

А. В. ХАПАЛЮК, А. Г. ЗАХАРЕНКО

**ОБЩИЕ ВОПРОСЫ
КЛИНИЧЕСКОЙ ФАРМАКОЛОГИИ**

Минск БГМУ 2024

МИНИСТЕРСТВО ЗДРАВООХРАНЕНИЯ РЕСПУБЛИКИ БЕЛАРУСЬ
БЕЛОРУССКИЙ ГОСУДАРСТВЕННЫЙ МЕДИЦИНСКИЙ УНИВЕРСИТЕТ
ИНСТИТУТ ПОВЫШЕНИЯ КВАЛИФИКАЦИИ И ПЕРЕПОДГОТОВКИ
КАДРОВ ЗДРАВООХРАНЕНИЯ
КАФЕДРА КЛИНИЧЕСКОЙ ФАРМАКОЛОГИИ И ФАРМАКОТЕРАПИИ

А. В. ХАПАЛЮК, А. Г. ЗАХАРЕНКО

ОБЩИЕ ВОПРОСЫ КЛИНИЧЕСКОЙ ФАРМАКОЛОГИИ

Учебно-методическое пособие

Рекомендовано учебно-методическим объединением
в сфере дополнительного образования взрослых
по направлению образования «Здравоохранение»



Минск БГМУ 2024

УДК 615.03(075.9)

ББК 52.81я78

X19

Р е ц е н з е н т ы: д-р мед. наук, проф. 1-й каф. внутренних болезней Гродненского государственного медицинского университета В. М. Пырочкин; каф. общей и клинической фармакологии с курсом ФПК и ПК Витебского государственного ордена Дружбы народов медицинского университета

Хапалюк, А. В.

X19 Общие вопросы клинической фармакологии : учебно-методическое пособие / А. В. Хапалюк, А. Г. Захаренко. – Минск : БГМУ, 2024. – 52 с.

ISBN 978-985-21-1661-9.

Изложены общие вопросы клинической фармакологии: номенклатура и классификация лекарственных средств, клиническая фармакокинетика и фармакодинамика, особенности фармакотерапии при болезнях почек и печени, нарушениях системного кровообращения, неблагоприятные реакции на лекарственные средства, особенности клинической фармакологии лекарственных средств при беременности, лактации, у пожилых людей, виды и механизмы лекарственных взаимодействий.

Предназначено для слушателей, осваивающих содержание образовательных программ: переподготовки по специальности 9-09-0911-15 «Клиническая фармакология», повышения квалификации врачей-клинических фармакологов, врачей-терапевтов, врачей общей практики, иных врачей терапевтического профиля, врачей-интернов и клинических ординаторов.

УДК 615.03(075.9)

ББК 52.81я78

ISBN 978-985-21-1661-9

© Хапалюк А. В., Захаренко А. Г., 2024

© УО «Белорусский государственный
медицинский университет», 2024

ВВЕДЕНИЕ

Болезнь как явление нарушенного равновесия в живом организме появилась одновременно с зарождением жизни на Земле. Медицина же появилась вместе с первыми шагами сознательного отношения человека к окружающей его среде. Суть медицины в современном ее понимании блестяще сформулировал в своей речи, произнесенной на торжественном акте в Военно-Медицинской Академии 7 декабря 1886 года, С. П. Боткин. В частности, он сказал: «Изучение человека и окружающей его природы в их взаимодействии с целью предупреждать болезни, лечить или облегчать страдания составляет ту отрасль человеческого знания, которая известна под общим названием медицины. Болеет только живой организм, и так как болезнь составляет одно из многих проявлений жизни, то изучение этой последней и должно составлять основу научной медицины».

В древности медицина была настолько обожаема и польза от нее была настолько очевидна, что врачебное искусство входило в религиозный культ, составляло принадлежность божества. Жрецы были одновременно и врачами.

Доисторический человек, несомненно, знал о лечебных и токсических эффектах многих растений. Письменные источники Египта, Вавилона, Китая содержат перечень большого числа веществ растительного и животного происхождения, применявшихся в качестве лекарств. Растения, использовавшиеся как лекарства, высушивались, растирались или варились. Мясные продукты или части животных, которые применялись как ингредиенты лекарственных смесей, также использовались в размельченном виде. Однако в течение многих тысячелетий поиск, изготовление и применение лекарственных препаратов проводились эмпирически. Большинство из них не только не приносило пользу, но и вредило больному.

В IX веке арабы предприняли первую попытку систематизации и стандартизации использовавшихся в то время лекарственных средств. С этой целью были составлены специальные книги, которые являются прообразом современной фармакопеи. Однако спорадические усилия ввести рациональные методы в медицину были неэффективными, так как в те времена не было понимания важности наблюдения и эксперимента для объяснения биологических процессов, к которым относится болезнь. Более того, в качестве возбудителей болезней зачастую рассматривались злые духи и демоны, а также колдуны, обладавшие тайною злою силой. Лечение раны проводилось прикладыванием бальзама к оружию и т. д.

Когда в конце XVII столетия пришло понимание значимости наблюдения и эксперимента для изучения болезней, врачи начали привлекать эти методы для объяснения действия традиционных лекарств, используемых в практике. Так появилось учение о применении лекарств в медицине, или фармакотерапия. Но изучению механизма действия лекарств препятствовало отсутствие способов получения активных действующих начал из лекарственного сырья и методов проверки гипотез о действии лекарств. После по-

явления методов экстракции и экспериментальной физиологии стала развиваться фармакология — наука о взаимодействии химических соединений с живыми веществами, которая впоследствии сформировалась как отдельная самостоятельная дисциплина.

Парадоксально, но достижения фармакологии с конца XIX и до середины XX века сопровождалась под давлением производителей ненаучным продвижением многих практически бесполезных «патентованных лекарств». Это привело к «лекарственному взрыву». Появление большого количества новых лекарств вызвало потребность резкого повышения требований к испытанию их фармакологических свойств. Возникла необходимость разработки принципов и методов всестороннего научного изучения действия фармакологических препаратов в клинических условиях. Так появилась клиническая фармакология — наука, занимающаяся изучением лекарственных средств в применении к человеку (ВОЗ, 1971). Десятилетием позже Рабочая группа ВОЗ по клинической фармакологии в Европе дала следующее определение клинической фармакологии, раскрывающее суть этой дисциплины:

«Клиническая фармакология — это медицинская дисциплина, которая на научной основе сочетает фармакологические и клинические знания, ставя своей конечной целью повышение эффективности и безопасности клинического применения лекарств».

Следует помнить, что, прежде чем начать фармакотерапию, врач должен хорошо себе представлять,

1) должен ли он вообще лечить пациента лекарственными средствами и, если да, то

2) каких изменений он рассчитывает достигнуть в его состоянии.

Необходимо быть уверенным в том, что:

1) назначаемый препарат является оптимальным для достижения поставленной цели;

2) вероятность полезного эффекта препарата выше вероятности нанесения вреда;

3) можно ввести лекарственное средство таким путем, который обеспечит его необходимую концентрацию в нужном месте и на необходимый срок;

4) знать, когда и при каких условиях следует прекратить лечение данным препаратом.

При проведении лекарственной терапии следует:

1) соотносить свой опыт с наиболее приемлемыми для него доказательствами, полученными другими клиницистами в системных исследованиях, т. е. определять фармакотерапию на основе современных представлений доказательной медицины;

2) максимально упрощать режим приема лекарств, отдавая предпочтение препаратам длительного действия;

3) стремиться к тому, чтобы заданный терапевтический эффект обеспечивался наименьшей действующей дозой лекарства;

5) уметь сформировать у пациента высокую приверженность к назначенному лечению, для чего необходимо объяснить ему четкую цель и перспективы лечения (вылечиться, уменьшить проявления заболевания, когда следует ожидать эффект), а при необходимости длительной или пожизненной терапии довести до сознания важность такого лечения, его преимущества и безопасность).

Поскольку целями фармакотерапии является излечение, купирование обострения, профилактика осложнений или оказание симптоматической помощи, клиническая фармакология призвана обеспечить научно обоснованную методологию осмысленной и эффективной фармакотерапии.

Таким образом, не вызывает сомнений, что каждый врач, применяющий в своей практике лекарства, должен хорошо знать основы клинической фармакологии.

НОМЕНКЛАТУРА И КЛАССИФИКАЦИЯ ЛЕКАРСТВЕННЫХ СРЕДСТВ

Наряду с экспериментальной клиническая фармакология является частью *медицинской фармакологии* — науки о веществах, используемых для предупреждения, диагностики и лечения заболеваний. Поскольку терапевтическое применение лекарств составляет *основу внутренней медицины*, положение клинической фармакологии на стыке двух дисциплин — медицинской фармакологии и внутренней медицины — предопределяет ее исключительно важное значение для грамотной фармакотерапии.

Предметом изучения клинической фармакологии является лекарственное средство (ЛС).

Номенклатура лекарственных средств. Лекарственное средство — вещество или комбинация веществ природного, синтетического или биотехнологического происхождения, обладающих фармакологической активностью и в определенной лекарственной форме применяемых для лечения, профилактики, диагностики и медицинской реабилитации пациентов, предотвращения беременности путем внутреннего или внешнего применения (Закон Республики Беларусь «О лекарственных средствах»).

ЛС представляет собой индивидуальное химическое вещество, которое является активным ингредиентом лекарственного препарата. Кроме активного вещества, лекарственный препарат может содержать также другие субстанции, обеспечивающие стабильную форму лекарства, приемлемую и удобную форму для пациента. Лекарственный препарат — это фармакологическое средство, разрешенное уполномоченным органом соответствующей страны с целью лечения, предупреждения или диагностики заболевания. Для обозначения ЛС, еще не разрешенных к применению в качестве лекарств, применяют термин «фармакологическое средство», под которым понимают вещество с установленной фармакологической активностью, находящееся на стадии клинических испытаний.

Оригинальное лекарственное средство — это ЛС, содержащее впервые полученную фармацевтическую субстанцию или новую комбинацию фармацевтических субстанций, эффективность и безопасность которых подтверждены результатами доклинических исследований ЛС и клинических испытаний.

Воспроизведенное, или генерическое, лекарственное средство — ЛС, содержащее такую же фармацевтическую субстанцию или комбинацию таких же фармацевтических субстанций в такой же лекарственной форме, что и оригинальное, и поступившее в обращение после окончания срока действия патента на оригинальное ЛС.

С целью доказательства соответствия химического состава и качества воспроизведенного ЛС оригинальному необходимо исследовать их эквивалентность. Выделяют 4 типа эквивалентности:

1. *Химическая*. Предусматривает наличие идентичности химической формулы активной субстанции у сравниваемых лекарственных препаратов, совпадение химической изометрии молекул лекарственных веществ, т. е. пространственной конфигурации локализации атомов в молекуле.

2. *Фармацевтическая*. Означает, что сопоставимые продукты в одинаковой лекарственной форме содержат одно и то же количество одного и того же действующего вещества, соответствуют одним и тем же стандартам качества и применяются одинаковым способом.

3. *Биологическая*. Сопоставимость оригинального и воспроизведенного ЛС по основным фармакокинетическим параметрам: степень и скорость абсорбции лекарственного вещества, время достижения и уровень максимальной концентрации его в крови, характер распределения в биологических жидкостях организма, тип и скорость элиминации.

4. *Терапевтическая*. Определяет эквивалентность по показателям безопасности и клинической эффективности.

Названия лекарственных средств. Для обозначения ЛС применяют три вида названий:

1) полное химическое название вещества ЛС (фармацевтической субстанции);

2) международное непатентованное наименование (МНН), которое используется в национальных и международных фармакопеях;

3) патентованное (коммерческое) название, которое является коммерческой собственностью фармацевтической фирмы.

Полное химическое название. Например, химическое название нестероидного противовоспалительного препарата диклофенак — натриевая соль 2-[(2,6-дихлорфенил)-амино]-фенилуксусной кислоты); во врачебной практике полные химические названия не применяются.

Международное непатентованное название — единое, официально принятое название в Фармакопее разных стран (например, пропранолол, пропafenон, эналаприл, ибупрофен, винпоцетин).

Патентованное название присваивается фармацевтическими компаниями и является их собственностью (торговой маркой).

Задачи непатентованного и коммерческого названий лекарственного препарата различны. Если задачей непатентованного названия является определение близости ЛС, сходных по строению или механизму действия, то патентованное название преследует противоположную задачу — максимально отделить препарат данной фирмы-производителя от названий аналогичных ЛС других фармацевтических компаний. Так, окончание «-олол» характерно для β -адреноблокаторов, «-статины» — для гиполипидемических средств. В то же время мы можем встретить эналаприл под торговыми названиями ренитек, энап, берлиприл, энам и др., а верапамил под названиями изоптин, финоптин, лекоптин, фаликард и т. д. Обычно на упаковке лекарственного препарата приводятся как фирменное, так и международное название.

Считается, что при выписывании рецепта предпочтительнее применять международное название. Такая точка зрения основана на следующем:

– международное название отличается ясностью, поскольку отражает принадлежность к определенному классу; может случиться, что один препарат в аптеке отсутствует, но есть другой препарат из той же группы или даже тот же, но выпускаемый другой фирмой;

– удобство: фармацевт имеет право предложить любой препарат без привязки его к торговому наименованию;

В название препарата часто вводятся слова, цифры или окончания, указывающие на особенности лекарственной формы. Это может быть слово «спрей», указывающее на ингаляционную форму ЛС, «лонг» или «SR» (slow release, медленное высвобождение) для препаратов пролонгированного действия. Рядом с названием может стоять цифра, соответствующая дозе активного вещества в таблетке в мг. Например, Изоптин SR 240 указывает на то, что в таблетке содержится 240 мг активного вещества (верапамила), заключенного в структуру, обеспечивающую медленное высвобождение. Для выделения таблеток или драже одного и того же лекарства с большой и малой дозой используют соответственно слова «форте» и «мите».

Классификации лекарственных средств. Существует множество классификаций, основанных на различных признаках ЛС. Наиболее распространены следующие классификации:

1. По терапевтическому применению (например, противоопухолевые, антиангинальные, противомикробные средства).

2. По фармакологическому действию (вазодилататоры, антикоагулянты, диуретики).

3. По химическому строению (гликозиды, алкалоиды, стероиды, бензодиазепины).

4. С учетом нозологического подхода (например, средства для лечения бронхиальной астмы, инфаркта миокарда и т. д.).

5. Анатомо-терапевтическо-химическая классификация (АТХ) (англ. Anatomical Therapeutic Chemical Classification System — международная система классификации лекарственных средств).

АТХ подразделяет ЛС на группы, имеющие 5 различных уровней:

- анатомический орган или система;
- основные терапевтические / фармакологические;
- терапевтические / фармакологические;
- терапевтические / фармакологические / основные химические;
- по химической структуре.

Каждая группа в зависимости от уровня имеет буквенный или цифровой код. В большинстве случаев каждому ЛС присваивается только один код АТХ. ЛС, имеющему несколько основных показаний для медицинского применения, может быть присвоено более одного кода АТХ.

Формы лекарственных средств. Различают следующие формы ЛС:

- 1) сублингвальные;
- 2) аэрозоли (спреи);
- 3) буккальные (пластинки и таблетки с адгезивными свойствами для помещения их на слизистую оболочки рта);
- 4) оральные (пероральные) — для приема внутрь в виде таблеток, драже, капсул;
- 5) ректальные (свечи);
- 6) парентеральные — для внутривенного, внутримышечного или подкожного применения;
- 7) трансдермальные (накожные) — в виде мазей, пластырей или дисков.

Наибольшее распространение имеют *пероральные и парентеральные методы введения лекарственных средств*.

