер разделяет плазму крови и интерстициальное пространство. По сравнению с другими барьерами капиллярная стенка наиболее легко проницаема для лекарств. ЛС проникают через щели, имеющиеся в местах контактов эндотелиальных клеток, выстилающих капилляры изнутри.

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 (внутри клеток могут попадать лишь при участии транспортных систем). Липофильные соединения хорошо проникают через эндотелий капилляров и клеточные мембраны (рис. 7).

Рис. 7 Факторы, влияющие на распределение вещества.



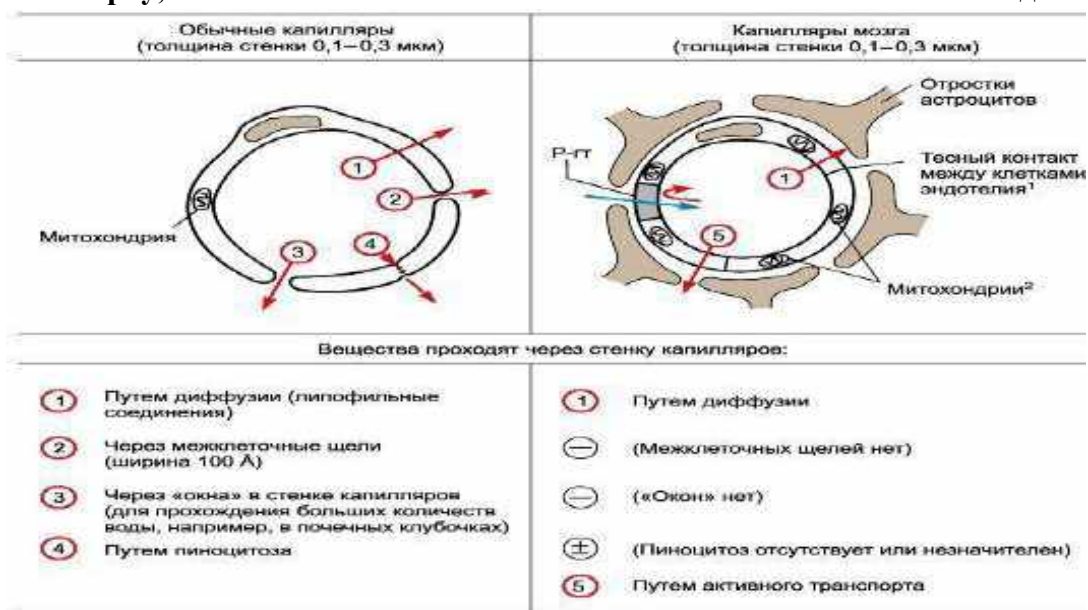
Гематоэнцефалический барьер относится к числу сложнейших в анатомическом и функциональном отношениях. Его проницаемость для лекарств определяет степень их центрального действия и потому представляет особый интерес для фармакологии. Собственно ГЭБ — барьер между кровью и интерстициальной жидкостью мозга. ГЭБ представлен капиллярной стенкой, диффузным основным веществом и выстилающими ее снаружи клетками и отростками нейроглии — опорной ткани мозга.

В целом ГЭБ ведет себя как типичная липидная мембрана, непроницаемая для ионизированных молекул. При выраженном кислородном голодании, травматическом шоке, черепно-мозговой травме (ЧМТ), воспалении мозговых оболочек проницаемость ГЭБ для лекарств вообще и тех, что обычно трудно проникают в мозг, заметно возрастает. Затруднено прохождение многих веществ через гематоэнцефалический барьер. Это связано с особенностями строения капилляров мозга (рис. П.6). Прежде всего их эндотелий не имеет пор, через которые в обычных капиллярах проходят многие вещества. В капиллярах мозга практически отсутствует пиноцитоз.

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 Р-гликопротеиновым транспортером. Он способствует выведению веществ из мозговой ткани в кровь, а также препятствует проникновению ряда соединений из крови в ЦНС.

Рис.8 Принципы прохождения веществ через капилляры 2 типов (по Олендорфу и Рапопорту, с дополнениями).



Сложным биологическим барьером является плацентарный барьер. Плацентарный барьер - между матерью и плодом. Через плаценту путем простой диффузии переходят липидорастворимые и неионизированные соединения. Известно, что многие лекарственные средства (снотворные, анальгетики, сердечные гликозиды, кортикостероиды, гипотензивные средства, антибиотики, сульфаниламиды и др.) хорошо проникают через плацентарный барьер.

Четвертичные аммониевые соединения - тубокурарин, ганглиоблокаторы, а также малорастворимые в жирах вещества (инсулин и декстран) не проникают через плацентарный барьер. В плаценте также имеется Р-гликопротеиновый транспортер.

Распределение лекарственного средства в организме с учетом всех факторов, влияющих на этот процесс, характеризуется фармакокинетическим показателем — объемом распределения(или КАЖУЩИЙСЯ) — V_d (Volum of distribution)- V_d . Он отражает предположительный объем жидкости, в котором распределяется вещество (условно принимается, что концентрация вещества в плазме и других жидких средах организма одинакова).

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

Объем распределения дает представление о фракции вещества, находящейся в плазме крови. Для липофильных соединений, легко проникающих через тканевые барьеры и имеющих широкое распределение, характерно высокое значение V_d . Если вещество в основном циркулирует в крови, V_d имеет низкие величины. Данный параметр важен для рационального дозирования веществ.

Если для условного человека с массой тела 70 кг $V_d = 3$ л (объем плазмы крови), это означает, что вещество находится в плазме крови, не проникает в форменные элементы крови и не выходит за пределы кровеносного русла.

$V_d = 15$ л означает, что вещество находится в плазме крови (3 л), в межклеточной жидкости (12 л) и не проникает в клетки тканей.

$V_d = 40$ л (общее количество жидкости в организме) означает, что вещество распределено во внеклеточной и внутриклеточной жидкости.

$V_d = 400-600-1000$ л означает, что вещество депонировано в периферических тканях и его концентрация в крови низкая. Например, для имипрамина (трициклический антидепрессант) $V_d = 1600$ л. В связи с этим концентрация имипрамина в крови очень низкая и при отравлении имипрамином гемодиализ не эффективен.

Объем распределения дает представление о фракции вещества, находящейся в плазме крови. Для липофильных соединений, легко проникающих через тканевые барьеры и имеющих широкое распределение (в плазме, интерстициальной жидкости, во внутриклеточной жидкости²), характерно высокое значение V_d . Если вещество в основном циркулирует в крови, V_d имеет низкие величины. Данный параметр важен для

рационального дозирования веществ, а также для определения константы скорости элиминации (K_{elim}) и «периода полужизни» вещества ($t_{1/2}$).

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.

ДЕПОНИРОВАНИЕ

При распределении в организме некоторые ЛВ частично могут задерживаться и накапливаться в различных тканях. Происходит это в основном вследствие обратимого связывания ЛВ с белками, фосфолипидами и нуклеопротеинами клеток. Этот процесс носит название **депонирование**. Концентрация вещества в месте его депонирования (в депо) может быть достаточно высокой. Из депо вещество постепенно высвобождается в кровь и распределяется по другим органам и тканям, в том числе достигая места своего действия.

Депонирование может привести к удлинению (продолгованию) действия препарата или возникновению эффекта последействия. Так происходит при введении средства для внутривенного наркоза, — тиопенталана натрия, высоколипофильного соединения, которое накапливается в жировой ткани. Препарат вызывает непродолжительный наркоз (порядка 15 мин), после прекращения которого наступает посленаркозный сон (в течение 23 ч), связанный с высвобождением тиопентала из депо.

Депонирование ЛВ в некоторых тканях может привести к развитию побочных эффектов. Например, тетрациклины связываются с кальцием и накапливаются в костной ткани. При этом они могут нарушать развитие скелета у маленьких детей. По этой же причине эти препараты не должны назначаться беременным женщинам.

Липофильные ЛВ накапливаются НЕРАВНОМЕРНО - в мозге, жировой ткани и меньше в мышечной ткани. Так, при наркозе в головном мозге содержание наркотических средств значительно больше, чем в скелетных мышцах.

Водорастворимые ЛВ накапливаются РАВНОМЕРНО - в межклеточной жидкости, в органах выделения (почках).

Многие ЛВ имеют свойство избирательно накапливаться в местах специфического действия. Йод накапливается в щитовидной железе, сердечные гликозиды в сердечной мышце, женские половые гормоны в матке и влагалище.

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.

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

Многие вещества внешней среды и часть веществ эндогенного происхождения (например, активные радикалы, клетки-мутанты, аутоантигены) являются ксенобиотиками, т.е. веществами, чужеродными для организма. Ксенобиотики обладают определенной биологической активностью, распознаются на всех уровнях, что приводит к включению системы биотрансформации.

Таблица 4. Метаболизм ЛС в зависимости от природы

Высокомолекулярные соединения	Низкомолекулярные соединения (за ними изначально и закрепилось понятие «ксенобиотики»)
-- перевариваются в ЖКТ -- разрушаются лизосомами форменных элементов крови и РЭС	-- какой бы структурой не обладали, встречают на пути специфичный фермент, переводящий их или в состояние, удобное для использования в качестве энергетического или пластического материала, или в состояние, удобное для выведения (при этом вещество, как правило, становится менее липофильным)

БИОТРАНСФОРМАЦИЯ (МЕТАБОЛИЗМ)- комплекс физико-химических и биохимических превращений лекарственных средств, в процессе которых образуются полярные водорастворимые вещества (метаболиты), которые легче выводятся из организма.

Система биотрансформации ксенобиотиков состоит из ряда ферментных систем и «челночных» переносчиков

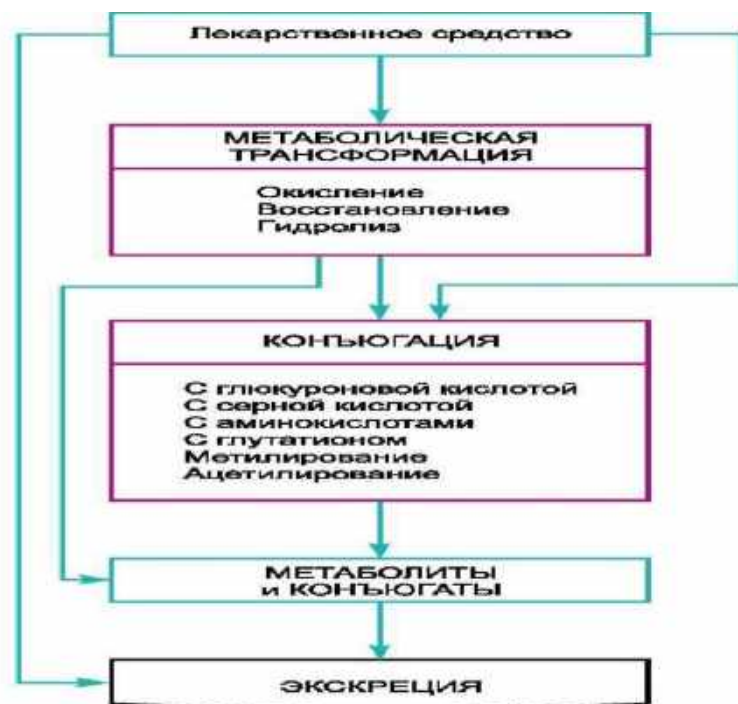
Таблица 5. Система биотрансформации ксенобиотиков

Ферментные системы	«челночные» переносчики
-- локализованы в межклеточном пространстве -- на клеточных и субклеточных мембранах -- внутри органелл клетки	-- СИСТЕМНЫЕ: <ul style="list-style-type: none"> • Альбумины • Липопротейны • Форменные элементы крови -- ВНУТРИКЛЕТОЧНЫЕ: Ко-факторы ферментов и др. вещества, «работающие» по обе стороны мембраны органелл.

Процессы биотрансформации сложны и обычно включают ряд последовательных стадий, опосредуемых (каждая) определенным ферментом.

Выделяют 2 основных вида превращения лекарственных препаратов: 1) метаболическую трансформацию и 2) конъюгацию

Рисунок 9. Превращение ЛС в организме



Метаболическую трансформацию или несинтетические реакции метаболизма лекарственных препаратов можно разделить на две группы: катализируемые ферментами эндоплазматического ретикулула (микросомальные- NADPH-P450 редуктазы и цитохрома P450, фермент NADH-цитохром-b5 редуктаза, цитохром b5 и ещё один фермент - стеароил-КоА-десатураза.) и катализируемые ферментами другой локализации (немикросомальные). К несинтетическим реакциям относятся окисление, восстановление и гидролиз.

Таблица 6. Типы метаболических несинтетических реакций ЛС

Типы рекций	Лекарственное средство	Ферменты, катализирующие процесс
окисление	Тиопентал натрия, пентазоцин, аминазин, бутадиион, лидокаин, кодеин, морфин, атропин, имизин, изадрин, кетамин, фентанил, барбитураты, фторотан, энфлуран и др.	оксидазы
восстановление	Нитразепам, левомецетин, преднизолон, этанол, хлоралгидрат, стрептоцид	Нитро- и азо-редуктазы
Гидролиз (эфирный и амидный)	Аспирин, норадреналин, новокаинамид, лидокаин, пилокарпин, изониазид, фентанил, хлоралгидрат, левомецетин	Эстеразы, амидазы

Превалирование этих типов реакций объясняется тем, что наиболее важным источником энергии в организме является окисление органических молекул, включающих атомы водорода и углерода. Не столь многочисленными, но весьма важными в процессе метаболизма ЛС представляются реакции восстановления.

Менее распространены гидролитические реакции, которые отличаются от процессов окисления не только качеством образующихся продуктов, но и участием различных ферментных групп, т.к. гидролазная активность обнаруживается в печени, почках, кишечнике, плазме крови и т.д. Этот факт учитывается при создании ЛС. Например, левомецетин, при приеме внутрь является практически неактивным соединением в ЖКТ, под действием кишечной липазы превращается в соединение с высокой антимикробной активностью. Прием внутрь его ограничен, особенно в детской практике, ввиду очень горького вкуса. Стеарат левомецетина не горький, сукцинат-используют для инъекций.

Метаболическая трансформация как деградация (катаболизм) исходного соединения протекает без дополнительной затраты энергии.

Конъюгация или синтетические реакции метаболизма ЛС-это биосинтетический процесс, сопровождающийся присоединением к лекарственному веществу или его метаболитам ряда химических группировок или молекул эндогенных соединений, требующий энергетического обеспечения.

Конъюгация с глюкуроновой, серной кислотами и глутатионом идет с участием глюкуронилтрансферазы, трансаминазы, глутатионтрансферазы. Также к реакциям конъюгации относят ацетилирование и метилирование. Соединение этих веществ с лекарственными препаратами происходит через ряд функциональных групп: гидроксильную, карбоксильную, аминную, эпоксидную. После завершения реакции молекула препарата становится неактивной. Или менее активной, более полярной, гидрофильной и, следовательно, легче выводится из организма.

Таблица 7. Типы метаболических синтетических реакций ЛС

Конъюгация с:	Лекарственные средства
Глюкуроновой кислотой	Морфин, парацетамол, налорфин, сульфаниламиды, оксазепам
сульфатами	Парацетамол, фенол, морфин, изадрин, левомецетин
Аминокислотами:	
• Глицином	Салициловая, никотиновая кислоты
• глутатионом	Изоникотиновая кислота, парацетамол
ацетилирование	Новокаинамид, сульфаниламиды
Метилирование	Норадреналин и др. катехоламины, никотиновая кислота, тиюрацил

В большинстве случаев метаболиты менее активны, менее токсичны.

Но в результате биотрансформации лекарственных веществ может произойти:

- ✓ **инактивация лекарственных веществ**, т.е. снижение их фармакологической активности;
- ✓ **повышение активности лекарственных веществ** (одно ЛВ может превратиться в другое активное вещество, что сопровождается пролонгацией эффекта. Например: диазепам, спиронолактон- в канренон, кодеин- в морфинамитриптилин- в нортриптилин, кортизон- в гидрокортизон);
- ✓ **образование токсических метаболитов** (амидопирин-диметилнитрозамин, лидокаин-ксилидидмоноэтилглицина. Токсичны метаболиты у метронидазола, нитрофурана, парацетамола. Конечный продукт также может быть канцерогенным или мутагенным). Таким образом, не следует считать биотрансф. детоксикационным процессом. Напротив, число таких примеров в последние годы растет, в связи с неблагоприятной экологической обстановкой.

Неактивное вещество способно превращаться в фармакологически активное. Такие ЛП называются ПРО-лекарствами (хлоралгидрат- в трихлорэтанол, эналаприл – в эналприлат, леводопа- в дофамин). Многие витамины после приема внутрь превращаются в Ко-ферменты, которые более активны и определяют действие витаминов.

Многие лекарственные средства подвергаются активному метаболизму до поступления их в систему кровообращения. Это явление называется ПРЕСИСТЕМНОЙ ЭЛИМИНАЦИЕЙ, или ЭФФЕКТОМ ПЕРВОГО ПРОХОЖДЕНИЯ ЧЕРЕЗ ПЕЧЕНЬ.

Таблица 8. Лекарственные средства со значительным пресистемным метаболизмом

Алпренолол	Кортизон	Органические	Альдостерон
Верапамил	Метопролол	нитраты	Гидралазин
Лабеталол	Аминазин	Резерпин	Пентазоцин
Морфин	Салициламид	Лидокаин	Нортриптилин
Фенацетин	Имипрамин	Окспренолол	Ацетилсалициловая
Этмозин	Изадрин	Метилтестостерон	кислота
		Метоклопрамид	Пропранолол

Основным органом метаболизма является печень. Меньшее значение имеют почки, мышечная ткань, стенка кишечника, кожа и легкие. Он может проходить и в крови, т.к. некоторые ферменты, находящиеся в клетках, могут выходить во внеклеточную жидкость, попадать в плазму крови, где и происходит биотрансформация ряда ЛС.

Несмотря на то, что удельная метаболическая активность ферментных систем кожи относительно невелика, следует учитывать ее большую поверхность – 1,73 м², а масса около 4 кг, что в 3 раза превышает массу печени. Инактивация ЛС в коже происходит в основном при их накожном применении в виде мазей, эмульсий, растворов или порошков. В ней могут происходить все известные реакции, что подтверждается наличием следующих ферментных систем: монооксигеназ, НАД (Н) и НАДФ (Н)- зависимых редуктаз и дегидрогеназ. В ней, как и в других метаболизирующих органах, были обнаружены явления индукции и ингибирования биотрансформации ЛС.

Интенсивные и многочисленные реакции метаболизма протекают в **стенках кишечника**, где описаны почти все известные синтетические и несинтетические реакции. Метаболизма наблюдается как при полостном, так и при пристеночном пищеварении за счет ферментов кишечного сока и микрофлоры. Ферменты микробов могут усиливать

гидролиз и процессы конъюгирования. Например, изадрин при пероральном применении в кишечнике подвергается конъюгации с сульфатом и инактивируется, поэтому назначается только под язык. Метаболизму в кишечнике подвергается гидралазин. Неспецифическими ферментами кишечного сока метаболизируются пенициллин, аминазин. Ферментами кишечной микрофлоры-метотрексат, леводопа, допамин. Есть препараты, экскретируемые в неизмененном виде с мочой, калом и т.д. *(например атенолол, надолол, соталол-не полностью и вариабельно всасываются при приеме внутрь, в незначительной степени метаболизируются в печени и, как правило, экскретируются почками в неизмененном виде)*

Снижение биодоступности ЛС при приеме внутрь (вследствие пресистемной элиминации) обычно требует применения более высоких доз по сравнению с в/в введением (верапамил, анаприлин). Но когда пресистемный активный метаболит не уступает интактному (неизмененному) ЛС, в увеличении дозы нет необходимости. Эффект пресистемной элиминации иногда используют для получения активного вещества из неактивного (про-лекарства) в тех случаях, когда активное вещество химически неустойчиво или плохо всасывается в ЖКТ. Особенно широко применяются про-лекарства в антибактериальной терапии, многие из них практически не всасываются при приеме внутрь (полимиксин, канамицин).

Метаболизм в печени

Печень- главный орган метаболизма. 50-55% и более ЛС метаболизируются в ней. Все лекарственные средства, вводимые внутрь, до поступления в системный кровоток проходят через печень, поэтому их разделяют на две группы - с высоким и с низким печеночным клиренсом.

Для лекарственных веществ первой группы характерна высокая степень экстракции (извлечения) гепатоцитами из крови, что обусловлено значительной активностью (емкостью) метаболизирующих их ферментных систем. Печеночный клиренс таких ЛП определяется скоростью их доставки к печени, т.е. печеночным кровотоком.

Для второй группы характерна относительно небольшая емкость ферментных систем и в результате их печеночный клиренс будет зависеть не от скорости печеночного кровотока, а от активности ферментов и степени связывания с белками плазмы крови. При одинаковой емкости ферментных систем, препараты, имеющие высокую степень связи с белками (дифенин, хинидин, толбутамид), будут иметь более низкий печеночный клиренс, по сравнению со слабо связанными ЛП (теофиллин, парацетамол).

Различие ЛС по печеночному клиренсу наиболее важно для понимания вопросов биодоступности при приеме внутрь. При этом, ЛС, всасываясь со слизистой кишечника, поступают сначала в систему воротной вены, а затем- в печень. ЛС, имеющие высокий печеночный клиренс, характеризующиеся высокой степенью экстракции, будут до 70-80% от всосавшегося количества, метаболизироваться в печени до того, как поступят в системный кровоток. Мы уже говорили об этом эффекте (ПРЕСИСТЕМНОЙ ЭЛИМИНАЦИЕЙ, или ЭФФЕКТОМ ПЕРВОГО ПРОХОЖДЕНИЯ ЧЕРЕЗ ПЕЧЕНЬ). Его результатом является низкая биодоступность ЛС при приеме внутрь (хотя степень всасывания при этом может быть 100%).

Емкость ферментных систем не является постоянной величиной. Она уменьшается при повышении дозы ЛС (вследствии насыщения ферментов). Это может приводить к увеличению биодоступности ЛС с увеличением его дозы. Для ЛС второй группы (с низким печеночным клиренсом)- пресистемная элиминация нехарактерна.

Таблица 9. Фармакокинетическая классификация лекарственных средств, выводимых из организма преимущественно в результате печеночного метаболизма

Лекарственное средство	Индекс экстракции гепатоцитами	Связывание с белками, %
С высоким печеночным клиренсом		
Лабеталол	0,7	50
Лидокаин	0,7	45-80
Морфин	0,5-0,75	35
Пентазоцин	0,8	95
Пропранолол	0,64	93
С низким клиренсом и высокой способностью к связыванию с белками		
Аминазин	0,22	98
Диазепам	0,03	98
Дигитоксин	0,005	97
Дифенин	0,3	90
Толбутамид	0,02	98
Хинидин	0,27	82
С низким клиренсом и малой способностью к связыванию с белками		
Левомецетин	0,28	60-80
Парацетамол	0,43	5
Теofilлин	0,09	59
Тиопентал	0,28	72-68

Многие ЛС оказывают влияние на метаболизм в печени, угнетая (ингибируя) или стимулируя (индуцируя) активность микросомальных ферментов.

Таблица 10. Ингибиторы и индукторы микросомальных ферментов печени

Вещества-ингибиторы	Вещества-индукторы
Амиодарон Индометацин Левомецетин Тетрациклин эритромицин	Трициклические антидепрессанты Барбитураты Нейролептики Диазепам Димедрол Дифенин Карбамазепин Кофеин Мепробамат Никотин Рифампицин алкоголь

ЛП-ингибиторы угнетают микросомальные и немикросомальные ферменты и пролонгируют эффект ЛС, принятых вместе с ними, а также их собственный эффект.

Ингибирование ферментов, разрушающие те или иные ЛП можно использовать для повышения их лечебных эффектов. Так, ацетазоламид(диакарб) ингибирует карбонгидразу,

- аллопуринол-ксантинооксидазу
- бенсеразид- ДОФА-декарбоксилазу
- дисульфирам-альдегиддегидрогеназу
- эналаприл- АТФ-фермент
- аспирин-циклооксигеназу
- селегилин-моноаминооксидазу

ЛП- индукторы ферментов печени, наоборот, ускоряют выведение, приводят к потере эффективности, развитию толерантности к ЛС, которое принимается на их фоне, к различным вариациям реакций больного на ЛС, обострение заболеваний.

Существенно меняется эффект ЛС, применяемых на фоне употребления алкоголя.

Таблица 11. Эффекты, возникающие при одновременном приеме лекарств и алкоголя

ЛП	Эффект
Тетурам (антабус)	Чувство страха, озноб, гипотензия, обильное потоотделение, головная боль, тошнота, рвота, боли в сердце, возможен летальный исход
Левомецитин Фуразолидон Гризеофульвин Метронидазол Хлорпропамид анаприлдин	Тетурамоподобная реакция
клофелин	Сонливость ,гипотензия, коллапс, потеря сознания
нитроглицерин	гипотензия
антигистаминные	Усиление седативного действия
Бензодиазепины Барбитураты фенотиазин	Усиление седативного, снотворного, депрессивного действия
Ингибиторы МАО(Фенелзин, изокарбоксид, пирлиндол)	Гипертонический криз вследствие накопления тирамина
НПВС	Поражение слизистой ЖКТ
Парацетамол	Сильнейшая гепатотоксичность вплоть до некроза

На биотрансформацию лекарственных средств в организме влияют возраст, пол, окружающая среда, характер питания, заболевания и т.д.

Печень является основным органом метаболизма лекарственных веществ, поэтому любое ее патологическое состояние отражается на фармакокинетике препаратов.

Уменьшение скорости метаболизма в печени, какой бы причины оно не было, вызывает увеличение периода полувыведения, что приводит к увеличению концентрации ЛП при длительном применении. Это необходимо учитывать и корректировать дозировку в сторону уменьшения, т.к. иначе концентрация ЛП в крови может повыситься до токсического уровня.

При циррозах печени нарушается не только функция гепатоцитов, но и ее кровообращение. При этом особенно изменяется фармакокинетика и биодоступность препаратов с высоким печеночным клиренсом. Увеличение биодоступности лекарственных средств с высоким печеночным клиренсом при пероральном применении больными циррозом печени объясняется, с одной стороны, снижением метаболизма, с другой - наличием портокавальных анастомозов, по которым препарат поступает в системное кровообращение, минуя печень. Метаболизм препаратов с высоким печеночным клиренсом, введенных внутривенно, снижен у больных циррозом печени, однако степень такого снижения очень различна. Колебание этого параметра зависит скорее всего от способности гепатоцитов метаболизировать лекарственные средства в зависимости от характера кровотока в печени. Метаболизм веществ с низким печеночным клиренсом, таких как теофиллин и диазепам, также изменяется при циррозе. В тяжелых случаях, когда снижается концентрация альбумина в крови, перестраивается метаболизм кислых препаратов, активно связывающихся с белками (например, фенитоина и толбутамида), поскольку возрастает концентрация свободной фракции препаратов. В целом при заболеваниях печени клиренс лекарственных средств обычно уменьшается, а период их полувыведения возрастает в результате снижения кровотока в печени и экстракции их гепатоцитами, а также увеличения объема распределения препарата. В свою очередь, уменьшение экстракции лекарств гепатоцитами обусловлено снижением активности микросомальных ферментов. Существует большая группа веществ, включающихся в печеночный метаболизм, активирующих, подавляющих и даже разрушающих цитохром Р450. К числу последних относятся ксикаин, совкаин, бенкаин, индерал, вискен, эралдин и т.д. Более значительной является группа веществ, индуцирующих синтез ферментативных белков печени, по-видимому, с участием НАДФ.Н2-цитохром Р450-редуктазы, цитохрома Р420, N- и O-деметилаз микросом, ионов Mg^{2+} , Ca^{2+} , Mn^{2+} . Это гексобарбитал, фенобарбитал, пентобарбитал, фенилбутазон, кофеин, этанол, никотин, бутадиион, нейролептики, амидопирин, хлорциклизин, димедрол, мепробамат, трициклические антидепрессанты, бензонал, хинин, кордиамин, многие хлорсодержащие пестициды. Показано, что в активации этими веществами ферментов печени участвует глюкуронилтрансфераза. При этом возрастает синтез РНК и микросомальных белков. Индукторы усиливают не только метаболизм лекарственных веществ в печени, но и их выведение с желчью. Причем ускоряется метаболизм не только вводимых вместе с ними лекарственных препаратов, но и самих индукторов.

Таким образом, при заболеваниях печени клиренс ЛС обычно уменьшается, а период полувыведения возрастает. В результате наблюдается снижение печеночного кровотока и печеночной экстракции. В свою очередь, уменьшение печеночной экстракции обусловлено:

1. нарушением активности ферментов
2. захватом и связыванием с тканями печени
3. снижением связывания с белками плазмы крови.

Необходимо учитывать, при поражении печени возрастает токсическое влияние многих ЛС на ЦНС, в связи с чем резко возрастает процент энцефалопатий. Известен печеночно-ренальный синдром, при котором снижается фильтрационно-реабсорбционная способность почек, что также отрицательно сказывается не только на метаболизме, но и на почечной экскреции.

Поэтому при заболеваниях печени (в зависимости от тяжести) ЛС либо абсолютно противопоказаны, либо их стоит применять осторожно (барбитураты, наркотич.анальгетики, фенотиазины, ингибиторы МАО, андрогенные стероиды)

4.4. Выведение лекарственных средств из организма

Суммарный процесс «потери ЛС» и его активности отражает **элиминация**.

Элиминация – это экскреция + инактивация. Основными путями элиминации лекарственных средств являются метаболизм (биотрансформация) и экскреция. В результате метаболизма лекарственное средство преобразуется в другие химические соединения (метаболиты), которые выводятся из организма путем экскреции.

Для количественной характеристики процесса элиминации используется ряд параметров: **константа скорости элиминации (K_{elim})**, **«период полужизни» (t_{1/2})** и **общий клиренс (Cl_T)**.

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

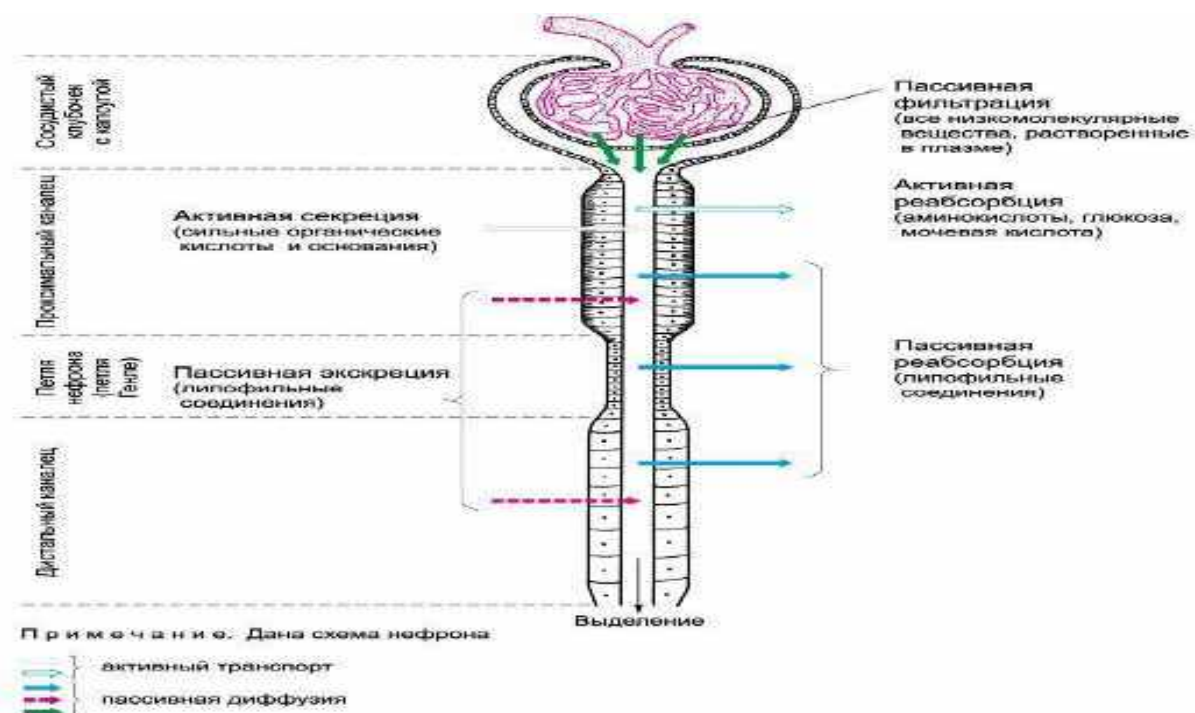
Таблица 12. Основные пути выведения лекарственных средств из организма.

Пути выведения	Механизм выведения	Лекарственные средства
С мочой	Клубочковая фильтрация, активная канальцевая секреция	Большинство ЛС в несвязанной с белками форме
С желчью	Активный транспорт, пассивная диффузия, пиноцитоз	Дигитоксин, пенициллины, тетрациклин, стрептомицин, стрихнин, четвертичные аммониевые соединения
Через кишечник	Пассивная диффузия, желчная секреция без реабсорбции	Доксициклин, ионизированные органические соединения
Со слюной	Пассивная диффузия, активный транспорт	Пенициллин, салицилаты, бензодиазепины, тиамин, этанол
Через легкие	Пассивная диффузия	Средства для ингаляционного наркоза, йодиды, камфора, этанол, эфирные масла

С потом	Пассивная диффузия	Некоторые сульфаниламиды, тиамин
С молоком	Пассивная диффузия, активный транспорт	Антикоагулянты, антибиотики, тиреостатики, литий, карбамазепин

Экскреция с мочой. Почки- основной орган, экскретирующий ЛС и их метаболиты. В почках реализуются *клубочковая фильтрация* (пассивный процесс) и *канальцевая секреция* (в проксимальных канальцах, это активный процесс с участием ферментов), которые выводят ЛВиз крови, и *канальцевая реабсорбция* (пассивный процесс), возвращающая часть из них обратно в кровь.

Рисунок 10. Основные процессы, влияющие на выведение почками фармакологических веществ (схема).



Фильтрация. В результате фильтрации в первичной моче оказываются 20-25% объема крови и все растворенные (гидрофильные) в плазме ЛВ с молекулярной массой до 5000, не связанные с белком. Вещества с молекулярной массой более 60000 практически не фильтруются. В промежуточном диапазоне скорость фильтрации невелика и зависит от: 1. кровоснабжения почек 2. Величины АД 3. Проницаемости клубочкового фильтра. Она может быть резко уменьшена при патологии почек, сердечной недостаточности, шоке. Липидорастворимые вещества также легко фильтруются в клубочках, но затем в канальцах вновь пассивно всасываются (канальцевая реабсорбция), т.о. общее количество выводимого вещества оказывается небольшим.

Рисунок 11. Принципы выведения веществ почками.

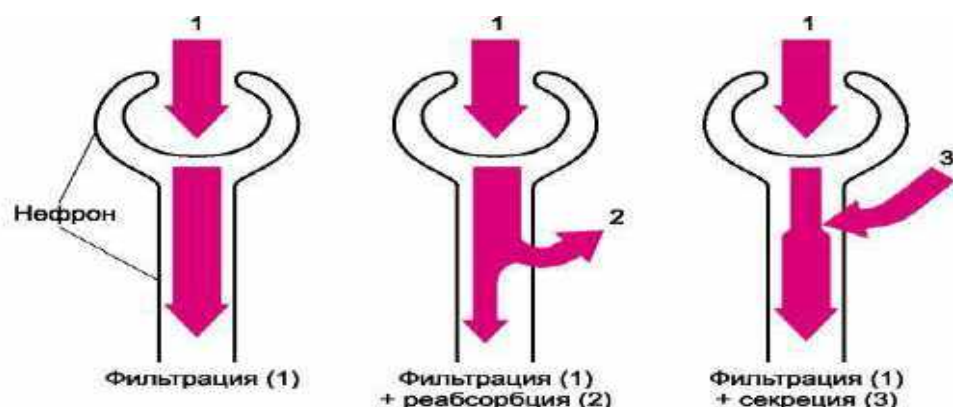
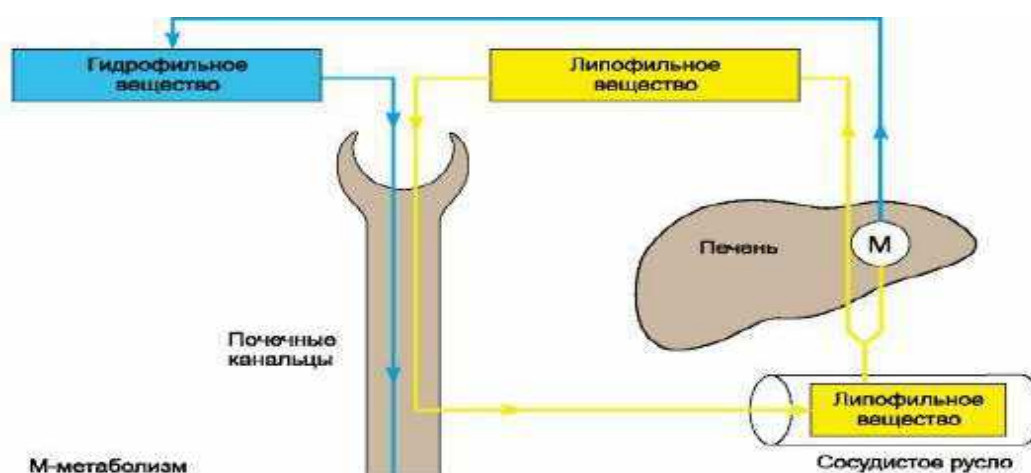


Рисунок 12. Схема выведения гидрофильных и липофильных веществ.



При этом слабые кислоты всасываются более интенсивно при кислой реакции мочи, а лекарства- основания- при щелочной реакции. Это означает, что щелочная реакция мочи будет способствовать выведению кислых соединений, а кислая реакция мочи – щелочных. Зная это, можно управлять почечной экскрецией с учетом их физико-химических свойств. Сильные кислоты и основания хорошо ионизируются в моче и их клиренс не зависит от pH мочи.

