



СПЕЦИАЛЬНЫЙ ВЫПУСК СЕРИИ «РАЦИОНАЛЬНАЯ ФАРМАКОТЕРАПИЯ»

Ю. Б. Белоусов, К. Г. Гуревич

Клиническая фармакокинетика

Практика дозирования лекарств



Москва
Издательство «Литтерра»
2005

УДК 616-015.15

ББК 52.81

Б43

Рекомендуется Учебно-методическим объединением по медицинскому и фармацевтическому образованию вузов России в качестве учебного пособия для студентов медицинских вузов.

Авторы

Ю. Б. Белоусов, К. Г. Гуревич

Научный редактор

А. С. Духанин

Б43

Клиническая фармакокинетика. Практика дозирования лекарств: Спец. выпуск серии «Рациональная фармакотерапия» / Ю. Б. Белоусов, К. Г. Гуревич. — М.: Литтерра, 2005. — 288 с.

ISBN 5-98216-028-8

Книга посвящена практическим аспектам клинической фармакологии лекарственных средств и современным принципам рациональной фармакотерапии. На базе большого фактического материала обобщены основные принципы рационального выбора, применения и дозирования лекарств, анализа побочных эффектов. Особое внимание уделено лекарственным взаимодействиям, которые являются наиболее частой причиной возникновения проблем при проведении лекарственной терапии. Также рассматриваются ситуации, при которых необходимы корректировка назначения лекарственных средств или проведение терапевтического лекарственного мониторинга.

Для практикующих врачей, клинических фармакологов, студентов высших медицинских учебных заведений и слушателей курсов повышения квалификации.

УДК 616-015.15

ББК 52.81

ISBN 5-98216-028-8

© Белоусов Ю. Б., Гуревич К. Г., 2005

© Оформление, оригинал-макет.

ЗАО «Издательство «Литтерра», 2005

Оглавление

Список сокращений	5
Введение	7
Глава 1. Поступление лекарственных веществ в организм	13
1.1. Основные понятия фармакологии	13
1.2. Парентеральное введение лекарственных средств	20
1.3. Энтеральное введение	36
1.4. Ингаляционное введение	50
1.5. Определение биоэквивалентности лекарственных препаратов	62
Краткие итоги главы	68
Глава 2. Распределение лекарственных веществ в организме	71
2.1. Связь между дозой и концентрацией лекарственного вещества	72
2.2. Транспортные системы лекарственных веществ	74
2.3. Факторы, определяющие распределение лекарственных веществ	81
2.4. Внутриклеточный транспорт лекарственных средств	89
Краткие итоги главы	91
Глава 3. Метаболизм и экскреция лекарственных веществ	92
3.1. Биотрансформация лекарственных веществ	92
3.2. Печеночная биотрансформация	97
3.3. Внепеченочная биотрансформация	112
3.4. Выделение лекарственных веществ почками	114
3.5. Выведение лекарственных средств другими органами и системами	117
3.6. Суммарная эффективность систем экскреции лекарственных веществ. Клиренс	118
Краткие итоги главы	122
Глава 4. Индивидуальные особенности фармакокинетики ЛВ	124
4.1. Генетические особенности фармакокинетики	124
4.2. Возрастные особенности фармакокинетики	133
4.3. Клиническая фармакология ЛВ у пожилых	139
4.4. Циркадные особенности фармакокинетики	150
4.5. Фармакокинетика при беременности и лактации	153

4.6. Фармакокинетика ЛВ при ожирении	160
4.7. Фармакокинетика при застойной сердечной недостаточности	162
4.8. Фармакокинетика ЛВ при печеночной недостаточности	170
4.9. Фармакокинетика ЛВ при почечной недостаточности	174
4.10. Другие особенности индивидуального назначения лекарственных средств	176
Краткие итоги главы	178
 Глава 5. Лекарственные взаимодействия	181
5.1. Виды лекарственных взаимодействий	182
5.2. Взаимодействие лекарственных веществ с пищей	193
5.3. Взаимодействие лекарственных средств с растительными компонентами ...	199
5.4. Взаимодействие лекарственных средств с этиловым спиртом	201
5.5. Взаимодействие лекарственных средств с никотином	205
Краткие итоги главы	206
 Глава 6. Побочные эффекты лекарственных веществ	208
6.1. Классификация побочных эффектов	208
6.2. Нежелательные реакции со стороны органов и систем при проведении лекарственной терапии	239
Краткие итоги главы	260
 Глава 7. Принципы фармакокинетической оптимизации лекарственной терапии	261
7.1. Фармакокинетическая оптимизация терапии	262
7.2. Режимы дозирования лекарственных средств	271
7.3. Терапевтический лекарственный мониторинг	276
Краткие итоги главы	280
 Заключение	281
Тезаурус	283

Список сокращений

Основные математические обозначения

AUC	—	площадь под фармакокинетической кривой
C	—	концентрация лекарственного вещества
CC	—	степень связывания
C ₀	—	начальная концентрация
C _{max}	—	максимальная концентрация
Cl	—	клиренс
E	—	фермент
k	—	кинетическая константа
k ₁	—	константа поступления
ke ₁	—	константа элиминации
K	—	равновесная константа
m	—	доза лекарственного вещества
P	—	продукт
pH	—	водородный показатель
pK	—	логарифм константы диссоциации
Q	—	объемная скорость кровотока
QT	—	корректированный интервал
S	—	субстрат
t	—	время
t _{max}	—	время достижения максимальной концентрации
v	—	биодоступность, степень биодоступности
V	—	кажущийся объем распределения
T _{1/2}	—	период полувыведения
[]	—	концентрация

Список основных сокращений

АГ	—	артериальная гипертензия
АД	—	артериальное давление
АКТГ	—	адренокортикотропный гормон
АЛТ	—	аланинаминотрансфераза
АПФ	—	ангиотензинпревращающий фермент
АСТ	—	аспартатаминотрансфераза
АТ	—	антитела
АТФ	—	аденозинтрифосфат
БАД	—	биологически активная (ые) добавка (и)
ВИЧ	—	вирус иммунодефицита человека
ВОЗ	—	Всемирная организация здравоохранения
ВРС	—	вариабельность ритма сердца

ГГБ	—	гистогематический барьер
ГГТ	—	гаммаглутамилтрансфераза
ГК	—	глюкокортикоид (ы)
ГЭБ	—	гематоэнцефалический барьер
ДВС	—	дессиминированное внутрисосудистое свертывание
ДНК	—	дезоксирибонуклеиновая кислота
ЖКТ	—	желудочно—кишечный тракт
ЗСН	—	застойная сердечная недостаточность
ИБС	—	ишемическая болезнь сердца
ИЛ	—	интерлейкин
ИФН	—	интерферон
ЛВ	—	лекарственное (ые) вещество (а)
ЛГ	—	лютеинизирующий гормон
ЛДГ	—	лактатдегидрогеназа
ЛП	—	лекарственный (ые) препарат (ы)
ЛС	—	лекарственное (ые) средство (а)
ЛФ	—	лекарственная (ые) форма (ы)
МАО	—	моноаминоксидаза
МНН	—	международное непатентованное название
НПВС	—	нестероидные противовоспалительные средства
ОМС	—	обязательное медицинское страхование
ПД	—	побочное действие
РНК	—	рибосинуклеиновая кислота
СКВ	—	системная красная волчанка
СЛВ	—	синтетическое (ие) лекарственное (ые) вещество (а)
СПИД	—	синдром приобретенного иммунодефицита
СТГ	—	соматотропный гормон
ТЛМ	—	терапевтический лекарственный мониторинг
ФНО	—	фактор некроза опухоли
ХПН	—	хроническая почечная недостаточность
цАМФ	—	циклический аденозинмонофосфат
ЦНС	—	центральная нервная система
ЦОГ	—	циклооксигеназа
ЭКГ	—	электрокардиография
ЭЭГ	—	электроэнцефалография
в/в	—	внутривенно (ый)
в/м	—	внутримышечно (ый)
п/к	—	подкожно (ый)
Ig	—	иммуноглобулин (ы)
FDA	—	Food and Drug Administration, USA
GMP	—	Good Manufacturing Practice
ОТС	—	Over-the-Counter — безрецептурные препараты

Введение

Задачи лечащего врача

Современная медицина не может базироваться на эмпирических схемах лекарственной терапии¹. Даже когда заболевание диагностировано правильно и на основе доказательной медицины отработаны принципы фармакотерапии, лечащему врачу необходимо решить следующие задачи:

- Выбрать конкретный лекарственный препарат из имеющихся аналогов.
- Подобрать схему лечения, учитывая возрастные, половые, национальные и другие особенности пациента, беременность или заболевания, которые могут отразиться на действенности проводимой терапии или ее побочных эффектах.
- Учесть возможность взаимодействия с другими лекарственными препаратами, средствами народной медицины, а также компонентами пищи, принимаемыми пациентом.
- Предупредить пациента о возможности развития побочных эффектов лекарственной терапии, принять решения о необходимости продолжения (отмены, корректировки) лечения при появлении побочных эффектов.
- Объяснить пациенту необходимость выбора данной, а не альтернативной терапии, важность тщательного соблюдения врачебных рекомендаций, возможность или невозможность замены лекарственного препарата на аналогичный.

Перед врачом стоит еще более сложная задача, когда отсутствуют заведомо доказанные эффективные схемы лекарственной терапии или же не удалось поставить точный диагноз заболевания.

В любом случае врач, назначая лекарственную терапию и применяя схемы лечения, должен руководствоваться двумя основными постулатами²:

1. Необходимость достижения максимального положительного эффекта.
2. Избежание отрицательных последствий лекарственной терапии.

Терапевтический лекарственный мониторинг (ТЛМ)

Когда терапевтический препарат подобран, для достижения максимума лечебного эффекта при минимуме побочных необходим мониторинг (измерение в течение определенного времени) концентрации лекарственного вещества в крови и тканях. Именно концентрация определяет системное действие лекарственного вещества, его взаимодействие с органами-мишенями,

положительное и отрицательное влияние на клетки, ткани и системы организма. Закономерности изменения концентрации лекарственных веществ в организме изучает **фармакокинетика**³. Теоретическая часть этой науки основана на математических методах анализа процессов изменения концентрации лекарственных веществ в организме. Клиническая часть фармакокинетики базируется на **терапевтическом лекарственном мониторинге** (therapeutic drug monitoring, **ТЛМ**) — определении концентрации лекарственных веществ в биологических тканях и жидкостях. Это позволяет оптимизировать и подбирать индивидуальный режим назначения лекарства больному для получения максимального терапевтического эффекта и безопасности.

Количественные и качественные методы фармакокинетики сложны и дороги для ежедневного применения, которое к тому же во многих случаях не оправдано, так как существуют отработанные схемы дозирования лекарственных веществ и их коррекции с учетом индивидуальных особенностей пациентов. ТЛМ обязателен в других ситуациях, к которым, с нашей точки зрения, в первую очередь относятся:

1. **Значительная индивидуальная вариация фармакокинетических параметров препаратов.** Например, известны случаи, когда лечебный эффект препарата в плазме крови достигался при минимальной терапевтической концентрации.

ПРИМЕР. Так, описаны случаи развития острых гепатотоксических эффектов в результате применения парацетамола. При этом его концентрация в плазме крови соответствовала терапевтическому коридору, а другие факторы, которые могли бы привести к подобному осложнению (например, алкоголизм) были исключены⁴.

Терапевтический эффект варфарина достигался при дозировках от 2 до 11 мг (рис. 1).

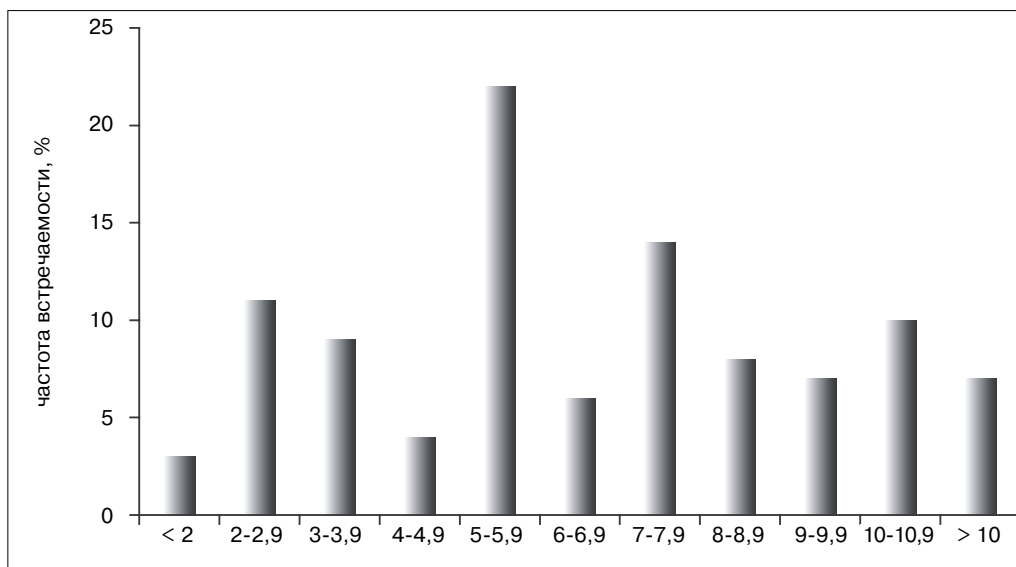


Рис. 1. Дневная доза варфарина, вызывающая сходные изменения протромбинового времени у 200 пациентов⁵

2. **Особенности фармакокинетики у детей и лиц пожилого возраста.** У первых имеются существенные вариации в развитии систем метаболизма и экскреции лекарственных веществ. Практически у всех лиц пожилого возраста имеются заболевания, изменяющие фармакокинетические параметры известных лекарственных препаратов или требующие комплексной терапии, при которой могут возникнуть непредсказуемые лекарственные взаимодействия. Кроме того, с возрастом даже у лиц без заболеваний почек отмечается снижение почечного клиренса креатинина, что характеризует снижение эффективности системы элиминации лекарственных средств.
3. **Узкий терапевтический диапазон лекарственного препарата** (см. с. 10), высокая вероятность развития побочных эффектов даже при использовании минимальных терапевтических концентраций лекарственного вещества.
4. **Беременность, лактация** и прочие состояния, при которых необходимо полностью исключить риск развития побочных эффектов лекарственной терапии, или ситуации, когда существенно изменяются фармакокинетические параметры препаратов.
5. **Нелинейная фармакокинетика препарата**, когда нет четкой связи между концентрацией лекарственного вещества в крови и терапевтическим эффектом (см. с. 10)⁶. При этом обычно постулируется, что развитие побочных эффектов связано с изменением концентрации лекарственного вещества в плазме крови или эффекторной ткани.
6. **Заболевания, изменяющие фармакокинетические параметры лекарственных препаратов:** печеночная, почечная, сердечная недостаточность, заболевания желудочно-кишечного тракта (ЖКТ).
7. **Необходимость проведения комплексной терапии, непредсказуемость эффектов сочетанной фармакотерапии.** При этом следует учитывать прием пациентом безрецептурных препаратов, растительных компонентов, а также характер питания. Обычно терапевтический лекарственный мониторинг необходим при одновременном назначении пяти и более лекарственных средств, включая лекарственные формы для местного применения, витаминные средства, гормональные контрацептивы, средства народной медицины, гомеопатические субстанции и т.д. Однако при назначении сильнодействующих или имеющих одинаковые системы метаболизма препаратов, либо во всех перечисленных в пп. 1—6 случаях терапевтический лекарственный мониторинг может потребоваться уже при назначении двух и более лекарственных средств.

Для облегчения решения вопроса о необходимости проведения терапевтического лекарственного мониторинга в этой работе изложены основы фармакокинетики, детально описаны поступление лекарственных веществ в организм, их распределение, метаболизм и выведение (рис. 2)^{7,8}. Это позволит понять разработанные рекомендации относительно путей введения лекарственных препаратов, схем лекарственной тера-

пии, режимов дозирования лекарственных веществ при проведении монотерапии в случае отсутствия у пациента заболеваний, приводящих к изменению фармакокинетических параметров соответствующего препарата.

Лекарственные препараты, при назначении которых следует соблюдать осторожность

Лекарственные препараты с узким терапевтическим диапазоном⁹

Аминогликозидные антибиотики	Соли лития
Антиаритмические препараты	Теofilлин
Антикоагулянты	L-тироксин
Аспирин	Трициклические антидепрессанты (ТЦА)
Вальпроевая кислота	Фенитоин
Ванкомицин	Фенобарбитал
Дигоксин	Хинидин
Карбамазепин	Хлорамфеникол
Конъюгированные эстрогены	Циклоспорины
Метотрексат	Эстрерифицированные эстрогены
Прокаинамид	

Лекарственные препараты с нелинейной фармакокинетикой¹⁰

Гидралазин	Салицилат
Вальпроевая кислота	Теofilлин
Верапамил	Фенитоин
Карбамазепин	Этанол
Пропранолол	

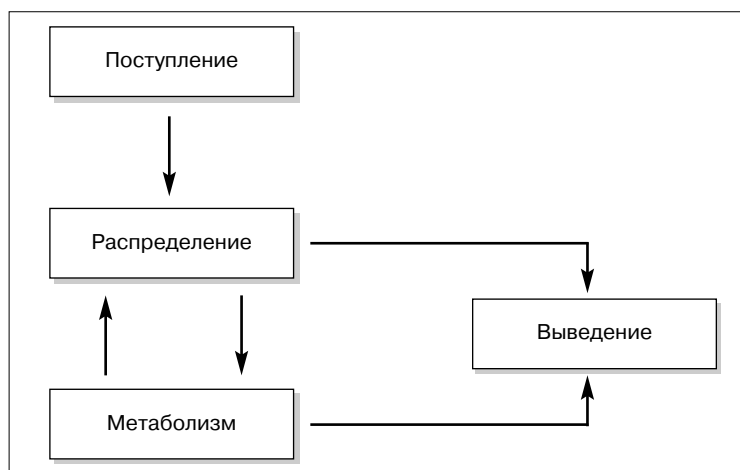


Рис. 2. Трансформация лекарственного вещества в организме

При обсуждении необходимости проведения ТЛМ постоянно следует помнить о том, что есть заболевания, требующие комплексного лечения или же лечения препаратами, которые угнетают функцию печени, почек и других органов. К таким заболеваниям в первую очередь относятся эпилепсия, сахарный диабет, бронхиальная астма, апластическая анемия, аутоиммунные заболевания, нарушения ритма сердца и др. (табл. 1).

Таблица 1. Заболевания с высоким риском развития лекарственных взаимодействий^{9,11,12}

Заболевания, при которых высокий риск связан с самим заболеванием или его осложнениями	Заболевания, при которых высокий риск связан с проводимой лекарственной или сопутствующей терапией
Апластическая анемия	Аутоиммунные заболевания
Бронхиальная астма	Бронхолегочные заболевания
Гипотиреоз	
Заболевания печени	Заболевания органов желудочно-кишечного тракта
Заболевания почек	Психические заболевания
Нарушения ритма сердца	Сердечно-сосудистые заболевания
Сахарный диабет	
Эпилепсия	Тяжелые, затяжные инфекции
Ургентные состояния	Эпилепсия

Резюме

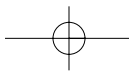
Решение вопроса о схемах лекарственной терапии должно проводиться с учетом индивидуальных особенностей пациента.

Назначение широкого ряда лекарственных препаратов требует соблюдения особой осторожности (см. с. 10).

Терапевтический лекарственный мониторинг позволяет установить соответствие режимов дозирования лекарственного препарата лечебному эффекту и при необходимости провести коррекцию схемы лечения. В первую очередь проведение ТЛМ необходимо у пациентов групп риска (табл. 1).

Литература

1. Muller M., Muller-Zellenberg U., Hohhaus G., Derendorf H. Wien. Klin. Wochenschr. 2001; 113 (15–16): 566–72.
2. Соколов А.В. Качеств. клин. практ. 2002; (1): 78–88.
3. Варфоломеев С.Д., Гуревич К.Г. Биокинетика. М., 1999.
4. Bridger S., Henderson K., Glucksman et al. BMJ 1998; 316: 1724–5.
5. Koch-Weser J. Eur J. Clin. Pharmacol. 1975; 9: 1–8.



КЛИНИЧЕСКАЯ ФАРМАКОКИНЕТИКА

6. Ludden T.M. *Clin. Pharmacokinet.* 1991; 20 (6): 429—46.
7. Харкевич Д.А. *Фармакология.* М., 1999.
8. Сергеев П.В., Галенко-Ярошевский П.А., Шимановский Н.Л.
Очерки биохимической фармакологии. М., 1996.
9. McInnes G.T., Brodie M.J. *Drugs* 1988; 36: 83—110.
10. Raghuram T.C., Krishnaswamy K. J. *Assoc. Physicians.* 1992; 40 (1): 29—35.
11. Tatro D.S. *Rev. Drug. Interact.* 1974; 1: 1—13.
12. Morton M.R., Cooper J.W. *Ann. Pharmacother.* 1989; 23: 668—70.

Глава 1.

Поступление лекарственных веществ в организм

1.1. Основные понятия фармакологии

Лекарственное вещество

Лекарственное вещество (ЛВ) является действующим началом лекарственных средств.

Лекарственные вещества получают химическим синтезом из лекарственного сырья путем его специальной обработки, а также биотехнологическими методами, включая генную и клеточную инженерию.

Лекарственное средство

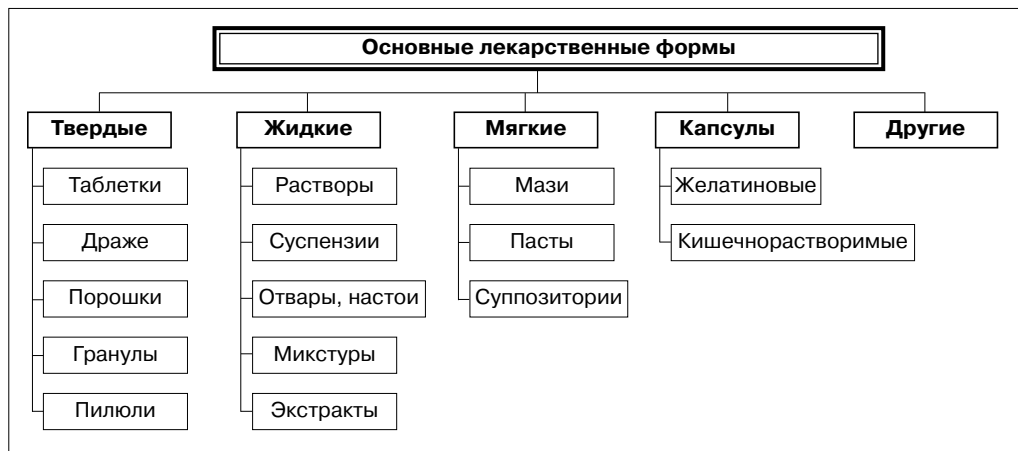
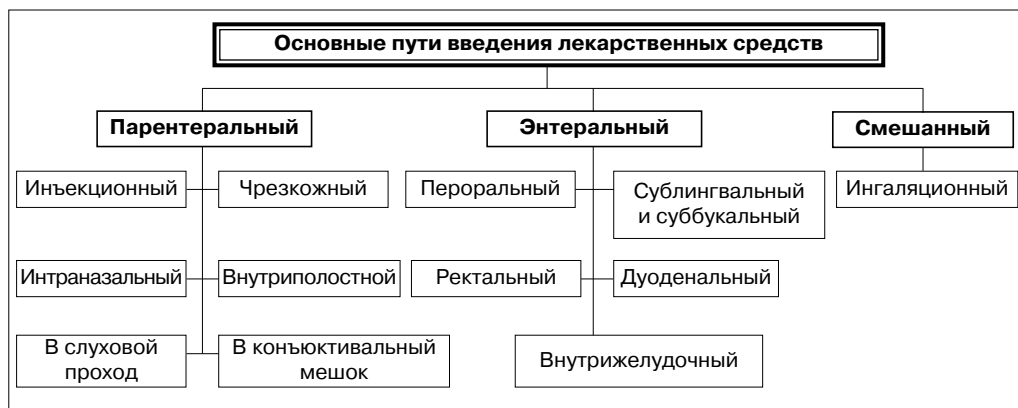
Лекарственным средством (ЛС) в фармакологии называют лекарственное вещество (-а) в определенной лекарственной форме.

Наряду с лекарственными веществами в состав лекарственных средств входят вспомогательные вещества, необходимые для приготовления лекарственных средств в готовой лекарственной форме.

Словосочетание "лекарственное средство" имеет многочисленные синонимы: лекарство, лечебное средство, лекарственный препарат, медицинский препарат. Все синонимы термина "лекарственное средство" равноценны, однако термин **лекарственный препарат (ЛП)** чаще используют для обозначения лекарственных средств, когда это касается индивидуального химического вещества или его лекарственной формы.

Если лекарственное средство состоит из одного лекарственного вещества, эти понятия совпадают.

Для того чтобы лекарственное вещество начало оказывать свое действие на организм, необходимо его поступление (всасывание), которое определяется лекарственной формой (*рис. 1.1*) и путем введения (*рис. 1.2*).

Рис. 1.1. Основные лекарственные формы¹Рис. 1.2. Основные пути введения лекарственных средств²

Лекарственная форма

Лекарственная форма (ЛФ) — придаваемое лекарственному веществу (-ам) удобное для практического применения состояние, при котором достигается необходимый лечебный или профилактический эффект.

*Форма выпуска
лекарственного
вещества*

Лекарственная форма — способ выпуска лекарственного средства. В ЛС входят дополнительные вещества (например, целлюлоза, крахмал, тальк, сахар, мука), которые изменяют вкус, цвет или количество препарата. Суточная дозировка ЛВ обычно измеряется в миллиграммах — такое количество лекарственного вещества представляет собой лишь несколько мелких крупинок, едва видимых глазом. Чтобы облегчить прием заданного количества лекар-

ственного вещества, в него добавляют балластные вещества, увеличивающие объем лекарственной формы до размеров, хорошо видимых невооруженным глазом. Кроме того, вспомогательные вещества могут влиять на сохранность ЛВ, на скорость его высвобождения из лекарственной формы, что в большинстве случаев позволяет пациенту самостоятельно принимать лекарства. Лекарственная форма также служит для оптимизации режима дозирования: к примеру, лишь в исключительных случаях приходится назначать 1/20 таблетки или 20 таблеток на один прием.

Основные лекарственные формы

ЛФ в зависимости от консистенции делят на жидкие (растворы, настои, отвары, настойки, экстракты, слизи, микстуры, линименты), мягкие (мази, пасты, пластыри) и твердые (таблетки, драже, порошки). Одно и то же ЛС может быть назначено в различных лекарственных формах (например, в растворе, мази, таблетках). Приведем несколько примеров лекарственных форм.

Растворы — жидкие лекарственные формы, представляющие раствор лекарственного вещества в воде, спирте, глицерине или другой жидкости. Растворы не содержат осадка или взвешенных частиц, слизи. Если раствор содержит осадок или взвешенные частицы, то срок хранения такого раствора истек, и его употребление крайне опасно.

Растворы для наружного применения используют в качестве глазных и ушных капель, для закапывания в нос, примочек, спринцевания, промывания и др. Нередко растворы назначают в каплях или в миллилитрах. Следует знать, что для водных растворов верны соотношения, указанные в *табл. 1.1*.

Таблица 1.1. Соотношения основных единиц измерений жидких лекарственных форм (водные растворы)

Единица измерения	Миллилитры	Капли
1 капля	0,05	1
1 мл	1	20
1 чайная ложка	5	100
1 десертная ложка	7,5	150
1 столовая ложка	15	300

Настои и отвары готовят из растительного сырья. Эти лекарственные формы обычно быстро разлагаются, поэтому чаще всего их хранят не более 3 дней в прохладном, защищенном от света месте.

Таблетки — твердые лекарственные формы, которые получают путем спрессовывания лекарственных средств (иногда с наполнителями). Чаще всего таблетки используют для внутреннего употребления. Наружно таблетки применяют после их измельчения в виде порошков или после растворения в воде.

Драже — твердая лекарственная форма, получаемая наслаиванием лекарственных веществ на гранулы. Чаще всего ис-

**Соотношение между
фармакокинетикой
и фармакодинамикой**

пользуются для внутреннего употребления. Драже, как правило, хранят в сухом, защищенном от света месте. Изменение цвета драже, повышенная ломкость свидетельствуют об истекшем сроке хранения.

Капсулы — оболочки, состоящие из желатина или других веществ, в которые заключены лекарства, применяемые внутрь. Капсулы маскируют неприятный вкус лекарственных средств и облегчают прием, а также всасывание в ЖКТ. Капсулы могут предотвращать разрушение лекарственного средства.

Форма выпуска лекарственного вещества во многом определяет его путь введения в организм³. После поступления ЛВ в организм одновременно начинаются два процесса:

- Изменение концентрации лекарственного вещества во времени. Эти процессы количественно описывает **фармакокинетика**.
- Взаимодействие лекарственного вещества с молекулярными мишенями действия в органах и тканях организма, определяющее терапевтический и побочный эффекты данного лекарственного препарата. Эти вопросы изучает **фармакодинамика**.

Соотношение между фармакокинетикой и фармакодинамикой схематично представлено на *рис. 1.3*. Оба эти процесса играют важную роль в механизмах действия лекарственных веществ, без них развитие терапевтического эффекта невозможно. В реальных условиях четкой грани между фармакокинетическими и фармакодинамическими процессами нет. Нарушение любой составляющей приводит к изменению концентрации лекарственного вещества в месте действия и соответственно — к снижению эффективности терапии или повышению вероятности развития побочных эффектов.



Рис. 1.3. Схема соотношения между фармакокинетическими и фармакодинамическими аспектами действия лекарственных веществ⁴
----- обратная связь

Режим дозирования лекарств

Как следует из *рис. 1.3*, концентрация лекарственного вещества в плазме крови и месте действия, а также развитие терапевтических и побочных эффектов определяется режимом дозирования лекарственных веществ.

Виды доз

Доза — количество лекарственного вещества на прием. Выделяют *разовую, суточную и курсовые дозы*. В *разовых дозах*

обычно назначают препараты для экстренного вмешательства в жизнедеятельность организма. Действие таких ЛП обычно проявляется достаточно быстро. В *суточных* дозах обычно назначают препараты, которые обладают *кумулятивным* (накопительным) эффектом. При этом суточная доза может быть разделена на несколько приемов. В *курсовых* дозах обычно назначают препараты с отсроченным терапевтическим эффектом. Для некоторых препаратов такого типа эмпирически подобраны схемы введения, определяющие то количество лекарственного вещества, которое необходимо ввести в тот или иной день проводимой терапии.

Для определения доз лекарственных веществ и оценки их безопасности обычно используют экспериментальный метод^{5,6}. С его помощью на подопытных животных определяют, какая доза приведет к возникновению того или иного эффекта. В экспериментальной практике определяют *эффективную*, *токсическую* и *летальную* дозы.

Определение лекарственных доз веществ

Под *эффективной* понимают дозу, вызывающую определенный фармакологический эффект, например, гипотензивный, противовоспалительный. *Токсическая* — это доза, приводящая к развитию токсических осложнений. Под *летальной* понимают дозу, приводящую к гибели подопытных животных. Эти дозы принято обозначать как ED (effective dose), TD (toxic dose) и LD (lethal dose).

Чаще всего определяют ED₁, ED₅₀, ED₉₉, TD₁, TD₅₀, TD₉₉, LD₁, LD₅₀ и LD₉₉, т.е. дозы, вызвавшие эффект (например, гибель) у 1, 50 и 99% исследуемых животных. Так, ED₁ характеризует минимальную дозу, способную оказывать фармакологический эффект, ED₅₀ — дозу, вызывающую эффект у половины исследованных животных, ED₉₉ характеризует дозу, вызывающую эффект практически у всех животных.

Следует заметить, что для одного и того же ЛВ эффективная доза может отличаться в зависимости от того, какой эффект является желаемым. Так, для взрослого человека эффективная доза ацетилсалициловой кислоты в качестве антитромбического средства составляет 0,075—0,5 г/сут, в качестве противоревматического средства — 3 г/сут.

Отметим, что LD определяется только на животных. Для человека определены значения ED и для ряда ЛВ — значения TD. Чем больше интервал между ED₅₀ и TD₅₀, тем более безопасным является его применение:

- если ED₉₉ < TD₁, то в терапевтических дозах препарат токсических эффектов не вызывает;
- если ED₁ ≤ TD₁, то даже в минимальной дозе применение данного препарата сопряжено с развитием токсических осложнений;
- если ED₁ > TD₁, то препарат токсичен.

Так, относительно безопасным считается применение нестероидных противовоспалительных средств (НПВС), диуретиков, сердечных гликозидов и ряда других. Применение противоопухолевых препаратов, нейролептиков и других практически всегда сопряжено с риском развития токсических осложнений (*табл. 1.2*).

Таблица 1.2. Примеры лекарственных препаратов с широким и узким терапевтическим диапазоном⁷

Широкий терапевтический диапазон	Узкий терапевтический диапазон
Антациды	Антиаритмические средства
Большинство антибиотиков	Антикоагулянты и др. препараты, влияющие на свертываемость крови
Гепатопротекторы	Аминогликозидные антибиотики
Гидрофильные сердечные гликозиды	Гормоны и их синтетические аналоги
Дерматологические средства	Иммуномодуляторы, иммуносупрессанты
Диуретики	Противосудорожные препараты
Местные анестетики	Регуляторы аппетита
Большинство нестероидных противовоспалительных средств	Средства для наркоза
Обволакивающие препараты	Нейролептические препараты
Регуляторы моторики кишечника	Стимуляторы дыхания
Слабительные, препараты для лечения диареи	Сурфактанты
	Цитостатические препараты

Эксперименты на животных не позволяют выявить все возможные терапевтические и побочные эффекты. Особенно это касается кумулятивных эффектов и эффектов пролонгированного применения препаратов. На животных трудно определить также тератогенное (вызывающее аномалии развития плода) и мутагенное действие. Поэтому после испытания новых лекарственных веществ на животных их исследуют на людях — и лишь затем разрешают для повсеместного применения.

ПРИМЕР. Антипирин и фенилбутазон выводятся из организма животных в 10—100 раз быстрее, чем из организма человека. Поэтому их анальгетический эффект у животных достигается лишь в токсических дозах. Следовательно, в настоящее время данные препараты не могли бы успешно пройти доклинические испытания на животных⁸.

Хочется также отметить, что, по данным проф. В.А. Горькова, из всех препаратов, успешно прошедших вышеуказанные испытания, лишь 2% обнаруживают клиническую эффективность у людей⁹.

**Минимальные
терапевтическая
и токсическая дозы**

При изучении действия лекарственных препаратов на здоровых добровольцах определяют минимальную терапевтическую и минимальную токсическую дозы. **Минимальная терапевтическая доза** (аналог ED₁) определяется минимальным количеством лекарственного вещества, которое необходимо ввести для получения терапевтического эффекта. **Минимальная токсическая доза** (аналог TD₁) определяется минимальным количеством лекарственного вещества, при котором начинается развитие нежелательных, побочных или токсических явлений. Диапазон между минимальной токсической и минимальной терапевтической дозой называется **терапевтическим диапазоном**. Чем шире терапевтический диапазон, тем меньше вероятность возникновения осложнений при применении данного лекарственного вещества (рис. 1.4). Мини-

мальная терапевтическая и минимальная токсическая доза лекарственного вещества во многом определяются путем введения лекарственного вещества в организм (рис. 1.2).

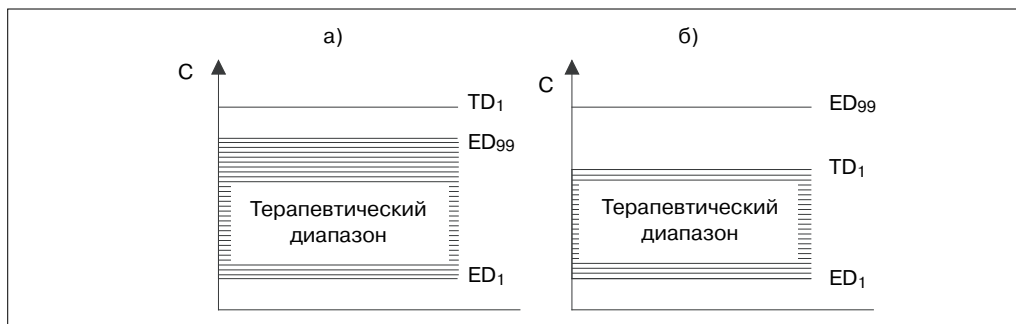


Рис. 1.4. Схематичное изображение терапевтического диапазона
Препарат с широким (а) и узким (б) профилем терапевтической безопасности

Концентрация лекарственного вещества

Исходя из вышесказанного, оптимизация фармакологической терапии может быть сведена к поддержанию концентрации ЛВ в заданной ткани* в пределах терапевтического диапазона. Это позволит достигнуть лечебного эффекта без развития побочного действия. Однако в большинстве случаев выявить концентрацию ЛВ в месте действия не представляется возможным, поэтому чаще всего на практике определяют концентрацию в плазме крови. Это связано с тем, что именно концентрация лекарственного вещества в плазме крови определяет его системное действие: поступление в органы-мишени и развитие побочных эффектов. Поэтому оптимизация лечения с целью повышения эффективности терапии и снижения риска развития побочных эффектов может быть сведена к определению концентрации ЛВ в плазме крови**.

Следовательно, режим дозирования ЛВ должен быть подобран так, чтобы в течение лечения концентрация ЛВ в плазме крови была в пределах терапевтического диапазона. В качестве иллюстрации этого положения на рис. 1.5 приведены гипотетические фармакокинетические кривые, соответствующие различным режимам курсового применения лекарственных веществ. Режим (а) оптимален: после второго введения концентрация ЛВ в плазме крови находится в пределах терапевтического диапазона. Режим (б) характерен для слишком частого введения ЛВ или большой дозы, назначенной на один прием. При этом наблюдается постепенная кумуляция ЛВ в организме, приводящая к тому, что уже начиная с четвертого введения превышена максимальная терапевтическая концентрация, т.е. при таком режиме дозирования повышается вероятность развития токсических эффектов. Режим (в) соответствует редкому назначению ЛВ или

* В дальнейшем мы будем употреблять термин "тест-ткань". В качестве тест-ткани могут выступать кровь, лимфа и другие ткани организма.

** Однако в ряде случаев такое упрощение оказывается недостаточным для оптимизации терапии.

в недостаточной дозе, при этом концентрация ЛВ в плазме крови в интервале между введениями меньше минимальной терапевтической, т.е. эффективность подобной терапии сомнительна.

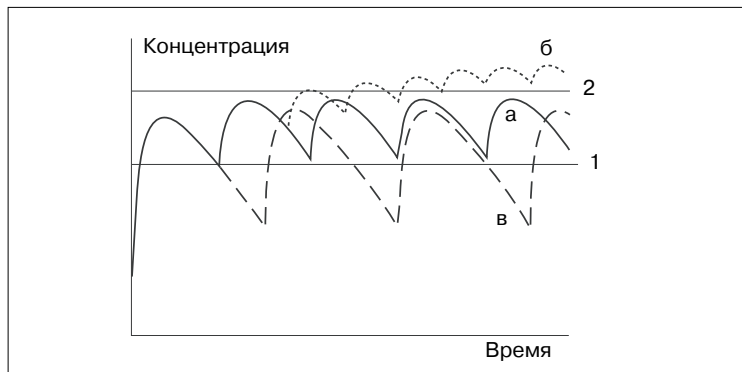


Рис. 1.5. Различные варианты изменения концентрации лекарственного вещества в организме при курсовом назначении: (а) оптимальное изменение, (б) кумуляция, (в) недостаточное введение

1 — минимальная терапевтическая концентрация
2 — минимальная токсическая концентрация

ПРИМЕР. В качестве примера оптимизации режима терапии можно привести следующие исторические данные: во время Второй мировой войны было доказано, что хинин является противомалярийным препаратом. Однако применение его оказалось неэффективным: развивались тяжелые токсические эффекты, а лечебного действия достигнуть не удавалось. Только проведенные в дальнейшем фармакокинетические исследования позволили разработать оптимальные схемы лечения⁵.

Итак

1. Концентрация лекарственного вещества в организме определяется режимом его дозирования, формой выпуска и способом введения.

2. Определение концентрации ЛВ в плазме крови необходимо для оптимизации фармакотерапии: если концентрация ЛВ находится в терапевтическом диапазоне, достигается лечебный эффект при минимальной вероятности развития побочного действия.

1.2. Парентеральное введение лекарственных средств

Инъекционное введение

Выше мы неоднократно подчеркивали необходимость поддержания концентрации лекарства в тест-ткани в заданном диапазоне

не, так называемом терапевтическом коридоре (от минимальной терапевтической до минимальной токсической концентрации). Это требование является необходимым для оптимизации фармакотерапии (см. гл. 7), т.е. для повышения ее эффективности и снижения вероятности развития побочных эффектов. Необходимо отметить, что концентрация лекарственного вещества в ткани в конечном итоге определяется следующими факторами:

- способом введения;
- режимом дозирования;
- химической природой препарата;
- особенностями пациента;
- лекарственными и другими взаимодействиями.

Рассмотрим первый из указанных факторов подробнее.

Все пути введения лекарственных веществ в организм можно разделить на две большие группы (см. рис. 1.2): энтеральное (через желудочно-кишечный тракт), парентеральное (минуя желудочно-кишечный тракт). Каждый из путей введения имеет свои особенности, которые рассматриваются ниже.

**Инъекционное
внутривенное
введение
лекарственного
вещества**

При инъекционном внутривенном (в/в) введении лекарственных вещества поступают непосредственно в кровоток, при этом практически сразу же достигается максимальная концентрация ЛВ в крови и развивается максимальный эффект, поэтому опасно одномоментно в/в вводить сильнодействующие препараты. При одномоментном (струйном, болюсном) в/в введении лекарственного вещества сразу же наблюдается снижение его концентрации в крови (рис. 1.6а), что соответствует процессам элиминации и метаболизма.

При капельном инфузионном введении происходит постепенное смешивание ЛВ с кровью. Соответственно, терапевтический эффект развивается медленнее, чем при быстром внутривенном введении. Поэтому вероятность развития побочных эффектов, связанных с передозировкой препарата, меньше. Кроме того, всегда можно прекратить лечение при непереносимости терапии.

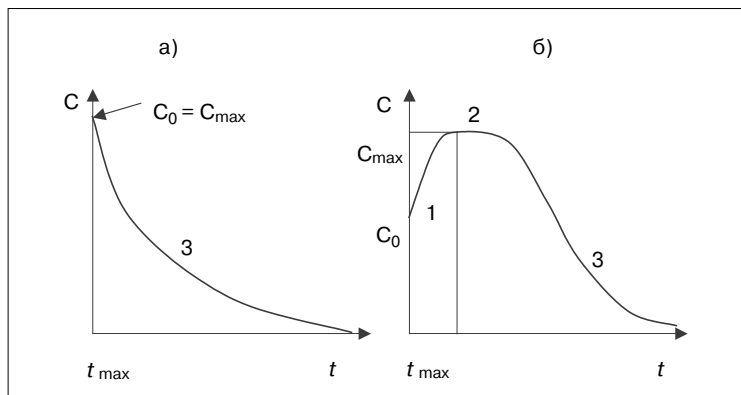


Рис. 1.6. Схема изменения концентрации гипотетического лекарственного вещества в плазме крови после его внутривенного введения: (а) одномоментное введение, (б) капельное введение

1 — накопление лекарственного вещества
2 — стационарная (постоянная) концентрация
3 — снижение концентрации

Среднее время полной рециркуляции крови в конечностях примерно равно 13 сек, и достаточно 4—5 таких циклов для установления концентрации ЛВ в плазме крови на постоянном уровне. Поэтому уже примерно через 1—2 мин после начала в/в капельного введения концентрация ЛВ в крови становится стабильной. После прекращения инфузии наблюдается снижение концентрации, характеризующее процессы элиминации и метаболизма (*рис. 1.6б*).

При в/в введении ЛВ проще всего контролировать их концентрацию в плазме крови. Если пренебречь процессами распределения ЛВ в организме, то, разделив дозу введенного лекарственного вещества на 5 л (средний объем крови), можно рассчитать его максимальную концентрацию:

$$C_{\max} \leq \frac{m}{5\text{л}}, \quad (1.1)$$

где m — доза лекарственного вещества.

Если рассчитанная по формуле (1.1) максимальная концентрация ЛВ оказалась больше максимальной терапевтической или минимальной токсической, то дозу следует снизить*.

Таким образом, преимущество в/в введения заключается в возможности быстрого достижения максимальной концентрации ЛВ (а значит, и быстрого развития терапевтического эффекта). Кроме того, в/в можно вводить препараты, разрушающиеся в ЖКТ, мышцах и т.д. (*см. ниже*). Между тем этот путь введения лекарственных веществ имеет ряд недостатков: он болезнен, требует обязательного участия квалифицированного медицинского персонала; может привести к заражению пациента гепатитом, ВИЧ и другими инфекциями, к развитию осложнений, связанных с проведением самой инъекции, например, тромбозу (*табл. 1.3*).

Таблица 1.3. Преимущества и недостатки внутривенного введения лекарственных препаратов

Преимущества	Недостатки
Быстрое достижение терапевтического эффекта	Болезненность
Возможность рассчитать максимальную концентрацию лекарственного вещества в плазме крови	Необходимость участия квалифицированного медицинского персонала
Возможность инъекций препаратов, разрушающихся при других путях введения	Существует вероятность инфицирования пациента
	Возможно развитие осложнений инъекций, например, тромбоза, эмболии

* Однако, как будет показано в гл. 2, формула (1.1) дает ошибочный результат для большинства лекарственных препаратов, что связано с процессами их распределения.

**Инъекционное
внутримышечное вве-
дение лекарственного
вещества**

Образование тромба в месте введения — наиболее частое осложнение в/в инфузии. Оно определяется:

- взаимодействием между компонентами гемостаза и сосудистой стенки;
- способом введения: одномоментно, капельно;
- правильностью проведения процедуры;
- химической структурой лекарственного вещества;
- степенью очистки препарата. Так, в зарубежной практике эритромицин широко используется для в/в введения, при этом побочные эффекты не описаны, тогда как применение отечественного препарата сопряжено с высоким риском тромбообразования¹⁰.

При внутримышечном (в/м) введении лекарственное вещество вначале поступает в мышцу и накапливается в ней, а потом всасывается в кровь. В этом случае мышца выступает в качестве "депо" для ЛВ, а в плазме крови его концентрация вначале нарастает, что соответствует процессу всасывания, а затем убывает, что определяется процессами метаболизма и выведения (рис. 1.7). Характерно, что, в отличие от в/в капельного введения, при в/м введении концентрация лекарственного препарата в плазме крови не находится на постоянном уровне (см. рис. 1.6б).

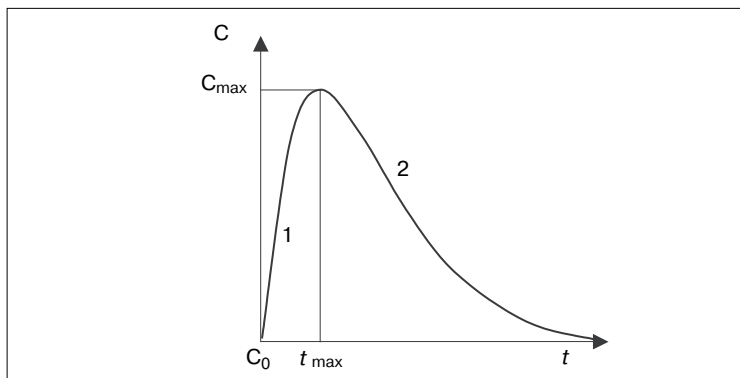


Рис. 1.7. Схема изменения концентрации гипотетического лекарственного вещества в плазме крови при внутримышечном введении

1 — увеличение
2 — снижение его концентрации в плазме крови

После в/м введения ЛВ быстро всасывается и поступает в системный кровоток. Если оно проникает из мышцы в кровь преимущественно за счет процессов диффузии, то скорость поступления равна:

$$\frac{dC_{\text{кровь}}}{dt} = k_1 C_{\text{мышца}}, \quad (1.2)$$

где $C_{\text{кровь}}$ и $C_{\text{мышца}}$ — концентрации ЛВ в крови и мышце в месте введения; k_1 — коэффициент пропорциональности, который называют константой скорости поступления ЛВ в организм, или константой всасывания.