Внутривенно инъекционные растворы можно вводить:

- виде болюса (bolus — комок) — быстро в течение 3–5 минут;
- в виде инфузии с определенной скоростью, при этом дозу определяют количественно;
- комбинированно — сначала внутривенно болюсом, затем начинают поддерживающую внутривенную инфузию (например, 1,5 млн МЕ урокиназы внутривенно струйно и впоследствии 1,5 млн МЕ внутривенно в течение 1 часа).

РАЗРАБОТКА НОВЫХ ЛЕКАРСТВЕННЫХ СРЕДСТВ. ДОКЛИНИЧЕСКИЕ И КЛИНИЧЕСКИЕ ИССЛЕДОВАНИЯ ЛЕКАРСТВЕННЫХ СРЕДСТВ

Способы и источники получения лекарственных веществ. Поиск новых лекарственных веществ осуществляется 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 ЛС (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;

б) синтез, основанный на изучении химических превращений веществ в организме.

Эмпирический путь:

1) случайные находки;

2) скрининг различных веществ.

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.

Доклинические и клинические исследования лекарственных средств. В большинстве стран внедрение новых ЛС в клиническую практику регламентируется государственными органами. Во всех развитых странах созданы специальные административные органы, которые регулируют процессы клинических испытаний, медицинского применения и контроля за нежелательными побочными эффектами новых ЛС. Основные акты, связанные с исследованием, регистрацией и использованием ЛС, во многих странах строго регламентированы и внесены в законодательство в качестве закона о лекарствах. За последние годы значительно активизировалось международное сотрудничество в этой области.

Впервые попытка создания унифицированных международных рекомендаций по проведению доклинических и клинических испытаний была предпринята в 1974 г. Всемирной организацией здравоохранения, которая разработала «Методические рекомендации по оценке лекарств для применения у людей». Этот документ содержал практически все необходимые разделы, касающиеся правил экспериментальных и клинических испытаний, включая научные и этические вопросы. На основании этого документа США разработали национальные правила проведения клинических испытаний и в 1977 г. издали методические рекомендации под названием «Good Clinical Practice» (GCP). Затем аналогичные правила клинических испытаний были приняты и другими странами, имеющими развитую фармацевтическую промышленность. В 1991 г. в Брюсселе была проведена первая Международная конференция по гармонизации (International Conference on Harmonization — ICH), на которой страны Европейского Сообщества, США и Япония договорились согласовать и принять унифицированные требования к проведению испытаний новых фармакологических средств. В результате были созданы единые подходы к проведению клинических испытаний, известные как ICH GCP. 1998 г. ВОЗ был разработан проект «Внедрение международных стандартов в практику клинических испытаний стран Центральной и Восточной Европы».

Термин «Good Clinical Practice» получил широкое распространение, его толкование намного шире, нежели прямой перевод, означающий «качественная, или надлежащая, клиническая практика». Правильным русским эквивалентом термина GCP является выражение «Правила клинических испытаний» (В. К. Лепяхин, 2001). Комитет по патентованным ЛС Европейского Сообщества дает следующее определение GCP: «Правила клинических испытаний — это стандарты, по которым клинические испытания планируются, проводятся, сообщаются с тем, чтобы общественность могла быть уверена в том, что представленные данные достоверны и что права, здоровье и конфиденциальность данных о больных защищены».

Клиническое испытание — это систематическое исследование испытуемого препарата на людях, направленное на выявление или подтверждение фармакологических, клинических и/или других эффектов, побочных реакций, а также изучение всасывания, распределения, метаболизма и выведения препарата с целью оценки его безопасности и эффективности (Guidelines for GCP, ICH GCP, 1997). Цель клинических испытаний — оценка терапевтической или профилактической эффективности и переносимости нового фармакологического средства, установление наиболее рациональных доз и схем его применения, а также сравнительная характеристика с уже существующими ЛС. Клинические испытания проводятся в соответствии с международным документом, посвященным этическим вопросам клинических исследований на людях (так называемой Хельсинской декларации 1964 г.).

Доклинические исследования условно можно разделить на четыре фазы (этапа):

I этап — отбор перспективных субстанций: оценка патентных возможностей и подача заявления на получение патента; основной фармакологический и биохимический скрининг; токсикологические исследования.

II этап — фармакодинамика/кинетика у животных: детальные фармакологические исследования (основное действие, нежелательные реакции), всасывание, распределение, метаболизм, выведение.

III этап — оценка безопасности: острая токсичность (однократное введение двум и более видам животных); хроническая токсичность (многократное введение двум и более видам животных); исследование токсичности по действию на репродуктивную систему (фертильность, тератогенность, пери- и постнатальная токсичность); исследование мутагенности; воздействие на иммунную систему; кожно-аллергические реакции.

IV этап — техническая разработка: синтез в условиях производства; разработка аналитических методов для определения препарата, продуктов распада и возможного загрязнения; синтез препарата, меченного радиоактивными изотопами для фармакокинетического анализа; исследование стабильности; производство лекарственных форм для клинических исследований.

После того, как на основании необходимых доклинических исследований получены доказательства безопасности и терапевтической эффективности препарата, а также возможности проведения контроля качества, разработчики оформляют и направляют заявку в разрешающие и регулирующие инстанции на право выполнения клинических испытаний.

Программа клинических испытаний нового ЛС на человеке состоит из четырех фаз. Первые три проводятся до регистрации препарата, а четвертая, которая называется пострегистрационной, проводится после того, как препарат зарегистрирован и разрешен к применению.

1-я фаза (медико-биологическая, или клинико-фармакологическая). Цели и задачи: установить переносимость и фармакокинетические характеристики препарата на человеке. Как правило, в 1-й фазе принимают участие 10–15 здоровых добровольцев. Исключение составляют испытания противоопухолевых препаратов и средств борьбы со СПИДом из-за их высокой токсичности.

2-я фаза (пилотное исследование). Во 2-ю фазу включаются как мужчины, так и женщины в количестве от 200 до 600 человек (в том числе женщины детородного возраста, если они предохраняются от беременности и проведены контрольные тесты на беременность). Условно эту фазу подразделяют на 2а и 2б. На первом этапе фазы решается задача определения уровня безопасности препарата на отобранных группах пациентов с конкретным заболеванием или синдромом, который необходимо лечить, тогда как на втором этапе выбирается оптимальный уровень дозы препарата для проведения последующей, 3-й фазы. Испытания 2-й фазы подразумевают наличие контрольной группы, которая не должна существенно отличаться от

опытной (основной) ни по полу, ни по возрасту, ни по исходному фоновому лечению. Фоновое лечение (если это возможно) должно быть прекращено за 2–4 недели до начала испытания. Группы должны формироваться с использованием рандомизации.

3-я фаза — клинические исследования безопасности и эффективности препарата в условиях, приближенных к тем, в которых он будет использоваться в случае его разрешения к медицинскому применению. В ходе 3-й фазы изучают значимые взаимодействия между исследуемым препаратом и другими ЛС, а также влияние возраста, пола, сопутствующих заболеваний и т. д. В данной фазе клинических исследований принимает участие большое количество пациентов (до 10 тыс. чел.), что позволяет уточнить особенности действия препарата и определить относительно редко встречающиеся побочные реакции при длительном его применении. Информация, полученная в результате исследований 3-й фазы, является основополагающей для принятия решения о регистрации лекарства и возможности его медицинского применения.

4-я фаза — пострегистрационные исследования. В 4-й фазе выделяют два направления. Первое — усовершенствование схем дозирования, сроков лечения, изучение взаимодействия с пищей и другими лекарствами, оценка эффективности в различных возрастных группах, сбор дополнительных данных, касающихся экономических показателей, изучение отдаленных эффектов. Второе — изучение новых (не зарегистрированных) показаний для назначения данного ЛС, методов его применения и клинических эффектов при комбинации с другими ЛС.

Биоэквивалентные клинические исследования. Биоэквивалентность (биологическая эквивалентность) — это сравнительная оценка эффективности и безопасности двух ЛС при одинаковых условиях введения и в одинаковых дозах. ЛС считаются биоэквивалентными, если они *фармацевтически эквивалентны*, а их *биодоступность* одинакова, и после назначения они в одинаковой дозе могут обеспечить должную эффективность и безопасность (*терапевтически эквивалентны*).

Из фармакокинетических параметров, используемых для оценки биодоступности, обычно определяют максимум концентрации ЛС (C_{max}); время достижения максимального эффекта (T_{max}); площадь под фармакокинетической кривой (AUC).

Выполнение исследований по биоэквивалентности должно соответствовать принципам GCP, которые включают основные принципы и требования к организации этих исследований, гарантирующие надежность и достоверность полученных данных и обеспечивающие защиту прав человека.

По регламенту ВОЗ (1994, 1996) определено, что два препарата считаются биоэквивалентными, если они имеют схожие фармакокинетические показатели и различия между ними не превышают 20 %.

ЛЕКАРСТВЕННЫЕ РЕЦЕПТОРЫ И ФАРМАКОДИНАМИКА

Фармакодинамика — раздел клинической фармакологии, изучающий изменение состояния определенных функций организма в ответ на воздействие ЛС. Фармакодинамика включает механизм развития, характер, силу и длительность фармакологических эффектов ЛС.

В основе фармакологического действия большинства современных лекарств лежит взаимодействие с рецепторами. Лишь некоторые лекарства имеют нерцепторный механизм действия.

Рецептор — это компонент клетки, который взаимодействует с лекарством и инициирует цепочку биохимических или биофизических превращений, вызывающих в конечном итоге лекарственный эффект.

Концепция взаимодействия ЛС с рецепторами выдвинута J. Langley (1905) и доказана Н. Dale (1906). Химическая природа молекул-мишеней сложна и неоднородна. В большинстве своем рецепторы — это белковые молекулы сложной конфигурации, расположенные на мембране клеток, внутри- или внеклеточно. В физиологических условиях при обратимом связывании рецепторов с эндогенными лигандами (специфичными для них веществами-регуляторами) в клетках, органах и тканях организма возникают определенные функционально-метаболические сдвиги. К лекарственным рецепторам относятся *регуляторные, транспортные и структурные белки, ферменты, которые могут быть ингибированы либо активированы.*

Мембранные рецепторы состоят из двух частей, которые называются доменами. Первый домен — лигандсвязывающий, второй — исполнительный, или эффекторный. Исполнительный домен может непосредственно взаимодействовать с эффекторными структурами, однако чаще это происходит через посредников — так называемых трансдукторов, которые обеспечивают дальнейшую передачу сигнала к эффекторам, осуществляющим функционально-метаболические реакции.

Имеется 4 основных вида рецепторов, 3 из которых входят в состав цитоплазматической мембраны. 4-й вид рецепторов — это растворимые внутриклеточные рецепторы (например, рецепторы стероидных и тироидных гормонов).

80 % всех рецепторов — рецепторы 1-го типа, которые сопряжены с G-белками. Взаимодействие лигандов с этими рецепторами происходит на наружной стороне мембраны и приводит к активации G-белков, которые стимулируют или инактивируют различные эффекторные системы (аденилатциклазную, гуанилатциклазную, инозитолфосфатазную).

Рецепторы 2-го типа осуществляют прямой контроль функции эффекторного домена. Связывание лиганда с внеклеточным доменом этих рецепторов приводит к активации протеинкиназного внутриклеточного домена.

Рецепторы 3-го типа представлены катионными или анионными каналами. Связывание лигандов с мембранными белками приводит к изменению мембранного потенциала или внутриклеточной концентрации ионов.

Рецепторы 4-го типа — это рецепторы, контролирующие транскрипцию ДНК.

Последовательность взаимодействия лиганда с рецептором такова: сначала внеклеточный специфический лиганд распознается поверхностным рецептором клетки; рецептор, в свою очередь, активирует G-белок, расположенный на внутренней поверхности цитоплазматической мембраны; затем активированный G-белок изменяет функцию эффекторной структуры (это обычно фермент или ионный канал), в результате чего изменяется концентрация внутриклеточного вторичного посредника.

Наиболее известными вторичными посредниками являются циклический аденозин-3',5'-монофосфат (цАМФ), кальций и фосфоинозитиды, циклический гуанозин-3',5'-монофосфат (цГМФ). Эффекторным ферментом для цАМФ является аденилатциклаза, цГМФ — гуанилатциклаза.

Схему действия цАМФ (цГМФ) в качестве вторичного посредника можно представить в виде следующей цепочки:

рецептор → G-белок (трансдуктор) →
аденилат(гуанилат)циклаза (первичный эффектор) →
цАМФ/цГМФ/(вторичный посредник) →
цАМФ(цГМФ)-зависимая протеинкиназа
(вторичный эффектор).

Фосфоинозитидный сигнальный путь значительно более сложен по сравнению с системами цАМФ и цГМФ. Важнейшим этапом этого пути является стимуляция мембранного фермента фосфолипазы, которая специфически гидролизует фосфолипидный компонент плазматической мембраны, обозначаемый как фосфатидилинозитол-4,5-бисфосфат. Последний распадается на две молекулы, выполняющие функцию вторичных посредников, — диацилглицерол и инозитол-1,4,5-трифосфат. Диацилглицерол активирует фосфолипид- и Ca^{++} -чувствительную протеинкиназу С. Инозитол-1,4,5-трифосфат диффундирует в цитоплазму, где он способствует высвобождению Ca^{++} из внутриклеточных хранилищ. Повышение концентрации кальция в цитоплазме обеспечивает связывание Ca^{++} с кальцийсвязывающим белком кальмодулином, регулирующим активность Ca^{++} -зависимых протеинкиназ.

В организме для одного лиганда существует множество рецепторов, так как клетки используют более чем один сигнальный путь для ответной реакции на каждый эндогенный лиганд. Если структура веществ экзогенного происхождения (ксенобиотиков) напоминает строение эндогенного лиганда, рецепторы способны с ними также связываться, что проявляется определенным лекарственным эффектом.

Существование множества рецепторов для каждого эндогенного сигнального лиганда создает много разных возможностей для создания лекарств. Если произвести небольшие структурные изменения лиганда в местах связывания с родственными рецепторами, можно получить лекарство с селективным действием через один из рецепторов. Так, блокаторы бета-

адренорецепторов уменьшают число сердечных сокращений, вызываемых норадреналином, не предупреждая вазоконстрикторное действие норадреналина через альфа-1-рецепторы.

В основе взаимодействия лекарства с рецептором может лежать ряд механизмов. Это может быть воздействие на *активный центр* белковой молекулы с последующей имитацией или блокированием действия естественного *агониста*. Этот механизм действия характерен для подавляющего числа современных ЛС. По своему влиянию на рецепторы эти лекарства разделяются на 3 типа:

– *агонисты* — при связывании с рецептором активируют его и вызывают эффекты, присущие естественным лигандам (стимулирующие влияния);

– *антагонисты* — связываясь с рецептором, не активируют его, но препятствуют действию естественных лигандов (блокирующие или ингибирующие влияния);

– *агонисты-антагонисты* — обладают слабым стимулирующим влиянием, но при этом блокируют действие эндогенных лигандов.

Другим механизмом лекарственного воздействия могут быть *конформационные сдвиги* регуляторных участков рецептора, в результате чего происходит изменение *чувствительности рецептора к естественным лигандам*. Так «работают» бензодиазепины, сердечные гликозиды. Результатом взаимодействия лекарства с рецептором может также быть подавление или активация *вне- или внутриклеточных ферментов*. Примером такого механизма действия служат антихолинэстеразные средства, ингибиторы АПФ.

Нерецепторный механизм терапевтического действия лекарств может быть обусловлен нарушением структуры макромолекул (антибактериальные и противоопухолевые средства, иммунодепрессанты, антисептики) либо прямым взаимодействием с эндогенными и экзогенными соединениями (антациды, некоторые антидоты).

Взаимодействием лекарств с рецепторами обусловлена:

- связь между концентрацией лекарства и клиническими эффектами;
- избирательность фармакологического действия лекарства;
- его терапевтическое и токсическое действие.