Некоторые ЛС способны изменять pH крови и мочи. Так, аскорбиновая кислота, аспирин, и др. салицилаты, фенформинзакисляют мочу. Ощелачивают ее-диакарб, антацид, гидрокарбонат натрия, тиазидиновые диуретики.

Это один из путей взаимодействия, что необходимо учитывать при назначении.

Таблица 13. Зависимость скорости экскреции некоторых ЛС от pH мочи

Скорость экскреции выше в щелочной среде	Скорость экскреции выше в кислой среде
--	--

Аминокислоты	Имипрамин
Пробенецид	Хлорохин
Диакарб	Кодеин
Стрептомицин	Хинин
Барбитураты	Хинидин
Салицилаты	Морфин
Сульфаниламиды	Новокаин
Налидиксовая кислота	новокаионамид
бутадион	

Канальцевая секреция. Некоторые ЛВ экскретируются почками путем канальцевой секреции. Особенно интенсивно секреция осуществляется в проксимальном отделе нефрона. При этом ЛС поступают в просвет канальцев через перитубулярную жидкость против градиента концентрации, что требует затрат энергии. Специальными механизмами в просвет канальцев переходят ионизированные органические слабые кислоты и основания, причем связывание с белками плазмы незначительно влияет на скорость их секреции. Например, пенициллины, салицилаты, сульфаниламиды, фуросемид, гидрохлортиазид, миорелаксанты, трициклические антидепрессанты, хинидин. Между ЛС возможна конкуренция за связывание с переносчиками, что лежит в основе лекарственного взаимодействия на уровне почечной экскреции.

Например, пробеницид блокирует секрецию пенициллина, тем самым пролонгирует эффект антибиотика, а фуросемид задерживает секрецию аминогликозидов, усиливая их ото- и нефротоксичность. Важно помнить, что липофильные незаряженные соединения могут проникать в просвет канальцев путем простой диффузии без затрат энергии.

Скорость секреции зависит от многих факторов, к которым в первую очередь относятся:

- Клеточный метаболизм и состояние энергетического баланса
- Влияние ЛС на энергетический обмен
- Насыщение транспортной системы данным препаратом и конкурентные взаимодействия с другими веществами и ксенобиотиками.

Реабсорбция(лат. *re* обратное + лат. *absorptio* поглощение, всасывание).Этот процесс происходит в дистальных отделах извитых канальцев, как правило, посредством простой диффузии по градиенту концентрации. При этом обратно в кровь возвращаются метаболиты ЛС, реже само ЛС. Лучше

реабсорбируются неионизированные неполярные и хорошо растворимые в жирах ЛС. В организме существуют специфические транспортные системы, обеспечивающие возврат в кровь из первичной мочи таких полярных веществ, как аминокислоты, глюкоза, аскорбиновая и мочева́я кислоты и др, в том числе и ЛС.

Основная масса полярных веществ, кроме изотонического раствора натрия хлорида и некоторых эндогенных соединений, по мере реабсорбции воды концентрируются и быстро выводятся с мочой.

Итоговая скорость экскреции ЛС и их метаболитов с мочой определяется балансом скоростей всех трех процессов (филътрации, канальцевой секреции, реабсорбции). Количественно скорость экскреции оценивается почечным клиренсом, он численно равен объему плазмы крови (в л или мл), полностью свободяаеаому от ЛС почками в единицу времени.

Как правило, почечный клиренс ионизированных и полярных ЛС выше, чем у липофильных, т.к. первые реабсорбируются хуже и скорость их выведения из организма больше. Жирорастворимые вещества, которые активно транспортируются в ультрафильтрат (первичную мочу), выводятся из организма длительное время, имеют низкий почечный клиренс вследствие активной реабсорбции.

Большое влияние на скорость почечной экскреции оказывает возраст больного. У пожилых людей количество ЛС, активно выделяемых в канальцевом аппарате почек значительно ниже, снижается и скорость клубочковой филътрации (особенно новокаи́намида, пенициллина, полярных сердечных гликозидов_.

У больных с почечной недостаточностью (ХПН) дозы многих ЛС снижают по следующим причинам:

- ✓ Снижение клубочковой филътрации, нарушение процессов секреции и реабсорбции приводят к задержке выведения ЛС и их метаболитов и к повышению концентрации в плазме крови.
- ✓ Токсичность ЛС возрастает в связи с нарушением функционального состояния основных систем.
- ✓ Может нарушаться метаболизм ЛС, следствием чего является снижение скорости элиминации.
- ✓ У этой группы больных связь ЛС с белками плазмы снижена, что приводит к увеличению свободной фракции ЛС.

Данные причины в той или иной комбинации приводят к увеличению числа побочных реакция ЛС у такой группы больных.

На практике коррекция режима дозирования ЛС при ХПН проводится по специальным **номограммам**. По ним, исходя из уровня креатинина в сыворотке, массы тела и роста больных, определяют клиренс креатинина. Зная КК, можно прогнозировать почечный клиренс у данных больных.

Еще более сложно осуществляется режим дозирования ЛС при лечении различных заболеваний при ХПН во время проведения им гемодиализа. Этот вопрос изучает клиническая фармакология.

Применяя ЛС, следует учитывать, что некоторые из них могут влиять на анализ мочи, на ее цвет (например, рифампицин окрашивает мочу в красный цвет).

Экскреция с желчью.I путь. Многие ЛС с молекулярной массой не более 300 могут выводиться с желчью простой диффузией через мембрану гепатоцита. В этом случае концентрация ЛС в желчи близка к концентрации в плазме.

II путь. Выделение с желчью с помощью активного транспорта, при этом большую роль играют глутатион- S- трансферазы. Многие ЛС в неизменном виде не экскретируются, но их более полярные метаболиты, в частности конъюгаты, эффективно переносятся из плазмы в желчь. Повышение молекулярной массы и связывание с белками плазмы не являются факторами, затрудняющими экскрецию с желчью. Для большинства ЛС этот путь выведения не является основным. Преимущественное выведение некоторых препаратов с желчью (например, ампициллина, рифампицина), обеспечивают высокую концентрацию препаратов в ней, что позволяет с успехом применять их для лечения желчных путей, а также для воздействия на патогенную флору в просвете кишечника (фталазол, сульгин).

Экскреция через кишечник может быть как необратимая экскреция- ЛС и их метаболиты выводятся с калом, но могут всасываться в кишечнике в кровь (в частности конъюгаты глюкурониды- после деконъюгации кишечной микрофлорой), после чего вновь может последовать экскреция с желчью. Это явление называется **печечно-кишечной или энтерогепатической циркуляцией** и может приводить к возникновению пиков на кривой концентрация – время.

Выведение через легкие. Зависит и определяется физико-химическими свойствами ЛС, его растворимостью в крови и тканях, а также легочной вентиляцией и

легочным кровотоком. Этот путь выведения является основным только для некоторых ЛС. Около 90%этанола окисляется в печени, но часть его выводится легкими в составе выдыхаемого воздуха. Содержание этанола в нем легко определяется, хорошо коррелирует с его концентрацией в крови, что имеет важное практическое значение.

Выведение ЛС с молоком матери (молочными железами). Этот путь выведения не имеет существенного значения с точки зрения фармакокинетики в организме матери, но его всегда следует учитывать при проведении терапии у кормящих матерей. Реакция грудного молока более кислая, чем плазмы, поэтому ЛС со свойствами слабых оснований, которые становятся более ионизированными при уменьшении значения рН, могут появляться в молоке, в концентрации, равной или большей, чем в плазме крови. Препараты-неэлектролиты легко проникают в молоко в независимости от рН среды.

Общее количество ЛС и его метаболитов, попадающих в организм новорожденного, зависит от физико-химических свойств ЛС, связывания с белками крови, режима применения (доза, частота и путь введения), режима кормления и др. Более подробно этот вопрос будет рассматриваться в теме «Особенности действия и применения ЛС при беременности и в период лактации».

ЛС, хорошо связывающиеся с белками, остаются в плазме крови матери, а хорошо связывающиеся с жиром- концентрируются в молоке (см.табл)

Большинство ЛС при поступлении с молоком относительно безопасны (исключая аллергическое действие). Однако есть ЛС, которые следует отменять или при приеме которых требуется прекращение грудного вскармливания: литий, левомецетин, противоопухолевые ЛП, изониазид, радиоактивные диагностические средства.

Таблица 14. Некоторые ЛС, экскретируемые с молоком матери

Антибактериальные: Стрептомицин, Сульфаниламиды Нитрофураны, Левомецетин Тетрациклины, К-та налидиксовая Эритромицин, Пенициллин, Цефалоспорины	Транквилизаторы: Фенотиазины Диазепам Цитостатики: все Разные: Алкалоиды спорыньи Бутамид Оральные антикоагулянты Оральные контрацептивы Литий Слабительные средства
Анальгетики: Морфин Ацетилсалициловая к-та Седативные и снотворные: Барбитураты	

Хлоралгидрат Скополамин	
----------------------------	--

Экскреция со слюной. Она имеет значение при определении фармакокинетических параметров, если концентрация ЛП в слюне коррелирует с его концентрацией в крови.

Основной механизм экскреции- пассивная диффузия. Скорость выведения зависит от липофильности и рКа ЛП, его связывания с белком крови и от рН слюны. Значительная вариабельность этого показателя резко ограничивает возможность использования слюны для оценки индивидуальных фармакокинетических параметров. Другие пути экскреции ЛС: с потом, слезной железой, вагинальным секретом и др., не имеют существенного практического значения.

5. ФАРМАКОДИНАМИКА

5.1. Взаимодействие ЛС при их совместном применении. Фармакокинетическое взаимодействие. Фармакодинамическое взаимодействие. Фармацевтическое взаимодействие

Под взаимодействием ЛС понимают изменение фармакологического эффекта одного или нескольких ЛС при одновременном или последовательном их назначении. Клинически значимыми считают такие взаимодействия ЛС, которые изменяют эффективность и безопасность фармакотерапии.

Взаимодействие ЛС, приводящее к увеличению эффективности и безопасности фармакотерапии, лежит в основе рационального комбинирования препаратов. Например, сочетание ампициллина с оксациллином повышает эффективность антибактериальной терапии путем расширения спектра действия, а присоединение к фуросемиду амилорида® (калийсберегающего диуретика) предотвращает развитие гипокалиемии.

Однако взаимодействие ЛС может приводить и к снижению эффективности лечения, при этом говорят о нерациональном комбинировании ЛС. В частности, практически все НПВС снижают эффективность ингибиторов АПФ при АГ и хронической сердечной недостаточности (ХСН).

Кроме того, выделяют потенциально опасные комбинации ЛС - совместное назначение препаратов приводит к увеличению вероятности возникновения НЛР. Потенциально опасные сочетания ЛС - серьезная клиническая проблема. По данным различных источников, 17-23% назначаемых врачами сочетаний ЛС - потенциально опасные. Хотя только у 6-8% пациентов, получающих потенциально опасные комбинации ЛС, развиваются НЛР, по статистическим данным, только в США от НЛР ежегодно умирают 160 тыс. больных. Причина смерти 1 /3 из них - взаимодействия ЛС, связанные с применением потенциально опасных сочетаний. Кроме того, расходы на лечение НЛР,

возникающих при применении потенциально опасных комбинаций, составляют половину от затрат на лечение всех лекарственных осложнений.

Механизмов взаимодействия лекарственных средств (ВЛС) очень много. Существуют две основные их классификации: фармакокинетическая и фармакодинамическая.

Фармакокинетическое взаимодействие – это влияние одного ЛС на фармакокинетические процессы (всасывание, распределение, метаболизм, выведение) другого. В результате фармакокинетического взаимодействия изменяется концентрация ЛС в плазме крови, а, следовательно, и его взаимодействие со специфическими молекулами-мишенями (рецепторами, ферментами, ионными каналами и др.).

Фармакокинетическое взаимодействие ЛС может происходить при их всасывании, распределении, метаболизме и выведении продуктов метаболизма.

Взаимодействие лекарственных средств при всасывании.

Изменение всасывания через ЖКТ одних ЛС под действием других может происходить по различным механизмам. Основными механизмами, считают:

- образование хелатных и комплексных соединений;
- изменение pH желудочного или кишечного содержимого;
- влияние на нормальную микрофлору кишечника;
- повреждение слизистой оболочки кишечника или влияние на её функции;
- изменение моторики ЖКТ;
- влияние на гликопротеин Р.

Эти изменения могут приводить к ослаблению или усилению всасывания ЛС из ЖКТ. Как правило, взаимодействие ЛС при всасывании развивается при их одновременном приёме, или если интервал между приёмами ЛС составляет менее 2 ч. Если интервал между приёмами ЛС составляет более 4 ч, то взаимодействие на уровне всасывания практически невозможно.

Взаимодействие при всасывании особенно значимо для ЛС с коротким периодом полувыведения (менее 12 ч) и для препаратов, фармакологический эффект которых развивается только при быстром достижении максимальной терапевтической концентрации. Это связано с тем, что даже незначительное уменьшение интенсивности всасывания подобных ЛС приводит к достижению лишь субтерапевтических концентраций, а следовательно, к снижению эффективности фармакотерапии. Это относится прежде всего к снотворным и ненаркотическим анальгетикам. В то же время изменение всасывания практически не влияет на биодоступность ЛС с длинным периодом полувыведения (не менее 12 ч).

Далее рассмотрим наиболее значимые механизмы взаимодействия ЛС при всасывании.

Образование комплексных и хелатных соединений.

Суть этого механизма заключается в том, что при взаимодействии ЛС в ЖКТ могут образовываться невсасывающиеся комплексы и хелатные соединения. Так, активированный уголь и антациды значительно угнетают всасывание практически всех ЛС. Поэтому назначение активированного угля - неотъемлемый компонент терапии отравлений лекарственными препаратами (барбитуратами, бензодиазепинами и др.).

Известно, что совместное применение фторхинолонов (ципрофлоксацина, левофлоксацина и др.) с антацидами и гастропротектором сукральфатом приводит к неэффективности антибактериальной терапии. Это происходит вследствие образования в ЖКТ невсасывающихся хелатных соединений фторхинолонов с магнием, алюминием, кальцием, сукральфатом.

Тетрациклин образует в ЖКТ невсасывающиеся хелатные соединения с алюминием, кальцием, цинком, магнием, солями висмута, железа и других металлов, со всеми двух- и трёхвалентными катионами. Поэтому интенсивность всасывания тетрациклина снижается при его совместном применении с антацидами, препаратами висмута, а также с богатыми кальцием продуктами питания (молоко и молочные продукты), а вследствие этого терапия данным антибиотиком становится менее эффективной. В то же время образование невсасывающихся хелатных соединений тетрациклина с железом приводит как к снижению эффективности антибактериальной терапии, так и к неэффективности терапии препаратами железа.

Ионообменные смолы, применяющиеся для лечения гиперлипидемий (колестирамин), могут образовывать невсасывающиеся комплексы, а следовательно, снижать всасывание самых разнообразных ЛС (антикоагулянтов, дигоксина, тиазидных диуретиков, гормонов щитовидной железы и жирорастворимых витаминов), в результате чего их концентрация в крови может существенно снизиться. Подобного рода взаимодействий ЛС при всасывании можно избежать, если между приёмом ЛС сделать промежуток не менее 4 ч.

Изменение pH желудочного содержимого.

Липофильные неионизированные ЛС лучше всасываются в ЖКТ, чем гидрофильные ионизированные. Большинство ЛС - слабые кислоты или слабые основания, поэтому *увеличение pH желудочного содержимого приводит к повышению ионизации ЛС - слабых кислот, снижению ионизации ЛС - слабых оснований.*

В этих условиях всасывание первых угнетается, а вторых - усиливается. Следовательно, ЛС (антациды, блокаторы H₂-рецепторов гистамина, ингибиторы протонного насоса), изменяющие pH желудочного содержимого, влияют на всасывание применяемых совместно с ними других лекарственных препаратов. Так, кетоконазол и другие противогрибковые ЛС - производные азола (слабые кислоты) практически не всасываются, а следовательно, и неэффективны, если пациент применяет их вместе с блокаторами H₂-рецепторов гистамина или ингибиторами протонного насоса. По этому же механизму снижается эффективность и других ЛС - слабых кислот (непрямых антикоагулянтов, ацетилсалициловой кислоты, дигоксина, сульфаниламидов,

нитрофуранов) при их совместном применении с антацидами. Так, совместное применение антацидов с барбитуратами (слабые кислоты) приводит к практически полному устранению снотворного эффекта последних.

В противоположность этому, увеличение рН желудочного содержимого при приёме антацидов повышает всасывание перорального сахароснижающего препарата глибутида (слабое основание) примерно на 25%, что увеличивает вероятность развития гипогликемии.

ЛС в форме кишечнорастворимых таблеток могут всасываться быстрее, когда рН желудочного содержимого увеличивается, так как растворение оболочки в такой среде наступает быстрее, до того, как ЛС достигает тонкой кишки. Подобного рода взаимодействий ЛС при всасывании можно избежать, если назначать ЛС с интервалом не менее 4 ч.

Изменение состояние нормальной микрофлоры желудочно-кишечного тракта.

Нормальная микрофлора ЖКТ принимает активное участие во всасывании некоторых ЛС (дигоксин, эстрогены и др.). Антибактериальные ЛС, особенно широкого спектра действия, подавляя нормальную микрофлору ЖКТ, могут изменять всасывание лекарственных препаратов. Так известно, что *Eubacterium lentum* (представитель нормальной микрофлоры кишечника) метаболизирует до неактивных продуктов около 10% принятого внутрь дигоксина.

Совместное применение дигоксина с эритромицином приводит к повышению концентрации дигоксина в крови, что может привести к развитию побочных эффектов вплоть до гликозидной интоксикации.

Другой пример - снижение эффективности оральных контрацептивов при их совместном применении с антибиотиками широкого спектра действия. Хорошо известно, что содержащийся в оральных контрацептивах этинилэстрадиол подвергается энтерогепатической рециркуляции: после всасывания, этинилэстрадиол метаболизируется (конъюгируется) в печени, затем конъюгаты с жёлчью попадают в кишечник, где под действием ферментов нормальной микрофлоры гидролизуются до этинилэстрадиола, который вновь всасывается. При применении антибиотиков широкого спектра действия, подавляющих нормальную микрофлору, энтерогепатическая рециркуляция этинилэстрадиола нарушается, вследствие этого снижается и контрацептивная эффективность содержащих его ЛС.

Повреждение слизистой оболочки кишечника.

Цитостатики, назначаемые как компонент химиотерапии при злокачественных опухолях, могут повреждать слизистую оболочку кишечника, что замедляет всасывание ЛС.

Циклофосфамид, винкристин, прокарбазин могут угнетать всасывание дигоксина, снижая его эффективность. Для избегания данного феномена следует назначать дигоксин в форме капсул.

Повреждения слизистой оболочки кишечника - основная причина нарушения всасывания железа, цианокобаламина и фолиевой кислоты при их совместном применении с неомидином и антибактериальными препаратами из группы полимиксина или тетрациклина.

Изменение моторики желудочно-кишечного тракта.

Изменение моторики ЖКТ может приводить либо к ускорению, либо к замедлению всасывания ЛС. Быстрая эвакуация содержимого желудка под действием прокинетиков (метоклопрамид, домперидон) ускоряет всасывание некоторых ЛС (этанол, парацетамол, тетрациклин, диазепам, циклоспорин, пропранолол, солей лития и др.), поскольку они быстрее достигают тонкого кишечника. Концентрация циклоспорина в плазме возрастает примерно на 30%, когда его принимают вместе с прокинетиком метоклопрамидом, так как метоклопрамид ускоряет опорожнение желудка. Применение подобной комбинации может привести к быстрому развитию побочных эффектов циклоспорина (нефротоксичность, гепатотоксичность и гематотоксичность). Рационально совместное применение метоклопрамида с ненаркотическими анальгетиками. Метоклопрамид ускоряет попадание ненаркотических анальгетиков в тонкую кишку, где они интенсивно всасываются. В результате быстро достигается максимальная концентрация в плазме крови, ускоряется наступление и увеличивается выраженность анальгетического эффекта.

При одновременном применении медленно всасывающихся ЛС (дигоксин, циметидин и др.) и прокинетиков эффект обратный. Например, биодоступность медленно растворяющегося дигоксина снижается на 20%, если его принимают одновременно с метоклопрамидом. Ускорение перистальтики ЖКТ и уменьшение времени прохождения по нему лекарственных препаратов замедляет всасывание и снижает биодоступность ЛС.

Моторику ЖКТ могут усиливать эритромицин, слабительные ЛС. Противоположное действие (удлинение времени прохождения ЛС по ЖКТ) оказывают антихолинергические ЛС, наркотические анальгетики, блокаторы H₁-рецепторов гистамина, фенотиазиновые антипсихотические препараты.

Ослабление моторики ЖКТ ускоряет всасывание и увеличивает биодоступность ЛС (сердечные гликозиды, препараты железа), повышая риск развития побочных эффектов. Например, при совместном приеме ослабляющих моторику ЖКТ препаратов с ацетилсалициловой кислотой увеличивается время контакта последней со слизистой оболочкой желудка и возрастает риск изъязвления (ульцерогенного эффекта).

Влияние на активность гликопротеина Р (белок-транспортёр участвующий в переносе ксенобиотиков, содержится во многих органах: печени, почках, тонкой и толстой кишке, поджелудочной железе и т.д., играет важную роль в фк ЛС)

Гликопротеин Р «выбрасывает» из энтероцитов в просвет кишечника всасывающиеся ЛС. У гликопротеина Р есть ЛС - субстраты, ингибиторы и индукторы.

Совместное применение ингибиторов гликопротеина Р с его субстратами приводит к более полному всасыванию и увеличению концентрации последних в крови, в результате чего повышается риск развития побочных эффектов. Так, хинидин и верапамил (мощные ингибиторы гликопротеина Р) повышают концентрацию дигоксина (субстрат) в крови при совместном их приёме, что увеличивает риск развития побочных эффектов дигоксина, вплоть до дигиталисной интоксикации. С другой стороны, применение субстратов гликопротеина Р совместно с его индукторами снижает биодоступность и концентрацию субстратов в плазме крови, обуславливая их низкую эффективность. Например, препараты зверобоя снижают концентрацию дигоксина в плазме крови.

Взаимодействие лекарственных средств при распределении.

После всасывания ЛС током крови разносятся по органам и тканям организма, где локализованы их фармакологические мишени.

Распределение ЛС зависит от состояния гемодинамики в органах и тканях. Так, при уменьшении сердечного выброса у больных с ХСН снижается почечная перфузия, и петлевые диуретики оказывают недостаточное мочегонное действие, так как не достигают точки своего приложения (восходящего колена петли Генле). Если с помощью ЛС с положительным инотропным эффектом (сердечные гликозиды, добутамин и др.) увеличить сердечный выброс и почечную перфузию, то мочегонный эффект петлевых диуретиков - ингибиторы гликопротеина Р увеличивают проникновение его субстратов через гистогематические барьеры и, в частности, через ГЭБ. Например, хинидин (ингибитор гликопротеина Р) способствует проникновению через ГЭБ антидиарейного ЛС лоперамида, способного вызвать морфиноподобные побочные эффекты (сухость во рту, миоз, угнетение дыхания). Домперидон проникает через ГЭБ, вызывая экстрапирамидные расстройства, при его совместном применении с циклоспорином (ингибитор гликопротеина Р) его концентрация возрастёт.

Наибольшее клиническое значение имеет взаимодействие ЛС на уровне связи с белками крови. Целый ряд ЛС характеризуются высоким сродством к белкам плазмы крови. При этом слабые кислоты связываются с альбумином, а слабые основания - с α_1 -кислым гликопротеином. Связь с белками разрывается в том случае, если в крови оказывается ЛС с более высоким к ним сродством. Такое ЛС вытесняет из связи с белком своего конкурента. Этот часто встречающийся механизм взаимодействия ЛС обуславливает увеличение свободной или активной фракции того ЛС, которое хуже связывается с белками, усиливая его фармакологическое действие (в том числе и побочные эффекты). *Данный механизм взаимодействия приобретает клиническое значение, если ЛС имеет небольшой объём распределения (менее 35 л) и связывается с белками крови более чем на 90%. Если ЛС связывается с белками крови менее чем на 90%, то его вытеснение из связи с белками не приведёт к значимому изменению концентрации свободной фракции в крови. Если ЛС имеет большой объём распределения (более 35 л), то повышение концентрации его активной фракции нивелируется «уходом» в ткани. Следует отметить, что это взаимодействие обычно кратковременно, поскольку ЛС быстро метаболизируются и выводятся. Примеры ЛС, обладающих очень высоким сродством к белкам плазмы и имеющих небольшой объём распределения: фенитоин (связывается с белком на 90%, объём распределения 35 л), толбутамид (связывается с*

белком на 96%, объём распределения 10 л) и варфарин (связывается с белком на 99%, объём распределения 9 л). Данные ЛС вытесняются из связи с белками крови сульфаниламидами, ацетилсалициловой кислотой и фенилбутазоном. Увеличение концентрации вытесненных ЛС в крови может привести к побочным эффектам. Так, салицилаты, фенилбутазон и клофибрат увеличивают частоту внутренних кровотечений, вытесняя из связи с белком непрямые антикоагулянты [варфарин, аценокумарол (синкумар*), фениндион (фенилин*)].

Взаимодействие лекарственных средств при биотрансформации.

Известно более 300 ЛС, влияющих на метаболизм других лекарственных препаратов. При этом они способны как повышать активность ферментов метаболизма ЛС (индукция), так и подавлять её (ингибирование)

Индукция фермента биотрансформации - абсолютное увеличение его количества и(или) активности вследствие воздействия определённого химического агента и, в частности, ЛС. Это сопровождается гипертрофией эндоплазматического ретикулума, в котором локализовано большинство ферментов метаболизма. Индукции могут подвергаться как ферменты I фазы биотрансформации (изоферменты цитохрома Р-450), так и ферменты II фазы (УДФ-глюкуронилтрансфераза и др.). ЛС, индуцирующие ферменты, не имеют очевидного структурного сходства, но характеризуются некоторыми общими признаками:

- склонны растворяться в жирах (липофильны);
- служат субстратами ферментов (которые они индуцируют);
- у них, как правило, длительный период полувыведения. Различные субстраты способны индуцировать изоферменты цитохрома Р-450 с неодинаковыми молекулярной массой, субстратной специфичностью, иммунохимическими и спектральными характеристиками. Кроме того, интенсивность индукции ферментов биотрансформации может существенно отличаться у разных людей (например, один и тот же субстрат повышает активность ферментов биотрансформации ЛС у различных индивидуумов в 15-100 раз).

Основные механизмы индукции ферментов биотрансформации:

- Молекулы индуктора непосредственно воздействуют на регуляторную область гена, что приводит к индукции фермента биотрансформации ЛС. Этот механизм наиболее характерен для аутоиндукции - увеличения активности фермента, метаболизирующего ксенобиотик под действием самого ксенобиотика. Аутоиндукцию рассматривают как адаптивный механизм, выработанный в процессе эволюции для инактивации ксенобиотиков, в том числе растительного происхождения. Так аутоиндукцией по отношению к цитохромам подсемейства ПВ обладает фитонцид чеснока диалил сульфид. Типичные аутоиндукторы среди лекарственных препаратов - барбитураты (индукторы изоферментов цитохрома Р-450 3А4, 2С9, подсемейства ПВ).
- Молекулы фермента биотрансформации ЛС стабилизируются вследствие образования комплекса с некоторыми ксенобиотиками (этанол, ацетон). Например, этанол индуцирует изофермент цитохрома Р-450 2Е1 на всех этапах его образования от транскрипции до трансляции. Полагают, что стабилизирующий эффект этанола связан с его способностью

активировать систему фосфорилирования в гепатоците через цАМФ. С тем же механизмом связывают индукцию изофермента цитохрома P-450 2E1, развивающуюся при голодании и сахарном диабете. В данном случае в качестве индукторов изофермента цитохрома P-450 2E1 выступают кетоновые тела.

- Активность изоферментов цитохрома P-450 1A1, 3A4, 2B6 возрастает при взаимодействии молекулы индуктора со специфическими рецепторами, относящимися к классу белков - регуляторов транскрипции.

Индукция ведёт к ускорению биотрансформации ЛС - субстратов соответствующих ферментов и, как правило, к снижению их фармакологической активности. Среди индукторов ферментов биотрансформации ЛС наиболее широко в клинической практике применяют рифампицин (индуктор изоферментов цитохрома P-450 1A2, 2C9, 2C19, 3A4, 3A5-7) и барбитураты (индукторы изоферментов цитохрома P-450 1A2, 2B6, 2C8, 2C9, 2C19, 3A4, 3A5-7). В отличие от барбитуратов, для развития индуцирующего эффекта которых требуется несколько недель, рифампицин действует быстро (индукцию ферментов биотрансформации при его назначении можно обнаружить уже через 2-4 дня), а своего максимума эффект достигает через 6-10 дней. Индукция ферментов, вызванная рифампицином и барбитуратами, может приводить к снижению фармакологической эффективности непрямых антикоагулянтов (варфарина, аценокумарола, фениндиона), циклоспорина, глюкокортикоидов, кетоконазола, теофиллина, хинидина, дигитоксина и верапамила, что требует коррекции режима дозирования данных ЛС (увеличение дозы).

Следует подчеркнуть, что при отмене индуктора ферментов биотрансформации ЛС, следует уменьшить дозировку сочетаемого ЛС, так как происходит увеличение его концентрации в крови. Пример такого взаимодействия - комбинирование антикоагулянтов непрямого действия и фенобарбитала. Причиной кровотечений при лечении непрямыми антикоагулянтами в 14% случаев становится отмена ЛС, индуцирующих ферменты биотрансформации.

Ингибирование ферментов биотрансформации ЛС - угнетение активности ферментов метаболизма под действием ЛС и ксенобиотиков.

Основные механизмы ингибирования ферментов биотрансформации ЛС:

- связывание с регуляторной областью гена, регулирующего синтез определённого изофермента цитохрома P-450 (циметидин, флуоксетин, омепразол, фторхинолоны, макролиды, сульфаниламиды и др.);
- метаболическая конкуренция заключается в том, что некоторые препараты с высокой аффинностью (сродством) к определённым изоферментам цитохрома P-450 (верапамил, нифедипин, исрадипин, хинидин), ингибируют биотрансформацию ЛС с более низкой;
- прямая инаktivация изоферментов цитохрома P-450 и угнетение взаимодействия цитохрома P-450 с НАДФ-Н-цитохром P-450 редуктазой (фумарокумарины сока грейпфрута и лайма).

Снижение активности ферментов биотрансформации ЛС под действием соответствующих ингибиторов ведёт к повышению концентрации в крови ЛС (субстратов

ферментов) и удлинению их периода полувыведения, что служит причиной развития побочных эффектов. Некоторые ингибиторы влияют сразу на несколько изоформ ферментов биотрансформации. Для угнетения сразу нескольких изоформ ферментов могут требоваться большие концентрации ингибитора.

Так, противогрибковый препарат флуконазол угнетает активность изофермента цитохрома P-450 2C9 в дозе 100 мг/сут, а при повышении дозы до 400 мг угнетается активность и изофермента цитохрома P-450 3A4. Кроме того, чем выше доза ингибитора, тем быстрее наступает его действие и тем ярче оно выражено. Ингибирование вообще развивается быстрее, чем индукция, обычно его можно зарегистрировать уже через 24 ч от момента назначения препарата. На скорость ингибирования активности фермента влияет также путь введения ЛС ингибитора: при внутривенном введении взаимодействие развивается быстрее.

Рассмотрим несколько клинически значимых примеров данного механизма взаимодействия.

- К ингибиторам изофермента цитохрома P-450 1A2 относятся фторхинолоны: ципрофлоксацин и, в меньшей степени, норфлоксацин. Совместное применение препаратов теофиллина с перечисленными фторхинолонами приводит к 4-5-кратному увеличению концентрации теофиллина в крови и к резкому усилению кардиотоксичности, поэтому не следует комбинировать теофиллин с ципрофлоксацином, эноксацином и норфлоксацином. Отсутствие ингибирующего действия других фторхинолонов на CYP1A2 объясняют наличием в их молекулах радикалов в положениях N1 и C7, которые не позволяют связываться с CYP1A2. Так, ломефлоксацин в положении C7 имеет 3-окси-4-метилпиперидиновую группу, поэтому не ингибирует CYP1A2 и его можно безопасно использовать совместно с препаратами теофиллина.

- Совместное применение непрямого антикоагулянта варфарина (субстрат изофермента цитохрома P-450 2C9) с сульфаниламидными препаратами (ингибиторы изофермента цитохрома P-450 2C9) приводит к усилению антикоагулянтного эффекта и повышению риска геморрагических осложнений. Поэтому при сочетании варфарина с сульфаниламидами рекомендуют строгий контроль международного нормализованного отношения (МНО) (показатель системы свертывания крови) - по крайней мере, 1-2 раза в неделю.

- Антибиотики из группы макролидов ингибируют изофермент цитохрома P-450 3A4. Макролиды отличаются по способности ингибировать CYP3A4. В классификации, предложенной P. Periti и соавт. (1992), макролиды разделены по способности к ингибированию CYP3A4 на 3 группы:

1-я группа - сильные ингибиторы CYP3A4 (эритромицин и тролеандомицин);

2-я группа - умеренные ингибиторы CYP3A4 (klarитромицин); 3-я группа - макролиды, не ингибирующие CYP3A4 (азитромицин).

- Совместное применение с субстратами изофермента цитохрома P-450 3A4 лишь макролидов 1-й и 2-й группы может приводить к побочным эффектам. Например,

совместное применение макролидов 1-й и 2-й группы с блокаторами H₁-рецепторов гистамина (астемизол*, терфенадин* и др.) в 10% случаев приводит к кардиотоксичности, проявляющейся удлинением интервала Q-T по данным ЭКГ, что увеличивает риск возникновения опасной для жизни желудочковой тахикардии типа «пируэт» (двухнаправленной веретенообразной желудочковой тахикардии).

Многие лекарственные препараты могут влиять на интенсивность печёночного кровотока - «лимитирующего» фактора биотрансформации ЛС с высоким печёночным клиренсом, для которых характерен эффект «первого прохождения» (см. главу 1 «Клиническая фармакокинетика»). Поэтому ЛС, снижающие величину печёночного кровотока, угнетают биотрансформацию препаратов с высоким печёночным клиренсом, увеличивая их биодоступность.

Известно, что β-адреноблокаторы (пропранолол и др.), снижая интенсивность печёночного кровотока, угнетают свой собственный метаболизм, а также биотрансформацию лидокаина, хлорпромазина, верапамила и др. Концентрация этих ЛС в плазме крови повышается, и могут возникнуть побочные эффекты. Следует отметить, что для включения данного механизма взаимодействия необходимо несколько дней с момента назначения β-адреноблокаторов. Среди β-адреноблокаторов наибольшее влияние на печёночный кровоток оказывает пропранолол.

Взаимодействие лекарственных средств при выведении.

При выведении ЛС взаимодействуют друг с другом, изменяя параметры клубочковой фильтрации, канальцевой секреции и реабсорбции.

Изменение клубочковой фильтрации.

Лекарственные препараты, снижающие СКФ, обычно понижают фильтрационное давление, уменьшая объём циркулирующей крови, либо снижая АД или тонус почечных артерий. Концентрация препаратов, выводящихся из организма преимущественно путём пассивной фильтрации, увеличивается при их совместном применении с ЛС, снижающими СКФ. При этом возрастает и частота развития побочных эффектов.

Например, снижение СКФ при приёме фуросемида приводит к угнетению фильтрации аминогликозидных антибиотиков, повышению их концентрации в крови и увеличению нефротоксичности. В то же время сами нефротоксичные ЛС (например, аминогликозиды) могут уменьшать количество функционирующих клубочков и снижать СКФ, что приводит к накоплению в организме совместно применяющихся с ними ЛС, например дигоксина.

Изменение канальцевой секреции

Многие ЛС активно секретируются в проксимальной части канальца нефрона. Липофильные ЛС секретируются с помощью гликопротеина Р, гидрофильные, а также метаболиты ЛС - с помощью транспортёров органических анионов (ОАТ, ОТРР) и катионов (ОСТ) (см. главу 1). Снижение активности этих специфических систем может привести к повышению в крови концентрации ЛС, основной путь выведения которых - канальцевая секреция (табл. 5-2). Конкуренция эндогенных веществ (например, мочевая кислота) и лекарственных препаратов или их метаболитов (бензилпенициллин,

пробеницид*, НПВС, метотрексат, сульфаниламиды и цефалоспорины) за транспортные системы может привести к развитию клинически значимых лекарственных взаимодействий (см. табл. 5-2).

НПВС, ингибируя OAT2, OAT3, OAT4 проксимальных почечных канальцев, угнетают активную секрецию метотрексата, повышая его концентрацию в плазме крови и увеличивая риск развития побочных эффектов (миелотоксичность и др.). Способность пробеницида* ингибировать OAT1 проксимальных почечных канальцев, угнетая при этом канальцевую секрецию пенициллинов, ранее широко использовали для повышения эффективности β -лактамов антибиотиков.

Изменение канальцевой реабсорбции

Отфильтрованные и секретированные ЛС реабсорбируются в дистальной части почечного канальца и в собирательных трубках, причём реабсорбируются только неионизированные молекулы ЛС. Кислотность среды изменяет степень ионизации ЛС,

Ингибиторы канальцевой секреции	ЛС, канальцевая секреция которых ингибируется
Пробеницид*	Пенициллины
Сульфинпиразон	Зидовудин
Фенилбутазон	Индометацин
Сульфаниламиды	
Ацетилсалициловая кислота	
Тиазидные диуретики	
Индометацин	
Верапамил	Дигоксин
Амлодипин	
Хинидин	
Диуретики	Соли лития
Ацетилсалициловая кислота	Метотрексат
НПВС	

абсорбцию существенно влияет изменение pH первичной мочи под действием других лекарственных препаратов. При закислении мочи (например, аскорбиновой кислотой) угнетается реабсорбция слабых оснований, а при ощелачивании — слабых кислот (табл. 5-3).