Скорость поступления в первую очередь определяется степенью развитости капилляров в мышце: она максимальна в плече и минимальна в ягодице (рис. 1.8а). В среднем уже через 10—30 мин после в/м введения концентрация ЛВ в плазме крови достигает максимального значения¹¹. Однако при в/м введении существует вероятность повреждения нервов, сосудов; она наибольшая в бедре и наименьшая в ягодице (рис. 1.8б). Кроме того, после инъекций в мышцах может развиваться болезненность, абсцессы. Поэтому чаще всего в/м инъекции делаются в ягодичную область. Чтобы свести к минимуму побочные реакции, связанные с в/м инъекцией, объем вводимого препарата обычно не должен превышать 10 мл.

Некоторые ЛВ (гепарин, аминофиллин, сердечные гликозиды и др.) разрушаются ферментами, находящимися в мышце, или приводят к развитию гематомы, поэтому их не рекомендуется вводить внутримышечно. Преимущества и недостатки в/м введения лекарственных препаратов суммированы в табл. 1.4.

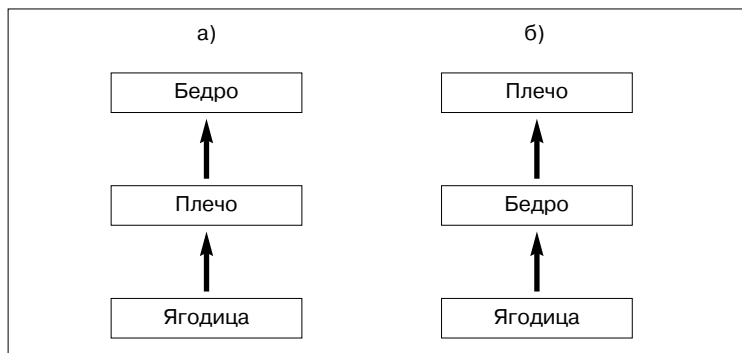


Рис. 1.8. Мышечные области по безопасности (а) и скорости поступления лекарственного вещества в кровь (б) при внутримышечном введении

Таблица 1.4. Преимущества и недостатки внутримышечного введения лекарственных препаратов

Преимущества	Недостатки
Быстрое достижение максимальной концентрации в плазме крови и быстрое развитие терапевтического эффекта	Болезненность
Возможность введения препаратов, разрушающихся при других путях введения	Возможность повреждения сосудов или нервов
	Зависимость скорости всасывания от капиллярного кровотока
	Необходимость участия медицинского персонала

Следует иметь в виду, что даже при интенсивном кровотоке в/м введение позволяет только части ЛВ всасываться в системный кровоток. Степень всасывания можно рассчитать по формуле:

$$w = \frac{m_{\text{кровь}}}{m_{\text{введ}}} \times 100\%, \quad (1.3)$$

где $m_{\text{кровь}}$ — масса ЛВ, поступившего в кровь, $m_{\text{введ}}$ — введенная масса ЛВ (доза).

Таким образом, степень всасывания характеризует часть ЛВ, которая попала из места введения в кровь. Чем больше всасывание, тем большая часть лекарственного вещества поступает в системный кровоток. При 100% степени всасывания все введенное ЛВ поступает в кровь. Наоборот, при снижении всасывания наблюдается уменьшение поступления ЛВ в кровоток. При всасывании, равном 0%, ЛВ не поступают из мышцы в кровь и не обладают системным действием.

Степень биодоступности

Формула (1.3) отражает только процессы поступления ЛВ из места введения в организм, а не развитие терапевтического эффекта. Считается, что более адекватно терапевтические эффекты одного и того же препарата при разных путях введения могут сравниваться за счет определения отношения площадей под фармакокинетическими кривыми. Это отношение называется **степенью биодоступности**:

$$v = \frac{AUC_{\text{в/м}}}{AUC_{\text{в/в}}} \times 100\%, \quad (1.4)$$

где $AUC_{\text{в/м}}$ — площадь под фармакокинетической кривой при внутримышечном введении, $AUC_{\text{в/в}}$ — то же при внутривенном введении.

Таким образом, биодоступность характеризует не только часть препарата, поступившего в системный кровоток при внутримышечном введении по сравнению с внутривенным, но и продолжительность его выведения из организма. Поэтому наиболее просто термин **биодоступность** можно определить как эффективность поступления лекарственного вещества в кровоток при любых путях и способах введения по сравнению с внутривенным, т.е. понятия "биодоступность" и "всасывание" отличаются. Для одного и того же ЛВ степени биодоступности и всасывания могут быть разными. Так, внутримышечное введение лидокаина обуславливает его всасывание на уровне 80% и биодоступность — 20%.

С практической точки зрения для определения биодоступности достаточно сравнить площади под фармакокинетическими кривыми при различных путях их введения. Степень уменьшения площади под кривой будет характеризовать биодоступность, и это положение выражено на *рис. 1.9*.

Биодоступность ЛВ при инъекционном введении определяется:

- местом введения;
- скоростью локального кровотока у данного пациента;
- активностью ферментов, метаболизирующих ЛВ;
- химической структурой исходного соединения.

Различают следующие виды биодоступности:

- **абсолютная биодоступность** — часть дозы ЛВ (%), которая достигла системного кровотока после внесосудистого введения, равна отношению AUC после введения исследуе-

мым методом (внутрь, внутримышечно и др.) к АUC после внутривенного введения;

- *относительная биодоступность*, которую определяют с целью сравнения биодоступности двух лекарственных форм;
- *общая биодоступность* — часть принятой внутрь дозы препарата, которая достигла системного кровотока в неизменном состоянии и в виде метаболитов, образовавшихся в процессе всасывания в результате так называемого пресистемного метаболизма.

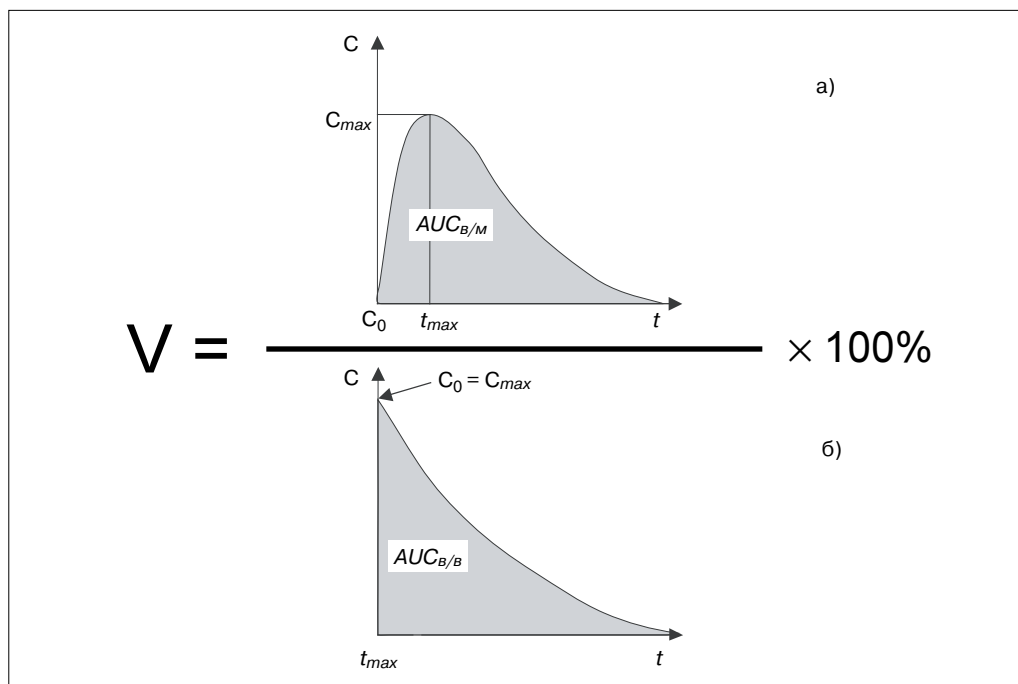


Рис. 1.9. Определение биодоступности: (а) внутримышечное, (б) внутривенное введение одного и того же гипотетического препарата

Инъекционное подкожное введение

При инъекционном подкожном (п/к) введении подкожно-жировая клетчатка выступает в качестве "депо" для лекарственного препарата. Скорость поступления лекарственных веществ и их биодоступность обычно уменьшаются по сравнению с в/м введением. Это обеспечивает более медленное развитие терапевтического эффекта, сохраняющегося в течение более длительного времени¹¹. Так, инсулин при инсулин-зависимой форме сахарного диабета вводят п/к для постепенного, медленного и достаточно равномерного поступления препарата. При этом энтеральное введение данного препарата невозможно из-за того, что в желудочно-кишечном тракте инсулин практически на 100% разрушается. Преимущества и недостатки п/к пути введения суммированы в табл. 1.5.

Таблица 1.5. Преимущества и недостатки подкожного пути введения лекарственных препаратов

Преимущества	Недостатки
Медленное всасывание	Болезненность
Достижение концентрации препарата в плазме крови, близкой к стационарной, что обеспечивает стабильный терапевтический эффект	Зависимость скорости всасывания от местного кровотока
Возможность введения препаратов, разрушающихся при других путях введения	Неэффективность при серьезных нарушениях местного кровообращения, например, при шоке
	Возможность развития воспаления, гематомы в месте введения
	Необходимость участия медицинского персонала

При п/к введении лекарственных препаратов точно так же, как и при в/м, возможно их разрушение в месте введения, где может наблюдаться болезненность, развитие абсцесса. Аналогично описанному выше, часть лекарственного препарата, поступившего из места введения в системный кровоток, характеризует степень биодоступности.

Итак

1. Различают инъекционное внутривенное, внутримышечное и подкожное введение лекарственных препаратов.
2. В/в введение позволяет максимально быстро достигнуть необходимой концентрации ЛВ в плазме крови. При в/в введении биодоступность ЛВ составляет 100%.
3. При в/м введении можно вводить ЛВ, разрушающиеся при других путях введения. Объем в/м инъекции обычно ограничивается 10 мл.
4. Подкожное введение ЛВ способствует их постепенному поступлению в кровь. П/к введение неэффективно при существенных нарушениях местного кровотока.
5. При в/м и п/к введении только часть ЛВ поступает в системный кровоток.

Чрезкожное* введение¹²

Кожа (рис. 1.10) является естественным барьером, она защищает тело от неблагоприятного воздействия внешней среды¹³. Защита обеспечивается путем создания многослойного труднопреодолимого барьера, который удерживает чужеродные вещества и организмы от их проникновения во внутреннюю среду. Кожа является также первичным сенсорным органом, участвует в процессах термогенеза. На коже широко представлены биоценозы симбиотических микроорганизмов, которые препятствуют размножению патогенных микробов.

* В русскоязычной литературе также используется термин "трансдермальное".

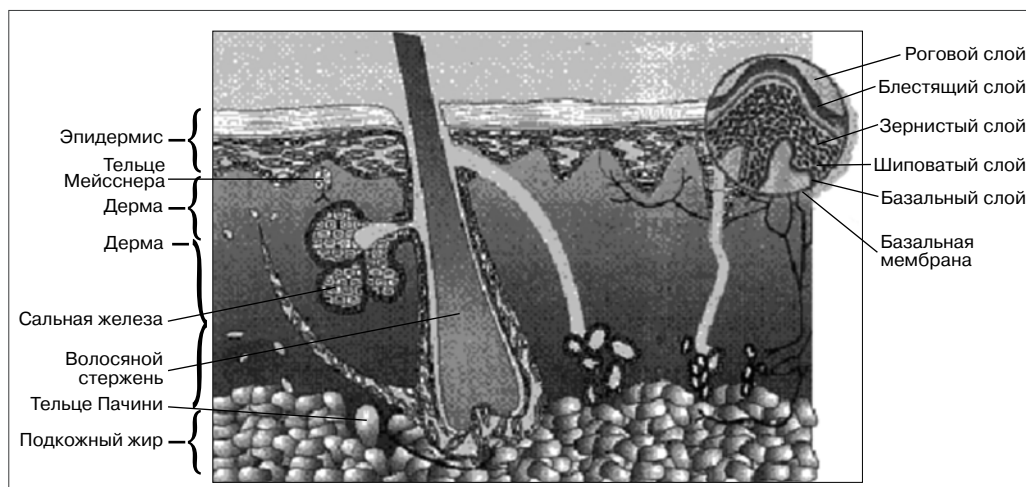


Рис 1.10. Схема строения кожи

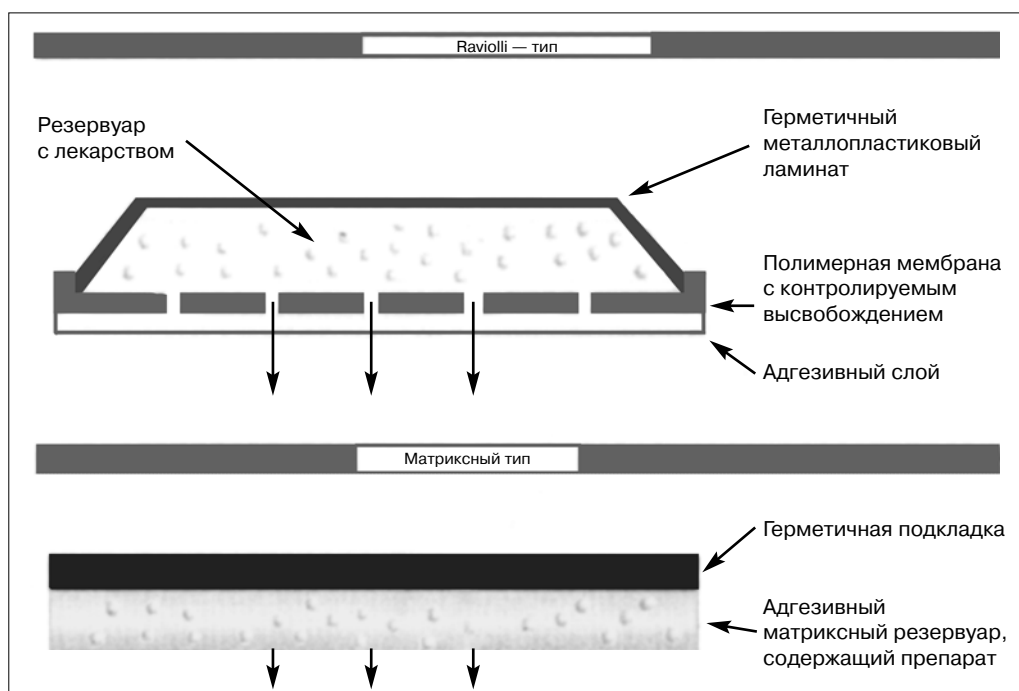


Рис. 1.11. Трансдермальные терапевтические системы

Препараты местного применения

В быту широко используются вещества, наносимые на кожу, относящиеся к косметическим средствам. Традиционно в фармакологии на кожу наносятся препараты местного применения (ранозаживляющие, противовоспалительные и т.д.). Это связано с практически полным отсутствием поступления ЛВ в кровотоки, а следовательно, с уменьшением проявления сис-

Трансдермальные терапевтические системы

темных (в первую очередь побочных) эффектов¹⁴. Это особенно важно для препаратов с широким спектром побочных эффектов, узким терапевтическим диапазоном, например, для гормонов и их синтетических аналогов, антибактериальных препаратов, коагулянтов. Так, при местном применении эритромицина его биодоступность не превышает 3—5%, что позволяет эффективно использовать его, например, для лечения угревой сыпи без риска развития дисбактериоза кишечника.

Однако в последние годы наблюдается возрастающий интерес к разработке лекарственных средств, которые при накожном применении оказывали бы системное действие¹⁵. Так как число молекул, которые могли бы проникать через кожу, ограничено (фактически это некоторые липофильные и низкомолекулярные неорганические соединения)¹⁶, то интенсивно разрабатываются специальные системы доставки лекарственных веществ — так называемые **трансдермальные терапевтические системы**. Не вдаваясь в подробности устройства трансмембранных систем, отметим, что все они содержат следующие принципиальные компоненты (*рис. 1.11*):

- основная мембрана, которая защищает препарат от неблагоприятного действия окружающей среды и препятствует его поступлению в окружающую среду;
- резервуар для хранения, растворения и высвобождения препарата;
- мембрана, прилегающая к коже и обеспечивающая равномерное поступление препарата;
- клей, обеспечивающий крепление трансдермальной терапевтической системы;
- защитная оболочка для хранения.

За счет использования трансдермальных терапевтических систем в организм человека удается вводить ЛВ, разрушающиеся при их пероральном применении. Инъекционное же их введение болезненно и требует участия медицинского персонала¹⁷. Между тем трансдермальная терапевтическая система может быть использована пациентом самостоятельно. Специальная конструкция мембраны, прилегающей к коже, обеспечивает длительное и равномерное поступление лекарственного препарата в кровь, сохранение его концентрации на постоянном уровне (*рис. 1.12*) в течение длительного времени (до 7 дней). Это особенно важно в тех случаях, когда необходима длительная поддерживающая терапия.

Однако трансдермальные терапевтические системы имеют ряд недостатков. При их использовании может возникнуть раздражение, сенсibilизация кожи.

Развитие контактного дерматита и контактной сенсibilизации — наиболее частые осложнения, возникающие при чрезкожном применении лекарственных веществ. При их появлении необходимо немедленно рассмотреть вопрос об отмене терапии или изменении пути введения препарата. При необходимости продолжения чрезкожного введения лекарственных веществ или выраженном контактном дерматите рекомендуется использовать местные кортикостероиды¹⁸.

Технология производства трансдермальных терапевтических систем предполагает, что лишь небольшая часть препарата поступает в кровь, а это удорожает лечение. Преимущества и недостатки трансдермальных систем суммированы в *табл. 1.6*.

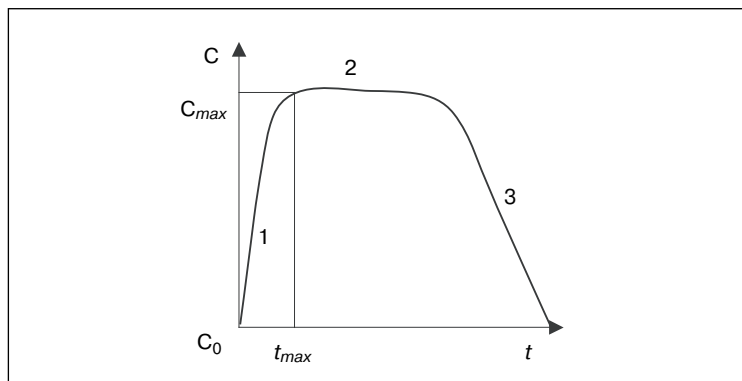


Рис. 1.12. Схема изменения концентрации гипотетического лекарственного вещества в плазме крови при чрезкожном введении

1 — увеличение
2 — стационарная концентрация
3 — снижение его концентрации в плазме крови

Таблица 1.6. Преимущества и недостатки трансдермальных систем доставки лекарственных веществ

Преимущества	Недостатки
Удобство для пациента	Повышение стоимости терапии
Нет необходимости участия медицинского персонала	Возможность развития контактного дерматита
Обеспечение постоянной концентрации препарата в плазме крови	Ограниченный спектр препаратов
Снижение частоты применения лекарственной формы	Увеличение времени развития терапевтического эффекта по сравнению с внутривенным введением
Возможность быстрой отмены/прекращения поступления препарата при развитии нежелательных реакций	
Возможность использования в случае разрушения действующего вещества при других путях введения	

Используя трансдермальные терапевтические системы, следует помнить, что они:

- наносятся только на чистую кожу, не имеющую порезов, ссадин, ранок, следов укусов насекомых, невусов и т.д.;
- крепятся вдали от наружных половых органов, молочных желез;
- каждый раз наносятся на новое место (необходимо чередование мест нанесения);
- надежно крепятся к коже, обеспечивая плотный контакт с ней. Например, трансдермальные терапевтические системы не следует крепить вблизи мест сгибов.

В настоящее время разработаны трансдермальные транспортные системы для гормонозаместительной терапии¹⁹, лечения никотиновой зависимости, сердечно-сосудистых заболеваний,

аналгезии и т.д. Многие из этих препаратов представлены на фармакологическом рынке РФ или других стран (табл. 1.7). Арсенал этих средств продолжает постоянно расширяться.

Таблица 1.7. Примеры трансдермальных терапевтических систем

Действующее вещество	Фирма-разработчик	Препарат	Продолжительность действия
Клонидин	Boehringer Ingelheim	Catapres TTS	7 дней
Никотин	Novartis	Никотинелл	24 ч
	Elan	Prostep	24 ч
	SmithKline Beecham	Nicoderm CQ	24 ч
Нитроглицерин	Shering-Plough	Нитро-дур	12—14 ч
	Schwarz Pharma	Депонит	12—14 ч
Скополамин	Novartis	Transderm Scop	3 дня
Тестостерон	Novartis	Testoderm	24 ч
	SmithKline Beecham	Androderm	24 ч
Фентанил	Janssen Cilag	Дюрогезик	3 дня
17 β -эстрадиол	Berlex Labs	Климара	7 дней
	Novartis	Эстрадерм	3 дня

**Иные способы
чрезкожного введения
лекарственных
веществ**

Трансдермальные терапевтические системы — не единственный способ чрезкожной доставки лекарственных веществ. Для этой цели могут быть использованы многие физико-химические факторы:

- **Электрофорез** основан на приложении электрического поля к месту аппликации лекарственного вещества. При этом движение заряженных молекул ускоряется^{20,21}.
- **Лазерное излучение.** Под влиянием терапевтического низкоинтенсивного лазерного излучения открываются подкожные кровеносные капилляры, ускоряется кожный кровоток. Вероятно, кроме этого лазерное излучение также способствует повышению проницаемости кожи²².
- **Липосомы и мицеллы** (рис. 1.13) позволяют "заключить" гидрофильное лекарственное вещество в липофильную оболочку, что повышает способность подобного комплекса проникать через кожу^{23, 24}.
- **Ультразвук**, магнитные поля и др.

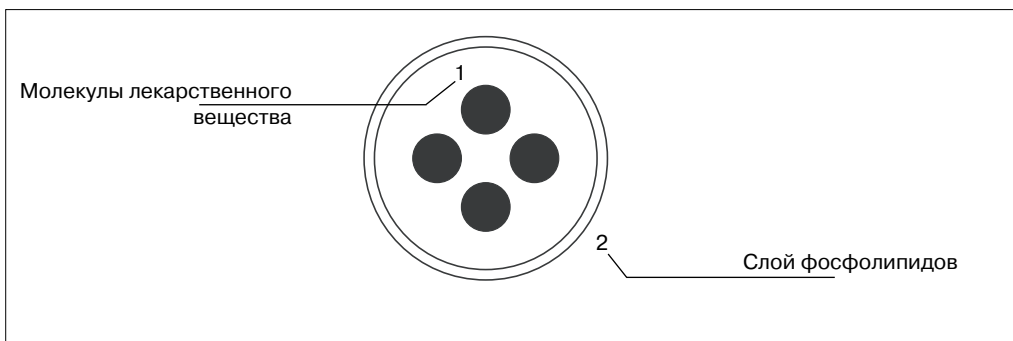


Рис. 1.13. Схема мицеллы

— **Итак** —

1. При нанесении большинства препаратов всасывание ЛВ в кровь и системное действие практически отсутствуют. Они оказывают местное действие.
2. Разработаны трансдермальные терапевтические системы, которые обеспечивают развитие системных эффектов ЛВ при гормонозаместительной терапии, лечении никотиновой зависимости, сердечно-сосудистых заболеваний, анальгезии.
3. К другим способам чрезкожной доставки ЛВ относятся: электрофорез, лазерное излучение, липосомы и мицеллы, ультразвук и магнитные поля.

— **Интраназальное введение****Введение через
слизистые оболочки**

Слизистые оболочки выстилают внутренние органы, сообщающиеся с внешней средой (влагалище, желудочно-кишечный тракт, легкие и т.д.), а также глаза. Введение лекарственных веществ через слизистые оболочки* обычно используется для местной терапии. Так, например, назначаются глазные капли, вагинальные суппозитории. Вводимые лекарственные вещества преимущественно оказывают местное действие и поэтому характеризуются меньшим количеством побочных эффектов и менее выраженными лекарственными взаимодействиями, чем аналогичные препараты при системном применении.

Однако с поверхности как кожи, так и слизистых оболочек может происходить всасывание лекарственных веществ и их поступление в системный кровоток. Обычно с системной персистенцией действующих веществ связаны их побочные эффекты и лекарственные взаимодействия.

**Значение
интраназального
введения**

Одним из специфических путей введения лекарственных препаратов является их распыление в носовой полости. Он основан на способности ряда лекарственных веществ всасываться в слизистую оболочку носовой полости и поступать в системный кровоток. Несмотря на то что до недавнего времени интраназальное введение лекарств преимущественно использовалось в качестве местной терапии (например, при рините), в последние годы наибольшее значение приобретает введение именно тех лекарственных веществ, которые в дальнейшем оказывают системное действие^{25,26} (табл. 1.8). Достоинства и недостатки применения интраназальных лекарственных форм приведены в табл. 1.9.

Особое внимание исследователи уделяют возможности интраназального применения препаратов, которые не всасываются при пероральном применении или разрушаются в желудочно-кишечном тракте, в частности, лекарственные вещества пептидной или белковой природы. На сегодняшний день известно уже более 30 белково-пептидных гормонов, которые всасываются при интраназальном применении.

ПРИМЕР. В частности, обнаружено, что холецистокинин оказывает длительное действие на функциональную активность центральной нервной системы (ЦНС) при интраназальном введении, тогда как при других путях введения наблюдается его полное разрушение в желудочно-кишечном тракте или быстрая деградация под влиянием ферментов плазмы крови²⁹.

* Введение через слизистые оболочки ЖКТ рассматривается более подробно — "Пероральное введение", с. 39; через легкие — "Ингаляционное введение", с. 50.

Таблица 1.8. Некоторые препараты для интраназального применения, имеющие преимущественно системное действие²⁷

Препарат	Действующее вещество	Фирма-производитель	Фармацевтическая группа
Стадол НС	Буторфанол	Bristol-Myers Squibb	Наркотические анальгетики
Имигран	Суматриптан	GlaxoSmithKline	Серотонинергические средства
Аллергодил	Азеластил	ASTA Medica	H ₁ -антигистаминные средства
Гистимед	Левакабастин	Janssen Cilag	H ₁ -антигистаминные средства
Виброцил	Сложный состав	Consumer Health SA	α -адреномиметики, H ₁ -антигистаминные средства
ИРС19	Антигенные детерминанты 19 штаммов бактерий	Solvay Pharma	Иммуномодуляторы
Кромгексал	Кромоглициевая кислота	Hexal AG	Стабилизаторы мембран тучных клеток
Адиуретин СД	Десмопрессин	Ferring-Lechiva	Гормоны гипоталамуса, гипофиза, гонадотропины и их антагонисты
Окситоцин	Окситоцин	Ferring-Lechiva	Гормоны гипоталамуса, гипофиза, гонадотропины и их антагонисты
Альдецин Беконазе Насобек	Беклометазон	Shering-Plough GlaxoSmithKline Galena/ Norton Healthcare	Глюкокортикоиды
Супрефакт	Брусерелин	Aventis	Антагонисты гормонов
Миакальцик	Кальцитонин	Sandoz Pharma	Корректоры метаболизма костной и хрящевой ткани
Полиоксидоний	Полиоксидоний	ГНЦ — Институт иммунологии, Иммафарма	Иммуномодуляторы
Семакс	Сложный состав	ИМГ РАН	Психостимуляторы и ноотропы

Таблица 1.9. Преимущества и ограничения к применению интраназальных препаратов²⁸

Преимущества	Недостатки
Наличие центрального действия (за счет того, что обонятельные нервы лишены гематоэнцефалического барьера, поэтому препараты из носовой полости могут сразу же поступать в головной мозг)	Возможно раздражение или контактная сенсibilизация слизистой носа, причиной которых является неблагоприятное взаимодействие активных или неактивных компонентов со слизистой

КЛИНИЧЕСКАЯ ФАРМАКОКИНЕТИКА

Таблица 1.9. Окончание

Преимущества	Недостатки
Высокая биодоступность	Только небольшой процент лекарства может проникнуть в системный кровоток, что ведет к увеличению стоимости препарата
Возможность применения препаратов, разрушающихся при других путях введения	Интраназальная система доставки препаратов может быть использована только для лекарств, обладающих определенными физико-химическими свойствами
Удобство и легкость применения. Быстрота развития системного эффекта	Невозможность обеспечения постоянной, без колебаний концентрации препарата в крови и связанные с этим неблагоприятные реакции Возможность изменения эффекта препарата по сравнению с другими путями введения

**Ограничения при
интраназальном
введении
лекарственных
веществ**

Из-за быстрого всасывания препаратов в носовой полости скорость развития терапевтического эффекта при интраназальном введении сравнима с инъекционным путем введения. Уже через 5—10 мин после интраназального применения лекарственных веществ развивается системный эффект³⁰.

Однако интраназальное применение лекарственных веществ имеет ряд ограничений. В частности, скорость биения ресничек эпителия 5 мм/мин, поэтому если действующее вещество ввести просто в виде жидкости или порошка, то оно быстро не всасывается и просто выводится из организма со слизью. При попытке решить эту проблему в состав готовых лекарственных форм были включены поверхностно-активные вещества. Однако они способны приводить к раздражению и воспалению слизистой оболочки носовой полости и повышают потенциальную аллергенность лекарственного препарата. В настоящее время для интраназального введения чаще всего используются специальные распылители-дозаторы (meter-dose nebulizer). Одновременно решается вопрос дозировки лекарственного препарата, так как при каждом нажатии высвобождается строго определенное количество активного вещества. Обычно ЛВ в распылителях находятся в виде растворов или суспензий с добавлением специальных веществ, повышающих вязкость лекарственной формы для того, чтобы замедлить эвакуацию действующего вещества из носовой полости. В дозирующих аэрозолях действующее вещество находится под давлением (примерно три атмосферы), что препятствует бактериальной контаминации³¹.

При интраназальном применении препаратов возникает также проблема воспалительно-дегенеративных заболеваний носовой полости. В частности, банальный ринит может существенным образом ускорить эвакуацию ряда лекарств и их биодоступность при интраназальном введении³². До настоящего времени практически не изучено влияние воспалительно-дегенеративных заболеваний слизистой оболочки носовой полости на биодоступность лекарственных веществ и скорость их всасывания, а следовательно, на эффективность их терапевтического применения. Это ограничивает возможность широкого терапевтического интраназального применения препаратов. Лишь для некоторых лекарственных средств проведены исследования по сравнительной биодоступности и фармакокинетике при различных путях введения.

**Преимущества
интраназального
применения
интерферонов
и кортикостероидов**

Особое значение имеет всасывание интерферонов в носовой полости. Через оболочку I пары черепно-мозговых нервов интерфероны поступают в головной мозг³³, где имеют не только иммунное³⁴, но и регуляторное значение³⁵. При отсутствии воспаления мозговых оболочек иных путей поступления интерферонов в центральную нервную систему не найдено³⁶. Интраназальное применение препарата в отличие от других способов введения интерферона обеспечивает наибольшую эффективность при наименьшем числе неблагоприятных реакций^{37, 38}.

Выявлено, что интраназальное введение кортикостероидов позволяет снизить дозу препаратов, необходимую для введения больным с аллергическими заболеваниями, и, соответственно, уменьшить число неблагоприятных реакций при проведении терапии. Интраназальное применение кортикостероидов было рекомендовано в качестве первого выбора при терапии аллергического ринита³⁹.

Таким образом, интраназальное применение препаратов не только местного, но и системного действия является перспективной областью медицины. Оно во многих случаях позволяет избежать инъекционного пути введения и уменьшить число неблагоприятных реакций на проводимую терапию. Кроме того, при интраназальном введении лекарственных веществ иногда наблюдается изменение их фармакологических эффектов, что в дальнейшем может быть использовано в клинической медицине.

Итак

1. Разработаны интраназальные формы лекарственных препаратов, имеющих системное действие, в том числе оказывающих влияние на центральную нервную систему.
2. В некоторых случаях интраназальное введение лекарственных веществ может служить альтернативой энтеральному и инъекционному путям.

1.2 Резюме

При парентеральных путях введения лекарственные вещества доставляются в организм, минуя пищеварительный тракт — природные ворота поступления экзогенных веществ. Доставка ЛВ неестественными парентеральными путями потребовала разработки специальных медицинских инструментов и технологий (шприцы, трансдермальные терапевтические системы и т.д.) для преодоления анатомических защитных барьеров, через которые чужеродные соединения проникают плохо.

К преимуществам парентеральных путей введения относятся:

- 1) относительно быстрое наступление эффекта;
- 2) прогнозируемость биодоступности и действующей концентрации ЛВ в плазме крови;
- 3) возможность создания препаратов с избирательным местным, периферическим или системным действием, в том числе на ЦНС.

1.3. Энтеральное введение

Энтеральный путь введения лекарственных веществ является наиболее распространенным. Он используется как для местной терапии органов пищеварительного тракта, так и для системного введения препаратов. Все рассматриваемые ниже закономерности относятся к последнему случаю.

С одной стороны, энтеральное введение обычно не требует участия медицинского персонала и наиболее комфортно для пациента. Как правило, при энтеральном пути введения вероятность возникновения побочных эффектов лекарственной терапии наименьшая. С другой стороны, при энтеральном назначении препаратов их фармакокинетика (а следовательно, и терапевтический эффект) подвержена наибольшим изменениям. Это связано как с особенностями функционирования желудочно-кишечного тракта (скорость эвакуации химуса и процессов всасывания из него, интенсивность местного кровотока, сопутствующие заболевания и т. д.), так и с возможностью разрушения большого количества лекарственных веществ. В желудочно-кишечном тракте ЛВ могут разрушаться или инактивироваться под влиянием:

- pH;
- пристеночных ферментов и энзимов желудочно-кишечных соков;
- ферментов печени (см. гл. 3);
- желчных кислот и пигментов;
- слизи;
- нормальной микрофлоры и продуктов ее жизнедеятельности;
- компонентов химуса.

Основные достоинства и недостатки энтерального введения лекарственных веществ суммированы в табл. 1.10.

Таблица 1.10. Преимущества и недостатки энтерального пути введения лекарственных веществ

Преимущества	Недостатки
Комфортность для больного	Вариабельность терапевтических эффектов
Не требуется участия медицинского персонала	Невозможность введения лекарственных веществ, разрушающихся в желудочно-кишечном тракте или обладающих сильным раздражающим действием
Возможность длительной терапии	Ограниченная возможность применения препаратов при рвоте, поносе, бессознательном состоянии пациента

Особенности сублингвального и суббукального введения лекарственных веществ

Сублингвальное и суббукальное введение

Сублингвальное (под язык) и суббукальное (защечное) введение лекарственных веществ основано на том факте, что слизистая оболочка ротовой полости имеет обильное кровоснабжение, особенно в области языка и его корня. Такое введение лекарственных препаратов обычно обеспечивает их быстрое поступление в системный кровоток (минуя печень) с высокой

степенью биодоступности и, соответственно, быстрое развитие терапевтических эффектов.

ПРИМЕР. При сублингвальном введении нитратов их максимальная концентрация в крови достигается в течение 1—2 мин⁴⁰. При сублингвальном применении пропранолола его биодоступность в 3 раза выше, чем при пероральном⁴¹. Сублингвально вводят нифедипин, клонидин для купирования гипертонического криза, глицин — для нормализации мозгового кровотока. Большинство гомеопатических препаратов применяется сублингвально или суббукально.

Основные препараты для сублингвального и суббукального применения указаны в *табл. 1.11*. Как следует из таблицы, эти препараты относятся к разным фармакологическим группам и имеют различные спектры терапевтического действия.

При сублингвальном или суббукальном введении препаратов важно равномерно и полностью рассасывать соответствующую лекарственную форму, иначе уменьшается поступление лекарственного препарата в кровь и снижается эффективность терапии.

Таблица 1.11. Основные препараты с системным действием для сублингвального и суббукального применения

Препарат	Основные показания к применению
<i>Сублингвальные препараты</i>	
Биолайн Артрис	Ревматоидный артрит
Биклотимол	Инфекционно-воспалительные заболевания слизистых оболочек рта
Биотредин	Алкогольный синдром, психостимуляция
Глицин	Нарушения кровообращения головного мозга, стрессы
Клофелин	Гипертонический криз
Ликопид	Комплексная терапия тяжелых воспалительных заболеваний
Милилайф	Астения
Молсидомин	Приступ стенокардии
Нитроглицерин	Приступ стенокардии
Нифедипин	Гипертонический криз
Полиоксидоний	Иммунодефицит
<i>Суббукальные препараты</i>	
Нитроглицерин	Приступ стенокардии
Просидол	Болевой синдром
Ибуклин	Болевой синдром

**Недостатки
сублингвального
и суббукального
путей введения
лекарственного
вещества**

К сожалению, не все препараты для энтерального введения всасываются в ротовой полости. Обычно при сублингвальном введении в системный кровоток поступают неорганические соли, моносахара, аминокислоты и другие низкомолекулярные органические соединения.

Сублингвальный и суббукальный пути введения имеют ограничения при наличии любых воспалительных заболеваний ротовой полости. Кроме того, при длительном применении некоторые препараты могут сами индуцировать раздражение слизистой оболочки ротовой полости.

— **Итак** —

1. При сублингвальном и суббукальном применении ЛВ не подвергаются воздействию желудочного сока и пресистемного метаболизма (см. гл. 3), быстро поступают в системный кровоток, минуя печень.
2. Сублингвальный и суббукальный пути введения используются для ограниченного количества ЛВ. Небольшая всасывающая поверхность слизистой оболочки ротовой полости позволяет назначать только высокоактивные ЛВ, эффективные в небольших концентрациях. Кроме того, этот путь введения непригоден для введения раздражающих веществ и веществ, обладающих неприятным вкусом.

— **Ректальное введение**

**Преимущества
ректального
введения
лекарственного
вещества**

Прямая кишка имеет богатое кровоснабжение и развитую капиллярную сеть. Причем через нижние ректальные вены кровь от прямой кишки попадает в нижнюю полую вену, минуя портальную вену печени (*v. portae*). При *ректальном введении* лекарственных веществ отсутствует эффект первого прохождения через печень (см. гл. 3), приводящий к модификации и инактивации большого количества лекарственных препаратов. Часто ректально вводят ЛВ, инактивирующиеся печенью*. Кроме того, ректальное введение позволяет избежать механического раздражения лекарственной формой слизистых оболочек желудка. Ректальное введение также можно использовать при затруднении или невозможности перорального приема, например, при сужении пищевода или же у детей.

Благодаря богатому кровоснабжению слизистой оболочки прямой кишки, при ректальном введении лекарственные вещества быстро поступают в системный кровоток. Отсутствие процесса инактивации поступивших веществ в печени обеспечивает их высокую концентрацию, что приводит к быстрому развитию терапевтического эффекта.

ПРИМЕР. Так, при ректальном введении парацетамола его биодоступность выше и максимальная концентрация препарата в крови достигается быстрее, а анальгетический эффект сохраняется дольше, чем при пероральном применении⁴². Ректальное введение парацетамола приводит к более длительному сохранению его эффекта у детей, чем пероральное⁴³. При ректальном введении морфина животным фармакокинетические параметры оказались сравнимы с таковыми при внутримышечном применении препарата⁴⁴.

Лекарственные препараты для ректального введения достаточно распространены (табл. 1.12). Видно, что ректально применяются ЛВ, относящиеся к различным фармакологическим группам. Ректальное введение нестероидных противовоспалительных средств и ряда других лекарственных веществ позволяет избежать раздражающего действия на слизистые оболочки желудка.

**Недостатки
ректального
введения
лекарственного
средства**

К недостаткам ректального введения лекарственных средств можно отнести: неудобство применения, индивидуальную вариабельность фармакокинетических параметров (а значит, терапевтических эффектов), возможность раздражения слизистой оболочки прямой кишки.

* Также ректально применяют препараты, имеющие местное действие, но их рассмотрение выходит за рамки настоящей книги.

Таблица 1.12. Примеры лекарственных препаратов для ректального введения, имеющие системное действие

Препарат	Основные показания к применению
Амброксол	Бронхит, пневмония
Аминитрозол	Антибактериальная терапия
Аминофиллин	Хронический обструктивный бронхит
Ацикловир	Лечение и профилактика вирусных инфекций
Диклофенак	Ревматоидный артрит
Индометацин	Воспалительные заболевания суставов
Напроксен	Воспалительные заболевания суставов
Парацетамол	Лихорадка
Постеризан	Иммуномодуляция
Терпон	Затруднение отхождения мокроты
Трамадол	Выраженный болевой синдром
Тыквеол	Жировая дистрофия печени, цирроз
Цитабарин	Лейкоз, лимфома
Эритромицин	Антибактериальная терапия

Итак

1. Ректальное введение обеспечивает быстрое поступление лекарственных веществ в системный кровоток и развитие терапевтического эффекта.
2. При ректальном введении наблюдается большая индивидуальная вариабельность фармакокинетических параметров.

Пероральное введение

Пероральное введение лекарственных веществ — пожалуй, наиболее распространенный путь поступления препаратов в организм, наиболее комфортный для пациента. Перорально применяются препараты, имеющие местное и системное действие. Последние мы рассмотрим подробнее.

**Пероральное
применение
лекарственных
препаратов,
имеющих системное
действие**

При пероральном применении ЛВ подвергаются целому ряду последовательных превращений, что обуславливает значительную вариабельность их фармакокинетических параметров и, следовательно, терапевтических эффектов. Вариабельность фармакокинетических параметров связана со скоростью высвобождения лекарственного вещества из лекарственной формы, влиянием pH желудочных соков (см. ниже), взаимодействием с компонентами пищи (см. гл. 5), особенностями кровоснабжения кишечника, биотрансформацией ЛВ в печени и другими факторами (рис. 1.14, табл. 1.13).

Многие лекарственные препараты обладают прямым или опосредованным раздражающим действием на слизистые оболочки желудочно-кишечного тракта. Так, нестероидные противовоспалительные средства первого поколения угнетают простагландин-Н-синтазу (циклооксигеназу), что уменьшает биосинтез простагландинов в желудке. В тяжелых случаях при применении нестероидных противовоспалительных средств наблюдается изъязвление слизистых оболочек желудка.



Рис. 1.14. Основные факторы, влияющие на фармакокинетические параметры и эффекты лекарственных препаратов при пероральном применении

Таблица 1.13. Процессы в ЖКТ, нарушающие всасывание ЛВ

Лекарственное вещество	Процессы в ЖКТ, нарушающие всасываемость ЛВ	Влияние на всасывание ЛВ
Тетрациклин	Образование комплексов	Образование нерастворимых комплексов с ионами Ca^{2+} , Al^{3+} , Fe^{3+} . Потеря активности
Изопротеренол	Конъюгация с сульфогруппой	Потеря активности
Салициламид	Конъюгация с глюкуроновой кислотой	Потеря активности
Леводопа	Декарбоксилирование	Потеря активности
Бензилпенициллин, эритромицин, дигоксин	Кислотный гидролиз	Потеря активности
Ацетилсалициловая кислота	Кислотный гидролиз	Образование активного метаболита — салициловой кислоты
Пивампициллин	Ферментативный гидролиз	Пролекарство, образование ампициллина
Инсулин	Ферментативный гидролиз	Потеря активности
Циклоспорин	Окисление	Потеря активности
Сульфасалазин	Влияние микрофлоры	Пролекарство, образуется 5-аминосалициловая кислота
Дигоксин	Адсорбция	Связывание (адсорбция) с холестирамином, образовавшийся комплекс не всасывается

Преимущества и недостатки перорального введения лекарственных препаратов приведены в *табл. 1.14*.

Таблица 1.14. Преимущества и недостатки перорального применения лекарственных препаратов

Преимущества	Недостатки
Удобство применения	Медленное развитие терапевтического эффекта
Возможность самостоятельного применения препаратов пациентами	Индивидуальная вариабельность терапевтических эффектов
	Возможность раздражения слизистой оболочки желудочно-кишечного тракта

Рассмотрим некоторые факторы, влияющие на биодоступность лекарственных препаратов при пероральном введении, подробнее.

**Влияние pH
желудочного сока
на биодоступность
лекарственных
средств**

Желудочный сок содержит пепсин, приводящий к деградации белков, пептидов и некоторых других препаратов, например, пенициллинов. В его состав входит также соляная кислота, которая снижает pH в просвете желудка.

Натощак продукция соляной кислоты незначительна, pH желудка имеет слабокислое значение. Прием пищи приводит к стимуляции продукции соляной кислоты, причем если человек питается регулярно, то усиленная продукция соляной кислоты наблюдается за некоторое время (10—20 мин) до приема пищи. Компоненты пищи (особенно молоко, мясо, яйца) постепенно нейтрализуют соляную кислоту, однако при постепенной эвакуации химуса из просвета желудка в двенадцатиперстную кишку кислотность желудочного сока возрастает, достигая максимального значения примерно через 2 ч после приема пищи. Только через 3—4 ч после приема пищи pH желудка достигает натощакового значения (*рис. 1.15*)⁴⁵. Поэтому пища различным образом влияет на биодоступность лекарственных препаратов (*табл. 1.15*).

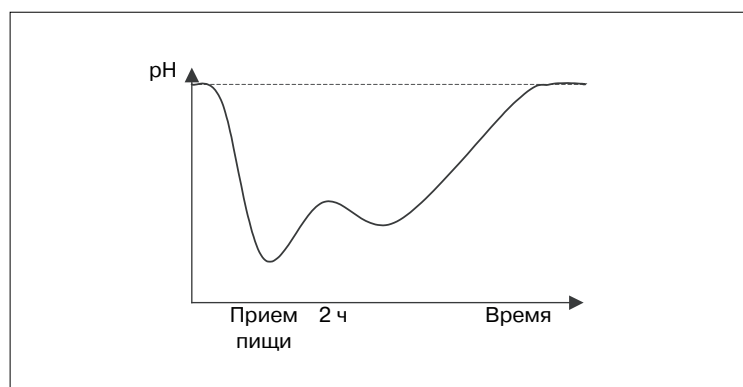


Рис. 1.15. Схема изменения pH желудочного сока в зависимости от приема пищи

Таблица 1.15. Влияние приема пищи на всасывание и биодоступность лекарственных средств

Лекарственные средства, одновременный прием которых с пищей приводит к:		
снижению биодоступности	повышению биодоступности	замедлению всасывания
Амоксициллин	Алафосфин	Амоксициллин
Ампициллин	Гетациллин	Ацетилсалициловая кислота
Ацетилсалициловая кислота	Гидралазин	Ацетоаминофен
Диметилхлортетрациклин	Гидрохлортиазид	Дигоксин
Доксициклин	Гризеофульвин	Метронидазол
Изониазид	Дикумарол	Нитрофурантоин
Каптоприл	Метопролол	Препараты калия
Леводопа	Пропоксифен	Сульфален
Нафциллин	Пропранолол	Сульфаметопиридазин
Окситетрациклин	Фенитоин	Сульфадимезин
Пивампициллин		Хинидин
Рифампицин		Цефаклор
Сульфадиметоксин		Цефалексин
Сульфален		Цефрадин
Тетрациклин		Эритромицин
Фенацетин		
Феноксиметилпенициллин		
Фуросемид		
Цефалексин		
Эритромицин		

Влияние pH желудочного сока на фармакокинетические параметры большого количества препаратов основано на том факте, что многие лекарственные вещества являются или слабыми основаниями, или слабыми кислотами (табл. 1.16), т.е. имеет место обратимая диссоциация молекулы, описываемая схемой:



где HA — недиссоциированная молекула ЛВ, H^+ — основание, A^+ — кислота.