Характер и сила взаимодействия ЛС и молекулы-мишени проявляется фармакологическим ответом, который наиболее часто обусловлен прямым действием препарата. Плейотропность фармакологического эффекта многих лекарств при монотерапии, т. е. их способность воздействовать на различные уровни регуляции и процессы клеточного метаболизма, обусловлена тем, что рецепторы к этим лекарствам, выступающим в качестве лигандов, расположены в различных органах и системах организма. С другой стороны, многообразие мишеней воздействия на всех уровнях регуляции позволяет объяснить одинаковый фармакологический эффект ЛС, имеющих различный механизм действия (например, гипотензивное действие диуретиков, бета-адреноблокаторов, антагонистов Ca^{++} и др.).

Зависимость между дозой лекарства и клиническим эффектом весьма сложна. Физиологический ответ на малые дозы лекарства обычно возрастает прямо пропорционально дозе. Однако при увеличении дозы прирост ответной реакции снижается, и в конечном счете может быть достигнута доза, при которой не происходит дальнейшего нарастания ответа.

При выборе лекарства необходимо знать его *относительную фармакологическую активность (потентность)* и *максимальную эффективность*.

Активность лекарства оценивают по концентрации или дозе, требуемой для получения эффекта, равного 50 % от максимального. Потентность ЛС зависит от аффинитета рецепторов, связывающих данное лекарство, и от эффективности ответной реакции. Так, парциальные агонисты вызывают меньшую ответную реакцию, чем полные; соответственно конкурентные антагонисты фармакологически более активны, чем неконкурентные.

Максимальная эффективность лекарства отражает предел зависимости доза-эффект.

Следует помнить, что *клиническая эффективность лекарства* зависит не столько от его активности, сколько от его способности достигать соответствующего рецептора. В свою очередь, связывание с рецептором определяется способом введения, абсорбцией, распределением в организме, удалением из него или места действия, то есть фармакокинетикой лекарства.

Аффинитет и селективность действия лекарственных средств.

Аффинитет — степень сродства лекарственного вещества к рецептору, приводящего к образованию с ним комплекса. Чем выше аффинитет, тем выше связывание с рецептором при тех же концентрациях лекарства.

Селективность — избирательность действия лекарства. Селективность можно измерить сравнением аффинитета лекарств к различным рецепторам.

Чем выше аффинитет и селективность действия ЛС, тем меньше следует ожидать побочных эффектов.

Как правило, при увеличении концентрации лекарства молекулы лекарственного вещества вступают в реакцию с активными центрами других рецепторов, к которым лекарственное вещество имеет меньший аффинитет. При этом возрастает количество фармакологических эффектов, но исчезает селективность действия. Например, бета-1-адреноблокаторы в небольших дозах блокируют только бета-1-адренорецепторы, однако при увеличении дозы их действие распространяется как на бета-1-, так и на бета-2-адренорецепторы. В связи с этим при увеличении дозы лекарства наряду с некоторым усилением клинического эффекта всегда значительно возрастают частота и количество побочных реакций.

Реакции на одно и то же ЛС у различных больных могут значительно отличаться. Возможны следующие реакции:

- *ожидаемая фармакологическая реакция*;
- *гиперреактивность* — повышенная чувствительность организма к вводимому лекарству;

– *толерантность* — снижение чувствительности к применяемому лекарству при его длительном назначении, которое проявляется уменьшением величины и продолжительности эффекта; вариант быстрого развития толерантности к ЛС носит название *тахифилаксии*;

– *идиосинক্রазия* — необычная реакция, чаще всего проявляющаяся индивидуально повышенной чувствительностью к данному лекарству; идиосинক্রазия, как правило, представляет собой наследственную, качественно необычную реакцию на лекарственное вещество, обусловленную генетическими особенностями метаболизма лекарств или индивидуальной иммунологической реактивностью; одна из основных причин идиосинক্রазии — врожденное отсутствие или понижение активности некоторых ферментов в организме больного; идиосинক্রазия может также быть приобретенной вследствие перенесенных или имеющихся заболеваний;

– *рефрактерность* — исходная нечувствительность к ЛС;

– *лекарственная аллергия* — необычная нежелательная реакция пациента на ЛС в результате предыдущей сенсибилизации его к лекарству;

– *парадоксальный эффект* — обострение тех симптомов заболевания, для лечения которых предназначено ЛС: например, проаритмогенный эффект антиаритмических средств;

– *лекарственная зависимость* — проявляется ухудшением психического и физического состояния при отмене препарата; наиболее часто этот феномен появляется при применении психотропных средств, наркотиков, алкоголя;

– *«синдром отмены»*, который возникает после прекращения длительной фармакотерапии (в течение недель, месяцев). «Синдром отмены» объединяет в себе два феномена: феномен «отдачи», или «рикошета», и феномен «отмены».

Феномен «отдачи» («рикошета») проявляется возобновлением выраженных симптомов заболевания после резкого прекращения приема лекарства; этот феномен чаще возникает после отмены ЛС с коротким периодом полувыведения, когда при отмене препарата резко падает концентрация лекарственного вещества в крови (например, клонидина, бета-адреноблокаторов).

Феномен «отмены» чаще наблюдается при терапии глюкокортикоидными гормонами и связан с выпадением физиологической функции, вторично подавленной в процессе лечения (развитие острой недостаточности коры надпочечников при резкой отмене глюкокортикоидов).

Десентизация и сентизация. Опосредованные рецепторами реакции на лекарства со временем часто ослабляются. Этот процесс называется *десентизацией*. Десентизация может развиваться в различные сроки от начала приема лекарства и обычно обратима. Механизмы десентизации в большинстве случаев точно не установлены. Предполагают, что десентизация может быть обусловлена обратимым погружением комплекса лиганд-рецептор в цитоплазму, в ряде случаев имеют место пострецепторные изменения активности вторичных посредников и эффекторов.

Сентизация — усиление действия агонистов рецепторов, которое наблюдается после продолжительного использования антагонистов соответствующих рецепторов. Феномены сентизации и десентизации могут лежать в основе целого ряда клинических проблем, проявляющихся необычно сильными или неожиданно слабыми эффектами проводимой фармакотерапии, а также неблагоприятными побочными реакциями.

Количественные вариации реакции на лекарственное средство. Наиболее часто встречаются и практически наиболее важны количественные вариации реакции на лекарства.

Пациент по отношению к лекарству может быть гипореактивен или гиперреактивен. Это проявляется в снижении или повышении эффекта данной дозы препарата по сравнению с тем, который наблюдается у большинства пациентов. Часто при длительном назначении лекарства реактивность организма на лекарственное вещество постепенно снижается, появляется относительная толерантность.

В основе вариабельности реактивности на лекарства лежат четыре механизма:

- изменение концентрации лекарства в зоне рецептора;
- вариации в концентрации эндогенного лиганда рецептора;
- изменение плотности или функции рецепторов;
- изменение пострецепторных реакций, инициированных связыванием лекарства с рецептором.

Концентрация лекарства в зоне рецептора обусловлена характером его всасывания, распределения по тканям и выведением. Пациенты могут существенно различаться этими фармакокинетическими переменными, вследствие чего у соответствующих рецепторов могут создаваться разные концентрации лекарств, что и будет изменять клинический эффект.

Вариации концентрации эндогенного лиганда рецептора определяют выраженность реакций рецепторов на агонисты или антагонисты эндогенных лигандов: чем большая концентрация эндогенных лигандов, тем больше эффект их антагонистов и меньше агонистов.

Изменение плотности или функции рецепторов: лиганд-агонист способствует снижению плотности рецепторов (down-регуляция) или эффективности взаимодействия рецептора и эффектора, антагонист может увеличивать плотность рецепторов в клетке или ткани-мишени, предупреждая down-регуляцию, вызываемую эндогенным агонистом. Когда введение антагониста прекращают, увеличение плотности рецепторов может способствовать усиленному ответу на эндогенный агонист. Этим объясняется синдром отмены после прекращения приема бета-адреноблокаторов.

Опасная реакция может возникнуть после прекращения введения лекарства-агониста. В этом случае число рецепторов, которое уменьшилось по механизму отрицательной обратной связи, оказывается слишком малым для того, чтобы эндогенный лиганд оказал достаточное собственное стимулирующее воздействие. Так, отмена агониста альфа-2-адренорецепторов клофе-

лина, снижающего артериальное давление, может привести к гипертензивному кризу вследствие down-регуляции альфа-2-адренорецепторов.

Изменение пострецепторных реакций, инициированных связыванием лекарства с рецептором, определяет изменение функциональной интеграции биохимических процессов в клетке-мишени и физиологической регуляции взаимодействия органов и систем. Эти механизмы ответственны за вариабельность многих эффектов лекарственной терапии.

Вариации реактивности в большинстве случаев обусловлены более чем одним механизмом. Клиническое значение количественных вариаций реакции на лекарства заключается в том, что индивидуальная вариабельность реакции на лекарство нередко ставит врача в положение, когда он вынужден изменить его дозировку либо поменять препарат.

ОСНОВНЫЕ ВОПРОСЫ ФАРМАКОКИНЕТИКИ

Фармакокинетика — это процесс, включающий в себя поступление, распределение, метаболические превращения (биотрансформацию) и выведение лекарственных веществ из организма человека.

Отдельными этапами фармакокинетики являются:

- резорбция (всасывание лекарственного вещества из места его введения и его проникновение через биологические барьеры);
- распределение по организму, формирование тканевых и плазменных депо;
- метаболические превращения (биотрансформация) лекарственных веществ в организме;
- элиминация (выведение) лекарственных веществ.

Фазы фармакокинетики препарата (введение, всасывание, распределение, выведение) характеризует графически фармакокинетическая кривая (рис. 1).

«Фармакокинетическая судьба» лекарства в организме зависит во многом от способа его введения. Энтеральными путями введения ЛС являются пероральный, сублингвальный и ректальный. Парентеральные способы введения лекарств разделяются на инъекционные и неинъекционные (без нарушения целостности кожных покровов). Инъекционные пути — это внутривенный, внутримышечный, подкожный и внутриартериальный; неинъекционные — ингаляционный и аппликационный (трансдермальный).

При энтеральном пути введения ЛС всасывается в кровь и доставляется к месту действия, проходя через различные барьеры. Этими барьерами являются ткани, образующие стенку кишечника, и стенки капилляров кишечника. Парентеральное введение лекарств не связано с прохождением этих барьеров.

После попадания лекарства в кровь свободная (не связанная с белком) фракция лекарственного вещества диффундирует в клетки и межклеточное пространство. В первую очередь лекарство поступает в наиболее кровоснабжаемые органы — сердце, легкие и мозг, затем происходит его перераспределение в другие органы и системы.

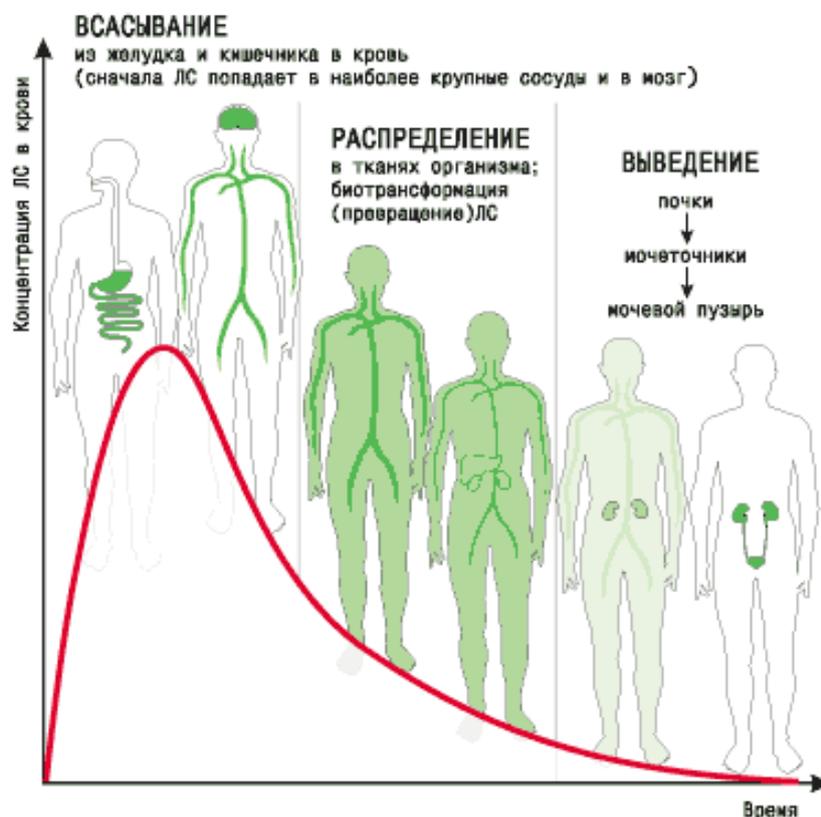


Рис. 1. Этапы фармакокинетики и фармакокинетическая кривая лекарственных веществ в организме

Чтобы проникнуть в центральную нервную систему, лекарству необходимо преодолеть еще один «барьер» — гематоэнцефалический. Гематоэнцефалический барьер образуют клетки нейроглии (от греч. *glia* — клей), которые своими телами и отростками заполняют пространства между нейронами и эндотелием капилляров мозга. Гематоэнцефалический барьер в физиологических условиях способны преодолеть лишь липофильные молекулы.

Одновременно с процессом накопления лекарства идут процессы биотрансформации и экскреции лекарственного вещества и его метаболитов, что в конечном итоге приводит к удалению препарата из организма. Основным местом биотрансформации лекарств является печень. Неизмененное лекарство и метаболиты удаляются из организма преимущественно через почки или желудочно-кишечный тракт.

Процессы, происходящие с ЛС в организме, могут быть количественно описаны с помощью ряда характеристик. Наиболее важными являются следующие:

- (системная) биодоступность;
- объем распределения;
- клиренс;
- период полувыведения ($T_{1/2}$);
- равновесная (стационарная) концентрация.

Биодоступность — фракция неизмененного лекарства, достигшая системного кровотока после любого способа введения. Биодоступность ЛС вы-

ражается в процентах. При внутривенном введении лекарства биодоступность равна 100 % (рис. 2). При пероральном приеме биодоступность может значительно уменьшаться вследствие неполного всасывания и пресистемной элиминации (first-pass elimination). Пресистемная элиминация, или феномен «эффекта первого прохождения через печень», — биотрансформация лекарства под влиянием ферментов печени при его первом прохождении через портальную систему в печень. Количественно биодоступность определяется сравнением площадей под кривой «концентрация–время» (area under the curve, AUC) при внутривенном введении ЛС и AUC при его пероральном приеме (рис. 2). Иногда системного кровотока достигают лишь 5–20 % от принятой внутрь дозы лекарства.

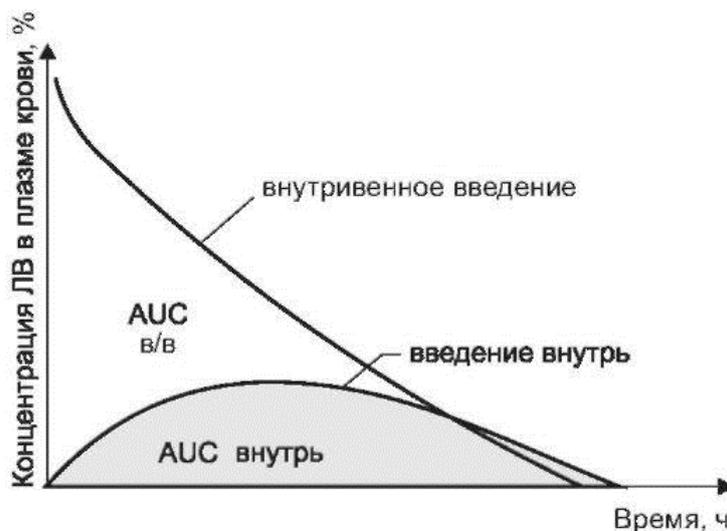


Рис. 2. Количественное определение биодоступности: AUC при внутривенном введении ЛС и AUC при его приеме внутрь

Барьером, существенно ограничивающим поступление лекарств, является слизистая оболочка желудочно-кишечного тракта, а также его функциональное состояние. На скорость и полноту всасывания может влиять изменение перистальтики: ее усиление уменьшает всасывание ЛС, а ослабление — увеличивает.