Важный и клинически значимый пример такого взаимодействия — использование натрия гидрокарбоната для ощелачивания мочи и ускорения выведения аспирина или салицилатов (слабые кислоты) при их передозировке и отравлении. Для предупреждения развития побочных эффектов сульфаниламидов (кристаллурия и др.) пациенту назначают щелочное питье (щелочные минеральные воды).

Таблица 5-3. Лекарственные средства, канальцевая реабсорбция которых угнетается при изменении pH мочи

Снижение pH	Повышение pH
Амфетамин	Аминокислоты
Имипрамин	Барбитураты
Кодеин	Налдиксовая кислота
Морфин	Нитрофурантоин
Прокаин	Салицилаты
Хинин	Сульфаниламиды
Хлорохин	Фенилбутазон
Цефалоридин	

поэтому на их ре

Фармакодинамическое взаимодействие - изменение фармакологических эффектов одного ЛС под действием другого, не сопровождающееся изменением его концентрации в крови и связи с молекулами-мишенями (рецепторами, ферментами, ионными каналами

др.). Фармакодинамическое взаимодействие ЛС клинически проявляется их антагонизмом или синергизмом.

Антагонизм - взаимодействие ЛС, угнетающее или устраняющее часть или все фармакологические эффекты одного или нескольких ЛС.

Синергизм - однонаправленное действие ЛС, обеспечивающее более сильный фармакологический эффект, чем действие каждого ЛС в отдельности.

Различают следующие виды синергизма:

- **сенситизирующее действие** - результат синергичного взаимодействия ЛС, при котором фармакологический эффект одного препарата усиливается другим, не обладающим данным фармакологическим эффектом;
- **аддитивное действие** - результат синергичного взаимодействия ЛС, при котором фармакологический эффект комбинации больше, чем действие одного из компонентов, но меньше предполагаемого эффекта их суммы;
- **суммация действия** - результат синергичного взаимодействия ЛС, при котором фармакологический эффект комбинации лекарственных препаратов примерно равен сумме каждого из них;
- **потенцирование** - результат синергичного взаимодействия ЛС, при котором конечный фармакологический эффект комбинации лекарственных препаратов больше суммы эффектов каждого компонента комбинации.

Синергичное фармакодинамическое взаимодействие

В основе синергичного взаимодействия лежит однонаправленный эффект совместно применяемых ЛС. Приведём несколько примеров синергичного фармакодинамического взаимодействия. β -Адреноблокатор пропранолол и блокатор медленных кальциевых каналов верапамил снижают сократимость миокарда (отрицательный инотропный эффект) и ЧСС (отрицательный хронотропный эффект), угнетают атриовентрикулярную проводимость и др. Совместное применение этих ЛС усиливает данные фармакологические эффекты - комбинация пропранолола и верапамила потенциально опасна.

Сахароснижающее действие инсулина значительно усиливают пероральные сахароснижающие препараты группы сульфонилмочевины. Такие взаимодействия используют в терапевтических целях, но они могут вызывать серьёзные побочные эффекты (гипогликемию) и требуют более жёсткого контроля безопасности проводимой терапии.

Комбинация теofilлина с агонистами β_2 -адренорецепторов (например, сальбутамолом) оказывает гораздо более значительное бронхолитическое действие, чем эти ЛС по отдельности, но, к сожалению, существенно увеличивается риск развития нарушений ритма сердца.

Большинство антибиотиков подавляют активность нормальной микрофлоры кишечника, синтезирующей витамин К, поэтому значительно повышается риск развития геморрагических осложнений при применении непрямых антикоагулянтов (по механизму действия они антагонисты витамина К) совместно с антибиотиками.

Антагонистическое фармакодинамическое взаимодействие

Пример клинически значимого взаимодействия подобного рода - влияние НПВС на эффективность антигипертензивных ЛС. НПВС ослабляет гипотензивный эффект большинства антигипертензивных ЛС (ингибиторов АПФ, диуретиков, β -адреноблокаторов). Кроме того, у больных с ХСН при приёме НПВС увеличивается частота декомпенсаций, что, по-видимому, связано со снижением эффективности применяемых диуретиков и ингибиторов АПФ. Механизм этих феноменов состоит в угнетении синтеза вазодилатирующих простагландинов в почках при приёме НПВС.

Синергичное или антагонистическое фармакодинамическое взаимодействие в зависимости от механизма, лежащего в его основе, может быть прямым и косвенным (непрямым).

Прямое фармакодинамическое взаимодействие

При прямом фармакодинамическом взаимодействии оба ЛС влияют на один и тот же биосубстрат: специфические молекулы-мишени (рецепторы, ферменты, ионные каналы и др.), системы «вторичных» посредников, транспортные медиаторные системы. Ниже приведены примеры прямого фармакодинамического взаимодействия.

Взаимодействие на уровне специфических молекул-мишеней

При передозировке β -адреноблокаторов (гипотония, брадикардия, нарушение предсердно-желудочковой проводимости и др.) применяют агонист β_1 -адренорецепторов добутамин, который вытесняет β -адреноблокатор из связи с β_1 -адренорецепторами и устраняет его фармакологические эффекты.

Взаимодействие на уровне систем вторичных посредников

К вторичным посредникам (мессенджерам), переносящим сигналы от рецепторов в эффекторных клетках, относятся цАМФ, цГМФ, инозитолтрифосфат и др. На уровне цАМФ взаимодействуют теофиллин и агонисты β_2 -адренорецепторов (β_2 -адреномиметики). Эту комбинацию применяют для усиления бронхолитического эффекта при недостаточной эффективности монотерапии β_2 -адреномиметиками.

β_2 -Адреномиметики стимулируют β_2 -адренорецепторы гладкой мускулатуры бронхов, в результате передачи сигнала через Gs-белки повышают активность аденилатциклазы, интенсивно превращающей АТФ в цАМФ - вторичный посредник передачи рецепторного сигнала. Повышение внутриклеточной концентрации цАМФ приводит к активации цАМФ-зависимых протеинкиназ, фосфорилирующих и, таким образом, снижающих активность киназы лёгких цепей миозина. Последняя перестаёт фосфорилировать лёгкие цепи сократительного белка миозина, при этом миозин теряет способность соединиться с актином и гладкомышечные клетки бронхов остаются в расслабленном состоянии. Наступает бронхолитический эффект.

Теofilлин, ингибируя фосфодиэстеразу (фермент, разрушающий цАМФ), повышает концентрацию внутриклеточного цАМФ. Совместное применение β 2-адреномиметиков и теofilлина приводит к ещё большему повышению концентрации цАМФ в гладкомышечных клетках бронхов, усиливая бронхолитический эффект.

Взаимодействие на уровне транспортных медиаторных систем

Совместное применение антидепрессантов - ингибиторов МАО с симпатомиметиками (амфетамин, эфедрин) - приводит к выраженному гипертоническому кризу, который может сопровождаться делирием и нарушениями ритма работы сердца. При приёме симпатомиметиков из окончаний симпатических нервов выбрасывается избыточное количество норадреналина, который накапливается в них в результате угнетения МАО.

Другой пример - возникновение «серотонинового синдрома» при применении следующих комбинаций ЛС: ингибиторы МАО и антидепрессанты - ингибиторы обратного нейронального захвата серотонина, ингибиторы МАО и трициклические антидепрессанты, ингибиторы МАО и триптофан. Данные взаимодействия приводят к избыточному накоплению серотонина в ЦНС, в результате чего возникает «серотониновый синдром» - лихорадка, атаксия, судороги и др.

Косвенное (непрямое) фармакодинамическое взаимодействие

Этот тип взаимодействия ЛС реализуется с включением разных биологических субстратов и может осуществляться на уровне эффекторных клеток, тканей, органов и функциональных систем. Ниже приведены примеры косвенного фармакодинамического взаимодействия на различных уровнях.

Взаимодействие на уровне эффекторных клеток

β 2-Адреномиметики, особенно в высоких дозах, теряют свою селективность по отношению к β 2-адренорецепторам, стимулируют β 1-адренорецепторы синусового узла проводящей системы сердца. Это приводит к стимуляции аденилатциклазы через Gs-белок и активации синтеза цАМФ. Повышение внутриклеточной концентрации цАМФ приводит к активации цАМФ-зависимых протеинкиназ, которые фосфорилируют мембранные кальциевые каналы, способствуя их открытию. При этом создаётся ток ионов кальция из внеклеточного пространства внутрь кардиомиоцитов, который играет роль «кальциевой искры» для массивного высвобождения ионов кальция из внутриклеточного депо (саркоплазматического ретикулаума). Повышение концентрации внутриклеточного кальция в кардиомиоцитах синусового узла приводит к увеличению ЧСС - тахикардии. Верапамил, блокируя медленные кальциевые каналы в клетках синусового узла, устраняет этот эффект β 2-адреномиметиков. Поэтому верапамил используют для ослабления тахикардии, вызванной применением β 2-адреномиметиков.

5.2. Факторы, влияющие на лекарственные взаимодействия

При изучении лекарственных взаимодействий необходимо принимать во внимание существование большого количества факторов, влияющих на эти процессы. Это может

быть время развития взаимодействия, дозы препаратов, длительность их действия, путь введения и присутствие активных метаболитов.

Время развития взаимодействия.

Знать время развития взаимодействия – значит избежать его, разведя во времени введение двух разных препаратов. Если определить время максимального взаимодействия, то можно наблюдать за пациентом и предотвратить развитие нежелательных явлений. Время, необходимое для развития взаимодействия, может варьировать от нескольких минут до нескольких месяцев. Чем короче это время, тем более вероятно, что это взаимодействие нужно учитывать в ОИТ. В общем, взаимодействия, возникающие вследствие изменения всасывания или распределения, развиваются быстрее, поскольку начинаются еще до того, как лекарство достигло точки приложения. Когда взаимодействия появляются из-за конкурентного ингибирования ферментов, времени тоже нужно немного. С другой стороны, ингибирование ферментов может быть довольно долгим процессом, если это происходит в результате синтеза ингибиторных белков. Взаимодействия вследствие изменения экскреции лекарственного препарата больше зависят от времени полужизни лекарств, однако обычно они возникают быстро. Фармакодинамические взаимодействия – одни из самых быстрых, поскольку суммация или антагонизм развиваются практически сразу же после того, как агонист или антагонист попадают в кровь. В большинстве случаев время полужизни лекарства – объекта и провоцирующего фактора позволяют предсказать время развития. Большинство препаратов достигают постоянной концентрации в крови только после того, как пройдет три-пять периодов полужизни. Таким образом, вещества с коротким периодом полужизни проявляют свои фармакокинетические свойства быстрее, чем вещества с длинным периодом полужизни. Например, взаимодействие между фенobarбиталом и фенитоином развивается не раньше, чем через неделю, так как оба препарата имеют длительный период полужизни. А вот теофиллин, времяполужизникоторого невелико, обычно проявляет свои свойства во взаимодействиях в течение первых 48 часов после назначения.

Доза лекарственных препаратов.

Для развития некоторых взаимодействий требуется определенная доза лекарственных средств. Если препарат-объект дается в дозе, близкой к высшей терапевтической, даже совершенно мизерные дозы препарата- провоцирующего фактора может изменить действие этих веществ. С другой стороны, если концентрация лекарства – объекта близка к низшей терапевтической дозе, то взаимодействие разовьется не так скоро или вообще не появится. Чем больше доза препарата, вызывающего взаимодействие, тем более оно будет выражено. Например, ингибирование омепразолом активности диазепама зависит от дозы. Это также наблюдается в случае циметидина, флюконазола, изониазида и верапамила.

Метаболиты.

Как уже говорилось, большинство препаратов, используемых в практике ОИТ, имеют активные метаболиты, которые также могут вовлекаться в процессы лекарственных взаимодействий. Такого рода взаимодействия чаще всего бывают отсроченными. Время, необходимое для развития взаимодействия, тем больше, чем меньше скорость

образования метаболита. Например, метаболиты эритромицина вступают в реакцию с теофиллином, но клинические признаки этого взаимодействия появляются только через 2-3 дня.

Путь введения.

Путь введения также может влиять на время и степень выраженности взаимодействия. Если препараты даются через рот, то взаимодействие обычно развивается довольно-таки медленно. А вот если их вводят внутривенно, да еще и они обладают высокой биодоступностью, то взаимодействие возникает практически мгновенно.

Последовательность назначения лекарственных средств также имеет определенное значение при изучении лекарственных взаимодействий. Если пациент уже принимает лекарство – провоцирующий фактор, то при назначении лекарства объекта возможность взаимодействия нужно держать в голове и после отмены первого препарата. Например, если пациент постоянно принимает циметидин, а ему назначают еще и варфарин, взаимодействие не проявится. Однако, как только отменят циметидин, потребуется увеличение дозы варфарина, так как исчезнет потенцирующее действие циметидина. Если же вначале больной принимал варфарин, то назначение циметидина так замедлит его метаболизм, что это будет видно клинически.

5.3. Факторы риска лекарственных взаимодействий

Как известно, группы пациентов, получающих тот или иной лекарственный препарат, неоднородны, поэтому на развитие лекарственных взаимодействий в таких группах могут оказывать влияние сразу несколько факторов. Это могут быть, например, возраст, тяжесть заболевания, сопутствующие заболевания, количество принимаемых больных лекарственных препаратов, и сами эти препараты.

Возраст. Взаимодействия чаще случаются в так называемых “крайних” возрастных группах, то есть у стариков и у младенцев. Это можно объяснить с точки зрения особенностей метаболизма и экскреции лекарств в этих возрастных группах. Механизмы биотрансформации у недоношенных детей несовершенны, а у стариков эти процессы замедлены – у них хуже почечный клиренс, функция печени и синтез белка. Также у пациентов пожилого возраста повышен рН желудочного содержимого и замедлена его эвакуация. Их центральная нервная система более чувствительна к наркотикам и бензодиазепинам, а кишечник и мочевой пузырь – к антихолинергическим препаратам. У таких пациентов также больше сопутствующих заболеваний и больше количество назначаемых медикаментов. В связи с этим у стариков и младенцев необходимо более тщательное наблюдение, чтобы не пропустить развитие опасных нежелательных лекарственных взаимодействий.

Сопутствующие заболевания. Сопутствующие заболевания также могут влиять на развитие лекарственных взаимодействий. Существует три основных вида таких влияний:

- Сама по себе болезнь может повлиять на развитие взаимодействия (непосредственное действие)
- Болезнь может влиять на дозу и продолжительность действия препарата

- Если препарат обладает несколькими терапевтическими воздействиями, то он может влиять сразу на несколько болезней, а соответственно, изменять действие и других препаратов, (фармакологическая селективность)

Непосредственный эффект наблюдается тогда, когда препарат-объект подвергается метаболизму в печени до неактивных веществ, а препарат – фактор изменяет активность печеночных ферментов. В результате, если фермент ингибирован, повышается концентрация активного препарата-объекта в организме, что может повлечь за собой передозировку. Если, однако, то же самое происходит у больного с печеночной патологией, то действие препарата – фактора практически нивелируется. Такой тип взаимодействия лекарственных средств встречается очень часто и врач должен всегда иметь их в виду. Примером второго типа взаимодействий может служить, например, изменение длительности действия рифампицина. Когда его используют в качестве профилактического средства при менингококковом менингите, рифампицин обычно не дает никаких взаимодействий из-за краткости своего действия. Если же рифампицином лечат долго, как это делают у больных туберкулезом, возникает максимальная индукция микросомальных ферментов печени. Пример фармакологической селективности – большие дозы салицилатов ингибируют урикозурическое действие пробенецида, но не ингибируют почечную экскрецию пенициллинов. Вдобавок, существуют некоторые болезни, при которых весьма высока вероятность развития лекарственных взаимодействий. И их очень много: это судорожные синдромы, болезни сердца, почек, печени, желудочно-кишечного тракта, соединительной ткани, инфекционные и психические заболевания, а также хронические обструктивные болезни легких.

Полипрагмазия. Риск развития нежелательных лекарственных взаимодействий особенно высок при назначении сразу нескольких медикаментов. Если больному назначено два препарата, то вероятность развития взаимодействия колеблется от 3 до 5%, а если десять препаратов – то она будет не менее 20%. Причинами может быть все: от простой химической реакции до сложного взаимодействия из нескольких ступеней. Например, если больному, принимающему варфарин, назначили ципрофлоксацин, или циметидин, это навряд ли приведет к появлению клинически значимого взаимодействия. Если же назначены все три вышеперечисленных препарата, то резко усилится действие варфарина, а это чревато кровотечениями. Также повысится и концентрация ципрофлоксацина, который тоже действует на метаболизм варфарина, в результате чего результатом непременно будет передозировка варфарина.

Терапевтическая широта лекарственного средства. Вероятность развития опасного лекарственного взаимодействия больше, если препарат имеет небольшую терапевтическую широту, - то есть чем меньше разброс от высшей терапевтической до токсической дозы. Примеры такого рода препаратов: аминогликозиды, дигоксин, циклоспорин, литий, фенитоин, теофиллин, варфарин и трициклические антидепрессанты. Если пациенту необходима высшая терапевтическая доза такого лекарства, то врачу нужно быть особенно осторожным с назначением лекарства – фактора. Если же доза лекарства – объекта низкая, то ничего страшного, в принципе, случиться не должно. Существуют также препараты, при незначительном изменении дозы которых можно получить существенное усиление их эффекта. Это, например, стероиды, карбамазепин, хинидин, оральные контрацептивы и рифампицин.

Чтобы избежать развития отрицательных лекарственных взаимодействий, нужно:

- Знать механизмы и время их развития
- Хорошо знать фармакодинамические свойства и побочные действия лекарственных средств, распознавать нежелательные и токсические реакции
- Если предполагается развитие побочного действия или взаимодействия, проводить мониторинг концентрации препаратов в крови.
- Добавлять препараты к уже назначенным только в случае крайней необходимости (особенно у пожилых и пациентов в критическом состоянии)
- Использовать медикаменты в наименьшей эффективной дозе и сразу же прекращать их использование, если оно не дает эффекта.
- Четко регистрировать в истории болезни все назначения, даже однократные, а также фиксировать в ней все необычные реакции
- Желательно иметь компьютерную программу, которая учитывает взаимодействия лекарственных средств, особенно при полипрагмазии

5.4. Комбинированное применение лекарственных средств. Фармацевтическая несовместимость.

Комбинированное использование лекарственных средств может дать количественные и качественные изменения конечного эффекта вследствие несовместимости этих веществ (*incompatibilitas medicamentorum*). При этом лечебного эффекта либо нет, либо он ослаблен или искажен. Возможно также усиление токсических эффектов.

Комбинации лекарственных средств применяются с целью:

- получения более сильного лечебного эффекта,
- одновременного влияния их на разные ткани и органы,
- уменьшения отрицательных побочных эффектов,
- корригирования основного лекарственного средства,
- замедления выработки устойчивости (к антибиотикам).

Комбинированное применение лекарственных средств должно быть теоретически обосновано. При комбинированной терапии между лекарственными средствами могут возникать взаимодействия, изменяющие конечный фармакологический эффект. Взаимодействие лекарственных веществ в организме может проходить на фармакодинамическом и фармакокинетическом уровнях.

Исходя из этого, различают *фармацевтическую* и *фармакологическую* несовместимости лекарственных веществ.

Фармакологическая несовместимость может проявляться взаимодействием на уровне транспорта, распределения, биотрансформации и выведения лекарственных веществ - фармакокинетическая несовместимость, или на уровне специфического эффекта - фармакодинамическая несовместимость (см. предыдущую лекцию).

Фармацевтической несовместимостью называется такое сочетание ингредиентов, при котором в результате взаимодействия лекарственных веществ между собой или со вспомогательными веществами существенно изменяются их физические и химические свойства, а тем самым и терапевтическое действие. Эти изменения, не предусмотренные врачом, могут происходить в процессе изготовления и хранения лекарственных препаратов.

Непосредственное физическое и химическое взаимодействие лекарств происходит чаще всего *экстракорпорально* - в лекарственных формах, причем не в официальных, фабрично изготовленных и многократно проверенных на совместимость ингредиентов, а в магистральных, изготавливаемых в аптеке вручную, по врачебной прописи.

При изготовлении лекарств по рецептам врачей провизору приходится сталкиваться с такими случаями, когда ингредиенты, входящие в состав лекарственного средства, при взаимодействии образуют новые продукты. В некоторых случаях такое взаимодействие не нарушает терапевтического действия лекарств, так как образующиеся в результате взаимодействия продукты обладают теми же терапевтическими свойствами, что и исходные. Примером такого сочетания могут служить пилюли Шерешевского, в которых свободный йод вступает во взаимодействие с другими компонентами, но его терапевтическое действие при этом сохраняется. Иногда врач сознательно создает условия для взаимодействия компонентов прописи в расчете на терапевтическое действие продуктов реакции (различные комбинации тиосульфата натрия с кислотами, рассчитанные на терапевтический эффект мелкодиспергированной серы, выделяющейся при разложении тиосульфата натрия в кислой среде).

Фармацевтическая несовместимость по характеру процессов, ее вызывающих, делят на 2 группы:

- а) физическая или физико-химическая несовместимость (нерастворимость, несмешиваемость, коагуляция коллоидных смесей, отсыревание и расплавление сложных порошков, адсорбция лек.вещ-в);
- б) химическая несовместимость (образование осадков, гидролиз органических веществ, выделение газов, о-в реакции).

Это разделение условно, в одном препарате могут сочетаться различные виды несовместимости. Фармацевтическое взаимодействие препаратов подробно изучается в дисциплине – технология лекарственных препаратов, а также фармацевтическая химия

Фармацевтическое взаимодействие лекарственных веществ возможно еще до их введения в организм или же непосредственно в месте их введения.

Фармацевтическое взаимодействие обычно происходит вне организма при производстве препаратов, в клинической практике при смешивании препаратов в одном шприце или инфузионной системе. Негативные примеры такого неосмотрительного смешивания приведены в табл. 5.1.

Обычно фармацевтическое взаимодействие является результатом физико-химических реакций лекарственных веществ (например, кислот и щелочей). При этом могут образовываться нерастворимые соединения, изменяться цвет, запах, фармацевтические

свойства лекарственных веществ. Обычно этот вид взаимодействия возникает при составлении нерациональных прописей лекарственных средств. Например, в щелочной среде частично распадаются сердечные гликозиды, что приводит к потере их активности.

Кислые растворы не могут использоваться в качестве основы для лекарственных веществ, являющихся слабыми кислотами, поскольку возможно выпадение лекарственных веществ в осадок; в них нестабильны гепарин, аминофиллин и др.

0,9% раствор натрия хлорида, имеющий нейтральное значение pH, пригоден для растворения большинства лекарств. Норэпинефрин нестабилен при нейтральных значениях pH, однако хорошо сохраняется в кислой среде.

Барбитураты, фенитоин, фенотиазины, фуросемид и витамины группы В не рекомендуются смешивать с растворами других лекарственных средств.

ЛС, в которых имеются несовместимые сочетания ингредиентов, нельзя отпускать больному. Задача фармацевта при поступлении к нему рецепта такого лекарства – использовать все вспомогательные средства, знание аптечной технологии и свойств лекарственных веществ для преодоления несовместимости ингредиентов лекарственной прописи.

Универсального способа преодоления несовместимости в смесях лекарственных веществ не существует. В каждом конкретном случае провизор должен сам изыскивать способы и средства для решения задачи, исходя из знаний физико-химических свойств компонентов лекарства. В тех случаях, когда для преодоления несовместимости достаточно одного изменения технологии или введения в состав лекарства небольшого количества вспомогательных индифферентных для организма веществ, фармацевт может не согласовывать этот вопрос с врачом и действовать самостоятельно.

В тех случаях, когда преодоление несовместимости связано с изменением состава или количества действующих веществ, разделением одной лекарственной формы на две, заменой растворителя или значительным увеличением его объема, заменой одной лекарственной формы другой, вопрос необходимо согласовать с врачом.

В таблице приведены примеры фармацевтической несовместимости некоторых лекарственных средств в растворах.

Таблица 5.2**Фармацевтическая несовместимость
некоторых лекарственных средств
в инфузионных растворах**

Лекар- ственное средство	Взаимодействую- щие лекарственные средства	Последствия вза- имодействия
Фенитоин	Инфузионный рас- твор	Выпадение осадка
Инсулин	Протамин	Снижение актив- ности инсулина
Гепарин	Гидрокортизон Симпатомиметиче- ские амины Тетрациклины Аминогликозиды	Инактивация гепа- рина Образование осадка Образование осадка Образование осадка
Прокаина- мид	Фуросемид	Образование осадка
Тиамин	Фуросемид	Образование осадка
Амино- филлин	Бендазол	Образование пло- хорастворимых соединений

Примером физического взаимодействия является образование так называемых **эвтектических смесей** лекарственных веществ. Они образуются при смешивании лекарственных средств, имеющих высокие криоскопические константы, с лекарственными веществами с низкой температурой плавления. В результате их взаимодействия образуется непригодная для употребления влажная масса.

Это свойство необходимо учитывать при выписывании порошков аскорбиновой кислоты, ментола, камфоры бромистой, феназона. Эвтектическим считают сочетание кофеина с бензоатом натрия.

Таблица 5.1

Взаимодействие лекарственных препаратов в одном шприце (в одной инфузионной системе)

Взаимодействующие препараты		Результат взаимодействия
Кислота аскорбиновая	Кислота никотиновая	Разложение аскорбиновой кислоты
	Пиридоксин	То же
	Тиамин	Взаимное разложение
	Цианкобаламин	То же
	Кальция пантотенат	Разложение аскорбиновой кислоты
Кислота никотиновая	Кислота аскорбиновая	То же
	Пиридоксин	Разложение пиридоксина
	Тиамин	Разложение тиамина
	Цианкобаламин	Разложение цианкобаламина
Пиридоксин	Кислота аскорбиновая	Разложение аскорбиновой кислоты
	Кислота никотиновая	Разложение пиридоксина
	Тиамин	Разложение тиамина. В одном шприце вводить нельзя. Вводить в разные дни и часы суток
	Цианкобаламин	Взаимное разложение, накопление ионов кобальта
Рибофлавин-моноклеотид	Тиамин	Разложение тиамина в щелочной среде и повышение его токсичности
	Цианкобаламин	Разложение цианкобаламина, накопление ионов кобальта, повышение токсичности
Тиамин	Кислота аскорбиновая	Разложение тиамина
	Кислота никотиновая	То же
	Рибофлавин-моноклеотид	То же
	Цианкобаламин	Взаимное разложение
Цианкобаламин	Кислота аскорбиновая	То же
	Кислота никотиновая	Разложение цианкобаламина
	Пиридоксин	Взаимное разложение. Накопление ионов кобальта
	Рибофлавин-моноклеотид	Накопление ионов кобальта, повышение токсичности
	Тиамин	Взаимное разложение
АТФ натрия	Атропина сульфат	Осадок основания атропина
	Бендазол	Осадок основания бендазола
	Дифенгидрамин	Осадок основания дифенгидрамина
	Кальция глюконат	Образование осадка дикальциевой соли аденозинтрифосфорной кислоты
	Магния сульфат	Выпадение в осадок гидрата окиси магния
Хлорпромазин	Раствор Рингера (нежелательно вводить в одном шприце и с другими лекарственными средствами)	Образование осадка (основание хлорпромазина)
Атропина сульфат	АТФ натрия	Гидролиз АТФ, потеря активности
	Натрия оксидбутират	Осадок основания атропина
	Аспарагинат К-Mg	То же
	Аминофиллин	То же
Барбитал натрий	Атропина сульфат	Взаимное разложение, образование осадка
	Суксаметония хлорид	Разложение суксаметония хлорида, образование осадка
	Кальция хлорид	Образование малорастворимой соли барбитала
	Кислота аскорбиновая	Взаимное разложение
	Лобелин	Образование труднорастворимых осадков барбитала (кислоты) и алкалоида
	Омнопон	То же
	Папаверин	Образование труднорастворимых осадков папаверина
	Платифиллина гидротартрат	Образование труднорастворимых осадков платифиллина
Метенамин	Скополамин	Образование труднорастворимых осадков скополамина
	Атропина сульфат	Образование осадка атропина
	Раствор декстрозы для инъекций	Разложение, побурение раствора
	Лобелина гидрохлорид	Образование осадка основания лобелина
Раствор декстрозы для инъекций (стабилизированный соляной кислотой)	Папаверин	Образование осадка основания папаверина
	Эпинефрин	Разложение эпинефрина в связи со снижением концентрации стабилизатора
	Бензилпенициллин	Разложение и инактивация антибиотика
	Апоморфин	Разложение апоморфина в связи со снижением концентрации стабилизатора
	Метенамин	Нейтрализация, побурение раствора
	Канамицин	Выпадение осадка (продукт конденсации с декстрозой)

Результат **физического взаимодействия** не всегда негативен. Так, этот тип взаимодействия используют при необходимости адсорбции (связывание молекул лекарственных средств наряду с токсическими веществами или солями тяжелых металлов и пр.). Энтеросорбенты действуют при этом в ЖКТ, препятствуя всасыванию указанных соединений. Химическое взаимодействие также используют в терапевтических целях, например реакции нейтрализации кислот. Однако такое взаимодействие может привести к развитию побочных реакций.

Фармацевтическое взаимодействие возможно и на уровне всасывания лекарственных веществ в ЖКТ. Например, сорбенты, принимаемые одновременно с другими лекарственными средствами, снижают их абсорбцию и биодоступность. Ионы кальция, связываясь с тетрациклинами, препятствуют всасыванию последних. Ионобменные смолы (например колестирамин) взаимодействуют с рядом препаратов (дигоксин, антикоагулянты непрямого типа действия и др.), которые становятся нерастворимыми и выводятся через кишечник. Так, угнетение всасывания препаратов гормонов щитовидной железы под влиянием колестирамина может приводить к развитию гипотиреоза у пациентов, применяющих заместительную гормональную терапию.

5.5. Явления, возникающие при повторном применении лекарственных средств. Лекарственная зависимость. Идиосинкразия. Токсические эффекты. Лекарственная аллергия.

Явления, возникающие при повторном введении лекарственного средства

Чаще всего в лечебной практике лекарственные препараты назначаются многократно в течение определенного времени (курсовое лечение). Повторное введение лекарственных средств может вызывать снижение или повышение реакции организма на них. Пониженную реакцию организма на лекарственные средства (гипореактивность) называют привыканием, которое проявляется толерантностью или тахифилаксией. Повышенная реакция организма (гиперреактивность) проявляется аллергией, сенсibilизацией и идиосинкразией. При повторном введении лекарственных средств могут развиваться особые состояния — лекарственная зависимость, которую также относят к пониженным реакциям, и кумуляция.

Привыкание (толерантность, лат. *tolerantis* — терпение) — это снижение чувствительности к препарату после его повторного введения, что требует увеличения дозы для того, чтобы вызвать эффект той же интенсивности, что имел место после введения меньшей дозы. Привыкание — это частичная или полная потеря терапевтического (лечебного) эффекта при длительном применении лекарственного средства без явлений лекарственной зависимости, то есть развития пристрастия. Например, при введении слабительных средств растительного происхождения, содержащих антрагликозиды (корень ревеня, кора крушины, листья сены), через несколько недель слабительный эффект уменьшается. Привыкание — это общебиологическое свойство, которое может наблюдаться и у микроорганизмов после применения малых доз химиотерапевтических препаратов. Устранить привыкание можно как увеличением (в доступных пределах) дозы, так и заменой препарата или прекращением на некоторое время его применения.

Быстрое снижение эффективности лекарственного средства после повторного введения, которое развивается в течение времени от нескольких минут до одних суток, называется **тахифилаксией (с греч. *tachys* — быстрый и *phylaxis* — защита)**. Примером тахифилаксии может быть снижение гипертензивного действия эфедрина. После первого введения препарата повышается артериальное давление; после повторных 2—3 инъекций с интервалом 20—30 мин сосудосуживающий эффект значительно снижается. Чаше привыкание к лекарственному средству развивается медленно, в течение нескольких

недель постоянного приема. Свойством вызывать привыкание обладают снотворные средства (особенно производные барбитуровой кислоты), транквилизаторы, наркотические анальгетики, слабительные средства и др. К препаратам, близким по химическому строению, также возможно привыкание (промедол, морфин). Механизмы толерантности разные. Широко известен факт арсенофагии — способности "тренированных" животных принимать внутрь большие количества арсена оксид без губительных последствий. Привыкание в этом случае обусловлено развитием воспалительных процессов в слизистой оболочке пищеварительного канала и уменьшением вследствие этого всасывания яда. Если ввести такому животному арсена оксид парентерально, смертельной оказывается даже минимальная доза.

Наиболее частой причиной привыкания есть индукция лекарственным препаратом микросомальных ферментов печени и ускорение его собственного метаболизма. Этот механизм преобладает в развитии привыкания к барбитуратам. Толерантность к фосфорорганическим соединениям обусловлена снижением чувствительности холинорецепторов к ацетилхолину. Причиной привыкания может быть также феномен аутоугнетения, аналогичный известному в биохимии явлению торможения фермента субстратом. Сущность феномена состоит в том, что в случае излишка в организме препарата с рецептором связывается не одна, а несколько молекул. Рецептор "перегружается" и фармакологический эффект оказывается значительно меньше. Толерантность не следует отождествлять с лекарственной зависимостью.

Зависимость от лекарственных и других веществ (пристрастие). В соответствии с выводами Комитета экспертов ВОЗ лекарственная зависимость — это психическое состояние, иногда даже физическое, которое является результатом взаимодействия между живым организмом и лекарственным веществом с определенными поведенческими и другими реакциями, когда желание принимать препарат постоянное или возникает периодически, чтобы избежать дискомфорта, который возникает без его принятия.

Пристрастие — это сильное, иногда непреодолимое требование систематического приема некоторых лекарственных средств и других препаратов, которые вызывают эйфорию (греч. *eu* — приятно и *phero* — переносить), для повышения настроения, улучшения самочувствия, а также устранения неприятных ощущений, возникающих после отмены этих средств.

Средства, вызывающие зависимость, можно разделить на такие группы: алкоголь-барбитуратовую (спирт этиловый, фенobarбитал); канабина (марихуана, гашиш); кокаина; эфирных растворителей (толуол, ацетон, тетрахлорметан); средств, вызывающих галлюцинации (ЛСД, мескалин, псилоцибин); средств, полученных из опия (морфин, кодеин, героин) и их синтетических заменителей (промедол, фентанил). Возможна зависимость от нескольких веществ одновременно.

Различают психическую и физическую зависимость от лекарственных веществ. В соответствии с определением ВОЗ психическая зависимость — это "состояние, при котором лекарственное средство вызывает чувство удовлетворения и психического возвышения — состояние эйфории, которое требует периодического или постоянного введения лекарственного средства, для получения чувства удовлетворения, чтобы

избежать дискомфорта"; физическая зависимость — адаптативное состояние, которому свойственны интенсивные физические расстройства после прекращения приема определенного лекарственного средства. Эти расстройства, т. е. синдром абстиненции (лат. *abstinentia* — воздержание; син. синдром отнятия, лишения) — комплекс специфических признаков психических и физических нарушений, характерных для определенного наркотического анальгетика.

Механизм этого явления связан с тем, что вследствие систематического введения вещество включается в биохимические процессы, происходящие в организме.

В результате метаболизм и функционирование тканей изменяются. К такому состоянию организм постепенно адаптируется, создается новый, отличающийся от обычного, метаболический гомеостаз. В случае прекращения поступления препарата равновесие биохимических процессов нарушается. Возникает тяжелое состояние (абстиненция) — разнообразные, часто тяжелые соматические нарушения (возможна смерть), — которое ликвидируется только с возобновлением введения вещества.

Наиболее чувствительны к изменившимся условиям клетки головного мозга, именно поэтому лекарственную зависимость вызывают препараты, влияющие на центральную нервную систему. Систематическое применение наркотических анальгетиков с развитием зависимости называется наркоманией. Изменение функций головного мозга приводит к последовательному развитию состояний эйфорического сна и абстиненции. С усилением зависимости сокращается эйфорическая фаза, почти исчезает фаза сна, фаза абстиненции изменяется и углубляется. Наиболее тяжелая картина лекарственной зависимости развивается тогда, когда сочетаются физическая, психическая зависимость и толерантность.

Кумуляция (лат. *cumulatio* — увеличение, накопление) может быть вызвана накоплением в организме активного вещества (материальная кумуляция) или суммацией ее эффектов (функциональная кумуляция). Иногда явление кумуляции используют для достижения надлежającego терапевтического эффекта лекарственного вещества (антибиотики, сердечные гликозиды).

Материальная кумуляция возникает после повторного введения лекарственных средств, которые медленно выводятся из организма (фенобарбитал). Частое введение таких препаратов приводит к их накоплению и созданию высокой концентрации в крови и тканях, что сопровождается усилением эффекта, вплоть до развития интоксикации. Особенно легко интоксикация лекарственными веществами возникает при нарушении функции печени и почек. Медленно выводятся из организма вследствие прочной связи с белками плазмы крови некоторые сердечные гликозиды (дигитоксин), препараты йода, брома, мышьяка.

Функциональная кумуляция свойственна, главным образом, для сильнодействующих психотропных веществ. Эти вещества выводятся из организма довольно быстро, но вызванные ими функциональные изменения не исчезают к повторному приему. На этом фоне последующая доза усиливает эффект. Пример последствий функциональной кумуляции — нарушение психики и прогрессирующая деградация личности у больных алкоголизмом (белая горячка, корсаковский психоз). Спирт этиловый — это вещество,

которое быстро окисляется и в тканях не задерживается, суммируется его нейротропное действие.

Прием сердечных гликозидов сопровождается смешанной кумуляцией.

В случае применения веществ, способных к кумуляции, сначала назначают ударную дозу для создания определенной терапевтической концентрации в крови (тканях), потом переходят на поддерживающую дозу, однако в настоящее время препараты сердечных гликозидов, получаемые из растений для предупреждения побочных эффектов, назначают в поддерживающих дозах.

Сенсибилизация (лат. *sensibilisatio* — чувствительный) — одна из причин качественного изменения эффекта (повышения чувствительности) при повторном введении лекарственных средств.