Можно показать, что доля диссоциированных молекул для схемы (1.5) описывается уравнением Хендерсона—Хассельбаха:

$$\text{для кислот} \quad pH = pK + \lg \frac{\text{диссоциированные молекулы}}{\text{недиссоциированные молекулы}}, \quad (1.6)$$

$$\text{для оснований} \quad pH = pK + \lg \frac{\text{недиссоциированные молекулы}}{\text{диссоциированные молекулы}}, \quad (1.6')$$

где pK — логарифм равновесной константы диссоциации (если $pH = pK$, то диссоциировано 50% молекул лекарственного вещества).

Таблица 1.16. Константы ионизации некоторых препаратов ⁴⁶

Слабые кислоты	pK	Слабые основания	pK	Слабые основания	pK
Ампициллин	2,5	Аминазин	9,3	Пиндолол	8,8
Аспирин	3,5	Бунивакаин	8,1	Прокаин	9
		Гидралазин	7,1		
Варфарин	5	Гуанетидин	11,4	Прокаинамид	9,2
		Дезипрамин	10,2	Промазин	9,4
Ибупрофен	4,4	Дигидрокодеин	8,8	Прометазин	9,1
Кромоллин натрия	2	Дидрокодеин	9	Псевдоэфедрин	9,8
Леводопа	2,3	Дифенгидрамин	9	Скополамин	8,1
Метилдопа	2,2	Дифеноксилат	7,1	Стрихнин	8
Метотрексат	4,8	Изопротеренол	8,6	Тербуталин	10,1
Пеницилламин	1,8	Имипрамин	9,5	Тиоридазин	9,5
		Канамицин	7,2	Фенилефрин	9,8
		Клонидин	8,3	Физостигмин	7,9
Салициловая кислота	3	Кодеин	8,2	Флюфеназин	8
Сульфадиазин	6,5	Кокаин	8,5	Хинидин	8,5
		Лидокаин	7,9		
Толбутамид	5,3	Метадон	8,4	Хлорохин	10,8
		Метамфетамин	10	Хлорфенирамин	9,2
Фуросемид	3,9	Метараминол	8,6	Циклизин	8,2
Хлоротиазид	6,8	Метилдопа	10,6		
Хлоропропамид	5				
Этакриновая кислота	3,5	Метопролол	9,8		
		Морфин	7,9		

Для слабых кислот pK меньше 7, поэтому при уменьшении pH число диссоциированных молекул уменьшается (рис. 1.16a), что приводит к повышению липофильности лекарственного вещества и улучшению его всасывания. Аналогичным образом изменяется биодоступность щелочных соединений при повышении pH (рис. 1.16б).

Влияние пищи на биодоступность лекарственных препаратов

Исходя из приведенных выше рассуждений, казалось бы, что для повышения биодоступности лекарственные вещества, являющиеся слабыми кислотами, нужно вводить в начале еды или через 2 ч после еды, а лекарственные вещества, являющиеся слабыми основаниями, — натощак или сразу же после еды.

Однако некоторые препараты, например, макролидные антибиотики, сульфаниламиды, калтоприл, препараты железа и т.д. могут химически взаимодействовать с компонентами пищи еще в просвете желудка⁴⁷.

Кроме того, после приема пищи могут наблюдаться и иные взаимодействия лекарств и компонентов диеты (см. гл. 5). Другие препараты (например, миотропные спазмолитики) хоть и не взаимодействуют с химусом, но могут отрицательно сказаться на процессах пищеварения (рис. 1.16).

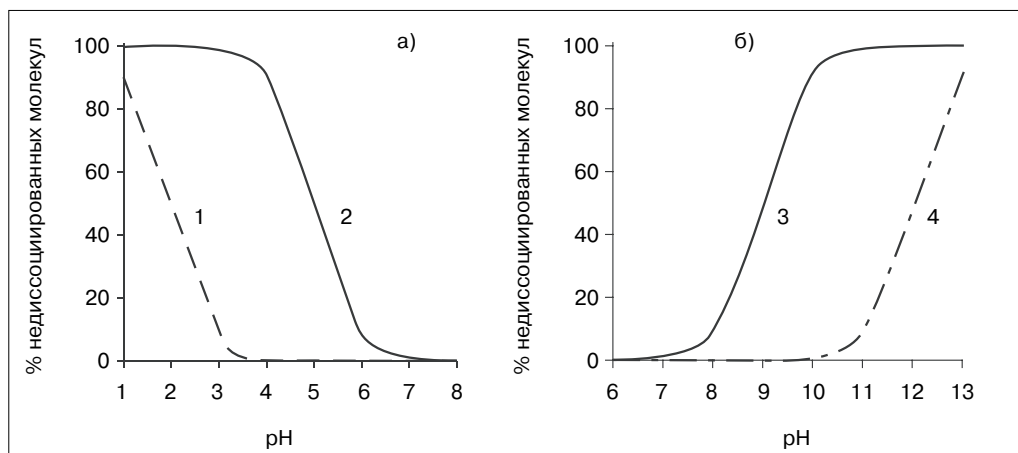


Рис. 1.16. Изменение числа ионизированных молекул для слабых кислот (а) и оснований (б)
 рК: 1 — 2, 2 — 5, 3 — 9, 4 — 12

Поэтому, если это не оговорено иначе, лекарственные препараты принимают натощак. Такой прием позволяет свести к минимуму взаимодействие лекарственных препаратов и компонентов пищи. **Натощаковым приемом** считают применение лекарственных препаратов не менее чем за 30 мин до еды (при регулярном питании) или через 4 ч после приема пищи.

Стимуляторы желудочной секреции назначают за 10—15 мин до еды.

Во время еды принимают препараты, устойчивые к действию кислот, а также пищеварительные ферменты.

После еды принимают лекарственные вещества, раздражающие слизистую оболочку желудка.

Следует отметить, что на биодоступность лекарственных препаратов может оказать влияние жидкость, использованная для их запивания (табл. 1.17).

Препараты	Слабые кислоты	Слабые основания
Условие	↓ рН (кислая среда) ↓ степень диссоциации ↓ липофильность	↓ рН (щелочная среда) ↓ степень диссоциации ↓ липофильность
Следствие	↑ всасывание	↑ всасывание
Примеры	Барбитураты Салициловая кислота Сульфаниламиды Фуросемид	Кодеин Кокаин Хинидин Циклизин

Рис. 1.17. Влияние рН на всасывание лекарственных препаратов

Таблица 1.17. Рекомендации по использованию жидкостей для записывания лекарственных препаратов⁴⁹

Рекомендуется записывать				
водой	молоком	кофе	чаем	соком
Алендронат	Аммифурин	Индинавир	Амброксол	Геделикс
Бетагистин	Аскофен		Бронхикум	Димефосфон
Верапамил	Ацетилсалицилат		Геделикс	Колестирамин
Гидроксикарбамид	лизина		Нагифен	Нагифен
Глибенкламид	Ацитретин		Остеопан	Целлюлоза
Глимеперид	Индинавир			
Глюкозамин	Кальция хлорид			
Витаминные препараты	Лития карбонат			
Дипиридамол	Остеопан			
Железа препараты				
Калия йодид				
Макролидные антибиотики				
Миансерин				
НПВС				
Офлоксацин				
Пирензепин				
Римантадин				
Сибутрамин				
Тиоктовая кислота				
Фелодипин				
Фенилпропраноламид				

ПРИМЕР. Вода не оказывает влияния на продукцию соляной кислоты, молоко нейтрализует ее и обладает слабым обволакивающим действием, т.е. защищает слизистые оболочки желудка от раздражающего действия препарата. Соки и кофе стимулируют повышенную продукцию ионов водорода⁴⁸ и могут сами раздражать слизистые оболочки желудка.

Поэтому целесообразно записывать слабые кислоты молоком, а слабые основания — соками, если слизистые оболочки желудка при этом не раздражаются.

Следует иметь в виду, что некоторые лекарственные препараты, например, тетрациклины, препараты железа и т.д., могут химически взаимодействовать с молоком, поэтому их вместе не принимают. Кроме того, некоторые препараты, например, антациды, сами могут воздействовать на кислотность желудочного сока⁵⁰, тем самым влияя на биодоступность других лекарственных веществ (см. также гл. 5)⁵¹.

В тонкой кишке наблюдается сложная совокупность различных физико-химических процессов (рис. 1.18)^{52, 53, 54}.

- Распределение ЛВ между химусом и просветом кишечника. Прием жирной пищи увеличивает поступление липофильных веществ в химус.
- Взаимодействие ЛВ с тонкокишечным соком, соком поджелудочной железы и желчью. Эти желудочно-кишечные соки имеют щелочное значение pH, т.е. могут влиять на биодоступность лекарственных препаратов (см. рис. 1.14) или химически взаимодействовать с ними.
- Межклеточный транспорт, протекающий через поры между эндотелиальными клетками. Таким образом, по градиенту

**Всасывание
(абсорбция)
лекарственных
веществ в тонкой
кишке**

- концентрации без затрат энергии преимущественно поступают вода и неорганические ионы.
- Внутриклеточный транспорт⁵⁵.

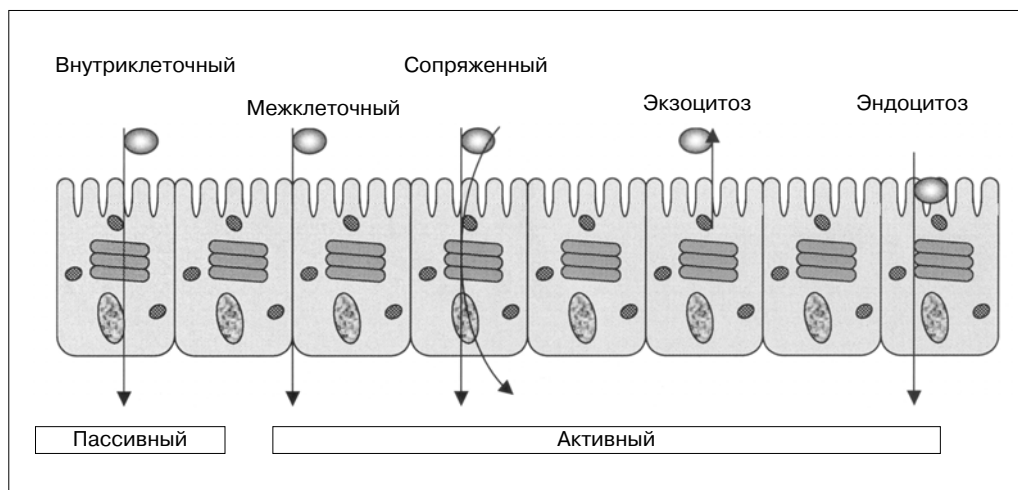


Рис. 1.18. Схема транспорта лекарственных веществ в тонкой кишке

Важно отметить, что в отличие от пассивного активный транспорт является насыщаемым, т.е. при увеличении концентрации ЛВ в просвете кишечника его всасывание может быть увеличено лишь до определенных величин, а дальнейшее повышение поступления ЛВ в просвет кишечника не приводит к увеличению процессов всасывания (рис. 1.19).

После всасывания ЛВ в кишечнике в эпителиальных клетках может наблюдаться метаболизм.

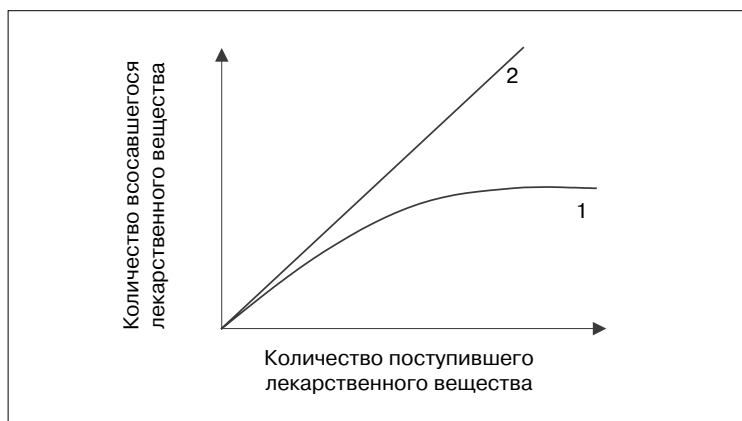


Рис. 1.19. Зависимость количества всосавшегося лекарственного вещества от поступившего

Основными параметрами, определяющими количество всосавшегося вещества в тонкой кишке, являются его растворимость в воде и проницаемость через стенку тонкого кишечника (рис. 1.20). Разработаны математические модели, предсказывающие количество всосавшегося ЛВ⁵⁷. Общий вид зависимости между эффективной проницаемостью и долей всосавшегося вещества представлен на рис. 1.21 (при этом растворимость вещества предполагалась неограниченной). Из приведенных данных можно сделать вывод, что при величине эффективной проницаемости меньше 2 всасывание ЛВ в тонкой кишке будет неполным, а при величине этого показателя более 2 можно ожидать полного всасывания⁵⁸.

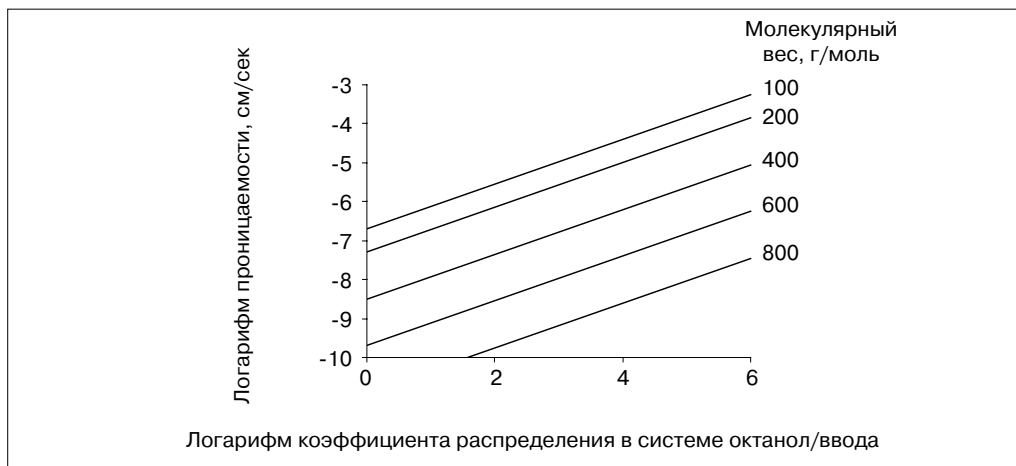
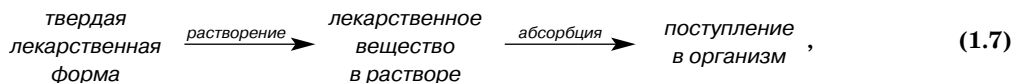


Рис. 1.20. Проницаемость эпителиального барьера путем диффузии как функция молекулярного веса и липофильности лекарственных веществ⁵⁶



Рис. 1.21. Связь между абсорбцией лекарственного вещества в тонкой кишке и его эффективной проницаемостью⁵⁹

Особый интерес представляют вещества с низкой растворимостью, так как для них максимальная величина всасывания равна произведению растворимости на проницаемость⁶⁰. Несмотря на то что процесс поступления любого ЛВ можно описать схемой:



для медленно растворимых веществ процесс растворения является лимитирующим (рис. 1.22).

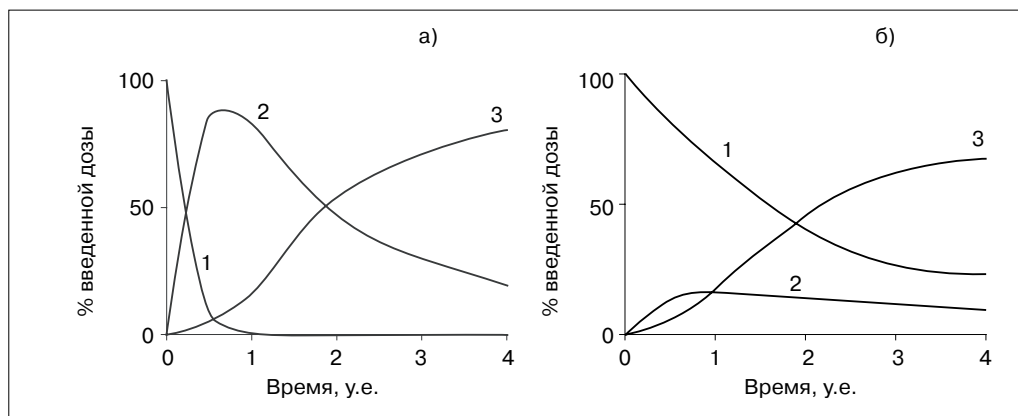


Рис. 1.22. Скорость абсорбции быстро- (а) и медленно- (б) растворимых форм лекарственного препарата

1 — твердая лекарственная форма
 2 — растворенный лекарственный препарат
 3 — всосавшийся препарат

Для плохорастворимых препаратов скорость растворения лимитирует поступление лекарственного вещества в организм, увеличение дозы ЛС может привести к уменьшению его биодоступности. На рис. 1.23 приведены зависимости концентрации в крови плохорастворимого вещества (гризеофульвина) для двух доз — 250 и 500 мг. При пероральном применении 250 мг препарата его растворяется больше, чем при приеме 500 мг. Поэтому меньшей дозе препарата соответствует большая системная биодоступность.

Предварительное растворение или разжевывание ускоряет процесс растворения, что обычно способствует более быстрому всасыванию ЛВ. Однако при этом повышается вероятность взаимодействия ЛВ с компонентами пищи, увеличивается площадь взаимодействия ЛВ с желудочно-кишечными соками. Поэтому одни препараты перед употреблением рекомендуются разжевывать или растворять, а другие, в частности, капсулы и таблетки с энтерорастворимой оболочкой, которые защищают активное вещество от воздействия соляной кислоты в желудке, разжевывать нельзя.

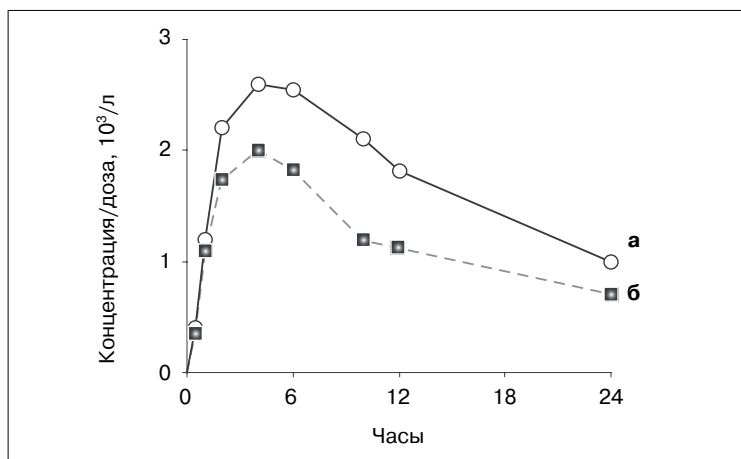


Рис. 1.23. Зависимость концентрации гризеофульвина в плазме крови при приеме 250 (а) и 500 (б) мг препарата перорально⁶¹

В последние годы для увеличения биодоступности ЛВ и для защиты от агрессивного воздействия желудочно-кишечных соков активно используется процедура их включения в мицеллы, сурфактанты или другие органические растворители, что повышает их липофильность⁵³. В настоящее время разрабатываются мицеллярные формы для ЛВ, разрушающихся в желудочно-кишечном тракте, например, инсулинов.

Вне зависимости от ЛВ, если оно всасывается в желудочно-кишечном тракте, его пероральное введение обуславливает медленное развитие терапевтического эффекта, плавное повышение концентрации в крови и достижение максимальной концентрации и терапевтического эффекта в течение 0,5—2 ч. После этого концентрация ЛВ в крови уменьшается (рис. 1.24). Увеличение концентрации ЛВ связано с процессами всасывания, уменьшение — с метаболизмом и элиминацией.

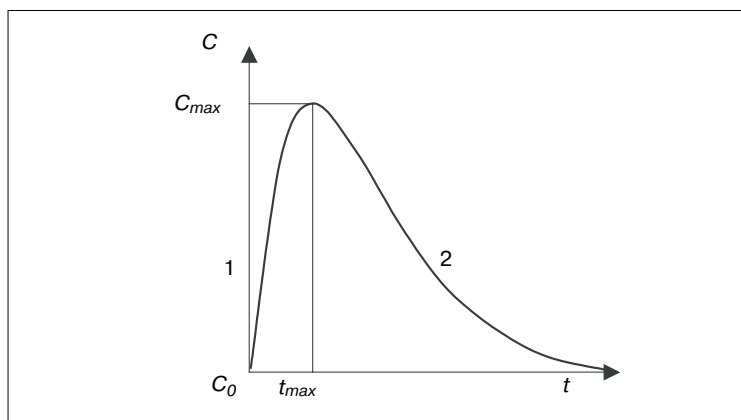


Рис. 1.24. Изменение концентрации гипотетического лекарственного вещества в плазме крови при пероральном введении

1 — увеличение
2 — снижение его концентрации в плазме крови

Итак

1. pH желудочного сока влияет на биодоступность лекарственных средств.
2. Жидкость, используемая для записывания лекарственных препаратов при пероральном приеме, может снижать биодоступность ЛВ.
3. Количество всосавшегося лекарственного вещества в тонком кишечнике определяется в основном его растворимостью и проницаемостью.
4. Скорость всасывания ряда слаборастворимых в воде препаратов возрастает после их предварительного разжевывания.
5. Пероральное введение лекарственных веществ обуславливает медленное развитие терапевтического эффекта.

1.3 Резюме

Энтеральное введение лекарственных веществ наиболее комфортно для пациента и не требует участия медицинского персонала. Достоинствами этого способа являются сравнительная безопасность и отсутствие осложнений, характерных для парентерального применения. В то же время при энтеральном введении наблюдается наибольшая вариабельность терапевтического эффекта, связанная с индивидуальными особенностями фармакокинетики ЛВ.

1.4. Ингаляционное введение⁶²

Движение частиц в респираторном тракте определяется потоком газа (воздуха и входящего в состав ингалятора) и взаимодействием с мерцательным эпителием воздухоносных путей. Последнее в свою очередь зависит от размеров частиц, электрического заряда на их поверхности, распределения в потоке, создаваемом ингалятором. Распределение частиц может изменяться также из-за анатомических особенностей бронхиального дерева и способа применения ингалятора (в нос или в рот, на вдохе или в спокойном состоянии и т.д.). Так как одна из функций респираторного тракта — фильтрация вдыхаемого воздуха, то без использования специальных систем распыления частиц эффективность ингаляционной терапии невысока.

***Транспорт частиц
в респираторном
тракте***

После ингаляции движение частиц зависит от движения потоков воздуха, так как частицы двигаются вдоль поверхности респираторного тракта. Только заряженные частицы подвергаются электростатическим взаимодействиям, тогда как незаряженные свободно двигаются по дыхательным путям до тех пор, пока не встречают механическое препятствие (рис. 1.25). Выделяют три основных вида транспорта частиц

в респираторном тракте: *инерционный, диффузионный и седиментационный.*

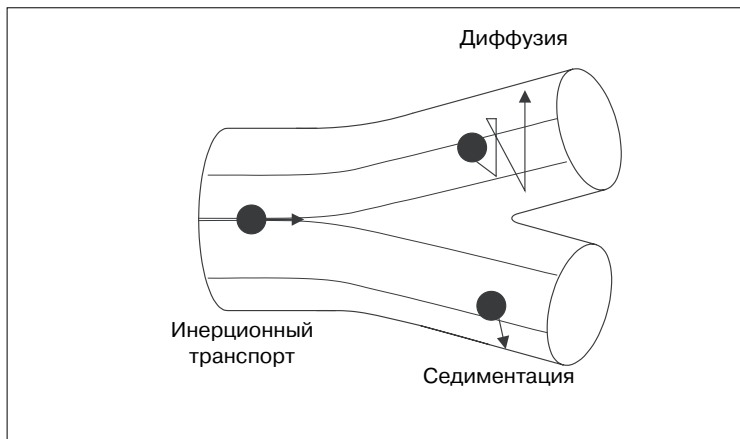


Рис. 1.25. Схема транспорта частиц в воздухоносных путях

Инерционное перемещение наблюдается, когда инерция частицы обеспечивает ее дальнейшее продвижение с газовыми потоками, поэтому его интенсивность зависит от их скорости. Процессы инерционного транспорта протекают наиболее интенсивно в верхних дыхательных путях, глотке, гортани, местах бифуркации и сужения бронхов. Поэтому у пациентов с обструктивными заболеваниями легких эффективность ингаляционной терапии может быть ниже, чем у пациентов без обструкции.

Небольшие по размерам частицы могут подвергаться *диффузии*. Седиментации (осаждению) подвергаются частицы аэрозоля, которые не подверглись инерционному транспорту или диффузии. Седиментация возрастает при задержке дыхания, при спокойном дыхании. При скорости диффузии более 30 мкм/сек вклад *седиментационного транспорта* становится незначительным. Если скорость диффузии становится менее 30 мкм/сек, то преобладает седиментационный транспорт. В основном скорость диффузии частиц зависит от их размеров: частицы размерами до 0,1 мкм (оптимально до 0,06) могут диффундировать, частицы размером более 0,1 мкм преимущественно осаждаются, причем наиболее интенсивно их осаждение происходит в мелких респираторных путях.

В целом же транспорт частиц в дыхательных путях определяется следующими четырьмя параметрами: размером частиц, их плотностью, скоростью и продолжительностью движения. Сведения о влиянии свойств частиц на их транспорт в дыхательных путях представлены в *табл. 1.18*.

Однако, подчеркнем еще раз, распределение частиц аэрозоля в дыхательных путях в первую очередь зависит от их размера. Условно распределение частиц аэрозоля в дыхательных путях, исходя из их диаметра, можно представить следующим образом:

- 5—10 мкм — осаждение в верхних дыхательных путях;
- 2—5 мкм — осаждение в нижних дыхательных путях;

- 0,5—2 мкм — осаждение в альвеолах;
- < 0,5 мкм — не осаждаются в легких.

Таблица 1.18. Влияние свойств частиц на их транспорт в дыхательных путях

Параметр	Размер частицы	Плотность частицы	Длительность одного дыхательного движения	Скорость воздушного потока
Седиментационный транспорт	Уменьшается при увеличении размера	Не зависит от плотности	Возрастает при увеличении времени	Не зависит от скорости
Диффузионный транспорт	Увеличивается при возрастании размера	Увеличивается при повышении плотности	Возрастает при увеличении времени	Не зависит от скорости
Инерционный транспорт	Увеличивается при возрастании размера	Увеличивается при повышении плотности	Не зависит от времени	Возрастает при повышении скорости

Исходя из того, что частицы аэрозоля являются неоднородными, их характеризуют следующие параметры:

- *срединный массовый аэродинамический параметр* — среднее значение размера частиц аэрозоля;
- *респирательные частицы* — частицы с диаметром менее 5 мкм, т.е. проникающие в нижние дыхательные пути и альвеолы;
- *респирательная фракция* — доля респирательных частиц в аэрозоле.

Механизм действия лекарственных препаратов при ингаляции

При ингаляции лекарственные препараты оказывают не только местное действие, но и попадают в системный кровоток (рис. 1.26). Их всасывание в кровь наблюдается уже на уровне глотки. Из глотки часть ингалированных веществ по дыхательным путям поступает в легкие, а часть — по пищеводу в желудок и другие отделы желудочно-кишечного тракта. Лекарственные вещества, поступившие в дыхательные пути, могут абсорбироваться и поступать в системный кровоток. ЛВ, поступившие в желудочно-кишечный тракт, подвергаются воздействию различных агрессивных факторов (ферментов, слизи, соляной кислоты) (см. гл. 1.1). Неразрушившаяся часть ЛВ всасывается в тонком кишечнике и с током крови проходит через печень (так называемый эффект первого прохождения) (см. гл. 4).

Ограничения в применении ингаляционных систем

Основные ингаляционные системы представлены на рис. 1.27, их особенности рассматриваются ниже. В зависимости от устройства ингаляционной системы и ингалируемого препарата на фармакологическом рынке РФ представлены различные ингаляционные системы (табл. 1.19). Как следует из данных таблицы, применение большинства ингаляционных систем имеет выраженные возрастные ограничения. Это лимитирует возможности ингаляционной терапии бронхолегочных заболеваний у детей. Указанные ограничения обычно связаны с:

- особенностями фармакокинетики или фармакодинамики действующих веществ у детей;

- неудобством или невозможностью применения ингаляционных систем;
- отсутствием данных по безопасности применения ингаляционных систем в детском возрасте.

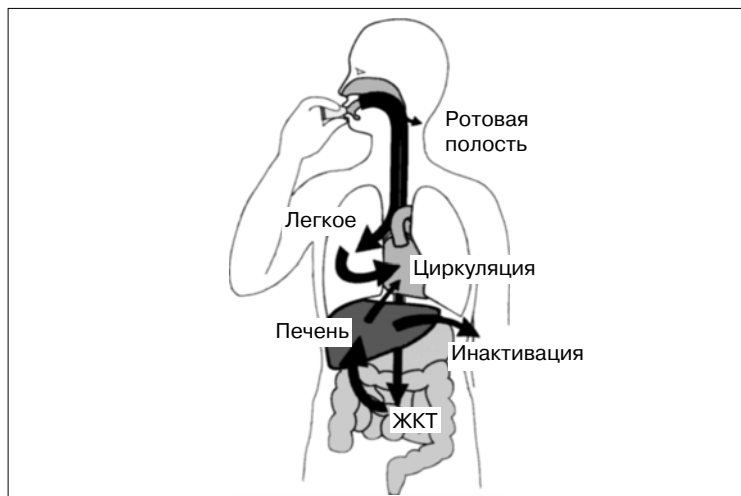


Рис. 1.26. Схема поступления лекарственных веществ в системный кровоток при ингаляционном применении

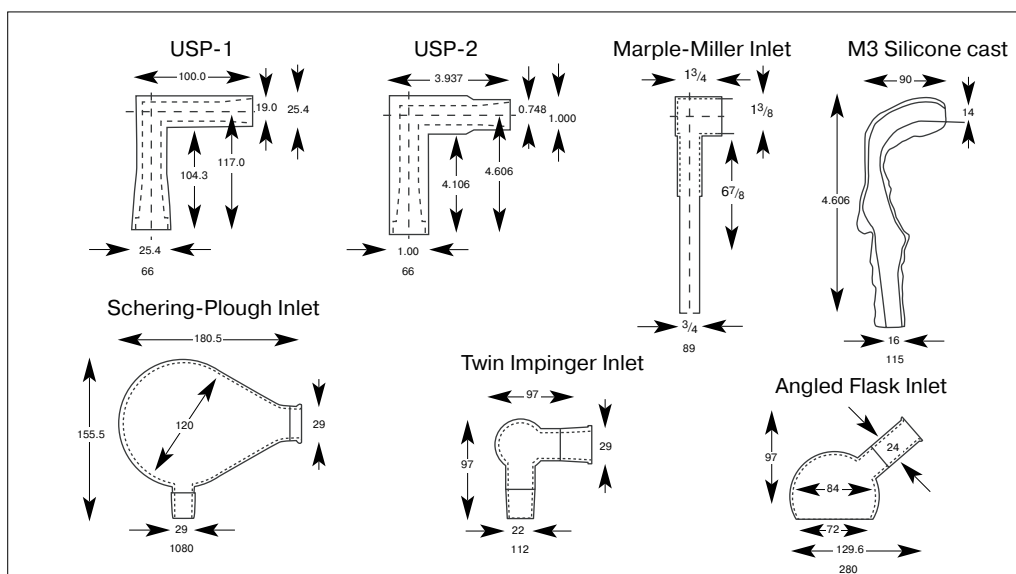


Рис 1.27. Наиболее популярные ингаляционные системы⁶⁴

Размеры USP-2 и Marple-Miller Inlet приведены в дюймах, размеры остальных устройств — в миллиметрах
Цифры внизу — объем устройства

Таблица 1.19. Основные ингаляционные системы на фармакологическом рынке РФ⁶³

Минимальный возраст (лет), с которого можно применять ингаляционную систему	Действующее вещество		
	Ингаляционная система	Профилактическая терапия	Неотложная терапия
<2	Небулайзер с воздушным компрессором Клапанный спейсер с лицевой маской	Хромогликат натрия Будезонид	Сальбутамол Тербуталин, ипратропия бромид
2—4	Дозирующий ингалятор со спейсером: • Небухалер • Волюматик • Аэрохамбер Небулайзер для острых приступов	Хромогликат натрия Ингаляционные кортикостероиды	Тербуталин, ипратропия бромид
5—8	Дискхалер Турбохалер Ротакхалер Дозирующий ингалятор с клапанным спейсером Порошковые ингаляторы: • Спинхалер	Беклометазон Будезонид Беклометазон Ингаляционные стероиды Хромогликат натрия	Сальбутамол Тебуталин Сальбутамол
>8	Аутохалер Дозирующий или порошковый ингалятор	Хромогликат натрия	Сальбутамол Любой препарат из упомянутых выше

Небулайзеры

Принцип работы небулайзера

Свое название небулайзеры берут от латинского слова nebula ("облачко"). Они используются в медицине уже около 150 лет. Принцип работы небулайзера основан на генерации аэрозоля, содержащего частички с лекарственным веществом или смесью нескольких веществ⁶⁵. Обычно для распыления лекарственного вещества небулайзеры используют энергию газа (чаще всего кислорода), который под большим давлением проходит через специальные трубочки. Они располагаются в жидкости, содержащей лекарственное вещество. Благодаря турбулентному движению газа формируется суспензия, которая поступает через выводное отверстие в окружающую среду. Частички образовавшегося аэрозоля вдыхаются пациентом.

В небулайзерах также может использоваться энергия колебаний пьезокристаллов. Подобные небулайзеры называют ультразвуковыми в отличие от "традиционных" струйных. В них более быстро и бесшумно создается облачко лекарственного вещества. Однако подобные небулайзеры ограниченно используются при необходимости образования аэрозоля из вязких растворов. Обычно ультразвуковые небулайзеры имеют больший

остаточный объем лекарственного вещества, чем струйные, что увеличивает их стоимость. В процессе образования аэрозоля с помощью ультразвука температура раствора так повышается, что некоторые лекарственные вещества⁶⁶ могут разрушаться.

Преимущества небулайзера

Основным преимуществом небулайзеров по сравнению с другими ингаляционными системами является более удобная для больного техника ингаляции (нет необходимости делать глубокий вдох, задерживать дыхание и т.д.; для эффективной доставки лекарственного вещества достаточно ровного спокойного дыхания). Именно поэтому небулайзеры могут использоваться даже у самых тяжелых больных (находящихся без сознания в блоке интенсивной терапии), при развитии астматического статуса, у детей и пожилых и т.д. При ингаляции с помощью небулайзеров можно одномоментно доставлять большое количество лекарственного вещества (при необходимости вместе с кислородом)⁶⁷.

Конструкции струйных небулайзеров

При разработке новых небулайзеров главная задача — создание устройства, которое могло бы продуцировать более 50% респираторных частиц в течение 10—15 мин. Эффективность продукции частиц зависит от конструкции небулайзера. Несмотря на то что запатентовано более 17 типов этих устройств, принципиальных конструкций струйных небулайзеров только три⁶⁸:

- 1) *Конвекционный небулайзер* является наиболее распространенным. Он с постоянной скоростью продуцирует аэрозоль. Поэтому лекарственное вещество попадает в дыхательные пути только во время вдоха, а при выдохе оно попадает в окружающую среду. Соответственно, более 50% лекарственного вещества не используется по назначению, что существенно увеличивает стоимость лечения с использованием подобных небулайзеров.
- 2) *Активируемые вдохом небулайзеры (небулайзеры Вентури)* постоянно продуцируют аэрозоль. Однако высвобождение его из небулайзера усиливается во время вдоха и ослабляется при выдохе. Это достигается благодаря введению дополнительного специального клапана в область образования аэрозоля. При вдохе общий поток увеличивается, что приводит к усилению образования аэрозоля. Благодаря этому резко повышается эффективность использования лекарственных веществ — не более 30% препарата теряется во время выдоха.
- 3) *Синхронизированные с дыханием небулайзеры* производят аэрозоль только во время вдоха. Это достигается путем введения специальных датчиков (давления или потока). Тем самым 100% лекарственного вещества попадает в дыхательные пути.

— ■ — Дозированные аэрозольные ингаляторы

Составляющие дозированного аэрозольного ингалятора

Дозированные аэрозольные ингаляторы (рис. 1.28) в настоящее время являются наиболее используемыми системами легкой доставки лекарств. Обычно дозированный аэрозольный ингалятор содержит:

- лекарственное вещество;
- до трех различных пропеллентов;
- сурфактант.

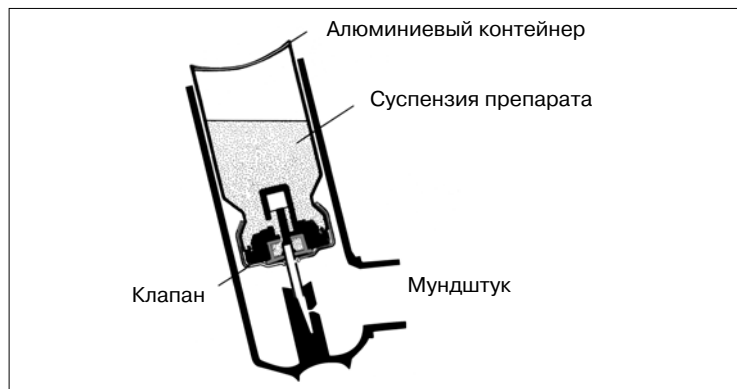


Рис. 1.28. Схема дозированного аэрозольного ингалятора

Применение дозированного аэрозольного ингалятора

Чаще всего в качестве пропеллента используется фреон. Он позволяет формировать суспензию препарата⁶⁹. Однако использование фреона не является экологически безопасным. Считается, что во многом из-за применения фреона уменьшился озоновый слой Земли. Кроме того, при выходе из дозирующего устройства фреон создает сильный поток, что приводит к оседанию существенной части лекарственного вещества (до 80%) на задней стенке глотки. Температура фреона достаточно низкая (порядка — 30°C), поэтому при его контакте с мягким небом может происходить рефлекторное прерывание вдоха.

Число респираторных частиц, создаваемых при помощи дозированного аэрозольного ингалятора, во многом зависит от лекарственного вещества, использованного пропеллента, а также полноты наполнения баллончика. Однако в целом число респираторных частиц не превышает 30—40% всех частиц аэрозоля. Учитывая, что большая часть дозы лекарственного вещества оседает на задней стенке глотки, а также остается в устройстве для ингаляции, непосредственно в легкие⁷⁰ попадает не более 10% вдыхаемого аэрозоля.

Существенным ограничением использования дозированных аэрозольных ингаляторов является сложность правильного проведения процедуры ингаляции. Не только пациенты, но и медицинский персонал совершают ошибки при использовании ингаляторов (табл. 1.20)⁷¹. Правильное обучение технике ингаляций позволяет повысить эффективность терапии практически в два раза⁷².

Таблица 1.20. Частота неправильного использования дозированных аэрозольных ингаляторов

Действие	Пациенты, %	Медицинский персонал, %
Снять колпачок	7	0
Встряхнуть ингалятор	43	23
Сделать выдох	29	28
Правильно установить ингалятор у рта	29	28

Таблица 1.20. Окончание

Действие	Пациенты, %	Медицинский персонал, %
Правильно установить голову	36	19
Медленно вдохнуть	64	69
Нажать в начале вдоха	57	47
Продолжать вдох	46	39
Задержать дыхание	43	40
Медленно выдохнуть	54	56

При уменьшении содержания препарата в дозированном аэрозольном ингаляторе снижается эффективность применения ингаляторов, поэтому необходимо тщательно контролировать количество оставшегося в ингаляторе лекарственного вещества. Проще всего это сделать с помощью воды: полный ингалятор тонет, а пустой плавает на поверхности (рис. 1.29)⁷³. Подобные ингаляторы не могут использоваться.

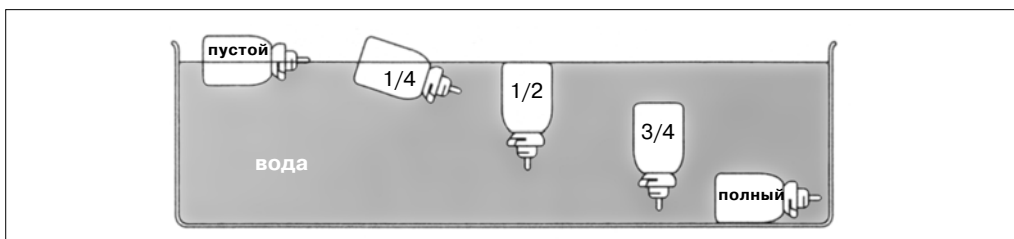


Рис. 1.29. Схема проверки степени наполненности дозированного аэрозольного ингалятора

Так как дозированные аэрозольные ингаляторы удобны в применении, но имеют ряд недостатков, разрабатываются их различные модификации. Одной из них являются аутохалеры (рис. 1.30). Благодаря особому устройству в аутохалерах поток создается таким образом, что лекарственное вещество попадает в дыхательные пути даже при небольшой скорости вдоха⁷⁴. Это позволяет эффективно использовать аутохалеры у детей, а также и у пожилых больных⁷⁵.

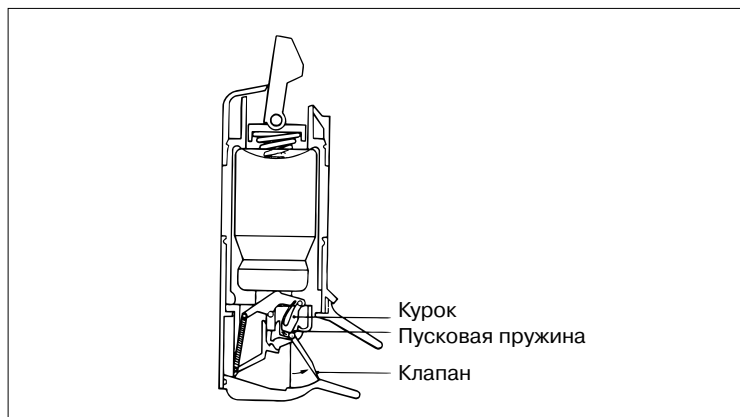


Рис. 1.30. Схема аутохалера

Для улучшения синхронизации вдоха пациента и ингаляции предложены дозированные аэрозольные ингаляторы, активируемые вдохом. Активация происходит благодаря пружине или работе микрокомпьютера. Применение подобных устройств резко повышает эффективность ингаляции⁷⁶.

Для уменьшения влияния дозированных аэрозольных ингаляторов на окружающую среду было предложено вместо фреона использовать другие пропелленты. Наиболее перспективным представляется применение гидрофторалканов⁷⁷, которые не содержат атома хлора и не влияют на озоновый слой Земли. Разработка новых дозированных аэрозольных ингаляторов — это не только смена пропеллента, но и изменение всей технологии ингаляции, так как лекарственный препарат используется уже не в виде суспензии, а в виде раствора. В качестве растворителей применяют олеиновую кислоту, этанол.

Температура аэрозоля, создаваемого бесфреоновыми дозированными аэрозольными ингаляторами, существенно выше таковой у фреоновых. Поэтому вероятность остановки вдоха ниже. Кроме того, при использовании гидрофторалканов практически не наблюдается потеря дозы; эффективность распыления почти не зависит от количества лекарственного препарата в устройстве⁷⁸. Еще одним достоинством бесфреоновых дозированных аэрозольных ингаляторов является возможность их эффективного использования вне зависимости от температуры окружающей среды.

Использование гидрофторалканов вместо фреона позволяет увеличить число респирабельных частиц. Поэтому до 56% лекарственного вещества, выделяемого из бесфреонowego дозированного аэрозольного ингалятора, попадает в легкие⁷⁹. Очевидно, что при разработке бесфреоновых аэрозольных ингаляторов необходимо снижение дозировки лекарственных веществ по сравнению с аналогичными фреоновыми. В среднем дозировка может быть снижена в 2—3 и более раз, что существенно уменьшает стоимость устройства.

Спейсеры и их применение

Еще одной модификацией дозированных аэрозольных ингаляторов является их комбинация со специальными камерами — *спейсерами*. Они выполняют роль резервуара, расположенного между ингалятором и дыхательными путями больного. В них происходит повышение температуры аэрозоля. Кроме того, спейсеры позволяют синхронизировать ингаляцию с вдохом больного. В спейсере крупные частицы аэрозоля оседают, а мелкие попадают в дыхательные пути больного. Таким образом, увеличивается процент респирабельных частиц, попадающих в легкие, и возрастает эффективность ингаляционной терапии.

ПРИМЕР. При применении спейсеров большое число респирабельных частиц позволяет уменьшить осаждение лекарственного вещества на слизистых оболочках дыхательных путей. Это приводит к снижению вероятности развития и выраженности побочных эффектов, особенно при использовании ингаляционных глюкокортикоидов (ГК) (кандидоз, дисфония) и β_2 -агонистов (системные эффекты)⁸⁰.

При использовании спейсера для равномерного поступления лекарственного вещества в легкие достаточно одного спокой-

ного глубокого вдоха или двух обычных вдохов (для детей — 4—5). При необходимости ингаляцию можно отсрочить на несколько секунд даже после активации ингалятора.

Эффективность применения спейсера зависит как от его объема, так и от его длины. Металлические спейсеры обладают антистатическими свойствами, т.е. на их поверхности не происходит дополнительного осаждения частичек аэрозоля (что выгодно отличает их от пластиковых). Специально разработанные лицевые маски позволяют использовать спейсеры даже у новорожденных детей и у лиц, находящихся в бессознательном состоянии.

Из-за большого объема (200—750 мл) спейсеры вне дома, лечебных учреждений и других стационарных мест используются ограниченно.

Порошковые ингаляторы⁸¹

Принцип работы порошкового ингалятора

В *порошковых ингаляторах* лекарственное вещество находится в виде порошка — либо в виде агрегатов, либо в чистом виде, либо в комплексе с носителем (бензоатом натрия, лактозой и др.). Благодаря специальному устройству во время вдоха пациента в ингаляторе создаются турбулентные потоки, и часть лекарственного вещества, проходя через устройство, измельчается до респирабельных размеров. Получаемые частицы более стабильны, чем образующиеся при помощи дозированных аэрозольных ингаляторов. Кроме того, скорость их движения равна скорости воздушных потоков на вдохе. Поэтому достигается очень хорошая диспозиция лекарственного вещества в легких. Однако неизмельченные частицы оседают в ротовой полости и крупных дыхательных путях. Число таких частиц достигает 60%, что создает существенные проблемы при использовании порошковых ингаляторов.

Применение порошкового ингалятора

Порошковые ингаляторы компактны и обычно просты в использовании. Наиболее простая система — дискхалер. Тем не менее процедура ингаляции требует определенных навыков: встряхивание устройства, его открытие (или нажатие на пусковой клапан) и последующий вдох. Для преодоления сопротивления частиц необходима относительно большая скорость вдоха (порядка 60 л/мин), что создает проблемы в использовании порошковых ингаляторов детьми, лицами с инспираторным спазмом. Доза высвобождаемого лекарственного вещества во многом зависит от скорости потока. Вариабельность эффектов использования порошковых ингаляторов существенно ограничивает их применение.