Скорость и полнота всасывания лекарства зависят от вида лекарственной формы. Быстрее всего всасываются растворы, далее следуют суспензии, капсулы, простые таблетки, таблетки, покрытые оболочкой, и лекарственные формы с замедленным высвобождением лекарственного вещества (лекарственные формы пролонгированного действия получают с помощью различных технологий, обеспечивающих контролируемое длительное высвобождение).

Для большинства лекарств характерно замедление всасывания под действием пищи. Замедление всасывания не всегда сопровождается уменьшением общего количества лекарственного вещества, попадающего в системное кровообращение, а может приводить лишь к увеличению времени достижения максимальной концентрации лекарства в крови. Тем не менее, поскольку терапевтический эффект зависит от концентрации лекарства в крови, замед-

ление всасывания может привести к ослаблению эффекта, особенно в случае назначения препарата с небольшим $T_{1/2}$ (например, фуросемида). *Следовательно, если нужно быстро создать высокую концентрацию лекарства в крови, лучше принимать препарат до еды. В остальных случаях целесообразнее назначать препараты после еды.*

Недостатками перорального применения лекарств являются медленное развитие терапевтического действия, большие индивидуальные различия в скорости и полноте всасывания, подверженные влиянию пищи и других ЛС, раздражающее действие самих лекарств на слизистую оболочку желудка.

При сублингвальном применении ЛС не подвергается действию желудочного сока и попадает в системный кровоток по венам пищевода, минуя печень, что позволяет избежать его пресистемной биотрансформации.

Ректально вводят суппозитории (свечи) и жидкости с помощью клизм. Ректальное введение лекарств позволяет избежать раздражения слизистой оболочки желудка и обеспечивает попадание лекарственного вещества в системный кровоток через нижние геморроидальные вены, минуя печень. Однако следует иметь в виду, что свечи могут перемещаться вверх по прямой кишке в область, в которой преобладает венозный отток в печень через верхнюю геморроидальную вену. Это означает, что полностью исключить возможность прохождения лекарства через печень при его ректальном введении нельзя: лишь 50 % лекарственного вещества может избежать эффекта первого прохождения.

Большинство ЛС широко распространяется в организме. Некоторые растворяются в плазме, другие связываются с белками (альбуминами), третьи — с тканевыми структурами. Связывание лекарств с белками плазмы приводит к снижению их концентрации в тканях и в месте действия, так как лишь в несвязанном виде лекарственный препарат проходит через мембраны. Лекарственное вещество, находящееся в комплексе с белком, не обладает специфической активностью. Как правило, свободная и связанная фракции препарата находятся в динамическом равновесии.

На прохождение лекарства через мембраны влияют молекулярная масса, степень ионизации и полярности, растворимость в воде и жирах, возраст, состояние печени, почек, сердечно-сосудистой системы. В результате лекарства в организме распределяются неравномерно. Характеристикой распределения препарата в организме является объем распределения.

Объем распределения — это кажущийся (гипотетический) объем жидкости, необходимый для того, чтобы равномерно распределить все количество введенного ЛС в той концентрации, которая определяется в плазме крови в конце внутривенного введения определенной дозы (D) лекарственного вещества при условии его мгновенного распределения по органам и тканям. Определяется объем распределения (V_d) как отношение введенной дозы лекарства к его концентрации в плазме (C): $V_d = D/C$. Объем распределения показывает, насколько активно лекарство распределяется в органах и тканях. Высокие значения объема распределения свидетельствуют о том, что препа-

рат значительно проникает в биологические жидкости и ткани. Большой объем распределения характерен прежде всего для жирорастворимых веществ. Если препарат активно связывается с жировой тканью, объем распределения может достигать несколько сотен литров, что намного превышает реальный объем жидкостей организма. ЛС с очень высоким объемом распределения характеризуются значительно более высокими концентрациями в тканях вне сосудов, чем внутри сосудистого русла. С другой стороны, препараты, которые полностью задерживаются внутри сосудистого русла, имеют минимально возможный показатель объема распределения, равный объему плазмы. При равномерном распределении вещества в организме объем распределения равен объему жидкости в организме.

Метаболизм. Человек постоянно подвергается воздействию множества химических веществ, называемых ксенобиотиками. Ксенобиотики попадают в составе пищи, всасываются через легкие. Ксенобиотики, какой бы структурой ни обладали, встречают на своем пути в организме фермент, переводящий их в состояние, удобное или для использования в качестве энергетического либо пластического материала, или для выведения из организма.

Поскольку большинство лекарств представляют собой для организма чужеродные химические вещества, организм реагирует на лекарственное вещество как на любое инородное химическое вещество. Большинство метаболических превращений происходит на участке между всасыванием лекарства в системный кровоток и его почечной элиминацией. ЛС можно подразделить на 2 группы:

- метаболизируемые преимущественно в печени;
- экскретируемые в неизменном виде (с мочой, калом).

Под метаболизмом, или биотрансформацией, ЛС понимают комплекс физико-химических и биохимических превращений лекарственных веществ, в процессе которых образуются полярные водорастворимые вещества (метаболиты), которые легче выводятся из организма.

Печень является основным органом метаболизма лекарств, поэтому при поражении гепатоцитов и (или) нарушении ее кровообращения изменяется метаболизм ЛС.

Метаболизм лекарственных веществ можно представить как процесс, протекающий в две фазы. В I фазе образуются соединения, повышающие гидрофильность ЛС. Новый метаболит может сохранять биологическую активность, присущую введенному лекарству, но, как правило, обладает иной фармакокинетикой. Иногда вследствие появления в измененной молекуле химически активного радикала метаболиты оказываются более токсичными, чем исходные вещества.

Истинными реакциями детоксикации ЛС является II фаза, так как в результате этой фазы биотрансформации образуются неактивные или малоактивные соединения.

Реакции I фазы биотрансформации лекарств обычно несинтетические, реакции II фазы — синтетические.

Несинтетические реакции метаболизма можно разделить на две группы: катализируемые ферментами эндоплазматического ретикулума (микросомальные) и катализируемые ферментами другой локализации (немикросомальные). К несинтетическим реакциям относятся окисление, восстановление и гидролиз.

В основе синтетических реакций лежит конъюгация лекарств с одной из полярных (то есть растворимых в воде) молекул: глюкуроновой кислотой, сульфатами, аминокислотами (глицином, глутатионом, глутамином), метильными группами, ацетил-коэнзимом А, водой. В результате этих реакций образуются растворимые в воде вещества, элиминирующиеся почками или желчью.

Многие ферменты, метаболизирующие лекарства, располагаются на липофильных мембранах эндоплазматического ретикулума печени и других тканей. Когда эти мембраны выделяют путем гомогенизации и фракционирования, они преобразуются в везикулы, называемые микросомами. Микросомы сохраняют характеристики интактных мембран, включая свойство шероховатости рибосомального и гладкости нерибосомального эндоплазматического ретикулума. Шероховатые микросомы ответственны за белковый синтез, гладкие — за окислительный метаболизм лекарств.

В окислительно-восстановительном процессе лекарств ключевую роль играют два микросомальных фермента. Первый из них флавопротеин — НАДФ*Н-цитохром Р-450-редуктаза, второй микросомальный фермент — цитохром Р-450, который выполняет роль конечной оксидазы. В действительности микросомальная мембрана содержит множество форм этого фермента (Р-446-Р-455). Множественность форм возрастает при повторном введении экзогенных химических веществ. Название цитохром Р-450 связано с тем, что в восстановленной форме он связывает монооксид углерода с образованием комплекса с максимальным поглощением света при длине волны 450 нм.

Микросомальное окисление лекарств требует участия цитохрома Р-450, цитохром-Р-450-редуктазы, восстанавливающего агента НАДФ*Н и молекулярного кислорода. Процесс микросомального окисления лекарств можно представить в виде цепочки следующих превращений: окисленный цитохром Р-450 соединяется с лекарственным субстратом → НАДФ*Н отдает электрон цитохром-Р-450-редуктазе → цитохром Р-450-редуктаза восстанавливает окисленный комплекс «цитохром Р-450 – лекарство» и формирует комплекс «активированный кислород – цитохром Р-450-лекарство» → этот комплекс переносит активированный кислород на лекарственный субстрат с образованием окисленного продукта.

Относительное изобилие цитохрома Р-450 по сравнению с редуктазой печени делает процесс восстановления гема цитохрома Р-450 лимитирующей стадией в процессе окисления лекарств в печени.

Наибольшее количество цитохрома Р-450 обнаружено в гепатоцитах, его изоферментов — в легких, почках, надпочечниках, мозговой ткани, желудочно-кишечном тракте, коже. Важнейшие свойства цитохрома Р-450 и его изоферментов — высокая индуктивность и способность биотрансформировать практически все известные химические соединения и связывать

молекулярный кислород. Некоторые вещества при повторном введении могут повышать активность цитохрома Р-450 путем увеличения скорости его синтеза или замедления разрушения. Этот феномен, получивший название *индукции*, чаще приводит к ослаблению лечебного эффекта. Если же метаболиты активнее исходного лекарственного вещества, индукция может вызвать токсические эффекты.

Не столь многочисленными, но весьма важными для метаболизма ЛС считают реакции восстановления и гидролиза.

II фаза метаболизма — присоединение полярной эндогенной молекулы к химически активному радикалу, который лекарственное вещество приобрело в I фазу метаболизма. Часто этим активным радикалом служит гидроксильная группа.

Метаболизм лекарств не всегда является безобидным химическим процессом, ведущим к детоксикации и элиминации веществ. В действительности некоторые вещества в процессе метаболизма могут трансформироваться в активные промежуточные продукты, которые токсичны. Особенно велика вероятность образования токсических веществ, когда механизмы детоксикации перегружены. Например, в норме парацетамол соединяется с глюкуроновой и серной кислотами, что составляет 95 % экскретируемых метаболитов. На альтернативный путь цитохром 450-зависимой конъюгации с глутатионом приходится 5 %. Когда доза парацетамола значительно увеличивается, возрастает роль цитохром-450-зависимого пути. Гепатотоксичность не выявляется до тех пор, пока количество глутатиона достаточно для конъюгации. При недостатке глутатиона активный промежуточный продукт (N-ацетилбензоиминохинон) соединяется с протеинами гепатоцита, вызывая гепатотоксический эффект.

Способность организма метаболизировать лекарства может изменяться под влиянием всевозможных ксенобиотиков вследствие *индукции* либо *ингибирования* соответствующих ферментов.

Термин «индукция ферментов» означает абсолютное увеличение количества фермента под действием определенного вещества. По сути индукция ферментов является механизмом адаптации к воздействию внешних веществ. Ярким примером тому является приспособление организма к алкоголю. Редкий прием алкоголя оказывает в результате опьянения выраженное воздействие на поведение человека, но после регулярного (в течение 2–3 недель) его употребления прием того же количества этанола может уже не сопровождаться поведенческими реакциями, так как в результате индуцирования печеночных ферментов метаболизм алкоголя происходит быстрее. Для развития индуцирования требуется несколько дней, для его окончания — 2–3 недели после прекращения воздействия индуктора. Как правило, большинство индукторов ускоряет метаболизм лекарственных веществ.

Последствия ингибирования метаболизма не менее важны, нежели последствия индукции, так как результатом может быть передозировка и развитие неблагоприятных побочных реакций.

Экскреция. Лекарственные вещества могут выводиться из организма через печень, почки, легкие, кишечник, вместе с грудным молоком, со слюной, потом, но основными органами, где осуществляется элиминация, являются почки и печень.

Для характеристики процесса элиминации используют такие параметры как клиренс и период полувыведения. Суть лекарственного клиренса схожа с понятием клиренса в физиологии почек.

Клиренс — это условный объем плазмы крови, который полностью очищается от лекарственного вещества за единицу времени. Он выражается в мл/мин или л/ч.

Элиминация лекарств может происходить с участием процессов, идущих в почках, печени, легких и других органах. В совокупности относительный клиренс каждого органа образуют общий системный клиренс.

Организм можно представить в виде гомогенной камеры, где между поступлением препарата в кровь и выходом из нее установлено стационарное состояние, которое определяется как равновесная концентрация.

Равновесная концентрация — концентрация препарата, которая устанавливается в плазме крови при поступлении ЛС в организм человека с постоянной скоростью; равновесная концентрация представляет собой динамическое равновесие, при котором поступление ЛС равно выделению.

В результате концентрация ЛС колеблется в определенных пределах между максимальными и минимальными значениями концентрации препарата. При установлении равновесной концентрации клинический эффект препарата проявляется в полном объеме. В этом случае скорость выведения препарата из организма будет постоянна. Эта характеристика носит название *константы скорости элиминации*. Для каждого лекарственного вещества имеется своя константа скорости элиминации, которая выражается процентом снижения концентрации вещества в крови за единицу времени.

В большинстве случаев процесс элиминации лекарств является *ненасыщаемой реакцией*. Это значит, что скорость выведения вещества повышается с ростом его концентрации в плазме. Другими словами, чем выше содержание препарата в плазме, тем активнее он выводится. При выведении некоторых лекарств скорость элиминации перестает увеличиваться с ростом концентрации, так как достигается насыщение. Когда концентрация препарата превышает возможности элиминации, возможна передозировка. Такой тип элиминации характерен для этанола, ацетилсалициловой кислоты.

Общий клиренс, объем распределения и константа элиминации связаны между собой уравнением:

$$CL = Vd \times K_{эл.},$$

где CL — общий клиренс, Vd — объем распределения, K_{эл.} — константа скорости элиминации.

Константа скорости элиминации лекарственного вещества предопределяет такую практически важную фармакокинетическую характеристику как период полувыведения.

Период полувыведения — время, необходимое в процессе выведения лекарства для снижения его концентрации наполовину.

Поскольку время, за которое любая концентрация уменьшается наполовину, всегда одинаково, легко рассчитать, что после прекращения введения лекарства концентрация препарата снизится на 50 % через один период полувыведения, после второго периода она снизится еще на 25 % (половина от оставшихся 50 %), итого — на 75 % от исходной. Через три периода полувыведения концентрация препарата снизится на 87,5 % от исходной (75 % + половина от оставшихся 25 %), через четыре периода полувыведения концентрация препарата уменьшится на 94 %, а через пять — на 97 %. Следовательно, через пять полупериодов исходная концентрация лекарства снизится до минимальной. Из данной закономерности следует и другое утверждение: при постоянной скорости введения примерно через 4–5 полупериодов лекарство достигнет максимальной для данной дозы устойчивой концентрации, при которой скорость поступления препарата в кровь равна скорости его выведения. Как указывалось выше, эта концентрация называется равновесной, или стационарной. Важно иметь в виду, что скорость достижения стационарной концентрации не зависит от дозы, но *величина концентрации определяется количеством вводимого препарата.*

Устойчивая концентрация лекарства в крови достигается только при постоянном внутривенном введении. Если введение (прием) лекарства осуществляется через определенный интервал времени, то равновесная концентрация колеблется вокруг своего среднего уровня. Если интервал между введениями равен одному $T^{1/2}$, минимальная концентрация препарата составит 50 % от максимальной.

Период полувыведения зависит не только от величины клиренса, но и от объема распределения: $T^{1/2} = 0,693 \times Vd/CL$ (поскольку элиминация лекарств относится к экспоненциальным процессам, время, необходимое для двукратного снижения концентрации, пропорционально натуральному логарифму числа 2, величина которого равна 0,693).