Практически все лекарственные средства при определенных условиях, зависящих от индивидуальных особенностей организма, способны образовывать прочные связи с белками. Конъюгация с лекарственным средством изменяет конформацию белковых молекул. Эти соединения выступают в качестве гаптена (Гаптены (от греч. ἵπτω — прикреплять) — низкомолекулярные вещества, не обладающие иммуногенностью и приобретающие их при увеличении молекулярного веса (например, за счет прикрепления к специальному белку-носителю - т. н. «шлепперу»). В иммунологию понятие «гаптены» ввел Ландштайнер в 1923 г.

Гаптены отличаются очень высоким уровнем специфичности (очень часто в определении специфичности участвует всего один радикал), который обладает свойством антигена, способного сенсибилизировать организм. Вследствие этого, после одного из повторных введений соответствующего лекарственного вещества вместо лечебного эффекта развивается аллергическая реакция. Она наблюдается у 15—30 % лиц и разнообразна по своему характеру и тяжести: от легких проявлений на коже до смертельного анафилактического шока. Наиболее часто сенсибилизацию вызывают антибиотики, сульфаниламидные препараты, антидепрессанты, нейролептики фенотиазинового ряда, витамины В₁ и В₁₂, местноанестезирующие средства.

Повышенными реакциями организма на введение лекарственных средств являются аллергические реакции, которые можно разделить на 4 типа:

Тип 1. Немедленный тип аллергических реакций развивается в течение нескольких часов после введения разрешающей дозы лекарственного средства. Ведущую роль играют IgE — антитела, связывающиеся с антигеном на поверхности тучных клеток, приводя их к дегрануляции, выделению гистамина. Проявляются крапивницей, отеками, анафилактическим шоком и др. (вызывают пенициллины).

Тип 2. Цитолитический тип реакций, когда IgG и IgM — антитела, активируя систему комплемента, взаимодействуют с антигеном на поверхности форменных элементов крови, вызывая их лизис (метилдофа вызывает гемолитическую анемию, анальгин — агранулоцитоз).

Тип 3. Иммунокомплексный тип реакций, когда IgE — антитела образуют комплексы с антигеном и комплементом, которые взаимодействуют с эндотелием (повреждая его). При этом развивается сывороточная болезнь, проявляющаяся лихорадкой, крапивницей, зудом и др. (вызывают сульфаниламиды).

Тип 4. Замедленный тип аллергических реакций, в которые вовлечены клеточные механизмы иммунитета, включающие сенсibilизированные Т-лимфоциты и макрофаги. Проявляется в виде контактного дерматита, например при нанесении на кожу раздражающих лекарственных средств.

Аллергические реакции на лекарственные средства (лекарственная аллергия)

В патогенезе медикаментозных осложнений важную роль играет лекарственная аллергия. Аллергические болезни – во многом удел цивилизации. Уровень распространения аллергозов растет пропорционально экономическому развитию страны, так как с научно-техническим прогрессом растет количество аллергенов.

Аллергия- повышенная или извращенная реакция организма на повторный прием лекарственного средства или его компонентов. В отличие от идиосинкразии, аллергия, как правило, носит приобретенный, а не врожденный характер. Необходимо также отметить, что ал-лергическая реакция организма на лекарственное вещество может проявляться через достаточно длительное время. В литературе описан случай развития тяжелой аллергической реакции на пенициллин через 10-15 лет после его предыдущего приема [Крыжановский С.А., Вититнова М.Б., 2000].

Формированию аллергии способствуют: химизация быта, промышленности, сельского хозяйства; лекарственные средства; большие масштабы иммунопрофилактики; повышение потребления животного белка.

Аллергенами могут выступить химические вещества любой природы, которые при попадании в организм вызывают сенсibilизацию к ним. Их подразделяют на экзоаллергены и эндоаллергены. В свою очередь экзоаллергены делятся в зависимости от механизма проникновения в организм на контактные (через кожу), ингаляторные (через дыхательный тракт), алиментарные (через желудочно-кишечный тракт), парентеральные (через кровь). По происхождению экзоаллергены подразделяют на бытовые (пыль, особенно хлопковая), эпидермальные (эпителий, пух, шерсть, перхоть), пыльцевые (пыльца), химические вещества (их более 100 000, такие как лаки, краски, дубильные вещества, растворители, косметика), лекарственные аллергены (антибиотики, сульфаниламидные препараты, вакцины, анальгетики и другие), пищевые (яичный белок, рыба, лактоглобулин, ягоды и фрукты с оранжевым пигментом), бактериальные аллергены, которыми являются микроорганизмы и их части.

Эндоаллергены возникают в организме под действием повреждающих факторов (например, образование комплекса из клеток собственной ткани с чужеродным веществом не антигенной природы).

Иммунный ответ на аллерген – **аллергическая реакция**, имеет фазовое течение. *Первая стадия – сенсibilизация*, т.е. переход от нормальной реактивности к повышенной

к какому-либо веществу. Она длится от момента первичного попадания аллергена в организм до формирования иммунной реакции на этот аллерген. Формируется сенсibilизация около 2-х недель, но, сформировавшись может сохраняться месяцы, годы и даже всю жизнь. Сенсibilизация бывает активной, когда сам организм вырабатывает механизмы аллергии и пассивной, формирующейся при переливании крови от сенсibilизированных лиц к несенсибилизированным.

Формирование, длительность сохранения сенсibilизации зависят от пути проникновения аллергена (чаще парентерально или ингаляторно), дозы (чаще на небольшие или сверхбольшие количества - сенсibilизирующая доза), природы аллергена (к некоторым аллергенам абсолютная чувствительность), длительности воздействия, от состояния иммунологической реактивности.

Следующая стадия аллергической реакции – разрешения. Она возникает в основном на повторное попадание аллергена или иногда на тот аллерген, который сохраняется в организме более 2-х недель. Это стадия клинических проявлений в одних случаях развивается быстро, от нескольких секунд до 6-и часов (гиперчувствительность немедленного типа – ГНТ), или медленно, в течение 24-48 часов (гиперчувствительность замедленного типа – ГЗТ).

Заключительная стадия — десенсибилизации, характеризует возврат к нормальной реактивности. Она может происходить спонтанно и наступает сама по себе после устранения действия аллергена или искусственно, после курса введения аллергена в микродозах.

Условием развития лекарственной аллергии являются контакт с лекарственными средствами (сенсibilизация к лекарственным препаратам часто встречается у медицинских работников и работников аптек), а также длительное и частое применение медикаментов (постоянный прием менее опасен, чем интермиттирующий) и полипрагмазия. Частоту лекарственной аллергии повышают наследственная отягощенность, грибковые заболевания кожи, аллергические заболевания, в частности, поллиноз, бронхиальная астма, наличие пищевой аллергии.

Такие препараты, как вакцины, сыворотки, чужеродные иммуноглобулины, декстраны, т.е. вещества белковой природы, являются полноценными антигенами и вызывают в организме образование антител, а затем вступают с ними в реакцию. Но большая часть лекарственных препаратов являются гаптенами - веществами, приобретающими антигенные свойства только после соединения с белками сыворотки крови или тканей, в результате чего появляются антитела, составляющие основу лекарственной аллергии и при повторном поступлении антигена, образуются комплексы антиген-антитело, запускающий каскад реакций.

Аллергическую реакцию могут вызвать любые препараты, в том числе антиаллергические средства и глюкокортикоиды [Белозеров Е.С., 1989]. Способность низкомолекулярных веществ вызывать аллергические реакции зависит от их химического строения и пути введения лекарственного препарата. Вероятность развития аллергических реакций при приеме внутрь лекарственных веществ ниже, риск повышается при внутримышечном введении и является максимальным при внутривенном введении.

препаратов, он наибольший при внутривенном введении препаратов. Использование депо-препаратов (инсулина, бициллина) чаще приводит к сенсибилизации. Важную роль играет наследственно обусловленная "атопическая предрасположенность" человека [Горячкина Л.А. и соавт., 1998].

Аллергические реакции на лекарственные вещества различаются не только по механизму формирования, но и по скорости развития. А.Д.Адо (1963) подразделяет аллергические реакции, вызываемые различными лекарствами, по скорости их развития на три группы.

Первую группу составляют реакции, вызывающие иногда мгновенно или в течение первого часа после попадания лекарства в организм:

- анафилактический шок,
- острая крапивница,
- отек Квинке,
- бронхоспазм,
- острая гемолитическая анемия.

Ко второй группе относятся аллергические реакции подострого типа, развивающиеся в течение первых суток после введения лекарства:

- агранулоцитоз,
- тромбоцитопения,
- макуло-папулезная экзантема,
- лихорадка.

Третью группу составляют реакции затяжного типа, развивающиеся в течение нескольких суток, недели после введения лекарства:

- сывороточная болезнь,
- аллергические васкулит и пурпура,
- артралгии и полиартриты,
- лимфаденопатии,
- поражения внутренних органов (аллергические, гепатит, нефрит, миокардит и др.).

В настоящее время около 40 % населения развитых стран имеют скрытую или явную аллергию, а заболевания, обусловленные гиперчувствительностью немедленного типа выявляются примерно у 15 % взрослого населения.

В результате воздействия полных антигенов с компонентами иммунной системы формируется иммунный ответ с образованием или антител (гуморальный ответ, ГНТ), или лимфоцитов-эффекторов (клеточный ответ, ГЗТ).

Степень аллергенности лекарственного препарата оценивают так называемым **индексом сенсibilизации**, представляющим собой частоту аллергических реакций в процентах. Колеблется индекс сенсibilизации в пределах от 1 до 100 %. Например, для пенициллина он составляет 1-3 %, для антипирина – 8-10%, для стрептомицина – 4-9 %. Фениэтилгидантоин вызывает аллергию почти всегда (индекс сенсibilизации 80-90%) развитие сенсibilизации.

Формируется сенсibilизация чаще при использовании больших доз препарата, она выше, если препарат наносится на инфицированную кожу. Частота формирования сенсibilизации зависит и от способа введения лекарственного вещества. К примеру, при внутримышечном введении пенициллина частота аллергических реакций составляет 1–2 %, при аппликации – 5–12 %, при ингаляциях – 15 %. Наименее опасно введение препарата через рот. Сравнительно чаще аллергия организма происходит при лечении с интервалами, а также при использовании препаратов пролонгированного действия. Увеличивают степень сенсibilизации лекарства различного рода добавки к препаратам, например, эмульгаторы, растворители.

В некоторых случаях не сам лекарственный препарат, а его метаболиты (например, бензилпенициллоил) отличаются повышенной иммуногенностью, вызывая сенсibilизацию организма, образование антител. Эти антитела образуют иммунный комп-лекс антиген — антитело. Экспериментальные исследования в большинстве своем свидетельствуют о том, что в плазме крови происходит реакция антител со свободными медикаментами. Образовавшийся иммунный комплекс оседает на поверхности клетки, а присоединение комплемента приводит к ее лизису.

Хотя локализация проявлений аллергической реакции может быть различной, все же чаще она возникает на территории, через которую вводится аллерген в тех органах и тканях, чьи клетки имеют биохимическое сродство к аллергену, и на территориях, где происходит накопление аллергена. Нередко она развивается поочередно на разных органах, поражаются органы, наиболее уязвимые у данного больного.

Сформировавшаяся сенсibilизация к определенному лекарственному препарату не относится к явлениям стабильным и пожизненным. Со временем она может исчезнуть. Например, через 2-3 месяца после аллергической реакции на пенициллин, кожный тест был положителен в 90 % случаев, а через 5 лет – только в 11 %. В то же время возможно пожизненное сохранение сенсibilизации, что диктует в каждом конкретном случае принимать все необходимые меры предосторожности.

Иммунологическое реагирование организма не всегда совпадает с клиническим проявлением аллергии. Сенсibilизация может не проявляться клинически всю жизнь, если не произойдет повторного контакта с антигеном. В настоящее время невозможно полностью охарактеризовать состояние и степень сенсibilизации организма. Чаще о последней судят по наличию свободно циркулирующих в сыворотке крови или фиксированных в клетках антител.

Аллергические реакции на лекарственные средства клинически проявляются в зависимости от механизма развития(четыре типа).

Среди выделяемых типов аллергических реакций в силу быстротечности особо опасны анафилактические, клиническими эквивалентами которых являются анафилактический шок, аллергический ринит, крапивница, аллергическая бронхиальная астма.

У госпитализированных больных по данным статистики в 15-30% случаев развиваются побочные реакции на лекарства [Wahn U. et al., 1997; Lazarou J. et al., 1998]. По данным Центра по изучению побочного действия лекарственных веществ 70% всех побочных реакций на медикаменты являются аллергическими, и смертность от них достигает 0,005 %. У детей треть (34,1 %) аллергозов составляет лекарственная аллергия. До половины случаев развития крапивницы и отека Квинке связаны с лекарственной аллергией [Paravina M. et al. 1987]. Особенно подвержены лекарственной аллергии медицинские работники, среди которых С. В. Федорович, В. М. Бобер (1990) ее выявили в 59,3 % .

Риск развития аллергических реакций для большинства медицинских препаратов составляет от 1 до 3 % [De Swarte R.D., 1993; Cohen J.S., 1999]. Среди всех побочных эффектов аллергические и другие иммунологические реакции составляют 6-10 %. Летальные исходы встречаются в 1 из 10.000 аллергических реакций. Лекарства служат причиной смерти у 0,01 % хирургических и у 0,1 % терапевтических стационарных больных [Bush W.H. et al., 1995].

Анафилактическая и анафилактоидная реакции чаще развиваются при назначении антибиотиков, местных анестетиков, рентгенконтрастных веществ [Leape L.L. et al., 1999]. Анафилаксия при использовании антибиотиков опосредуется IgE. Среди антибиотиков по частоте развития аллергии занимает пенициллин. Антитела к пенициллину при контакте с ним формируются у каждого человека. Причем она выявляется не только у тех, кто применял антибиотик, сенсibilизация может развиваться при употреблении молока от коров с маститом, для лечения которого применялся антибиотик; при контакте с фрагментами пенициллина, содержащимися в воздухе стационара [Limauro D.L., 1996; . Bottiger L.E., Westerholm B. , 1997]. Частота регистрации аллергии к пенициллину колеблется от 0,7 до 10 %, но, анафилактический шок при использовании препарата встречается редко – в 0,002% случаев [Gait J.E. , 1990; . Garcia Rodrigues L.A.,1996].

Тяжелые аллергические реакции развиваются на большинство b-лактамовых антибиотиков (пенициллины, цефалоспорины), при этом возможно формирование перекрестной гиперчувствительности [Pleasant R.A. et al., 1994]. Так, у 2–8% больных с аллергией на пенициллин может наблюдаться перекрестная гиперчувствительность к цефалоспорином [White T.J. ,1999]. А.В. Мурзич и соавт. (1998) приводят сводную таблицу лекарственных препаратов, в том числе и антибиотиков, дающих перекрестные аллергические реакции (табл.)

На рентгенконтрастных веществ реакция формируется не IgE-опосредованными механизмами, она связана, во-первых, с непосредственной активацией комплемента

альтернативным механизмом; во-вторых, с гистаминолибераторным эффектом препаратов.

Местные анестетики по химической структуре представлены эфирами и амидами. Эфирные производные (новокаин, дикаин) в основном и дают аллергические реакции, в то время как амидные производные (лидокаин, тримекаин, прилокаин, мепивакаин, бупивакаин) – редко [Limauro D.L. et al., 1997]. Способность эфирных производных к аллергии связывают с обладающей выраженными аллергизирующими свойствами парааминобензойной кислотой, производными которой они являются. Внутрикожное введение эфирных производных сопровождается положительными кожными реакциями в 30 %. В клинической практике частота развития аллергических реакций при использовании местных анестетиков составляет всего 1 % и менее от суммарной частоты возникновения побочных реакций на них, а 99 % приходится на токсические реакции, развивающиеся в результате быстрой абсорбции из места введения и повышением их концентрации в крови до токсической.

Таким образом, иммунные реакции, сопровождающиеся повреждением собственных тканей организма, называют аллергическими. Среди аллергенов не последнее место занимают лекарственные средства – лекарственная аллергия, или, как классифицируют некоторые клиницисты – лекарственная болезнь. Практически любое лекарство может вызвать один из 4-х типов реакций или комбинацию их.

Выделены факторы риска развития лекарственной аллергии. Больные atopическими заболеваниями, в частности бронхиальной астмой, более склонны к лекарственной аллергии, чем здоровые люди. У детей лекарственная аллергия встречается реже, чем у взрослых. Аллергические поражения кожи на 35 % чаще бывают у женщин, чем у мужчин. У женщин риск развития анафилактикоидных реакций на рентгеноконтрастные средства почти в 20 раз больше, чем у мужчин. Прослеживается четкая зависимость развития аллергии как таковой от аллергоанамнеза родителей (табл.31). Половина детей, чьи родители имели аллергию, также страдают аллергическими заболеваниями против 19 % болеющих детей, родившихся от здоровых родителей. У детей с лекарственной аллергией наследственная отягощенность аллергическими заболеваниями встречается в 60-66 %. Поэтому у детей, чьи родители имеют в анамнезе аллергические реакции на антибиотики, в 15 раз чаще развивается аллергия на антибиотики, чем у детей без такой хронологии [Wahn U. et al., 1997; Chandra R.K., 1997].

Предрасполагающими факторами к лекарственной аллергии, являются также переходный возраст, беременность, менструации, климакс, воздействие солнечной радиации, а также различного рода эмоциональные стрессы.

В развитии и течении медикаментозных осложнений, связанных с аллергическими реакциями, играют роль много других факторов. Наибольшее значение в патогенезе медикаментозных осложнений придается измененным формам иммунного ответа организма на воздействие самого лекарства или на возникающие под его влиянием аутоантигены тканей. Многие лекарственные средства способны вызывать иммунодепрессивное состояние. Так, длительное применение кортикостероидных гормонов ведет к лимфопении и угнетению клеточного иммунитета, а

иммунодепрессанты (азатиоприн, циклофосфамид и др.) угнетают как антителообразование, так и клеточный иммунитет.

Некоторые иммунодепрессанты (6-меркаптопурин) приводят к развитию специфической иммунологической ареактивности. Другие же препараты (циклофосфамид), напротив, могут обусловить срыв естественной толерантности.

Исходы лекарственной аллергии. В большинстве случаев (80 %) исходом лекарственной аллергии является выздоровление, т.е. полное исчезновение признаков непереносимости лекарственных препаратов, но в 12-13 % наблюдается переход в хроническое течение, наиболее часто в виде лекарственной бронхиальной астмы, рецидивирующего агранулоцитоза, хронического лекарственного гепатита, хронического интерстициального нефрита. После перенесенной лекарственной аллергии остаточными явлениями могут быть миокардитический кардиосклероз, пневмосклероз, остеосклероз и др. Примерно в 6 % при развитии лекарственной аллергии больного спасти не удастся, чаще всего непосредственной причиной смерти являются анафилактический шок, гипопластические анемии, агранулоцитоз, геморрагический энцефалит, миокардит, васкулиты.

Необычные реакции на лекарственные средства

Этот тип побочных эффектов лекарственной терапии в отличие от фармакологических, обусловлен энзимопатиями и *псевдоаллергиями*. Механизм необычных реакций на лекарственные вещества связан с непосредственным прямым действием лекарственных средств на тучные клетки и высвобождением гистамина и других медиаторов. Эффект лекарственных препаратов дозозависимый. К лекарствам, способствующим выделению гистамина не иммунным путем, относятся: - йод содержащие рентгеноконтрастные вещества (возможны реакции через активацию комплемента) - деффакамин (десферал), тубокурарин, полимиксин В, триметафан и др.

При введении больших доз этих препаратов, особенно внутривенно, появляются крапивница, зуд кожи, гиперемия, головная боль, снижается артериальное давление. Больные, страдающие бронхиальной астмой или аллергическим ринитом, могут отметить обострение ринита, возникновение приступа удушья. Если препарат вводится местно, то на месте инъекции может образоваться отек и гиперемия, сопровождающиеся зудом.

Без участия аллергических механизмов могут развиваться отек и гиперемия слизистой носа на прием гипотензивных средств - препаратов раувольфии, допегита, апрессина, фентоламина, пирроксана. Очевидно, эти препараты оказывают неблагоприятное действие через холинэргические эффекты.

Приступ удушья у больных бронхиальной астмой без участия аллергических механизмов вызывают холиномиметики (ацетилхолин, карбохолин), бета-адреномиметики (анаприлин, тразикор и др.). У больных с астматической триадой бронхоспастический эффект аспирина, пиразолонов, бруфена, ортофена и др. нестероидных препаратов связан с нарушением метаболизма арахидоновой кислоты.

Фармакологический эффект вследствие применения лекарственного вещества, как ожидаемый терапевтический, так и побочный, во многом зависит не только от препарата, метода его введения, но и генетически обусловленных особенностей индивидуума. Различные наследственные энзимопатии существенно влияют на фармакодинамику лекарственных средств, в одних случаях повышая активность и токсичность лекарственного пре-парата, в других — извращая фармакологический эффект.

Так, недостаточность глюкозо-6-фосфатдегидрогеназы в эритроцитах сопровождается сокращением периода полураспада фермента с 62 дней в норме до 13 дней. В результате подобной генетической аномалии зрелые эритроциты человека теряют устойчивость ко многим лекарственным препаратам (сульфаниламиды, фуразолондон, левомецитин и др.), при введении которых развивается гемолиз. Недостаточность холинэстеразы сыворотки крови, встречающаяся у 0,05% населения, определяет необычный терапевтический эффект мышечного релаксанта дитилина. Если в норме дитилин через 5 минут инактивируется холинэстеразой, то у больных с врожденной энзимопатией инактивация осуществляется медленно, остановка дыхания наступает на 2—3 ч.

К категории необычных реакций на лекарство относится *изменение чувствительности рецепторов*. Терапевтический эффект некоторых лекарственных средств обусловлен не непосредственным возбуждением или угнетением ими специфических рецепторов, а влиянием на медиаторы проведения возбуждения. Эффективность таких препаратов существенно изменяется при одновременном приеме лекарственных веществ, оказывающих действие на те же медиаторы. Например, при сочетанном введении резерпина с ингибиторами моноаминоксидазы резерпин высвобождает катехоламины, которые разрушаются моноаминоксидазой. Это приводит к истощению запасов медиаторов. Ингибиторы моноаминоксидазы, замедляя разрушение медиаторов, усиливают и пролонгируют действие эфедрина и других адреномиметических средств.

Некоторые препараты изменяют чувствительность тканей к другим лекарственным средствам. Механизм сенситизации рецепторов не всегда вполне ясен. Повышение чувствительности миокарда к адреналину во время циклопропанового или фторотанового наркоза является причиной нарушений ритма сердца. Истощение запасов калия под влиянием диуретических средств повышает чувствительность миокарда к сердечным гликозидам.

Широко используется в анестезиологии антагонизм между курареподобными средствами, которые блокируют рецепторы, чувствительные к ацетилхолину и антихолинэстеразными средствами, блокирующими фермент, катализирующий превращения ацетилхолина. Так, введение прозерина, галантамина и других препаратов из этой группы повышает концентрацию ацетилхолина, что приводит к вытеснению миорелаксантов из рецепторов скелетных мышц и восстановлению нервно-мышечной передачи возбуждения.

К повышенным реакциям относится **идиосинкразия** (греч. *idios* — своеобразный; *synkrosis* — слияние, смешивание), т. е. повышенная генетически обусловленная реакция

организма при введении медикаментов в малых дозах, связанная с недостаточной активностью некоторых ферментов. Так, с наследственной недостаточностью холинэстеразы сыворотки крови связано удлинение действия дитилина до 2—3 ч. Следует подчеркнуть, что достаточно часто идиосинкразия носит врожденный характер. Исходя из этого, в случае проявления идиосинкразии у одного из членов семьи можно рекомендовать родственникам обратиться в генетическую консультацию с целью выявления у прямых потомков наличия идиосинкразии;

Токсические проявления лекарств

. Токсические проявления лекарственных средств могут быть обусловлены передозировкой препарата, что довольно часто встречается в терапевтической практике. Как правило, дозы применения препаратов ориентированы на усредненного человека (60 кг) и не учитываются индивидуальные колебания (от 40 до 120 кг), а схемы предполагают 3-4-х кратный прием медикаментов до или после еды. Симптоматика интоксикации при этом напрямую связана с фармакологическими свойствами препарата.

Нередко передозировка обусловлена осознанным назначением больших доз, например антибиотиков.

В фармакологии в целях оценки токсичности лекарственных средств определяют **терапевтический индекс**, т.е. разницу между дозами препарата, в которых он оказывает терапевтическое и токсическое действие. Лекарственные препараты, имеющие большую широту терапевтического действия, редко вызывают токсические осложнения при использовании их в терапевтических дозах и наоборот.

Так, среди антибиотиков низкий терапевтический индекс имеют стрептомицин, канамицин, неомицин, в связи с чем при лечении ими очень трудно избежать токсических реакций.

Токсические эффекты от терапевтических доз могут быть связаны с генетически обусловленным замедленным метаболизмом лекарств.

Нередко токсические реакции лекарственных средств обусловлены функциональной недостаточностью печени и почек, что ведет при заболеваниях печени к изменению метаболизма лекарственных препаратов с образованием более токсичных, чем сам препарат радикалов. При болезнях почек нарушается выведение лекарственного препарата из организма, длительное пребывание его или продуктов его метаболизма в организме с развитием токсических эффектов.

Токсические реакции могут быть обусловлены взаимодействием лекарственных средств, связаны с полипрагмазией без учета возможного взаимовлияния.

Лекарственный онкогенез

Вопрос о канцерогенном действии лекарственных веществ пока находится в фазе накопления отдельных разрозненных фактов. Обусловлено это сравнительно широким распространением опухолей среди населения, не поддающимся учету применением

лекарственных препаратов в течение жизни каждым человеком, длительным периодом от момента приема предполагаемого канцерогенного медикамента и до развития опухоли.

Тем не менее определенные сведения о способности медикаментов вызвать опухолевый процесс имеются.

По данным F. Fraumeni и R. Millor (1972), для лекарственных веществ характерна определенная закономерность вызываемой ими патологии. Так, выявлена взаимосвязь между развитием опухолей влагалища у девушек и молодых женщин и применением их матерями в период беременности диэтилстильбестрола.

В американской литературе в последние годы участились сообщения о связи между развитием рака эндометрия и длительным приемом женщинами эстрогенов в период менопаузы. Риск возникновения рака у них возрастает в 4-8 раз.

5.6. Влияние связи ЛС с белками плазмы крови на развитие фармакологического эффекта. Виды взаимодействия ЛС при их совместном применении. Комбинированное применение ЛС

Лекарственное вещество, попадая в кровеносное русло или лимфатические протоки, как и большинство ксенобиотиков, в той или иной степени связывается с белками крови, что оказывает существенное влияние на фармакокинетику и фармакологический эффект ЛП, т.к. связанное с белком ЛС не взаимодействует с рецепторами, ферментами и теряет способность проникать через мембраны.

Белки плазмы имеют специфическую структуру и могут связывать различные вещества за счет своих активных центров. Скорость и прочность связывания зависит от конформации и степени комплементарности (соответствия) этих центров и молекул веществ, а также от характера возникающих при взаимодействии химических связей. По убыванию прочности их можно расположить: ковалентная, ионная. Водородная, Ван-дер-Ваальсова.

Связывание ЛС с белком осуществляется, как правило, в результате одновременной реализации нескольких механизмов. Так, Ван-дер-Ваальсова связь стабилизирует водородную и делает ее более прочной.

Прочность комплекса, образованного взаимодействием нескольких комплементарно расположенных центров белка, по-видимому, выше суммы участвующих в комплексообразовании отдельных связей, что обусловлено их взаимодействием.

Связь ЛС с белком обратима и подчиняется закону действия масс. Эта реакция протекает очень быстро ($T_1/2=20$ мсек) и не лимитирует удаление вещества из организма. Это своеобразный подвижный резерв препарата в организме. ЛП постепенно отщепляется и вступает в фармакологическую реакцию.

Существует динамическое равновесие между тремя фракциями препарата: 1) свободная в крови, 2) связанная с белками, 3) связанная с тканями. Равновесие между фракциями ЛС наступает при его распределении тогда, когда вводимое кол-во ЛП эквивалентно его выведению. Проходя через печень, легкие, почки, мозг ЛС может

связываться с белками их тканей. Степень диссоциации в этом случае не всегда будет равной комплексу «альбумин+лекарство». Поэтому наблюдается накопление некоторых ЛС в тканях и наоборот. Например, анаприлин и гидралазин метаболизируются в печени при первом прохождении. В этом случае чем выше связь с белком, тем меньше ЛС поступает в ткани, и оно быстрее метаболизируется в печени.

ЛС могут связываться с различными белками плазмы, имеющими несколько участков связывания. Например, альбумин имеет 10 мест для связи с основаниями, имеющих к ним малое сродство, поэтому эта связь непрочна. В молекуле альбумина имеется только 2 места, которые обладают сильной связью с кислыми ЛС. Липопротеины и кислый альфа1-гликопротеин наиболее сильно связывается с основаниями (хинидин, хлопромазин, имипрамин).

В качестве связывающих могут выступать практически все белки, а также форменные элементы крови. Набор связывающих компонентов в тканях еще более велик. ЛС могут связываться с одним или несколькими белками: альбуминами, глобулинами, липопротеинами, с кислым альфа1-гликопротеином. Когда речь идет о связывании ЛС с белками сыворотки крови, имеется ввиду суммарное связывание с белками и другими фракциями сыворотки.

Поскольку имеется равновесие между свободным ЛС и связанным с белком, то при выведении свободного происходит диссоциация комплекса «ЛС+белок» неодинаковая для различных классов лекарственных средств. Ксенобиотики вообще могут связываться с белками плазмы с разной интенсивностью (от нескольких % до 100%). При низкой концентрации препарата, кол-во связывающегося ЛС возрастает пропорционально увеличению концентрации в плазме, при этом % связывания ЛС с белками остается неизменным.

В большинстве случаев белок играет роль депо, регулирующее баланс между связанным препаратом и его активной формой. Обратимость связи «ЛС+белок» приводит к тому, что каждая удаленная из циркуляции молекула ЛП возмещается за счет диссоциации белкового комплекса. Это положение правомочно только для тех ЛС, которые имеют одинаковое сродство к белкам плазмы и ткани. Если же сродство ЛС к белкам и жирам ткани выше, то концентрация его в плазме низкая, а в тканях высокая. Например, тиопентал связан с белками плазмы на 75 %, но попадая в головной мозг или жировую ткань, препарат активно связывается с жировой тканью и его активная форма восполняется за счет диссоциации с белками плазмы. Поэтому может наступить период. Когда препарата в плазме нет, а все кол-во находится в головном мозге или жировой ткани.

Таблица 15. «Основные белки плазмы крови, связывающиеся с ЛС»

Белок	Лекарственное средство
Альбумины	Бутадион, салицилаты, пенициллины, сульфаниламиды (главным образом ЛС-слабые электролиты)
Липопротеины	Аминазин, имипрамин, хинидин, тетрациклины, алпреналол и др.(гл образом

	слабые основания)
Кислый альфа 1 –гликопротеин	
Гамма - глобулины	Дипиридамо, хинидин, имипрамин, алпреналол, пропранолол, лидокаин, верапамил, празозин.
Эритроциты	Хинидин, аминазин, имипрамин, пентазоцин

Молекулы ЛС, связанные с белковыми макромолекулами, не способны к диффузии. Ряд тканей активно связывают определенные химические вещества. Например, ткани щитовидной железы активно накапливают препараты йода, меди, костная ткань – тетрациклины.

Таблица 16. «Патологические состояния, меняющие содержание белков в плазме крови»

Изменение содержания белка	Патологические состояния
Гипоальбуминемия	Ожоги, опухоли, печени, нефротический синдром, СН, заболевания печени, сепсис, травмы, длительная иммобилизация, пожилой возраст
Гиперлипопротеинемия (вторичная)	Гипотериоз, обструктивные заболевания легких, алкоголизм
Повышение содержания кислого альфа 1-гликопротеина	Пересадка почек, послеоперационный период, опухоли, болезнь Крона, язвенный колит
Гипергамма-глобулинемия	Заболевания соединительной ткани, хрон. заболевания печени, хрон. инфекции, множественная миелома

По мере насыщения способность белков связывать данное ЛС уменьшается и % связывания снижается. В большинстве случаев при насыщении участка связывания избыток ЛС может связываться с другими неспецифическими участками белков плазмы. Необходимо учитывать, что насыщение сывороточных белков в большинстве случаев происходит при концентрации, которая достигается при использовании значительно больших доз, чем разрешено и применяется в клинической практике. Исключением являются малотоксичные ЛС, которые могут применяться в больших дозах. Например, натриевая соль пенициллина, которая при тяжелых септических состояниях вводится до 100 млн ЕД в сутки, при этом содержание пенициллина превышает предел насыщения белков крови.

Обнаружены генотипические индивидуальные особенности в связывании отдельных ЛС сывороточными белками. Определенные нарушения связи «ЛС+белок» у новорожденных. К 3 мес эти различия становятся незначительными. Снижение связывания отмечается у пожилых, что объясняется снижением альбумина в сыворотке крови.

В ряде случаев меняется связывающая способность сывороточных белков при приеме пищи с высоким содержанием жиров. Например, при алиментарной гиперлипидемии, вызванной приемом 50 гр сливочного масла, через 4 часа возрастает способность сывороточного альбумина связываться с сульфаниламидами, и только через 6-7 час она приходит в норму.

Большое влияние на связь с белком оказывают хрон.заболевания почек и печени, что связано с качественными отличиями альбумина и иногда глобулина. Повышение уровня кислых альфа 1- гликопротеинов в сыворотке (при болезни почек, полиартрите) вызывает усиление связывания многих ЛС, являющихся основаниями, что приводит к снижению их эффективности (аминазин, анаприлин). Концентрация альфа 1-гликопротеинов возрастает при физ.нагрузке, стрессе, ИМ, болезни Крона и др. воспалительных заболеваниях, поэтому при них свободная фракция ЛС снижается.

Таблица 17. «Изменение связи с белком при заболеваниях почек или печени»

<i>Препарат</i>	<i>Процент свободной фракции</i>		<i>Заболевание</i>
	<i>У здоровых</i>	<i>У больных</i>	
Диазепам	2	6	печени
Диазоксид	10	13	почек
Дигоксин	75	82	почек
Клоксациллин	4	11	почек
Триамтерен	19	40	почек
Тиопентал	16	28	почек
Хинидин	14	42	печени
Фуросимид	2	6	почек

Нарушения связывания ЛС с белками плазмы при различных патологических состояниях разнонаправлены. Например, связывание хинидина при застойной СН снижается с 86 до 82 % и повышается при ХЛН с 84 до 93% или в послеоперационном периоде с 78,5% до 87,5%. Последнее обусловлено, по-видимому, конформационными изменениями белков, при которых большее кол-во точек связывания становится доступным для хинидина.

У больных со сниженной функцией почек % связывания с альбумином кислых ЛС(дифенин, бутадиион, барбитураты, салицилаты, сульфаниламиды) меньше, чем у здоровых.

Уменьшение количества связывающих ЛС белков плазмы на 10-15% наблюдается при старении. Характерно, что эти изменения наряду со снижением кровотока через элиминирующие органы и с ухудшением функции их приводят к замедлению выведения ЛС. Это имеет значение для ЛС, у которых лимитирующим фактором является величина органного кровотока. Это вызывает повышение концентрации в плазме ЛС у пожилых при назначении им стандартных доз и развитии ПД.

Изменение уровня связывания ЛС с белком наблюдается при конкуренции ЛС за связь с белком, когда более активные ЛС вытесняют ЛС, имеющие меньшее сродство к этим белкам.

Клинический эффект в большей степени коррелирует с концентрацией свободной фракции. В результате снижения связи ЛС с белками плазмы при заболеваниях печени и почек, концентрация несвязанной формы ЛП может увеличиваться, в связи с чем, иногда приходится уменьшать дозировку или кратность введения.

Существенное влияние на степень связывания оказывает конкурентное действие эндогенных субстратов, накапливающихся при различных заболеваниях (жирные кислоты, билирубин). Доказательством этого является восстановление связывающей способности плазмы больных после гемосорбции (метод лечения, направленный на

удаление из крови различных токсических продуктов и регуляцию гомеостаза путем контакта крови с сорбентом вне организма. Это разновидность процесса сорбции, при котором частицы поглощаемого вещества и поглотители вступают в химические взаимодействия. Гемосорбция — метод внепочечного очищения крови от токсических веществ путем адсорбции яда на поверхности сорбента. В качестве сорбентов используют активированный уголь (гемокарбоперфузия) или ионообменные смолы, предназначенные для очищения крови от определенных групп химических веществ).

С рецепторами взаимодействуют только несвязанные ЛС, поэтому скорость и степень взаимодействия определяется не общей концентрацией ЛП в биофазе, а только содержанием их свободных несвязанных форм. Например, снижение связанного с белками части ЛП с 98% до 96% означает увеличение концентрации свободной его фракции в крови в 2 раза, что, естественно, сопровождается резким повышением фармакологического эффекта. При связи с белком менее чем на 80% ее изменение не оказывает клинически значимого влияния на уровень активной формы и фарм.эффект.

При большем сродстве к ЛС тканевых белков, по сравнению с плазменными, концентрация ЛС в крови ниже, чем в тканях. Например, многие противовоспалительные средства (ортофен, бутадйон) имеют высокое сродство к белкам синовиальной жидкости, поэтому уже через 12 часов их в плазме практически нет, а воспаленном суставе высокое.

Гентамицин, тобрамицин, ампициллин, незначительно связываются с белками, и хорошо проникают в интерстициальную жидкость, в то время как клосациллин и диклосациллин, имеющие большое сродство с белками плазмы, плохо проходят через гистогиматические барьеры. Связывание белка с макромолекулами молока объясняет высокое содержание в нем многих ЛС. Эти же закономерности выявляются при оценке распределения ЛС в сердце, спинномозговой жидкости. Таким образом, помимо состояния проницаемости мембран, для распределения ЛС большое значение имеет их связь с белком. Уровень концентрации ЛП в тканях зависит также и от длительности диффузии.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ: Степень связывания белков зависит от:

1. Количества различных типов связывающих молекул
2. Концентрации макромолекул каждого типа
3. Связывающей способности или «сродства» активного центра белка к ЛС
4. Наличие конкурирующих химических соединений экзогенного и эндогенного происхождения.
5. физико-химического состояния крови, Рн, температуры, ионного состава, вязкости, осмотического давления.