Основные классы порошковых ингаляторов

По типу дозирования все порошковые ингаляторы делятся на три основных класса⁸²:

- 1) одноразовые капсульные;
- 2) многоразовые резервуарные;
- 3) многоразовые блистерные.

В *одноразовых капсульных порошковых ингаляторах* используется желатиновая капсула с лекарственным веществом. В подобных устройствах лекарственное вещество легко и точно дозируется. Кроме того, одноразовые капсульные инга-

ляторы чрезвычайно компактны, что удобно для их применения пациентами вне дома. Неудобство связано с необходимостью перезарядки устройства.

Многоразовые резервуарные порошковые ингаляторы по принципу своего устройства сходны с дозированными аэрозольными ингаляторами. Однако для них характерна чрезвычайная вариабельность высвобождаемой дозы. Обычно это очень сложные устройства, что повышает их стоимость. Большинство многоразовых резервуарных порошковых ингаляторов чувствительны к состоянию окружающей среды (прежде всего влажности).

Многоразовые блистерные порошковые ингаляторы занимают промежуточное положение между многоразовыми резервуарными и одноразовыми порошковыми ингаляторами. В них используется несколько (обычно 4—8) доз, запечатанных в виде диска. Это позволяет решить проблему точного дозирования лекарственного вещества и защиты его от влаги.

Практически каждый год на фармакологическом рынке появляется одно или несколько устройств, по своим свойствам все более и более приближающихся к "идеальному" ингалятору. Условные требования к такому устройству следующие:

- удобство применения — простота использования, синхронизация с дыханием; небольшие размеры; содержание большого количества доз; наличие цифрового счетчика доз; относительно невысокая стоимость;
- общие фармакологические аспекты — создание одинаковых доз лекарственных веществ на протяжении всего срока годности; длительный срок годности; большое число респираторных частиц; генерация аэрозолей вне зависимости от инспираторного потока пациента; длительная и равномерная генерация аэрозоля с невысокой скоростью; отсутствие фрейона.

1.4 Резюме

Ингаляционное введение лекарственных средств используется в первую очередь для купирования приступов и лечения бронхиальной астмы.

При ингаляционном введении возникают эффекты, связанные как с местным, так и с системным действием лекарственных веществ.

Ингаляционное введение ЛВ позволяет ускорять время всасывания, обеспечивать избирательность действия на дыхательную систему, вводить газообразные и летучие вещества.

Ингаляционно ЛВ вводят в виде аэрозолей, газов или порошков.

Для ингаляционного введения применяются специальные системы доставки, к которым относятся: дозируемые аэрозольные ингаляторы, содержащие газ-пропеллент; ингаляторы для введения сухого порошкообразного ЛВ, активируемые дыханием; небулайзеры.

Таблица 1.21. Преимущества и недостатки различных ингаляционных систем

Устройство	Преимущества	Недостатки
Небулайзер	Удобство использования (не требуется координации с вдохом) Может использоваться в любом возрасте Возможна доставка любых доз препарата Нет высвобождения фреона	Громоздкость Шумная работа Длительное время ингаляции Необходимость подготовки устройства перед ингаляцией Возможность контаминации аппаратуры
Дозированный аэрозольный ингалятор	Портативность Быстрое высвобождение лекарственного вещества Невысокая стоимость Нет необходимости заправлять аппарат перед ингаляцией	Необходимость четкой координации дыхательных движений и работы устройства Невозможность использования у детей, пожилых, в реанимации Возможность преждевременного прекращения вдоха под влиянием фреона Невозможность использования высоких доз лекарственных веществ Влияние фреона на озоновый слой Земли Отсутствие счетчика доз
Дозированный аэрозольный ингалятор, активируемый вдохом	Возможность использования при низкой скорости вдоха Активация вдохом (нет необходимости координировать дыхательные движения с работой устройства) Простота и удобство использования Относительно невысокая стоимость	Отсутствие счетчика доз Несколько больше по размерам, чем "обычные" дозированные аэрозольные ингаляторы
Дозированный аэрозольный ингалятор со спейсером	Простота использования Увеличение легочной экспозиции препарата Относительно невысокая стоимость	Громоздкость Возможна поломка клапанов
Порошковые ингаляторы	Требуется меньшая координация дыхательных движений и активация устройства Не требуется задержки вдоха Портативность Нет высвобождения фреона	Требуется высокий инспираторный поток Возможна высокая экспозиция препарата в верхних дыхательных путях Сложность использования больших доз препарата Невозможность применения у детей, пожилых, а также у больных, находящихся в реанимации Необходимость ознакомления с техникой ингаляции

1.5. Определение биоэквивалентности лекарственных препаратов

Пути введения лекарственных веществ позволяют подойти к определению такого понятия, как **биоэквивалентность**. Ее имеет смысл определять только для препаратов, имеющих системное действие. Проблема биоэквивалентности тесно связана с появлением воспроизведенных препаратов. Как показал анализ фармацевтического рынка многих стран, значительную часть оборота составляют не оригинальные продукты, а их более дешевые копии или аналоги (так называемые дженерические формы, или **дженерики**). В США на дженерики приходится более 12% продаж лекарственных средств, в странах Западной Европы этот показатель колеблется в пределах от 30 до 60%, в России — до 90%⁸³.

Дженерики

Одним из первых законов, регулирующих производство дженерических препаратов, можно считать закон, принятый в 1938 г. в США⁵³. Первое современное определение этого термина было предложено во Франции в 1986 г. Под дженериками понимались "копии оригинального лекарственного препарата, производство и сбыт которых возможны по истечении срока действия патента, защищающего инновационный препарат"⁸⁴. Позже было введено уточнение: "Препарат конкретного производителя, существенно схожий с оригинальным продуктом, представленный в той же лекарственной форме и имеющий тот же качественный и количественный состав активных ингредиентов и биоэквивалентность, как и оригинальный продукт"⁸⁵.

Однако очевидно, что эти требования в ряде случаев могут быть недостаточными для определения терапевтической эквивалентности двух препаратов.

Одно из распространенных определений понятия "дженерик" сводится к тому, что это препарат, зарегистрированный на основании неполного досье (комплекта регистрационных документов). Иначе говоря, в мировой практике дженерики в подавляющем большинстве случаев не испытываются в клинике. В недавнем прошлом разрешение на их применение осуществлялось на основе допущения: "Если состав и лекарственная форма воспроизведенного препарата весьма близки таковым оригинального, то и терапевтические свойства также должны быть аналогичны". Однако со временем стали более строгими требования, связанные с подтверждением терапевтической эквивалентности воспроизведенных лекарственных средств их инновационным аналогам, т.е. препаратам, прошедшим клиническую оценку.

Виды терапевтической эквивалентности дженериков

Различают следующие виды эквивалентности:

- *Фармацевтическая* — полное воспроизведение препаратом дженериком состава и лекарственной формы оригинального препарата. При этом препараты, имеющие фармацевтическую эквивалентность, могут иметь разную биодоступность, т.е. терапевтические эффекты.
- *Фармакокинетическая* (биоэквивалентность) — сходство фармакокинетических параметров.

Исследование биоэквивалентности

- *Терапевтическая* — аналогичные оригинальному препарату эффективность и безопасность у препарата-дженерика при фармакотерапии.

Наиболее широко для определения сходства дженерика с оригинальным препаратом используется термин "биоэквивалентность". Важность определения биоэквивалентности вызвана следующими соображениями⁸⁶:

- Оригинальные препараты, выпускаемые известными фармацевтическими компаниями, производятся в соответствии с требованиями Good Medical Practices (GMP); как правило, они прошли широкие клинические испытания. Для дженериков бывает трудно установить соответствие требованиям GMP, клинические испытания этих препаратов проводятся редко.
- Стоимость сырья для препаратов-дженериков составляет порядка 50% себестоимости производства, что может побудить недобросовестных производителей к поиску более дешевого (и менее качественного сырья). Дополнительные материальные затраты при производстве препаратов-дженериков могут быть связаны с географической удаленностью от фирм-производителей качественного сырья.
- При создании препаратов-дженериков следует требовать сохранения оригинального состава вспомогательных веществ, который, однако, не всегда известен. Использование вспомогательных средств в препаратах-дженериках регламентируется на основе рекомендаций Всемирной организации здравоохранения^{87, 88}.

Вне зависимости от фирмы-производителя к дженерическим формам точно так же, как к оригинальным продуктам, должны быть применимы следующие требования:

- качество;
- эффективность;
- безопасность.

При получении положительных результатов определения биоэквивалентности считается, что широкие клинические испытания проводить не обязательно, поскольку терапевтическое действие активного ингредиента препарата-дженерика известно и соответствует таковому у оригинального препарата⁸⁹. Исследование биоэквивалентности позволяет "уравнять в правах" оригинальный дорогой фармацевтический продукт и дешевый дженерический препарат⁹⁰.

Необходимо отметить, что в настоящее время имеются различающиеся методики определения биоэквивалентности препаратов, разработанные Фармакологическим комитетом Министерства здравоохранения Российской Федерации⁹¹, FDA США⁹², Всемирной организацией здравоохранения, Европейским агентством по оценке медикаментов⁹³, а также другие международные и национальные документы.

Правила определения биоэквивалентности

Согласно требованиям Фармакологического комитета Минздрава России, "два лекарственных препарата являются биоэквивалентными, если они обеспечивают одинаковую биодоступность лекарственного средства". Сходные требования даются Скандинавским медицинским советом⁹⁴. Очевидно, что такая

формулировка не является достаточной, так как она не учитывает времени достижения максимальной концентрации, скорости выведения препаратов. Более строгое определение дает ВОЗ: "Два фармацевтических продукта биоэквивалентны, если они эквивалентны фармацевтически и параметры их биодоступности (скорость и степень доступности) после введения в одинаковой молярной дозе сходны в такой степени, которая позволяет предполагать, что их воздействие будет по существу одинаковым". Подобные требования предъявляются и FDA, при этом биоэквивалентность проверяется с помощью немодельного метода непосредственно по фармакокинетическим кривым (рис. 1.31); рассматриваются следующие параметры⁹⁵:

- AUC_{0-t} — площадь под фармакокинетической кривой с момента введения фармакологического препарата до времени t ;
- $AUC_{0-\infty}$ — площадь под фармакокинетической кривой с момента введения фармакологического препарата до времени ∞ (бесконечность);
- значение максимальной концентрации C_{max} и времени ее достижения T_{max} ;
- биодоступность, вычисленная как отношение площадей под фармакокинетическими кривыми (см. рис. 1.9).

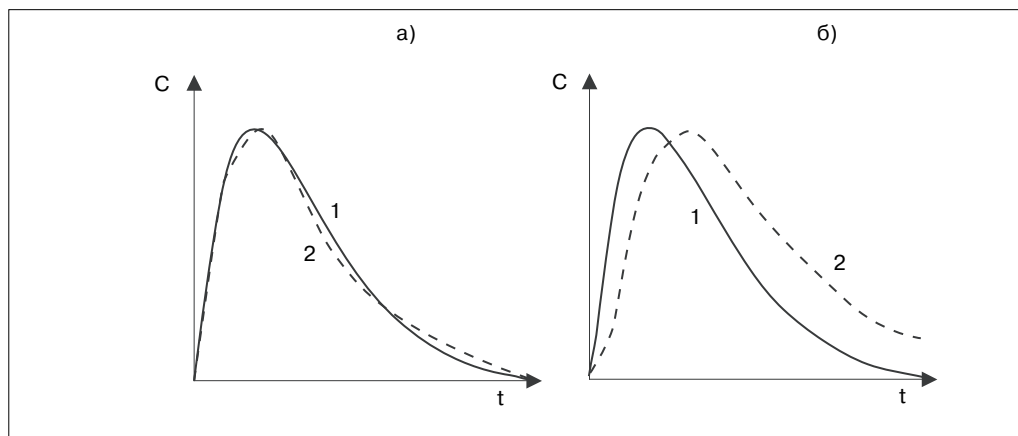


Рис. 1.31. Примеры биоэквивалентных (а) и небиоэквивалентных (б) фармакокинетических кривых для оригинального препарата (1) и дженерика (2)

Как следует из приведенных требований, учитывается не только поступление, но и выведение фармакологического препарата.

В правилах определения биоэквивалентности, разработанных FDA, большое внимание уделяется дизайну исследования. Дизайн проводится двойным слепым перекрестным методом парного сравнения АВ/ВА. Изучается как эффект от однократного введения препарата, так и влияние длительной терапии.

В методических рекомендациях ВОЗ по определению взаимозаменяемости аналогичных препаратов, доступных из различных источников (так называемые многоисточниковые лекарственные средства), отмечается, что для подтверждения терапевтической эквивалентности чаще всего используется биоэквивалентность. Вместе с тем возможны и другие подхо-

ды. В частности, речь может идти о сравнительном определении фармакодинамических характеристик (т.е. фармакологических свойств, например, расширение зрачка, изменение сердечного ритма или кровяного давления), сравнительных клинических испытаниях в ограниченном объеме, испытаниях *in vitro*, например, определение растворимости дозированной формы (dissolution test), в том числе и в форме профиля растворимости, установленного по нескольким точкам. Однако при этом согласованность результатов, полученных *in vitro* и *in vivo*, в меньшей степени определяется растворимостью лекарственных веществ в воде и в большей степени — их проницаемостью через стенку тонкого кишечника (табл. 1.22), поэтому существует "золотой стандарт" веществ, проницаемость которых хорошо изучена (табл. 1.23).

Таблица 1.22. Корреляция биофармацевтических параметров в экспериментах *in vitro* и *in vivo* для препаратов с немедленным высвобождением действующего вещества

Класс препаратов	Растворимость	Проницаемость	Корреляция параметров <i>in vitro</i> и <i>in vivo</i>
I	Высокая	Высокая	Существует, если скорость растворения ниже, чем скорость выхода из желудка, иначе корреляция слабая или отсутствует
II	Низкая	Высокая	Существует, если скорости растворения <i>in vitro</i> и <i>in vivo</i> одинаковы, при условии, что доза не слишком высока
III	Высокая	Низкая	Корреляция определяется всасыванием (проницаемостью), корреляция с растворимостью слабая или отсутствует
IV	Низкая	Низкая	Корреляция слабая или отсутствует

Таблица 1.23. Рекомендуемые маркеры для классификации проницаемости активных компонентов дженериков

Маркер	Проницаемость	Примечания
α -метилдопа	Низкая	Переносчик аминокислот
Антипирин	Высокая	Маркер проницаемости
Атенолол	Низкая	Стандарт межклеточной проницаемости
Верапамил	Высокая	—
Гипотиазид	Низкая	Класс IV (табл. 1.22)
Карбамазепин	Высокая	—
Кетопрофен	Высокая	—
Кофеин	Высокая	—
Маннитол	Высокая	Маркер границ проницаемости
Метопролол	Высокая	Внутренний стандарт от низкой до высокой проницаемости
Напроксен	Высокая	—
Полиэтиленгликоль	От низкой (молекулярная масса 4000) до высокой (молекулярная масса 400)	Может использоваться как невсасывающийся маркер —

КЛИНИЧЕСКАЯ ФАРМАКОКИНЕТИКА

Таблица 1.23. Окончание

Маркер	Проницаемость	Примечания
Пропанолол	Высокая	—
Ранитидин	Низкая	Внутренний стандарт
Теofilлин	Высокая	—
Фуросемид	Низкая	Класс IV (табл. 1.22)

Выбор эталона

Специальных доказательств терапевтической эквивалентности не требуется в тех случаях, если все химические показатели (например, профиль примесей), фармацевтические (например, стабильность) и производственные соответствуют такому выбранному эталону. Иными словами, считается, что соответствие технических параметров само по себе гарантирует терапевтическую эквивалентность.

Отметим, что речь идет о сравнительных испытаниях с препаратами, терапевтическая ценность которых считается доказанной. В связи с этим возникает вопрос о выборе препарата сравнения, иначе эталона, или "компаратора" по терминологии ВОЗ. Общеизвестно, что сравнение биоэквивалентности препарата-дженерика следует осуществлять с оригинальным продуктом. Однако проблема в том, что в отношении препаратов, давно введенных в практику, бывает трудно установить, какой именно "бренд" первым вышел на мировой рынок. В некоторых случаях инновационный препарат известен, но перестал производиться, а потому его образцы фактически недоступны для использования в сравнительных испытаниях. Причин такого положения может быть несколько: это продажи или обмен патентами, слияния фармацевтических компаний, неофициальные соглашения между фирмами о разделе сегментов рынка и т.п.

С учетом этого широко используются альтернативные подходы к выбору эталонов. Нередко ориентируются на препарат данного ряда, зарегистрированный первым в какой-либо стране (а не в мире), или же на аналог, получивший наиболее широкое признание у врачей и пациентов (так называемый лидер рынка). Ясно, что при таком подходе в разных странах выбор эталонов может быть различным. Кроме того, и первый зарегистрированный препарат, и лидер рынка в отдельно взятой стране сами могут быть дженериками. Подобная ситуация особенно характерна для бывших социалистических стран. В этих случаях регистрация новых дженериков напоминает фотокопирование с копий, что, как известно, приводит к появлению текстов или рисунков, все меньше похожих на оригинал. Исходя из этих соображений, в рамках ВОЗ проведена большая работа по выявлению оригинальных препаратов, которые могут использоваться в качестве "золотого стандарта" при определении биоэквивалентности^{61, 96}.

Выявление компараторов в рамках ВОЗ

В 1999 г. первый вариант перечня компараторов, содержащий без малого 300 позиций, обсуждался на заседании комитета экспертов ВОЗ, был им одобрен и включен с необходимыми поясне-

ниями в текст итогового документа. Перечень разбит на две почти равные по объему части. Первая из них (список А*) содержит собственно рекомендуемые компараторы. Вторая часть (список В) — остаток, включающий препараты, по которым эталонных "брендов" найти не удалось, например, таблетки дигоксина, резерпина, фенобарбитала, а также средства, в отношении которых специальных доказательств эквивалентности может не требоваться (парацетамол, хлорохин и др.). Перечень компараторов (т.е. список А) был опубликован в бюллетене ВОЗ⁶⁸.

Вторая часть перечня (список В) появится в виде приложения к докладу комитета экспертов. Следует подчеркнуть, что в процессе использования рекомендаций ВОЗ в данной области вторая часть перечня (список В) играет не менее важную роль, нежели первая, что видно из схемы принятия решений о выборе препарата сравнения.

1.5 Резюме

Проблема биоэквивалентности тесно связана с появлением воспроизведенных препаратов-дженериков. Для сравнения дженерических препаратов с оригинальными изучается их фармакокинетическая эквивалентность или биоэквивалентность.

Это исследование включает определение нескольких параметров, которые отражают процессы всасывания, распределения и выведения из организма сравниваемых ЛВ:

- 1) значения площадей под фармакокинетическими кривыми;
- 2) их отношения;
- 3) значение максимальной концентрации ЛВ и времени ее достижения.

При выборе препарата сравнения (компаратора) ориентируются на список эталонных препаратов — "золотых стандартов" терапии, разработанный экспертами ВОЗ.

* Не имеет ничего общего с аптечными списками ядовитых и сильнодействующих лекарств.

Краткие итоги главы

Все способы введения лекарственных препаратов можно разделить на две большие группы:

- **Инвазивные**, требующие участия медицинского персонала и доставляющие беспокойство больному. Кроме того, эти способы введения могут быть сопряжены с риском внесения ВИЧ, гепатита и других инфекций. Однако обычно эти способы обеспечивают быструю коррекцию состояния пациента и отличаются небольшой индивидуальной вариабельностью на этапе всасывания ЛС.
- **Неинвазивные**, обычно не требующие участия медицинского персонала и являющиеся наиболее комфортными и приемлемыми для большинства пациентов. Такое назначение препаратов, как правило, не позволяет быстро корректировать состояние больного, но при этом оно подходит для длительной терапии. При неинвазивном, особенно пероральном введении ЛС, наблюдается существенная индивидуальная вариабельность их фармакокинетических параметров уже на этапе всасывания. Эту вариабельность можно уменьшить за счет соблюдения рекомендаций по сочетанию приема препаратов и пищи, а также режима их запивания.

Вне зависимости от пути поступления лекарственных веществ в организм, как только хотя бы одна молекула действующего вещества попала в кровь, сразу же начинаются процессы распределения, метаболизма и элиминации, рассматриваемые в гл. 2 и 3.

Литература

1. Харкевич Д.А. Фармакология. М., 1999.
2. Сергеев П.В., Галенко-Ярошевский П.А., Шимановский Н.Л. Очерки биохимической фармакологии. М., 1996.
3. Raghuram T.C., Krishnaswamy K. J. *Assoc Physicians* 1992; 40 (1): 29—35.
4. Rowland M., Tozer R.N. *Clinical pharmacokinetics. Concepts and applications*. Baltimore, Philadelphia, Hong Kong and so on, 1995.
5. Graham M.A., Kaye S.B. *Cancer Surv* 1993; 17: 27—49
6. Фисенко В.П., Арзамасцев Е.В., Бабаян Э.А. и др. *Руководство по экспериментальному (доклиническому) изучению новых фармакологических веществ*. М., 2000.
7. Bridger S., Henderson K., Glucksman et al. *BMJ* 1998; 316: 1724—5.
8. Варфоломеев С.Д., Гуревич К.Г. *Биокинетика*. М., 1999.
9. Горьков В.А. *Дисс. д-ра биол. наук*. М., 1987.
10. Попкова А.М., Верткин А.Л., Колобов С.В. (ред.). *Макролиды*. М., 2000; 108 с.
11. Белоусов Ю.Б., Моисеев В.С., Лепахин В.К. *Клиническая фармакология и фармакотерапия*. М., 1997.
12. *Качеств. клин. практ.* 2001; (1): 2—7; Lee A.J., King J.R., Hibberd S. *IMA* 1998; 15: 135—63; Carmichael A.J. *Drug Saf* 1994; 10 (2): 151—9.

13. Naik A., Kalia Y.N., Guy R.H. *Drug Dev Pharmacol* 2000; 3 (9): 318—26.
14. Breckenridge A.M. (ed.) *Pharmacokinetics. Theory and methodology*. Oxford, New York, Beijing and so on, 1985.
15. Roberge R.J., Krenzelok E.P., Mrvos R. J. *Emerg. Med.* 2000; 18 (2): 147—51.
16. Berti J.J., Lipsky J.J. *Mayo Clin. Proc.* 1995; 70 (6): 581—6.
17. Burkoth T.L., Bellhouse B.J., Hewsow G. et al. *Crit. Rev. Ther. Drug. Carrier Syst* 1999; 16(4): 331—84.
18. Murphy M., Carmichael A.J. *Am. J. Clin. Dermatol* 2000; 1 (6): 361—8.
19. Гуревич К.Г., Булгаков Р.В., Апустов А.А., Понков С.А. *Фарматека*, 2001; (2): 36—39.
20. Fukushima S., Kishimoto S., Horai S. et al. *Biol. Pharm. Bull.* 2001; 24 (9): 1027—31.
21. Riviere J.E., Heit M.C. *Pram. Res.* 1997; 14 (6): 687—97.
22. Lee W.R., Shen S.C., Lai H.H. et al. *J. Control Release* 2001; 75 (1—2): 155—66.
23. Barry B.W. *Eur J. Pharm. Sci* 2001; 14 (2): 101—14.
24. Loftsson T., Gunnarsdottir T., Magnúsdóttir L.M. et al. *Boll. Chim. Farm.* 1997; 136 (10): 640—5.
25. Hussain A.A. *Adv Drug. Deliv. Rev.* 1998; 29 (1-2): 39—49.
26. Agarwal V., Mishra B. J. *Exp. Biol.* 1999; 37 (1): 6—16.
27. Государственный реестр лекарственных средств. М, 2002.
28. Гуревич К. Г. *Качеств. клин. практ.* 2002; (1): 2—5.
29. Pietrowsky R., Classen L., Frercks H. et al. *Neurophychobiology* 2001; 43 (4): 254—9.
30. Metzler B., Anderton S.M., Manickasingham S.P., Wraith D.C. *Immunol. Invest.* 2000; 29 (1): 61—70.
31. Варнаховская И. *Медлайн Экспресс*, 2001; (15 (137): 16—9.
32. Варнаховская И. *Ремедиум*, 1999; (9): 22—4.
33. Watkins L.R., Maier S.P., Goether L.E. *Life Sci* 1995; 57 (11): 1011—26.
34. Young H.A., Hardy R.J. *J. Leukocytes. Biol.* 1995; 58 (4): 373—81.
35. Blalock J.E., Smith E.M. *Federation. Proc.* 1985; 4 (1 Pt. 1): 108-11.
36. Poussat F. *Eur. Cytokine Netw.* 1993; 4 (1): 57-61.
37. Шумилов В.И., Шевцов В.А., Лобов С.П. *Лечащий врач*, 2000; (9): 20—1.
38. Cantell K. *Ann Med* 1995; 27 (1): 23—8.
39. Gawechik S.M., Saccar C.L. *Drug. Saf.* 2000; 23 (4): 309—22.
40. Bogaert M.G. *Clinical pharmacokinetics of nitrates. Cardiovasc Drug Ther.* 1994; 8 (5): 693—9.
41. Mansur A.P., Avakian S.D., Paula R.S. et al. *Braz J. Med. Biol. Res.* 1998; 31(5): 691—6.
42. Beck D.H., Schenk M.R., Hagemann K. et al. *Anesth. Analg.* 2000; 90 (2): 431—6.
43. Hansen T.G., O'Brien K., Morton N.S., Rasmussen S.N. *Acta Anaesthesiol Scand* 1999; 43: 855—9.
44. Barnhart M.D., Hubbell J.A., Muir W.W. et al. *Am. J. Vet. Res.* 2000; 61 (1): 24—8.
45. Languth P., Lee K.M., Spahn-Langguth H., Amidon G.L. *Biopharm Drug Dispos* 1994; 15(9): 719—46.
46. Каркищенко Н.Н., Хоронько В.В., Сергеева С.А., Каркищенко В.Н. *Фармакокинетика. Ростов-на-Дону*, 2001.
47. Hughes G.S., Heald D.L., Barker K.B. et al. *Clin. Pharmacol. Ther.* 1989; 46 (6): 674—85.
48. Ziebarth D. *Arch. Geschwulstforsch* 1982; 52 (6): 429—42.
49. Составлена на основании рекомендаций XI Фармакопеи РФ, Государственного реестра лекарственных средств РФ (2002), РЛС-2002, USP DI (1998).
50. Muck W., Ritter W., Dietrich H. et al. *Int. J. Cli. Pharmacol. Ther.* 1997; 35(6): 261—4.
51. Sadowski D.C. *Drug Saf* 1994; 11(6): 395—407.
52. Lobenberg R., Amidon G.L. *Eur. J. Biopharm.* 2000; 50(1): 3—12.

53. Тимофеева Н.М., Иезуитов Н.Н., Громова Л.В. *Успехи физиол. наук.* 2000; 31 (4): 24—37.
54. Tsuji A., Tamai I. *Pharm. Res.* 1996; 13 (7): 963—77.
55. Arimori K., Nakano M. *Pharm. Res.* 1998; 15(3): 371—6.
56. Potts R.O., Guy R.H. *Pharm. Res.* 1992; 9: 663—9.
57. Yu L.X., Lipka E., Crison J.R., Amidon G.L. *Adv. Drug. Deliv. Rev.* 1996; 19: 359—76.
58. Bakatselou V., Oppenheim R.C., Dressman J.B. *J. Pharm. Sci.* 1993; 82: 857—72.
59. Amidon G.L., Lennernas H., Shah V.P., Crison J.P. *Pharm. Res.* 1995; 12: 413—20.
60. Oh D.M., Curl R.L., Amidon G.L. *Pharm. Res.* 1993; 10: 264—70.
61. Barrett W.E., Bianchine J.R. *Curr. Ther. Res.* 1975; 18: 501—9.
62. Bisgard H., O'Callaghan C., Smaldone G.C. (Eds.) *Drug. Delivery to the lung.* New York, Basel, 2002.
63. Государственная Фармакопея РФ. М., 2002.
64. Dolovich M., Rhem R. *J. Aerosol. Med.* 1998; 11(1): 112—115.
65. Hickey A.J. (ed). *Inhalation Aerosols: physical and biological basis for therapy.* N.Y., 1996: 273—312.
66. Dennis J.H., Hendrick D.J. *J. Med. Eng. Technol.* 1992; 16(2): 63—8.
67. Muers M.F. *Eur. Respir. J.* 1997; 7(44): 189—97.
68. Knoch M., Sommer E. *Eur. Respir. J.* 2000; 10: 183—6.
69. Bower C., Washington C., Purewal T.S. *J. Pharm. Pharmacol.* 1996; 48: 337—41.
70. Gonda I. *Int. J. Pharm.* 1985; 27: 99—116.
71. Cochrane M.G., Bala M.V., Downs K.E. et al. *Chest.* 2000; 117: 542—50.
72. Newman S.P., Weisz A.W.B., Talaei N. et al. *Thorax* 1991; 46: 712—6.
73. Ogren R.A., Baldwin J.L., Simon R.A. *Ann. Allerg. Asthma Immunol.* 1995; 75: 485—9.
74. Baum E.A. *Med. Publish. Found* 1988; 20—30.
75. Pederson S., Mortensen S. *Lung* 1990; 168 Suppl: 653—7.
76. Milanowski J., Qualtrough J., Perrin V.L. *Respir. Med.* 1999; 93: 245—51.
77. June D. *Eur. Respir. Rev.* 1997; 41(7): 32—4.
78. Lipworth B.J. *Respir. Med.* 2000; Suppl: S13—S16.
79. Leach C.L. *Eur. Respir. Rev.* 1997; (7): 41: 35—7.
80. Newman S.P., Millar A.B., Lennard—Jones T.R. et al. *Torax* 1984; 39: 935—41.
81. Bell J., Hartley P., Cox J. *J. Pharm. Sci.* 1991; 70: 1559—64.
82. Brindley A., Sumbly B., Smith I. et al. *Pharm. Technol. Eur.* 1995; 7: 16—22.
83. Щербakov B. *Ремедиум*, 2000; (3): 57—60.
84. Directive 87/21. 22 December 1986.
85. Decree Number 97—221. 13 March 1997.
86. Vidar J.-Y., Fundafunda B. *Фарматека*, 2001; (2): 11—4.
87. WHO. *Drug information* 1998; 12: 130—2.
88. WHO. *Drug information* 1998; 12: 134—5.
89. *Quality Assurance of Pharmaceuticals: a Compendium of Guidelines and Related Materials.* WHO 1997; 1: 62—104.
90. Вукулова С. *Ремедиум*, 1999; (12): 30—2.
91. *Методические рекомендации по проведению качественных клинических исследований биоэквивалентности лекарственных препаратов.* М., 2001.
92. *In vivo bioequivalence guidances.* FDA. *U.S. Pharmacopeia*, 2000; 24-NF 19, *National Formulary.* (Suppl) 1090: 1—82.
93. EMEA revising bioequivalence guideline. *SCRIP* 1999; (2400): 2—18.
94. *Bioavailability studies in man. Nordic guidelines.* Nordic Council on Medicines 1987.
95. Hills M., Armitage P. *Br J. Clin. Pharmacol.* 1979; 8: 7—20.
96. Мешковский А.П. *Фарматека*, 1996; (3): 3—7.

Глава 2.

Распределение лекарственных веществ в организме

Что происходит с ЛВ после всасывания

Сразу же после поступления лекарственных веществ в организм начинается их распределение (рис. 2.1), включающее в себя:

- связывание с белками и форменными элементами крови;
- пенетрацию (проникновение) в эфферентные органы и ткани и взаимодействие с молекулами-мишенями;
- поступление в органы, осуществляющие химическую модификацию (метаболизм) и выведение лекарственных веществ: печень, почки, кишечник, легкие и т.д. (см. гл. 3). При пероральном введении препараты всегда проходят через печень, поэтому в тех случаях, когда химическая модификация действующего вещества нежелательна, используют другие пути введения (см. гл. 1).

Распределение лекарственных веществ во многом носит индивидуальный характер, что обуславливает вариацию фармакокинетических параметров и развитие терапевтического эффекта при использовании сходных доз препаратов у разных пациентов¹. Кроме того, достаточно часто на уровне распределения наблюдаются лекарственные взаимодействия (см. гл. 5), обуславливающие необходимость коррекции проводимой терапии и назначение терапевтического лекарственного мониторинга. Рассмотрим процессы распределения лекарственных веществ подробнее.

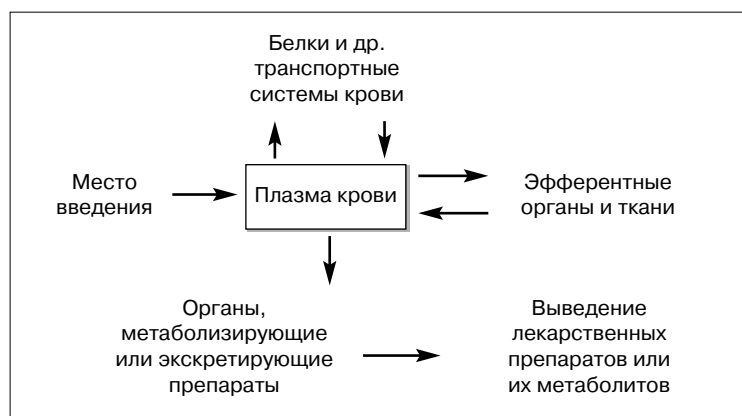


Рис. 2.1. Схема распределения лекарственных веществ

2.1. Связь между дозой и концентрацией лекарственного вещества

**Объем
распределения
ЛВ: истинный
и кажущийся**

Количество лекарственного вещества на один прием (дозу) назначают в граммах, миллиграммах, миллилитрах, а в фармакокинетических исследованиях изучается концентрация лекарственного вещества. Если препарат вводится непосредственно в кровь, то концентрация лекарственного вещества равна дозе (m), разделенной на объем распределения (V):

$$C = \frac{m}{V}. \quad (2.1)$$

Приняв условно объем крови 5 л, легко рассчитать концентрацию лекарственного вещества в крови. Однако не все так просто, как это кажется на первый взгляд. Даже введение лекарственного вещества в кровь не гарантирует того, что в качестве величины V нужно брать объем крови. Это связано с тем, что, как уже было отмечено выше, после введения лекарственного вещества в организм наблюдается его распределение. Таким образом, величина V оказывается не истинным объемом, а так называемым *кажущимся объемом распределения*.

Кажущийся объем распределения лекарственных веществ в большей степени подвержен вариациям (рис. 2.2), зависящим в первую очередь от химической природы действующего вещества и в меньшей степени — от места введения.

Кажущийся объем распределения лишен какого-либо четкого физического смысла. Только при равномерном распределении препарата в организме его кажущийся объем равен истинному. В тех случаях, когда лекарственное вещество распределено между несколькими тканями с разными концентрациями, кажущийся объем распределения не равен истинному объему распределения препарата (рис. 2.3).

**Способы
вычисления объема
распределения ЛВ**

Определим объем распределения лекарственного вещества как:

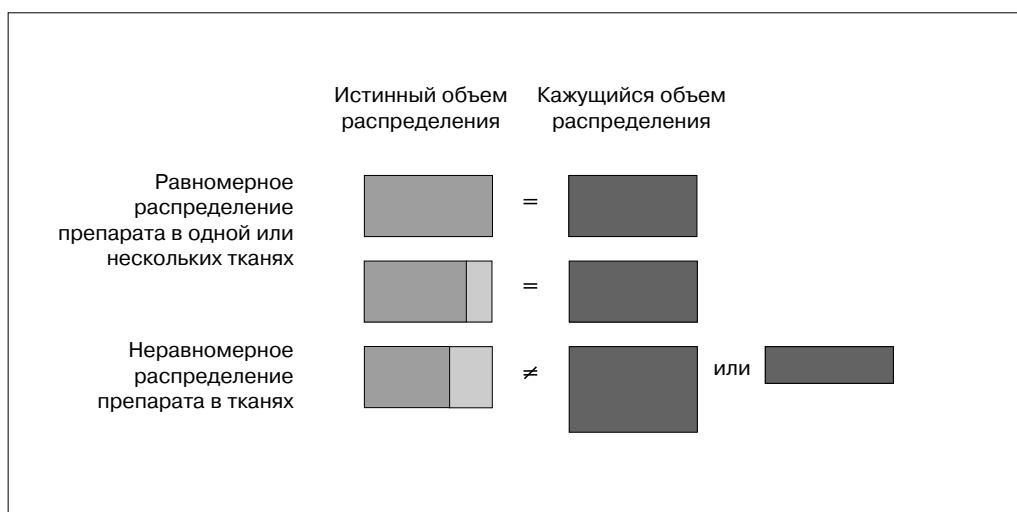
$$V = \frac{m_{\text{кровь}}}{C_{\text{кровь}}}, \quad (2.2)$$

где $m_{\text{кровь}}$ — доза лекарственного вещества, поступившая в кровь, $C_{\text{кровь}}$ — его концентрация в крови.

С практической точки зрения вместо формулы (2.2) удобнее использовать ее модификацию:

$$V = \frac{m_{\text{кровь}}}{AUC \times k_{el}}, \quad (2.2')$$

где AUC — площадь под фармакокинетической кривой, k_{el} — константа скорости элиминации лекарственного вещества.

**Рис. 2.2.** Кажущийся объем распределения ряда препаратов²**Рис. 2.3.** Примеры соотношения истинного и кажущегося объема распределения лекарственно-го препарата

**Практическое
значение величины
объема распределе-
ния ЛВ**

Расчет объема распределения лекарственного вещества по формулам (2.2) и (2.2') дает важную информацию о характере поведения препарата в организме:

- если V составляет до 5% (0,05 л/кг) массы тела, то, вероятнее всего, лекарственное вещество распределяется только в крови;
- если V находится в диапазоне от 5 до 100%, то следует ожидать распределения лекарственного вещества по органам и тканям;
- если V превышает 100%, то имеет место накопление (кумуляция) лекарственного вещества.

Особое внимание следует уделять лекарственным средствам с чрезвычайно малым объемом распределения (менее 0,2 л/кг массы тела), т.к. легко может возникнуть состояние, вызванное их передозировкой. Эти препараты приводятся в табл. 2.1.

Таблица 2.1. Лекарственные средства с объемом распределения менее 0,2 л/кг

Аминогликозиды	Аспирин	Добутамин	Салициловая кислота
Карбапенемы	Буметанид	Ибупрофен	Фенилбутазон
Пенициллины	Вальпроевая кислота	Кетопрофен	Флурбипрофен
Цефалоспорины	Варфарин	Клофибрат	Фуросемид
	Гипотиазид	Напроксен	Хлорпропамид
	Диклофенак	Пироксикам	

2.1 Резюме

Распределение ЛВ включает накопление и проникновение лекарственного вещества в различные ткани, органы и жидкие среды организма.

Объем распределения ЛВ определяется степенью его захвата тканями из плазмы крови.

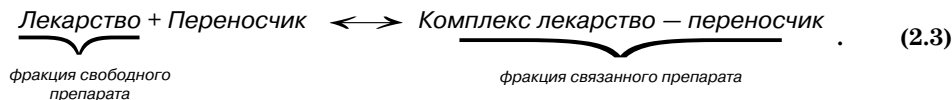
Знание объема распределения позволяет оценить доступность внеклеточных и внутриклеточных областей для ЛВ, помогает при выборе пути введения и дозирования препарата.

Так, ЛВ с низким объемом распределения распространяются только во внеклеточном пространстве, но не проникают в мозг и другие органы, ограниченные гистогематическими барьерами.

2.2. Транспортные системы лекарственных веществ

**Свободная
и связанная
форма ЛВ**

Большинство лекарственных веществ в плазме крови лишь частично находится в свободном виде, остальная же часть связана с белками-переносчиками. Это связывание имеет обратимый характер и может быть описано схемой:



В соответствии со *схемой (2.3)* можно определить степень связывания лекарственного препарата как:

$$CC = \frac{\text{фракция связанного препарата}}{\text{общее количество препарата в крови}} \times 100\%. \quad (2.4)$$

Значение комплексообразования ЛВ с белками крови

Чем больше степень связывания, тем меньше свободного препарата находится в плазме крови и тем меньше вызываемый им терапевтический эффект, т.к. связанный с белком-переносчиком препарат не может взаимодействовать с эффекторными системами (в частности, рецепторами), т.е. он выполняет роль депо.

Транспорт лекарственных веществ — важный процесс. Кроме того, различные низкомолекулярные биологически активные вещества распространяются в организме, достигая мест своего действия и органов выделения с помощью кровотока. Циркуляция транспортируемого вещества в крови создает условия для его системного действия, причем длительность этого действия часто коррелирует с продолжительностью присутствия препарата в русле крови.

Характер взаимодействия лекарств с транспортными системами крови определяет их фармакологическую активность и селективное накопление в том или ином органе. Несвязанная фракция лекарственного препарата поступает в эфферентные органы и ткани и подвергается метаболизму, тогда как связанная фракция лишь выполняет роль резерва для действующего вещества. Схема влияния белков-переносчиков на фармакокинетику лекарственных препаратов представлена на *рис. 2.4*.

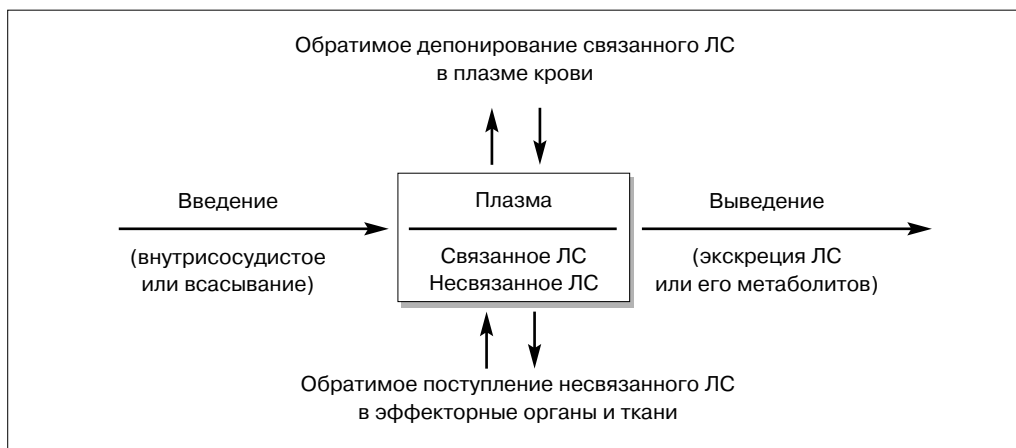


Рис. 2.4. Влияние транспортных белков на фармакокинетику лекарственных средств

Только для ряда лекарств существуют специфические белки-переносчики. В качестве примеров специфических транспортных белков можно привести: тироксинсвязывающий глобулин для гормонов щитовидной железы, транскортин для кортизола, кортикостерона и прогестерона, секс-стероидсвязывающий глобулин для тестостерона и эстрадиола, трансферрин для железа и т.д.

Большинство лекарственных веществ не имеют специфических транспортеров в плазме крови, их молекулы транспортируются за счет связывания с неспецифическими транспортными белками плазмы крови, в первую очередь альбуминами. В качестве других неспецифических транспортеров могут выступать клетки крови, в основном эритроциты и тромбоциты.

Универсальная роль альбумина в транспорте ЛВ

Сывороточный альбумин обладает уникальной способностью связывать практически все экзогенные и эндогенные низкомолекулярные вещества, что, вероятно, обусловлено структурными особенностями молекулы. Интересно отметить, что комплексообразование альбумина с лекарственными веществами приводит к увеличению гидрофобности последних. Это также можно рассматривать как один из факторов, способствующих задержке (депонированию) ЛВ в организме*.

Неспецифический характер связывания ЛВ с альбумином не следует понимать так, будто комплексообразование не зависит от структуры молекулы действующего вещества. Очень часто такая зависимость имеется; иногда введение полярных групп даже усиливает сродство лекарственных веществ к альбумину, а для бензодиазепинов и триптофана взаимодействие с сывороточным альбумином стереоспецифично. Наличие полярных остатков в молекуле лекарственного вещества обуславливает выраженное комплексообразование с молекулой альбумина. В табл. 2.2 перечислены лекарственные вещества, которые при введении в организм в терапевтических дозах более чем на 80% связываются с сывороточным альбумином.

Химическая природа участков связывания альбумина

Сывороточный альбумин обладает уникальной способностью связывать многие низкомолекулярные ЛВ. На альбумине обнаруживается по меньшей мере несколько участков связывания лекарств (табл. 2.3). Вещества, связывающиеся с одним и тем же участком, могут вытеснять другие соединения, что приводит к изменению их концентрации в плазме крови. Выделяют следующие основные связывающие участки сывороточного альбумина человека⁴:

1. **Участок, связывающий жирные кислоты** (олеиновую, пальмитиновую, стеариновую, линолеиновую и другие длинноцепочечные жирные кислоты). Эти кислоты нерастворимы в плазме крови при физиологических значениях pH. Связывание жирных кислот с альбумином имеет значение не только для их транспорта, но и для стабильности

* Как будет показано в гл. 3, из организма легче выводятся гидрофильные вещества.

альбумина: обезжиренный альбумин неустойчив. На альбумине обнаружено несколько участков, связывающих жирные кислоты с разной степенью специфичности. Вероятно, эти участки не могут связывать другие соединения.

2. **Билирубин-связывающий участок.** Непрямой билирубин, образующийся при разрушении гемоглобина, нерастворим в воде. Его транспорт в крови осуществляется альбумином, который имеет несколько связывающих участков для него с разной степенью сродства. Связывание билирубина с альбумином изменяет конформацию последнего, что приводит к изменению его сродства к другим транспортируемым молекулам. Многие лекарственные вещества (варфарин, сульфаниламиды, стероидные гормоны, органические красители, жирные кислоты, рентгеноконтрастные средства и др.) могут вытеснять билирубин из его комплекса с альбумином, что увеличивает его концентрацию в плазме крови. Повышение концентрации непрямого билирубина может сопровождаться симптомами интоксикации и надпеченочной желтухи.
3. **Варфарин-связывающий участок** абсорбирует многие эндогенные низкомолекулярные соединения и ЛВ. Связывающая способность участка обладает выраженной стереоспецифичностью, так, L(—)- и R(+)-фенпрокумон имеют различное сродство к этому участку. Основными ЛС, связывающимися варфарин-связывающим участком, являются: варфарин, тестостерон, кортизол, клорфибрат, производные гомопиримидазола, бромсульфалеин, билигност, трийотраст.
4. **Индол-связывающий участок** образует комплексы с триптофаном, L-тироксинам, бензодиазепиновыми транквилизаторами, ибупрофеном, пенициллинами. Бензодиазепины могут вытеснять другие ЛВ, а также триптофан из их комплекса с сывороточным альбумином, повышая тем самым их концентрацию в плазме крови.