Из данного уравнения следует, что при одновременном уменьшении клиренса и объема распределения могут создаваться предпосылки для задержки лекарств при неизменном $T^{1/2}$. В частности, при сердечной недостаточности вследствие уменьшения почечного кровотока снижается клиренс препаратов, а в результате ухудшения микроциркуляции — объем распределения. В этой ситуации лекарства могут накапливаться при неизменном периоде полувыведения.

Процесс накопления лекарства в организме называется *кумуляцией*. Кумуляция может возникнуть, если интервал между дозами короче, чем 4–5 периодов полувыведения.

Значение фармакокинетических переменных для определения рационального режима дозирования лекарств. Фармакологический эффект ЛС зависит в первую очередь от дозы: чем она выше, тем более выражено действие лекарства. Однако повышение дозы всегда ассоциируется с опасностью побочных действий.

Величину концентрации лекарства, вызывающая эффект, равный 50 % от максимального, обозначают как *минимальная терапевтическая концентрация*. Диапазон концентраций от минимальной терапевтической до вызывающей появление первых признаков побочных действий носит название *терапевтического коридора (терапевтического окна)*. Отношение верхней границы терапевтического диапазона к его нижней границе определяет *терапевтическую широту* ЛС; промежуточное значение терапевтического диапазона дает представление о *средней терапевтической концентрации*.

Чем шире терапевтический коридор ЛС, тем больше возможностей для назначения различных доз без риска появления неблагоприятных реакций. Критерием безопасности лекарства является также *терапевтический индекс*, отражающий отношение средней летальной дозы к средней терапевтической. Чем он выше, тем безопаснее лекарство. Однако на практике терапевтический индекс применяется мало.

Рациональный режим дозирования основан на предположении, что существует некая целевая концентрация, которая должна обеспечить желаемый терапевтический эффект. Количество лекарства, попадающее в организм, зависит от аккуратности соблюдения режима приема препарата и его всасывания в тонком кишечнике. Если приверженность к лечению у пациента высока и он соблюдает предписанный режим, то причиной низких концентраций лекарства могут быть нарушения всасывания в тонком кишечнике, передозировка может быть обусловлена снижением клиренса, обусловленного нарушениями функции печени, почек или сердца.

Доказано, что в большинстве случаев терапевтические различия действия препаратов, содержащих одни и те же лекарственные вещества, обусловлены особенностями технологии их производства компаниями-производителями. На биодоступность препарата влияют характер и состав покрытия таблеток и капсул, вспомогательные вещества, входящие в состав лекарственного препарата, которые сами по себе индифферентны и не оказывают какого-либо фармакологического действия. Поэтому лекарственные препараты, имеющие одно международное наименование, но выпускаемые различными фармацевтическими компаниями, могут иметь различную биодоступность. Об этом следует помнить особенно тогда, когда мы переводим пациента с одного препарата на аналогичный препарат другой фирмы. Препараты безоговорочно взаимозаменяемы, если они биоэквивалентны.

Лекарственные препараты биоэквивалентны в том случае, когда они обеспечивают одинаковую концентрацию действующего вещества в крови и тканях организма на протяжении всего периода действия.

При оценке биоэквивалентности лекарственных препаратов наиболее важными являются следующие критерии:

- 1) максимум концентрации лекарственного вещества в крови;
- 2) время достижения максимальной концентрации;
- 3) площадь под кривой изменения концентрации вещества в плазме крови во времени, дающая представление о кинетике лекарственного вещества.

При длительной терапии подбор дозы связан с решением двух задач:

- 1) определить дозу, обеспечивающую клинический эффект и не вызывающую неблагоприятные побочные явления;
- 2) подобрать дозу, обеспечивающую стабильность терапевтического эффекта.

Первичная доза определяется экспериментально при клинических испытаниях (фазы 2 и 3). Она, как правило, одинакова для большинства взрослых лиц. Наиболее часто начальная доза равна поддерживающей. *В этом случае необходимо помнить, что стабильная концентрация в плазме наступит через время, равное пяти периодам полувыведения.* В тех случаях, когда необходимо добиться терапевтического эффекта раньше, начальная доза должна превышать поддерживающую. Эта доза носит название нагрузочной, или насыщающей. Затем для обеспечения стабильности терапевтического эффекта назначается доза, равная половине нагрузочной, с интервалами, равными периоду полувыведения. Однако величина $T_{1/2}$ может служить начальным ориентиром для выбора интервала между введениями лекарства лишь в том случае, когда период полувыведения составлял не менее 3 часов. При $T_{1/2}$ менее 3 часов вводить препарат так, чтобы междозовый интервал был равен периоду полуэлиминации (то есть более 8 раз в сутки!) практически невозможно. Исключением являются препараты с коротким периодом полувыведения и большой шириной терапевтического коридора. В качестве примера можно привести бета-лактамы антибиотики, в частности, препараты группы пенициллинов. Периоды полувыведения пенициллинов не превышают 1 часа, однако они настолько нетоксичны, что их можно вводить в дозах, намного превышающих минимальную ингибирующую концентрацию, что и позволяет назначать пенициллины с 6-часовым интервалом.

Очевидно, что чем короче период полувыведения, тем выраженнее будут колебания равновесной концентрации. Для уменьшения этих колебаний в последнее время все шире используются лекарственные препараты в такой форме, которая обеспечивает замедленное высвобождение препарата. Это депонируемые инъекционные или медленно высвобождающиеся в кишечнике лекарственные формы, назначаемые для приема внутрь. Как правило, пролонгирование высвобождения действующего лекарственного вещества достигается благодаря созданию таблетированных форм препаратов с покрытиями, растворяющимися с разной скоростью.

Необходимо отличать период полувыведения лекарства из плазмы от *полупериода его биологического эффекта* — времени, за которое фармакологический эффект препарата и его метаболитов уменьшается наполовину.

Так, длительность биологического эффекта глюкокортикоидов значительно превышает время их циркуляции в крови. Это обусловлено тем, что одним из основных фармакодинамических механизмов глюкокортикоидов является их влияние на экспрессию генов ряда молекул. Это означает, что после элиминации из организма лекарственного вещества необходимо время, чтобы процессы геной транскрипции и трансляции пришли в исходное состояние. Понятно, что это время превышает время полужизни лекарственного вещества.

НЕЖЕЛАТЕЛЬНЫЕ (НЕБЛАГОПРИЯТНЫЕ) ПОБОЧНЫЕ РЕАКЦИИ НА ЛЕКАРСТВЕННЫЕ СРЕДСТВА

Большой опыт человечества по использованию ЛС свидетельствует о том, что практически не бывает совершенно безвредных и безопасных лекарств. Это связано прежде всего с тем, что лекарства не обладают абсолютной избирательностью действия. Попадая в «мишень», они в то же время могут влиять и на другие органы и системы организма, вызывая *нежелательные побочные эффекты* и *неблагоприятные побочные реакции*.

Побочный эффект — это любое непреднамеренное *действие* лекарства, выходящее за пределы рассчитанного терапевтического, обусловленное его фармакологическими свойствами, и наблюдаемое при использовании лекарства в рекомендуемых дозах.

Неблагоприятная побочная реакция — это любая непреднамеренная и вредная для организма *реакция*, которая возникает у пациента при использовании препарата в обычных дозах с целью профилактики, лечения и диагностики.

Об огромном масштабе проблемы возникновения побочных реакций свидетельствуют статистические данные. Установлено, что в среднем побочные реакции возникают у 10–20 % госпитализированных больных, в развивающихся странах этот показатель равен 30–40 %. Неблагоприятные побочные реакции как причина госпитализации составляют до 10 % во Франции и до 6 % в США. От лекарств в США и ЕС ежегодно умирает около 200 000 человек.

Неожиданную неблагоприятную реакцию следует дифференцировать с **неблагоприятным явлением** — любым неблагоприятным с медицинской точки зрения проявлением, которое возникает во время лечения препаратом, но которое не обязательно имеет причинно-следственную связь этим лечением. Не исключено, что неблагоприятное проявление просто совпадает по времени с приемом ЛС.

Существует классификация степеней достоверности причинно-следственной связи приема лекарства с возникшей побочной реакцией, предложенная ВОЗ. Эта классификация включает 6 степеней достоверности: достоверную, вероятную, возможную, сомнительную, условную и не подлежащую классификации.

Достоверная — клинические проявления, включающие нарушения лабораторных показателей, возникающие в период приема препарата и кото-

рые не могут быть объяснены наличием существующих заболеваний и влиянием других факторов и химических соединений. Проявления побочной реакции регрессируют после отмены лекарства и возникают при повторном назначении.

Вероятная — клинические проявления, включающие нарушения лабораторных показателей, связанные по времени с приемом лекарства, которые вряд ли имеют отношение к сопутствующим заболеваниям или другим факторам и которые регрессируют с отменой препарата. Ответная реакция на повторное назначение неизвестна.

Возможная — клинические проявления, включающие нарушения лабораторных показателей, связанные по времени с приемом препарата, но которые можно объяснить наличием сопутствующих заболеваний или приемом других лекарств и химических соединений. Информация о реакции на отмену лекарства неясная.

Сомнительная — клинические проявления, включающие нарушения лабораторных показателей, которые возникают при отсутствии четкой временной связи с приемом лекарства; присутствуют другие факторы (лекарства, заболевания, химические вещества), которые могут быть причиной их возникновения.

Условная — клинические проявления, включающие нарушения лабораторных показателей, отнесенные к «побочным реакциям», которые нуждаются в получении дополнительных данных (для точной оценки) или же эти полученные данные в настоящее время анализируются.

Не подлежащая классификации — сообщения о подозреваемой побочной реакции нельзя оценивать, так как нет достаточной информации или же она противоречива.

В большинстве случаев побочные эффекты у стационарных пациентов терапевтического профиля обусловлены применением антибиотиков, диуретических средств, анальгетиков, транквилизаторов, противодиабетических средств.

Чаще всего побочные эффекты проявляются нарушением функций желудочно-кишечного тракта, печени, почек, легких, сердечно-сосудистой системы, изменениями кожи, поражениями соединительной ткани и мускулатуры, глаз, нарушениями гемопоеза или свертываемости крови, аллергическими реакциями и психическими нарушениями.

Очень многие лекарства вызывают желудочно-кишечные расстройства в виде тошноты, рвоты, запора, диареи. Ряд препаратов может обусловить повреждения слизистой оболочки желудка, тонкой кишки (глюкокортикоиды, нестероидные противовоспалительные средства, метотрексат), вызвать обострение панкреатита (диуретики, глюкокортикоиды, противозачаточные средства).

Выделяют 4 типа нежелательных реакций на лекарственное средство:

Тип А — частые, предсказуемые реакции, связанные с фармакологической активностью ЛС, могут наблюдаться у любого индивидуума. Риск развития реакций типа А выше у детей, пожилых пациентов, при беременности,

у лиц с почечной и печеночной недостаточностью, у пациентов, получающих 3–4 и более ЛС, у лиц, злоупотребляющих алкоголем, курением или приемом наркотических средств, у пациентов, у которых ранее наблюдались нежелательные реакции, у лиц с сопутствующими заболеваниями. К типу А относятся:

– *токсичность, связанная с передозировкой ЛС* (например, гепатотоксичность высоких доз парацетамола)

– *второстепенные побочные эффекты* (например, седативный эффект антигистаминных ЛС). Второстепенные побочные эффекты — это неизбежные побочные эффекты ЛС, связанные с его фармакодинамикой.

– *вторичные побочные эффекты* (например, дисбактериоз при использовании антибиотиков). Вторичные побочные эффекты — возникающие вследствие действия ЛС не только в области развития заболевания, но и во всем организме.

– *токсичность, связанная с лекарственными взаимодействиями* (например, при совместном применении эритромицина и теофиллина могут развиваться токсические реакции на теофиллин из-за нарушения его метаболизма в печени). Лекарственные взаимодействия могут быть связаны с изменением всасывания ЛС, нарушением метаболизма или элиминации ЛС, изменением фармакодинамики ЛС.

Тип В — нечастые, непредсказуемые реакции, не зависят или почти не зависят от дозы, возникают редко, часто относятся к числу серьезных и сложны для изучения, так как трудно воспроизводимы в условиях эксперимента.

– *лекарственная непереносимость*. Это нежелательные эффекты ЛС, связанные с фармакологическими свойствами лекарственных веществ и возникающие при использовании терапевтических и субтерапевтических доз. Это *идиосинкразия* — генетически обусловленная патологическая реакция на определенное ЛС. В основе идиосинкразии лежат реакции, обусловленные наследственными дефектами ферментных систем; *гиперчувствительность (иммунологическая)* — реакция, связанная с вовлечением иммунологических механизмов и протекающие с повреждением тканей организма.

Тип С — реакции, связанные с длительной терапией (лекарственная зависимость). К типу С относятся:

– *лекарственная зависимость* — состояние, сопровождающееся потребностью в повторном приеме ЛС для купирования симптомов отмены препарата (абстинентный синдром). Различают психическую и физическую формы лекарственной зависимости. Психическая зависимость — психологическая невозможность обходиться без ЛС. Обычно сопровождается подавленным настроением, чувством неуверенности в себе, дискомфортом, беспокойством, страхом. Физическая зависимость — физическая невозможность обходиться без ЛС. Обычно сопровождается абстинентным синдромом: тремором, бессонницей, зевотой, обильным слюно- и слезоотделением, болями в суставах, сердцебиением, аритмией, изменением АД и другими соматическими и вегетативными симптомами.

– *синдром отмены (рикошета)*. Характеризуется сложным комплексом явлений, возникающих после резкого прекращения приема ЛС. Обычно синдрома отмены можно избежать, постепенно снижая дозировки препаратов. Чаще всего синдром отмены развивается на глюкокортикоиды, β -адреноблокаторы, барбитураты, бензодиазепины и др.

– *толерантность* — ослабление эффекта препарата при его повторном введении. Быстро развивающуюся толерантность называют тахифилаксией. Толерантность к ЛС бывает относительной или абсолютной. Относительная толерантность обычно развивается при изменении фармакокинетики ЛС (уменьшение всасывания, увеличение скорости биотрансформации и выведения), вследствие чего снижается концентрация препарата в плазме крови. Абсолютная толерантность к ЛС не связана с уменьшением концентрации ЛС в плазме крови, а является результатом изменения его действия на уровне клетки, например, в связи со снижением чувствительности рецепторов.

Тип D — это отсроченные (иногда на поколения) канцерогенные и тератогенные эффекты ЛС.

Примерами таких реакций является аденокарцинома у дочерей женщин, принимавших во время беременности стильбэстрол, лимфоцитарная лейкемия при длительном использовании иммуносупрессантов, синдром Крейцфельда–Якоба, проявляющийся многие годы спустя после инъекций гормона роста.

В ходе фармакотерапии может возникнуть неблагоприятная реакция, сведения о природе и тяжести которой отсутствуют в инструкции по применению препарата, и ее не ожидают на основании существующих знаний о свойствах ЛС. В этих случаях побочная реакция на препарат наблюдается впервые и является неизвестной. Такая реакция трактуется как неожиданная неблагоприятная реакция.

ЛЕКАРСТВЕННЫЕ ПОРАЖЕНИЯ ОРГАНОВ И СИСТЕМ

Лекарственные поражения печени. Среди побочных эффектов фармакотерапии лекарственные поражения печени составляют небольшую долю, но отличаются большой вероятностью неблагоприятных исходов. Механизмы лекарственного повреждения гепатоцитов различны, однако в большинстве случаев это острые поражения с цитолизом и (или) холестазом. В то же время существует большая группа хронических форм поражения печени лекарственного происхождения, и среди них — цирроз. В этих случаях цирроз является результатом жировой дистрофии и хронического гепатита, который могут вызвать метилдопа, нитрофураны, тетрациклины, амиодарон, вальпроат и многие другие лекарства.