6. ЗАВИСИМОСТЬ ДЕЙСТВИЯ ЛЕКАРСТВЕННЫХ СРЕДСТВ ОТ ИНДИВИДУАЛЬНЫХ ОСОБЕННОСТЕЙ ОРГАНИЗМА И ФАКТОРОВ ВНЕШНЕЙ СРЕДЫ

6.1. Особенности действия и применения ЛС в период беременности и лактации. Особенности действия и применения ЛС в детском возрасте

В настоящее время установлено, что у 1/3 новорождённых наблюдаются побочные реакции на лечение будущих матерей, беременных. Практически любой фармакологический препарат может оказать вредное влияние на плод, и поэтому фармакотерапия беременной должна быть строго и чётко обоснованной.

До начала 40-х годов прошлого столетия предполагали, что врождённые пороки развития являются наследственной патологией. В 1941 г. Норман Грегг доказал, что при заболевании матери в I триместре беременности краснухой у новорождённого выявляются различные пороки. Этот факт сделал очевидным влияние факторов внешней среды на развитие эмбриона. После того как в 1961 г. W. Lenz установил связь между приёмом седативного препарата талидомид во время беременности с возникновением пороков развития конечностей у плода, стала очевидной возможность проникновения лекарственных препаратов через плаценту и их тератогенное влияние на развитие органов и тканей.

Клинические исследования с участием женщин, которые на момент проведения исследования являются беременными или могут забеременеть, должны находиться под особым контролем этических комитетов. Столь пристальное внимание к поставленной проблеме объясняется наличием третьей стороны (плода), который фактически принимает участие в исследовании, но не может дать на это согласие и поэтому нуждается в максимальной защите от возможного нанесения вреда его здоровью. При этом беременная женщина может быть субъектом исследования только тогда, когда цель исследования отвечает потребностям здоровья матери и плода, а риск для их здоровья при этом минимален. Так, в ст. 40 ч. 7 закона Российской Федерации «О лекарственных средствах» сказано, что запрещается проведение клинических исследований лекарственных средств на беременных женщинах. Известно, что талидомидовая трагедия не затронула США, где эксперт администрации по контролю пищевых продуктов (FDA) Фрэнсис О. Келси посчитала недостаточными результаты доклинических исследований, в которых изучалось влияние препарата на нервную систему в результате чего в США не были зарегистрированы врождённые пороки индуцированные талидомидом.

По данным ВОЗ, рецептурные или безрецептурные фармакологические средства, социальные фармацевтические средства типа табака и алкоголя или нелегальные препараты (наркотики, галлюциногены и т. п.) принимают во время беременности более 90 % женщин. Эти сведения подтверждаются исследованиями, проводимыми в отдельных странах. Согласно результатам опроса 5 564 бразильских женщин, 4 614 (83,8 %) из них принимали в период беременности лекарства [1]. В США 62 % женщин получают в течение беременности, по крайней мере, 1 лекарственный препарат, 25 % применяют опиаты и 13 % – психотропные средства. Около 15 % женщин принимают лекарственные

средства в первые 6 месяцев беременности, 75 % из них – от 3 до 10 препаратов [2]. Лекарственные средства назначают беременным в 38 % случаев обращений к врачу [3].

Наиболее часто во время беременности выписывают специально разработанные для беременных женщин витамины, за ними следуют поливитамины, антимикробные средства, анальгетики, дерматологические препараты и противоастматические средства.

Известны многие лекарственные средства, которые потенциально опасны с точки зрения тератогенеза, эмбриотоксичности и фетотоксичности. Эти понятия определяют, на каком сроке беременности тот или иной препарат вызывает пороки развития плода.

Эмбриотоксичность – это свойство вещества при попадании в организм матери вызывать гибель или патологические изменения зародыша (плода) в первые 2-3 недели беременности. Эмбриотоксичностью обладают ряд гормонов, мочегонных, противоопухолевых средств, сульфаниламидных препаратов, ацетилсалициловая кислота.

Тератогенность – нарушение эмбрионального развития под воздействием физических, химических (в том числе лекарственных средств) и биологических агентов (например, вирусов) приводящее к возникновению пороков развития. Возникает с 3-й по 10-ю неделю беременности.

Фетотоксичность – результат воздействия лекарственных средств на зрелый плод, реагирующий на попавшее к нему от матери лекарство сужением артериального протока (индометацин), нарушением углеводного обмена (β -адреномиметики), ритма сердца (адренолитики), ототоксичностью (аминогликозидные антибиотики), угнетением ЦНС (бензодиазепины), геморрагиями (ацетилсалициловая кислота). Фетотоксичность возникает в результате воздействия на зрелый плод. Применение ЛС в этот период жизни беременной обычно связано с заболеваниями будущей матери, с патологией плода и необходимостью прерывания беременности.

В течение беременности выделяют три критических периода, когда эмбрион и плод наиболее уязвимы для воздействия лекарственных средств:

I критический период (2-я неделя беременности, когда повышается обмен веществ эмбриона) – велика опасность как тератогенных эффектов лекарственных средств, так и гибели эмбриона с последующим выкидышем.

II критический период (3–8-я недели беременности – период органогенеза) – токсическое и тератогенное действие лекарственных средств с возможным развитием пороков, а также гибели плода.

III критический период (18–22-я недели) – наиболее значительные изменения биоэлектрической активности головного мозга, периферической нервной системы, гемопоэза, функций эндокринных желез; велика опасность развития пороков половых органов у плодов женского пола под влиянием андрогенов. Высокую частоту развития побочных эффектов фармакотерапии как у матери, так и у плода можно связать с особенностями фармакокинетики лекарственных средств у беременных в последнем триместре:

- *Гипоальбуминемия*, наблюдаемая у беременных, приводит к повышению свободной активной фракции препаратов в крови. Однако пиковые концентрации большинства лекарственных средств снижаются вследствие увеличения общего количества жидкости в организме (в среднем на 8 л), которое влияет и на распределение лекарственных средств.
- *Почечный кровоток во время беременности увеличивается почти в 2 раза*, скорость клубочковой фильтрации – на 70 %, поэтому период полувыведения препаратов, выделяющихся преимущественно с мочой, при беременности уменьшается. Наблюдается тенденция к увеличению рН (> 7,0), что приводит к нарушению степени ионизации ЛС и их реабсорбции в почечных канальцах.
- *Метаболизм лекарственных препаратов изменяется в зависимости от сроков беременности* и изменений уровня стероидных гормонов, влияющих на активность ферментов печени. Так, в середине беременности, как правило, наблюдается угнетение метаболизма, обусловленное высоким уровнем прогестерона и его метаболитов. Напротив, в поздних её стадиях возможна активация системы микросомального окисления в печени вследствие повышения уровня 6-β-гидрокортизола. Особенно высокие уровни последнего наблюдаются при токсикозе беременных. Таким образом, на разных стадиях беременности метаболизм может быть неизменённым, усиленным или ослабленным.
- *Ослабление перистальтики желудка и уменьшение объёма желудочной секреции* приводят к замедлению всасывания лекарственных средств при приёме внутрь и уменьшению их пиковых концентраций в крови. Давление увеличенной в размере матки на вены таза и нижнюю полую вену препятствует оттоку крови из прямой кишки, что может нарушать всасывание при ректальном пути введения. Увеличение при беременности жировой прослойки является причиной нарушенной абсорбции лекарственных средств при подкожном введении.
- *Во время беременности наблюдаются выраженные изменения со стороны сердечно-сосудистой системы*: сосудистого сопротивления, объёма циркулирующей плазмы и сердечного выброса. Под влиянием прогестерона расширяются артериолы. Кроме того, снижению сосудистого сопротивления способствует появление дополнительного «круга кровообращения» с низким сопротивлением – плацентарного. Происходит увеличение объёма циркулирующей крови, обусловленное возрастанием объёмов плазмы и эритроцитарной массы. Повышается частота сердечных сокращений, увеличивается сердечный выброс, изменяется региональное кровоснабжение. Всё это оказывает существенное влияние на распределение лекарственных средств. Кроме того, значительное увеличение сердечного выброса (на 30–50 %) может вызвать необходимость повышения нагрузочной дозы препарата для достижения терапевтических концентраций в крови.

Для обозначения потенциального риска лекарственных средств для плода в большинстве стран применяют классификации категорий риска при беременности.

Определение категорий риска в классификациях:

- Food and Drug Administration (FDA, США, 1979г.)

- Australian Drug Evaluation Committee (ADEC, Австралия, 1989г.)
- Swedish Catalogue of Approved Drugs (FASS, Швеция, 1978г.)

В клинической практике чаще применяют классификацию FDA

A – отсутствие риска;

B («best» – лучшие) – нет доказательств риска;

C («caution» – осторожность) – риск не исключен;

D («dangerous» – опасные) – риск доказан;

X – противопоказаны при беременности.

- категория A: лекарственные средства, входящие в эту группу, безвредны для плода на протяжении всей беременности (хлорид калия, препараты железа, поливитамины, трийодтиронин);
- категория B: экспериментальные исследования не выявили тератогенного действия, либо наблюдаемые у животных осложнения не обнаружены у детей, матери которых принимали лекарственные препараты, входящие в эту группу (инсулин, аспирин, метронидазол);
- категория C: в исследованиях на животных выявлено тератогенное или эмбриотоксическое действие препарата, контролируемых испытаний не проводилось, либо действие препарата не изучено (изониазид, фторхинолоны, гентамицин, противопаркинсонические препараты, антидепрессанты);
- категория D: применение препаратов сопряжено с определённым риском для плода, однако польза от их применения превосходит возможное побочное действие (диазепам, доксициклин, канамицин, диклофенак);
- категория X: доказано тератогенное действие препаратов этой группы, их приём противопоказан до и во время беременности (изотретиноин, карбамазепин, стрептомицин).

Большие дозы тетрациклина, особенно на поздних сроках беременности при парентеральном введении могут вызвать острую жёлтую дистрофию печени плода. Применение даже небольших доз тетрациклина в поздние сроки беременности может вызвать окрашивание в жёлтый цвет зубов ребёнка, их гипоплазию, а также замедление развития костного скелета.

Стрептомицин быстро проходит через плаценту (концентрация его в крови плода составляет 50 % от содержания в крови беременной) и может оказывать нейротоксическое (в т. ч. и ототоксическое) действие, вызывать различные нарушения в строении костей скелета. В последнем триместре беременности не следует назначать сульфаниламиды (особенно препараты длительного действия), так как они интенсивно связываются с белками плазмы, вытесняя билирубин, что может стать причиной желтухи. Котримоксазол может нарушить обмен фолиевой кислоты как у матери, так и у ребёнка.

Ненаркотические анальгетики

Во время беременности при необходимости применения анальгетиков рекомендуют использовать малые дозы (кратковременно). Относительно безопасными считают парацетамол и малые дозы ацетилсалициловой кислоты. При использовании ненаркотических анальгетиков на поздних сроках беременности вследствие угнетения простагландинов возможны осложнения в виде переносной беременности, кровотечений у плода и беременной, преждевременного закрытия боталлова протока с формированием лёгочной гипертензии (особенно часто на применение индометацина и вольтарена).

Нейролептик аминазин, применяемый в ряде случаев для лечения токсикоза беременных, проникает через плацентарный барьер и может вызвать гепатотоксическое действие, а также ретинопатию.

Антигипертензивные средства

Назначение пропранолола при беременности может повысить тонус матки, снизить сердечный выброс, вызвать гипотрофию и плаценты, и плода. Препарат проходит через плаценту в неизменном виде и может привести к гипоксии плода, вызвать гипогликемию, гипербилирубинемия и брадикардию, а также снизить компенсаторную тахикардию в ответ на гипоксию. После родов у новорождённого возможно угнетение дыхания.

Введение сульфата магния, в т. ч. и внутримышечно, беременной перед родами может привести к снижению тонуса скелетных мышц и выраженной заторможенности новорождённого. Применение тиазидных диуретиков может стать причиной тромбоцитопении и нарушений электролитного баланса.

Применение ингибиторов АПФ у беременных вызывает различные нарушения у плода: почечную недостаточность, неонатальную гипотонию, открытый артериальный проток, респираторный дистресс синдром, гипоплазию лёгких, внутриутробную смерть, что связывают с воздействием ингибиторов АПФ на почки. Возможно также нарушение ossификации скуловой кости у ребёнка.

Применение антагониста кальция нифедипина вызывает незначительные побочные эффекты в виде тахикардии, головных болей, приливов.

Гормональные препараты

У девочек, родившихся у матерей, которые на 8–17 неделе беременности принимали диэтилстильбэстерол, повышается риск развития аденокарциномы влагалища, а также анатомических и функциональных дефектов женских половых органов: поперечных складок на шейке матки, Т-образной матки, гипоплазии матки, дисфункции яичников.

Эстрогены и прогестины не следует применять в первые 4 месяца беременности из-за риска нарушения развития сердца и конечностей и возможности развития псевдогермафродитизма у мальчиков.

Глюкокортикостероиды у беременных необходимо применять с осторожностью из-за возможности развития гипоплазии надпочечников.

Препараты для наркоза, наркотические анальгетики, снотворные средства

Эфир, хлороформ, закись азота, проникая через плаценту могут вызвать угнетение дыхательного центра у плода, в связи с чем их не рекомендуют использовать для обезболивания родов, при кесаревом сечении.

Морфин, барбитураты также быстро проникают через плацентарный барьер, угнетают дыхательный центр плода (концентрация их в ЦНС у плода выше, чем у беременной). При злоупотреблении беременной этими препаратами они могут вызвать синдром отмены у новорождённого. При бессоннице беременным можно назначать транквилизаторы, однако в последние недели беременности их необходимо отменять, так как они могут вызвать угнетение дыхания у новорождённых.

Приём препаратов группы тиреостатиков, особенно с 4-го месяца беременности, когда начинает функционировать собственная щитовидная железа плода, может привести к развитию врождённого гипотиреоза.

Антикоагулянты

Гепарин не проникает через плаценту и при необходимости может быть использован у беременных. Непрямые антикоагулянты проходят через плаценту в неизменном виде и могут вызвать кровоизлияния у плода, даже при отсутствии проявлений геморрагического синдрома у беременной. В первом триместре беременности непрямые антикоагулянты оказывают и эмбриотоксическое, и тератогенное действие (гипоплазия носа, укорочение рук, короткопалость, атрофия глаз, катаракта, аномалии развития конечностей). Расстройства гемостаза у новорождённых, обусловленные приёмом беременными женщинами аспирина, проявляются птехиальными высыпаниями, гематурией, субконъюнктивальными кровоизлияниями. В связи с этим у беременных женщин для купирования болей рекомендуется применять парацетамол.

Гипо- и гипervитаминозы могут привести к нарушению развития плода. Недостаток витамина В₂ вызывает аномалии развития конечностей, расщепление твёрдого нёба, витамина А – расщепление твёрдого нёба и анэнцефалию (в то время как приём больших доз витамина А оказывает тератогенное действие), фолиевой кислоты – пороки развития сердечно-сосудистой системы, органов зрения (микро- и анофтальмия, катаракта), витамина С (так же как и его избыток) – прерывание беременности, кроме того гиповитаминоз С у беременных обуславливает резкое повышение проницаемости капилляров, ухудшает тканевое дыхание. Гиповитаминоз Е приводит к нарушению развития эмбриона и часто к его гибели. У родившихся детей наблюдаются аномалии мозга, глаз и скелетных костей.

Лекарства и кормление грудью

Многие лекарственные препараты выводятся с грудным молоком и соответственно могут оказывать влияние на новорождённого ребёнка. Факторами, оказывающими влияние на проникновение лекарственных веществ в грудное молоко, являются кровоток в молочных железах, метаболизм лекарственных веществ, их молекулярная масса, степень ионизации, растворимость в воде и жирах, степень связывания с белками молока и плазмы, различие

pH материнской плазмы и молока. Концентрация лекарственного препарата в плазме ребёнка, кроме того, зависит от времени, частоты, продолжительности кормления, объёма потреблённого молока, способности организма ребёнка метаболизировать препарат. При этом незрелость ферментативных систем у ребёнка приводит к тому, что период полувыведения лекарственных средств из организма новорождённого может быть значительно больше чем у матери.

К числу препаратов, применение которых противопоказано во время кормления грудью, относят ципрофлоксацин (артропатии), хлорамфеникол (подавление костного мозга), радиоактивный йод (деструкция щитовидной железы), препараты золота (сыпь, нефрит, гепатит), циклофосфамид (нейтропения), йодсодержащие препараты и амиодарон (поражение щитовидной железы), андрогены, эрготомин (рвота, диарея), слабительные препараты (диарея).

Кроме того, необходимо помнить, что некоторые лекарственные препараты подавляют лактацию (бромкриптин, тиазидовые диуретики, комбинированные оральные контрацептивы), поэтому их применять у лактирующих женщин также не следует.

ОСОБЕННОСТИ ФАРМАКОТЕРАПИИ В ДЕТСКОМ ВОЗРАСТЕ

К главным требованиям, предъявляемым ко всем препаратам, относятся эффективность и безопасность, что особенно актуально, когда речь идет о медикаментах для детей.

Наименее зрелые у детей жизненно важные органы: печень, почки и мозг. В связи с этим, метаболизм, усвоение и элиминация лекарственных средств значительно отличаются от таковых у взрослых, а патологические процессы дополнительно меняют функции органов, которые участвуют в усвоении, распределении и выведении препаратов, что часто приводит к недостаточной эффективности фармакотерапии либо возникновению токсических эффектов.

Помимо этого, различия в фармакодинамике и фармакокинетике у детей не являются однонаправленными для различных медикаментов. По характеру взаимодействия с большинством лекарственных средств организм ребенка приближается к таковому взрослого лишь к 12-14 годам.

Наиболее выражены отличия взаимодействия медикаментов с организмом у новорожденных и грудных детей. Некоторые исследования показали, что чем младше ребенок, тем он более чувствителен к нежелательным эффектам лекарственных средств. Кроме того, маленькие дети не в состоянии описать свои ощущения во время лечения, поэтому крик или плач могут быть единственным признаком неблагоприятного влияния терапии. Все это создает трудности для контролируемой фармакотерапии и повышает значение тщательного клинического наблюдения за состоянием функций и поведением ребенка при лечении. Исходя из сказанного выше, в педиатрической практике дополнительно возникает ряд особых требований к медикаментозному лечению:

- дозирование медикаментов в зависимости от возраста и массы тела ребенка, соблюдение кратности приема;

- адекватность способа введения препарата с использованием детских лекарственных форм;
- учет физиологических и патологических особенностей детского организма, в частности, несовершенства метаболизма при синтезе, изготовлении и применении фармпрепаратов.

Терапевтические дозы медикаментов у детей определяют, исходя из клинического опыта их применения в различных возрастных группах. Устанавливают общие закономерности дозирования в единицах массы (г, мг) и объема (каплях, мл) на 1 кг массы или 1 м² поверхности тела, редко – на один месяц или же на один год жизни.

Соблюдение режима дозирования у детей не всегда удается, так как многие препараты не имеют специальной формы выпуска. В детских формах выпускаются всего 10% от общего количества существующих медикаментов. В последние годы шире стали использовать суспензии, сиропы, свечи, содержащие высокоэффективные фармингредиенты.

Биодоступность препаратов у детей трудно предсказуема, особенно широко варьирует при пероральном введении. Это зависит от состояния желудочно-кишечного тракта: воспаления, повреждения слизистой кишечника, нарушения в ней микроциркуляции. Для получения высокой биодоступности необходимо парентеральное введение лекарственных средств. При парентеральном введении небольших объемов необходимо учитывать «мертвое» пространство шприца, для уменьшения погрешности препараты необходимо разводить. Эффективным у детей является введение медикаментов путем ингаляций, эндотрахеальных инстилляций, эндоназально. Ректальный способ введения широко распространен в педиатрической практике.

При выборе способа введения медикаментов у детей следует максимально избегать болевых воздействий, например, при наличии катетера лучше вводить препараты внутривенно, а не внутримышечно.

Морфофункционально детский организм существенно отличается от организма взрослого, наиболее это касается новорожденных и детей первых месяцев жизни. Ниже перечислены особенности, которые значимы для успешности терапии и риска возникновения побочных эффектов у детей. У маленьких детей более выражена васкуляризация желудка и кишечника, ниже кислотность желудочного сока (в 3-4 раза ниже, чем у взрослых), выше проницаемость пор кишечника для крупных молекул. Количество альбумина в плазме крови меньше, поэтому у грудных детей лекарственные средства менее прочно связываются с белками, что способствует повышенной десорбции и увеличению свободной фракции препарата в крови. Эти особенности детского организма обуславливают облегчение пассивного транспорта медикаментов и их более высокую биодоступность.

У детей в возрасте до одного года больше относительное содержание воды в организме (70 против 60% у взрослых) и объем внеклеточной жидкости (40 против 20% у взрослых), поэтому для многих медикаментов, чтобы достигнуть тех же концентраций в плазме крови, требуется введение более высоких доз. Многие препараты лучше проникают через гематоэнцефалический барьер из-за незавершенного развития

гистогематических барьеров. В тоже время лекарственные средства в меньшей степени сорбируются тканью мозга, поскольку она содержит меньше липидов.

Метаболическая инаktivация препаратов у детей снижена в связи с меньшей массой паренхимы печени, низкой активностью окислительных ферментов и системы детоксикации. Только в раннем детском возрасте возможно образование метаболитов, которые не обнаруживаются у взрослых и детей старшего возраста при введении некоторых медикаментов, например, аминазина, сибазона, промедола, парацетамола.

Выведение лекарственных средств почками у новорожденных и детей первого года жизни замедлено, что связано с более низкой, чем у взрослых, клубочковой фильтрацией и меньшей проницаемостью базальной мембраны почечных клубочков.

К сожалению, следует признать, что на сегодняшний день научно обоснованная информация о применении медикаментов в педиатрии недостаточна или отсутствует. Часто только данные, предоставленные фармацевтической компанией, являются единственным источником информации для врачей. Поэтому не только пациенты и их родители, но и врачи часто имеют ошибочные представления относительно выбора и применения препаратов в педиатрии.

Итак, резюмируем:

Изменение фармакокинетики

- У детей роговой слой кожи тоньше, поэтому при накожном применении лекарства всасываются лучше, чем у взрослых. Абсорбция лекарств при ректальном применении также лучше, чем у взрослых.
- Объем жидкости в организме детей 70-80%, тогда как у взрослых только »60%, поэтому объем распределения гидрофильных лекарств у них больше и требуются более высокие дозы.
- У новорожденного уровень альбумина в плазме ниже, чем у взрослых, поэтому связывание лекарства с белком у них менее интенсивное
- Лекарственные средства могут вытеснять неконъюгированный билирубин из связи с белком, при этом печень ребенка не способна быстро конъюгировать его и у ребенка может развиваться желтуха с поражением ядер ЦНС.
- У новорожденных низкая интенсивность систем цитохрома P450 и конъюгирующих

Изменение фармакодинамики

- У новорожденных снижена чувствительность к сердечным гликозидам, т.к. у них на единицу площади кардиомиоцита больше $\text{Na}^+/\text{K}^+-\text{ATPаз}$ (мишеней действия гликозидов).
- У детей ниже чувствительность к сукцинилхолину и атракурию, но повышена чувствительность ко всем другим миорелаксантам.
- Психотропные средства могут вызвать у детей аномальные реакции: психостимуляторы – могут повышать концентрацию внимания и снижать моторную гиперактивность, транквилизаторы – напротив, способны вызвать т.н.

ферментов, но высокая активность атипичное возбуждение метилирующих систем.

- Скорость клубочковой фильтрации в почках детей до 6 мес составляет 30-40% скорости взрослых, поэтому почечная экскреция лекарств снижена.

Для расчета дозы у детей предложено несколько формул:

- Ориентировочные формулы, учитывающие разницу в массе или возрасте ребенка и взрослого:

$$D_{\text{дети}} = \frac{\text{возраст(лет)}}{20} \times D_{\text{взрослые}} \quad \text{— формула Диллинга;}$$

$$D_{\text{дети}} = \frac{\text{возраст(лет)}}{\text{возраст(лет)} + 12} \times D_{\text{взрослые}} \quad \text{— формула Янга;}$$

$$D_{\text{дети}} = \frac{\text{масса(кг)}}{70} \times D_{\text{взрослые}}.$$

Для уточнения дозы, полученной по последней формуле, было предложено учитывать также и «дозовый фактор» (Df):

$$D_{\text{дети}} = \frac{\text{масса(кг)}}{70} \times D_f \times D_{\text{взрослые}}.$$

Величину Df определяют исходя из возраста ребенка:

<i>Df</i>	
<i>Возраст, лет</i>	
0-1	1,8
1-2	1,6
2-6	1,4
6-10	1,2

- Наиболее точной является формула, которая определяет величину дозы исходя из площади поверхности тела ребенка:

$$D_{\text{дети}} = \frac{\text{ППТ(м}^2\text{)}}{1,72} \times D_{\text{взрослые}},$$

в данной формуле ППТ – площадь поверхности тела, которая может быть определена по формуле Дюбуа:

$$\text{ППТ(м}^2\text{)} = \text{МТ}^{0,425} (\text{кг}) \times \text{Р}^{0,725} (\text{см}) \times 0,007184$$

(ППТ – площадь поверхности тела, МТ – масса тела, Р – рост).

В ряде случаев фирма производитель указывает детскую дозу в виде мг/кг веса или мг/м²

поверхности тела. В этом случае при расчете доз могут помочь специальные таблицы, которые приводятся в национальных фармакопеях. В настоящее время большинство лекарственных средств дозируют по массе (мг/кг).

6.2. Особенности действия и применения ЛС в пожилом возрасте. Влияние на фармакологический эффект приема и состава пищи

Пожилые люди представляют наиболее гетерогенную группу больных. Даже в отсутствие выраженных патологических симптомов и находясь в одинаковом возрасте, различные индивидуумы в физиологическом отношении являются более молодыми или старыми по сравнению друг с другом. Например, функция почек, снижающаяся с годами, может быть как практически нормальной, так и значительно нарушенной в отсутствие серьезного почечного заболевания. В отличие от детского возраста, когда рост и развитие организма происходят достаточно предсказуемо, процесс старения органов и систем может начинаться с 40 лет и протекать совершенно по-разному у различных людей. Кроме того, пожилые пациенты (старше 65 лет) обычно страдают от множественных заболеваний и возрастных изменений психики, что создает значительные трудности при их лечении. Желание отделить возрастные изменения от признаков заболевания заставило исследователей заняться изучением распределения и действия лекарств в группах здоровых пожилых и здоровых молодых добровольцев. Такие исследования не предназначены для выявления возможных различий в течение заболеваний или действия лекарств у пожилых по сравнению с молодыми пациентами; обычно при их проведении получают информацию о возрастных отличиях или процессе старения. Очевидно, что при назначении лекарственных средств пожилым пациентам врачу следует учитывать всю информацию, связанную с процессами старения.

В последние годы усиленно развивается гериатрическая клиническая фармакология. Это связано с всеобщим процессом старения населения. Пропорция пожилых людей в общей популяции развитых стран неуклонно возрастает. В США доля людей старше 65 лет составляет 12 %; при этом они потребляют примерно 30 % всех выписываемых в этой стране лекарств.

Особенности назначения лекарств в пожилом возрасте

Эпидемиологии применения лекарств у пожилых пациентов в амбулаторной практике посвящено несколько крупных исследований. По данным скрининга, наиболее часто у пожилых применялись кардиоваскулярные препараты (антигипертензивные средства, антиаритмики) – 55 %, средства, действующие на центральную нервную систему, – 11 %, ненаркотические анальгетики – 9 %. Среди безрецептурных препаратов, потребляемых пожилыми пациентами, анальгетики составили 40 %, витамины и пищевые добавки – 33 %, лекарства, действующие на желудочно-кишечный тракт, включая слабительные, – 22 %. В среднем на 1 респондента приходилось 2,9 лекарства. Было проведено несколько исследований по оценке правильности назначения медикаментов больным. В частности, отмечено, что несмотря на снижение с возрастом массы тела, дозы лекарств не снижались адекватно этому, хотя, как известно, риск передозировки увеличивается из-за возрастного нарушения выведения многих лекарств. Также снижение

веса и преклонный возраст являются факторами риска для возникновения побочных медикаментозных реакций.

Гораздо чаще у пожилых пациентов имеет место полипрагмазия. В среднем больные пожилого возраста получают по 1,5–7,1 медикамента, большая часть лекарств (примерно 3 препарата на одного больного, или 40 % всех назначений) выписываются “по жизненным показаниям”, обычно в эту группу препаратов входят седативные средства, гипнотики, анальгетики и слабительные. В Великобритании и скандинавских странах большинство пожилых больных получают до пяти лекарств.

Побочные лекарственные реакции у пожилых

Исследования, проведенные в разных странах мира, показывают, что частота побочных явлений, связанных с применением медикаментов у госпитализированных больных старше 60 лет, составляет от 10 до 25 %. Этот в 2–3 раза выше, чем у больных моложе 30 лет. Демографические факторы (пожилой возраст, женский пол, малый вес тела, печеночная или почечная недостаточность, прием нескольких лекарств и предыдущие побочные реакции) коррелируют с частотой побочных реакций. Кроме того, у пожилых возрастают реакция на стандартные дозы лекарств и ответ на фармакологический стресс. Тем не менее вероятность учащения побочных лекарственных реакций с возрастом остается спорным вопросом. Нет убедительных оснований считать, что возраст сам по себе является фактором, увеличивающим число нежелательных лекарственных явлений. Есть основания считать, что возрастание риска побочных лекарств у пожилых обусловлен скорее не старением, а увеличением числа заболеваний и используемых фармацевтических препаратов.

Комплаентность у пожилых больных

Комплаентность, или выполнение врачебных рекомендаций, является важным фактором успешности лечения острых и хронических заболеваний. От 25 до 50 % амбулаторных больных не выполняют правильно врачебные рекомендации. У пожилых пациентов получены примерно такие же результаты. Отсутствие ясного понимания необходимости выполнения предписанного лечебного режима приводит к терапевтическим неудачам. В одном из исследований показано, что несоблюдение врачебных рекомендаций по приему лекарств имело место у 40 % пожилых больных, причем очень часто такое несоблюдение было сознательным. В частности, оно могло быть вызванным желанием использовать большее количество медикаментов и получить назначение от нескольких врачей.

Одним из способов улучшения комплаентности является уменьшение количество лекарств, принимаемых ежедневно. У больных старше 65 лет частота несоблюдения режима приема лекарств возрастает в 2 раза при ежедневном приеме 3 и более медикаментов, тогда как у больных моложе 65 лет она одинакова при приеме и 1, и 2, и 3, и большего количества лекарств.

Однако в нескольких исследованиях, посвященных комплаентности у больных старше 70 лет, частота соблюдения режима приема лекарств была высокой (80–90 %) во

всех возрастных категориях, включая и пациентов старше 80 лет, особенно при лечении систолической гипертензии пожилых.

Иногда некомплаентность связана с желанием уменьшить или избежать побочных реакций. Некоторые больные сознательно снижают дозы препаратов во избежание негативных эффектов. Например, около 10 % пациентов, принимающих дигоксин, сознательно нарушают режим приема препарата.

Особенности фармакокинетики лекарств у пожилых

Абсорбция лекарств у пожилых

У пожилых наблюдается функциональная перестройка ЖКТ, что приводит к нарушению или задержке лекарственной абсорбции. Известно, что базальная и пиковая продукция желудочного сока уменьшается с возрастом. Это приводит к возрастанию рН желудочного содержимого, что в свою очередь способствует повышению растворимости липидов, изменению степени ионизации некоторых лекарств и снижению абсорбции. Однако эффект повышения рН желудочного сока как такового труднопредсказуем; например, оно может вести к ускоренному опорожнению желудка, что в свою очередь приводит к более быстрому началу лекарственной абсорбции в тонком кишечнике. Опорожнение желудка и его подвижность определяют скорость доставки лекарства в тонкую кишку, где и происходит путем пассивной диффузии абсорбция большинства лекарственных средств. Наибольшее значение у пожилых людей имеет замедление эвакуаторной способности желудка и ослабление моторики кишечника. Это замедляет скорость всасывания лекарственных средств, при этом увеличивается время наступления терапевтического действия. Вместе с тем запоры у пожилых, характеризующиеся гипомоторикой кишечника, могут способствовать увеличению полноты всасывания лекарственных средств вследствие длительного пребывания препаратов в ЖКТ. В результате может наблюдаться усиление и пролонгирование терапевтического действия лекарственных средств, что в сочетании с замедлением их элиминации требует коррекции доз и режимов назначения. Лекарства, снижающие моторику ЖКТ, такие как наркотические анальгетики и антидепрессанты, также могут влиять на абсорбцию у пожилых.

Микроскопическое исследование биопсийного материала тощей кишки у пожилых пациентов выявило уменьшение поверхности слизистой оболочки на 20 %. Клиническая значимость этого явления неизвестна; спорной остается его связь со снижением абсорбции орально принятых лекарств у пожилых. Вместе с тем активный транспорт кальция, железа, тиамина и витамина В12 с возрастом однозначно снижается.

Трансдермальный путь доставки лекарств (контактные кожные пластыри, трансдермальные терапевтические системы) имеет преимущества у пожилых перед их пероральным применением. Следует, однако, учитывать физиологическое старение кожи, начинающееся уже с 40 лет. В возрасте 60 лет происходит заметное истощение всех слоев кожи вследствие атрофии и дегенеративных процессов. Уменьшаются также количество сосудов и проницаемость сосудистых стенок; имеют место нарушения микроциркуляции в виде стаза, микротромбозов, запустевания капилляров. К сожалению, все еще мало известно о влиянии возраста на трансдермальную абсорбцию лекарств.

При подкожном и внутримышечном введении лекарств у пожилых также наблюдается замедление их всасывания вследствие снижения сердечного выброса, уменьшения скорости кровотока и изменения проницаемости стенок сосудов.

Биодоступность лекарств зависит от абсорбции и пресистемного метаболизма через стенки ЖКТ и печень. Биодоступность таких лекарств, как лидокаин, пропранолол и лабетолол, характеризующихся высоким печеночным клиренсом, выше у пожилых больных из-за сниженного пресистемного метаболизма в этой возрастной группе. С другой стороны, абсолютно противоположные данные были получены для празозина.

Любые изменения в биодоступности могут быть связаны с возрастной разницей в абсорбции. Так как нет явных клинических доказательств изменения абсорбции с возрастом, то и биодоступность препаратов с низким печеночным клиренсом клинически не различается в разных возрастных группах.

Распределение лекарств у пожилых

Состав тела является одним из основных факторов, которые могут изменять распределение лекарств у пожилых. К 80 годам количество жидкости в человеческом организме уменьшается на 10–15 %. Мышечная масса с возрастом также уменьшается по отношению к общему весу. Это происходит из-за относительного увеличения количества жира у пожилых. Сравнивая возрастные группы 18–25 и 65–85 лет, можно отметить увеличение содержания жира на 18–36 % у мужчин и на 33–45 % у женщин. Однако у очень пожилых людей имеется тенденция к уменьшению количества жира в общей массе тела. Но в любом случае мышечная масса с возрастом уменьшается у всех индивидуумов.

Водорастворимые лекарства, распределяющиеся в основном в жидкости человеческого организма и мышечной ткани, имеют у пожилых более высокую концентрацию в крови, если доза рассчитывается по общему весу или общей поверхности. Исходя из вышеизложенного, объем распределения водорастворимых лекарств у пожилых меньше, при этом начальная концентрация в плазме повышена. Это было продемонстрировано на примере этанола: эквивалентные концентрации этанола в крови достигались у пожилых при дозе, на 10–15 % меньшей, чем у молодых лиц. Можно привести и другие примеры: дигоксин, атенолол, циметидин.

Совершенно противоположная картина в случае с липофильными лекарствами. Объем их распределения у пожилых возрастает из-за увеличения пропорции жира в общей массе тела. С этим связано возрастное увеличение объема распределения некоторых бензодиазепиновых транквилизаторов, фенотиазиновых нейролептиков, барбитуратов.

Скорость и степень распределения лекарственных средств могут нарушаться у пожилых больных как вследствие снижения клеточной массы и нарушения тканевой архитектоники, так и в результате уменьшения массы тела и его состава, а также циркуляторных расстройств. К ним относятся: снижение сердечного выброса на 1 % в год, уменьшение скорости кровотока и перераспределение регионального кровотока, изменение тканевой проницаемости.

Свободная плазменная концентрация является важным показателем распределения и выведения медикаментов; изменения в связывании лекарств с белками плазмы, эритроцитами и другими тканями – важные факторы изменения фармакокинетики у пожилых. Многие препараты-основания имеют более высокое сродство к кислым α 1-гликопротеинам, чем препараты-кислоты, а препараты-кислоты характеризуются большим сродством к альбуминам. Следует учитывать, что с возрастом концентрация кислым α 1-гликопротеинов увеличивается. Поэтому связывание некоторых щелочных лекарств, таких как лидокаин и дизопирамид, с годами возрастает. Концентрация альбуминов в крови с возрастом уменьшается на 10–20 %, причем хронические заболевания и обездвиженность, возможно, имеют важнейшее значение для синтеза альбуминов. В некоторых исследованиях показано, что изменения в связывании белков с препаратами-кислотами у пожилых весьма велики. Так, средняя концентрация свободного (несвязанного) напроксена в плазме у пожилых в 2 раза превышает таковую у молодых. В этих исследованиях не была показана взаимосвязь между свободной концентрацией и эффективностью и токсичностью лекарства, но был поднят вопрос о необходимости снижения дозы напроксена у пожилых.