Таблица 2.2. Связывание некоторых лекарственных веществ с альбуминами³

Препарат	Свободная фракция, %	Препарат	Свободная фракция, %
Амитриптилин	4	Тиопентал натрия	13
Варфарин	3	Толбутамид	1
Дезипрамин	8	Фенилбутазон	1
Диазепам	1	Фенопрофен	1
Дигитоксин	10	Фенитоин	9
Доксициклин	7	Фуросемид	3
Имипрамин	4	Хинидин	11
Индометацин	3	Хлордiazепоксид	5
Клофибрат	10	Хлорпропамид	4
Сульфадиметоксин	10	Этакриновая кислота	10
Сульфинпиразон	5		

Таблица 2.3. Лекарственные вещества, взаимодействующие с различными участками сывороточного альбумина

Билирубин-связывающий участок	Варфарин-связывающий участок	Индол-связывающий участок
Альдостерон	Билигност	Диазепам
Бромсульфалеин	Бромсульфалеин	Ибупрофен
Варфарин	Варфарин	Индометацин
Гидрокортизон	Кортизол	Оксазепам
Дезоксикортикостерон	Клорфибрат	Производные пенициллина
Иодипамид	Производные гомопиримидазола	L-тироксин
Кортикостерон	Тестостерон	Хлордиазепоксид
Сульфаниламиды	Эндографин	Флупироксен
Эстрадиол		

**Гипоальбуминемия
как причина
изменения
фармакокинетики
ЛВ**

Достаточно часто встречается гипоальбуминемия, которая может привести к нарушению или извращению транспорта ЛВ и, как следствие, сказаться на эффективности и безопасности фармакотерапии. Выделяют следующие основные причины гипоальбуминемии⁵:

1. Снижение синтеза альбумина:
 - недостаточность питания (голодание);
 - нарушенное всасывание (мальабсорбция);
 - заболевания печени.
2. Увеличение объема распределения альбумина:
 - избыточная гидратация (например, при проведении инфузионной терапии);
 - повышенная проницаемость капилляров;
 - беременность.
3. Увеличение выведения или метаболизма альбумина:
 - нефротический синдром;
 - энтеропатии, сопровождающиеся потерей белков;
 - ожоги;
 - катаболические состояния (сепсис, лихорадка, травма, раковая кахексия и т.д.).

Итак

1. Наиболее часто ЛВ связываются с сывороточным альбумином, так как его содержание в крови и связывающая емкость значительно выше по сравнению с другими транспортными белками — β -глобулинами и кислыми гликопротеинами.
2. Выраженное нарушение связывания ЛВ наблюдается при снижении концентрации альбуминов в крови (гипоальбуминемия).

**Влияние связывания
с белками на режимы дозирования
лекарственных веществ**

**Факторы,
определяющие
степень связывания
ЛВ белками крови**

В общем случае степень связывания лекарственных препаратов с сывороточным альбумином и другими белками плазмы крови определяется следующими факторами:

- химической структурой лекарственного вещества;

- концентрацией лекарственного вещества. Так как транспортные системы крови имеют ограниченную емкость, то чрезмерное повышение концентрации ЛВ приводит к уменьшению степени связывания, увеличению свободной фракции и вероятности развития побочных эффектов (рис. 2.5а);
- концентрацией альбумина. Чем больше концентрация альбумина, тем больше лекарственного препарата связывается им (рис. 2.5б). Гипоальбуминемия приводит к уменьшению степени связывания ЛВ и повышению вероятности развития побочных эффектов, особенно тех лекарственных веществ, степень связывания которых высока (дигитоксин, варфарин, фенитоин и др.);
- наличием других лекарственных веществ, взаимодействующих с альбуминами. Особое внимание следует уделять ЛВ с высокой степенью связывания с альбуминами (см. табл. 2.2), т.к. эти препараты могут вытеснять другие из связи с альбуминами, что может приводить к изменению их эффекта^{6, 7}, а также повышению вероятности развития нежелательных реакций;
- наличием веществ эндогенного происхождения, которые могут вытеснять лекарственные вещества из связи с альбуминами. В первую очередь к таким веществам относятся жирные кислоты и билирубин. Вытеснение ЛВ из связи с альбумином приводит к повышению концентрации его свободной фракции и, соответственно, к вероятности развития побочных эффектов.

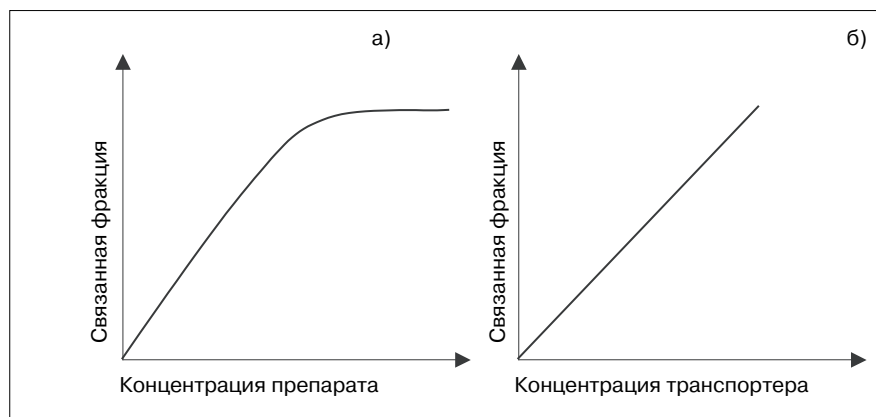


Рис. 2.5. Зависимость связывания лекарственного препарата с белками плазмы крови от концентрации лекарства (а) и белка-переносчика (б)

**Коррекция дозы ЛВ
с учетом
выраженности
гипоальбуминемии**

Как следует из данных рис. 2.5, при развитии гипоальбуминемии уменьшается степень связывания лекарственных препаратов с белками крови. Соответственно, возрастает свободная (биологически активная) фракция препарата. Для того чтобы избежать передозировки лекарственного вещества, необходимо снижение его дозировки.

Можно рассчитать должное изменение дозы лекарственного вещества $[L_{01}]$ по сравнению с исходной $[L_0]$ с тем, чтобы концентрация связанной фракции лекарственного препарата осталась неизменной. В графическом виде эти расчеты представлены на *рис. 2.6*. Приведенные на рисунке данные верны, если предположить наличие линейной связи между дозой лекарственного вещества и его концентрацией в плазме крови.

Результаты расчетов (*рис. 2.6*) показывают, что если степень связывания лекарственного вещества с белками крови составляет порядка 99%, то при гипоальбуминемии его дозировку необходимо снижать пропорционально степени снижения концентрации белков крови. При выраженной гипоальбуминемии эти препараты не должны применяться, т.к. в этих условиях может нарушаться линейная связь между дозой препарата и его концентрацией в плазме крови. Кроме того, даже незначительное превышение концентрации свободной фракции лекарственного вещества может приводить к развитию побочных эффектов.

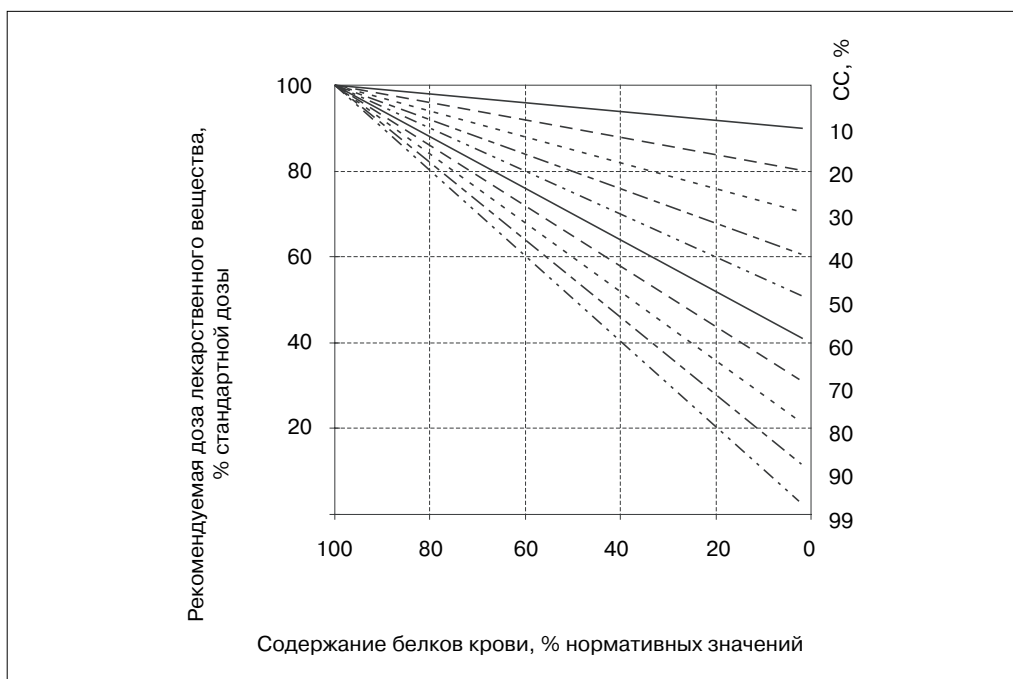


Рис. 2.6. Ориентировочное изменение дозировки лекарственных веществ при гипоальбуминемии

Цифры у линий — степень связывания (СС) лекарственного вещества с белками плазмы крови. Для того чтобы найти искомую дозу лекарственного вещества, необходимо по оси X найти степень гипоальбуминемии, поднять из этой точки перпендикуляр до пересечения с линией, соответствующей СС искомого лекарственного вещества. Значение полученной точки по оси Y даст рекомендуемое значение дозы лекарственного вещества.

Для лекарственных веществ, имеющих низкую степень связывания с белками крови, коррекция дозирования нужна только при выраженной гипоальбуминемии.

Отметим, что кровезамещающие растворы (декстраны, реополиглюкин и др.) позволяют восстановить объем циркулирующей крови. Однако при этом они практически не обладают транспортной функцией.

— Итак —

1. К основным факторам, определяющим степень комплексообразования ЛВ с белками плазмы крови, относятся: химическая структура и концентрация ЛВ, наличие других лекарственных веществ или эндогенных соединений, которые могут конкурировать за одни места связывания на альбумине.
2. Степень связывания с белками крови изменяется при гипоальбуминемии. Наибольшее клиническое значение это может иметь для ЛВ, связывающихся с белками крови более чем на 90%. При гипоальбуминемии дозы таких ЛВ необходимо снижать пропорционально степени снижения концентрации белков крови.

2.2 Резюме

Большинство лекарственных веществ находится в плазме крови в связанном виде. ЛВ, находящееся в комплексе с белком, лишено фармакологической активности. Только свободная фракция лекарственного препарата обладает терапевтической активностью.

Свободная и связанная фракции ЛВ находятся в состоянии динамического равновесия. Степень связывания с белками плазмы влияет на объем распределения ЛВ и скорость наступления терапевтического эффекта.

Основной транспортной системой крови является сывороточный альбумин. Может наблюдаться конкуренция лекарственных веществ и эндогенных субстратов (жирные кислоты, билирубин) за связывание с альбуминами, повышающая вероятность развития побочных эффектов.

2.3. Факторы, определяющие распределение лекарственных веществ

Распределение свободной фракции лекарственных веществ из крови в другие органы и ткани наблюдается в разной степени и с разными скоростями. Множество факторов определяют распределение:

- способ введения лекарственного препарата;
- связывание с белками плазмы крови;

- интенсивность кровообращения в органе или ткани;
- химическая природа лекарственного вещества и связанная с ней возможность препарата проникать через мембраны;
- накопление в жировой ткани и др. депо (*табл. 2.4*);
- конкурентное взаимодействие данного лекарственного вещества с другими экзо- или эндогенными молекулами.

При прочих равных условиях только два фактора лимитируют поступление действующего вещества в органы и ткани. Это:

- интенсивность кровообращения;
- способность лекарственного вещества проходить через биологические барьеры.

Рассмотрим эти факторы подробнее.

Таблица 2.4. Примеры депо лекарственных препаратов

Компартмент	ЛС
Плазма крови	Диазепам, фенилбутазон
Клетки	Макролидные антибиотики
Жировая ткань	Амиодорон
Костная ткань	Тетрациклины

Влияние интенсивности кровообращения на поступление лекарственных веществ в органы и ткани

Факторы, лимитирующие скорость поступления ЛВ

Так как лекарственные вещества поступают в эфферентные органы и ткани с током крови, объемная скорость кровотока в ткани и удельное кровоснабжение (перфузия) лимитируют скорость поступления препарата из крови в ткани. Как следует из данных *табл. 2.5*, скорость кровотока и перфузия в различных органах сильно варьирует, что обуславливает их неравномерное поступление в ткани (*рис. 2.7*). В органы с богатым кровоснабжением (почки, головной мозг) за 6 мин поступает примерно 100% ЛВ (от его максимального содержания в данной ткани). За это же время в орган с плохой перфузией (жировая ткань) поступает порядка 20%. Таким образом, в органы с хорошим кровоснабжением препараты могут поступать быстро, что способствует быстрому развитию терапевтического эффекта.

Зависимость между перфузией органа и скоростью поступления ЛВ

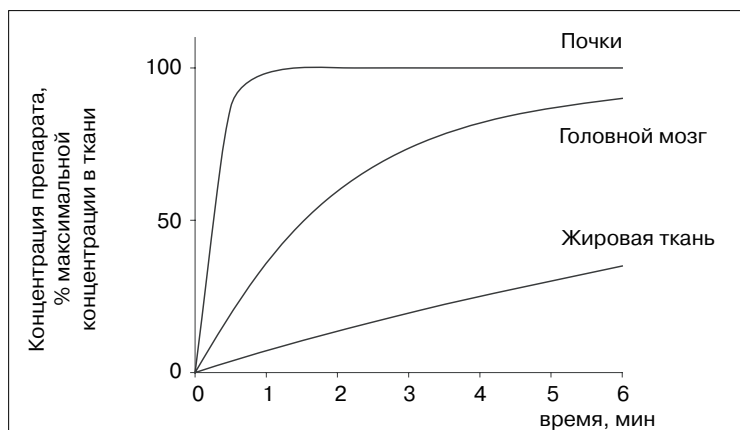
Рассчитаем влияние перфузии на скорость поступления лекарственных веществ в ткани. Пусть в ткань объемом V_T поступает артериальная кровь с концентрацией лекарственного препарата C_A , а оттекает венозная с концентрацией C_V . Концентрацию лекарственного вещества в ткани обозначим соответственно C_T , объемную скорость кровотока — Q (*рис. 2.8*).

Скорость поступления лекарственного вещества определяется как разница между его концентрациями в артериальной и венозной крови, умноженная на объемную скорость кровотока:

$$\text{Скорость поступления} = Q \times (C_A - C_V). \quad (2.5)$$

Таблица 2.5. Объем кровотока в различных органах и тканях в нормальных условиях у человека с массой 70 кг⁸

Орган или ткань	Объем, % объема тела	Объемный кровоток, мл/мин	% от сердечного выброса	Удельное кровоснабжение, мл/мин на 1 мл ткани
Головной мозг	2	700	14	0,5
Жировая ткань	20	200	4	0,03
Кожа (холодная погода)	11	300	6	0,04
Костный мозг	16	250	5	0,02
Кровь	7	5000	100	—
Легкие	1,6	5000	100	10
Мышцы (поперечно-полосатые, в покое)	43	750	15	0,025
Надпочечники	0,03	25	0,2	1,2
Печень	2,3	1350	27	0,8
Почки	0,5	1100	22	4
Селезенка	0,3	77	1,5	0,4
Сердце	0,4	200	4	0,6
Щитовидная железа	0,03	50	1	2,4
Организм в целом	100	5000	100	0,071

**Рис. 2.7.** Поступление гипотетического лекарственного вещества за счет перфузии в различные ткани**Коэффициент распределения ЛВ**

Лекарственное вещество поступает из крови в ткань до тех пор, пока в ткани его концентрация не станет максимальной. В этих условиях в течение некоторого времени концентрация препарата в ткани и венозной крови сохраняется на постоянном уровне. Тогда распределение лекарственного вещества ткань/кровь можно охарактеризовать равновесной константой, называемой *коэффициентом распределения*:

$$K_p = \frac{C_T}{C_V} = \frac{C_T}{C_A} \quad (2.6)$$

Чем больше коэффициент распределения, тем больше лекарственного вещества поступает из крови в ткань.

Скоростное поступление препарата в ткань характеризует коэффициент:

$$k_t = \frac{(Q/V_T)}{K_p}, \quad (2.7)$$

где отношение Q/V_T характеризует объемную скорость перфузии ткани.

Можно показать, что в пределе концентрация лекарственного препарата определяется выражением:

$$C_T = K_p C_A (1 - e^{-k_t t}). \quad (2.8)$$

Формула (2.8) была использована для построения рис. 2.7. Величины удельного кровоснабжения были взяты из табл. 2.5.

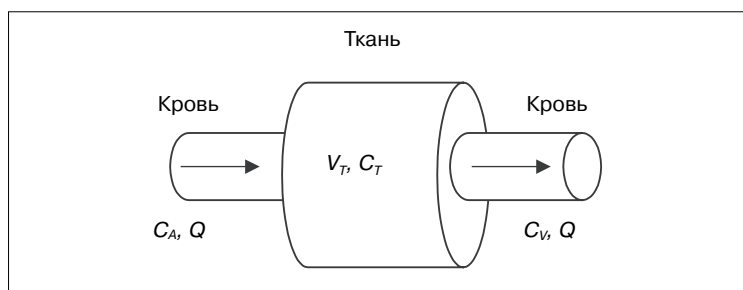


Рис. 2.8. Расчет влияния перфузии на скорость поступления лекарственных веществ в ткань

C_A , C_V , C_T — концентрация лекарственного вещества в артериальной, венозной крови и ткани
 Q — объемная скорость кровотока
 V_T — объем ткани

Итак

- Если проникновение лекарственного вещества в ткань лимитируется перфузией, то скорость его поступления в ткань повышается при увеличении:
 - концентрации ЛВ в артериальной крови;
 - скорости объемного кровотока;
 - коэффициента распределения.
- Чем больше величина коэффициента распределения, тем больше лекарственного вещества поступает из крови в ткань. Коэффициент распределения в первую очередь зависит от проницаемости лекарственных веществ через биомембраны.

Поступление лекарственных веществ в ткани через гистогематические барьеры

Виды гистогематических барьеров

Рассмотренные выше закономерности распределения лекарственных веществ касались случая их свободного поступления в органы и ткани. Однако в организме есть "привилегирован-

ные" органы, окруженные гистогематическими барьерами, (ГГБ), которые ограничивают поступление препаратов в ткани. Основными барьерами являются:

- гематоэнцефалический (ГЭБ);
- гематоофтальмический;
- гематотестикулярный;
- гематофолликулярный.

Наиболее изученным барьером является *гематоэнцефалический*, он же является основным (с точки зрения фармакокинетики), т.к. способность лекарственных веществ проникать через ГЭБ означает возможность наличия у них центральных эффектов.

**Особенности
поступления ЛВ
через гематоэнце-
фалический барьер**

Проницаемость лекарственных веществ через ГЭБ в первую очередь определяется их липофильностью, которая напрямую связана с их химической структурой (см. рис. 1.19). В качестве иллюстрации этого положения на рис. 2.9 показана связь между концентрацией лекарственного вещества в цереброспинальной жидкости и его липофильностью.

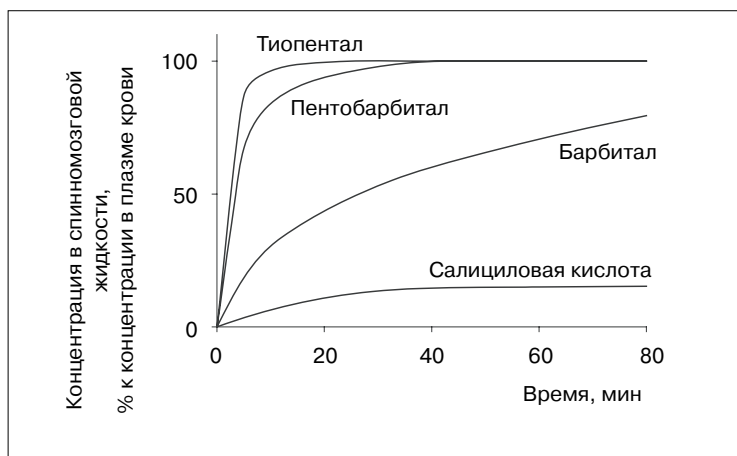


Рис. 2.9. Поступление препаратов в цереброспинальную жидкость в зависимости от их липофильности⁹

Как следует из рисунка, концентрация липофильных лекарственных препаратов тиопентала и пентобарбитала быстро достигает максимальных значений в цереброспинальной жидкости. Так как тиопентал — неполярное липофильное соединение, слабая кислота ($pK=7,6$), при физиологических значениях pH крови ($7,4$) лишь малая часть препарата находится в диссоциированном виде (см. уравнение Хендерсона—Хассельбаха (1.6), (1.6')). Поэтому тиопентал легко и быстро поступает в цереброспинальную жидкость. Салициловая кислота, являясь гидрофильным веществом, практически не поступает в церебральную жидкость. Кроме того, салициловая кислота — полярная молекула с большой молекулярной массой, что также ограничивает поступление препарата в цереброспинальную жидкость.

Строение гематоэнцефалического барьера

Благодаря гематоэнцефалическому барьеру осуществляется контроль поступления молекул из кровотока в центральную нервную систему и цереброспинальную жидкость. Он состоит из (рис. 2.10):

- эндотелиальных клеток сосудов головного мозга. Эти клетки соединены плотными контактами, которые ограничивают межклеточный транспорт. Характерной их особенностью является четкая специализация базальной и латеральной мембраны, что делает их сходными с клетками эпителия. Эндотелиальные клетки головного мозга содержат примерно в 4—5 раз больше митохондрий, чем эндотелиальные клетки других органов, что говорит о высокой энергетической активности этих клеток;
- базальной мембраны;
- глиальных клеток, в первую очередь астроцитов, которые выделяют трофические и другие биологические активные факторы, регулирующие активность эндотелиальных клеток.

Таким образом, при поступлении из крови в центральную нервную систему молекулам лекарственных веществ приходится преодолевать не один, а несколько барьеров. Через эти барьеры могут проникать:

- липофильные лекарственные вещества;
- низкомолекулярные вещества (преимущественно неорганические ионы);
- лекарственные вещества, имеющие специальные переносчики (транспортные системы).

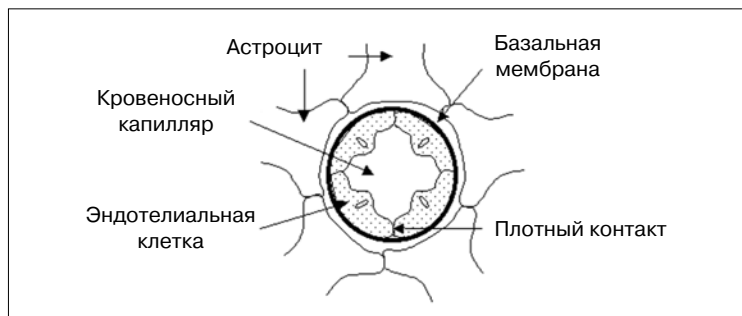


Рис. 2.10. Схема гематоэнцефалического барьера¹²

Особые случаи транспорта ЛВ через гематоэнцефалический барьер

Следует иметь в виду, что проницаемость гематоэнцефалического (как и любого другого гистогематического) барьера возрастает при его повреждении, например, при травме, воспалении¹⁰ (табл. 2.6). Кроме того, отметим, что в центральной нервной системе есть участки, лишенные гематоэнцефалического барьера или имеющие повышенную проницаемость барьера. Это — обонятельные нервы*, дно желудочков мозга¹¹. Через эти участки осуществляется ограниченный транспорт лекарственных веществ, для которых ГЭБ непроницаем.

* Отсутствие гематоэнцефалического барьера в области обонятельных нервов используется при интраназальном введении ряда лекарственных веществ, см. с. 35.

Однако основное значение для транспорта ЛВ в ЦНС имеют астроциты и клетки микроглии. Вероятно, они не только участвуют в специфическом переносе лекарственных веществ через гематоэнцефалический барьер, но и в регуляции его проницаемости, что позволяет увеличивать или уменьшать поступление лекарственных веществ в ЦНС путем диффузии¹⁴.

Таблица 2.6. Проницаемость некоторых антибиотиков через гематоэнцефалический барьер¹³

Хорошо проникают	Проникают только при воспалении	Плохо проникают
Изониазид	Амикацин	Азлоциллин
Ко-тримоксазол	Амоксициллин	Ванкомицин
Метронидазол	Ампициллин	Гентамицин
Рифампицин	Бензилпенициллин	Карбенициллин
Флуконазол	Доксициклин	Кетоконазол
Хлорамфеникол	Имипенем	Макролиды
Этамбул	Канамицин	Нетилмицин
	Мезлоциллин	Норфлоксацин
	Меропенем	Офлоксацин
	Метициллин	Стрептомицин
	Оксациллин	Торбамицин
	Перфлоксацин	Ципрофлоксацин
	Пиперациллин	
	Цефалоспорины	

ПРИМЕР. О важности астроцитов в транспорте ЛВ через гематоэнцефалический барьер свидетельствует следующий факт: до 30% пациентов, резистентных к противосудорожной терапии, имеют различные виды патологии астроцитов¹⁵.

Выделяют следующие основные виды транспортеров, осуществляющих перенос лекарственных веществ через гематоэнцефалический барьер¹⁶:

- для монокарбоновых аминокислот;
- для органических ионов.

Эти транспортеры являются насыщаемыми (см. рис. 1.20). Поэтому неограниченное повышение концентрации лекарственного вещества в плазме крови приводит лишь к лимитированному увеличению его содержания в центральной нервной системе.

Гематотестикулярный барьер

Гематотестикулярный барьер образован эндотелиальными клетками сосудов, базальной мембраной, собственной оболочкой семенных канальцев, клетками Сертоли и интерстиции, а также белковой оболочкой яйцек. Через барьер осуществляется селективный транспорт α - и β -глобулинов, гормонов, ряда низкомолекулярных веществ. Путем диффузии поступают липофильные соединения.

Гематофолликулярный барьер

Гематофолликулярный барьер формируют тека-клетки созревающего фолликула, фолликулярного эпителия и его базальной мембраны. Не существует прямого контакта между фолликулярной жидкостью и яйцеклеткой; трофические потребности созревающей яйцеклетки обеспечиваются клетками гранулезы. После атрезии фолликул

Гематоофтальмический барьер

лишается и гематофолликулярного барьера. Известно, что существуют специфические транспортные системы, осуществляющие избирательный перенос ряда лекарственных веществ через гематофолликулярный барьер, однако классифицировать эти вещества в настоящее время затруднительно. Вероятно, путем диффузии через гематофолликулярный барьер могут поступать липофильные соединения.

Благодаря *гематоофтальмическому барьеру* обеспечивается постоянство химического состава водянистой влаги. Она осуществляет поставку питательных веществ в хрусталик и роговую оболочку, не имеющих собственной капиллярной системы. Водянистая влага образуется постоянно, поступает в переднюю камеру глаза и вливается в шлеммов канал. Часть водянистой влаги удаляется через сосуды радужки, часть — через лимфатические сосуды зрительных нервов. Через гематоофтальмический барьер избирательно поступают белки, аминокислоты, аскорбиновая кислота и в меньшей степени — электролиты. Неизбирательно по градиенту концентрации путем диффузии поступают липофильные соединения.

Итак

1. Гидрофобные низкомолекулярные лекарственные вещества легко проникают через гистогематические барьеры преимущественно путем простой диффузии. Некоторые гидрофильные лекарственные вещества избирательно поступают через ГГБ за счет белков-переносчиков.
2. Проницаемость лекарственных веществ через гематоэнцефалический барьер предполагает возможность развития центральных эффектов этих ЛВ. Путем диффузии через ГЭБ поступают только липофильные вещества. Исключения составляют участки ЦНС, лишенные ГЭБ или повышенной проницаемости (оболочки обонятельных нервов, дно желудочков мозга). Через них осуществляется ограниченный транспорт ЛВ, для которых гематоэнцефалический барьер непроницаем.

2.3 Резюме

После попадания в системный кровоток ЛВ распределяется по различным органам и тканям организма. Характер распределения ЛВ определяется сочетанием нескольких факторов.

Наиболее значимые из них: степень связывания ЛВ с белками плазмы крови; объемная скорость кровотока и удельное кровоснабжение органа (перфузия); растворимость ЛВ в липидах; способность ЛВ проникать через гистогематические барьеры.

2.4. Внутриклеточный транспорт лекарственных средств

Мембранные рецепторы ЛВ

Большая часть лекарственных веществ изменяет функционирование эфферентных клеток за счет связывания со специфическими молекулами, *рецепторами*, расположенными на поверхности клеточной мембраны. После взаимодействия лекарственного вещества с рецептором изменяется конформация последнего. Это является сигналом для активации целого ряда внутриклеточных молекул (т.н. *вторичных мессенджеров*), которые влияют на интенсивность различных внутриклеточных процессов.

Однако некоторые лекарственные вещества могут транспортироваться в клетку и сами непосредственно изменять функции клетки. Так, например, эстрогены, поступая в клеточное ядро, могут взаимодействовать с дезоксирибонуклеиновой кислотой (ДНК), влияя тем самым на интенсивность процессов считывания ДНК.

Транспорт ЛВ через мембраны клеток

Существует несколько основных путей транспорта лекарственных веществ в клетки¹⁷.

1. **Свободная диффузия** — характерна для липофильных соединений, идет по градиенту концентрации без затрат энергии.
2. **Облегченная диффузия** — наблюдается преимущественно у моносахаридов. Идет по градиенту концентрации, однако перенос лекарственных веществ через клеточную мембрану потенцируется клеточными макроэргическими соединениями (преимущественно аденозинтрифосфат (АТФ)).
3. **Сопряженный транспорт**. Используется для обмена лекарственных веществ, являющихся сахарами или аминокислотами, на внутриклеточные ионы (Na^+ , K^+ , Ca^{++}). В процессе переноса участвуют АТФ-зависимые белки (пермиазы).
4. **Транспорт через ионные каналы**. Таким образом в клетку через ионные каналы поступают препараты, являющиеся неорганическими ионами. Так, например, через натриевые и калиевые каналы поступают ионы лития, через кальциевые каналы — ионы магния.
5. **Адсорбционный эндоцитоз**. Наблюдается у ряда высокомолекулярных препаратов, при этом молекулы лекарственного вещества предварительно адсорбируются на поверхности клетки за счет связывания с рецепторами или гликокаликсом клетки. После адсорбции молекул лекарственного вещества наблюдается впячивание клеточной мембраны, образование пиноцитарного пузырька и транспорт адсорбированных молекул в составе этого пузырька в клетку.

После поступления лекарственных веществ в клетку наблюдается его распределение по клеточным компартментам. К сожалению, данный процесс практически не изучен.

Транспорт ЛВ с помощью Р-гликопротеина

Поступившее в клетку лекарственное вещество или подвергается метаболизму (см. гл. 3), или выводится с участием белков-переносчиков, из которых основным является Р-гликопротеин. Он имеет молекулярную массу 170 кДа и является АТФ-азой. Полипептидная часть Р-гликопротеина содер-

жит 1280 аминокислотных остатков, образующих 12 транс-мембранных доменов и два АТФ-связывающих центра. Он осуществляет выведение ионов хлора и гидрофобных токсичных соединений из клеток. С его участием из клеток удаляются противоопухолевые препараты. Высокая экспрессия гликопротеина Р является одним из факторов, обуславливающих резистентность атипических клеток к цитостатической терапии, т.к. при этом лекарственное вещество настолько быстро удаляется из клетки, что в ней не создается его эффективная концентрация¹⁸.

2.4 Резюме

Действие ряда ЛВ инициируется взаимодействием с рецепторами, расположенными на мембране клеток.

Если для развития эффекта ЛВ ему необходимо проникнуть внутрь клетки, транспорт через плазматическую мембрану осуществляется различными механизмами: простая и облегченная диффузия, активный транспорт, перенос через ионные каналы или эндоцитоз.

Выбор конкретного пути внутриклеточного транспорта определяется в основном физико-химическими свойствами ЛВ и сродством к существующим белкам-переносчикам, находящимся на мембране клеток.

Внутриклеточная концентрация некоторых ЛВ может снижаться за счет функционирования Р-гликопротеина. Он активно выбрасывает из клетки накопившиеся ЛВ, используя энергию гидролиза АТФ.

Краткие итоги главы

Распределение лекарственных веществ обуславливает их поступление в эфферентные органы и ткани и в конечном итоге — развитие терапевтического эффекта. На характер распределения оказывают влияние: химическая природа лекарственного вещества, транспортные системы крови, гистогематические барьеры и другие факторы. Наличие транспортных систем крови обуславливает конкуренцию различных ЛВ за связывание с ними, что может привести к развитию лекарственных взаимодействий и повысить вероятность развития побочных эффектов терапии.

Гематотканевые барьеры ограничивают поступление циркулирующих молекул в ткани и, соответственно, развитие биологических эффектов ЛВ в этих тканях.

Характер распределения ЛВ и взаимодействия с эффекторами обуславливает сложную зависимость между концентрацией препарата в плазме крови и терапевтическим эффектом. Лишь в простейшем случае эта связь линейна. Во всех остальных случаях повышение концентрации лекарственного препарата приводит к нелинейному изменению величины ответа, а иногда — к его извращению. Это следует учитывать при увеличении дозировки лекарственного препарата с целью повышения эффективности терапии.

Литература

1. Eichler H.G., Muller M. *Clin. Pharmacokinet.* 1998; 34 (2): 95—9.
2. Rowland M., Tozer T.N. *Clinical pharmacokinetics*. Baltimore, Philadelphia, Hong Kong and so on, 1995.
3. Сергеев П.В. (ред.). *Биохимическая фармакология*. М., 1982.
4. Сергеев П.В., Галенко-Ярошевский П.А., Шимановский Н.Л. *Очерки биохимической фармакологии*. М., 1996.
5. Маршалл В. Дж. *Клиническая биохимия*. М., 1999.
6. Veldhuis J.D., Johnson M.L., Faunt, LM et al. *J Clin Invest* 1993; 91: 629—41.
7. Barnard R., Wolff R. J. *Theor. Biol.* 1998; 190: 333—39.
8. Guyton A.C. *Textbook of medical physiology*. Philadelphia, 1986.
9. Brodie B.B., Kurz H., Schanker L.S. *J. Pharmacol. Exp. Ther.* 1960; 130: 20—5.
10. Friedrich S., Saville B., Cheng Y.L. *J. Pharmacol. Ther.* 1997; 13 (5): 445—59.
11. Davson H., Zlokovic B., Rakic L., Segal M.B. *An Introduction to the Blood-Brain Barrier*. Boca Raton, 1993.
12. Peterson D.R. *Encyclopedia of Life Science*. www.els.net
13. Яковлев В.П., Яковлев С.В., Белоусов Ю.Б., Леонова М.В. (ред.) *Антимикробная химиотерапия*. М., 2002.
14. Lee G., Dallas S., Hog M., Bendayan R. *Pharmacol. Rev.* 2001; 53 (4): 569—96.
15. Loscher W., Potschka H. *J. Pharmacol. Exp. Ther.* 2002; 301 (1): 7—14.
16. Taylor E.M. *Clin. Pharmacokinet.* 2002; 41(2): 81—92.
17. Gandhi V., Plunkett. *Clin. Pharmacokinet.* 2002; 41(2): 93—103.
18. Силуянова С.Н., Андриянова Л.Е., Лесничук С.А. *Вопр. биол. мед. фармацевт. химии*. 2002; (3): 50—6.

Глава 3.**Метаболизм и экскреция лекарственных веществ****3.1. Биотрансформация лекарственных веществ**

Лекарственные вещества, поступающие в системный кровоток, подвергаются метаболизму (биотрансформации), или же изменению химических свойств действующих веществ под влиянием ферментов организма. Данные процессы имеют существенное значение для изменения концентрации активных компонентов препаратов в органах и тканях организма, а также для лекарственного взаимодействия (см. гл. 5). Соответственно, эффективность и безопасность терапии во многих случаях определяется процессами биотрансформации. Их изучение началось в 1940—50 гг. С тех пор множество исследований посвящено изучению влияния метаболизма на фармакокинетику лекарственных средств.

Под биотрансформацией, или метаболизмом, понимают комплекс физико-химических и биохимических превращений лекарственных веществ, протекающий в организме.

Суть процессов биотрансформации
ЛВ

В процессе этого образуются полярные водорастворимые вещества (метаболиты), легче выводящиеся из организма. Например, попадая в организм, толуол окисляется ферментами эндоплазматического ретикулума до бензилового спирта, который в цитоплазме окисляется до бензойной кислоты. Последняя, в свою очередь, соединяется с глицином. Образующийся бензоилглицин (гиппуровая кислота) хорошо растворима в воде и поэтому легко выводится с мочой. В большинстве случаев метаболиты лекарственных средств менее биологически активны и менее токсичны, чем исходные соединения. Однако биотрансформация некоторых веществ приводит к образованию метаболитов, более активных по сравнению с введенными в организм веществами (табл. 3.1). В других случаях возможно образование токсичных метаболитов. Так, из полициклических углеводов образуются канцерогенные соединения.

Таблица 3.1. Примеры биотрансформации лекарственных веществ в активные метаболиты

Исходное ЛВ	Активный метаболит
Аллопуринол	Аллоксантин
Амитриптилин	Нортриптилин
Ацетилсалициловая кислота	Салициловая кислота
Бакампициллин	Ампициллин
Фенилбутазон	Оксифенбутазон
Валацикловир	Ацикловир
Дезогестрел	3-кетодезогестрел
Диазепам	Нордiazепам, оксазепам
Дигитоксин	Дигоксин
Кариндациллин	Карбанициллин
Карфенициллин	Карбанициллин
Кларитромицин	14-гидроксикларитромицин
Кодеин	Морфин
Кортизон	Гидрокортизон
Метилдопа	Метилнорадреналин
Пивампициллин	Ампициллин
Преднизон	Преднизолон
Новокаионамид	N-ацетилновокаионамид
Пропанолол	4-оксипропранолол
Спиронолактон	Канренон
Фамцикловир	Пенцикловир
Фенацетин	Ацетаминофен (парацетамол)
Хлордiazепоксид	Дезметилхлордiazепоксид
Эналаприл	Эналаприлат

Основные типы реакций биотрансфор- мации ЛВ

С физиологической точки зрения процессы биотрансформации основаны на том, что по своей химической природе большинство ЛВ являются чужеродными химическими веществами, или *ксенобиотиками*^{*}, которые характеризуются чрезвычайно разнообразной структурной вариабельностью.

Несмотря на то что большинство ферментов, участвующих в метаболизме ксенобиотиков, имеют низкую субстратную специфичность (т.е. способность трансформировать несколько типов субстрата), химическая природа ксенобиотиков настолько разнообразна, что для химической модификации всех известных ксенобиотиков оказывается недостаточным наличие одной ферментной системы или одного ферментного семейства или даже суперсемейства. Существует несколько десятков, если не сотен, суперсемейств ферментов, осуществляющих метаболизм лекарственных веществ. Этими ферментами катализируются разнообразные реакции:

- окисления;

^{*} Греч. "*xenos*" — чужой, "*bios*" — жизнь, т.е. вещества, чужеродные для организма человека.

- восстановления;
- гидролиза;
- синтеза и др.

Индукция и ингибирование ферментов метаболизма

Оказалось, что многие ксенобиотики могут активно менять активность ферментов (индуцировать, или увеличивать, и ингибировать, или замедлять) не только для самих себя, но и для других лекарственных веществ (табл. 3.2, 3.3). В этом случае скорость метаболизма соответствующих лекарственных веществ изменяется (рис. 3.1). Сочетанная терапия подобными лекарственными препаратами требует особой осторожности и, возможно, ТЛМ.

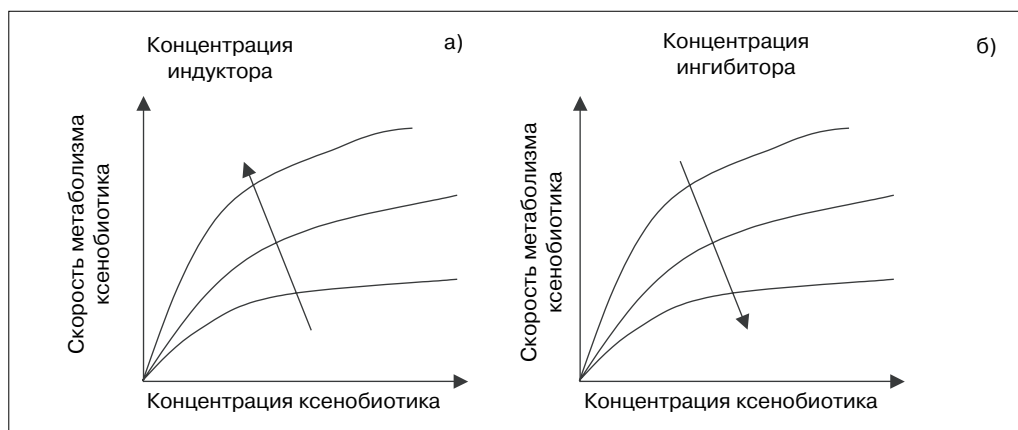


Рис. 3.1. Изменение скорости метаболизма лекарственных веществ при увеличении концентрации индуктора (а) или ингибитора (б) ферментов метаболизма

Таблица 3.2. Некоторые индукторы и ингибиторы ферментов

Ингибиторы	Индукторы
Аллопуринол	Барбитураты
Индометацин	Диазепам
Интراكоназол	Димедрол
Кетоконазол	Дифенин
Кортикостероиды	Изониазид
Тетрациклин	Карбамазепин
Хлорамфеникол	Кофеин
Циметидин	Мепробамат
Ципрофлоксацин	Никоин
Эритромицин	Рифампицин
	Трициклические антидепрессанты
	Фенилбутазон
	Фенитоин
	Фенобарбитал
	Этанол

Таблица 3.3. Лекарственные вещества, биотрансформация которых усиливается под влиянием некоторых индукторов ферментов

Фенобарбитал	Рифампицин	Фенитоин
Аминазин	Варфарин	Гидрокортизон
Антипирин	Гептобарбитал	Дексаметазон
Варфарин	Гидрокортизон	Дигитоксин
Гидрокортизон	Гликодиазин	Дикумарин
Гризеофульвин	Дигитоксин	Тироксин
Диазепам	Норэтилстерон	Фенитоин
Дигитоксин	Рифампицин	
Дикумарин	Толбутамид	
Нитроглицерин		
Оральные контрацептивы		
Рифампицин		
Тестостерон		
Фенитоин		
Фенобарбитал		
Хинин		

Итак

1. В зависимости от способности ЛВ влиять на активность ферментов метаболизма, их разделяют на вещества-ингибиторы и вещества-индукторы метаболизма.
2. Изменение скорости метаболизма затрагивает биотрансформацию не только вводимых вместе с ними лекарственных веществ, но и самих индукторов/ингибиторов метаболизма.

Начальные представления о биотрансформации ксенобиотиков в организме^{1,2}

Распределение в организме ферментов метаболизма ЛВ

На биотрансформацию лекарственных средств в организме влияют возраст, пол, окружающая среда, характер питания, заболевания и т.д. (см. гл. 4, 5). Ферменты, участвующие в метаболизме ксенобиотиков, широко представлены в различных органах и тканях организма: кишечнике, почках, мышцах, головном мозге, плаценте, крови, печени и т.д. Как было отмечено в главе 1, метаболизм ряда лекарственных средств может наблюдаться уже в месте введения. Однако особенно интенсивно процессы метаболизма протекают в печени. В соответствии с этим различают *печеночную* и *внепеченочную* биотрансформацию, которые не отличаются по биохимическим механизмам³. Однако такое разделение существенно для оптимизации дозирования лекарственных веществ при заболеваниях печени (см. гл. 5).

Понятие пресистемного метаболизма ЛВ

Так как кровь от большей части кишечника оттекает в *v. portae*, то при энтеральном введении лекарственные вещества до поступления в системный кровоток проходят через печень.

Исключение составляют лекарственные вещества, всасывающиеся в ротовой полости (нитроглицерин, валидол, глицерин и др.), нижней трети прямой кишки. При прохождении лекарственных средств через печень большинство из них подвергается биотрансформации, что называют **эффектом первого прохождения**⁴, или **пресистемным метаболизмом ЛВ** (рис. 3.2). В результате первого прохождения через печень часть лекарственных веществ инактивируется, а часть, наоборот, становится активной, что приводит к изменению системной биодоступности лекарств.

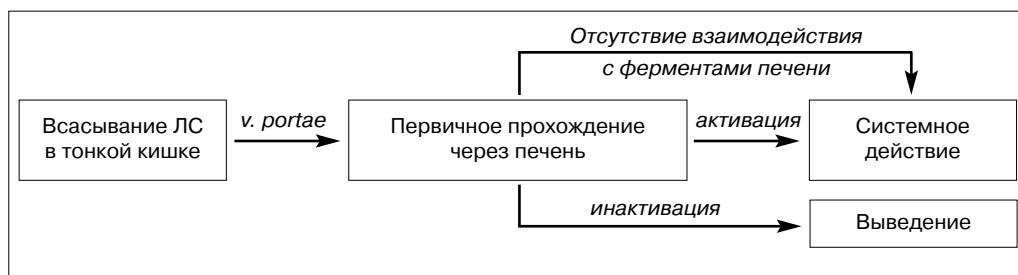


Рис. 3.2. Схема "эффекта первого прохождения"

ПРИМЕР 1. При пероральном введении инсулина он разрушается ферментами ЖКТ. Если инсулин защитить от деградации ферментами ЖКТ, например, при помощи липосом, то он поступит в кровь в тонком кишечнике. Эта кровь оттекает в *v. portae*. В печени инсулин полностью подвергается инактивации под влиянием инсулиназы. В результате системная биодоступность инсулина при его пероральном введении становится близка к нулю. Поэтому обычно препарат вводят подкожно.

ПРИМЕР 2. Ингибиторы ангиотензинпревращающего фермента (АПФ), кроме лизиноприла и каптоприла, поступают в организм в неактивном виде. При их первичном прохождении через печень наблюдается активация препаратов. Так, под влиянием ферментов печени из эналаприла образуется эналаприлат, который действительно обладает свойствами ингибитора АПФ. Без прохождения через печень ингибиторы АПФ остаются неактивными, поэтому их вводят только перорально. При заболеваниях печени, например, при алкогольном гепатозе, нарушается активация ингибиторов АПФ и лечение ими становится неэффективным. В клинике остается возможным применение только лизиноприла и каптоприла, которые не активируются печенью.

Итак

1. При пероральном применении ЛВ поступают сначала в портальную систему и лишь затем в системный кровоток.
2. "Эффект первого прохождения" через печень играет определяющую роль в действии ряда ЛВ, влияя на их биодоступность.

3.1 Резюме

Биотрансформация — это совокупность физико-химических процессов, протекающих в организме и приводящих к образованию веществ (метаболитов), которые легче выводятся из организма.

В результате биотрансформации лекарственных веществ могут образовываться как неактивные, так и активные метаболиты, в т.ч. токсичные или канцерогенные.

Рассмотрим процессы биотрансформации лекарств подробнее.

3.2. Печеночная биотрансформация

Факторы, определяющие печеночный клиренс ЛВ

Лекарственные вещества разделяют на две группы — с *высоким* и с *низким печеночным клиренсом* (см. “Суммарная эффективность систем экскреции лекарственных веществ клиренс”, с. 118). Для лекарственных веществ первой группы характерна высокая степень экстракции гепатоцитами из крови. Способность печени метаболизировать эти препараты зависит от скорости кровотока. Печеночный клиренс лекарственных веществ второй группы зависит не от скорости кровотока, а от емкости ферментативных систем печени, метаболизирующих данные препараты. Последние могут обладать высокой (дифенин, хинидин, толбутамид) или низкой степенью связывания с белками (теофиллин, парацетамол). Метаболизм веществ с *низким печеночным клиренсом* и *высокой способностью к связыванию с белками* зависит прежде всего от степени их связывания с белками крови, а не от скорости кровотока в печени (табл. 3.4).