Лекарственные поражения почек. Почки в связи с большой ролью в выведении ЛС из организма также подвержены их побочным действиям. В интерстиции и лимфатических пространствах почек концентрация многих лекарств превышает их содержание в плазме крови. Интенсивное кровообращение и участие почек в биотрансформации лекарств также создают усло-

вия для продолжительного контакта ЛС и их метаболитов с тканями почек. Нередко причиной поражения почек может быть иммунная реакция, приводящая к денатурации белковых структур базальной мембраны. Некоторые лекарства (аминогликозиды, цефалоспорины, цитостатики) являются активными ингибиторами сложных ферментных систем в почках, способные вызвать тяжелые расстройства их функций. В некоторых случаях имеет место отложение лекарственных веществ и их метаболитов в структурах нефрона — базальной мембране, мезангии, интерстиции, вокруг сосудов. Отложения лекарств в лоханках могут привести к лекарственной нефропатии, что наиболее часто бывает на фоне лечения сульфаниламидами, препаратами золота, нестероидными противовоспалительными препаратами.

Клинические проявления большинства лекарственных нефропатий аналогичны таковым при заболеваниях почек. Это может быть гломерулонефрит, острый интерстициальный нефрит, кристаллурия с выделением большого количества уратов, калькулезный пиелонефрит (при длительном применении препаратов, содержащих кальций).

Лекарственные поражения легких. Хотя и считается, что дыхательная система устойчива к неблагоприятным действиям лекарств, поражения легких все же встречаются. Выделяют несколько вариантов лекарственных поражений легких: бронхиальная астма, альвеолит, легочная эозинофилия, респираторный дистресс-синдром.

Бронхоспазм является одной из наиболее распространенных аллергических реакций на лекарства. Бронхоспастическое действие оказывают также бета-адреноблокаторы, холиномиметики, симпатолитики.

Причиной альвеолита могут быть как повышенная чувствительность к лекарственным веществам, так и их токсическое действие на легочную ткань. Препараты, оказывающие цитотоксическое действие (метотрексат, азатиоприн, блеомицин), чаще вызывают фиброзирующий альвеолит. Патогенетически он не отличается от идиопатического фиброзирующего альвеолита. В основе патогенеза фосфолипидоза легких, вызываемого амиодароном, лежит способность амиодарона связывать липиды лизосом альвеолярных макрофагов, что нарушает катаболизм их фосфолипидов, которые затем откладываются в альвеолах. На этом фоне может развиваться фиброз легких. Эозинофильные инфильтраты в легких могут образоваться при приеме антибиотиков, сульфаниламидов и др. Крайне редким поражением легких является респираторный дистресс-синдром, который могут вызвать ацетилсалициловая кислота, нитрофураны.

Лекарственные поражения сердечно-сосудистой системы. Многие лекарства оказывают побочное действие на сердечно-сосудистую систему, вызывая нарушения ритма или (и) проводимости, нарушение сократимости миокарда, повышение или снижение артериального давления. Неблагоприятные побочные реакции особенно бывают выражены при наличии сердечно-сосудистых заболеваний и комбинации ЛС. Некоторые лекарства (например, алкалоиды спорыньи эрготамин) могут вызывать фиброзное утолщение

створок клапанов сердца. Лекарственные поражения сосудов часто проявляются флебитами, васкулитами, флебосклерозом как следствие гиперреактивности соединительной ткани на вводимый препарат.

Лекарственные поражения кожи. Поражение кожи может развиваться как при прямом внешнем контакте с лекарственным веществом, так и при системном применении лекарств. Проявляются они в виде высыпаний различного характера: эритематозного, везикулезного, буллезного, пустулезного, в виде крапивницы, пурпуры, узловатой эритемы. Большинство из них имеет аллергический генез, возникают на 8–10-й день лечения и в последующем бесследно исчезает.

Пустулезные высыпания представляют собой следствие инфицирования фолликулов потовых желез. Везикулезные высыпания при значительном распространении проявляются эритродермией. Распространенные буллезные высыпания могут привести к расстройствам гемодинамики и гипотонии. Тяжелая форма мультиформной экссудативной эритемы (синдром Стивенса–Джонсона) приводит к летальному исходу у трети больных.

Лекарственные поражения соединительной, костной и мышечной тканей. *Атрофические изменения* соединительной ткани происходят под влиянием глюкокортикоидов вследствие угнетения активности фибробластов, уменьшения синтеза соединительнотканых волокон и основного вещества соединительной ткани. При этом на туловище образуются стрии, ухудшается заживление ран. Напротив, в результате пролиферации соединительной ткани в различных органах и частях тела — средостении, легких, эндо- и перикарде — может развиваться *фиброз*. Развитие фиброза описано при лечении ганглиоблокаторами, бета-адреноблокаторами.

Лекарственная системная красная волчанка может быть спровоцирована новокаиномидом, хлорпромазином, D-пенициламином, метилдопой, противосудорожными средствами. При отмене препаратов возможно обратное развитие симптомов, по крайней мере, частичное.

Побочным действием многих ЛС являются *артралгии* и *артриты*, в основе которых лежат аллергические реакции.

Лекарственные поражения костей наблюдаются чаще всего в виде *остеопороза*, *остеомалации* и *рахита*. Остеопороз развивается при длительном лечении глюкокортикостероидами, редко — гепарином. Остеомалация и рахит — это результат уменьшения минерализации костей вследствие недостатка витамина D. Распад витамина D могут вызывать фенобарбитал, фенитоин. Глюкокортикоиды тормозят всасывание витамина D.

Неблагоприятной побочной реакцией, возникающей вследствие приема многих ЛС, является *мышечная слабость*. Мышечная слабость может быть обусловлена *миопатией*, в основе которой лежит повреждение миоцитов, или *миастенией* — нарушением передачи возбуждения в нервно-мышечных синапсах. В терапевтической практике миастению можно ожидать при лечении аминогликозидами, тетрациклинами, макролидами, хлорохином, бета-адреноблокаторами. Поражение самих мышечных клеток может быть ре-

зультатом рабдомиолиза, некротизирующей миопатии, атрофии мышечных волокон. Выделяют еще вакуолизирующую, или гипокалиемическую, форму миопатии, которая может развиваться вследствие интенсивной терапии мочегонными или слабительными.

Рабдомиолиз — это крайне редкое, но часто смертельное осложнение лекарственной терапии цитостатиками, статинами. Характеризуется рабдомиолиз набуханием крупных проксимальных мышц с переходом в вялый паралич, развитием фиброза, уплотнения с контрактурой. Некротизирующая миопатия может рассматриваться как легкая форма рабдомиолиза, вызываемая теми же лекарствами. Помимо этого, некротизирующая миопатия может быть спровоцирована винкристином, клофибратом, бета-адреноблокаторами.

Лекарственный полимиозит является обычно одним из проявлений лекарственной красной волчанки.

Среди поражений, затрагивающих соединительную ткань, мышцы, кожу и кости, следует иметь в виду *альгодистрофию* — трофические изменения костей, мышц, суставов и кожи, сопровождающиеся выраженной болезненностью. Клинически это может проявляться плече-лопаточным синдромом вследствие фиброзирования тканей капсул верхних конечностей. Данное осложнение может иногда наблюдаться при лечении фенобарбиталом.

Лекарственные поражения гемопоэза. Изменения со стороны крови относятся к числу наиболее распространенных неблагоприятных побочных реакций. Их развитие описано при применении более тысячи препаратов. Наибольшее клиническое значение имеют *тромбоцитопения, гранулоцитопения, апластическая и гемолитическая анемии*.

Тромбоцитопения чаще всего вызывается цитостатиками, амидопирином, препаратами золота, пенициллинами, цефалоспоридами, тетрациклинами, фуросемидом, хинидином. Ее развитие является следствием токсического угнетения мегакариоцитов в костном мозге.

Гранулоцитопения — редкое, но очень опасное осложнение медикаментозного лечения, иногда приводящее к агранулоцитозу, летальность от которого достигает 50 %. Особенно опасен в этом отношении развития гранулоцитопении амидопирин, поэтому использование амидопирин в настоящее время, когда есть средства, способные его заменить, вряд ли целесообразно. Гранулоцитопению часто вызывают также анальгин, фенацетин, реже — фенилбутазон, индометацин и другие нестероидные противовоспалительные средства.

К наиболее опасным средствам, вызывающим *апластическую анемию*, относятся хлорамфеникол, сульфаниламидные препараты, препараты золота, бутадиион. Как правило, апластическая анемия является реакцией идиосинкразии.

Гемолитическая анемия развивается в результате образования в процессе фармакотерапии антител, реагирующих с антигенами эритроцитов. Индукцию образования эритроцитарных антител могут вызвать пенициллины, цефалоспорины, инсулин, леводопа, хинидин.

Гемолитическая анемия может развиваться при дефиците в эритроцитах фермента глюкоза-6-фосфатдегидрогеназы. В этих случаях эритроциты не защищены от действия оксидантов. В результате при лечении препаратами, обладающими свойствами оксидантов, развивается идиосинкразия и как следствие — гемолитическая анемия. Этот механизм возникновения гемолитической анемии наблюдается при лечении сульфаниламидами, нитрофуранами, хлорохином, примахином, фенацетином, ацетилсалициловой кислотой и другими жаропонижающими средствами, аскорбиновой кислотой.

Наиболее частыми причинами летальных исходов, обусловленных побочными эффектами лекарств, являются желудочно-кишечные кровотечения, апластическая анемия, поражения печени, почек, снижение резистентности к инфекциям, аллергические реакции.

Избежать возникновения побочных эффектов при применении современных ЛС невозможно. Тем не менее, неблагоприятные побочные реакции по возможности необходимо предупреждать. Этому может содействовать соблюдение следующих рекомендаций:

- никогда не применять лекарственные препараты при отсутствии четких показаний к их назначению; применение препаратов у беременных женщин целесообразно только тогда, когда в назначаемых лекарствах имеется настоятельная необходимость;

- назначая конкретный препарат, следует уточнить, какие другие лекарства, включая и препараты для самолечения, травы, пищевые добавки, принимает пациент; это необходимо знать, так как возможно их взаимодействие, приводящее к нежелательным последствиям;

- аллергические и идиосинкразические реакции являются частыми побочными реакциями на ЛС, поэтому необходимо уточнить у больных, были ли у них какие-либо подобные реакции в прошлом;

- следует обратить внимание на возраст больного, на наличие заболеваний печени и почек, поскольку при этих состояниях могут изменяться метаболизм и выведение ЛС из организма, что, в свою очередь, ведет к необходимости подбора дозы препарата; необходимо также учитывать, что генетические факторы также могут быть ответственны за вариабельность биотрансформации лекарств;

- по возможности следует избегать одновременного назначения нескольких ЛС; при необходимости число используемых препаратов ограничить до минимально необходимого;

- следует четко инструктировать больных, особенно пожилого возраста, о том, как нужно принимать лекарства, и ориентировать их на четкое соблюдение инструкции по применению ЛС;

- больного необходимо предупредить о возможности появления серьезных побочных реакций, о которых имеется информация в инструкциях по применению ЛС;

- при назначении новых препаратов особое внимание больных нужно обращать на вероятные и неожиданные побочные реакции.

ОСОБЕННОСТИ КЛИНИЧЕСКОЙ ФАРМАКОЛОГИИ ЛЕКАРСТВЕННЫХ СРЕДСТВ ПРИ БЕРЕМЕННОСТИ И ЛАКТАЦИИ

Особенности клинической фармакологии лекарственных средств у беременных. Широкое использование ЛС при лечении беременных — объективная реальность, определяемая наблюдаемым ухудшением здоровья женщин детородного возраста и увеличением среднего возраста первородящих.

На основании данных клинических и экспериментальных исследований, а также практики применения ЛС по степени риска для плода подразделяют на категории.

Категория А — на основании контролируемых клинических исследований установлено, что ЛС, входящие в эту группу, безвредны для плода как в I триместре, так и в поздние сроки беременности.

Категория В — экспериментальные исследования не выявили тератогенного действия либо наблюдаемые у животных осложнения не обнаружены у детей, матери которых принимали ЛС, входящие в эту группу, в I триместре беременности.

Категория С — ожидаемый терапевтический эффект ЛС может оправдывать его назначение, несмотря на потенциальный риск для плода.

Категория D — назначение ЛС, входящих в эту группу, сопряжено с риском для плода, однако ожидаемая польза от его применения для будущей матери может превысить потенциальный риск для плода.

Категория Х — в связи с доказанным тератогенным действием (у животных и человека) ЛС, входящие в эту группу, противопоказаны беременным и в период, предшествующий наступлению беременности. Риск, связанный с приемом ЛС, значительно превышает пользу от его применения.

В настоящее время применение ЛС при беременности по своей частоте приближается к популяционному в соответствующей возрастной группе женщин. Обусловлено это прежде всего ухудшением состояния здоровья женщин детородного возраста.

Назначая лечение беременной женщине, необходимо помнить, что:

– фармакокинетика ЛС осуществляется в единой системе «беременная–плацента–плод»;

– при беременности в организме женщины происходят изменения, влияющие на фармакокинетику ЛС;

– вследствие более медленного метаболизма и выведения ЛС у плода действие лекарств на плод более длительное;

– решающим фактором, ограничивающим фармакотерапию при беременности, является потенциальная опасность ЛС на эмбрион и плод: эмбрио- и фетотоксичность и тератогенность.

Ни одно лекарственное средство не допускается к широкому применению без предварительной экспериментальной оценки его эмбрио- и фетотоксичности и тератогенности. Однако экспериментальные данные не всегда совпадают с клиническими. Так, талидомид оказывал в эксперименте

тератогенное действие в дозах, в 100–200 раз превышающих терапевтические. В действительности трагедия, которая произошла при его применении, была обусловлена применением препарата в терапевтических дозах. В этой связи перед тем как начать лечение, следует тщательно взвесить, насколько потенциальная польза от назначаемого лекарства превышает опасность побочных эффектов у плода и у женщины. Особая осторожность требуется для лекарств, безопасность которых не доказана опытом длительного использования.

Фармакокинетика лекарственных средств в системе «беременная–плацента–плод». Лекарственные вещества поступают к плоду из крови матери, проходя главным образом через плаценту путем диффузии в соответствии с концентрационным градиентом, а также активного транспорта и пиноцитоза. Плацентарный барьер можно сравнить с гематоэнцефалическим: лекарства с молекулярной массой до 1000D легко проходят через плаценту. Проникновение веществ с большей молекулярной массой определяется их жирорастворимостью: чем большая липофильность, тем легче препарату пройти плацентарный барьер. Более крупные молекулы лекарств проникают через плаценту, в основном, путем пиноцитоза. Проницаемость плаценты повышается до 32–35 недели беременности. Стресс, гестозы увеличивают проницаемость плаценты. После прохождения плаценты ЛС попадают в пупочную вену. 60–80 % крови из пупочной вены поступает в печень плода, 20–40 % — через коллатерали в нижнюю полую вену, поэтому часть лекарственных веществ, прошедших через плаценту, достигает сердца и мозг, минуя печень.

Метаболизм лекарственных веществ у плода протекает медленнее, чем у взрослых вследствие низкого уровня отдельных ферментов или их отсутствия.

Главным выделительным органом для большинства продуктов метаболизма плода, включая лекарственные вещества, является плацента. Второй по значению выделительный орган, особенно к концу беременности — почки. Экскреция лекарств почками повышается по мере формирования в них процессов активного канальцевого транспорта. Из почек лекарственные вещества попадают в амниотическую жидкость и могут быть проглочены плодом и реабсорбированы в кишечнике. Количество проглоченного плодом лекарственного вещества зависит от объема поглощаемой амниотической жидкости, который в конце беременности составляет 5–70 мл/ч. Повторная циркуляция лекарств в организме плода удлиняет время воздействия на него и повышает риск токсического действия. Кроме того, вследствие низкой концентрации белков в плазме крови плода уменьшается связывание препарата с белками и повышается свободная фракция ЛС и, соответственно, риск токсического влияния на плод.