Метаболизм лекарств у пожилых

У лиц пожилого и старческого возраста наблюдается замедление биотрансформации лекарственных средств вследствие атрофии паренхимы печени, уменьшения количества активных гепатоцитов, снижения активности микросомальных ферментов и извращения метаболизма. Исследования аутопатов показали, что масса печени в возрасте старше 65 лет снижается на 18–25 %, а по данным ультразвукового исследования – на 11–32 %. Печеночный кровоток уменьшается почти на 35–45 % по сравнению с лицами молодого и среднего возраста. С возрастными изменениями печени и печеночного кровотока связаны и возрастные изменения клиренса некоторых лекарств. Печеночный клиренс лекарственных средств зависит от активности ферментов, ответственных за биотрансформацию, и печеночного кровотока, определяющего транспорт лекарств в печень. У препаратов с низким печеночным клиренсом (при относительно медленном метаболизме в печени) клиренс пропорционален печеночному метаболизму.

Как уже было отмечено выше, пожилой возраст связан со снижением пресистемного метаболизма пропранолола и лабетолола, различающихся высокой скоростью выделения. Соответственно, биодоступность этих препаратов с возрастом увеличивается. По этим же причинам другие лекарства с высокой скоростью выведения из печени (например, блокаторы кальциевых каналов, трициклические антидепрессанты, большинство важнейших транквилизаторов) следует назначать пожилым с большой осторожностью, т. к. и их низкие дозы могут быть достаточны и для достижения терапевтического эффекта, и для проявления токсичности.

Таким образом, возрастные изменения печени приводят к увеличению биодоступности лекарственных средств и повышению их концентрации в плазме. С другой стороны, вследствие снижения печеночного клиренса изменяется период полувыведения ($T_{1/2}$) для препаратов как с быстрым, так и с медленным метаболизмом.

Наряду с общими нарушениями печеночного клиренса лекарств изменяются реакции биотрансформации типа I (окисление, восстановление, гидролиз) и типа II (глюкоронизация, ацетилирование и сульфатирование), осуществляемые микросомальными или немикросомальными ферментами. Обычно реакции типа I снижены у пожилых. У хлордiazепоксида, diaзепамa, клоразепамa, празепамa, т. е. у тех лекарств, которые подвергаются окислительному метаболизму до образования активных метаболитов, с возрастом снижается клиренс и удлиняется период полувыведения. Наоборот, у оксазепамa, лоразепамa, темазепамa элиминация происходит по типу реакций конъюгации (тип II), и их клиренс не изменяется с возрастом. Это значит, что кумулятивный или длительный седативный эффект маловероятен при применении последней группы бензодиазепинов.

Кроме того, определенные патологические состояния, внутренняя генетическая предрасположенность больного могут сыграть важную роль в клиренсе лекарств. Например, имеется положительная взаимосвязь между возрастом и развитием медленно ацетилирующего фенотипа, что может привести к развитию рака желчного пузыря при длительном контакте с ариламинами и гидразинами. Такого рода информация важна для предположения о возникновении побочных токсических реакций или отсутствии терапевтического эффекта у больных с генетическим нарушением путей биотрансформации. Примерами могут служить энкаинид, прокаионамид, фенитоин.

С возрастом в целом снижается индукция печеночных ферментов курением. Активность микросомальных ферментов печени увеличивается под влиянием курения. Однако в отношении различных лекарств этот процесс протекает по-разному. Так, усиление метаболизма пропранолола наблюдали только у курильщиков молодого и среднего возраста. Напротив, клиренс теофиллина возрастал и у молодых, и у пожилых курильщиков. Таким образом, снижение дозы метаболизируемого лекарства исключительно из-за возраста может привести к неадекватному терапевтическому эффекту у пожилых курильщиков.

Следует учитывать способность отдельных лекарственных препаратов стимулировать или угнетать метаболизм других лекарственных средств в старческом организме. Так, длительный (более двух недель) прием барбитуратов, галоперидола, аминазина, амитриптилина, diaзепамa – индукторов печеночного метаболизма, снижает эффективность не прямых антикоагулянтов, создавая предпосылки для их использования в повышенных дозах. При отмене средств, ускоряющих метаболизм, требуется обязательное снижение доз антикоагулянтов во избежание геморрагических осложнений. Отмеченная закономерность характерна для рифампицина, амидопирина, бутадiona. При одновременном назначении антикоагулянтов и снотворных средств наименьшее влияние на печеночный метаболизм оказывает нитразепам. Длительный прием индукторов метаболизма может вызвать ускорение биотрансформации фолиевой и аскорбиновой кислот, витаминов B6 и D, приводя к развитию макроцитоза, мегалобластической анемии, гиперхолестеринемии у лиц старческого возраста.

Почечная экскреция лекарств у пожилых

Самым постоянным возрастным изменением фармакокинетики является снижение элиминации лекарств через почки. Страдает как клубочковая, так и канальцевая фильтрация. Скорость клубочковой фильтрации, измеряемая клиренсом креатинина, может снижаться у пожилых лиц на 35–50 %. Причиной этого являются следующие возрастные изменения почек: атрофия преимущественно кортикального слоя; уменьшение количества активных клубочков; гистологические изменения клубочков и базальной мембраны канальцев. С возрастом развивается артериолонефросклероз почечных артерий, приводящий к ежегодному уменьшению функции в среднем на 1 % после 30-летнего возраста. Таким образом, пожилых пациентов следует относить к больным с легкой степенью почечной недостаточности. При этом уровень креатинина в сыворотке не повышается, так как его продукция снижается пропорционально уменьшению мышечной массы. Отмечено, что параллельно снижению скорости клубочковой фильтрации происходит частичное падение канальцевой секреции и реабсорбции. Снижение почечной функции приводит к повышению концентрации препаратов, экскретирующихся в неизменном виде, и активных или токсических метаболитов, что повышает риск кумуляции лекарственных средств, передозировки и побочных эффектов. К числу лекарственных средств, требующих коррекции доз у пожилых лиц, относятся препараты с узкой шириной терапевтического действия: сердечные гликозиды (строфантин, коргликон, дигоксин), аминогликозидные антибиотики, а также цефалоспорины, противодиабетические, антиаритмические, урикозурические средства, нестероидные противовоспалительные препараты.

Для выбора дозы и режима дозирования лекарств, которые выделяются через почки, необходимо тщательно следить за клиренсом креатинина и плазменным клиренсом. Обычно при применении лекарств, выделяющихся через почки, у пожилых выявляется пропорциональное снижение клиренса креатинина и плазменного клиренса.

Особенности фармакодинамики лекарств у пожилых

Фармакодинамика, фармакологическое и терапевтическое действие лекарств у пожилых изучались менее активно, чем фармакокинетика. Влияние возраста на лекарственную чувствительность зависит от изучаемых лекарств и возможности измерить получаемый ответ, поэтому обобщить все полученные данные достаточно сложно. Характер влияния лекарственных препаратов на организм имеет в старческом возрасте существенные особенности. Возрастные изменения фармакодинамики обусловлены тем, что при ухудшении условий доставки лекарств к тканям число специфических рецепторов уменьшается, однако их чувствительность к лекарственным воздействиям увеличивается и извращается. Этим объясняется разнонаправленный и труднопрогнозируемый характер ответа старческого организма на лекарственные средства. Возникновению извращенных реакций на препараты способствуют сниженная физическая активность, меньшее потребление пищи и воды, склонность к запорам, витаминная недостаточность, ухудшение кровоснабжения тканей и относительное преобладание возбуждательных процессов в нервной системе старых людей.

Анальгетики. Пожилые больные часто получают анальгетики и противовоспалительные средства с целью анальгезии. Морфин и меперидин вызывают снижение скорости плазменного клиренса у пожилых. Степень обезболивания и его длительность после приема морфина и пентазоцина у пожилых более выражена, чем у молодых, и достигается применением меньшей дозы.

При использовании нестероидных противовоспалительных средств у пожилых следует проводить тщательный мониторинг. При применении этих лекарств возрастает риск таких осложнений, как гиперкалиемия или почечная недостаточность, и смерти от желудочно-кишечных кровотечений.

Антикоагулянты. Данные о необходимости подбора дозы и возможности кровотечения при назначении варфарина у пожилых противоречивы. В одном исследовании показано более выраженное угнетение синтеза свертывающего фактора витамина К при одинаковых концентрациях варфарина в плазме крови у пожилых по сравнению с молодыми. Вместе с тем при применении варфарина у пожилых следует тщательно подбирать дозы, ориентируясь на протромбиновое время. Варфарин необходимо применять с осторожностью при сочетании с лекарствами, которые могут снижать его метаболизм (например, циметидином) или вытеснять его из связывающих рецепторов белков (хлорпропамидом). Возраст сам по себе не является противопоказанием к назначению оральных антикоагулянтов, но такие состояния, как неуверенная походка, частые падения, пептическая язва, алкоголизм, несоблюдение больным лечебного режима, могут способствовать осложнениям, связанным с их назначением.

Изменение режима назначения гепарина с возрастом может не требоваться из-за отсутствия взаимосвязи между концентрацией гепарина в плазме крови и антикоагулянтным действием.

Кардиоваскулярные средства. В структуре заболеваемости у пожилых преобладают заболевания сердца и сосудов, что ведет к широкому применению у них кардиоваскулярных средств.

Изменения сердечно-сосудистой системы у пожилых людей приводят к повышению чувствительности к вазодилаторам, гипотензивным средствам и диуретикам. Факторами, предрасполагающими к развитию ортостатических реакций, являются: снижение сердечного выброса и эластичности сосудов, уменьшение чувствительности адренорецепторов миокарда к стимулирующему действию катехоламинов, нарушение барорецепторной регуляции в ответ на гипотензию.

Действие фуросемида ослабляется с возрастом, но клиническая значимость этого наблюдения до конца не выяснена. При применении всех диуретиков пожилые больные теряют значительно больше жидкости, чем молодые, и у них более выражена гипокалиемия, гипонатриемия и гипомагниемия.

Применение нитратов и новокаинамида сопровождается бо́льшим, чем у лиц среднего возраста, снижением артериального давления и возможным ухудшением мозгового кровообращения.

Снижение клиренса, удлинение периода полувыведения антиаритмических средств, таких как хинидин, прокаинамид и N-ацетилпрокаинамид, а также уменьшение терапевтического индекса этих препаратов предрасполагают к более частым токсическим реакциям у пожилых больных по сравнению с более молодыми. Поэтому обязательным является мониторирование концентрации антиаритмических средств в плазме крови у пожилых больных. Возрастные изменения в кинетике внутривенно введенного лидокаина минимальны, но побочные реакции чаще встречаются у пожилых. Частыми нежелательными эффектами лидокаина являются: помутнение сознания, парестезии, нарушение дыхания, гипотензия и судороги. Так как дигоксин распределяется преимущественно в мышечной ткани, нагрузочные дозы препарата должны быть снижены пропорционально возрасту. Скорость клубочковой фильтрации является основным показателем клиренса креатинина, поэтому поддерживающая доза дигоксина рассчитывается исходя из функционального состояния почек.

Применение блокаторов кальциевых каналов изучалось при артериальной гипертензии у пожилых. Действие верапамила на удлинение интервала PR было выраженным после внутривенного введения, что указывает на сниженную чувствительность к действию этого препарата на сердечную проводимость у пожилых. У пожилых больных появляется тенденция к значительному снижению артериального давления и частоты сердечных сокращений; это можно объяснить возросшей чувствительностью к отрицательному инотропному и вазодилатирующему действию верапамила, а также снижением барорецепторных функций. Но в другом исследовании внутривенное введение дилтиазема привело к значительно большему удлинению интервала PR у молодых по сравнению с пожилыми больными.

У лиц старческого возраста слабее проявляют свое действие адреналин и другие симпатомиметики, при этом пожилые больные менее подвержены их хронотропному эффекту. Гипотензивное действие β -адреноблокаторов снижено, а число побочных эффектов при их применении увеличивается.

С целью определения влияния возраста на механизм изменения реакции β -адренергических рецепторов исследовались различные вариации: снижение числа высокочувствительных рецепторов, снижение аффинности рецепторов к агонистам, изменение активности аденилатциклазы, снижение цАМФ-зависимой активности протеинкиназы. Чувствительность и аффинность β -адренорецепторов человеческих лимфоцитов к агонистам не повышалась с возрастом, но у пожилых по сравнению с более молодыми пациентами выявляли снижение концентрации цАМФ и активности аденилатциклазы. Полученные результаты свидетельствуют о возрастных изменениях во взаимодействии между β -адренергическими рецепторами и стимуляцией продукции аланинаминотрансферазы в белках, что способствует связыванию рецептора с аденилатциклазой.

Изучение функции α_1 -адренергических рецепторов не выявило существенных изменений, связанных с возрастом.

Несмотря на все исследования по изучению возрастных изменений и фармакологии адренергических состояний, назначение каждого лекарства должно быть

индивидуальным. Следовательно, врачу необходимо подбирать дозу по клиническому ответу.

Психотропные лекарственные средства. Психотропные препараты очень часто выписываются пожилым неправильно. Выбор нейролептиков для лечения психозов, параноидальных состояний и возбуждения в сочетании со старческой деменцией зависит от синдромов, которые предстоит лечить, и общего состояния больного. Ответ на лечение не всегда предсказуем, поэтому терапию следует начинать с небольших доз с их тщательной титрацией. У пожилых больных очень часто могут возникать побочные реакции на психотропные средства, такие как делирий, экстрапирамидные расстройства, аритмии и постуральная гипотензия. Нередко у пожилых больных встречаются случаи отдаленных дискинезий, иногда необратимых. Острые дистонии чаще встречаются у более молодых пациентов, в то время как с возрастом возрастает число хорееподобных реакций. Большинство психотропных препаратов и многие другие лекарства вызывают нарушения памяти у пожилых.

Из-за возрастных изменений печени метаболизм многих антидепрессантов, особенно тритичных аминов, таких как амитриптилин и имипрамин, и их метаболитов нарушается. Пожилые больные, принимающие эти лекарства, подвержены побочным реакциям, наиболее частыми среди которых являются постуральная гипотензия, задержка мочи и седативное действие. Поэтому следует использовать малые дозы этих препаратов и назначать их перед отходом ко сну. Более серьезные побочные явления – падения, которые могут привести к переломам конечностей, часто возникают при увеличении дозы и периода полувыведения психотропных препаратов, включая антидепрессанты и бензодиазепины.

Пожилые люди сильнее молодых реагируют на острые реакции ЦНС при приеме бензодиазепинов. Седативный эффект у пожилых возникает при приеме меньшей дозы диазепама и при меньшей концентрации в крови. Даже при неизменной фармакокинетике пожилые пациенты чувствительнее к нитразепаму. Токсичность флуразепама возрастает у пожилых даже при приеме средних доз препарата, и даже при возникновении толерантности при длительном приеме дозу следует снижать.

Рекомендации по назначению лекарств лицам пожилого возраста

Общие принципы назначения лекарств пожилым больным не отличаются от таковых в других возрастных группах. Отличие состоит в том, что у пожилых пациентов одновременно встречается нескольких заболеваний, требующих применения нескольких лекарств, имеются изменения в лекарственном ответе, высока вероятность возникновения побочных реакций, и все это требует более тщательного мониторинга лекарственной терапии. Исходя из вышесказанного, у пожилых больных сложнее предсказать результаты лечения. Кроме того, нарушения в системе гомеостаза у них повышают риск возникновения токсических реакций.

Основной целью при лечении пожилых пациентов является облегчение симптомов и улучшение качества жизни.

Основные принципы назначения лекарственных средств у пожилых:

1. Определение необходимости назначения лекарств:

не все болезни пожилых требуют медикаментозного лечения;

по возможности избегать применения лекарств, но обязательно назначать их, если стоит вопрос о качестве жизни;

перед началом лечения должен быть поставлен точный диагноз.

2. Тщательное выявление характера уже проводимого лечения, всех привычек больных:

больной может получать рекомендации и лечение от нескольких врачей;

сведения об уже получаемой терапии позволят избежать нежелательных лекарственных взаимодействий;

курение, алкоголь, употребление кофе могут привести к усилению действия лекарств.

3. Хорошее знание механизма действия назначаемого лекарства:

знание о возможности возрастных изменений в распределении лекарств и ответе на лечение;

назначать хорошо изученные лекарства.

4. Инициация терапии с небольших доз лекарств:

стандартная доза часто велика для пожилых больных;

хотя влияние возраста на печеночный метаболизм не всегда предсказуемо, известно, что почечная экскреция лекарств и их метаболитов снижается с возрастом;

пожилые больные более восприимчивы к препаратам, влияющим на ЦНС.

5. Необходимость титрования дозы до нужного эффекта:

определить достижимый терапевтический эффект;

доводить дозу до определенного терапевтического результата или возможного предела, после которого могут возникнуть побочные явления;

в отдельных случаях комбинированная терапия более адекватна и эффективна.

6. Как можно более простой режим применения, обеспечивающий комплаентность:

избегать сложных режимов дозирования, наиболее приемлем прием лекарств один-два раза в сутки;

тщательно инструктировать больных и их родственников по приему лекарств;

объяснить, для чего выписано лекарство;

предложить вести запись по приему лекарств;

за пожилым больным необходим постоянный контроль.

Очень важно принимать препарат в то время, которое указано врачом или рекомендуется в инструкции. В противном случае лекарство может стать просто бесполезным или даже принести вред. Для большинства препаратов это связано с процессами, происходящими в желудочно-кишечном тракте. Пища, а также желудочный сок, пищеварительные ферменты и желчь, которые выделяются в процессе ее переваривания, могут взаимодействовать с лекарствами и изменять их свойства. Именно поэтому совсем не безразлично, когда лекарство будет принято: натощак, во время или после еды.

Указания врача или рекомендации, содержащиеся в инструкции по применению препарата, определяются, главным образом, известными фактами физиологии пищеварения. **Через 4 ч после еды или за 30 мин до следующего приема пищи** (такое время называют “натощак”) желудок пустой, количество желудочного сока в нем минимально (буквально несколько столовых ложек). Желудочный сок в это время содержит мало соляной кислоты. С приближением завтрака, обеда или ужина количество желудочного сока и соляной кислоты в нем возрастает, а с первыми порциями пищи его выделение становится особенно обильным. По мере поступления пищи в желудок кислотность желудочного сока постепенно снижается за счет его нейтрализации пищей (особенно, если вы едите яйца или пьете молоко). Однако в течение 1-2 ч после еды она снова возрастает, поскольку желудок к этому времени освобождается от пищи, а выделение желудочного сока еще продолжается. Особенно сильно такая вторичная кислотность проявляется после потребления жирного жареного мяса или черного хлеба. Все, кому известна изжога, могут подтвердить это. Кроме того, при употреблении жирной пищи ее выход из желудка задерживается, и даже возможен заброс панкреатического сока, вырабатываемого поджелудочной железой, из двенадцатиперстной кишки в желудок (так называемый рефлюкс).

Пища, перемешанная с желудочным соком, переходит в начальный отдел тонкого кишечника – двенадцатиперстную кишку. Туда же начинает поступать желчь, вырабатываемая печенью, и панкреатический сок, выделяемый поджелудочной железой. Благодаря содержанию большого количества пищеварительных ферментов в панкреатическом соке и биологически активных веществ в желчи начинается активный процесс переваривания пищи. В отличие от панкреатического сока желчь секретируется постоянно, включая промежутки между приемами пищи. Избыточное количество желчи поступает в желчный пузырь, где создается резерв для нужд организма.

Если нет других указаний в инструкции или в назначении врача, лекарства лучше принимать натощак, за 30 мин до еды, так как взаимодействие с пищей и пищеварительными соками может нарушить механизм всасывания или привести к изменению свойств лекарств.

Если нет других указаний в инструкции или в назначении врача, лекарства лучше принимать натощак, за 30 мин до еды.

Натощак принимают:

– все настойки, настои, отвары и им подобные препараты, изготовленные из растительного сырья. Они содержат сумму действующих веществ, некоторые из них под

воздействием соляной кислоты желудка могут перевариваться и переходить в неактивные формы. Кроме того, под воздействием пищи возможно нарушение всасывания отдельных компонентов таких препаратов и, как следствие, недостаточное или искаженное действие;

– все препараты кальция, хотя некоторые из них (например, кальция хлорид) оказывают выраженное раздражающее действие. Дело в том, что кальций, связываясь с жирными и другими кислотами, образует нерастворимые соединения. Поэтому прием таких препаратов как кальция глицерофосфат, кальция хлорид, кальция глюконат и тому подобных во время или после еды, по крайней мере, бесполезен;

– лекарства, которые, хотя и всасываются при приеме вместе с пищей, но по каким-то причинам оказывают неблагоприятное воздействие на пищеварение или расслабляют гладкую мускулатуру. В качестве примера можно привести средство, устраняющее или ослабляющее спазмы гладкой мускулатуры (спазмолитик) дротаверин (известный всем как Но-шпа) и другие;

– тетрациклин, так как он хорошо растворяется в кислотах.

Сразу после еды лучше принимать препараты, раздражающие слизистую оболочку желудка: индометацин, ацетилсалициловую кислоту, стероиды, метронидазол, резерпин и другие. Чтобы избежать раздражающего действия названных препаратов и препаратов кальция, лучше запивать их молоком, киселем или рисовым отваром.

Особую группу составляют лекарства, которые должны действовать непосредственно на желудок или на сам процесс пищеварения. Так, средства, понижающие кислотность желудочного сока (антациды), а также средства, ослабляющие раздражающее воздействие пищи на больной желудок и предупреждающие обильное выделение желудочного сока, принимают обычно за 30 мин до еды.

За 10-15 мин до еды рекомендуется принимать средства, стимулирующие секрецию пищеварительных желез (горечи), и желчегонные средства. Заменители желудочного сока принимают вместе с едой, а заменители желчи (например, Аллохол) в конце или сразу после еды. Препараты, содержащие пищеварительные ферменты и способствующие перевариванию пищи, принимают обычно перед едой, во время еды или сразу после еды. Средства, подавляющие выделение соляной кислоты в желудочный сок, типа циметидина следует принимать сразу или вскоре после еды, в противном случае они блокируют пищеварение на самой первой стадии. Все поливитаминные препараты также принимают во время еды или сразу после нее.

Все поливитаминные препараты принимают во время еды или сразу после нее.

Конечно, есть препараты, которые действуют независимо от приема пищи, и это обычно указывают в инструкции.

Однако не только присутствие пищевых масс в желудке и кишечнике влияет на всасывание лекарств. Состав пищи тоже может изменять этот процесс. Например, при рационе, богатом жирами, увеличивается концентрация витамина А в плазме крови (возрастают скорость и полнота его всасывания в кишечнике). Жиры, особенно растительные, уменьшают выделение желудочного сока и замедляют сокращения

желудка. Под влиянием пищи, насыщенной жирами, значительно снижается всасывание, и, соответственно, эффективность действия противогельминтных препаратов, нитрофуранов, сульфаниламидов. В то же время богатую жирами пищу рекомендуют в случаях, когда необходимо повысить всасывание жирорастворимых лекарств – антикоагулянтов, витаминов А, Д и Е, метронидазола, транквилизаторов бензодиазепиновой группы. Углеводы также замедляют опорожнение желудка, что может нарушить всасывание сульфаниламидов, антибиотиков (макролидов, цефалоспоринов). Молоко усиливает всасывание витамина D, избышек которого опасен в первую очередь для центральной нервной системы. Белковое питание или употребление маринованных, кислых и соленых продуктов ухудшает всасывание противотуберкулезного средства изониазида, а безбелковое, наоборот, улучшает.

Особо следует отметить лекарственные средства, содержащие в качестве вкусовой добавки сахар (сахарозу, глюкозу). Кроме дополнительной углеводной нагрузки (которая, кстати, невелика, учитывая небольшой объем таблетки или ложки сиропа), это – потенциальный источник опасности для людей, страдающих сахарным диабетом. Информация о содержании сахара в препарате содержится в инструкции-вкладыше и/или указана на упаковке лекарства.

Пациентам, страдающим сахарным диабетом, перед приобретением лекарственного средства следует обратить внимание на наличие сахара (сахарозы, глюкозы) в его составе. Такая информация обязательно содержится в инструкции-вкладыше и/или на упаковке препарата.

Изменение кислотности в желудке может наступить при заживании лекарств различными фруктовыми и овощными соками, тонизирующими напитками и молочными продуктами. Чай содержит танин, образующий неусваиваемые организмом соединения с азотсодержащими лекарствами: папаверином, кодеином, кофеином, эуфиллином, амидопирином, антипирином, препаратами белладонны, сердечными гликозидами и прочими. Если человек, страдающий анемией, принимает препараты железа и заливает их чаем, происходит осаждение комплекса “танин + железо” – следовательно, лекарство не усваивается. Нельзя заживать седативные и снотворные средства чаем, ведь он возбуждает центральную нервную систему. Однако есть исключения: препараты витамина С можно заживать чаем, который сам по себе – как любое растение – содержит витамин С. Тетрациклин, доксициклин, метациклин и другие тетрациклиновые антибиотики нельзя заживать молоком, так как присутствующий в нем кальций, взаимодействуя с препаратом, уменьшает его эффект. По этой же причине при лечении тетрациклинами следует воздерживаться от копченых мяса и колбас. Однако сульфаниламидные препараты рекомендуют заживать щелочным раствором (например, минеральной водой со слабощелочной реакцией) для предотвращения камнеобразования в почках.

Лучше принять за правило заживать лекарство 100 мл теплой кипяченой воды.

6.3. Хронофармакология. Биофармация

В основе хронофармакологии лежат **биоритмы** – внутренние “биологические часы”, заложенные в любом живом организме, от одноклеточных водорослей до человека. Уже установлены более 300 физиологических функций человеческого организма,

подверженных суточным колебаниям: артериальное давление, частота пульса, температура тела, концентрация гормонов в крови и множество других.

Например, уровень глюкокортикоидов в организме тесно связан с гормоносинтезирующей активностью надпочечников. Установлено три фазы такой активности в течение суток: пониженная между 0 и 3-6 ч, высокая – в 7-9 ч и умеренная – между 12-15 и 18 ч. Соответствующим образом изменяется и концентрация кортикостероидных гормонов в крови, достигая своего пика в 8-11 ч.

Но оказалось, что в зависимости от времени суток может изменяться и действие веществ, причем не только количественно, но иногда и качественно. В большинстве случаев наиболее выраженный эффект лекарств отмечается в период максимальной активности (у людей – в дневное время, у ночных животных – в темное время суток). В течение суток существенно меняется чувствительность организма к негативному действию препарата, а, следовательно, и токсичность веществ. В экспериментах на животных в разное время суток летальный эффект фенobarбитала в токсической дозе колеблется от 0 до 100%.

Выяснилось, что скорость всасывания и выведения лекарственных веществ также варьирует в течение суток. Так родилась **хронофармакология** – *новое направление фармакологии, связывающее зависимость уровня физиологических функций от времени суток или других периодических колебаний состояния организма с эффективностью действия лекарственных средств*. Основателем хронофармакологии является российский ученый профессор Р.М. Заславская. Она доказала, что прием лекарств должен происходить не по примитивной схеме “по 1 таблетке 3 раза в день”, а в те моменты, когда организм наиболее чувствителен к действию препарата. При этом дозы лекарств можно уменьшить в несколько раз, резко уменьшая риск побочных действий при более выраженной эффективности действия.

Хронофармакологический подход позволяет уменьшить суточную и курсовую дозы, повысить эффективность лечения и значительно снизить побочные реакции.

Лечение многих заболеваний должно строиться с учетом биологических ритмов. Когда препарат назначается на протяжении суток в разных дозах (в зависимости от фаз биоритмов), удастся получить желаемый лечебный эффект практически без риска развития побочных эффектов. Эффективность рассчитанной по часам фармакотерапии особенно наглядна в таких областях как лечение астмы, повышенного артериального давления, язвы желудка и двенадцатиперстной кишки.

Медики считают, что любой из нас может измерить суточный профиль своего артериального давления. Для этого нужно внимательно, через каждый час или через два, измерять давление и записывать показания. Следует посвятить такому исследованию несколько дней. Именно так можно узнать, в какие часы давление поднимается максимально – это и есть индивидуальный пик гипертензии. Зная особенности своих биологических часов, свои “пики” и “спады” в болезни, можно уменьшить расходы на лекарства и сделать сами препараты более эффективными.

В идеале каждое лекарство должно иметь свое “расписание” в соответствии с биологическими ритмами человека, и в этом направлении ведутся исследования. Сейчас уже накоплены интересные с позиций хронофармакологии сведения. Вот, скажем, Аспирин. Его антиагрегационное действие общеизвестно, но известно и то, что он способен вызывать внутренние желудочные кровотечения. Этот риск уменьшается на 40%, если принимать аспирин во второй, а не в первой половине дня. Болеутоляющее средство Морфин более активен в середине дня или начале второй половины дня. При стенокардии нитроглицерин более эффективен утром, чем во второй половине дня. Наиболее выраженный мочегонный эффект Фуросемида наблюдается при приеме его в 10 ч, максимальное выведение с мочой калия – при приеме в 17 ч, натрия – в 13 ч. Гипогликемический эффект от введения инсулина больше всего выражен в 8-13 ч. Анализ суточного ритма содержания в организме гистамина – важнейшего медиатора аллергических реакций – показал, что наибольшая его концентрация отмечается в 21-24 ч. Этим объясняется повышенная частота аллергических проявлений именно в вечернее время. По этой же причине антигистаминные препараты рекомендуется принимать в вечерние часы.

Антигистаминные средства лучше принимать вечером, а мочегонные (в частности, фуросемид) – утром.

Назначение препаратов для лечения заболеваний пищеварительного тракта приурочивают к приемам пищи. Зарубежные фирмы уже выпускают лекарственные средства с пометкой на упаковке “до завтрака”, “до обеда”, “перед сном”. Они не только играют роль напоминания, но и позволяют дать разную дозировку действующего вещества для определенного отрезка времени.

Уже традиционным становится применение различных гормонов по схемам, учитывающим биоритмы пациента – гормональные препараты принимают в те часы, когда потребность организма в них максимальна. Имитируя естественный ритм выделения этих гормонов, препараты кортикостероидов вводят в 7-8 ч. Если доза препарата велика, ее делят на два приема (большая часть в 7-8 ч, меньшая – в 12 ч) или на три приема (60% суточной дозы, например, преднизолон вводят в 7 ч, 30% – в 10 ч и 10% – в 13 ч). Контрацептивные препараты рекомендуют принимать в вечерние часы. Такая же ситуация складывается и в отношении многих других лекарств.

В результате хронобиологических исследований намечены практические рекомендации по лечению стоматологических заболеваний. Анализ суточных колебаний чувствительности зубов к болевым и холодовым раздражителям свидетельствует о целесообразности проведения любых стоматологических процедур в утреннее время.

По данным исследований, лучевая терапия опухолей полости рта, проведенная на пике температуры пораженной ткани, привела к двукратному увеличению выживаемости пациентов (оценка проводилась через 2 года после лечения) по сравнению с обычным методом, не учитывающим биоритмы опухолевой ткани. При запущенных неоперабельных опухолях яичников проведение химиотерапии с учетом времени суток способствовало повышению выживаемости больных (оценка через 5 лет) в 4 раза.

Наибольшего эффекта в понижении артериального давления у больных с гипертензией хвойные и солевые ванны достигают при назначении во второй половине дня – с 14 до 19 ч. Йодобромные ванны, назначенные пациентам с ишемической болезнью сердца, дают максимальный терапевтический эффект в 13-14 ч.

Кстати, влияние биоритмов распространяется не только на медикаментозную терапию. Ни для кого не секрет, что если принимать пищу общей калорийностью 2000 ккал только по утрам, то наблюдается снижение массы тела. Если ту же пищу принимают в вечерние часы, масса тела увеличивается.

БИОФАРМАЦИЯ

С точки зрения фундаментальной фармакологии основной задачей технологии лекарственных форм является создание препарата, отличающегося максимальной эффективностью, безопасностью и стабильностью. Чтобы оказывать биологическую активность, лекарственное вещество должно найти путь к биологической цели. Чаще всего биологической целью является фермент или рецептор на поверхности клетки.

Кроме того, лекарственное вещество должно присутствовать в клетке-мишени в достаточно высокой концентрации, чтобы произвести желательное действие, но концентрация не должна быть выше той, при которой наблюдаются побочные эффекты. Чаще всего связывание лекарственных веществ с целевыми макромолекулами определяется концентрацией препарата в плазме и описывается уравнением ферментативной реакции Михаэлиса-Ментен.

Если учесть, что целью технологии лекарственных форм является создание препаратов, обеспечивающих оптимальную концентрацию вещества в течение заданного времени в плазме того органа, лечение которого проводится, то *биофармация* является составной частью технологии лекарственных форм, которая занимается изучением и проектированием лекарственных форм в соответствии с ограничениями и требованиями биологии, биохимии и фармакологии. *Поэтому изучение, взаимодействия между биологическими факторами и физико-химическими свойствами лекарственных средств и препаратов, их содержащих, является основой биофармации.*

Таким образом, биофармация в современной технологии лекарственных форм является научной основой поиска, создания и исследования высокоэффективных лекарственных препаратов. Она изучает зависимость действия лекарственных препаратов от фармацевтических факторов, влияющих на терапевтическую эффективность и, в конечном счете, решает вопрос, как получить эффективный и безопасный лекарственный препарат, стабильный при производстве и хранении.

Как выше упоминалось, существует 2 класса лекарственных препаратов по месту их нанесения или употребления:

1. Энтеральные (растворы, суспензии, сиропы, эмульсии, гели, порошки, гранулы, капсулы, таблетки).
2. Парентеральные:

2.1. Инъекции (растворы, суспензии, эмульсии):

- подкожные;
- внутримышечные;
- внутривенные.

2.2. Ректальные: суппозитории, мази, кремы, порошки, растворы.

2.3. Наружные: мази, кремы, пасты, лосьоны, гели, растворы, аэрозоли.

2.4. Дыхательные: аэрозоли (растворы, суспензии, эмульсии, порошки), ингаляции, газы.

2.5. Препараты для носа: растворы, ингаляции.

2.6. Лекарственные формы для глаз: растворы, мази, эмульсии.

2.7. Препараты для ушей: растворы, суспензии, мази, эмульсии.

2.8. Влагалищные: суппозитории, мази, кремы, растворы, аэрозоли, пены, таблетки, капсулы.

Каждый из способов применения отличается путем прохождения лекарственного средства (ЛС) через защитные барьеры организма и определяется последовательностью стадий перехода лекарственного вещества (ЛВ) из лекарственной формы.

ВСАСЫВАНИЕ ДЕЙСТВУЮЩИХ ВЕЩЕСТВ

Всасывание - это процесс поступления действующего вещества (ДВ) из места введения в кровь. Всасывание ЛВ зависит от пути введения его в организм, вида лекарственной формы, физико-химических свойств ЛВ (растворимости в липидах или гидрофильности вещества), а также от интенсивности кровотока в месте введения.

ЛС, принятые перорально, подвергаются всасыванию, проходя через ряд физиологических барьеров. Рассмотрим подробно механизмы всасывания (поступления) ДВ лекарственных препаратов.

РАСПРЕДЕЛЕНИЕ ЛЕКАРСТВЕННЫХ ПРЕПАРАТОВ В ОРГАНИЗМЕ; БИОЛОГИЧЕСКИЕ БАРЬЕРЫ

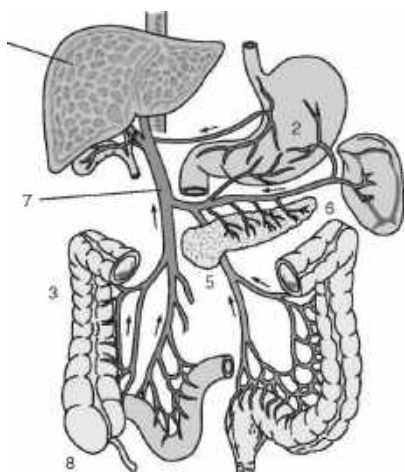
Рассмотрим, каким путем достигается лечебный эффект. Действие ЛВ наступает после прохождения следующих стадий:

1. Высвобождение ЛВ из лекарственной формы (таблетки, суппозитория, мази и др.).
2. Переход ЛВ в биологическую жидкость и его всасывание (рис.4.1, 4.2).
3. Распределение ЛВ между кровью, межклеточной жидкостью и клетками тканей.
4. Поступление молекул ЛВ в целевой орган (клетку) и связывание с белком-мишенью.

Организм человека является совершенным устройством, позволяющим защитить себя от повреждения чужеродными веществами. Природа предусмотрела 3 барьера, ограничивающих поступление химических веществ:

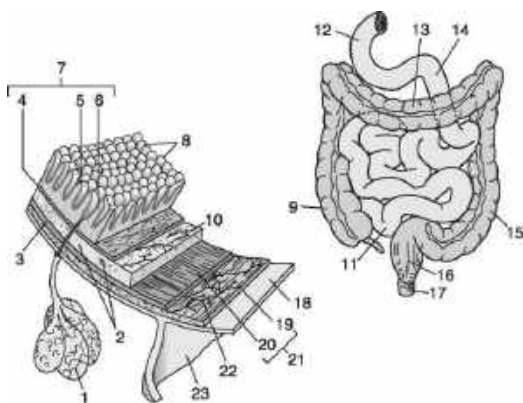
1. Селективная проницаемость стенок желудочно-кишечного тракта.
2. Разрушение чужеродных молекул гепатоцитами печени.
3. Селективная проницаемость гистогематической системы.