Таблица 3.4. Фармакокинетическая классификация лекарственных веществ, преимущественно метаболизируемых в печени

Лекарственное вещество	Индекс экстракции гепатоцитами	Связывание с белками, %
С высоким клиренсом		
Лабеталол	0,7	50
Лидокаин	0,7	45—80
Морфин	0,5—0,75	35
Пентазоцин	0,8	95
Пропранолол	0,64	93
С низким клиренсом и высокой способностью к связыванию с белками		
Аминазин (хлорпромазин)	0,22	98
Диазепам	0,03	98
Дигитоксин	0,005	97
Дифенин	0,3	90

КЛИНИЧЕСКАЯ ФАРМАКОКИНЕТИКА

Таблица 3.4. Окончание

Лекарственное вещество	Индекс экстракции гепатоцитами	Связывание с белками, %
Толбутамид	0,02	98
Хинидин	0,27	82
С низким клиренсом и малой способностью к связыванию с белками		
Левомецетин	0,28	60—80
Парацетамол	0,4	35
Теofilлин	0,09	59
Тиопентал	0,28	68—72

Особенности пресистемного метаболизма ЛВ

Как уже было сказано, биотрансформацию ЛВ при первичном прохождении через печень в процессе всасывания называют **пресистемным метаболизмом** (т.н. "эффект первого прохождения"). Интенсивность пресистемного метаболизма зависит от скорости печеночного кровотока. Наиболее важные ЛВ с высокой степенью пресистемного метаболизма — антагонисты кальция, липофильные β -адреноблокаторы, нитраты, ингибиторы АПФ и др.

Существует несколько способов преодоления пресистемного метаболизма лекарств. Один из них — изменение режимов дозирования: увеличение разовой дозы препарата и сокращение интервалов между приемами. Другим способом является создание пролекарств (например, ингибиторы АПФ: эналаприл, периндоприл, рамиприл, трандолаприл, цилазаприл), которые, подвергаясь пресистемному метаболизму, превращаются в активные вещества, вызывающие фармакологические эффекты.

Лекарственные вещества, подвергающиеся интенсивному печеночному метаболизму, имеют существенно различающиеся степени биодоступности при пероральном и других путях введения. При пероральном введении с кровью, поступающей из кишечника, эти препараты поступают в печень, что приводит к их пресистемному метаболизму и в свою очередь уменьшает их биодоступность.

Лекарственные вещества с высокой степенью пресистемного метаболизма

6-меркаптопурин	Изопротеренол	Нитроглицерин
Алпренолол	Изосорбида динитрат	Нифедипин
Амитриптилин	Кетамин	Папаверин
Ацетилсалициловая кислота	Лабетолол	Пентазоцин
Верапамил	Лидокаин	Пентоксифиллин
Гидралазин	Лоркаинид	Пропранолол
Дезипрамин	Метопролол	Скополамин
Дигидроэрготамин	Морфин	Тестостерон
Дилтиазем	Налоксон	Фенацетин
Доксорубицин	Налтрексон	Хлорпромазин
Изадрин	Неостигмин	Цитарабин
Имипрамин	Никардипин	Энкаинид
	Никотин	Эстрадиол

Морфологические и биохимические основы печеночной биотрансформации

Развитие электронной микроскопии позволило исследователям в 1945 г. обнаружить в эндоплазме печеночных клеток вакуолярную систему, которая имеет вид ограниченных мембранных структур. В 1953 г. Портер назвал эту структуру клетки **эндоплазматической сетью**, или **ретикулулом**⁵. Это название осталось доминирующим в современной литературе, хотя существует множество синонимов. Эндоплазматическая сеть тесно связана с выпячиванием клеточной оболочки в цитоплазму. Эргастоплазма сообщается с аппаратами Гольджи, окружает митохондрии. Из этого следует, что эндоплазматическая сеть представляет собой общую внутриклеточную систему, объединяющую все клеточные органеллы в единое целое, являясь динамическим скелетом клетки.

Установлено, что большинство ксенобиотиков метаболизируется паренхиматозными клетками печени. Большая часть ферментов, участвующих в биотрансформации лекарственных веществ, локализована в гладком и шероховатом эндоплазматическом ретикулумах, однако есть ферменты, локализованные в цитоплазме клетки, в цитоплазматической или ядерной мембране, лизосомах и т.д.⁶

Итак

Печень — основной орган, в котором происходит метаболизм ЛВ. Внутриклеточная локализация ферментов метаболизма отличается большим разнообразием, но основная нагрузка ложится на ферменты, локализованные в гладком и шероховатом эндоплазматическом ретикулумах гепатоцитов, т.н. микросомальные ферменты метаболизма ЛВ.

Прохождение лекарственных веществ через печень

Транспортные системы переноса ЛВ в гепатоциты

Для того чтобы ксенобиотики были химически модифицированы под влиянием ферментов печени, необходим их транспорт из крови в гепатоциты и выделение метаболитов из клеток преимущественно в желчь (рис. 3.3). Захват (up-take) лекарственных веществ из крови гепатоцитами — дозозависимый процесс, обычно протекающий с участием белков-переносчиков^{7, 8}. Описано не менее четырех независимых транспортных систем гепатоцитов: для органических катионов и анионов, желчных кислот и нейтральных соединений⁹. В норме у взрослых емкость транспортных систем как минимум в десять раз превышает любые разумные концентрации лекарственных веществ, поэтому данный транспорт не является насыщаемым (см. рис. 1.19)¹⁰. Кроме того, скорость транспорта большинства лекарственных веществ превосходит скорость их метаболизма, т.е. процесс транспорта лекарств в гепатоциты не лимитирует их метаболизм¹¹.

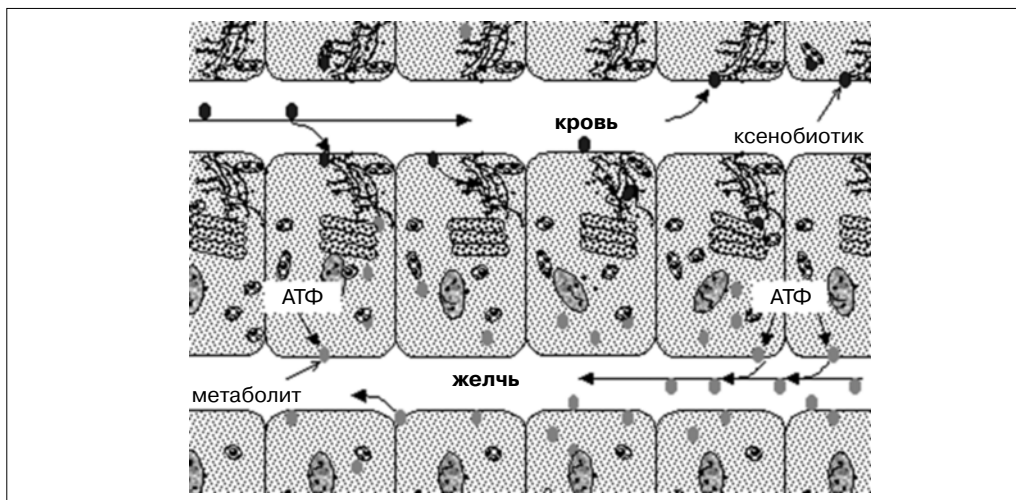


Рис. 3.3. Схема транспорта ксенобиотиков в гепатоциты и выделения их из клеток

Однако для ряда лекарственных веществ (дигоксина, дигитоксина, эозина, оубаина и др.) развитие транспортных систем наблюдается только в постнатальном периоде. Это обуславливает более медленный транспорт этих лекарственных веществ и более медленное выведение у новорожденных, чем у взрослых^{12, 13}.

Некоторые лекарственные вещества, например, фенobarбитал, могут индуцировать транспортные системы гепатоцитов, что приводит к более быстрому метаболизму других лекарственных веществ¹⁴ (см. гл. 5). Кроме того, фенobarбитал индуцирует активность транспортных систем, осуществляющих перенос метаболитов из гепатоцитов в желчь¹⁵.

**Механизмы
направленного
транспорта ЛВ из
гепатоцитов
в желчь**

Аналогично тому, как существует множество транспортных систем, осуществляющих захват ксенобиотиков из крови и их перенос в гепатоциты, по крайней мере несколько суперсемейств белков-транспортёров участвуют в выведении метаболитов в желчь: для кислот, оснований, нейтральных соединений, желчных кислот и металлов¹⁶. Характерно, что концентрация большинства метаболитов ксенобиотиков в желчи существенно больше, чем в крови¹⁷, что подразумевает наличие процессов активного переноса метаболитов¹⁸. То есть для транспорта метаболитов ксенобиотиков необходима энергия макроэргов (обычно АТФ)¹⁹. Поэтому любые патологические состояния, приводящие к гипоксии или дистрофии гепатоцитов, индуцируют нарушение транспорта метаболитов ксенобиотиков из гепатоцитов в желчь (см. также гл. 4).

В отличие от транспортных систем, осуществляющих захват ксенобиотиков из крови и их перенос в гепатоциты, емкость систем, выводящих метаболиты ксенобиотиков, ограничена^{20, 21}. Поэтому при избыточном поступлении ксенобиотиков в организм возможна ситуация, когда ксенобиотики избыточно захватываются гепатоцитами, а продукты метаболизма не успе-

вают выводиться и накапливаются в клетках, приводя к их токсическому перерождению. Клинически это проявляется как токсический гепатит.

Отметим, что после поступления с желчью в тонкий кишечник некоторые лекарственные препараты могут повторно всасываться, участвуя в энтерогепатической циркуляции, что иногда может приводить к их кумуляции.

Итак

1. В большинстве случаев скорость переноса ЛВ в гепатоциты высокая и не лимитирует их метаболизм.
2. Транспорт метаболитов ЛВ из гепатоцитов энергозависим. Патологические состояния, приводящие к гипоксии или дистрофии печени, сопровождаются нарушениями выделения метаболитов ЛВ с желчью.
3. Ограниченная емкость транспортных систем, выводящих метаболиты ЛВ, может быть причиной их избыточного накопления в гепатоцитах и последующего токсического повреждения.

Механизмы биотрансформации лекарственных веществ в печени

В гепатоцитах наиболее полно представлен набор ферментных систем, осуществляющих окисление разнообразных ксенобиотиков. Различают два типа реакций метаболизма лекарственных препаратов в организме: несинтетические (фаза I биотрансформации) и синтетические (фаза II биотрансформации):

Две фазы биотрансформации ЛВ

- **Фаза I:** окисление (гидроксилирование, дезалкилирование, дезаминирование, дегидрогенация), восстановление, гидролиз или сходная модификация ЛВ, что приводит к введению в молекулу ксенобиотика группы, способной к конъюгации.
- **Фаза II:** биосинтетическая реакция модифицированного ЛВ с эндогенной полярной молекулой (табл. 3.5).

Несинтетические реакции метаболизма лекарственных препаратов 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 лекарственных средств с эндогенными субстратами (глюкуроновая кислота, сульфаты, глицин, глутатион, метильные группы, вода и др.). Соединение этих веществ с лекарственными препаратами происходит через ряд функциональных групп: гидроксильную, карбоксильную, аминную, эпоксидную.

После завершения реакции молекула препарата становится более полярной и, следовательно, легче выводится из организма.

Таблица 3.5. Типы реакций метаболизма лекарственных веществ²²

Тип реакции	Лекарственные вещества
I. Несинтетические реакции (катализируются ферментами эндоплазматического ретикулума или немикросомальными ферментами)	
О к и с л е н и е	
Алифатическое гидроксилирование или окисление боковой цепочки молекулы	Тиопентал, метогекситал, пентазоцин
Ароматическое гидроксилирование или гидроксилирование ароматического кольца	Хлорпромазин, фенилбутазон, лидокаин, салициловая кислота, фенацетин, фенамин
О-дезалкилирование	Фенацетин, кодеин, метоксифлуран
N-дезалкилирование	Морфин, кодеин, атропин, имизин, изадрин, кетамин фентанил
S-дезалкилирование	Барбитуровая кислота
N-окисление	Аминазин, имизин, морфин
S-окисление	Аминазин
Дезаминирование	Фенамин, гистамин
Десульфирование	Тиобарбитураты, тиоридазин
Дегалогенизация	Галотан, метоксифлуран, энфлуран
В о с с т а н о в л е н и е	
Восстановление азогруппы	Стрептоцид, фазадиний
Восстановление нитрогруппы	Нитразепам, левомецетин
Восстановление карбоновых кислот	Преднизолон
Восстановление, катализируемое алкогольдегидрогеназой	Этанол, хлоралгидрат
Г и д р о л и з	
Эфирный гидролиз	Ацетилсалициловая кислота, норадреналин, кокаин, новокаинамид
Амидный гидролиз	Лидокаин, пилокарпин, изониазид, новокаинамид, фентанил
II. Синтетические реакции	
Конъюгация с глюкуроновой кислотой	Салициловая кислота, морфин, парацетамол, налорфин, сульфаниламиды
Конъюгация с сульфатами	Парацетамол, морфин, изадрин, салициламид
Конъюгация с аминокислотами:	
• глицином	Салициловая кислота, никотиновая кислота
• глутатионом	Изоникотиновая кислота
• глутамином	Парацетамол
Ацетилирование	Новокаинамид, сульфонамиды
Метилирование	Норадреналин, гистамин, тиюрацил, никотиновая кислота

Фаза I биотрансформации

Цитохром Р450-зависимые реакции окисления (микросомальные реакции окисления)

Реакции микросомального окисления ЛВ

Суть реакций окисления, которые участвуют в детоксикации ядов и метаболизма некоторых эндогенных субстратов, состоит в гидроксилировании, т.е. во введении гидроксильной группы в структуру фармакологического препарата, что делает последний более полярным и облегчает его выведение почками. Гидроксильная группа может быть введена в молекулу в результате окисления, восстановления или гидролиза.

При помощи меченого кислорода было показано, что, во-первых, в реакциях гидроксилирования участвует молекулярный кислород воздуха, во-вторых, один атом кислорода восстанавливается до воды, а другой инкорпорируется в составе гидроксильной группы в молекулу метаболизируемого субстрата.

Процесс микросомального окисления можно представить в виде следующего уравнения:



где RH — фармакологический препарат.

Микросомальному преобразованию подвергаются прежде всего жирорастворимые вещества, которые легко проникают через мембраны в эндоплазматический ретикулум. Система микросомального гидроксилирования состоит по меньшей мере из двух каталитических компонентов: цитохрома Р450 и флавопротеида. Последний катализирует восстановление этого цитохрома посредством НАДФН и называется НАДФН-цитохром-Р450-редуктазой. Некоторые авторы предполагают, что данный флавопротеид, помимо своей основной функции (переноса электронов в гидроксилирующей системе), может катализировать и некоторые оксигеназные и редуктазные реакции.

Цитохром Р450 представляет собой фосфолипидпротогем-сульфидпротеиновый комплекс, который в восстановленной форме имеет сродство к оксиду углерода. Свое название этот цитохром получил из-за того, что в восстановленном состоянии он образует довольно прочный комплекс с СО, имеющий максимум поглощения при 450 нм.

Роль цитохрома Р450 в метаболизме ЛВ

Цитохром Р450 (ЕС 1.14.14.1) является неспецифической монооксигеназой. По современным представлениям, роль цитохрома Р450 заключается в связывании с субстратом, что ведет, по-видимому, к изменению электронной структуры как самого цитохрома, так и субстрата. С другой стороны, цитохрому Р450 отводится большая роль в активации молекулярного кислорода.

Механизм гидроксилирования включает пять основных стадий процесса (рис. 3.4). На первой стадии метаболизируемый субстрат связывается с окисленной формой цитохрома Р450. Образующийся цитохром-субстратный комплекс обладает характерным спектром поглощения, причем в зависимости от субстратов обнаруживаются спектральные изменения двух типов. Гексобарбитал, амидопирин, фенобарбитал и другие вызывают спектральные изменения первого типа: максимум поглощения при 395–390,

минимум — при 420—425 нм. Анилин, метопирин дают при связывании с цитохромом Р450 второй тип спектральных изменений, похожий на зеркальное изображение первого: с максимумом поглощения при 425—435 и минимумом при 390—400 нм.

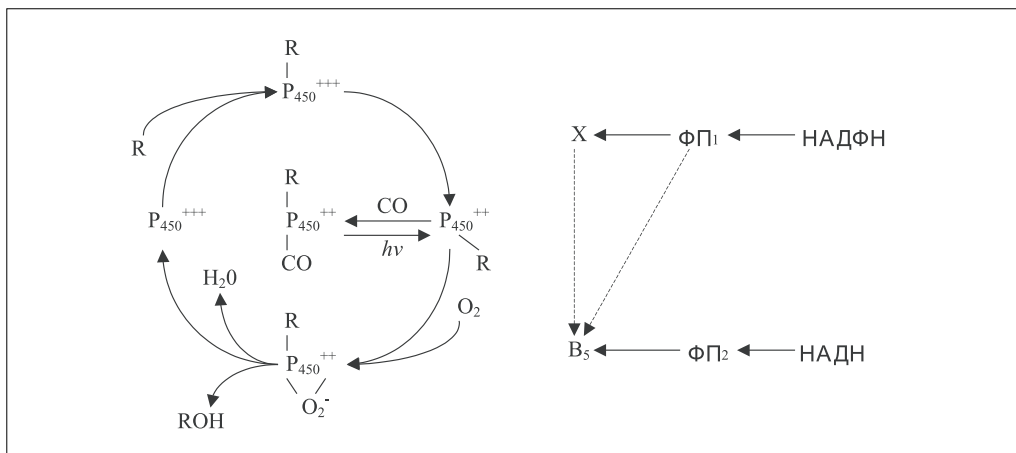


Рис. 3.4. Схема микросомального окисления²³

Цитохромы обозначены только буквами

ФП — флавопротеин

R — радикал ксенобиотика

X — промежуточное соединение

\bar{e} — электрон

$h\nu$ — квант света

Генный полиморфизм цитохрома Р450

Вторая стадия гидроксилирования заключается в восстановлении фермент-субстратного комплекса. Затем идет образование тройного комплекса: восстановленный цитохром Р450-субстрат-кислород. Четвертая стадия включает в себя активирование молекулярного кислорода в этом комплексе путем его восстановления. Завершается этот цикл распадом образовавшегося комплекса на окисленный цитохром Р450, гидроксилированный продукт метаболизма и воду. Ксенобиотики связываются с одним из цитохромов системы Р446—Р455 (зачастую по первому обнаруженному ферменту этой системы указывают только цитохром Р450).

Цитохром Р450 преимущественно представлен в печени, он является гетерогенным ферментом, его суперсемейства обозначают как СУР (CYtochrome P), помечая буквами и цифрами, например, СУР3А3-5. Для генов, кодирующих цитохром Р450, характерен большой полиморфизм²⁴. Дебризоквин, гипотензивное средство, в настоящее время практически не применяющееся, был первым препаратом, для которого было доказано наличие индивидуальных генетических особенностей метаболизма, протекающего с участием цитохрома Р450: показано, что у 10% лиц белой расы скорость метаболизма препарата снижена. Обнаружено, что такая особенность метаболизма связана с рецессивной мутацией, приводящей к снижению активности дебризолингидроксилазы (СУР2D6)*. Множество ЛВ метаболизируются с участием этого фермента, кроме того, ряд ЛВ может повлиять на этот метаболизм (рис. 3.5, табл. 3.6).

* См. также гл. 4.

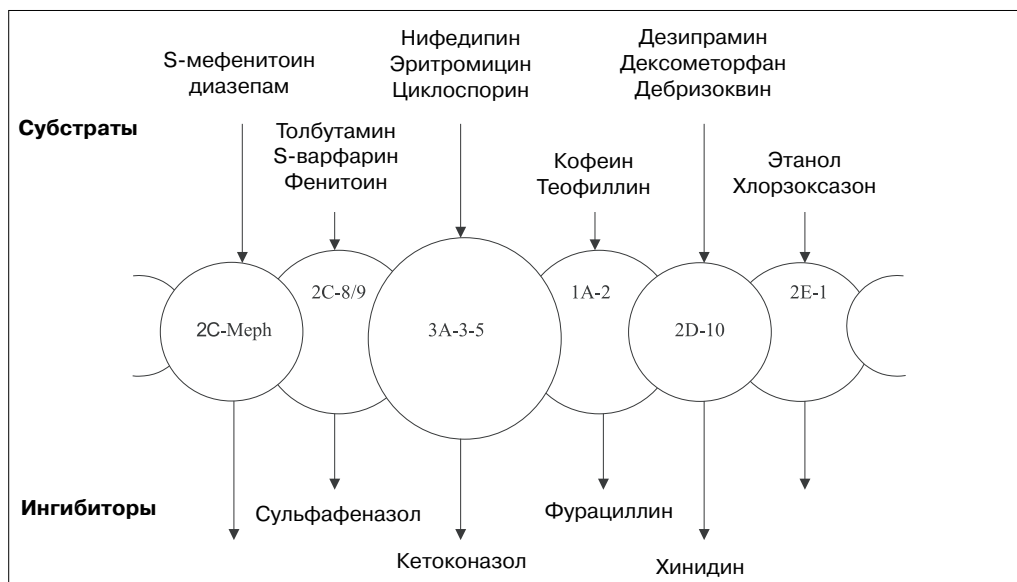


Рис 3.5. Графическое представление различных изоформ цитохрома P450 у человека (кружки). Пересечения кружков означают перекрестную субстратную специфичность. Стрелки показывают метаболические пути²⁵

Таблица 3.6. Лекарственные вещества, метаболизируемые цитохромом P450

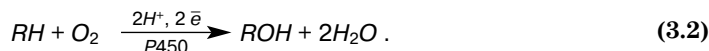
СУР	Лекарственные вещества
1A2	Аденин, 4-Аминобифенил, Амитриптилин, Антипирин, Арахидоновая кислота Ацетоаминофен, Беноксапрофен, Варфарин, Верапамил, Галоперидол, 1,3-Динитропирен, Зилеутон, Золмитрипан, Имипрамин, Клозапин, Кломипрамин, Кофеин, Мексилетин, Напроксен, Оланзапин, Ондансетрон, Пропранолол, Рилузон, Ропивакаин, Такрин, Теофиллин, Уропорпорфириноген, Циклобензаприн, Фенацетин, Флувоксамин, Эстрадиол
2B6	Бупропирон, Изофосфамид, Циклофосфамид
2C19	<i>Ингибиторы протонной помпы:</i> Лансопразол, Омепразол, Пантопразол <i>Противоэпилептические:</i> Диазепам, Фенитоин, Фенобарбитал Амитриптилин, Барбитал, Варфарин, Гексобарбитал, Имипрамин, Индометацин, Кломипрамин, Мерфобарбитал, Моклобемид, Нельфинавир, Нилутамид, Нортриптилин, Примидон, Прогестерон, Пропранолол, Тенипозид, Циталопрам, Циклофосфамид
2C9	<i>НПВС:</i> Диклофенал, Ибупрофен, Мелоксикам, Напроксен, Приоксикам, Супрофен <i>Пероральные противодиабетические средства:</i> Толбутамид, Глипизид <i>Ингибиторы рецепторов ангиотензина II:</i> Лосартан, Ирбесартан Аминопирин, Амитриптилин, Варфарин, Гигантоин, Прогуанил, Розиглитазон, Тамоксифен, Торсемид, Фенитоин, Флуоксетин, Флувастин, Цекоксиб
2D6	<i>β-блокаторы:</i> Карведилол, Метопролол, Окспренолол, Пропафенон, Пропранолол, Тимолол <i>Антидепрессанты:</i> Амитриптилин, Кломипрамин, Дезипрамин, Имипрамин, Пароксетин <i>Антипсихотические:</i> Галоперидол, Клозапин, Перфеназин, Рисперидон, Тиоридазин Алпренолол, Амфетамин, Буфуралол, Венлаксифен, Дебризоквин, Дексфенфлурамид, Декстрометорфан, Кодеин, Мексилетин, Метоклопрамин, Метоксиамфетамин, Минапирин, Нортриптилин, Ондансетрон, Пергелексин, Перфенаин, Пиндолол, Спартеин, Тамоксифен, Трамодол, Хлорфенирамин, Хлорпромазид, Фекаинид, Фенацетин, Фенформин, Флуоксетин, Флувоксамин, Флуперламин

КЛИНИЧЕСКАЯ ФАРМАКОКИНЕТИКА

Таблица 3.6. Окончание

СУР	Лекарственные вещества
2Е1	<i>Наркозные средства:</i> Галотан, Изофлуран, Метоксифлуран, Хлороформ <i>Азоксиметан, Ацетоаминофен, Анилин, Бензилнитрозамин, Бензол, Глицерин, Изониазид, Никотин, N-нитрозодиметиламин, Теофиллин, Тиобензамид, Толуол, Хлорзоксазон, Энфлуран, Этанол, Этилен, Этиленгликоль</i>
3А4,5,7	<i>Макролиды:</i> Кларитромицин, Эритромицин, <i>Антиаритмические:</i> Амiodарон, Хинидин <i>Бензодиазепины:</i> Альпрозалам, Диазепам, Мидазолам, Триазолам <i>Иммунные препараты:</i> Циклоспорин, Такролимус <i>Противовирусные:</i> Индинавир, Нельфинавир, Ритонавир, Саквинавир <i>Прокинетики:</i> Цизаприд <i>Антигистаминные:</i> Астемизол, Терфенадин, Хлорфенирамин <i>Антагонисты кальция:</i> Амлодипин, Верапамил, Дилтиазем, Лерканидипин, Нифедипин, Нисолдипин, Нитрепирин, Фелодипин <i>Ингибиторы СоА редуктазы:</i> Аторвастатин, Ловастатин, Симвастатин, Церивастатин <i>Гормоны:</i> Гидрокортизон, Кортизол, Прогестерон, Тамоксифен, Тестостерон, Эстрадиол Алдрин, Амитриптилин, Андростендион, Антипирин, Амфетанил, Бензпирен, Бромгексин, Буспирон, Винкристин, Галоперидол, Дапсон, Декстрометорфан, Залеплон, Золпидем, Изониазид, Имидазола производные, Имипрамин, Иринотекан, Кетоконазол, Кломипрамин, Клотримазол, Кодеин, Кокаин, Кофеин, Кумарины, Лидокаин, Метадон, Олеандомицин, Оданестрон, Пимозид, Пропранолол, Рифабутин, Рифампицин, Сальметерол, Сиденафил, Сирилимус, Тамоксифен, Таксол, Терфенадин, Тианептин, Тразодон, Тролеандромицин, Фентанил, Фенобарбитал, Хинолоны, Хлорпромазин, Хлорфениламин, Цизаприд, Циклофосфамид

Цитохромы являются первичными компонентами окислительной ферментной системы. Скорость биотрансформации препаратов системой оксидаз смешанного типа определяется концентрацией цитохрома Р450, количеством различных форм цитохрома Р450 и их сродством к субстрату, концентрацией цитохром-С-редуктазы и скоростью восстановления комплекса "препарат — цитохром Р450". Скорость биотрансформации может зависеть и от конкурирования эндогенных и экзогенных субстратов. Схематично реакция может быть записана следующим образом:



Лекарственные вещества могут как повышать, так и понижать активность микросомальных ферментов (табл. 3.2, 3.3, 3.6).

При низкой скорости метаболизма лекарственных веществ основным ферментом может наблюдаться его перекрестная (альтернативная) утилизация другим ферментом (рис. 3.6), что в ряде случаев приводит к появлению токсических соединений.

**Проявление
совместного
применение ЛС**

В результате изменения скорости и/или направления метаболизма наблюдается изменение клиренса лекарственных веществ, повышается его концентрация в плазме крови, увеличивается время полувыведения. Кроме того, возрастает риск развития токсических осложнений при лекарственной терапии, в результате измененного метаболизма могут начать син-

тезироваться канцерогенные или токсические вещества²⁶. Если больному одновременно назначается несколько лекарственных веществ, метаболизирующихся с участием цитохрома P450, то вероятность развития токсических осложнений лекарственной терапии возрастает. При этом степень возрастания вероятности развития токсической терапии зависит от способности лекарственных веществ взаимодействовать с цитохромом P450²⁷ (табл. 3.7).

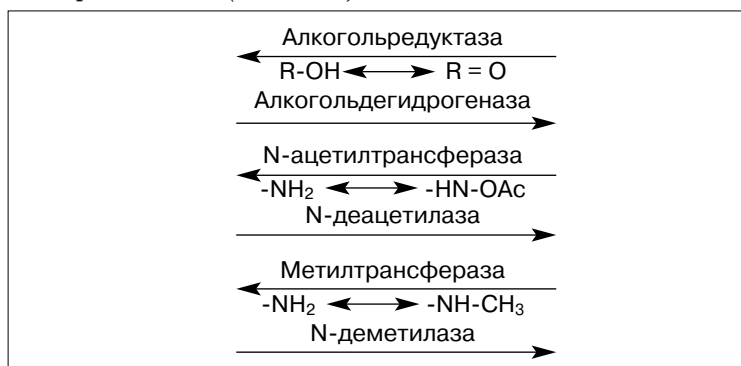


Рис. 3.6. Примеры альтернативных путей метаболизма лекарственных

Таблица 3.7. Классификация лекарственных веществ по их способности взаимодействовать с цитохромом P450

Класс	Примеры	Результат взаимодействия
Необратимое взаимодействие	Астемизол, эритромицин, бензодиазепины, варфарин, сердечные гликозиды, цефалоспорины	Резкое снижение метаболизма препаратов в печени, повышение риска развития токсических осложнений
Обратимое взаимодействие	Вальпроевая кислота, кларитромицин, теофиллин, эстрогены	Возможно замедление метаболизма препаратов в печени, риск развития токсических осложнений невелик
Нет взаимодействия с цитохромом P450	Азитромицин, лизиноприл, соли лития	На уровне печени взаимодействия отсутствуют

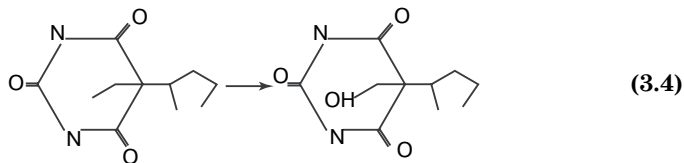
Основные типы реакций превращения лекарственных веществ в эндоплазматическом ретикулуме печени

C-гидроксилирование алифатических соединений, осуществляемое микросомальными ферментами печени, можно представить следующим образом:



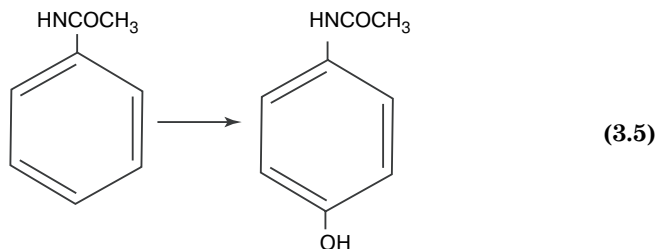
Реакции C-гидроксилирования ЛВ

Обычно субстратами в этих реакциях служат боковые цепи барбитуратов²⁸. Например, этаминал легко гидроксилируется в организме и выводится в следующем виде:



Данная реакция протекает на цитохроме Р450 в присутствии кислорода. Боковая цепь барбитуратов и других лекарственных веществ окисляется ферментами эндоплазматического ретикулума печени до первичных и вторичных спиртов. Эта реакция может ингибироваться такими веществами, как SKF-525A, CO и др., и индуцироваться фенобарбиталом. Другое производное барбитуровой кислоты, препарат гексобарбитал, относится к барбитуратам короткого действия. В организме, помимо гидроксилирования, он дезактивируется N-деметилированием и разрывом барбитурового кольца.

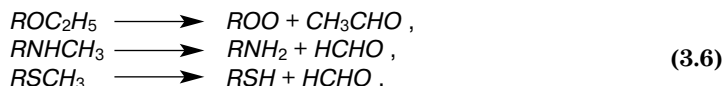
С-гидроксилирование ароматических соединений. Ароматическое гидроксилирование приводит к образованию соединений фенольного типа в результате включения гидроксильной группы в ароматическое кольцо бензола, полициклических углеводородов, гетероциклических соединений и их производных²⁹: гидроксилирование ароматических соединений.



Типичные субстраты гидроксилируются почти исключительно в *para*-положении (90%), не более 10% продукта гидроксилируется в *ortho*-положении. Если же полициклические ароматические углеводороды не содержат в кольце заместитель, то они могут гидроксилироваться в разных положениях. Реактивность кольца в значительной степени влияет на скорость гидроксилирования ароматических субстратов и на положение вводимой OH-группы. Большинство полициклических углеводородов имеет две характерные области реактивности: К-область — наиболее реакционное место, по которому происходит связывание с тканями, и Л-область — место вторичной реактивности, по которому обычно происходит гидроксилирование.

**Реакции
дезалкилирования
ЛВ**

Окислительное дезалкилирование. Потеря лекарственным веществом в организме алкильных групп называется процессом дезалкилирования. Наиболее часто эти группы отщепляются от атомов кислорода, азота или серы, что называется О-, N- и S-дезалкилированием³⁰:

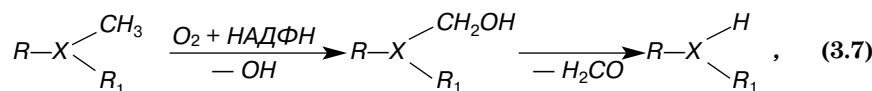


Основным путем метаболизма вторичных и третичных аминов является N-деметилирование (частный пример реакций N-дезалкилирования) с образованием в качестве конечных продуктов альдегида и соответствующего амина.

О- и N-дезалкилирование — процессы, наиболее общие для многих лекарств и ядов, в результате которых фармакологическая активность веществ может либо понижаться, либо повышаться.

Установлено, что практически любой анальгетик подвержен в организме N-деметилированию. Наиболее интенсивно эти процессы протекают в печени и особенно в микросомальной фракции, в присутствии НАДФН₂ и O₂, хотя N-деметирующая активность имеется и в других органах и фракциях, но значительно слабее, чем в микросомальной фракции печени. N-дезалкилироваться могут метиламфетамин, меперидин, метиланилин, диацетилморфин (героин), метадон, кодеин.

Первоначально кислород "атакует" углерод N-алкильной группы (С-окисление) с образованием N-оксиалкильного промежуточного продукта, который быстро разрушается с образованием формальдегида и амина. Скорость деметилирования аминов находится в прямой зависимости от их способности растворяться в липидах. Реакция дезалкилирования по своему механизму является, по-видимому, реакцией гидроксилирования и протекает по схеме:



где X — N, S или O.

Как видно, промежуточная стадия включает гидроксилирование. Реакция требует восстановленных ко-факторов и кислорода и осуществляется по механизму оксидаз смешанного действия. Кислород, активируемый цитохромом P450, гидроксилирует метильную группу с образованием нестабильного промежуточного метаболита, который распадается на соответствующий норметаболит и формальдегид.

Основные процессы метаболизма связаны с N-деметилированием, однако в микросомах могут идти реакции N-деэтилирования, N-депропилирования, N-дебутилирования, но эти реакции играют незначительную роль в метаболизме ксенобиотиков.

Анальгезирующее и жаропонижающее действие фенацетина зависит от превращения его в N-ацетил-*para*-аминофенол, ко-

торый в настоящее время применяют как самостоятельное лекарственное средство под названием "парацетамол".

Обезболивающее действие кодеина связано с деметилированием его в морфин. О-деметиливанию в микросомах печени подвергаются также папаверин, колхицин, мескалин и др.

При сравнительном изучении токсических свойств наркотиков и их норметаболитов найдено, что деалкилирование приводит к увеличению токсичности последних, главным образом в отношении конвульсативной активности. Например, норкодеин оказался в шесть раз токсичнее кодеина и в два раза токсичнее морфина при одинаковых условиях введения.

**Реакция
дезаминирования
ЛВ**

Дезаминирование характеризуется отщеплением аминок групп от молекул фармакологических препаратов. Роль этого процесса в организме трудно переоценить, так как дезаминирование приводит к полной потере биологической активности многих фармакологических препаратов:



Окислительному дезаминированию в микросомах печени подвергаются также серотонин, гистамин, адреналин, норадреналин и др.

**Реакции
дегидрогенации ЛВ**

Дегидрогенация. Наиболее важным ферментом, осуществляющим до 75% реакций дегидрогенации в печени, является алкогольдегидрогеназа. Примерно 25% реакций дегидрогенации осуществляется специальными микросомальными ферментами³¹.

Алкогольдегидрогеназа представлена преимущественно в печени, ее активность существенно возрастает в постнатальный период развития. Показано, что для этого фермента существует очень узкий рН-оптимум³², поэтому при развитии ацидозов или алкалозов его активность резко снижается.

Алкогольдегидрогеназа осуществляет гидролиз спиртов. Показано наличие субстратной индукции фермента, т.е. при длительной стимуляции субстратом (хроническом алкоголизме) наблюдается активация ферментативной активности³³.

Другие реакции. Очень важное значение имеют реакции редукции кольца пиридина. Эти реакции осуществляют ферменты редуктазы. Они являются ключевыми в метаболизме стероидных соединений, никотина, холестерина.

Фермент нитроредуктаза осуществляет инактивацию ряда нитросоединений, в частности, нитрофуранов.

Гидролиз эфиров осуществляется эстеразами. Активность большинства эстераз возрастает в постнатальный период развития.

Фаза II биотрансформации

Во вторую фазу биотрансформации происходит биосинтез молекулы, которая способна выводиться из организма. Биосинтетические реакции включают в себя: образование комплекса продуктов I фазы биотрансформации с глюкуроновой кислотой, сульфатом, ацетатом, глицином, гликозилирование и др. реакции.

**Основные
химические реакции
второй фазы
биотрансформации
ЛВ**

Глюкуронидация. Наиболее активно в печени протекают биосинтетические реакции, связанные с образованием комплекса с глюкуроновой кислотой. Существует по меньшей мере 4 типа реакций, которые приводят к образованию подобных комплексов³⁴.

1. Образование эфирной связи с —ОН-группой. Примерами ксенобиотиков, которые вступают в эту реакцию, являются аминофенол, нитрофенол, фенолфталеин и др.
2. Образование N-гликозидной связи с аминами или имидами.
3. Образование S-гликозидной связи с —SH-группой.
4. Образование эфирной связи с карбоксильной группой, например, образование конъюгированного билирубина.

Биосинтетические реакции образования комплексов с глюкуроновой кислотой протекают с участием класса разнообразных ферментов — глюкуронилтрансфераз. Показано наличие субстратной индукции глюкуронилтрансфераз³⁵ и увеличение их активности под влиянием глюкокортикоидов³⁶. В целом же процессы глюкуронидации протекают достаточно длительно во времени и могут лимитировать скорость инактивации ксенобиотика³⁷.

Гликозилирование. Реакции гликозилирования протекают аналогично реакциям образования комплексов с глюкуроновой кислотой, с той лишь разницей, что происходит образование комплекса с некоторыми сахарами (глюкозой, ксилозой и др.). Эти реакции не играют существенной роли в метаболизме большинства ЛВ.

Реакции конъюгации ЛВ с глутатионом позволяют защищать гепатоциты от электрофильных соединений. Эти реакции катализируются глутатионтрансферазами. Образующиеся эфиры выделяются с желчью или подвергаются дальнейшему метаболизму и выводятся с мочой. Примером ксенобиотика, вступающего в реакцию конъюгации с глутатионом, может служить лигандин.

Реакции конъюгации с сульфатом подвергаются некоторые ароматические соединения, спирты и амины. Все ферменты, принимающие участие в реакции, являются цитозольными и для образования комплекса требуют энергии АТФ³⁸.

Реакция конъюгации с ацетатом катализируется ферментом N-ацетилтрансферазой, найденным во многих тканях. Ацетилированию подвергаются ароматические группы ксенобиотиков.

Конъюгация с глицином и другими аминокислотами. Данные реакции наблюдаются преимущественно у карбоксильных групп ароматических соединений. Для реакции необходимы АТФ и ко-энзим А³⁹.

Процессы конъюгации способствуют детоксикации, так как в результате этого процесса сильно изменяются свойства ксенобиотика. Двумя определяющими свойствами биологически активных молекул являются присущие им биохимическая активность и липидная растворимость. Первое свойство зависит в большей степени от структуры; следовательно, конъюгация должна приводить к потере активности. Известно, что липидорастворимые вещества могут проходить через мембрану посредством пассивной диффузии. В результате же конъюгации образуются полярные молекулы, которые из-за своего заряда или объемных гидратных оболочек приобретают гидрофильные свойства.

3.2 Резюме

Биотрансформация проходит в 2 фазы: несинтетическую, или фазу метаболических превращений, и синтетическую, или фазу конъюгации.

К несинтетическим реакциям относятся окисление, восстановление и гидролиз.

В основе синтетических реакций лежит конъюгация лекарственных веществ или их метаболитов с эндогенными субстратами (глюкуроновая кислота, сульфаты, глицин, глутатион, метильные и ацетильные группы и др.).

Соединение (синтез) этих веществ с ЛВ осуществляется через ряд функциональных групп, образующихся в результате метаболических реакций I фазы: гидроксильную, карбоксильную, аминную, эпоксидную.

После завершения реакций биотрансформации молекула ЛВ становится более полярной и, следовательно, легче выводится из организма.

В некоторых случаях в результате метаболизма лекарственных веществ цитохромом P450 могут образовываться токсичные и канцерогенные соединения.

При неэффективности одних систем метаболизма могут использоваться другие, альтернативные пути превращения лекарственных веществ.

3.3. Внепеченочная биотрансформация

Как уже было отмечено выше, по своим химическим механизмам внепеченочная биотрансформация не отличается от печеночной. Для большинства лекарственных веществ внепеченочная трансформация имеет несущественную роль⁴⁰. Во время беременности характерно появление ферментов, участвующих в биотрансформации, которые локализованы в плаценте⁴¹ и плоде⁴². Метаболизм лекарств в кишечнике в основном имеет значение при их применении внутрь, однако системы метаболизма кишечника изучены плохо.

I фаза биотрансформации

Основные химические реакции первой фазы внепеченочной биотрансформации ЛВ

Окислительные реакции. Если содержание цитохрома P450 в печени принять за 100%, то примерно 15% этого фермента локализуется в почках и 10% — в легких⁴³. Незначительное содержание цитохрома P450 найдено в семенниках⁴⁴, молочных железах во время лактации⁴⁵, слизистых оболочках кишечника⁴⁶, надпочечниках, селезенке, тимусе⁴⁷.

Дезалкилирование. Ферменты, ответственные за N- и O-дезалкилирование, найдены в легких, тонком кишечнике и почках⁴⁸, при этом их суммарная активность сравнима с таковой в печени.

N-окисление при физиологических значениях pH существенно выше в печени, чем вне ее⁴⁹. Однако, как было отмечено выше, печеночная N-оксидаза имеет чрезвычайно узкий pH-оптимум, при ацидозах и алкалозах ее активность резко снижается. Поэтому при декомпенсированных ацидозах/алкалозах не исключена вероятность преобладания внепеченочной биотрансформации над печеночной⁵⁰.

Окислительное дезаминирование. Основным внепеченочным ферментом, осуществляющим окислительное дезаминирование, является моноаминоксидаза (MAO). Различные изоформы MAO представлены в головном мозге, плазме крови, тромбоцитах, сердце, ряде кровеносных сосудов, тонком кишечнике, мышцах и других органах⁵¹.

Дегидрогенация. Алкогольдегидрогеназа широко представлена в различных органах и тканях: мышцах, легких, почках, желудочно-кишечном тракте, центральной нервной системе. Активность внепеченочных изоферментов подвержена значительным вариациям: у ряда лиц активность печеночной и внепеченочной дегидрогеназ может быть сравнима, у других — отличаться^{52, 53}.

Редукция. Выраженная активность ферментов, отвечающих за нитро- и азо-редукцию и локализованных вне печени, найдена лишь у ряда животных⁵⁴. Вероятно, у человека внепеченочная редукция не имеет существенного значения.

Гидролиз. Ферменты, ответственные за гидролиз эфиров, найдены в почках, тонком кишечнике, плазме крови, легких⁵⁵ и других органах. По всей видимости, у животных активность внепеченочных эстераз имеет существенное значение в эмбриональный и неонатальный период развития. Так, у плода крысы на долю почечных эстераз приходится примерно 80% эстеразной активности⁵⁶. Относительно человека подобные данные отсутствуют.

II фаза биотрансформации

Основные химические реакции второй фазы внепеченочной биотрансформации ЛВ

Конъюгация с глюкуроновой кислотой (глюкуронидация). Активность внепеченочных процессов глюкуронидации мала по сравнению с печеночной, она имеется в кишечнике, уретре, почках, легких, коже, яичниках⁵⁷. Активность внепеченочных ферментов возрастает в присутствии глюкокортикоидов⁵⁸.

Конъюгация с глутатионом наблюдается в почках, слизистых оболочках тонкого кишечника, легких. Активность внепеченочных ферментов существенно меньше, чем печеночных⁵⁹.

Конъюгация с сульфатом активно протекает в головном мозге эмбриона⁶⁰. У взрослых активность внепеченочных процессов конъюгации с сульфатом составляет не более 15% печеночной. Наибольшая активность ферментов отмечается в тонком кишечнике, почках и легких⁶¹.

Конъюгация с ацетатом. Активность N-ацетилтрансферазы в кишечнике сравнима с таковой в печени. Несколько меньше активность фермента в почках, еще меньше — в легких и плаценте⁶².

3.3 Резюме

По биохимическим механизмам внепеченочная биотрансформация лекарственных веществ не отличается от печеночной.

В нормальных условиях для большинства лекарственных веществ внепеченочная биотрансформация не имеет существенного значения.

В то же время при ряде патологических состояний, например, декомпенсированных ацидозах/алкалозах, не исключена вероятность преобладания внепеченочной биотрансформации над печеночной.

3.4. Выделение лекарственных веществ почками

Образование мочи включает в себя следующие процессы (рис. 3.7, табл. 3.8) ⁶³:

- фильтрация;
- секреция;
- реабсорбция.

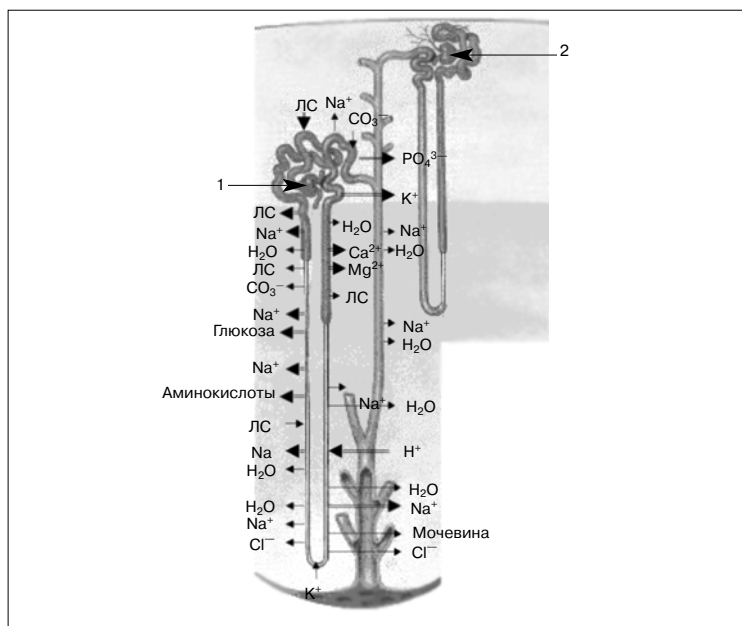


Рис. 3.7. Схема секрети и реабсорбции в почках

—> пассивный транспорт

=> активный транспорт

1 — югстамедулярный нефрон

2 — интракортикальный нефрон

Таблица 3.8. Выведение лекарственных веществ через почки

Процесс	Локализация	Примеры	Примечания
Фильтрация	Клубочек	Соли лития	Свободная фракция ЛС
Реабсорбция	Канальцы	Аспирин	Зависит от pH
Секреция	Канальцы	Пенициллин	Энергозависимый процесс

**Механизмы
накопления ЛВ
в почечных
канальцах**

Первичная моча образуется в результате фильтрации в клубочках нефрона. Через фильтрующую мембрану проходят вещества с молекулярной массой до 70 кДа. Так, в первичную мочу попадают свободные фракции низкомолекулярных лекарственных веществ.