Во время беременности может повышаться всасываемость лекарств вследствие увеличения их пребывания в кишечнике в связи со снижением моторики. В результате увеличения объема циркулирующей крови, почечного и печеночного кровотока и клубочковой фильтрации, а также активности печеночных ферментов могут изменяться объем распределения, интенсивность

метаболизма и скорость выведения лекарств. Для разных лекарственных веществ эти изменения не однонаправлены. Патологически протекающая беременность вносит дополнительную коррекцию в фармакокинетику препаратов.

Изменения фармакокинетики у беременных женщин могут потребовать проведения соответствующей коррекции дозы, кратности и пути введения ЛС, однако основные ограничения в фармакотерапии при беременности определяются потенциальной опасностью неблагоприятного действия лекарств на плод.

Критические периоды пренатального онтогенеза. Во внутриутробном развитии выделяют **три критических периода**, отличающиеся повышенной чувствительностью к различным факторам внешней и внутренней среды, включая, безусловно, ЛС. 1-й период — это период предимплантационного развития (1-я неделя беременности), когда повреждающие факторы либо вызывают гибель эмбриона, либо не оставляют последствий за счет высокой регенераторной способности зародыша. 2-й период — 3–11 неделя беременности, когда происходит органогенез. В этот период наиболее часто проявляется *тератогенное и эмбриотоксическое действие* ЛС. Принимаемые в это время лекарства могут вызывать пороки развития тех органов, которые находятся в процессе дифференциации.

Первые два критических периода соответствуют по времени I триместру беременности. Поскольку ни одно лекарство не следует считать абсолютно безопасным для применения в ранние сроки беременности, в I триместре следует по возможности избегать какого-либо назначения лекарственных средств вообще.

После завершения органогенеза начинается плодный, или фетальный, период развития, который продолжается вплоть до родов. В этот период практически не встречаются тератогенные поражения. Тем не менее, в этом сроке на 18–22 неделе беременности выделяют 3-й критический период, отличающийся повышенной опасностью побочных эффектов лекарств на плод. Связано это с тем, что в этот период происходят наиболее значительные пренатальные изменения биоэлектрической активности головного мозга, развитие системы гемопоеза, продукции гормонов.

Особенности фармакокинетики лекарственных средств при лактации. Большинство ЛС, принимаемых кормящей матерью, выделяются с молоком. Переходят лекарства из плазмы крови в молоко путем диффузии, пиноцитоза и апикальной секреции. Легче проникают в молоко лекарства с высокой липофильностью. Количество препарата, поступающее в молоко, не превышает обычно 1–2 % от дозы, принятой матерью, поэтому большинство лекарств, принимаемых матерью во время лактации, относительно безопасны для ребенка. Однако существуют лекарства, противопоказанные для назначения кормящим матерям. Это соли золота, тетрациклин, хлорамфеникол, индометацин, витамины А и D в больших дозах.

Следует также считаться с опасностью сенсibilизации ребенка и возможностью влияния ЛС на секрецию молока. Усиливают секрецию молока никотиновая и аскорбиновая кислоты, пиридоксин, метоклопрамид, теофиллин, метилдопа; угнетают секрецию молока эстрогены, прогестины, эфедрин, фуросемид, этанол.

Некоторые ЛС, выделяющиеся с молоком и безопасные для новорожденного в обычных условиях, при нарушении у матери процессов биотрансформации и выведения лекарств и их метаболитов начинают накапливаться в организме матери, увеличивая токсичность как для матери, так и для ребенка.

В любом случае при необходимости назначения ЛС матери в период кормления ребенка грудью необходимо внимательно ознакомиться с инструкцией по применению препарата.

ОСОБЕННОСТИ КЛИНИЧЕСКОЙ ФАРМАКОЛОГИИ ЛЕКАРСТВЕННЫХ СРЕДСТВ У ПОЖИЛЫХ ЛЮДЕЙ

В соответствии с клинической геронтологической периодизацией возрастов пожилыми считаются люди в возрасте 60–74 лет, 75–89 лет — это старческий возраст, люди старше 90 лет относятся к долгожителям.

Лекарственная терапия лиц пожилого возраста существенно увеличивает риск побочного действия ЛС, назначаемых в обычных дозах. Это связано с рядом факторов:

- уменьшением размеров тела (мышечной массы, подкожно-жировой ткани и воды);
- снижением кровотока в жизненно важных органах вследствие склерозирования сосудов и уменьшением величины сердечного выброса (почках, печени и т. д.);
- снижением моторной функции желудочно-кишечного тракта;
- уменьшением метаболизирующей функции печени;
- снижением выделительной способности почек (снижение скорости клубочковой фильтрации и канальцевой секреции);
- уменьшением концентрации и связывающей способности белков плазмы.

Вследствие всего этого снижается биодоступность ЛС, уменьшается скорость их биотрансформации и экскреции из организма. Лекарства медленнее достигают пиковых концентраций, но дольше задерживаются в плазме крови.

Кроме того, у людей пожилого и старческого возраста изменяется реакция организма на ЛС в результате развития различных сочетанных заболеваний.

Нередко в пожилом возрасте имеет место полипрагмазия в связи с наличием нескольких заболеваний, необходимость длительного применения ЛС в связи с хроническим течением многих заболеваний, что влечет за собой непрогнозируемые реакции в результате взаимодействия лекарств.

Составляя программу фармакотерапии для пожилого пациента, следует помнить, что далеко не всегда многочисленные жалобы, предъявляемые пожилыми людьми, обусловлены наличием органических изменений. Во избежание полипрагмазии необходимо выделять ведущее заболевание, а дозы назначаемых лекарств уменьшать на $1/3-1/2$ от рекомендуемых средних терапевтических. Тем не менее, наличие сопутствующих заболеваний нередко связано с назначением нескольких препаратов, что неизбежно требует учета взаимодействия используемых лекарств. С особой осторожностью следует применять сильнодействующие ЛС. Назначая лекарства, следует составлять как можно более простой режим их применения, обеспечивающий комплаентность (избегать сложных схем дозирования, наиболее приемлем прием лекарств один-два раза в сутки; тщательно инструктировать пациентов и их родственников по приему лекарств).

ВЗАИМОДЕЙСТВИЕ ЛЕКАРСТВЕННЫХ СРЕДСТВ С ПИЩЕЙ, ЭТАНОЛОМ, НИКОТИНОМ И ФИТОПРЕПАРАТАМИ, ПРИ ПАТОЛОГИИ ПОЧЕК, ПЕЧЕНИ И СЕРДЕЧНО-СОСУДИСТОЙ СИСТЕМЫ

Фармакокинетическое взаимодействие ЛС с пищей происходит, в основном, на уровне всасывания. При совместном приеме с пищей замедляется всасывание и снижается биодоступность одних ЛС и ускоряется всасывание других ЛС. Например, при приеме ненаркотических анальгетиков (АСК, парацетамол и др.) с пищей замедляется развитие обезболивающего действия. Дольше развивается противоаллергический эффект, если блокаторы H_1 -рецепторов гистамина принимать во время еды. В состав пищи могут входить компоненты, образующие с ЛС невсасывающиеся хелатные соединения и комплексы. Так, богатые кальцием продукты (молоко, сыры, мороженое, йогурты и другие молочные продукты) угнетают всасывание тетрациклинов и ципрофлоксацина. Преобладание в пище животных жиров может увеличить биодоступность липофильных ЛС. В некоторых случаях целенаправленно рекомендуют принимать ЛС во время еды для снижения риска развития побочных эффектов. К примеру, для уменьшения ulcerогенного эффекта НПВС и глюкокортикоидов (при длительном применении) их следует принимать во время еды. Компоненты некоторых продуктов влияют на биотрансформацию ЛС. Например, флавоноиды сока грейпфрута ингибируют изофермент цитохрома P-450 3A4. стакан сока грейпфрута в 2 раза замедляет клиренс нифедипина, принятого внутрь, провоцируя выраженную артериальную гипотензию и тахикардию. К индукторам изофермента цитохрома P-450 1A2 относятся такие продукты питания, как брокколи, брюссельская капуста, хорошо прожаренное мясо. Показано, что некоторые сорта меда индуцируют изофермент цитохрома P-450 3A4, что может снизить эффективность ЛС, подвергающихся биотрансформации под действием данного изофермента.

Прямое фармакодинамическое взаимодействие пищи на уровне специфических молекул-мишеней происходит при совместном применении не-прямых антикоагулянтов (например, варфарин) и овощей, богатых витамином К (шпинат, салат, капуста, редька, репа, брюссельская капуста, брокколи, спаржа). Перечисленные продукты пополняют запасы витамина К и уменьшают антикоагулянтное действие этих ЛС, снижая их эффективность. Прямое фармакодинамическое взаимодействие на уровне транспортных медиаторных систем происходит при применении антидепрессантов из группы ингибиторов МАО совместно с продуктами, богатыми симпатомиметиком тирамином (некоторые сорта сыра: «Моцарелла», «Пармезан», куриной печени, квашеной капусте, бананах, авокадо, изюме, пиве). Под действием тирамина из окончаний симпатических нервов выбрасывается избыточное количество норадреналина, накапливающегося в результате угнетения МАО. При этом развивается выраженный гипертонический криз, который может сопровождаться делирием и нарушениями ритма работы сердца.

Непрямое фармакодинамическое взаимодействие. Так, употребление продуктов с большим содержанием хлорида натрия (колбасы, ветчина, мясные и рыбные консервы, сало-шпик, соленая и копченая рыба и др.) может снизить гипотензивный эффект антигипертензивных ЛС (диуретиков, β -адреноблокаторов, блокаторов медленных кальциевых каналов, ингибиторов АПФ и др.). Богатые калием продукты (сухофрукты, абрикосы, картофель «в мундире», бананы, фиги, апельсиновый сок и др.) могут спровоцировать гиперкалиемию при применении спиронолактона, ингибиторов АПФ, антагонистов ангиотензиновых рецепторов.

Взаимодействие лекарственных средств с этанолом. Этанол может вступать как в фармакокинетическое, так и в фармакодинамическое взаимодействие с ЛС.

Фармакокинетическое взаимодействие. Происходит, в основном, на уровне биотрансформации. Основной путь биотрансформации этанола — это окисление в цитозоле гепатоцитов с помощью алкогольдегидрогеназы до ацетальдегида, который затем под влиянием ацетальдегиддегидрогеназы превращается в уксусную кислоту, быстро «сгорающую» в цикле Кребса. Этим путем метаболизируется 70–80 % этанола. Лишь 5–10 % этанола окисляется в эндоплазматическом ретикулуме гепатоцитов при участии изофермента цитохрома Р-450 2Е1. При однократном приеме этанола в больших дозах неспецифически ингибируются изоферменты цитохрома Р-450. В результате однократного приема большой дозы этанола угнетается биотрансформация непрямого антикоагулянта варфарина за счет ингибирования изофермента цитохрома Р-450 2С9. Это приводит к повышению концентрации варфарина в плазме крови и усилению антикоагулянтного эффекта. В результате увеличивается риск геморрагических осложнений. С другой стороны, длительное применение этанола вызывает индукцию изоферментов цитохрома Р-450. При этом могут индуцироваться все изоферменты цитохрома Р-450, но наиболее сильно — изофермент цитохрома Р-450 2Е1. Так, за счет

индукции изофермента цитохрома Р-450 2С9 равновесная концентрация варфарина снижается, что уменьшает выраженность антикоагулянтного эффекта и требует коррекции дозы этого ЛС.

Фармакодинамическое взаимодействие. Влияние взаимодействия этанола с ЛС на ЦНС проявляется потенцированием подавляющего эффекта, вплоть до угнетения дыхания. Такое воздействие на фоне употребления этанола могут оказать наркотические анальгетики, трициклические антидепрессанты, барбитураты, бензодиазепины, блокаторы Н₁-рецепторов гистамина (обладающие седативным эффектом), гризеофульвин, кетотифен, метоклопрамид, антипсихотические и противосудорожные ЛС. Влияние взаимодействия этанола с ЛС на функциональную систему регуляции АД проявляется в потенцировании гипотензивного эффекта, вплоть до коллапса. Такое взаимодействие развивается при одновременном употреблении с этанолом клонидина, нифедипина, β-адреноблокаторов, нитратов. Особенно опасно (из-за возможности развития коллапса и летального исхода) взаимодействие этанола с клонидином.

Взаимодействие лекарственных средств с никотином. Из всех компонентов табака наиболее значимое воздействие на фармакодинамику ЛС оказывает никотин. Известно не прямое фармакодинамическое взаимодействие β-адреноблокаторов с никотином. Никотин стимулирует Н-холинорецепторы клеток мозгового слоя надпочечников и симпатических ганглиев и вызывает высвобождение адреналина и норадреналина. При этом действие β-адреноблокаторов может нивелироваться, что уменьшает гипотензивный и антиангинальный эффект и требует повышения дозы β-адреноблокаторов. С непрямым фармакодинамическим взаимодействием наркотических анальгетиков и никотина связывают иногда недостаточный обезболивающий эффект этих ЛС у курильщиков.

Особенности фармакотерапии при болезнях почек. Если у пациента нарушена функция почек, и мы назначаем препарат, выводимый в основном почками, алгоритм действий врача можно представить следующим образом:

– вначале следует оценить, насколько дозозависимыми являются побочные эффекты данного лекарственного вещества;

– если препарат отличается дозозависимыми побочными действиями, можно использовать обычную схему терапии;

– если препарат отличается дозозависимыми побочными эффектами, насыщающую дозу лекарства выбирают обычно равной дозе для пациента с ненарушенной функцией почек, а режим поддерживающего дозирования определяют по скорости клубочковой фильтрации.

Поддерживающую дозу ЛС снижают либо уменьшением разовой дозы, либо увеличением интервала между приемами. Режим дозирования зависит от скорости клубочковой фильтрации, которую определяют по клиренсу эндогенного креатинина.

Зная клиренс креатинина, можно прогнозировать почечный клиренс ЛС у данного пациента и корректировать дозу. Коррекцию дозы проводят обычно в соответствии с инструкцией, предоставляемой фирмой-производителем,

и динамикой клинического ответа. Нефротоксические средства пациентам с заболеванием почек назначать не следует, так как последствия нефротоксичности могут быть тяжелыми даже при небольшом снижении резерва почек.

Особенности фармакотерапии при болезнях печени. Метаболизм в печени — основной путь элиминации большинства лекарств. Около 20 % общего количества препарата, циркулирующего в системном кровотоке, подвергается метаболическому превращению в печени при каждом прохождении через нее, так как именно это количество крови попадает в печень во время сердечного выброса. Это однако не означает, что $T_{1/2}$ ЛС с высоким печеночным клиренсом очень мал. При большом связывании препарата с тканевыми структурами, то есть при большом объеме распределения, в плазме крови в единицу времени находится лишь небольшая часть от общего количества поступившего в организм лекарства. Процессу элиминации подлежит же лишь та часть лекарственного вещества, которая находится в плазме.

Вследствие значительного функционального резерва у печени существенные для клиники изменения в метаболизме лекарственных веществ происходят лишь при выраженных заболеваниях печени. *Степень изменений лекарственного метаболизма при поражении печени предсказать по результатам обычных функциональных проб невозможно.* В каждом конкретном случае необходимо внимательное знакомство с инструкцией компании-производителя и наблюдение за клиническим эффектом.

Следует иметь в виду, что при таких заболеваниях печени как цирроз, гепатит нарушается не только энзимная активность микросом гепатоцитов, но и печеночное кровообращение, поэтому обычно уменьшается печеночный клиренс и повышается биодоступность ЛС, особенно с высокой степенью печеночной экстракции.