Рисунок 12. Схема поступления лекарственных средств из желудочно-кишечного тракта в системный кровоток:



1 - печень; 2 - желудок; 3 - печеночная артерия; 4 - желчный пузырь; 5 - поджелудочная железа; 6 - почка; 7 - ствол портальной вены; 8 - кишечник

Рисунок 13. Первый барьер всасывания вещества - кишечник. Структура кишечника:



1 - железы; 2 - кровеносные сосуды; 3 - железы в субмукозе; 4 - стенка мукозы; 5 - эпителий; 6 - наружный слой эпителия; 7 - мукозная мембрана; 8 - ворсинки; 9 - кишечник; 10 - субмукоза; 11 - тонкий кишечник; 12 - двенадцатиперстная кишка; 13 - поперечная кишка; 14 - тощая кишка; 15 - нисходящая кишка; 16 - прямая кишка; 17 - анус; 18 - серозный слой; 19-21 - мышечные волокна

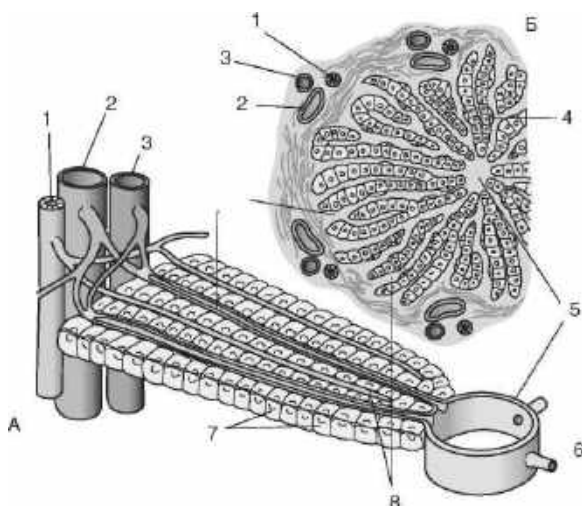
ЛС при пероральном приеме сначала поступает в желудок, где находится в течение около 1 ч в среде желудочного сока при pH около 2-3. Это приводит к разрушению кислотонеустойчивых лекарственных средств. Затем вещества попадают в кишечник.

Слизистая оболочка кишечника имеет бархатистую поверхность, образованную мельчайшими выростами - кишечными ворсинками, длина которых составляет ~0,2-1,2 мм. Наличие складок и многочисленных (~4-5 млн) ворсинок на их поверхности обуславливает громадную площадь поверхности слизистой оболочки тонкой кишки. Это способствует эффективному пристеночному (мембранному) всасыванию ЛВ. Поверхность ворсинок образована одним слоем клеток эпителия тонкой кишки. Ворсинки имеют хорошо развитую сеть кровеносных и лимфатических сосудов. В кровеносные и лимфатические сосуды ворсинки всасываются ЛВ и затем поступают в портальную вену (рис. 4.3). Барьером на пути лекарств в кишечнике является селективное всасывание и разрушение части веществ пищеварительными ферментами. Затем через воротную вену ЛВ попадает в печень (см. рис. 4.3).

Печень - это самый большой внутренний орган, выполняющий в организме жизненно важные функции. Печень участвует в метаболизме всех питательных веществ, пищеварении, синтезе и резервировании ряда необходимых организму веществ, расщеплении, детоксикации и экскреции ненужных или вредных для организма субстанций, кроветворении и осуществлении ряда других функций.

В ворота печени входят собственная печеночная артерия и воротная вена. Воротная вена несет венозную кровь от желудка, тонкой кишки и толстой кишки, поджелудочной железы и селезенки. Собственная печеночная артерия несет артериальную кровь. В печени артерия и воротная вена разветвляются до междольковых артерий и междольковых вен. Они располагаются между дольками печени (гепатоциты) вместе с желчными междольковыми протоками. Гепатоциты по форме напоминают многогранник диаметром ~10- 30 мкм. На поверхности мембраны гепатоцита имеется множество микроворсинок. Здесь происходит фильтрация и очистка крови от неблагоприятных факторов и лекарственных веществ, которые выводятся в состав желчи. Именно ферментные системы гепатоцита разрушают и выводят из крови большинство лекарственных веществ (см. рис. 14)

Рисунок 14. Второй защитный барьер прохождения лекарственного средства - печень:



А - схематическая диаграмма печеночной дольки; Б - поперечный разрез печеночной доли; 1 - желчный проток; 2 - портальная (воротная) вена; 3 - артерия; 4 - купферовские клетки; 5 - каналы; 6 - центральная вена; 7 - клетки печени; 8 - синусоиды

За сутки гепатоцитами печени непрерывно образуется 1000- 1800 мл желчи (15 мл на 1 кг массы тела). Это печеночная желчь, которая выводится в полость двенадцатиперстной кишки. Как продукт экскреции желчь является субстратом, в составе которого из организма выводятся конечные продукты метаболизма, в частности желчные кислоты, холестерол и желчные пигменты. Кроме эндогенных веществ, желчь может содержать и экзогенные вещества. С желчью из организма удаляются многие ЛВ, токсины и избыток некоторых веществ (медь, цинк, ртуть и др.).

Прохождение веществ через печень сопровождается многочисленными биохимическими реакциями. Оставшиеся вещества поступают в нижнюю полую вену, затем в правое предсердие и, как следствие, в системный кровоток. Если ЛС снова попадает в печень, то происходит дополнительное его разрушение.

Остаток ЛВ поступает в кровеносные сосуды (системный кровоток).

Попадая в системный кровоток, ЛС начинает распределяться по различным органам и тканям организма. Естественно, что в его распределении в организме большое значение имеет интенсивность кровоснабжения органов и тканей.

При поступлении в кровяное русло ЛС прежде всего достигают богато васкуляризованные (хорошо кровоснабжаемых) органы - сердце, мозг, легкие, печень, почки, а затем уже происходит их перераспределение по так называемой водной фазе организма, в том числе и по тканям с относительно замедленным кровотоком - скелетной мускулатуре, подкожной клетчатке, костной ткани и т.д.

В дальнейшем распределение лекарственных средств в организме обусловлено, с одной стороны, их липофильностью (способностью растворяться в жирах), а с другой стороны, сродством тех или иных лекарственных средств к определенным тканям и(или) органам. Однако действие ЛВ на тот или иной орган или ткань определяется главным

образом не его концентрацией, а чувствительностью к ним этих образований. Сродство ЛВ к биологическим субстратам и определяет специфичность их действия.

Доказано, что подавляющее большинство ЛС распределяется в организме неравномерно. Это во многом обусловлено тем, что для того чтобы достичь клеток-мишеней, ЛС должно покинуть сосудистое русло, преодолев гистогематический барьер (от греч. *histos* - ткань, *haima* - кровь), т.е. барьер между кровью и клетками-мишенями.

В настоящее время выделяют несколько гистогематических барьеров - собственно гистогематический барьер - барьер между кровью и внеклеточной жидкостью; гематоэнцефалический барьер - барьер между кровью и тканями мозга; плацентарный барьер - барьер между кровью матери и организмом плода; офтальмический барьер - барьер между кровью и тканями и жидкостями глаза и т.д.

Наиболее просто устроен барьер между кровью и внеклеточной жидкостью, т.е. собственно гистогематический барьер. В качестве гистогематического барьера выступают стенки капилляра, которые разграничивают плазму крови (примерно 3,5 л) и межклеточную (интерстициальную) жидкость (примерно 10,5 л).

Стенка капилляров представляет собой липидопористую мембрану, пронизанную порами. В артериальном отделе капилляров давление крови превосходит осмотическое. Именно в этом отделе капилляров происходит выход в ткани водорастворимых веществ, находящихся в плазме крови, в том числе и ЛС. В венозном отделе капилляров давление меньше, чем осмотическое давление интерстициальной жидкости, что и обуславливает переход в обратном направлении (внеклеточная жидкость - кровь) воды, электролитов, ЛС, т.е. венозный отдел капилляров осуществляет выведение веществ в венозную кровь.

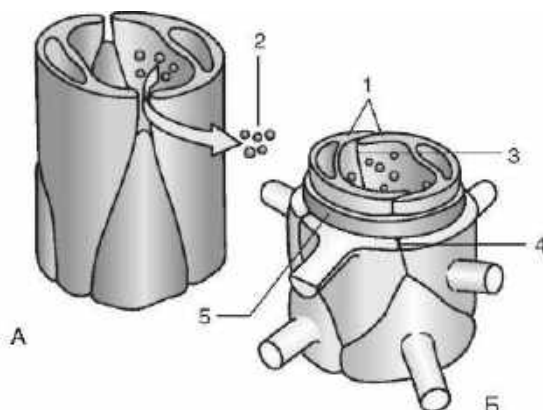
Через липидный бислой стенки капилляров легко проходят все жирорастворимые ЛС, тогда как водорастворимые ЛС преодолевают гистогематический барьер через поры, пронизывающие стенку капилляров.

В отличие от гистогематического барьера гематоэнцефалический барьер (рис. 4.4) - барьер между кровью и тканями мозга - практически не проходим для водорастворимых ЛС, что обусловлено особенностями его структурно-функционального строения.

Капилляры мозга по своему строению принципиально отличаются от капилляров, локализованных в других областях организма, отсутствием в их стенке каналов (пор), обуславливающих прохождение через стенку капилляров водорастворимых соединений. Эндотелиальные клетки, образующие капилляры мозга, соединены между собой плотными контактами, которые не позволяют водорастворимым веществам перемещаться из крови в ткани мозга и обратно. Помимо этого, наружную поверхность капилляров мозга охватывают отростки астроцитов (астроциты - разновидность клеток нервной системы, имеющая звездчатую форму с многочисленными отростками, расширенными на концах). Астроциты выполняют роль опорной структуры в нервной ткани. Полагают, что эти отростки не составляют механические препятствия для проникновения в мозг водорастворимых ЛС, однако выделяемые астроцитами вещества повышают плотность контактов между эндотелиальными клетками капилляров мозга.

Липофильные, т.е. жирорастворимые, вещества в отличие от водорастворимых легко проникают через гематоэнцефалический барьер посредством простой диффузии. В результате ЛВ проникают в межклеточное пространство, а затем, преодолев барьер клеточной мембраны посредством диффузии или активного транспорта, непосредственно в клетку.

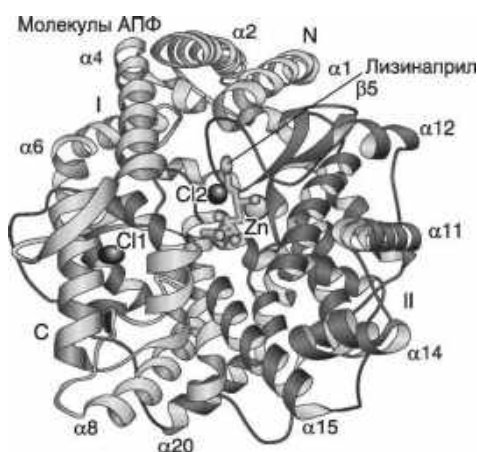
Рисунок 15. Схема поступления лекарственных средств из сосудов в межклеточное пространство. Гематоэнцефалический барьер:



А - контролируемое прохождение ионов и молекул через барьер эндотелиальной оболочки мембраны эндотелия сосудов; Б - нейроцеллюлярный контроль тонуса мышечной оболочки в отношении проницаемости по ионам и молекулам лекарственных веществ; 1 - клетки эндотелия; 2 - ионы и молекулы; 3 - эндотелиальная оболочка; 4 - фиброзная оболочка и астроциты; 5 - мышечная оболочка

В клетках ЛС накапливается в местах расположения определенных ферментов, реагирует с ключевыми молекулами (рис. 4.5), изменяя их структуру, влияя на биохимические процессы. Например, молекула лизиноприла, присоединяясь к ангиотензинпревращающему ферменту, изменяет его конформацию, что впоследствии приводит к снижению артериального давления.

Рисунок 16. Схема взаимодействия вещества (лизиноприл) с молекулой-мишенью (ангиотензинпревращающий фермент) Lisinopril (Prinivil, Zestril) bound to ... (Natesh et. al. // Nature. - 2003. - Vol. 421. - P. 551-554)



Таким образом, действие ЛВ на организм является чрезвычайно сложным процессом, эффективность которого зависит от множества факторов, начиная от структуры молекулы вещества и заканчивая видом и технологией изготовления лекарственной формы.

БИОДОСТУПНОСТЬ

Биодоступность отражает количество неизмененного ДВ, достигающего системного кровотока (степень всасывания) относительно исходной дозы лекарственного средства. Определяют путем сравнительного изучения динамики концентраций ЛВ в плазме крови и(или) в моче после приема исследуемой и стандартной лекарственной формы.

При внутривенном введении биодоступность различных ЛВ оказывается максимальной, т.е. равной 100%. При любых других путях введения она никогда не достигает максимума, поскольку полнота и скорость всасывания зависят от многих факторов биологического и фармацевтического характера.

К биологическим факторам относят индивидуальные особенности организма больного (пол, возраст, масса тела), состояние систем всасывания (в зависимости от места введения), особенности распределения, биотрансформации и экскреции ЛВ.

Из фармацевтических факторов основное значение имеют химические и физико-химические свойства ЛВ, лекарственная форма, в которой оно назначается, природа используемых для изготовления лекарственной формы вспомогательных веществ, особенности технологии производства лекарственной формы и др.

Поступление ЛВ в системный кровоток происходит путем освобождения его из лекарственной формы и последующего всасывания через биологические мембраны (см. рис. 4.1). Высвобождение ЛВ определяется скоростью дезинтеграции лекарственной формы и временем растворения вещества в биологических жидкостях.

Как правило, между скоростью растворения ЛВ в биологических жидкостях и его биодоступностью имеется линейная зависимость. Наиболее объективные данные дает метод прямого измерения концентраций лекарственного вещества в плазме крови и(или) в моче. Например, абсолютную биодоступность можно определить, сравнивая концентрации какого-либо ЛВ в плазме после внутривенного введения его раствора и после введения другим путем. Биодоступность можно также определить, сопоставляя концентрации ЛВ, вводимого одним и тем же путем в разных лекарственных формах, одна из которых является эталонной.

Оценка биодоступности является одним из важных этапов в процессе разработки и при внедрении новых ЛС и препаратов.

На биодоступность ЛС влияют следующие факторы:

- путь введения препарата (энтеральный, парентеральный);
- особенности организма больного;
- биофармацевтические факторы (структура ЛВ, состав лекарственной формы, особенности технологии производства).

Динамика изменения концентрации любого ЛВ характеризуется примерно одинаковой зависимостью (рис. 4.6).

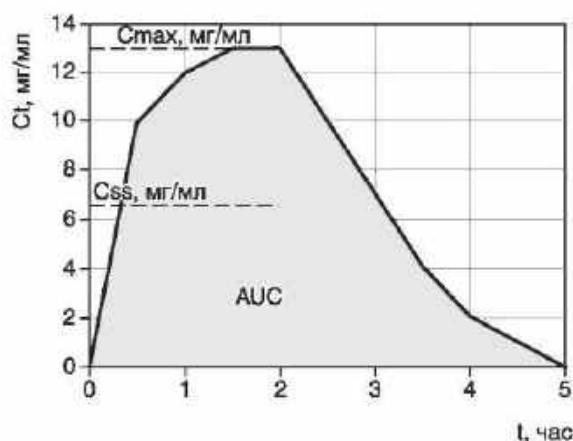


Рисунок 17. Динамика концентрации лекарственного вещества в сыворотке крови

ВИДЫ БИОДОСТУПНОСТИ

Абсолютная биодоступность (F) применяется для оценки общего количества ЛВ, поступившего из данного лекарственного препарата в кровь больного, по сравнению с раствором того же вещества, введенного внутривенно.

$$F = \frac{[AUC]_{po} \cdot dose_{iv}}{[AUC]_{iv} \cdot dose_{po}},$$

где $[AUC]_{po}$, $[AUC]_{iv}$ — площади под кривой динамики концентрации;

$dose_{po}$, $dose_{iv}$ — дозировка ЛВ, введенного пероральным (po) и внутривенным (iv) способом.

Относительную биодоступность измеряют в сравнении с эталонным препаратом при одном и том же пути введения ЛС. Относительную биодоступность используют для сравнения различных серий препаратов, для ЛС при изменении технологии производства, для препаратов, выпущенных различными производителями, для разных лекарственных форм.

Относительную биодоступность (RF) вычисляют по формуле:

$$RF = \frac{[AUC]_A \cdot dose_B}{[AUC]_B \cdot dose_A},$$

где $[AUC]_A$, $[AUC]_B$ — площади под кривой динамики концентрации лекарственных форм А и В;

$dose_A$, $dose_B$ — дозировка лекарственного вещества в лекарственных формах А и В.

БИОЭКВИВАЛЕНТНОСТЬ

Эквивалентность - общий термин естествознания, обозначающий соответствие одних и тех же параметров одних объектов другим изучаемым объектам, нормам и правилам. В фармации приняты 3 вида эквивалентности: химическая, терапевтическая и биологическая. Соответствующая эквивалентность обозначает равенство, в пределах допустимых отклонений, химического состава, терапевтического действия и биологических свойств лекарственных средств и препаратов, их содержащих.

Оценка биологической эквивалентности (фармакокинетической эквивалентности) ЛС проводится по методическим указаниям, утвержденным МЗ РФ 10.08.2004 г. Данный показатель является основным видом медико-биологического контроля воспроизведенных (генерических) ЛС, не отличающихся лекарственной формой и содержанием ДВ от соответствующих лекарственных средств. Исследования биоэквивалентности позволяют сделать обоснованные заключения о качестве сравниваемых препаратов по относительно меньшему объему первичной информации и в более сжатые сроки, чем при проведении клинических исследований.

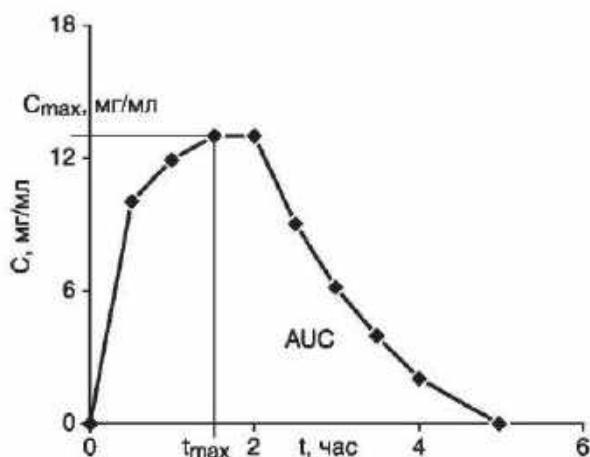
Два лекарственных препарата являются биоэквивалентными, если они обеспечивают одинаковую биодоступность ЛС по следующим критериям:

- статистически одинаковые площади под концентрационной кривой (рис. 4.7);
- геометрические характеристики кривой «концентрация действующего вещества - время», в том числе: максимальная концентрация (см. рис. 4.7), время достижения максимальной концентрации (см. рис. 17).

Дополнительно динамику биодоступности оценивают по:

- максимальной, минимальной, средней, текущей концентрации действующего вещества: C_{max} ; C_{min} ; C_{ss} ; C_t ;
- времени:
 - достижения максимальной концентрации действующего вещества
 - полувыведения ЛС X_s ;
 - периода, в течение которого концентрация ЛС превышает среднюю концентрацию X_{ss} ;
 - периода, в течение которого концентрация ЛС превышает 75% от C_{max} .

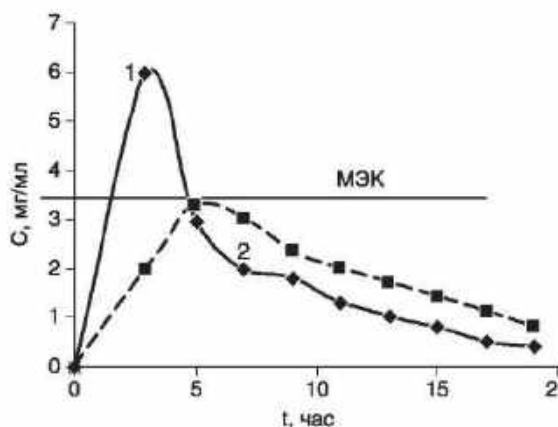
Рис. 4.7. Динамика концентрации вещества из лекарственных форм в плазме крови:



C_{max} - максимальная концентрация; t_{max} - время достижения максимальной концентрации; AUC - площадь под кривой «концентрация - время»

На рис. 18 2 кривые изображают кинетику концентрации в крови одного и того же ЛВ, введенного в разных лекарственных формах (1 и 2). Горизонтальной линией отмечена минимальная эффективная концентрация, при которой данное вещество оказывает терапевтическое действие (например, 4 мкг/мл). При этом очевидно, что при применении лекарственной формы (2) ЛВ хотя и полностью всасывается, но не достигает терапевтической концентрации и, следовательно, не оказывает терапевтического действия.

Рисунок 18. Динамика концентрации в крови одного и того же лекарственного вещества, введенного в разных лекарственных формах:



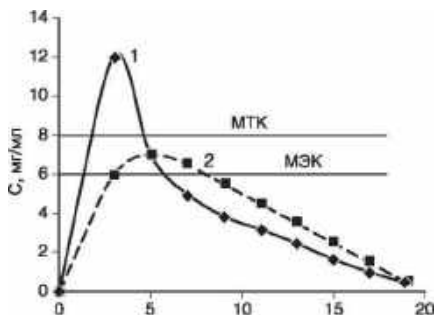
МЭК - минимальная эффективная концентрация, при которой данное вещество оказывает терапевтическое действие; 1 - лекарственная форма А; 2 - лекарственная форма Б

Лекарственная форма 1 оказывает терапевтическое действие, так как превышает пороговую концентрацию МЭК.

На рис. 19 2 кривые имеют разную форму, разные пики и неодинаковое время достижения максимальной концентрации, но площади под этими кривыми одинаковы, и,

следовательно, обе лекарственные формы обеспечивают поступление в кровь одинакового количества ЛС.

Рисунок 19. Кинетика лекарственного вещества, имеющего минимальную эффективную концентрацию (МЭК) 6 мкг/мл и минимальную токсическую концентрацию (МТК) 8 мг:



Площади под кривыми $AUC_A = 334,4 \text{ (мкг/мл) } \cdot \text{ч}$; $AUC_B = 334,2 \text{ (мкг/мл) } \cdot \text{ч}$; 1 - лекарственная форма А; 2 - лекарственная форма Б

При использовании лекарственной формы 1 концентрация ЛВ превышает минимальную токсическую и, следовательно, оказывает токсическое действие. При применении лекарственной формы 2 ЛВ содержится в крови в терапевтической концентрации, но не достигает токсической концентрации и не оказывает повреждающего действия на организм больного.

На рис. 4.9 видно, что максимальная концентрация вещества при использовании лекарственной формы 1 достигается через 1 ч, а лекарственной формы 2 - через 3 ч.

ЛВ является снотворным средством. Оно достигнет минимальной терапевтической концентрации и окажет снотворное действие при использовании лекарственной формы 1 через 1 ч, а лекарственной формы 2 - только через 3 ч. С другой стороны, действие снотворного вещества при использовании первой лекарственной формы продолжается 5,5 ч, а второй - 8 ч. Следовательно, в связи с особенностями фармакокинетики одного и того же снотворного средства, приготовленного в разных лекарственных формах, различаются показания к их применению. Лекарственная форма 1 более пригодна при нарушениях засыпания, а лекарственная форма 2 - при снижении продолжительности сна.

ТЕРАПЕВТИЧЕСКАЯ НЕЭКВИВАЛЕНТНОСТЬ

Терапевтическая неэквивалентность - различная лечебная эффективность лекарственных препаратов, полностью соответствующих требованиям ГФ, содержащих равные количества одного и того же ЛВ в одних и тех же лекарственных формах, но отличающихся методом изготовления или используемыми вспомогательными веществами.

ФАРМАЦЕВТИЧЕСКИЕ ФАКТОРЫ

Биофармация в современной технологии лекарственных форм является научной основой поиска, создания и исследования высокоэффективных лекарственных препаратов.

Она изучает зависимость действия лекарственных препаратов от фармацевтических факторов, влияющих на терапевтическую эффективность. В специальной литературе термин «фармацевтические факторы» получил распространение в последние 3 десятилетия прежде всего в связи с клиническим подтверждением экспериментальных данных о существовании зависимости между эффективностью лекарственных препаратов и методами их получения.

В настоящее время рассматриваются следующие фармацевтические факторы, влияющие на терапевтическую эффективность ЛС:

- вид лекарственной формы и пути ее введения;
- вспомогательные вещества, их природа, физическое состояние, количество;
- химическая природа лекарственного вещества (соль, кислота, основание, количество гетероциклов, эфирные связи, комплексные соединения и т.д.);
- физическое состояние ЛВ (размер частиц, форма кристаллов, наличие или отсутствие заряда на поверхности частиц и др.);
- фармацевтическая технология и субмодальные факторы.

Вид лекарственной формы

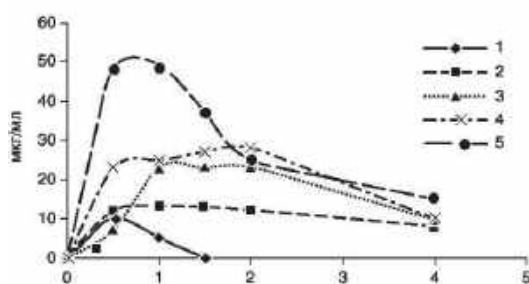
Этот фактор является решающим при назначении лекарственного препарата врачом и выборе лекарственной формы препарата безрецептурного отпуска при консультации провизором. Например, в фармации применяют дротаверина гидрохлорид в виде таблеток и инъекционных растворов. В том случае когда требуется мгновенное действие ЛВ, более рационально использовать дротаверина гидрохлорид в виде раствора для инъекций. Наоборот, применение дротаверина, используемого при лечении мигрени, целесообразно в виде таблеток. Таким образом, правильный выбор лекарственной формы - необходимое условие обеспечения оптимального действия ЛВ.

Влияние вспомогательных веществ, их природа, физическое состояние, количество

Вспомогательные вещества не только определяют вид и характеристики лекарственной формы, но и определяют интенсивность высвобождения ЛС из соответствующей лекарственной формы, а также динамику поступления ЛС в организм больного человека.

Пример влияния вспомогательных веществ (ПАВ) на эффективность лекарственных форм (суппозитории стрептомицина сульфата) представлен ниже (рис. 20).

Рис. 20. Уровень стрептомицина сульфата в крови кроликов после введения его в виде суппозитория с различными ПАВ:



1 - без ПАВ (контроль); 2 - с сорбитанолеатом; 3 - с натрия лаурилсульфатом; 4 - с эмульсионным воском; 5 - с твином-80

Стрептомицина сульфат ограниченно всасывается при ректальном введении суппозитория, изготовленного на масле какао, - не более 10 мкг/мл сыворотки крови (см. рис. 4.10, кривая 1).

Добавление поверхностно-активных веществ (наилучший эффект обеспечивает твин-80 (кривая 5) позволяет создать в крови кроликов терапевтические концентрации антибиотиков (выше 20 мкг/мл) и в течение 4 ч обеспечить противотуберкулезное действие.

Особое значение для научного понимания роли вспомогательных веществ имеет изучение их взаимодействия с ЛВ и другими компонентами лекарственного препарата: образование водородных связей, соединения-включения, ван-дер-ваальсовы силы, ковалентные связи (свободнорадикальные взаимодействия, реакции, связанные с переносом элементарных частиц). Однако независимо от природы связи в подавляющем большинстве случаев конечным результатом в системе «лекарственное вещество - вспомогательное вещество» являются реакции комплексообразования и адсорбции. Это может быть обнаружено только с помощью специальных исследований. Образующиеся комплексы могут быть весьма прочными или, наоборот, легко распадаться, характеризоваться высокой поверхностной активностью, могут усиливать или ослаблять основную фармакологическую реакцию ЛВ.

Другим наглядным примером является использование твина-80 в качестве растворителя неполярных (нерастворимых в воде) веществ, например бета-каротина. Сплавление последнего с твином приводит к получению раствора, который может растворяться в воде, т.е. удастся растворить в воде практически нерастворимые вещества в достаточно высоких концентрациях.

Таким образом, правильный выбор вспомогательных веществ позволяет снизить концентрацию ЛВ при сохранении терапевтического эффекта.

Химическая природа лекарственного вещества

Обычно химическая природа ЛВ, так же как и лекарственная форма, регламентируется прописью рецепта, где врач указывает ЛВ (соль, кислоту и т.д.) и форму.

Провизор-технолог в своей практической деятельности обязательно должен анализировать влияние химической формы вещества (соль, кислота, основание, количество гетероциклов, эфирные связи, комплексные соединения и т.д.) на возможность взаимодействия лекарственных и вспомогательных веществ, а также с факторами окружающей среды.

Например, соли всегда лучше растворяются в полярных растворителях, более устойчивы при хранении, чем основания. Вещества с большим количеством ненасыщенных двойных связей легко окисляются кислородом воздуха. Таким образом, при изготовлении лекарственных препаратов обязательно учитывают химическую природу ЛВ, ее влияние на совместимость и стабильность.

Физическое состояние лекарственного вещества (размер частиц, форма кристаллов, наличие или отсутствие заряда на поверхности частиц и др.)

Вопросам измельчения в фармацевтической технологии придается особое значение. Известно, что с уменьшением размера частиц резко увеличивается поверхностная энергия измельчаемого ЛВ. При тонком измельчении ЛВ лучше растворяются, быстрее и полнее участвуют в химических реакциях и т.д. Измельчение может существенным образом влиять на терапевтическую активность ЛВ вследствие изменения процессов их всасывания. Это происходит при растворении ЛВ, скорость которого прямо пропорциональна площади поверхности и обратно пропорциональна величине частиц вещества. Например, при уменьшении размера частиц ацетилсалициловой кислоты до микронизированных увеличивалось приблизительно в 2 раза ее анальгетическое, жаропонижающее и противовоспалительное действие.

Одновременно провизор-технолог должен учитывать, что чрезмерное измельчение приводит к разрушению и снижению стабильности ЛВ. В частности, измельчение ацетилсалициловой кислоты до размера частиц менее 1 мкм приводит к росту содержания салициловой кислоты выше пределов, допустимых в фармакопее. Кроме того, порошки чрезмерно измельченных субстанций утрачивают свойство сыпучести, что недопустимо по требованиям ГФ.

Фармацевтическая технология и субмодальные факторы

Интенсивность технологических процессов при производстве лекарственных препаратов может существенно влиять на эффективность и стабильность, изменяя их в лучшую или худшую сторону. Особенно важными в этом отношении являются стадии растворения и фильтрования, плавления, смешивания и другие, при которых происходит изменение агрегатного состояния лекарственного и вспомогательного веществ, интенсификация и рост числа контактов между ними. Даже кажущаяся на первый взгляд маловажной такая операция, как порядок смешивания растворов, может определять эффективность и безопасность лекарственного препарата. Например, добавление водных растворов к спиртовым настойкам, а не наоборот, как принято в фармации, приводит к выпадению осадков лекарственных веществ, нарушая однородность дозирования.

Важную роль в эффективности медикаментозного лечения играют удобство приема, внешний вид лекарственной формы, органолептические свойства, называемые в литературе субмодальными факторами.

В 1990-е годы в США проводилось исследование, в котором все больные получали лактозное плацебо различной формы, массы и цвета. Несмотря на то что все таблетки не содержали ЛВ, больные статистически достоверно указали на наличие положительного эффекта таблеток треугольной формы, большого размера, синего цвета, с глянцевой и однородной поверхностью. Этот пример наглядно показывает, что изготовленные в аптеке препараты должны быть аккуратно оформлены, иметь красивый внешний вид, да и сам провизор, их отпустивший, должен хорошо выглядеть (элегантная одежда, коротко остриженные ногти, минимум косметики, приветливое выражение лица).

Таким образом, при разработке состава и технологии любого лекарственного препарата особое внимание следует уделять фармацевтическим факторам, от которых в значительной степени зависят их эффективность, безопасность и стабильность при хранении.

6.4. Условия хранения ЛП в аптечных и лечебно-профилактических учреждениях. Фармаконадзор за безопасным использованием ЛС

Хранение - это процесс сбережения медицинских и фармацевтических товаров до их реализации или применения, обеспечивающий неизменность либо минимальное допустимое изменение исходных свойств товара. Оптимальный результат хранения товара достигается только при соблюдении условий и режима хранения.

Условия хранения - это совокупность внешних воздействий окружающей среды, связанных с режимом хранения и размещением товаров в хранилище.

Режим хранения — это совокупность климатических и санитарно-гигиенических требований, обеспечивающих сохранность товаров. Различают *климатический и санитарно-гигиенический режимы хранения*.

Климатический режим хранения включает требования к температуре, относительной влажности, газовому составу воздуха, воздухообмену и освещенности.

Требования санитарно-гигиенического режима хранения - это комплексный показатель, включающий две группы показателей чистоты:

- 1) показатели, связанные с природой загрязнения (минеральные, органические, микробиологические, биологические);
- 2) показатели, связанные с местонахождением загрязнения (воздух, пол, стены, потолок, оборудование, механизмы, товары, тара в местах хранения и транспортных средствах).

К основополагающим принципам хранения товаров аптечного ассортимента относят:

- непрерывность соблюдения условий хранения на всех этапах товародвижения;

- защита от воздействия неблагоприятных климатических и других условий при транспортировке и хранении;
- информационное обеспечение;
- систематичность контроля — это обязательное проведение периодического контроля на всех этапах товародвижения как при краткосрочном, так и при длительном хранении.
- принцип экономической эффективности - сохранять товары с наименьшими потерями и рациональными затратами на хранение.

Основные факторы внешней среды, влияющие на качество товаров

Хранение ЛС и МИ занимает важное место в организации работы аптечных учреждений. От того, как организовано хранение товаров, зависит их качество. При несоблюдении правил хранения качество товаров резко ухудшается. Например, в ЛС могут происходить деструктивные изменения. Медицинские работники в подобных случаях отмечают снижение или отсутствие лечебного эффекта, а иногда и отравления такими ЛС. Поэтому важной задачей аптечных работников является соблюдение всех правил хранения ЛС и МИ с тем, чтобы не нанести вреда здоровью людей. Условия хранения ЛС и МИ обязательно указываются во всех НТД.

Кроме того, вопросы хранения регламентируются следующими документами:

1. Приказ Минздравсоцразвития РФ от 23.08.2010г №706н (ред. от 28.12.2010) «Об утверждении правил хранения лекарственных средств» 2. Приказ Минздравсоцразвития РФ от 13.11.1996г №377 (в ред. От 23.08.2010г.) «Об утверждении инструкции по организации хранения в аптечных учреждениях различных групп лекарственных средств и изделий медицинского назначения»

3. Приказ МЗРФ от 08.02.2011г. №80 (в ред. От 18.04.2007г.) об утверждении Отраслевого стандарта «правила отпуска (реализации) лекарственных средств в аптечных организациях. Основные положения».

4. Приказ Министерства здравоохранения РФ от 24 июля 2015 г. N 484н "Об утверждении специальных требований к условиям хранения наркотических средств и психотропных веществ, зарегистрированных в установленном порядке в качестве лекарственных средств, предназначенных для медицинского применения в аптечных, медицинских, научно-исследовательских, образовательных организациях и организациях оптовой торговли лекарственными средствами"

Ухудшение качества товаров при транспортировании, хранении и использовании происходит вследствие влияния ряда факторов окружающей среды.

Физико-химические факторы.

Влажность. Интенсивность поглощения влаги изделиями зависит от химической природы и структуры исходных материалов, а также от влажности окружающего воздуха. Изделия из гигроскопических материалов, в частности состоящих из веществ с

гидрофильными группами (-ОН, -СООН и др.), сильно поглощают влагу, вследствие чего существенно изменяются их свойства (твердость, растяжимость, износостойкость, теплопроводность, электропроводность), резко усиливаются процессы коррозии металлических изделий и биокоррозии. Применяя рациональную упаковку и умело используя проветривание, вентиляцию и отопление торговых и складских помещений, а также транспортных средств, можно предотвратить увлажнение и повреждение товаров.

Температура. Повышение температуры вызывает ускорение химических и биологических процессов. Так, по правилу Вант-Гоффа, при повышении температуры на каждые 10°C происходит увеличение скорости химических реакций в 2—4 раза. Поэтому в помещениях с повышенной температурой резко ухудшается качество многих товаров. При отрицательной температуре некоторые изделия (например, из поливинилхлорида) становятся твердыми и хрупкими, водные растворы и дисперсии разрушаются, может быть повреждена жесткая тара (металлические бочки, бидоны).

Свет. Световые лучи представляют собой электромагнитные колебания с определенной длиной волны и частотой. Свет поглощается изделиями и передает свою энергию, активируя в них многие химические процессы (окисление, полимеризацию, образование поперечных связей между макромолекулами и др.). Еще большей мощностью обладают невидимые ультрафиолетовые лучи, которые способны отрывать электроны с наружных оболочек атомов, вызывая тем самым химические реакции, что приводит к интенсивному старению изделий. Поэтому многие изделия необходимо оберегать от действия прямых солнечных лучей (пластмассы, резина, лакокрасочная продукция).

Кислород воздуха. Являясь наиболее активной частью воздуха, кислород вызывает наибольшее изменение свойств товаров. Кислород способствует окислению металлов, что приводит к коррозии, снижает эластичность и прочность изделий из резины, а окисление жирных масел сопровождается их прогорканием и появлением неприятного запаха. Выделяющееся при окислении тепло в ряде случаев приводит к локальному повышению температуры и самовозгоранию некоторых сильно окисляющихся материалов. Присутствующие в воздухе сероводород, сернистый газ и другие, химические компоненты вызывают дополнительные нежелательные процессы, ухудшающие качество товаров. Так, усиливается коррозия металлов, чернеют изделия из серебра.

Механические воздействия. При транспортировке и хранении товары часто подвергаются значительным механическим воздействиям вследствие толчков и сотрясений, излишнего давления в штабеле, случайных ударов при падении, в результате чего происходят потери и повреждения изделий. Изделия могут разрушаться не только при критических нагрузках, чаще всего это происходит в результате многократно повторяющихся, относительно небольших механических воздействий.

Биологические факторы. Ряд товаров может получить повреждения биологического характера. Изменение их свойств и порчу вызывает деятельность микроорганизмов (гнилостные бактерии, плесневые грибки), отдельные виды насекомых (моль, жучок-короед) и грызуны. Наиболее благоприятные условия для развития биологических процессов создаются в условиях повышенной влажности и температуры воздуха.

Общие требования к устройству и эксплуатации помещений для хранения.

Устройство, состав и размеры площадей помещений для хранения должны соответствовать всем требованиям действующей НТД. Эти помещения должны обеспечивать сохранность товаров, для чего их обеспечивают охранными и противопожарными средствами.