В проксимальных извитых и прямых канальцах происходят активные процессы секреции и реабсорбции лекарственных веществ, причем секреции подвергается только свободная фракция ЛВ. В петле Генле и дистальных канальцах наблюдаются пассивные реабсорбция и секреция ряда липофильных ЛВ. Влияние связывания лекарств с белком-переносчиком на их поступление в мочу иллюстрирует *рис. 3. 8*.

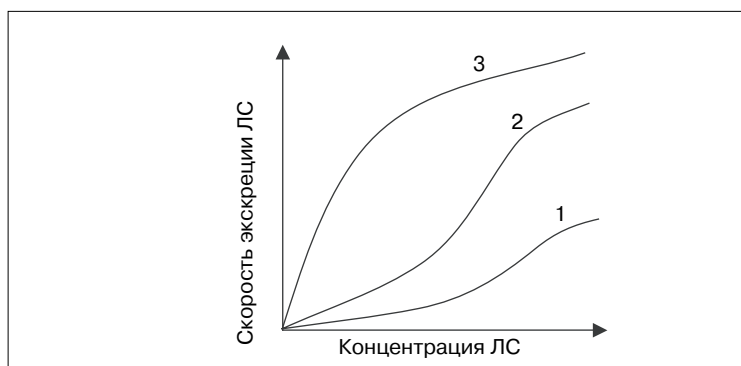


Рис. 3.8. Влияние связывания лекарственных средств с белками-переносчиками на их экскрецию почками

ЛС: 1 — практически полностью
2 — частично
3 — почти не связано с белком-переносчиком

Процессы активной экскреции и реабсорбции лекарственных веществ происходят с участием специфических белков-транспортёров⁶⁴:

- для веществ пептидной природы;
- для органических ионов (отдельно для катионов и анионов);
- резистентных для большинства лекарственных веществ.

Данные транспортёры являются энергозависимыми и насыщенными (*см. рис. 1.20*). Поэтому возможно ограничение поступления лекарственных веществ в мочу и соответственно увеличение времени их пребывания в крови и/или концентрации при ишемии почек или одновременном назначении нескольких препаратов, использующих одинаковые транспортные системы в почках⁶⁵.

В проксимальных и дистальных канальцах может наблюдаться пассивная реабсорбция низкомолекулярных лекарственных веществ⁶⁶. Канальцевая реабсорбция ряда ЛВ в про-

**Влияние pH мочи
на скорость
реабсорбции ЛВ**

ксимальных канальцах усиливается под влиянием альдостерона и угнетается под действием кининов. В дистальной части нефрона процесс усиливается вазопрессином, глюкагоном, угнетается простагландином E_2 ⁶⁷.

Реабсорбции подвергаются прежде всего липофильные вещества, которые легко проходят через цитоплазматические мембраны. Напомним, что для слабых кислот/оснований степень липофильности зависит от pH среды (см. рис. 1.16, 1.17, табл. 1.16, уравнения (1.6), (1.6') и комментарии к ним). В данном случае такой средой является моча. Схема влияния pH мочи на процессы реабсорбции лекарственных веществ приведены на рис. 3.9.

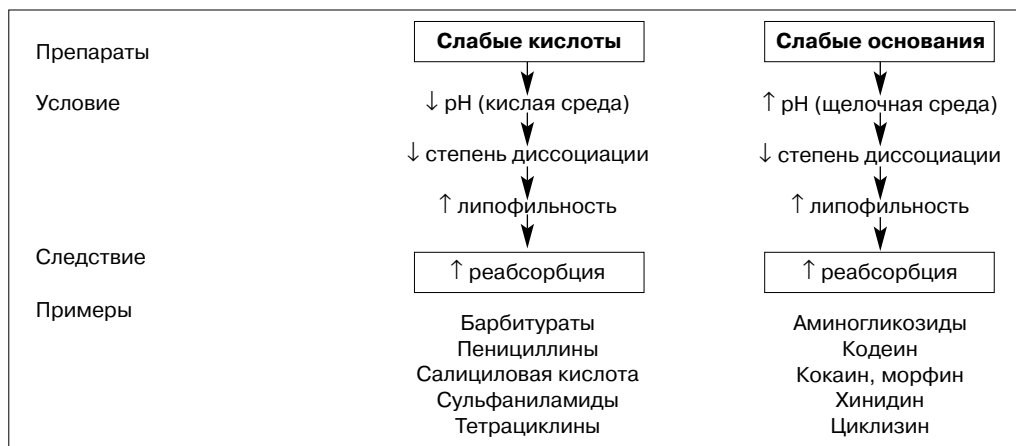


Рис. 3.9. Схема влияния pH мочи на выделение лекарственных веществ

Таким образом, основным фактором, лимитирующим реабсорбцию ЛВ из мочи, является ее pH⁶⁸. Следует отметить, что pH мочи определяется множеством факторов, среди которых основными являются⁶⁹:

- характер питания;
- pH крови и другие параметры кислотно-основного состояния;
- секреция ионов водорода в канальцах;
- реабсорбция ионов водорода в канальцах;
- сопряженный транспорт ионов водорода;
- амониогенез;
- секреция и реабсорбция карбонатов и фосфатов.

Под влиянием pH мочи резко может измениться экскреция ЛВ (рис. 3.10). Поэтому если пациенту назначаются лекарственные вещества, являющиеся слабыми основаниями или слабыми кислотами, и если у пациента имеются выраженные отклонения pH мочи, то ему необходимо проведение терапевтического лекарственного мониторинга для повышения эффективности терапии и снижения вероятности развития побочных эффектов.

Следует отметить, что в почках, помимо выделения лекарственных веществ, могут наблюдаться процессы их метаболизма. В ткани почек обнаруживается цитохром P450, N-ацетилтрансфераза, глутатион-S-трансфераза и другие ферменты. Как правило, эти ферменты не играют существенной роли в метаболизме ЛВ, т.к. на них приходится не более 10% активности по сравнению с пече-

нию. Однако в результате процессов внутрипочечного метаболизма могут образовываться нефротоксичные соединения⁷².

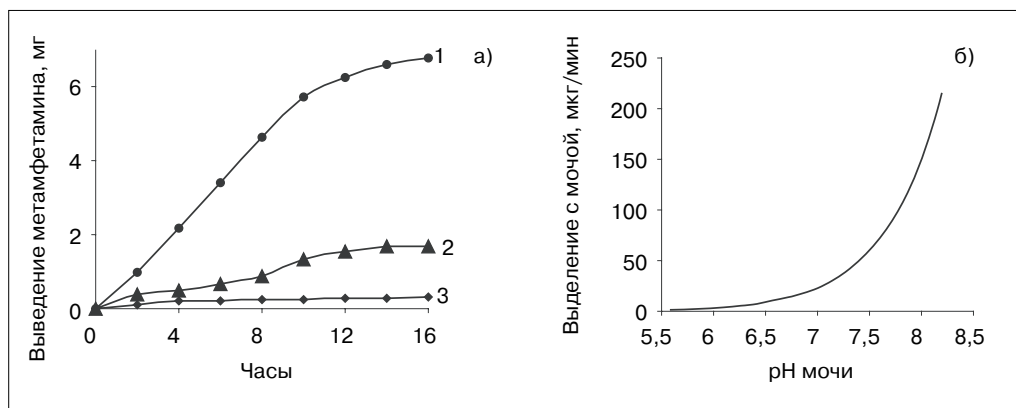


Рис. 3.10. Примеры зависимости выделения лекарственных препаратов с мочой от ее pH: (а) метамфетамин (после перорального приема 11 мг)⁷⁰, (б) салициловая кислота⁷¹

1 — кислая моча (pH 4,9—5,3)
2 — нейтральная моча
3 — щелочная моча (pH 7,8—8,2)

3.4 Резюме

Путем почечной экскреции удаляются преимущественно гидрофильные ЛВ или их метаболиты, так как они хорошо растворяются в моче.

Основные механизмы почечной экскреции включают клубочковую фильтрацию, канальцевую секрецию и канальцевую реабсорбцию.

Обратное всасывание (реабсорбция) ЛВ, попавших в просвет канальцев почек, в сильной мере зависит от pH мочи: кислые вещества быстрее экскретируются при щелочной реакции мочи, основания — при кислой.

3.5. Выведение лекарственных средств другими органами и системами

Слюнные железы выделяют ЛС путем диффузии и активной секреции. Ряд антибиотиков может поступать в слюну.

В желудке происходит выделение некоторых алкалоидов и оснований. Часть поступающих в просвет желудка оснований может подвергаться обратному всасыванию в кровь в тонкой кишке.

В просвет кишечника ЛС поступают с желудочно-кишечными соками, в первую очередь, с желчью. Липофильные ЛС, поступающие в просвет кишечника с желудочно-кишечными со-

ками, подвергаются всасыванию в тонкой кишке. Так, дигоксин попадает в просвет кишечника с желчью и повторно подвергается всасыванию. Тем самым осуществляется энтерогепатическая циркуляция дигоксина.

Кишечник также экскретирует невсосавшиеся ЛС.

Легкие выводят летучие лекарства, например, газообразные (закись азота, циклопропан и др.) или летучие (эфир, фторотан и др.) наркотические средства. Этот процесс обычно протекает путем пассивной диффузии. Интенсивность выведения ЛС зависит от частоты и глубины дыхания.

Слезные железы выделяют некоторые антибиотики и сульфаниламиды, что может использоваться при бактериальном поражении глаз.

Через **потовые железы** могут экскретироваться салицилаты, барбитураты и др. ЛС. Бромистые и йодистые соединения, выделяемые с потом, могут вызывать раздражение кожи.

Молочные железы выделяют разнообразные ЛС, которые поступают в грудное молоко. Подробнее данный вопрос рассматривается в гл. 4 ("Особенности применения ЛВ при кормлении грудью", с. 159).

3.6. Суммарная эффективность систем экскреции лекарственных веществ. Клиренс

Понятие элиминации ЛВ

Существует множество органов и систем, которые экскретируют лекарственные вещества из организма, превращая их из активных соединений в неактивные (рис. 3.11). В результате совокупности процессов метаболизма и выведения концентрация лекарственного вещества в плазме крови снижается (рис. 3.12), что приводит к уменьшению его терапевтического действия. Суммарный процесс метаболизма и экскреции ЛВ получил название элиминация ЛВ. В том случае, если необходимо пролонгирование терапевтического эффекта, в период снижения концентрации лекарственного препарата в плазме крови его назначают повторно (см. гл. 7).

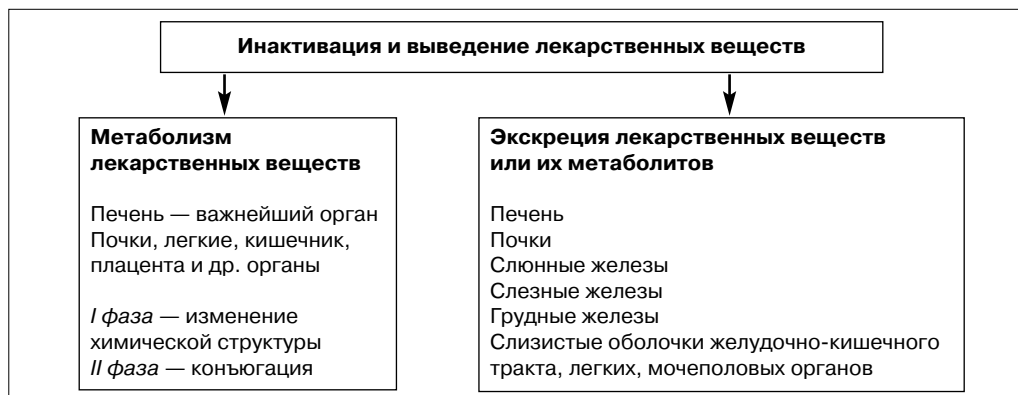


Рис. 3.11. Процессы, приводящие к снижению концентрации лекарственного препарата

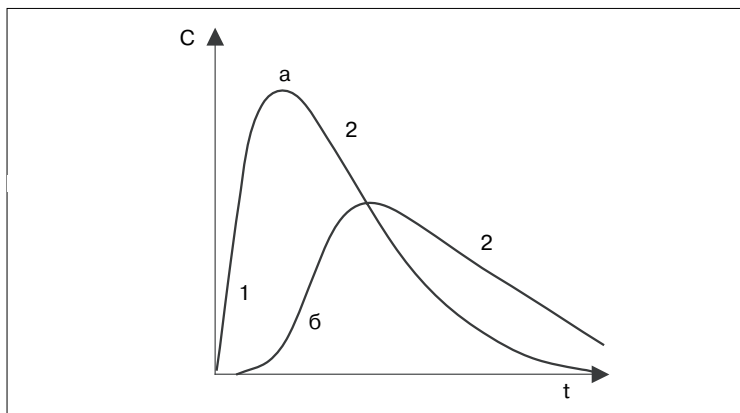


Рис. 3.12. Изменение концентрации гипотетического лекарственного препарата (а) и его метаболита (б) в плазме крови

1 — всасывание (отсутствует при внутривенном введении)
2 — метаболизм и экскреция

Константа скорости элиминации ЛВ

В простейшем случае скорость уменьшения концентрации лекарственного вещества в плазме крови пропорциональна его концентрации:

$$-k_{el} C = \frac{dC}{dt} \quad (3.9)$$

Время полувыведения ЛВ

Коэффициент пропорциональности k_{el} в формуле (3.9) называют *константой скорости элиминации ЛВ*. Данный коэффициент характеризует суммарную интенсивность процессов метаболизма и экскреции лекарственного вещества. Однако на практике более часто используется величина, обратно пропорциональная константе скорости элиминации лекарственного вещества, называемая *временем полувыведения ЛВ* из организма:

$$T_{1/2} = \frac{0,693}{k_{el}} \quad (3.10)$$

За время, равное $T_{1/2}$, из организма выводится 50% лекарственного препарата, $2T_{1/2}$ — 75% (рис. 3.13). Таким образом, $T_{1/2}$ характеризует время, за которое концентрация препарата в тест-ткани уменьшается в 2 раза. Именно поэтому на величину $T_{1/2}$ ориентируются, назначая препарат повторно при длительной терапии (см. гл. 7).

Клиренс ЛВ

Помимо времени полувыведения, для того чтобы охарактеризовать эффективность процессов, приводящих к уменьшению концентрации ЛВ в крови, используют величину клиренса Cl . Пусть в орган, метаболизирующий или экскретирующий лекарственное вещество, поступает артериальная кровь с концентрацией лекарственного вещества C_A . В результате процессов метаболизма и экскреции концентрация препарата в венозной крови снижается и становится равной C_V (рис. 3.14). Тогда

степень извлечения (полноту очистки крови) можно охарактеризовать соотношением:

$$\text{Степень извлечения} = \frac{\text{изменение концентрации лекарственного препарата}}{\text{исходная концентрация лекарственного препарата}} \quad (3.11)$$

или

$$\text{Степень извлечения} = \frac{C_A - C_V}{C_A}. \quad (3.11')$$

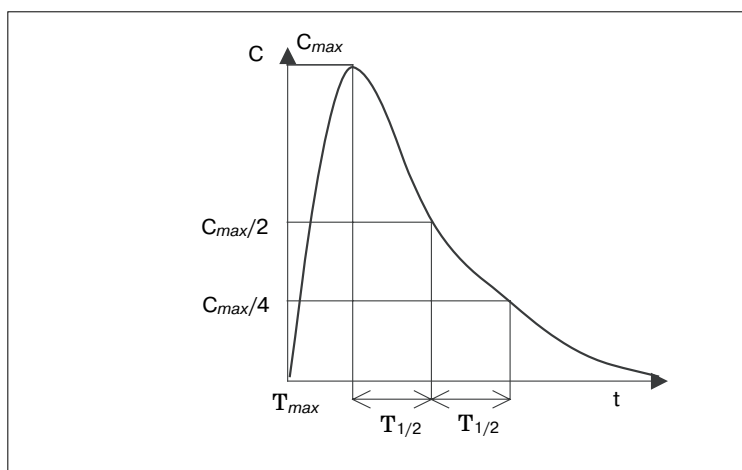


Рис. 3.13. Иллюстрация понятия $T_{1/2}$

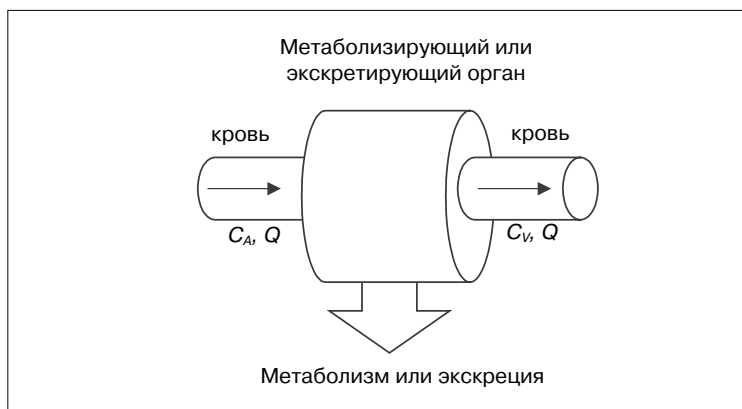


Рис. 3.14. Определение величины клиренса

Уравнения (3.11) и (3.11') характеризуют стационарный процесс элиминации лекарственного препарата. Чтобы получить временную характеристику процесса, необходимо учесть объемную скорость кровотока Q (см. уравнение (2.14), рис. 2.9 и комментарии к ним):

$$\text{Эффективность извлечения} = Q \frac{C_A - C_V}{C_A}. \quad (3.12)$$

Полученную величину называют **клиренсом**. Поэтому *уравнение (3.12)* можно переписать так:

$$Cl = Q \frac{C_A - C_V}{C_A}. \quad (3.12')$$

**Физический
смысл величины
клиренса LV**

Размерность клиренса: объем/время, например: мл/мин, л/ч. **Клиренс** характеризует суммарную эффективность систем выведения (элиминации) лекарственного вещества из организма легкими, кожей, печенью, почками и т.д. Физический смысл клиренса: величина клиренса характеризует объем тест-ткани, освобождающийся от лекарственного вещества за единицу времени. Уменьшение величины клиренса свидетельствует о серьезных изменениях в функционировании систем организма и о накоплении в организме токсичных продуктов метаболизма. Учет величины клиренса необходим при назначении длительной терапии, особенно пациентам с заболеваниями печени и почек (см. гл. 4).

Было показано, что в простейшем случае клиренс связан с площадью под фармакокинетической кривой AUC , введенной дозой лекарственного вещества m , его объемом распределения V и константой скорости элиминации k_{el} следующим образом:

$$Cl = \frac{m}{AUC} = V k_{el}. \quad (3.13)$$

**Эффективность
элиминации LV**

Формула (3.13) обычно удобней для практического использования, чем *(3.12)*, т.к. при этом нет необходимости определять объемную скорость кровотока и концентрацию лекарственного вещества в артериальной и венозной крови.

Отметим, что эффективность элиминации лекарственного препарата из плазмы крови определяется суммой процессов его метаболизма и экскреции в печени, почках и др. органах:

$$Cl_{\text{элиминация}} = Cl_{\text{метаболизм}} + Cl_{\text{экскреция}}; \quad (3.14)$$

$$Cl_{\text{общий}} = Cl_{\text{почки}} + Cl_{\text{печень}} + Cl_{\text{др. органы}}. \quad (3.14')$$

Так как величина клиренса в каждом органе зависит от объемной скорости кровотока (см. *уравнение (3.12)*), то при сердечной недостаточности замедляется элиминация лекарственных препаратов (см. гл. 5).

Можно показать, что в простейшем случае время полувыведения следующим образом связано с клиренсом и кажущимся объемом распределения V :

$$T_{1/2} = \frac{0,693}{Cl} V. \quad (3.15)$$

Таким образом, как следует из *формулы (3.15)*, время полувыведения препарата тем больше, чем больше его кажущийся объем распределения и чем меньше клиренс.

3.6 Резюме

Суммарная эффективность процессов элиминации лекарственных веществ из организма характеризуется их клиренсом.

Величина клиренса линейно зависит от объемной скорости кровотока. Общая эффективность процессов элиминации лекарственных веществ из организма равна сумме клиренсов их метаболизма и экскреции в различных органах.

Время полувыведения лекарственного вещества прямо пропорционально его объему распределения и обратно пропорционально — клиренсу.

Краткие итоги главы

Элиминации подвергается свободная (несвязанная) фракция лекарственного препарата, находящаяся в крови. Элиминация складывается из двух процессов:

- метаболизма, или биотрансформации, приводящей к изменению структуры исходного соединения;
- экскреции, в результате которой неизмененное лекарственное вещество или его метаболиты выводятся из организма.

Наиболее интенсивно процессы биотрансформации происходят в печени, причем обычно одновременно липофильные метаболиты лекарственных веществ выводятся в желчь. Неизмененные лекарственные вещества и их гидрофильные метаболиты экскретируются преимущественно почками. Роль легких, кишечника, плаценты и других органов в элиминации большинства лекарственных веществ незначительна. Именно поэтому необходима коррекция режимов лекарственной терапии (иногда с учетом результатов терапевтического лекарственного мониторинга) у пациентов с заболеваниями печени и почек.

С другой стороны, суммарная эффективность систем элиминации лекарственных веществ из организма, характеризующаяся величиной клиренса, линейно зависит от объемной скорости кровотока. Поэтому наличие выраженной сердечной недостаточности у пациента также требует коррекции режимов фармакологической терапии.

Особенности фармакокинетики при различных заболеваниях будут рассмотрены в гл. 5.

Литература

1. Лакин К.М., Крылов Ю.Ф. Биотрансформация лекарственных веществ. М., 1981.
2. Klinger W. *Experiment Toxicol Pharmacology*, 1996; 48 (Suppl I): 1—88.
3. Kapitulnik J., Strobel H.W. J. *Biochem Mol. Toxicol* 1999; 13 (5): 227—30.
4. Lalka D., Griffith R.K., Cronenberg C.L. J. *Clin. Pharmacol.* 1993; 33 (7): 657—69.
5. Портер К. Функциональная морфология клетки. М., 1963.
6. David H. *Acta Biol. Med. Germ.* 1979; 38: 935—52.
7. Anwer M.S., Hegner D.Z. *Physiol. Chem.* 1978; 379: 1027—30.
8. Kroker R. *Arch Pharmacol.* 1997; 297: R8.
9. Baumgarther G., Reichen J. *Experientia* 1975; 31: 306—8.
10. Baumgarther G. *Schweiz Med Wschr* 1975; 105: 1—30.
11. Krochmann E. J. *Pharmacol. Exp. Ther.* 1974; 191: 32—44.

12. Barth A., Klinger W. *Exp. Clin. Endocrinol.* 1987; 90: 190—8.
13. Caden S.Z., Gibson J.E.J. *Pharmacol. Exp. Ther.* 1979; 210: 15—21.
14. Meijer D.K.F., Vonk R.J., Kenlemaos L., Weitering J.G., J. *Pharmacol. Exp. Ther.* 1977; 202: 8—21.
15. Klaassen C.D. J. *Pharmacol. Exp. Ther.* 1974; 191: 212—8.
16. Klaassen C.D. J. *Pharmacol. Exp. Ther.* 1975; 184: 721—8.
17. Bauer R. W. *JAMA* 1959; 169: 1462—6.
18. Fischer E., Barth A., Varga F., Klinger W. *Life Sci* 1979; 24: 557—62.
19. Keppler D., Konig J. *Semin Liver Dis* 2000; 20 (3): 265—72.
20. Klassen C.D. *Proc. Soc. Exp. Biol. Med.* 1978; 157: 66—9.
21. Barth A., Klinger W. *Wiss Z. d Humboldt-Univ Berlin* 1979; XXXVII:413—24.
22. Белоусов Ю.Б., Мусеев В.С., Лепяхин В.К. *Клиническая фармакология и фармакотерапия*. М., 1997.
23. Арчаков А.И. *Успехи биол. химии*. 1971; 12: 136—63.
24. Lewis D.F.V., Watson E., Laks B.G. *Mutation. Res.* 1998; 410: 245—70.
25. Welling P.G., Balant L.P. (eds.) *Handbook of Experimental Pharmacology. V110. Pharmacokinetics of Drugs*. Berlin, 1994: 289—332.
26. Park B.K., Pirmohamed M., Kitteringham N.R. *Pharmacol. Ther.* 1995; 68(3): 385—424.
27. Periti P., Mazzei T., Mini E., Novelli A. *Clin Pharmacokinet.* 1992;23(2): 106-31.
28. Klinger W. *Acta Biol. Med. Germ.* 1973; 31: 467—9.
29. Mitoma C., Le Vallery S. E. *Arch Int Pharmacodyn* 1970; 187: 155—62.
30. McMahon R. E. J. *Pharm. Sci.* 1966; 55: 457—66.
31. Lieber C.S., Decarli L.M. J. *Biol. Chem.* 1970; 245: 2505—12.
32. Pikkarainen P., Raiha C. R. *Nature* 1969; 222: 563—4.
33. Hartford J. T., Samorajski T. (ed) *Alcoholism. Social and biomedical issues*. N. York, 1984: 153—60.
34. Burchell B., Coughtrie W.H. *Pharma. Ther.* 1989; 43: 261—89.
35. Wishart G.S., Campbell M.T. *Biochem. S.* 1979; 178: 443—7.
36. Wishart G.S. *Biochem. J.* 1978; 174: 485—9.
37. Dutton G.J. *Biochem. J.* 1959; 71: 141—8.
38. Gregory J.D. *Prac. Intern. Pharmacol. Stockholm* 1962; 6: 53—8.
39. Dutton G.S. *Ann Rev. Pharmacol. Toxicol* 1978; 18: 17—35.
40. Jenner P., Testa B. (eds) *Concepts in Drug. Metabolism*. New-York, Basel 1980: 251—4.
41. Juchau M.K. *Pharm. Ther.* 1980; 8: 501—24.
42. Pelkonen O. *Drug. Informat. S.* 1994; 28: 225—34.
43. Kato R. J. *Biochem.* 1966; 59: 574—83.
44. Tofilon P.J., Piper W.H. *Biochem. Pharmacol.* 1981; 30: 1823—6.
45. Riffer C.L., Maleika-Giganti D. *Biochem. Pharmacol.* 1982; 31: 239—47.
46. Short C.R., Kinaden D.A., Stith R. *Drug. Metabol. Rev.* 1976; 5(1): 1—42.
47. Kitada M., Kamataki T., Itahashi K. et al. *Biochem. Biojphys. Res. Commun.* 1985; 131: 1154—9.
48. Short C.R., Maines M.D., Westfall B. A. *Biol Neonate* 1972; 21(1): 54—68.
49. Fouts J.R., Hart L.G. *Ann N.Y. Acad Sci* 1965; 123: 245—51.
50. Morselli P.L., Garattini S., Sereni F. (eds). *Basic and Therapeutic Aspects of Pharmacology*. New-York. 1975; 229—43.
51. Forget P., De Curtis M., Senterre J. *Biol Neonate* 1986; 50 (1): 11—5.
52. Smith M., Horkinson D. A, Harris H. *Ann Hum Genet* 1971; 34: 251—71.
53. Bilanchone V., Duyster G., Edwards Y., Smith M. *Nucl Acid Res* 1986; 14: 3911—26.
54. Caorda NhH, Benedetti M.S., Mousset A., Pasquier-Bechet P. J. *Phar Pharmacol* 1985; 37: 357—61.
55. Mastrolia L., Bichi R., Arizzi M., Manelli H.. *Bas Appl Histochem* 1986; 30: 97—108.
56. Pulkinen M.. *Acta Physiol Scand* 1966; 66: 115—9.
57. Bock K.W., Clausbruch U.C., Kaufmann R et al. *Biochem Pharmacol* 1980; 29: 495—500.
58. Wishart G.S., Dutton G.S.. *Biochem J.* 1977; 168: 507—11.
59. Foulder C.G., Hirrell P.A., Hume R., Strange R.C. *Biochem J.* 1987; 241: 221—8.
60. Pelkonen O. *Pharm Ther* 1980; 10: 261—81.
61. Sonowane B.R. *Pediatr Pharmacol* 1982; 2: 223—9.
62. Sonowane B.R., Lucier G.W. *Biochem Biojphys Acta* 1975; 411(1): 97—105.
63. Брин В.Б., Вартамян И.А., Данияров С.Б. и др. *Основы физиологии человека*. СПб, 1994; 1: 493—527.
64. Russel F.G., Masereeuw R., van Aubel R.A. *Annu Rev. Physiol.* 2002; 64: 563—94.
65. Bonate P.L., Reith K., Weir S. *Clin Pharmacokinet* 1998; 34 (5): 375—404.
66. Fanos V., Cataldi L. J. *Chemother* 2001; 13 (5): 461—72.
67. Breyer M.D., Breyer R.M. *Curr Opin Nephrol Hypertens* 2000; 9 (1): 23—9.
68. Ito S. *Nephrol* 1999; 13 (9): 980—8.
69. Somogi A. *Clin Exp Pharmacol Physiol* 1996; 23 (10-11): 986—9.
70. Beckett AH, Rowland M. *Nature* 1965; 206: 1260—1.
71. Smith PK, Gleason HL, Stall GG, Ogorzalek S. J. *Pharmacol Exp Ther* 1946; 87: 237—55.
72. Lash LH. *Environ Health Perspect* 1994; 102 (Suppl 11): 75—9.

Глава 4.**Индивидуальные особенности фармакокинетики ЛВ**

В гл. 2, 3 мы рассматривали общие закономерности процессов, происходящих в организме после введения лекарственных веществ. Выяснилось, что эти процессы имеют особенности, связанные с генетической индивидуальностью пациентов, их возрастом, биологическими ритмами, а также с сопутствующими заболеваниями. Рассмотрению этих особенностей посвящена настоящая глава.

4.1. Генетические особенности фармакокинетики**Цели и задачи фармакогенетики**

Фармакокинетический профиль и переносимость ЛВ у разных людей отличается, причем, как правило, определяющим фактором индивидуальной чувствительности к фармакологическим воздействиям является наследственность.

Фармакогенетика* изучает индивидуальные особенности метаболизма и распределения лекарственных веществ в организме, определяемые на генетическом уровне и являющиеся биологическим базисом индивидуальной чувствительности к ЛВ. Основная задача фармакогенетики — изучение индивидуальной вариабельности ответа на введение лекарственных веществ и предсказание индивидуального ответа.

Как правило, особенности распределения и выведения препаратов связаны с мутациями генов, кодирующих ферменты, которые метаболизируют эти вещества. При этом или снижается содержание фермента и/или его активность. При повышении активности ферментов или увеличении их содержания возрастает скорость метаболизма и экскреции ЛВ. Соответственно, уменьшение экспрессии ферментов или снижение их активности приводят к замедлению выведения ЛВ из организма и увеличению его концентрации в плазме крови. Гены, ответственные за проявления тех или особенностей, могут быть рецессивными и доминантными:

- если ген является доминантным, то фенотипические особенности проявляются как у гомозигот, так и у гетерозигот;
- если ген является рецессивным, то эти особенности проявляются только у гомозигот.

* Термин впервые предложен в 1959 г. Фогелем.

При этом большинство генов отличаются полиморфизмом; некоторые особенности фармакокинетики и фармакодинамики лекарственных веществ определяются не одним, а несколькими генами. В *табл. 4.1* приведены примеры индивидуальных особенностей метаболизма и распределения ЛВ в организме человека, которые определяются на генетическом уровне.

Таблица 4.1. Некоторые клинико-биохимические и генетические особенности, определяющие фармакокинетику и фармакодинамику лекарственных веществ

Биохимическая особенность	Клинические проявления	Ключевой фермент, рецептор и др. клеточные структуры	Частота встречаемости	Лекарственные вещества
Медленное гидроксилирование дебризоквинов	При замедлении метаболизма возможно развитие токсических эффектов	CYP2D6	5—10% европеоиды 3,8% негроиды 1% арабы 0,9% монголоиды	Кодеин, метопролол, декстрометорфан, дебризоквин
Медленное гидроксилирование S-мефенитоина	При замедлении метаболизма возможно возрастание седативного эффекта	CYP2C	16% монголоиды 3—5% европеоиды	Диазепам
Быстрое или медленное ацетилирование изониазида	При медленном ацетилировании возможно развитие токсических эффектов	N-ацетилтрансфераза	59% жители южных районов Индии 58,6% европеоиды 54,6% негроиды 22% китайцы 12% японцы 10,5% эскимосы	Клоназепам, гидралазин, сульфаметазин, сульфасалазин
Медленный гидролиз сукцинилхолина	Нарушения дыхания	Холинэстераза плазмы крови (псевдохолинэстераза)	1 на 2500 чел. в мире, 10% евреи 7% словаки 2,5% жителей южных районов Индии	Сукцинилхолин
Нет данных	Резистентность к антикоагулянтам	Нарушение рецептора или фермента печени, сопровождающееся уменьшением чувствительности к витамину К	Нет данных	Варфарин
Нет данных	Гемолиз в ответ на введение ряда ЛВ	Глюкозо-6-фосфат дегидрогеназа	Примерно 100 млн чел. в мире, чаще встречается в районе эпидемического распространения малярийного плазмодия	Ацетанилид, нитрофунганы, хлорамфениколы и др.

КЛИНИЧЕСКАЯ ФАРМАКОКИНЕТИКА

Таблица 4.1. Окончание

Биохимическая особенность	Клинические проявления	Ключевой фермент, рецептор и др. клеточные структуры	Частота встречаемости	Лекарственные вещества
Нет данных	Неконтролируемое повышение температуры тела (злокачественная гипертермия), мышечная дрожь	Ca ⁺⁺ -связывающий белок	Примерно 1 на 15 000 чел., которым проводится анестезия	Большинство анестетиков, особенно мышечные миорелаксанты
Снижение скорости метаболизма перекисей и гидроперекисей	Изъязвление десен, альвеолярная гангрена, атрофия десен, выпадение зубов	Каталаза	Описано более 100 больных в мире	Перекись водорода, спирты
Замедление скорости активации K ⁺ -каналов	Чрезмерное удлинение интервала QT	K ⁺ -каналы сердца	Нет данных	Цизаприд, дезипрамин, эритромицин, галоперидол, пентамидин, пимозид, рисперидон, тамоксифен, спарфлоксацин, терфенадин
Резистентность тканей к витамину D	Снижение минерализации костей	Рецепторы к витамину D	Нет данных	Витамин D
Медленное S-метилирование 6-меркаптопуринов	При нарушении метаболизма возможно развитие тяжелых токсических осложнений, в том числе сердечной недостаточности	Тиопурин S-метилтрансфераза	1 из 300 чел. в мире имеет чрезвычайно низкую активность фермента или активность фермента отсутствует 50% корейцы, японцы 17% негроиды 14% европеоиды	Азатиоприн
Медленный или быстрый метаболизм пиримидинов	При снижении скорости метаболизма — развитие токсических осложнений, при повышении — резистентность к терапии	Дигидропиримидин дегидрогеназа	3% чел. в мире имеют сниженную активность фермента <1 из 1000 чел. в мире имеют повышенную активность фермента	5-фторурацил

Генетические особенности наиболее часто связаны с нарушением процессов окисления, S-метилирования и ацетилирования, что приводит к:

- замедлению выведения ЛВ из организма и повышению вероятности возникновения токсических осложнений при применении соответствующих веществ;
- увеличению скорости метаболизма и в свою очередь к неэффективности применения обычных терапевтических схем.

**Генетические
особенности
метаболизма ЛВ
цитохромом P450**

Окислению подвергается большинство липофильных соединений, при этом основным ферментом, метаболизирующим лекарственные вещества и другие ксенобиотики, является цитохром P450 (см. гл. 3). Для генов кодирующих цитохром P450, характерен большой полиморфизм (табл. 4.2)².

Таблица 4.2. Частота встречаемости различных изоформ цитохрома P450³

Фермент	Основные аллели	Мутации	Изменение функции	Частота встречаемости аллели, %			
				Европеоиды	Монголоиды	Негроиды	Эфиопы
CYP2A6	CYP2A6*2	Leu160 на His	Неактивный фермент	1—3	0	НО	НО
	CYP2A6del	Делеция гена	Фермент не вырабатывается	1	15	НО	НО
CYP2C9	CYP2C9*2	Arg144 на Cys	Снижение сродства к P450 оксидоредуктазе	8—13	0	НО	НО
	CYP2C9*3	I1359 на Leu	Нарушение субстратной специфичности	6—9	2—3	НО	НО
CYP1C19	CYP1C19*2	Хромосомная абберация	Неактивный фермент	13	23—32	13	14—15
	CYP1C19*3	Дополнительный стоп-кодон	Неактивный фермент	0	6—10	НО	0—2
CYP2D6	CYP2D6*2xN	Дупликация или мультидупликация гена	Снижение активности фермента	1—5	0—2	2	10—16
	CYP2D6*4	Нарушение сплайсинга	Неактивный фермент	12—21	1	2	1—4
	CYP2D6*5	Делеция гена	Фермент не вырабатывается	2—7	6	4	1—3
	CYP2D6*10	Pro34 на Ser, Ser486 на Thr	Нестабильный фермент	1—2	51	6	3—9
	CYP2D6*17	Thr107 на Ile, Arg296 на Cys, Ser486 на Thr	Снижение сродства к субстратам	0	НО	34	3—9

НО — не определяется.

Частота встречаемости низкой скорости метаболизма ЛВ CYP2D6 в разных популяциях приведена на *рис. 4.1*. Множество лекарственных веществ метаболизируется с участием этого фермента, кроме того, ряд препаратов может повлиять на этот метаболизм (*см. рис. 3.8 и комментарии к нему*). При низкой скорости метаболизма лекарственного вещества основным ферментом может наблюдаться его перекрестная (альтернативная) утилизация другим ферментом (*рис. 3.8*), что в ряде случаев приводит к появлению токсических или канцерогенных соединений⁴.

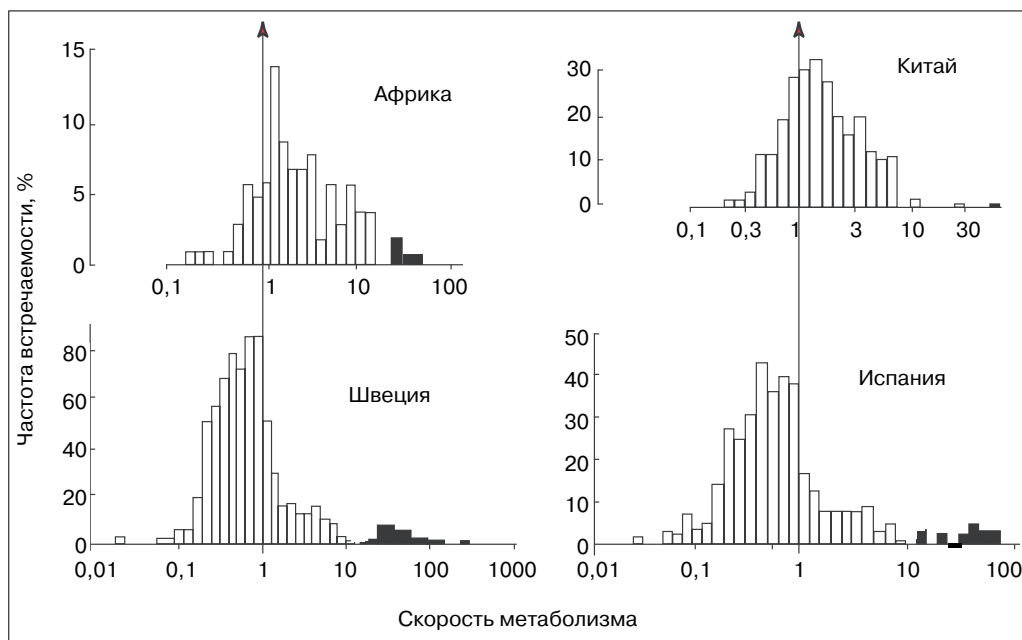


Рис. 4.1. Частота встречаемости разных изоформ CYP2D6

Закрашенная область соответствует чрезвычайно низким скоростям метаболизма лекарственных веществ этим ферментом (мутантный фермент)⁹

В результате изменения скорости и/или направления метаболизма наблюдается изменение клиренса лекарственного вещества, повышается его концентрация в плазме крови, увеличивается время полувыведения, возрастает риск развития токсических осложнений при лекарственной терапии. Если больному одновременно назначается несколько препаратов, метаболизирующихся с участием цитохрома P450, то вероятность развития токсических осложнений лекарственной терапии возрастает в несколько раз. Наиболее опасные осложнения могут возникать при назначении антипсихотических препаратов и ряда антибиотиков (*см. гл. 5*).

Генетический полиморфизм установлен у большинства ферментов цитохрома P450. Однако наиболее часто генетический полиморфизм наблюдается у следующих четырех изофермен-

Фармакогенетика N-ацетилтрансферазы

тов: CYP 2A6, 2C9, 2C19, 2D6, на которые приходится примерно 40% метаболизма ЛВ. В изоформе CYP 3A4, метаболизирующей до 50% ЛВ, мутации встречаются с частотой около 1%.

Другим ферментом, активность метаболизма лекарственных веществ которого определяется на генетическом уровне, является N-ацетилтрансфераза.

ПРИМЕР. Впервые вариабельность ацетилирования была показана для противотуберкулезного препарата изониазида в 1960 г. Обнаружено, что через 6 ч после введения препарата *per os* распределение его концентраций в плазме крови является полимодальным. При этом, если взять кровь через 2 ч после перорального введения препарата, распределение его концентраций будет мономодальным, то есть имеются индивидуальные особенности метаболизма, а не всасывания изониазида. Выявлено, что особенности метаболизма данного ЛВ связаны с ферментом N-ацетилтрансферазой-2 (NAT-2). При этом у европеоидов, и у негроидов встречаются лица как с более быстрым, так и с более медленным метаболизмом изониазида. Быстрый и медленный метаболизм наследуются аутосомно рецессивно, частота встречаемости гена, кодирующего NAT-2 с высокой активностью, составляет примерно 5,5%, с низкой — 76,7%⁶.

После внедрения в широкую практику изониазида (гидразид изоникотиновой кислоты) было показано, что переносимость препарата разная: у ряда больных наблюдалось развитие токсических эффектов (головная боль, головокружение, тошнота, рвота, боли за грудиной, раздражительность, бессонница, тахикардия, полиневрит и т.д.). Обнаружено, что основной путь метаболизма препарата — ацетилирование N-ацетилтрансферазой печени, при этом у одних больных скорость выведения этого ЛВ в 2—3 раза ниже, чем у других. Доказано, что скорость метаболизма не влияет на эффективность терапии туберкулеза, но резко повышает вероятность развития токсических эффектов при терапии⁷.

Особенности метаболизма ЛВ псевдохолинэстеразой

Псевдохолинэстераза, гидролизующая эфиры холина и ароматических и алифатических аминокислот, синтезируется в печени. Фермент метаболизирует деполаризующий миорелаксант сукцинилхолин (суксаметония холин). У большинства людей он вызывает кратковременное (2—3 мин) расслабление поперечно-полосатых мышц, что связано с быстрым гидролизом сукцинилхолина. У лиц с мутантной формой фермента время выведения сукцинила может составлять 2—3 ч и более, что приводит к параличу дыхания⁸.

Особенности метаболизма ЛВ глюкозо-6- фосфатдегидрогеназой

При недостаточности глюкозо-6-фосфатдегидрогеназы прием ряда препаратов может вызывать гемолиз эритроцитов, что связано со снижением содержания в них восстановленного глутатиона и дестабилизации мембран. Следует иметь в виду, что гемолиз могут вызывать не только лекарственные вещества, но и конские бобы, красная смородина и крыжовник. У ряда больных гемолиз развивается только при наличии предрасполагающих факторов: недостаточность печени или почек, метаболический ацидоз и т.д.⁹

Особенности метаболизма каталазой

Каталаза является ферментом, осуществляющим расщепление перекисей и гидроперекисей. Акаталазия — редкое аутосомное рецессивное заболевание, определяемое несколькими генами, при котором полностью отсутствует каталаза во

**Генетические
особенности
K⁺-каналов**

**Индивидуальные
особенности
метаболизма
противоопухолевых
ЛВ**

**Методы
ДНК-диагностики**

всех тканях. Впервые на это заболевание обратили внимание японские врачи, которые обнаружили, что у девочки, прооперированной по поводу гангренозной гранулемы, обработка перекисью водорода не вызывала образования пузырьков, а цвет крови становился коричнево-желтым¹⁰.

Выяснилось, что существует несколько генов, кодирующих K⁺-каналы сердца, причем эти гены локализованы в разных хромосомах. Несколько аутосомных рецессивных мутаций определяют варианты K⁺-каналов, часть из которых характеризуется замедленным возбуждением. У лиц с такими каналами может отмечаться синдром удлинения интервала QT. Однако более часто у лиц с мутантными генами, кодирующими K⁺-каналы в интактном состоянии, длительность интервала QT не отличается от нормы. При этом ряд лекарственных веществ (см. табл. 4.1) могут резко увеличивать его¹¹ (см. с. 241).

Относительно недавно установлено, что фармакогенетические особенности могут определять не только токсические эффекты противораковой терапии, но и резистентность к ней. Первым ключевым ферментом, с изменением активности которого могут быть связаны токсические эффекты применения цитостатических препаратов, является тиопурин S-метилтрансфераза. Он катализирует S-метилирование 6-меркаптопуринов с образованием неактивных продуктов. У лиц с низкой активностью фермента развиваются тяжелые апластические анемии, что связано с подавлением гемопоэза.

Другой фермент — дегидропиримидин дегидрогеназа — катализирует начальное превращение пиримидинов (тимидина, урацила, 5-фторурацила и др.) в соединения, не обладающие биологической активностью. 5-фторурацил широко используется для лечения рака молочных желез и некоторых других видов опухолей. При сниженной скорости метаболизма отмечается развитие токсических эффектов терапии, при повышенной — резистентность к ней¹².

Как следует из приведенных данных, индивидуальная активность ферментных систем может иметь существенное значение для появления побочных эффектов лекарственной терапии. Возникает естественный вопрос: в какой мере можно предвидеть индивидуальные особенности метаболизма лекарственных средств до назначения соответствующей терапии? До начала 1990-х гг. были доступны методы определения вероятности встречаемости мутантных вариантов генов ферментов в различных популяциях. В соответствии с ними вычисляли вероятность развития осложнения при назначении лекарственной терапии, исходя из данных о наследственности¹³. Также предлагалось использовать провокационные тесты: назначать больному небольшую дозу препарата и при этом определять скорость его элиминации*. Однако такие исследования оказались достаточно дорогими, кроме того, они не учитывали кумулятивных эффектов лекарственных веществ¹⁴.

В настоящее время интенсивно разрабатываются методы ДНК-диагностики мутантных форм ферментов. В частности, в США с 1990 г. широко используется диагностика ал-

* По своей сути эти методы сходны с терапевтическим лекарственным мониторингом, выявляющим генетические аномалии.

тельных форм CYP2D6¹⁵. С середины 1990-х гг. этот метод используется в большинстве европейских стран. К сожалению, он практически не применяется в Российской Федерации. С нашей точки зрения, ограниченное использование методов фармакогенетики связано с инерционностью мышления чиновников от медицины и недостаточной обеспеченностью материально-технической базы большинства лечебных учреждений. По уровню развития прикладной фармакогенетики Россия все еще остается в прошлом веке.

Среди методов генетической диагностики наибольшее распространение получило определение полиморфизма отдельных нуклеотидов (SNP—single nucleotide polymorphisms). Эта методика позволяет не проводить трудоемкую процедуру полного анализа ДНК, а определять лишь те участки, в которых могут быть мутации, отвечающие за активность соответствующих ферментов. Однако для ее успешного применения необходимы популяционные исследования, которые позволили бы выявить все мутации и их значение с точки зрения фармакогенетики¹⁶.