Гепатотоксичность может быть дозозависимой или непредсказуемой (идиосинкразической). Лекарства с дозозависимой гепатотоксичностью при исходном поражении печени могут оказывать неблагоприятное воздействие на печень при более низких дозах, нежели при нормальной функции печени. Вероятность идиосинкразической гепатотоксичности у больных с заболеваниями печени также выше.

Коррекция дозы при заболевании печени заключается, как правило, в ее уменьшении. Особенно это важно для лекарств, элиминирующихся из организма через печень. В ряде случаев подобная клиническая ситуация требует полного исключения препаратов.

Особенности фармакотерапии при нарушении системного кровообращения. При остром и (или) хроническом нарушении системного кровообращения снижаются перфузия тканей, кровотоков в печени и почках, что приводит к снижению общего клиренса лекарственного вещества и накоплению его в организме. Вследствие гипоксии может быть изменено функциональное состояние многих рецепторов, поэтому развитие фармакологических эффектов не прогнозируемо. *В этом случае наиболее важным становится клиническое наблюдение.*

ВИДЫ И МЕХАНИЗМЫ ВЗАИМОДЕЙСТВИЯ ЛЕКАРСТВЕННЫХ СРЕДСТВ

Под взаимодействием лекарственных веществ понимают изменение фармакологического эффекта одного или нескольких ЛС при одновременном или последовательном их применении.

В зависимости от конечного результата выделяют синергическое и антагонистическое взаимодействие лекарств.

Синергизм — однонаправленное действие двух и более ЛС, вызывающих более высокий фармакологический эффект, чем действие каждого лекарства в отдельности.

Антагонизм — взаимодействие ЛС, приводящее к ослаблению или исчезновению части или всех фармакологических свойств одного или нескольких ЛС.

Синергизм может проявляться в нескольких вариантах.

1. *Суммирование эффектов*, или *аддитивное действие* (от лат. *addere* — добавлять, прибавлять), когда эффект комбинации ЛС равен сумме эффектов каждого из препаратов (как $2+3+2=7$).

2. *Потенцирование* — значительное усиление конечного эффекта, когда общий эффект взаимодействия лекарств больше суммы эффектов каждого компонента ($2+3+2>7$).

3. *Сенситизирующее действие* — усиление одним препаратом эффекта другого без вмешательства в его механизм действия (например, стимулирование проникновения калия в кардиомиоцит под влиянием глюкозы и инсулина).

Антагонизм ЛС может быть *частичным и полным*. *Частичный антагонизм* приводит к ослаблению действия лекарств; *полный антагонизм* означает полную взаимную инактивацию лекарств.

Взаимодействие лекарств может происходить вне организма (чаще всего при смешивании препаратов), в месте поступления в организм (до или во время всасывания), а также в самом организме на этапах распределения, биотрансформации и выведения.

Взаимодействие вне организма может быть *фармацевтическим* или *химическим*. В результате *фармацевтического взаимодействия* может образоваться осадок, изменяться растворимость, цвет, запах, а также фармакологические свойства лекарств. Это взаимодействие может происходить без видимых изменений раствора, что создает впечатление о сохранности его активности. Чтобы максимально избежать нежелательных взаимодействий, лекарственные препараты не следует разбавлять в растворах аминокислот, жировых эмульсий, препаратах крови. Лучше всего в качестве растворителей применять изотонический раствор хлорида натрия или 5%-ной глюкозы или их смеси. Рн 0,9%-ного раствора хлорида натрия равен 4,5–7,5 % раствора глюкозы — 3,5–6,5.

Химическое взаимодействие ЛС в настоящее время встречается крайне редко, так как совместимость ингредиентов в инфузионных растворах определяется в доклинических исследованиях.

Когда одно ЛС может изменять процесс всасывания, распределения, связывания с белками, метаболизм и выведение другого ЛС, говорят о *фармакокинетическом взаимодействии*.

Изменение транспорта, связывания и биотрансформации одного лекарства в области специфических рецепторов под действием другого является по сути также фармакокинетическим процессом, однако это взаимодействие относится к *фармакодинамическому*, так как оно тесно связано с механизмом действия лекарства. В большинстве случаев фармакодинамическое взаимодействие происходит на уровне рецепторов или медиаторов, когда имеет место не конкурентное взаимодействие, а влияние на медиаторы проведения возбуждения или угнетения специфических рецепторов.

Фармакокинетическое взаимодействие лекарств может происходить как до, так и после всасывания препаратов.

Взаимодействие лекарств до и в процессе всасывания. Полнота всасывания лекарственного препарата в желудочно-кишечном тракте имеет существенное клиническое значение, так как влияет на соотношение между принятой дозой и его концентрацией в крови. Скорость же всасывания имеет значение лишь тогда, когда необходимо добиться быстрого эффекта. Однако в большинстве случаев мы имеем дело с лечением хронического заболевания, и здесь скорость всасывания не играет существенной роли.

Взаимодействие ЛС при всасывании может происходить в любом отделе желудочно-кишечного тракта и зависит от многочисленных варьирующих условий (Ph, двигательной активности, проницаемости), однако чаще всего это желудок или тонкая кишка.

Наибольшее значение имеет прямое химическое взаимодействие, когда препарат связывается или становится нерастворимым под влиянием другого ЛС. Так, тетрациклины при взаимодействии с Ca^{++} , Fe^{++} , Mg^{++} образуют хелатные комплексы, которые практически не всасываются.

На процесс всасывания ЛС может оказать влияние повышение или понижение кислотности содержимого желудка, изменяющее ионизацию молекул лекарственных веществ. К ЛС, наиболее часто взаимодействующим с другими препаратами в желудке, относятся антациды. Так как стенка кишечника является липидной мембраной, через которую легко проникают неионизированные, хорошо растворимые в жирах вещества, антацидные средства, повышая рН желудочного содержимого и тем самым увеличивая ионизацию кислых лекарств, приводят к снижению их растворимости в жирах и замедлению всасывания. С другой стороны, гидрофильные лекарства лучше всасываются, если их запить большим количеством жидкости (более 200 мл). Обусловлено это тем, что растворенный в жидкости гидрофильный препарат распределяется на большей площади кишечного эпителия и лучше адсорбируется на протяжении всей тонкой кишки.

Лекарственные препараты могут взаимодействовать с компонентами пищи. При этом чаще всего вследствие смешивания лекарства с пищей имеет место замедление интенсивности всасывания.

Изменения двигательной активности желудочно-кишечного тракта, как правило, незначительно влияют на всасываемость лекарств. Однако если препарат плохо растворяется в кишечном содержимом, его быстрое прохождение по кишечнику может уменьшить количество всосавшегося лекарства. К таким ЛС относятся глюкокортикоиды, дигоксин.

Иногда возможно опосредованное взаимодействие лекарств в желудочно-кишечном тракте. Например, антибактериальные препараты могут значительно снизить синтез витамина К кишечными бактериями, потенцируя тем самым эффект непрямых антикоагулянтов.

Взаимодействие лекарств в организме после их всасывания. После всасывания лекарственные вещества могут взаимодействовать непосредственно в плазме. Классическим примером является протамин-сульфат, связывающийся с гепарином. Однако несравнимо большее клиническое значение имеет эффект взаимодействия ЛС в организме вследствие их взаимного влияния на фармакокинетику и фармакодинамику каждого из участников реакции.

Фармакокинетическое взаимодействие может происходить при конкурентном связывании с белками, распределении, метаболизме и экскреции.

Если больной получает ЛС с высоким сродством к белкам плазмы, которое находится в крови главным образом в связанном состоянии, и ему назначают второй препарат, также отличающийся высоким сродством к белку, начинается конкуренция за места связывания с белками. Если второй препарат более активен, он может вытеснить из связи с белком первый. В результате концентрация свободной фракции вытесненного ЛС в плазме крови возрастет, и его фармакодинамический эффект усилится. Практическое значение этот механизм взаимодействия имеет, если лекарственные вещества более чем на 85 % связываются с белками. В этом случае изменение связи с белками на 1–2 % может кратковременно повысить концентрацию препарата в плазме в 2 раза. Кроме того, имеет значение и объем распределения: если вытесненное из связи с белком ЛС распределится в большом объеме, то увеличение содержания свободной фракции лекарства не столь существенно, если объем распределения мал, возникает опасность усиления фармакодинамического эффекта. Следует иметь в виду, что в большинстве случаев потенцирование эффекта вытесненного препарата будет временным, так как одновременно повышаются как метаболизм, так и экскреция, пока не будет достигнуто новое равновесное состояние.

Одно ЛС может изменять распределение другого. Так, ЛС, улучшающие реологические свойства крови, способствуют проникновению одновременно назначаемых препаратов в участки, ранее недоступные для их действия вследствие нарушения микроциркуляции. Вместе с тем при введении препаратов, повышающих тонус сосудов, происходит уменьшение кровоснабже-

ния особенно тех областей, которые снабжаются склерозированным сосудом и имеют менее развитый коллатеральный кровоток.

Важнейшее клиническое значение имеет взаимодействие ЛС в процессе их метаболизма. Существуют значительные индивидуальные отличия в биотрансформации лекарств. В одной и той же популяции при одинаковой плазменной концентрации разброс в скорости метаболизма может колебаться от 2 до 30. Ответственны за эти отличия генетические факторы, которые практически невозможно знать заранее. Важно помнить, что безопасность лекарства у пациентов, которые являются «медленными метаболизаторами», ниже, чем у лиц с его высоким метаболизмом.

Многие лекарственные препараты вследствие относительно высокой липофильности могут удерживаться около активных центров микросомальных ферментов саркоплазматического ретикулула и усиливать синтез или замедлять скорость их разрушения. В результате скорость превращения других ЛС изменяется.

В случае индукции изофермента цитохрома Р-450 увеличивается период полувыведения и снижается фармакологическая активность самого лекарства-индуктора и совместно вводимых с ним ЛС. Если при этом лекарственное вещество превращается в активные токсичные метаболиты, такая индукция может усилить опосредованную метаболитами токсичность.

Лекарственная стимуляция метаболизма является временной. После отмены препарата-индуктора период полувыведения возрастает, и уровень лекарственного вещества в крови достигает исходного и даже превышает его. *Стимулируют микросомальные ферменты алкоголь, глюкокортикостероиды, фенobarбитал, нитраты, кофе.*

Некоторые ЛС способны, напротив, ингибировать активность ферментов печени. *К ним относятся антидепрессанты, циметидин, левомецетин, эритромицин, спиронолактон.*

Важно иметь в виду, что в различных сочетаниях действие одного и того же ЛС может быть как усилено, так и ослаблено. Так, левомецетин ингибирует метаболизм варфарина, повышая угрозу кровотечения, а фенobarбитал, напротив, ускоряет биотрансформацию варфарина, снижая его антикоагулянтный эффект.

ЛС могут взаимодействовать и на стадии их выведения из организма. Наибольшее значение имеют почечный путь экскреции и выведение с желчью. Клинически важные взаимодействия препаратов происходят в почках. Следствием этого взаимодействия может быть развитие как системных, так и почечных побочных эффектов.

Главным механизмом взаимодействия ЛС в процессе выведения является конкуренция слабых кислот и слабых оснований за механизм активного канальцевого транспорта. Конкурируя за активный транспорт при секреции в канальцах нефрона, одно ЛС уменьшает выведение другого, повышая его содержание в организме. Таким образом понижают уровень пенициллинов нестероидные противовоспалительные ЛС, а фуросемид, напротив, повышает

ет содержание в крови аминогликозидов, ампициллина и цефалоспоринов. Следует учитывать, что взаимодействие лекарств на уровне секреции имеет практическое значение, если при монотерапии ЛС или его метаболит секретируется в канальцевом аппарате почек более чем на 80 %.

Фармакокинетические взаимодействия препаратов нередко предсказать невозможно, так как фармакокинетика многих ЛС изучена недостаточно. Сведения об основных взаимодействиях конкретного лекарственного препарата с другими лекарствами можно почерпнуть в прилагаемой инструкции или соответствующих справочниках.

СПИСОК ИСПОЛЬЗОВАННОЙ ЛИТЕРАТУРЫ

Основная

1. *Клиническая фармакология* : учеб. / В. Г. Кукес [и др.] ; под ред. В. Г. Кукеса, Д. А. Сычева. 6-е изд., испр. и доп. Москва : ГЭОТАР-Медиа 2020. 1024 с.
2. *Фармакологические основы терапии. Тезаурус* : руководство для врачей и студентов / В. Н. Каркищенко [и др.]. Москва, Санкт-Петербург, 2018. 284 с.
3. *Клиническая фармакология* : национальное руководство / под ред. Ю. Б. Белоусова [и др.]. Москва : ГЭОТАР-Медиа, 2014. 976 с.
4. *Клиническая фармакология* : учеб. пособие / М. К. Кевра [и др.]. Минск : Вышэйшая школа, 2015. 573 с.
5. *Белоусов, Ю. Б.* Клиническая фармакокинетика. Практика дозирования лекарственных средств / Ю. Б. Белоусов, К. Г. Гуревич. Москва : Литтерра, 2005. 288 с.

Дополнительная

1. *Клиническая фармакология и фармакотерапия* / под ред. В. Г. Кукеса, А. К. Стародубцева. 3-е изд., доп. и перераб. Москва : ГЭОТАР-Медиа, 2013. 832 с.
2. *Михайлов, И. Б.* Клиническая фармакология — основа рациональной фармакотерапии : руководство для врачей / И. Б. Михайлов. Санкт-Петербург : Фолиант, 2013. 960 с.
3. *Катцунг, Б. Г.* Базисная и клиническая фармакология / Б. Г. Катцунг Санкт-Петербург : Бином, Диалект, 2007. 648 с.
4. *Тренинг-семинар «Введение в международные правила и принципы проведения клинических испытаний (GCP)»* / под ред. В. К. Лепяхина. Минск, 2001.

Нормативные правовые акты

1. *Правила проведения исследований биоэквивалентности лекарственных средств.* Версия 2.0 от 20.02.2015.

ОГЛАВЛЕНИЕ

Введение	3
Номенклатура и классификация лекарственных средств.....	5
Разработка новых лекарственных средств. Доклинические и клинические исследования лекарственных средств	8
Лекарственные рецепторы и фармакодинамика.....	13
Основные вопросы фармакокинетики	19
Нежелательные (неблагоприятные) побочные реакции на лекарственные средства	30
Лекарственные поражения органов и систем	33
Особенности клинической фармакологии лекарственных средств при беременности и лактации.....	38
Особенности клинической фармакологии лекарственных средств у пожилых людей	41
Взаимодействие лекарственных средств с пищей, этанолом, никотином и фитопрепаратами, при патологии почек, печени и сердечно-сосудистой системы.....	42
Виды и механизмы взаимодействия лекарственных средств	46
Список использованной литературы	50

Учебное издание

Хапалюк Александр Васильевич
Захаренко Александр Геннадьевич

ОБЩИЕ ВОПРОСЫ КЛИНИЧЕСКОЙ ФАРМАКОЛОГИИ

Учебно-методическое пособие

Ответственный за выпуск А. Г. Захаренко
Компьютерная вёрстка Н. М. Федорцовой

Подписано в печать 27.09.24. Формат 60×84/16. Бумага писчая «Хероx Марафон Бизнес».
Ризография. Гарнитура «Times».
Усл. печ. л. 3,02. Уч.-изд. л. 3,25. Тираж 70 экз. Заказ 506.

Издатель и полиграфическое исполнение: учреждение образования
«Белорусский государственный медицинский университет».
Свидетельство о государственной регистрации издателя, изготовителя,
распространителя печатных изданий № 1/187 от 24.11.2023.
Ул. Ленинградская, 6, 220006, Минск.

ISBN 978-985-21-1661-9



9 789852 116619