- В помещениях для хранения должны поддерживаться определенные температура и влажность воздуха, позволяющие обеспечить хранение лекарственных средств в соответствии с указанными на первичной и вторичной (потребительской) упаковке требованиями производителей лекарственных средств.
- Помещения для хранения должны быть оборудованы кондиционерами и другим оборудованием, позволяющим обеспечить хранение лекарственных средств в соответствии с указанными на упаковке требованиями производителей лекарственных средств, медицинских изделий и других групп товаров аптечного ассортимента, либо помещения рекомендуется оборудовать форточками, фрамугами, вторыми решетчатыми дверьми.
- Помещения для хранения должны быть обеспечены стеллажами, шкафами, поддонами, подтоварниками.
- Помещения для хранения лекарственных средств должны быть оснащены приборами для регистрации параметров воздуха (термометрами, гигрометрами (электронными гигрометрами) или психрометрами). Измерительные части этих приборов должны размещаться на расстоянии не менее 3 м от дверей, окон и отопительных приборов. Приборы и (или) части приборов, с которых производится визуальное считывание показаний, должны располагаться в доступном для персонала месте на высоте 1,5-1,7 м от пола.
- Показания этих приборов должны ежедневно регистрироваться в специальном журнале (карте) регистрации на бумажном носителе или в электронном виде с архивацией (для электронных гигрометров), который ведется ответственным лицом. Журнал (карта) регистрации хранится в течение одного года, не считая текущего. Контролирующие приборы должны быть сертифицированы, калиброваны и подвергаться проверке в установленном порядке.
- Отдельно, в технически укрепленных помещениях, соответствующих требованиям Федерального закона от 8 января 1998 г. N 3-ФЗ "О наркотических средствах и психотропных веществах" хранятся: наркотические и психотропные лекарственные средства; сильнодействующие и ядовитые лекарственные средства, находящиеся под контролем в соответствии с международными правовыми нормами.
- Стеллажи (шкафы) для хранения лекарственных средств в помещениях для хранения лекарственных средств должны быть установлены таким образом, чтобы обеспечить доступ к лекарственным средствам, свободный проход персонала и, при необходимости, погрузочных устройств, а также доступность стеллажей, стен, пола для уборки. Стеллажи, шкафы, полки, предназначенные для хранения лекарственных средств, должны быть пронумерованы. Хранящиеся лекарственные средства должны быть также идентифицированы с помощью

стеллажной карты, содержащей информацию о хранящемся лекарственном средстве (наименование, форма выпуска и дозировка, номер серии, срок годности, производитель лекарственного средства). При использовании компьютерных технологий допускается идентификация при помощи кодов и электронных устройств. Требования к помещениям для хранения огнеопасных и взрывоопасных лекарственных средств и организации их хранения.

- Помещения для хранения огнеопасных и взрывоопасных лекарственных средств должны полностью соответствовать действующим нормативным документам.

- Полы складских помещений и разгрузочных площадок должны иметь твердое, ровное покрытие. Запрещается применять доски и железные листы для выравнивания полов. Полы должны обеспечивать удобное и безопасное передвижение людей, грузов и транспортных средств, обладать достаточной

прочностью и выдерживать нагрузки от хранимых материалов, обеспечивать простоту и легкость уборки складского помещения.

- Складские помещения для хранения огнеопасных и взрывоопасных лекарственных средств должны быть оборудованы несгораемыми и устойчивыми стеллажами и поддонами, рассчитанными на соответствующую нагрузку. Стеллажи устанавливаются на расстоянии 0,25 м от пола и стен, ширина стеллажей не должна превышать 1 м и иметь, в случае хранения фармацевтических субстанций, от бортовки не менее 0,25 м. Продольные проходы между стеллажами должны быть не менее 1,35 м.

- Для хранения огнеопасных и взрывоопасных лекарственных средств в аптечных организациях и у индивидуальных предпринимателей выделяются изолированные помещения, оборудуемые средствами автоматической пожарной защиты и сигнализацией (далее - помещения для хранения огнеопасных и взрывоопасных лекарственных средств).

- В аптечных организациях и у индивидуальных предпринимателей допускается хранение фармацевтических субстанций, обладающих легковоспламеняющимися и горючими свойствами, в объеме до 10 кг вне помещений для хранения огнеопасных и взрывоопасных лекарственных средств во встроенных несгораемых шкафах. Шкафы должны быть удалены от тепловыводящих поверхностей и проходов, с дверьми шириной не менее 0,7 м и высотой не менее 1,2 м. К ним должен быть организован свободный доступ. Допускается хранение взрывоопасных лекарственных препаратов для медицинского применения (во вторичной (потребительской) упаковке) для использования на одну рабочую смену в металлических шкафах вне помещений для хранения огнеопасных и взрывоопасных лекарственных средств.

- Количество огнеопасных лекарственных средств, допустимое для хранения в помещениях для хранения огнеопасных и взрывоопасных лекарственных средств, расположенных в зданиях другого назначения, не должно превышать 100 кг в не расфасованном виде. Помещения для хранения огнеопасных и взрывоопасных лекарственных средств, используемые для хранения легковоспламеняющихся фармацевтических субстанций в количестве свыше 100 кг, должны находиться в отдельно стоящем здании, а само хранение должно осуществляться в стеклянной или

металлической таре изолированно от помещений для хранения огнеопасных лекарственных средств других групп.

- В помещения для хранения огнеопасных и взрывоопасных лекарственных средств запрещается входить с открытыми источниками огня.
- В помещениях для хранения лекарственных средства размещают в соответствии с требованиями нормативной документации, указанной на упаковке лекарственного препарата, с учетом:
- физико-химических свойств лекарственных средств;
- фармакологических групп (для аптечных и медицинских организаций);
- способа применения (внутреннее, наружное);
- агрегатного состояния фармацевтических субстанций (жидкие, сыпучие, газообразные).

При размещении лекарственных средств допускается использование компьютерных технологий (по алфавитному принципу, по кодам).

В организациях и у индивидуальных предпринимателей необходимо вести учет лекарственных средств с ограниченным сроком годности на бумажном носителе или в электронном виде с архивацией. Контроль за своевременной реализацией лекарственных средств с ограниченным сроком годности должен осуществляться с использованием компьютерных технологий, стеллажных карт с указанием наименования лекарственного средства, серии, срока годности либо журналов учета сроков годности.

Порядок ведения учета указанных лекарственных средств устанавливается руководителем организации или индивидуальным предпринимателем. При выявлении лекарственных средств с истекшим сроком годности они должны храниться отдельно от других групп лекарственных средств в специально выделенной и обозначенной (карантинной) зоне. Хранение лекарственных препаратов для медицинского применения осуществляется в соответствии с требованиями государственной фармакопеи и нормативной документации, а также с учетом свойств веществ, входящих в их состав. При хранении в шкафах, на стеллажах или полках лекарственные препараты для медицинского применения во вторичной (потребительской) упаковке должны быть размещены этикеткой (маркировкой) наружу. Организации и индивидуальные предприниматели должны осуществлять хранение лекарственных препаратов для медицинского применения в соответствии с требованиями к их хранению, указанными на вторичной (потребительской) упаковке указанного лекарственного препарата. Особенности хранения отдельных групп лекарственных средств в зависимости от физических и физико-химических свойств, воздействия на них различных факторов внешней среды.

Хранение лекарственных средств, требующих защиты от действия света.

- Лекарственные средства, требующие защиты от действия света, хранятся в помещениях или специально оборудованных местах, обеспечивающих защиту от естественного и искусственного освещения.

- Фармацевтические субстанции, требующие защиты от действия света, следует хранить в таре из светозащитных материалов (стеклянной таре оранжевого стекла, металлической таре, упаковке из алюминиевой фольги или полимерных материалов, окрашенных в черный, коричневый или оранжевый цвета), в темном помещении или шкафах. Для хранения особо чувствительных к свету фармацевтических субстанций (нитрат серебра, прозерин) стеклянную тару оклеивают черной светонепроницаемой бумагой.

- Лекарственные препараты для медицинского применения, требующие защиты от действия света, упакованные в первичную и вторичную (потребительскую) упаковку, следует хранить в шкафах или на стеллажах при условии принятия мер для предотвращения попадания на указанные лекарственные препараты прямого солнечного света или иного яркого направленного света (использование светоотражающей пленки, жалюзи, козырьков и др.). Хранение лекарственных средств, требующих защиты от воздействия влаги

- Фармацевтические субстанции, требующие защиты от воздействия влаги, следует хранить в прохладном месте при температуре до +15 град. С (далее - прохладное место), в плотно закупоренной таре из материалов, непроницаемых для паров воды (стекла, металла, алюминиевой фольги, толстостенной пластмассовой таре) или в первичной и вторичной (потребительской) упаковке производителя.

- Фармацевтические субстанции с выраженными гигроскопическими свойствами следует хранить в стеклянной таре с герметичной закупоркой, залитой сверху парафином.

- Во избежание порчи и потери качества следует организовать хранение лекарственных средств в соответствии с требованиями, нанесенными в виде предупреждающих надписей на вторичной (потребительской) упаковке лекарственного средства. Хранение лекарственных средств, требующих защиты от улетучивания и высыхания

- Фармацевтические субстанции, требующие защиты от улетучивания и высыхания (собственно летучие лекарственные средства; лекарственные средства, содержащие летучий растворитель (спиртовые настойки, жидкие спиртовые концентраты, густые экстракты); растворы и смеси летучих веществ (эфирные масла, растворы аммиака, формальдегида, хлористого водорода свыше 13%, карболовой кислоты, этиловый спирт различной концентрации и др.); лекарственное растительное сырье, содержащие эфирные масла; лекарственные средства, содержащие кристаллизационную воду - кристаллогидраты; лекарственные средства, разлагающиеся с образованием летучих продуктов (йодоформ, перекись водорода, гидрокарбонат натрия); лекарственные средства с определенным нижним пределом влагосодержания (сульфат магния, парааминосалицилат натрия, сульфат натрия), следует хранить в прохладном месте, в герметически закупоренной таре из непроницаемых для улетучивающихся веществ материалов (стекла, металла, алюминиевой фольги) или в первичной и вторичной (потребительской) упаковке производителя.

- Фармацевтические субстанции - кристаллогидраты следует хранить в герметично закупоренной стеклянной, металлической и толстостенной пластмассовой таре или в первичной и вторичной (потребительской) упаковке производителя в условиях,

соответствующих требованиям нормативной документации на данные лекарственные средства.

Хранение лекарственных средств, требующих защиты от воздействия повышенной температуры

- Хранение лекарственных средств, требующих защиты от воздействия повышенной температуры (термолабильные лекарственные средства), организации и индивидуальные предприниматели должны осуществлять в соответствии с температурным режимом, указанным на первичной и вторичной (потребительской) упаковке лекарственного средства в соответствии с требованиями нормативной документации. Хранение лекарственных средств, требующих защиты от воздействия пониженной температуры
- Хранение лекарственных средств, требующих защиты от воздействия пониженной температуры (лекарственные средства, физико-химическое состояние которых после заморозания изменяется и при последующем согревании до комнатной температуры не восстанавливается (40% раствор формальдегида, растворы инсулина) организации и индивидуальные предприниматели должны осуществлять в соответствии с температурным режимом, указанным на первичной и вторичной (потребительской) упаковке лекарственного средства в соответствии с требованиями нормативной документации.
- Заморозание препаратов инсулина не допускается.

Хранение лекарственных средств, требующих защиты от воздействия газов, содержащихся в окружающей среде

Фармацевтические субстанции, требующие защиты от воздействия газов (вещества, реагирующие с кислородом воздуха: различные соединения алифатического ряда с неопределёнными межуглеродными связями, циклические с боковыми алифатическими группами с неопределёнными межуглеродными связями, фенольные и полифенольные, морфин и его производные с незамещёнными гидроксильными группами; серосодержащие гетерогенные и гетероциклические соединения, ферменты и органолепепараты; вещества, реагирующие с углекислым газом воздуха: соли щелочных металлов и слабых органических кислот (барбитал натрия, гексенал), лекарственные препараты, содержащие многоатомные амины (эуфиллин), окись и перекись магния, едкий натрий, едкий калий), следует хранить в герметически закупоренной таре из материалов, непроницаемых для газов по возможности заполненной доверху.

Хранение пахучих и красящих лекарственных средств

Пахучие лекарственные средства (фармацевтические субстанции как летучие, так и практически нелетучие, но обладающие сильным запахом) следует хранить в герметически закрытой таре, непроницаемой для запаха.

Красящие лекарственные средства (фармацевтические субстанции, которые оставляют окрашенный след, не смываемый обычной санитарно-гигиенической обработкой, на таре, закупорочных средствах, оборудовании и инвентаре (бриллиантовый зелёный, метиленовый синий, индигокармин) следует хранить в специальном шкафу в

плотно укупоренной таре. Для работы с красящими лекарственными средствами для каждого наименования необходимо выделять специальные весы, ступку, шпатель и другой необходимый инвентарь.

Хранение дезинфицирующих лекарственных средств

Дезинфицирующие лекарственные средства следует хранить в герметично укупоренной таре в изолированном помещении вдали от помещений хранения пластмассовых, резиновых и металлических изделий и помещений получения дистиллированной воды.

Хранение лекарственного растительного сырья

Нерасфасованное лекарственное растительное сырье должно храниться в сухом (не более 50% влажности), хорошо проветриваемом помещении в плотно закрытой таре.

Нерасфасованное лекарственное растительное сырье, содержащее эфирные масла, хранится изолированно в хорошо укупоренной таре.

Нерасфасованное лекарственное растительное сырье должно подвергаться периодическому контролю в соответствии с требованиями государственной фармакопеи.

Трава, корни, корневища, семена, плоды, утратившие нормальную окраску, запах и требуемое количество действующих веществ, а также пораженные плесенью, амбарными вредителями бракуют. Хранение лекарственного растительного сырья, содержащего сердечные гликозиды, осуществляется с соблюдением требований государственной фармакопеи, в частности, требования о повторном контроле на биологическую активность.

Нерасфасованное лекарственное растительное сырье, включенное в списки сильнодействующих и ядовитых веществ, утвержденные постановлением Правительства Российской Федерации от 29 декабря 2007 г. N 964 "Об утверждении списков сильнодействующих и ядовитых веществ для целей статьи 234 и других статей Уголовного кодекса Российской Федерации, а также крупного размера сильнодействующих веществ для целей статьи 234 Уголовного кодекса Российской Федерации" хранится в отдельном помещении или в отдельном шкафу под замком.

Расфасованное лекарственное растительное сырье хранится на стеллажах или в шкафах.

Хранение медицинских пиявок

Хранение медицинских пиявок осуществляется в светлом помещении без запаха лекарств, для которого устанавливается постоянный температурный режим. Содержание пиявок осуществляется в установленном порядке.

Хранение огнеопасных лекарственных средств

Хранение огнеопасных лекарственных средств (лекарственные средства, обладающие легковоспламеняющимися свойствами (спирт и спиртовые растворы,

спиртовые и эфирные настойки, спиртовые и эфирные экстракты, эфир, скипидар, молочная кислота, хлорэтил, коллодий, клеол, жидкость Новикова, органические масла); лекарственные средства, обладающее легкогорючими свойствами (сера, глицерин, растительные масла, лекарственное растительное сырье) должно осуществляться отдельно от других лекарственных средств.

Легковоспламеняющиеся лекарственные средства хранят в плотно укупоренной прочной, стеклянной или металлической таре, чтобы предупредить испарение жидкостей из сосудов. Бутыли, баллоны и другие крупные емкости с легковоспламеняющимися и легкогорючими лекарственными средствами должны храниться на полках стеллажей в один ряд по высоте.

Запрещается их хранение в несколько рядов по высоте с использованием различных прокладочных материалов. Не допускается хранение указанных лекарственных средств у отопительных приборов.

Расстояние от стеллажа или штабеля до нагревательного элемента должно быть не менее 1 м. Хранение бутылей с легковоспламеняющимися и легкогорючими фармацевтическими субстанциями должно осуществляться в таре, предохраняющей от ударов, или в баллоно-опрокидывателях в один ряд.

На рабочих местах производственных помещений, выделяемых в аптечных организациях и индивидуальными предпринимателями, легковоспламеняющиеся и легкогорючие лекарственные средства могут храниться в количествах, не превышающих сменную потребность. При этом емкости, в которых они хранятся, должны быть плотно закрыты. Не допускается хранение легковоспламеняющихся и легкогорючих лекарственных средств в полностью заполненной таре. Степень заполнения должна быть не более 90% объема.

Спирты в больших количествах хранятся в металлических емкостях, заполняемых не более, чем на 75% объема.

Не допускается совместное хранение легковоспламеняющихся лекарственных средств с минеральными кислотами (особенно серной и азотной кислотами), сжатыми и сжиженными газами, легкогорючими веществами (растительными маслами, серой, перевязочным материалом), щелочами, а также с неорганическими солями, дающими с органическими веществами взрывоопасные смеси (калия хлорат, калия перманганат, калия хромат и др.).

Хранение взрывоопасных лекарственных средств

При хранении взрывоопасных лекарственных средств (лекарственные средства, обладающие взрывчатыми свойствами (нитроглицерин); лекарственные средства, обладающие взрывоопасными свойствами (калия перманганат, серебра нитрат) следует принимать меры против загрязнения их пылью. Емкости с взрывоопасными лекарственными средствами (штангласы, жестяные барабаны, склянки и др.) необходимо плотно закрывать во избежание попадания паров этих средств в воздух.

Хранение нерасфасованного калия перманганата допускается в специальном отсеке складских помещений (где он хранится в жестяных барабанах), в штангласах с притертыми пробками отдельно от других органических веществ - в аптечных организациях и у индивидуальных предпринимателей.

Нерасфасованный раствор нитроглицерина хранится в небольших хорошо закупоренных склянках или металлических сосудах в прохладном, защищенном от света месте, с соблюдением мер предосторожности от огня. Передвигать посуду с нитроглицерином и отвешивать этот препарат следует в условиях, исключающих пролив и испарение нитроглицерина, а также попадание его на кожу. При работе с диэтиловым эфиром не допускается встряхивание, удары, трение. Запрещается хранение взрывоопасных лекарственных средств с кислотами и щелочами.

Хранение наркотических и психотропных лекарственных средств

Наркотические и психотропные лекарственные средства хранятся в организациях в изолированных помещениях, специально оборудованных инженерными и техническими средствами охраны, и в местах временного хранения при соблюдении требований согласно Правилам хранения наркотических средств и психотропных веществ, установленных постановлением Правительства Российской Федерации от 31 декабря 2009 г. N 1148 (Собрание законодательства Российской Федерации, 2010, N 4, ст. 394; N 25, ст. 3178).

Хранение сильнодействующих и ядовитых лекарственных средств, лекарственных средств, подлежащих предметно-количественному учету В соответствии с постановлением Правительства Российской Федерации от 29 декабря 2007 г. N 964 "Об утверждении списков сильнодействующих и ядовитых веществ для целей статьи 234 и других статей Уголовного кодекса Российской Федерации, а также крупного размера сильнодействующих веществ для целей статьи 234 Уголовного кодекса Российской Федерации" к сильнодействующим и ядовитым лекарственным средствам относятся лекарственные средства, содержащие сильнодействующие и ядовитые вещества, включенные в списки сильнодействующих веществ и ядовитых веществ.

Хранение сильнодействующих и ядовитых лекарственных средств, находящихся под контролем в соответствии с международными правовыми нормами (далее - сильнодействующие и ядовитые лекарственные средства, находящиеся под международным контролем), осуществляется в помещениях, оборудованных инженерными и техническими средствами охраны, аналогичными предусмотренным для хранения наркотических и психотропных лекарственных средств. Допускается хранение в одном технически укрепленном помещении сильнодействующих и ядовитых лекарственных средств, находящихся под международным контролем, и наркотических и психотропных лекарственных средств. При этом хранение сильнодействующих и ядовитых лекарственных средств должно осуществляться (в зависимости от объема запасов) на разных полках сейфа (металлического шкафа) или в разных сейфах (металлических шкафах).

Хранение медицинских изделий

Помещения хранения резиновых изделий должны располагаться не на солнечной стороне, лучше в полуподвальных темных или затемненных помещениях. Для поддержания в сухих помещениях повышенной влажности рекомендуется ставить сосуды с 2% водным раствором карболовой кислоты.

В помещениях, шкафах рекомендуется ставить стеклянные сосуды с углекислым аммонием, способствующим сохранению эластичности резины. Для хранения резиновых изделий помещения хранения оборудуются шкафами, ящиками, полками, стеллажами, блоками для подвешивания, стойками и другим необходимым инвентарем, с учетом свободного доступа. При размещении резиновых изделий в помещениях хранения необходимо полностью использовать весь его объем. Это предотвращает вредное влияние избыточного кислорода воздуха. Однако резиновые изделия (кроме пробок) нельзя укладывать в несколько слоев, так как предметы, находящиеся в нижних слоях, сдавливаются и слеживаются.

Шкафы для хранения медицинских резиновых изделий и парафармацевтической продукции этой группы должны иметь плотно закрывающиеся дверцы. Внутри шкафы должны иметь совершенно гладкую поверхность. Резиновые изделия размещают в хранилищах по наименованиям и срокам годности. На каждой партии резиновых изделий прикрепляют ярлык с указанием наименования, срока годности. Особое внимание следует уделить хранению некоторых видов резиновых изделий, требующих специальных условий хранения:

- круги подкладные, грелки резиновые, пузыри для льда рекомендуется хранить слегка надутыми, резиновые трубки хранятся со вставленными на концах пробками;
- съемные резиновые части приборов должны храниться отдельно от частей, сделанных из другого материала;
- изделия, особо чувствительные к атмосферным факторам – эластичные катетеры, бужи, перчатки, напальчники, бинты резиновые и т.п. хранят в плотно закрытых коробках, густо пересыпанных тальком. Резиновые бинты хранят в скатанном виде пересыпанные тальком по всей длине;
- эластичные изделия - катетеры, бужи, в отличие от резины, хранят в сухом помещении.

Признаком старения является некоторое размягчение, клейкость поверхности. Такие изделия бракуются. Резиновые пробки должны храниться упакованными в соответствии с требованиями действующих технических условий.

Пластмассовые изделия. Изделия из пластмасс следует хранить в вентилируемом темном помещении, на расстоянии не менее 1 м от отопительных систем. В помещении не должно быть открытого огня, паров летучих веществ. Электроприборы, арматура и выключатели должны быть изготовлены в противоискровом (противопожарном) исполнении. В помещении, где хранятся целлофановые, целлулоидные, аминопластовые изделия, следует поддерживать относительную влажность воздуха не выше 65%.

Перевязочные средства и вспомогательный материал. Перевязочные средства хранят в сухом проветриваемом помещении в шкафах, ящиках, на стеллажах и поддонах, которые должны быть выкрашены изнутри светлой масляной краской и содержаться в чистоте.

Шкафы, где находятся перевязочные материалы, периодически протирают 0,2% раствора хлорамина или другими разрешенными к применению дезинфекционными средствами.

Стерильный перевязочный материал (бинты, марлевые салфетки, вата) хранятся в заводской упаковке. Запрещается их хранение в первичной вскрытой упаковке. Нестерильный перевязочный материал (вата, марля) хранят упакованными в плотную бумагу или в тюках (мешках) на стеллажах или поддонах.

Вспомогательный материал (фильтровальная бумага, бумажные капсулы и др.) необходимо хранить в промышленной упаковке в сухих и проветриваемых помещениях в отдельных шкафах в строго гигиенических условиях. После вскрытия промышленной упаковки расфасованное или оставшееся количество вспомогательного материала рекомендуется хранить в полиэтиленовых, бумажных пакетах или мешках из крафт-бумаги.

Изделия медицинской техники. Хирургические инструменты и другие металлические изделия надлежит хранить в сухих отапливаемых помещениях при комнатной температуре.

Температура и относительная влажность воздуха в помещениях хранения не должны резко колебаться. Относительная влажность воздуха не должна превышать 60%. В климатических зонах с повышенной влажностью относительная влажность воздуха в помещении хранения допускается до 70%. В этом случае контроль за качеством медицинских изделий должен проводиться не реже одного раза в месяц.

Хирургические инструменты и другие металлические изделия, полученные без антикоррозийной смазки, смазывают тонким слоем вазелина, отвечающим требованиям НТД. Перед смазкой хирургические инструменты тщательно просматривают, протирают марлей или чистой мягкой ветошью. Смазанные инструменты хранят завернутыми в тонкую парафинированную бумагу. В

о избежание появления коррозии на хирургических инструментах при их осмотре, протирании, смазке и отсчитывании не следует прикасаться к ним незащищенными и влажными руками. Все работы необходимо проводить, держа инструмент марлевой салфеткой, пинцетом. Помимо организации хранения, к факторам, сохраняющим потребительские свойства товара, относятся: упаковка, товарная обработка, реализация, послепродажное обслуживание и потребление.

ФАРМАКОНАДЗОР: ОБЕСПЕЧЕНИЕ БЕЗОПАСНОГО ИСПОЛЬЗОВАНИЯ ЛЕКАРСТВЕННЫХ СРЕДСТВ»

По определению ВОЗ, **фармаконадзор** представляет собой науку и отрасль практической деятельности, которые связаны с обнаружением, оценкой,

интерпретацией и профилактикой неблагоприятных последствий фармакотерапии или любой другой проблемы, связанной с медицинским вмешательством.

Исключительно важное значение фармакотерапии состоит в механизме оценки и мониторинге безопасности ЛС в процессе их клинического использования. На практике это означает наличие хорошо организованной системы фармаконадзора. Фармаконадзор – это ключевой компонент эффективных систем регулирования обращения ЛС в клинической практике и программ общественного здравоохранения.

Можно выделить две **основные задачи фармаконадзора** – мониторинг безопасности лекарственных средств в клиническом исследовании (*пререгистрационный фармаконадзор*) и мониторинг безопасности лекарственных средств уже находящихся на рынке (*пострегистрационный фармаконадзор*).

- Клиническая проверка того или иного препарата обеспечивает правомерность его свободного потребления населением. На этом этапе большинство ЛС проверяют на предмет безопасности и эффективности на ограниченном числе тщательно отобранных людей в течение короткого отрезка времени, их получают до поступления в систему сбыта от 500 до 5 тыс. человек.

- После поступления ЛС в аптечную сеть специалистам требуется информация, касающаяся использования данного средства у конкретных групп населения, в частности у детей, беременных и пожилых людей, его эффективности и безопасности при регулярном потреблении, особенно в комбинации с другими ЛС.

- Опыт показывает, что многие НПР-взаимодействия лекарственного средства (например, с пищей и другими медицинскими препаратами) могут проявляться через много лет.

Неблагоприятная побочная реакция на ЛС: случай с талидомидом

Талидомид был введен в клиническую практику в 1957 году его назначали без ограничений в качестве якобы безвредного средства для лечения утренней тошноты и рвоты беременных. Довольно скоро препарат стали ассоциировать с аномалией развития – причиной врожденного дефекта у детей, рожденных женщинами, которые принимали это ЛС во время беременности. К 1965 году в большинстве стран талидомид был изъят из обращения, его продолжали использовать только для лечения лепры. Однако в последние годы спектр медицинских показаний для его назначения расширился. Прием препарата допускается только под строгим наблюдением врача и после консультации со специалистами. Несмотря на эти предосторожности, с 1969 по 1995 год в ходе совместного латиноамериканского исследования по изучению врожденных пороков обнаружены 34 случая эмбриопатии, вызванной талидомидом, в тех районах Южной Америки, которые эндемичны по отношению к лепре.

Цели фармаконадзора

Основные цели фармаконадзора:

- повышение уровня оказания медико-санитарной помощи пациентам;

- усиление мер безопасности при использовании ЛС;
- оценка соотношения пользы и риска, эффективности и безопасности ЛС, поощрение их рационального, в том числе с точки зрения стоимости, использования;
- клиническая подготовка специалистов-медиков в области фармаконадзора и информирование общественности по этому вопросу.

Мониторинг безопасности лекарственных средств. Ключевые партнеры:

- Правительство • Промышленность • Лечебные учреждения • Медицинские и фармацевтические ассоциации • Информационные центры ядохимикатов и ЛС
- Специалисты-медики • Пациенты • Потребители • СМИ • Всемирная организация здравоохранения

Фармаконадзор и регулирование в сфере обращения ЛС

Надежная система регулирования позволяет заложить основу национальных принципов безопасности применения ЛС и доверие к ним широкой общественности. Для того чтобы органы регулирования в сфере обращения ЛС были эффективны, они должны при утверждении новых ЛС решать широкий круг вопросов, имеющих отношение к безопасности ЛС, а именно:

- проведение клинических испытаний;
- проблемы безопасности ЛС, вакцин и биологических препаратов;
- взаимодействие всех участников, заинтересованных в безопасности ЛС, а также обеспечение их эффективного функционирования, особенно в кризисных ситуациях.

Фармаконадзор на практике: случай с церивастатином

Церивастатин был введен в клиническую практику в качестве ЛС, регулирующего содержание липидов, в 1997 году. К 2000 году в Центр сотрудничества ВОЗ по международному мониторингу лекарственных средств в Уппсале (Швеция) поступила информация о 549 случаях острого некроза скелетных мышц, связанного с применением церивастатина. Впоследствии было распространено предупреждение о том, что церивастатин вызывает миопатию и острый некроз скелетных мышц. В ноябре 1999 года в Соединенных Штатах Америки и в марте 2000 года в Канаде изменена инструкция по выписке рецептов, в нее было включено противопоказание – совместное использование церивастатина и гемфиброзила (другого лекарственного средства, регулирующего содержание липидов). Аналогичные меры приняты в Австралии в феврале 2001 года, было распространено предупреждение для врачей, назначающих лекарства, о возможности развития острого некроза скелетных мышц при приеме препаратов из группы статинов. В июне 2001 года приняты меры регулирования в масштабе всей Европы с указанием противопоказаний в отношении комбинированного применения церивастатина и

гемифибрилла. 8 августа того же года компания-производитель церивастатина изъяла из продажи это ЛС.

Фармаконадзор в клинической практике

Мониторинг безопасности ЛС, который используется повсеместно, должен быть неотъемлемой частью клинической практики. Качество медико-санитарной помощи в значительной мере зависит от степени информирования клиницистов о принципах фармаконадзора. Повышению эффективности медико-санитарной помощи, оказываемой пациентам, способствуют образование и подготовка специалистов-медиков по вопросам безопасности ЛС, обмен информацией между национальными центрами фармаконадзора, координация таких взаимодействий и соответствие клинического опыта в сфере безопасности ЛС политике в области научных исследований и здравоохранения. Регулярный поток информации и обмен данными, производимый таким образом, означает, что национальные программы фармаконадзора имеют идеальную возможность для выявления пробелов в нашем понимании механизмов развития болезней, вызванных ЛС.

Фармаконадзор в медико-санитарных программах борьбы с болезнями

В тех странах, где нет системы регулирования или мониторинга безопасности ЛС, или в отдаленных районах, где низкий уровень эпиднадзора или медико-санитарной инфраструктуры, или он полностью отсутствует, эти проблемы особенно четко проявляются в ситуациях, которые связаны с использованием ЛС у конкретных групп людей, например для лечения малярии, лейшманиоза и шистосомоза, а также ВИЧ/СПИДа и туберкулеза. В настоящее время в некоторых странах осуществляется ряд программ по борьбе с болезнями, связанными с назначением ЛС лицам, которые слабо осведомлены о том, как взаимодействуют различные ЛС. В тех странах, где есть медико-санитарная программа борьбы с болезнями, фармаконадзору следует уделять приоритетное внимание.

Малярия: пример фармаконадзора в сфере общественного здравоохранения

В связи с повышением резистентности к существующим противомалярийным ЛС, некоторые страны начинают использовать комбинации различных производных артемизинина в качестве ЛС первого и второго ряда для лечения малярии. Применение комбинаций артемизинина (АСТ) открывает возможность для своевременного введения в действие систем фармаконадзора в тех странах, в которых не было до настоящего времени систем мониторинга безопасности ЛС. В 2003 году представители пяти африканских стран были обучены базовым методам мониторинга безопасности ЛС, чтобы ввести в практику общей системы фармаконадзора при новых видах лечения с помощью противомалярийных средств. С тех пор эти страны добились определенных результатов в мониторинге использования противомалярийных средств.

Информирование о результатах фармаконадзора

Тот факт, что специалисты удовлетворены фактическими данными, подтверждающими безопасность данного ЛС, сам по себе еще недостаточен. Столь же важно восприятие общественностью рисков, которые связаны с применением ЛС. Фармацевтические

компании, медико-санитарные учреждения обязаны информировать общественность о возможных рисках.

Программа ВОЗ по международному мониторингу ЛС

Программа ВОЗ по международному мониторингу ЛС была принята в 1968 году, в форме опытного проекта в десяти странах со сложившимися национальными системами отчетности о НПР. Впоследствии программа существенно расширилась за счет создания национальных центров фармаконадзора по регистрации НПР в ряде стран. В настоящее время в этой программе принимают участие 86 стран, работу которых координирует ВОЗ.

Центр сотрудничества ВОЗ анализирует сообщения, содержащиеся в базе данных НПР («Виджибэйс») с целью:

- идентификации на раннем этапе предупреждающих сигналов о серьезных НПР на ЛС;
- оценки опасности;
- проведения исследовательской работы по изучению механизмов действия ЛС, разработке более безопасных и эффективных препаратов.

ВОЗ играет важную роль в предоставлении экспертных заключений по всем вопросам, имеющим отношение к безопасности. Успешное осуществление Программы ВОЗ по международному мониторингу ЛС полностью зависит от вклада национальных центров фармаконадзора. Эти центры накапливают опыт, играют конструктивную роль в постоянном развитии программы ВОЗ и фармаконадзора в целом. В идеале в каждой стране должен быть центр фармаконадзора.

Несмотря на более чем 40-летнюю историю, фармаконадзор продолжает оставаться динамичной клинической и научной отраслью знаний. Он играет жизненно важную роль в решении задач, возникающих в результате постоянного увеличения ассортимента ЛС, которые обладают неизбежным и иногда непредсказуемым потенциалом нанесения вреда. В случае неблагоприятных последствий применения ЛС и токсических реакций, неизвестных ранее, необходимо информировать соответствующие субъекты.

Для всех ЛС имеется определенный компромисс между пользой, которую они приносят, и потенциальным вредом, который они могут причинить. Этот вред можно свести до минимума путем рационального использования высококачественных, безопасных и эффективных препаратов с учетом комплаентности между пациентом и врачом.

Достижение этой цели позволит:

- содействовать улучшению общественного здравоохранения и укрепить чувство доверия среди пациентов к используемым ЛС, а это повысит кредит доверия к медико-санитарному обслуживанию в целом;
- ограничить риски, связанные с применением ЛС;

- предоставлять органам регулирования необходимую информацию для изменения рекомендаций, касающихся использования ЛС;
- доводить до сведения практических врачей современные данные об эффективности и безопасности ЛС.

Список литературы

1. Аллен, Л. В. Фармацевтическая технология: изготовление лекарственных препаратов [Текст] : учебник / Л. В. Аллен, А. С. Гаврилов. - Москва : ГЭОТАР-Медиа, 2014. - 512 с. : ил. - Библиогр.: с. 503-511.
2. Большой справочник лекарственных средств [Текст] / под ред. Л. Е. Зиганшиной [и др.] ; рец. Д. А. Харькевич ; АСМОК. - Москва : ГЭОТАР-Медиа, 2011. - 3312, [2] с.
3. Васькова, Л. Б. Методы и методики фармакоэкономических исследований : учеб. пособие / Л. Б. Васькова, Н. З. Мусина. - Москва : ГЭОТАР-Медиа, 2007. - 112 с. : табл. - Библиогр. в конце глав. - Прил.: с. 93-111.
4. Государственная Фармакопея РФ : в 3 т. — Изд. XIII. — Москва :ФЭМБ, 2015.
5. Кукес В. Г., Грачев С. В., Сычев Д. А., Раменская Г. В. Метаболизм лекарственных средств. Научные основы персонализированной медицины; ГЭОТАР-Медиа - Москва, 2008. - 304 с.
6. Машковский М.Д. Лекарственные средства : пособие для врачей / М.Д. Машковский. — 16-е изд., перераб.,испр. и доп. — Москва : Новая волна : Издатель Умеренков, 2010. — 1216 с.
7. Муляр А. Г., Бунятян Н. Д., Саядян Н. Д. Фармакология; Триада-Х - Москва, 2010. - 432 с.
8. Петров, В. И. Клиническая фармакология и фармакотерапия в реальной врачебной практике [Текст] : мастер-класс : учебник / В. И. Петров. - Москва : ГЭОТАР-Медиа, 2011. - 872 с. : ил. - Предм. указ.: с. 862-871.
9. Рациональная фармакотерапия [Текст]: справочник терапевта : рук. для практ. врачей / ред.-сост. Л. И. Дворецкий. - Москва : Литтерра, 2007. - 976 с. - (Рациональная фармакотерапия. Серия руководств для практикующих врачей. Т. 18). - Библиогр. в конце глав.
10. Федеральное руководство по использованию лекарственных средств (формулярная система). Выпуск XIV / под ред. А.Г. Чучалина, В.В. Яснецова. — Москва : Эхо, 2013. — 996 с.
11. Харькевич Д.А. Фармакология : учеб. для вузов / Д.А. Харькевич. —Москва : ГЭОТАР-Медиа, 2008. — 750 с.

Учебное издание

Л. В. Прокофьева, А. Е. Кормишина , В.А.Кормишин

КУРС ЛЕКЦИЙ ПО ОБЩЕЙ ФАРМАКОЛОГИИ

Учебно-методическое пособие

Директор Издательского центра *Т. В. Филиппова*
Редактирование и подготовка оригинал-макета *Е. Г. Туженковой*
Оформление обложки *Н. В. Пеньковой*

Подписано в печать
Формат 60х84/16. Усл. печ. л. . Уч.-изд. л. .
Тираж 100 экз. Заказ /

Оригинал-макет подготовлен
в Издательском центре
Ульяновского государственного университета

Отпечатано в Издательском центре
Ульяновского государственного университета
432017, г. Ульяновск, ул. Л. Толстого, 42