Фармакогеномика — перспектива XXI века

В заключение отметим, что в последние годы намечается тенденция к расширению понятия "фармакогенетика" до понятия "фармакогеномика". При этом под фармакогеномикой понимаются не только индивидуальные реакции на введение лекарственных веществ, но и связанные с ними заболевания человека. Так, обсуждается роль мутаций генов, кодирующих Ca^{++} -каналы, как этиологического фактора мигрени¹⁷, серотониновых рецепторов как причины нейропсихических заболеваний¹⁸ и др. (табл. 4.3). При этом считается, что генетически обусловленные заболевания также могут определять особенности метаболизма и распределения ряда препаратов. Однако решение данной проблемы возможно лишь в XXI веке.

Таблица 4.3. Наиболее часто встречаемые фармакогенетические заболевания

Заболевание	Ключевой белок
<i>Снижение активности ферментов или нарушение биосинтеза белка</i>	
Полиморфизм N-ацетилирования	N-ацетиламинотрансфераза
Лекарственная гемолитическая анемия	Глюкозо-6-фосфат дегидрогеназа
Дефицит тиопуринметилтрансферазы	Тиопуринметилтрансфераза
Болезнь Жильберта	Глюкуронозилтрансфераза
Непереносимость алкоголя	Алкогольдегидрогеназа
Акаталазия	Каталаза
Чувствительность к сукцинилхолину	Холинэстераза плазмы крови
Синдром Дабина—Джонсона	Мультиферический транспортер для органических анионов
Некоторые нейропсихические заболевания	Серотониновые и дофаминовые рецепторы, транспортеры серотонина и дофамина
Снижение минерализации костей	Рецепторы к витамину D
Мигрень	Ca^{++} -каналы

КЛИНИЧЕСКАЯ ФАРМАКОКИНЕТИКА

Таблица 4.3. Окончание

Заболевание	Ключевой белок
<i>Нарушение чувствительности к лекарственной терапии</i>	
Резистентность к андрогенам	Андрогеновые рецепторы
Резистентность к эстрогенам	Эстрогеновые рецепторы
Резистентность к инсулину	Инсулиновые рецепторы
Гиперпигментация ретины	Родопсин
Резистентность к вазопрессину	Вазопрессиновые рецепторы
Злокачественная гипертермия	Ca ⁺⁺ -связывающий белок
Генетические аномалии АПФ	АПФ плазмы крови
Резистентность к правастатину	Белок-переносчик эфиров холестерина
Резистентность к клозапину	Серотониновые 5HT _{2A} -рецепторы
Поздние дискинезии при лечении нейролептиками	Дофаминовые D ₂ -рецепторы
Резистентность к 5-фторурацилу и метотрексату	Тимидинкиназа, дигидрофолатредуктаза
<i>Нарушение обмена микроэлементов</i>	
Болезнь Менкеса	Белок-транспортёр меди
Болезнь Вильсона—Коновалова	Белок-транспортёр меди
Анемия	Ферритин, трансферрин
<i>Другие заболевания неизвестной этиологии</i>	
Кортикостероид-индуцированная глаукома	Нет данных
Галотан-индуцированный гепатит	Нет данных
Хлорамфеникол-индуцированная апластическая анемия	Нет данных
Индукцированные бериллием заболевания легких	Нет данных
Синдром удлинения QT	Гены K ⁺ -каналов?
Нарушение толерантности к лактозе и фруктозе	Нет данных

4.1 Резюме

Фармакогенетика изучает генетические особенности индивидуальной чувствительности к ЛВ, основанные на вариабельности метаболизма и распределения лекарственных веществ в организме.

Полиморфизм генов, кодирующих ферменты метаболизма лекарственных веществ, определяет эффективность и переносимость проводимой терапии.

Для определения генетических особенностей могут использоваться методы терапевтического лекарственного мониторинга, но более перспективным представляется определение генетических аномалий методами ДНК-диагностики.

Генетические особенности определяют не только эффективность терапии, но и ряд наследственных заболеваний.

4.2. Возрастные особенности фармакокинетики

Взросление и старение, являющиеся нормальными физиологическими процессами развития каждого живого организма, оказывают существенное влияние на особенности фармакокинетики лекарственных веществ. Для того чтобы говорить о возрастных особенностях фармакокинетики, необходимо выделить основные возрастные группы. Чаще всего в литературе, посвященной возрастным особенностям фармакокинетики, выделяют следующие группы:

- *новорожденные (neonate)* — с момента рождения до 1 месяца;
- *младенцы (infant)* — месяц — 2 года;
- *дети (child)* — 2 года — 12 лет;
- *подростки (aldoscent)* — 12—19 лет;
- *взрослые (adult)* — 19—60 лет;
- *пожилые (elder)* — 60—75 лет;
- *старика (old men)* — старше 75 лет.

Возраст и частота применения ЛВ

Для каждого возрастного периода характерны определенные заболевания, что обуславливает различную частоту использования тех или иных препаратов в зависимости от возраста. В качестве иллюстрации этого положения на *рис. 4.2* приведены данные исследования¹⁹, в котором сравнивалась частота назначения нитрофурантоина (бактерицидный препарат, использующийся в урологической практике) и дигоксина (сердечный гликозид) в Швеции. Как следует из данных рисунка, нитрофурантоин наиболее часто назначается лицам в возрасте 15—59 лет, тогда как дигоксин чаще используется лицами в возрасте 70—79 лет.

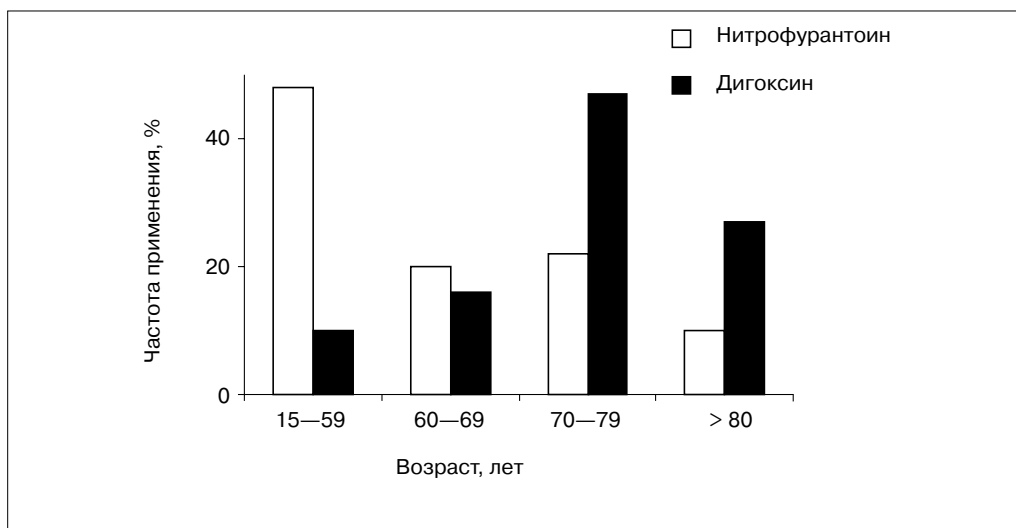


Рис. 4.2. Частота использования нитрофурантоина и дигоксина в различных возрастных группах

**Возрастные
особенности
фармакокинетики ЛВ**

Помимо частоты использования лекарственных веществ в зависимости от возраста, с нашей точки зрения, существует несколько основных факторов, определяющих особенности фармакокинетики лекарственных препаратов в различных возрастных группах:

1. С возрастом изменяется масса тела и почечный клиренс лекарственных веществ, причем у детей клиренс возрастает пропорционально не массе тела, а его поверхности.
2. У новорожденных, в первую очередь, недоношенных детей наблюдается недоразвитость ферментативных систем печени. Из-за этого метаболизм ряда лекарственных веществ у детей может отличаться от такового у взрослых (*табл. 4.4*).
3. У детей строение нефрона отличается от такового у взрослых, что обуславливает особенности скорости элиминации ЛВ с мочой.
4. Женщины репродуктивного возраста часто употребляют гормональные противозачаточные препараты, что может приводить к изменению метаболизма ряда других лекарственных веществ (*см. гл. 5*). *См. также "Фармакокинетика при беременности и лактации", с. 153.*
5. У пожилых людей редко наблюдается одно заболевание, требующее назначения монотерапии, им необходима комплексная терапия. Кроме того, у пожилых людей, как правило, имеются сопутствующие заболевания, влияющие на фармакокинетику: почечная, печеночная, сердечная недостаточность и др.

Таблица 4.4. Возрастные аспекты развития ферментов, метаболизирующих лекарственные препараты²⁰

Фермент	Период развития	Примеры препаратов
Гидроксилаза	Постнатальный	Анилин, бензоперен, метакхинолон
Глукозонилтрансфераза	Поздний эмбриональный Постнатальный Эмбриональный (ферменты матери)	Оксазепам, о-аминофенол, р-нитрофенол, хлорамфеникол, морфин, салицилаты Хлороквин
N-деалкилаза	Постнатальный	Амидопирин
N-деметилаза	Неонатальный	Фенобарбитал, вальпроевая кислота, дифенилгидантоин
Моноаминоксидаза	Постнатальный	Моноамины
Цитохром P450	Зависит от изоформы: для части ферментов — эмбриональный, для других — постнатальный (до 3 лет)	Развитие в постнатальный период способности метаболизировать барбитураты, кофеин, этанол, никотин, нейролептики, димедрол
?	Постнатальный	Фенобарбитал, карбамазепин, толбутамид, парацетамол

**Возрастные
особенности
биодоступности
ЛВ при пероральном
приеме**

Перечисленные выше факторы и ряд других причин оказывают влияние на фармакокинетику. В частности, с возрастом снижается почечный клиренс креатинина, что приводит к задержке лекарственных веществ в организме. В качестве примера в табл. 4.5 приводятся сравнительные данные о фармакокинетике ряда препаратов у молодых и пожилых здоровых лиц. Как следует из таблицы, у пожилых существенно изменяются не только клиренс и объем распределения, но и биодоступность лекарственных веществ при его пероральном приеме. Поэтому у пожилых больных необходима коррекция назначения дигоксина.

Таблица 4.5 Сравнение фармакокинетики ряда препаратов в различных возрастных группах²¹

Препарат	Группа	Возраст, лет	Вес, кг	Биодоступность при пероральном приеме, %	Кажущийся объем распределения, л	Почечный клиренс, л/ч	Внепочечный клиренс, л/ч
Дигоксин	Молодые	28	71	40—70	760	8,5	3,5
	Пожилые	74	68	60	476	3,5	1,4
Дифенгидрамин	Дети	8,9	32	НД	690	93	—
	Взрослые	32	70	НД	1223	98	—
	Пожилые	69	71	НД	966	50	—
Фелодипин	20—39 лет	26	76	НД	НД	18	—
	40—59 лет	52	88	НД	НД	24	—
	60—80 лет	68	77	НД	НД	29	—
Леводопа	Взрослые	НД	НД	НД	1,65*	23,4*	—
	Пожилые	НД	НД	НД	1,01*	14,2*	—

НД — нет данных.

* В пересчете на 1 кг веса.

**Изменения клиренса
креатинина и выведение
ЛВ от возраста**

Как было отмечено в гл. 1, при пероральном применении на всасывание лекарственных веществ в желудочно-кишечном тракте (и в конечном итоге на их биодоступность) существенное влияние оказывает pH желудочного сока. Так, у новорожденных детей наблюдается гиперпродукция соляной кислоты, а кислотность желудочного сока достигает величин, сравнимых со взрослыми, только к третьему году жизни²². Повышенная или пониженная кислотность желудочного сока также достаточно часто отмечаются у лиц пожилого возраста.

Не только всасывание лекарственных веществ, но и клиренс креатинина у здоровых людей связан с полом и возрастом (табл. 4.6). Эмпирическая формула выглядит следующим образом:

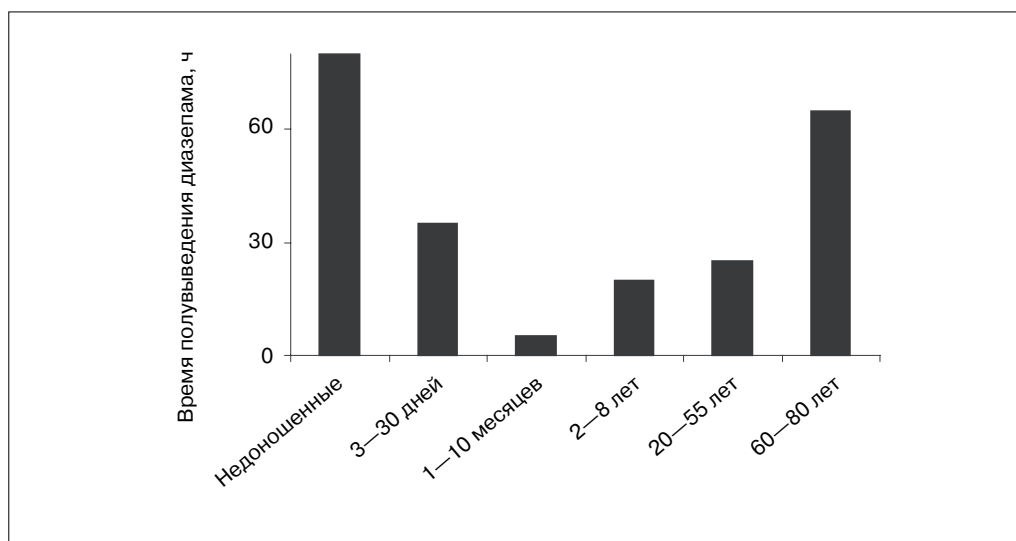
$$\text{Мужчины: Клиренс креатинина (мл/мин)} = (140 - \text{возраст (годы)}) \times \frac{\text{вес (кг)}}{70}; \quad (4.1)$$

$$\text{Женщины: Клиренс креатинина (мл/мин)} = (140 - \text{возраст (годы)}) \times \frac{\text{вес (кг)}}{85}.$$

Таблица 4.6. Зависимость клиренса креатинина от пола и возраста у лиц без почечной недостаточности

Возраст, лет	Клиренс креатинина, мл/мин	
	Мужчины	Женщины
20	120	102
55	85	72
90	50	43

Снижение клиренса креатинина, наблюдаемое с увеличением возраста, приводит к задержке лекарственных веществ в организме. В качестве иллюстрации этого положения на *рис. 4.3.* приведены данные исследования²³ по изучению периода полувыведения диазепама в зависимости от возраста. У новорожденных наблюдается высокое время полувыведения, что связано с несовершенством ферментативных систем. Наименьшее время полувыведения наблюдается у детей в возрасте 1—10 мес. После этого наблюдается нарастание времени полувыведения, пропорциональное снижению клиренса креатинина.

**Рис. 4.3.** Зависимость времени полувыведения диазепама из организма от возраста

Объем распределения и связывание белками крови ЛВ в зависимости от возраста

У детей мышечная масса ниже, чем у взрослых. Это приводит к снижению кажущегося объема распределения препаратов в организме. Однако при пересчете на 1 кг веса у новорожденных объем распределения оказывается, как правило, больше, чем у взрослых. Кроме того, у детей белковый состав плазмы крови отличается от аналогичного у взрослых, что приводит к изменению связывания лекарственных веществ с белками плазмы крови. Как правило, на-

блюдается более низкое связывание с белками плазмы крови у детей, чем у взрослых (табл. 4.7). Перечисленные факторы обуславливают возрастные особенности дозирования ЛВ.

Таким образом, существует множество факторов, определяющих возрастные особенности фармакокинетики (рис. 4.4), что требует корректировки режима дозирования в зависимости от возраста.

Таблица 4.7. Влияние возраста на кажущийся объем распределения и связывание с белками крови ряда препаратов²⁴

Препарат	Кажущийся объем распределения, л/кг		Свободная фракция в крови, %	
	новорожденные	взрослые	новорожденные	взрослые
Фенобарбитал	1	0,55	0,68	0,53
Сульфисоксазол	0,38	0,16	0,32	0,16
Сульфадиметоксин	0,47	0,24	0,43	0,38
Дигоксин	10	7	0,8	0,7
Фенитоин	1,3	0,63	0,2	0,1

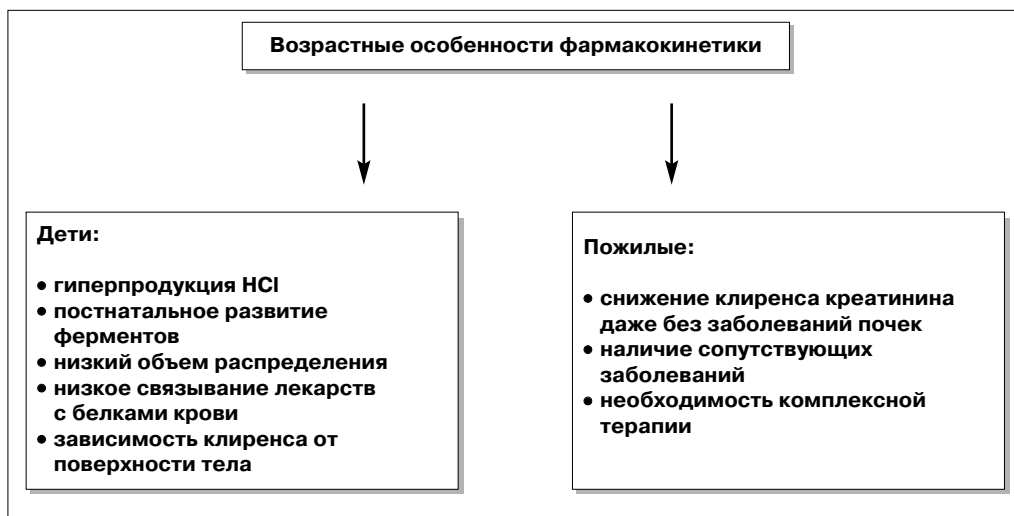


Рис. 4.4. Факторы, определяющие возрастные особенности фармакокинетики

Особенности дозирования препаратов у взрослых

У взрослых корректировка дозы препаратов в зависимости от возраста, как правило, не проводится. Корректировка проводится при беременности, сопутствующих заболеваниях, включая ожирение, при приеме других ЛВ, в т.ч. пероральных гормональных средств и витаминов. Также кор-

ректировка может потребоваться в зависимости от пола и занятий спортом, однако данный вопрос практически не изучен.

Корректировка доз ЛВ у новорожденных

Новорожденные характеризуются недостаточно развитыми системами элиминации лекарственных веществ. Кроме того, у них низкая масса тела и небольшой объем распределения. Поэтому у новорожденных достаточно легко может возникнуть передозировка ЛВ. С другой стороны, ряд препаратов попадает в организм человека в виде "пролекарств", которые сами не обладают биологической активностью или имеют низкую активность, но приобретают ее при метаболизме ферментами печени. Назначение таких лекарственных веществ новорожденным не имеет смысла.

Следует иметь в виду, что в организм новорожденного многие препараты могут попасть от матери: через плаценту при внутриутробном развитии и при кормлении грудью. При этом вещества, для матери находящиеся в безопасной дозировке, могут попасть в организм новорожденного в чрезвычайно высоких концентрациях.

Во многом вопросы рационального подбора доз ЛВ для новорожденных остаются открытыми. С одной стороны, имеется ограниченный перечень препаратов, которые регулярно применяются у новорожденных. С другой стороны, вызывает большие сомнения этичность проведения полномасштабных клинических испытаний других лекарственных средств на новорожденных.

Расчет доз ЛВ у детей

У детей корректировку назначения препаратов проводят в зависимости от поверхности тела или его массы. Для большинства лекарственных веществ эмпирические формулы выглядят следующим образом:

$$\begin{aligned} \text{Детская доза} &= 1,4 \times \frac{\text{Поверхность тела, м}^2}{1,8 \text{ м}^2} \text{ Взрослая доза} ; \\ \text{Детская доза} &= 1,4 \times \left[\frac{\text{Масса тела, кг}}{70 \text{ кг}} \right]^{0,7} \text{ Взрослая доза} . \end{aligned} \quad (4.2)$$

Необходимо отметить, что при вычислении дозы на 1 кг тела у детей она окажется выше, чем у взрослых. Это связано с диспропорциональным изменением поверхности тела по отношению к его массе, в то время как клиренс изменяется пропорционально поверхности тела. Однако именно клиренс определяет скорость выведения лекарственных веществ из организма, т.е. от клиренса зависит доза.

Корректировка доз ЛВ у пожилых

Пожилые характеризуются прогрессирующим снижением клиренса, даже если у них нет почечной недостаточности. Поэтому пожилым пациентам снижают дозу препаратов по сравнению со взрослыми. Фактически пожилым необходимо порядка 70% взрослой дозы. Из-за того, что пожилым пациентам обычно назначают стандартную взрослую дозу, у них достаточно часто наблюдаются передозировки лекарственных средств²⁵.

У пожилых для расчета дозы можно воспользоваться следующими эмпирическими формулами:

$$\begin{aligned} \text{Мужчины: Доза} &= \frac{(140 - \text{Возраст, лет}) \times (\text{масса тела, кг})^{0,7}}{1370} && \text{“Стандартная” доза;} \\ \text{Женщины: Доза} &= \frac{(140 - \text{Возраст, лет}) \times (\text{масса тела, кг})^{0,7}}{1660} && \text{“Стандартная” доза.} \end{aligned} \quad (4.3)$$

4.2 Резюме

Возрастные особенности метаболизма, изменение кажущегося объема распределения ЛВ, а также сопутствующие заболевания и комплексная терапия диктуют необходимость возрастной коррекции доз при назначении лекарственных препаратов.

Почечный клиренс определяет скорость выведения большинства лекарственных веществ из организма, в свою очередь клиренс изменяется пропорционально поверхности тела.

Даже если нет сопутствующих заболеваний и ЛВ назначается в виде монотерапии, коррекция доз должна проводиться у детей с момента их рождения и у пожилых пациентов. Это связано с диспропорциональным изменением поверхности тела у детей по отношению к массе тела.

Пожилые характеризуются прогрессирующим снижением клиренса даже если у них нет почечной недостаточности.

4.3. Клиническая фармакология ЛВ у пожилых

Факторы, осложняющие применение ЛВ у пожилых

Пожилые больные представляют наиболее гетерогенную группу. Если сравнивать различных индивидуумов одинакового возраста в физиологическом отношении, даже при отсутствии у них выраженных патологических изменений, то одни окажутся более молодыми, а другие более старыми. Например, функция почек, слабеющая с годами, может быть как практически нормальной, так и значительно нарушенной при отсутствии серьезного почечного заболевания. В отличие от детского возраста, когда рост и развитие организма происходят достаточно предсказуемо, процесс старения органов и систем может начинаться с 40 лет и протекать совершенно по-разному у различных людей. Кроме того, пожилые люди (старше 65 лет) обычно страдают несколькими заболеваниями, а помимо этого у них имеются возрастные изменения психики — все это создает значительные трудности при лечении. Основные факторы, осложняющие применение фармакотерапии у пожилых, представлены в *табл. 4.8*.

Таблица 4.8. Основные факторы, осложняющие применение терапии у лиц пожилого возраста

Факторы, приводящие к токсическим осложнениям терапии	Факторы, повышающие риск развития нежелательных реакций
Самолечение	Одновременный прием нескольких ЛВ
Несоблюдение режима приема ЛВ (слишком частый прием или пропуск приема)	Низкий комплаенс
Одновременный прием нескольких ЛВ	Бесконтрольный прием ОТС-препаратов
Врачебные ошибки	Изменение метаболизма ЛВ
Лекарственные взаимодействия	Изменение эффектов ЛВ
Возрастные особенности фармакокинетики и фармакодинамики ЛВ	Врачебные ошибки

Как показывают данные социологического исследования, большинство пожилых пациентов предпочитают заниматься самолечением. Обычно лица пожилого возраста не только самостоятельно подбирают биологически активные добавки (БАДы) и ОТС-препараты, но и отменяют ЛВ, назначенные врачом, если те имеют невысокий комплаенс. Однако большинство врачей также допускают ошибки по отношению к пожилым пациентам, при этом основные ошибки связаны с назначением терапии без учета возрастных особенностей и препаратов, принимаемых в настоящее время пациентом.

**Врачебные ошибки
при назначении ЛВ
пожилым**

**Основные врачебные ошибки,
приводящие к осложнениям фармакотерапии у пожилых:**

1. Неправильная диагностика заболевания.
2. Неправильное назначение ЛВ:
 - дублирование назначений врачами нескольких специальных;
 - неучитывание возможных лекарственных взаимодействий с ЛВ, назначенными др. врачами, а также с ОТС-препаратами и БАДами;
 - назначение ЛВ без учета возрастных особенностей фармакокинетики и фармакодинамики;
 - необоснованное назначение ЛВ, в первую очередь антибиотиков, сердечных гликозидов, антикоагулянтов и диуретиков.
3. Пренебрежение побочными эффектами фармакотерапии:
 - непринятие во внимание изменения риска развития и симптомов побочных эффектов;
 - неназначение лекарственного мониторинга;
 - непринятие во внимание возможных лекарственных взаимодействий;
 - непринятие во внимание возможных взаимодействий ЛВ и компонентов пищи.
4. Общение врача и пациента:
 - необъяснение необходимости, эффективности, длительности терапии и ее побочных эффектов;
 - приверженность определенным алгоритмам лечения без учета особенностей пациента.

Желание отделить возрастные изменения от признаков заболевания заставило исследователей заняться изучением распределения и действия ЛВ в организме лиц, составляющих две группы добровольцев: здоровых пожилых и здоровых мо-

лодых. Такие исследования не преследуют цель выявить возможные различия в течении заболевания или действии ЛВ у пожилых и молодых пациентов. Обычно при их проведении получают информацию о возрастных отличиях или процессе старения. Хотя важнейшая роль в метаболизме лекарственных веществ отводится патологическим условиям, связанным с имеющимся заболеванием, врачу при назначении лечения следует особенно тщательно учитывать всю информацию, связанную с процессами старения.

Эпидемиология применения лекарственных веществ у пожилых

В последние годы усиленно стала развиваться гериатрическая клиническая фармакология. Это связано со всеобщим старением населения.

Доля пожилых в общей популяции развитых стран в последние десятилетия неуклонно возрастает. Так, в США люди старше 65 лет составляют 12%; они потребляют примерно 30% всех выписываемых в этой стране ЛВ.

Частота применения у пожилых ЛВ разных фармако- терапевтических групп

Эпидемиологии применения ЛВ у пожилых в амбулаторной практике посвящено несколько крупных исследований. По данным скрининга, наиболее часто у пожилых применялись сердечно-сосудистые препараты (гипотензивные средства, антиаритмики) — 55%, ЛВ, действующие на ЦНС, — 11%, ненаркотические анальгетики — 9%. Среди безрецептурных препаратов, потребляемых пожилыми, анальгетики составили 40%, витамины и пищевые добавки — 33% и препараты, действующие на желудочно-кишечный тракт, включая слабительные, — 22%. В среднем на одного респондента приходилось 2,9 ЛВ.

Было проведено несколько исследований по выявлению правильности назначения ЛВ. Несмотря на снижение с возрастом массы тела, дозы ЛВ, назначаемых пожилым, в должной степени не снижались. Из-за возрастного нарушения процесса выведения возрастает опасность передозировки многих лекарственных веществ. Снижение веса и преклонный возраст являются факторами риска возникновения побочных медикаментозных реакций, однако накопленные данные свидетельствуют, что при назначении ЛВ не учитывается необходимость уменьшения дозы у больных со сниженным весом.

Полипрагмазия у пожилых пациентов

У пожилых гораздо чаще, чем в других возрастных группах, используется *полипрагмазия*. Обычно больной пожилого возраста получает от 1,5 до 7,1 ЛВ, большая часть которых (примерно 3 препарата на одного больного или 40% всех назначений) выписывается не по жизненным показаниям (обычно это седативные средства, гипнотики, анальгетики и слабительные). В Великобритании и Скандинавии пожилые больные получают от 2,5 до 6,3 различных ЛВ; большинство же получает 5 различных ЛВ.

— Итак —

1. В последние десятилетия неуклонно возрастает доля пожилых больных, что привело к созданию гериатрической клинической фармакологии.
2. Наиболее часто при назначении терапии не учитывается необходимость уменьшения дозы у пожилых больных.
3. Снижение веса и полипрагмазия являются дополнительными факторами риска возникновения побочных медикаментозных реакций на введение ЛВ у пожилых.

■ — Приверженность лечению у пожилых

Приверженность лечению, или выполнение врачебных рекомендаций, является важным фактором в успешном лечении острых и хронических заболеваний. От 25 до 50% амбулаторных больных не выполняет правильно врачебных рекомендаций. У пожилых больных получены примерно такие же данные. Отсутствие ясного понимания необходимости выполнения предписанного режима приводит к терапевтическим неудачам. В одном из исследований показано, что у 40% пожилых больных наблюдается несоответствие между приемом ЛВ и назначенным режимом их приема, в 90% случаев выявлено использование ЛВ в более низких дозах, причем в 75% из них — сознательное. Последнее было вызвано желанием использовать большее количество лекарственных препаратов и получить назначения от нескольких врачей.

**Способы повышения
приверженности
лечению**

Один из способов повысить приверженность лечению — уменьшить количество ЛВ, принимаемых ежедневно. Установлено, что у больных старше 65 лет несоблюдение режима приема ЛВ возрастает в 2 раза при ежедневном приеме трех и более препаратов, в то время как больные не старше 65 лет нарушают режим приема с одинаковой частотой при назначении одного, двух, трех или более ЛВ.

Несмотря на частое несоблюдение режима приема ЛВ пожилыми больными, объективные данные свидетельствуют, что обычно приверженность лечению у них такая же или даже лучше, чем у более молодых больных. В нескольких исследованиях, посвященных изучению этой проблемы у больных старше 70 лет, соблюдение режима приема ЛВ было в высокой степени удовлетворительным (80—90%) во всех возрастных категориях, включая и больных старше 80 лет (особенно при лечении систолической артериальной гипертензии (АГ) пожилых). Как только больному становилась понятна важность приема гипотензивных препаратов, отпадала необходимость использования других ЛВ, часто назначаемых пожилым (например, витаминов).

Иногда низкая приверженность лечению связана с желанием уменьшить побочные реакции или избежать их. Некоторые больные сознательно снижают дозы препаратов во избежание побочных эффектов. Например, около 10% больных, принимающих дигоксин, сознательно нарушают режим приема препарата.

— **Итак** —

К основным факторам, снижающим приверженность лечению пожилых больных, относятся: желание использовать большее количество лекарственных препаратов и получить назначения от нескольких врачей, необходимость ежедневного приема трех и более препаратов, желание уменьшить побочные реакции на ЛВ или избежать их.

Особенности фармакокинетики ЛВ у пожилых

Потенциально основные фармакокинетические показатели — абсорбция, распределение, метаболизм и выведение — у пожилых больных могут меняться. В *табл. 4.9* представлены факторы, влияющие на вышеуказанные параметры. Изменение фармакокинетики ЛВ потенциально повышает риск развития побочных эффектов фармакотерапии даже при использовании средних терапевтических доз ЛВ²⁶.

Таблица 4.9. Особенности фармакокинетики у лиц пожилого возраста

Процесс	Характер изменения
Всасывание	Уменьшение образования соляной кислоты в желудке, снижение скорости опорожнения, моторики ЖКТ, кровотока в мезентериальных сосудах, поверхности всасывания
Распределение	Уменьшение водной массы тела, мышечной ткани и увеличение жировой ткани, изменение тканевой перфузии
Связывание с белками	Уменьшение содержания альбумина в плазме крови, увеличение содержания α_1 -кислого гликопротеина
Метаболизм	Уменьшение массы печени, печеночного кровотока, метаболической активности
Экскреция	Уменьшение степени клубочковой фильтрации и канальцевой секреции

**Моторика
и сократительная
способность ЖКТ
у пожилых**

Абсорбция лекарственных веществ у пожилых. У пожилых наблюдается функциональная перестройка ЖКТ, что приводит к нарушению или задержке абсорбции лекарственных веществ. Известно, что базальная и пиковая выработка желудочного сока уменьшаются с возрастом. Это увеличивает рН желудочного сока, что в свою очередь приводит к повышению растворимости липидов, изменению степени ионизации некоторых веществ и снижению абсорбции. Однако эффект повышения рН желудочного сока в чистом виде непредсказуем. Например, высокое рН желудочного сока может привести к ускоренному опорожнению желудка, что ведет к более быстрой абсорбции лекарственных веществ в тонком кишечнике. Опорожнение желудка и его подвижность определяют скорость доставки ЛВ в тонкую кишку, где и происходит абсорбция большинства лекарственных веществ путем пассивной диффузии. Наиболее важное значение имеют замедление эвакуаторной способности желудка и ослабление моторики кишечника у лиц пожилого возраста. Это приводит к замедле-

нию скорости всасывания ЛВ и, соответственно, замедлению времени наступления терапевтического действия. Вместе с тем запоры у пожилых, характеризующиеся гипомоторикой кишечника, могут способствовать увеличению полноты всасывания лекарственных веществ из-за длительного пребывания препаратов в ЖКТ. В результате возможно усиление и продление терапевтического действия ЛВ, что в сочетании с замедлением их элиминации требует коррекции доз и режимов назначения. Средства, уменьшающие подвижность ЖКТ, такие как наркотические анальгетики и антидепрессанты, также могут влиять на абсорбцию ЛВ у пожилых.

Микроскопическое исследование биопсийного материала тощей кишки у пожилых выявило снижение слизистой поверхности на 20%. Клиническая значимость этого явления неизвестна, но весьма спорным остается факт, что это приводит к задержке или снижению абсорбции препаратов, принятых внутрь. Вместе с тем активный транспорт кальция, железа, тиамин и витамина В₁₂ с возрастом снижается.

**Особенности
апликационного
применения ЛВ
у пожилых**

Трансдермальный путь доставки ЛВ (контактные кожные пластыри, трансдермальные терапевтические системы) у пожилых имеет преимущества перед их приемом внутрь. Вместе с тем с возрастом наблюдается физиологическое старение кожи. Возрастные изменения кожи начинаются уже с 40 лет. В 60-летнем возрасте из-за атрофии и дегенеративных процессов заметно истончаются все слои кожи. Уменьшается также количество сосудов и проницаемость сосудистых стенок; имеют место нарушения микроциркуляции в виде стаза, микротромбозов, запустевания капилляров. К сожалению, имеется мало данных о влиянии возраста на трансдермальную абсорбцию ЛВ.

При подкожном и внутримышечном способах применения ЛВ у пожилых также наблюдается замедление всасывания из-за снижения сердечного выброса, уменьшения скорости кровотока и изменения проницаемости стенок сосудов.

**Пресистемный
метаболизм ЛВ
у пожилых**

Биодоступность ЛВ зависит от абсорбции и пресистемного метаболизма через стенки ЖКТ и печень. Биодоступность таких ЛВ, как лидокаин, пропранолол и лабетолол с присущим им высоким печеночным клиренсом, выше у пожилых больных из-за сниженного пресистемного метаболизма, свойственного лицам этой возрастной группы. С другой стороны, абсолютно противоположные данные были получены для празозина. Пресистемный метаболизм препаратов с низким печеночным клиренсом, таких как теофиллин, до конца неясен. Любые изменения биодоступности могут быть связаны с возрастной разницей абсорбции. Вместе с тем явных клинических доказательств изменения абсорбции с возрастом нет, и биодоступность препаратов с низким печеночным клиренсом клинически не отличается от таковой в других возрастных группах.

**Возрастные
изменения
мышечной массы
и жировой ткани**

Распределение ЛВ у пожилых. Состав тела — один из основных факторов, которые могут изменять распределение лекарственных веществ у пожилых. Естественно, он подвержен возрастным изменениям, однако всегда имеет индивидуальные особенности. К 80 годам количество жидкости в организме человека уменьшается на 10—15%. Мышечная масса также

уменьшается с возрастом по отношению к общей массе тела. Это происходит из-за относительного увеличения количества жира у пожилых людей. Сравнивая возрастные группы 18—25 лет и 65—85 лет, можно отметить увеличение количества жира у представителей последней на 18—36% у мужчин и на 33—45% у женщин. Вместе с тем у очень пожилых людей имеется тенденция к уменьшению доли жира в общей массе тела. В любом случае мышечная масса с возрастом уменьшается у всех индивидуумов.

**Особенности
распределения
у пожилых
водорастворимых
ЛВ**

Если рассчитывать дозу по весу или по общей поверхности тела, водорастворимые ЛВ, распределяющиеся в основном в жидкости человеческого организма и в мышечной массе, создают у пожилых более высокую концентрацию в крови. Объем распределения водорастворимых лекарственных веществ у пожилых меньше, а их начальная концентрация в плазме — выше. Это было продемонстрировано на примере этанола: эквивалентные концентрации этанола в крови достигались у пожилых при дозе на 10—15% меньшей, чем у молодых. Можно привести и другие примеры: с дигоксином, атенололом, циметидином.

**Особенности
распределения
у пожилых
липофильных ЛВ**

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

У лиц пожилого возраста скорость и степень распределения ЛВ могут нарушаться из-за снижения клеточной массы и нарушения тканевой архитектоники, в результате уменьшения массы тела и изменения его состава, а также вследствие циркуляторных расстройств (снижение сердечного выброса на 1% в год, скорости кровотока и перераспределение регионального кровотока, изменение проницаемости тканей).

**Возрастные
изменения
связывания ЛВ
белками крови**

Свободная концентрация в плазме крови является важным показателем распределения и выведения лекарственных веществ. Изменения процесса связывания последних с белками плазмы крови, эритроцитами и другими тканями являются серьезными причинами перемен в фармакокинетике у пожилых. Многие препараты-основания имеют большее сродство к 1-кислым гликопротеинам, чем препараты-кислоты, которые больше тяготеют к альбуминам. С возрастом концентрация 1-кислых гликопротеинов увеличивается, поэтому связывание некоторых лекарственных веществ, являющихся слабыми основаниями, таких как лидокаин и дизопирамид, также повышается. Однако эти изменения не имеют такой клинической значимости, как, например, при остром инфаркте миокарда. Концентрация альбуминов в крови с возрастом уменьшается на 10—20%, однако хронические заболевания и обездвиженность, возможно, являются важнейшими факторами, влияющими на синтез альбуминов. В некоторых исследованиях показано, что изменения в связывании белков с препаратами-кислотами — важный фактор у пожилых. Так, средняя концентрация свободного

**Особенности
печеночного
метаболизма ЛВ
у пожилых**

(не связанного) напроксена в плазме у пожилых в 2 раза превышает таковую у молодых. В этих исследованиях не было взаимосвязи между свободной концентрацией, эффективностью и токсичностью препарата, однако был поставлен вопрос о необходимости снижения дозы напроксена у пожилых.

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

ПРИМЕР. В пожилом возрасте снижается пресистемный метаболизм пропранолола и лабетолола, характеризующихся высокой скоростью выделения. Соответственно, биодоступность этих препаратов с возрастом увеличивается. По этим причинам другие ЛВ, выводящиеся из печени с высокой скоростью (например, блокаторы кальциевых каналов, трициклические антидепрессанты, большинство транквилизаторов), следует назначать пожилым с большой осторожностью, так как для достижения терапевтического эффекта и проявления токсичности может быть достаточно уже низких доз.

Таким образом, возрастные изменения печени, с одной стороны, приводят к увеличению биодоступности ЛВ и повышению их концентрации в плазме крови. С другой стороны, из-за снижения печеночного клиренса изменяется $T_{1/2}$ как для препаратов с быстрым, так и с медленным метаболизмом.

**Возрастные
изменения реакций
биотрансформации
I и II фазы**

Наряду с общими нарушениями печеночного клиренса лекарственных веществ изменяются реакции биотрансформации типа I (окисление, восстановление, гидролиз) и типа II (глюкуроныдация, ацетилирование, сульфатирование), осуществляемые микросомальными или немикросомальными ферментами. Обычно реакции типа I у пожилых снижены. С возрастом снижается клиренс и удлиняется период полувыведения хлордиазепоксида, диазепама, клоназепама, празепама, т.е. ЛВ, подвергающихся окислительному метаболизму (тип I) до образования активных метаболитов. Наоборот, у оксазепама, лоразепама, темазепама элиминация происходит при помощи реакций конъюгации (тип II), и их клиренс не изменяется с возрастом больных. Это означает, что кумулятивный или длительный седативный эффект при применении последней группы бензодиазепинов маловероятен.

Кроме того, важную роль в клиренсе лекарственных веществ могут сыграть определенные патологические состояния и генетическая предрасположенность. Например, имеется тесная взаимосвязь между возрастом и развитием медленно ацетилирующего фенотипа, что при длительном контакте с ариламидами и гидразинами может привести к развитию рака желчного пузыря. Такого рода информация важна для оценки риска возникновения побочных токсических реакций или отсутствия терапевтического эффекта у больных с генетическим нарушением путей биотрансформации, например, при применении энкаинаида, прокаинамида, фенитоина.

ПРИМЕР. С возрастом снижается индукция печеночных ферментов из-за курения. Активность микросомальных ферментов печени под влиянием курения увеличивается. Вместе с тем почти во всех исследованиях было показано, что усиление метаболизма антипирина под влиянием курения у пожилых нарушается по-разному. Усиление метаболизма пропранолола наблюдали только у молодых курильщиков и лиц среднего возраста. Напротив, клиренс теофиллина возрастал и у молодых, и у пожилых курильщиков. Таким образом, снижение дозы метаболизируемого ЛВ исключительно по возрастным показаниям может привести к неадекватному терапевтическому эффекту у пожилых курильщиков.

**Возрастные
изменения
 клубочковой
фильтрации**

Почечная экскреция лекарственных средств у пожилых. Самым постоянным возрастным проявлением изменения фармакокинетики является снижение элиминации лекарственных веществ через почки. Страдает как клубочковая фильтрация, так и канальцевая секреция. Скорость клубочковой фильтрации, измеряемой по клиренсу креатинина, у пожилых лиц он может снижаться на 35—50%. Причиной этого являются возрастные изменения: атрофия почек, преимущественно кортикального слоя, уменьшение количества активных клубочков, изменения клубочков и базальной мембраны канальцев. С возрастом развивается артериолонефросклероз почечных артерий, приводящий к снижению экскреторной функции почек в среднем на 1% в год, начиная с 30-летнего возраста. Таким образом, пожилых людей следует относить к больным с легкой степенью почечной недостаточности. При этом уровень креатинина в сыворотке крови не повышается, так как его продукция снижается пропорционально уменьшению мышечной массы. Отмечено, что параллельно снижению скорости клубочковой фильтрации происходит частичная потеря канальцами секреторной и реабсорбционной способности. Снижение почечной функции приводит к повышению концентрации препаратов, экскретируемых в неизменном виде, активных или токсических метаболитов. Кроме того, увеличивается $T_{1/2}$, создавая опасность кумуляции ЛВ, их передозировки и увеличивая риск побочных эффектов. К числу ЛВ, требующих коррекции доз у лиц пожилого возраста, относятся средства узкого терапевтического действия: сердечные гликозиды, аминогликозидные антибиотики, а также цефалоспорины, противодиабетические, антиаритмические, урикозурические средства, НПВС.

Перечисленные факторы приводят к изменению фармакокинетики ряда лекарственных препаратов у пожилых (табл. 4.10—4.12).

Таблица 4.10. Изменение фармакокинетики ЛВ у пожилых

Препараты	Особенности фармакокинетики
β-блокаторы	Увеличение биодоступности (для липофильных β-блокаторов); увеличение C_{\max} и $T_{1/2}$ вследствие снижения клиренса
Антагонисты кальция	Увеличение биодоступности (из-за уменьшения степени пресистемного метаболизма); увеличение C_{\max} и $T_{1/2}$ в 2 раза; снижение почечного клиренса на 1/3, в том числе активных метаболитов
Ингибиторы АПФ	Увеличение C_{\max} и АUC; снижение почечного клиренса
Сердечные гликозиды	Увеличение C_{\max} и $T_{1/2}$ (для гидрофильных гликозидов) вследствие снижения почечного клиренса
Диуретики	Увеличение $T_{1/2}$ на 30—50% вследствие снижения почечного клиренса; для спиронолактона — образование атипичных метаболитов
Теofilлин	Увеличение C_{\max} и $T_{1/2}$ вследствие снижения клиренса на 30%
H ₂ -блокаторы	Увеличение $T_{1/2}$ вследствие снижения почечного клиренса
Омепразол	Увеличение биодоступности и снижение клиренса
НПВС	Увеличение C_{\max} и $T_{1/2}$ вследствие снижения клиренса (более 50% в возрасте старше 70 лет)

Таблица 4.11. Изменение фармакокинетики антибиотиков у пожилых²⁷

Группы препаратов	Особенности фармакокинетики	Коррекция режимов назначения
Пенициллины	Увеличение $T_{1/2}$ вследствие снижения почечного клиренса почти на 50% в возрасте старше 70 лет; возможно изменение всасывания	Увеличение интервалов дозирования
Цефалоспорины	Увеличение $T_{1/2}$ вследствие снижения почечного клиренса почти на 50% в возрасте старше 70 лет; возможно изменение всасывания	Увеличение интервалов дозирования при снижении клиренса креатинина менее 50 мл/мин, снижение доз на 50% (для цефаклора, цефрадина, цефотетана)
Аминогликозиды	Увеличение C_{\max} и $T_{1/2}$ вследствие снижения почечного клиренса	Снижение доз и коррекция интервалов дозирования в соответствии с клиренсом креатинина
Макролиды	Увеличение C_{\max} в 1,5 раза, увеличение $T_{1/2}$ в 2 раза	Увеличение интервалов дозирования
Тетрациклины (доксациклин)	Существенно не изменяется	Коррекция доз только при тяжелой хронической почечной недостаточности (ХПН)
Фторхинолоны	Возможно снижение почечного клиренса	

Таблица 4.12. Изменение фармакокинетики диуретиков у пожилых

Показатель	Фуросемид	Триамтерен	Амилорид	Спиронолактон
C_{\max}	↑	↑ в 5 раз	↑	↑
AUC	↑	↑	↑	
$Cl_{\text{поч}}$	↓		↓	
$Cl_{\text{общий}}$	↓ в 2,5 раза	↓	↓	Появление атипичных метаболитов?

Итак

1. У пожилых наблюдаются изменения всех основных стадий фармакокинетики ЛВ: всасывания, распределения, метаболизма и выведения.
2. Наиболее частыми причинами нарушения абсорбции ЛВ у пожилых являются замедление эвакуаторной способности желудка и ослабление моторики кишечника.
3. Изменения пропорций мышечной массы, жировой ткани и объема внеклеточной жидкости, а также возрастные особенности связывания ЛВ белками крови существенно влияют на распределение ЛВ у пожилых.
4. Возрастные изменения печени (атрофия паренхимы, снижение активности микросомальных ферментов), почек (атрофия почек, уменьшение количества активных клубочков, структурные изменения клубочков и базальной мембраны канальцев), почечного и печеночного кровотока определяют снижение скорости выведения ЛВ.

Руководство по назначению лекарственных средств пожилым**Основные принципы назначения лекарственных средств пациентам пожилого возраста:**

1. Установить необходимость назначения ЛС:
 - не все болезни пожилых требуют медикаментозного лечения;
 - поставить точный диагноз перед началом лечения;
 - по возможности избегать применения ЛС, но обязательно назначать их, если стоит вопрос о качестве жизни;
2. Тщательно выявить все условия применения ЛС больным:
 - больной может получать рекомендации и лечение от нескольких врачей, поэтому сведения об уже проводимой терапии позволят избежать нежелательных лекарственных взаимодействий;
 - курение, алкоголь, употребление кофе могут привести к усилению действия ЛС.
3. Хорошо знать механизм действия назначаемого препарата:
 - помнить о возможности возрастных изменений в распределении лекарственных веществ;
 - назначать хорошо изученные ЛС.
4. Начинать терапию с небольших доз ЛС:
 - стандартная доза часто велика для пожилых больных;
 - влияние возраста на печеночный метаболизм лекарственных веществ в печени не всегда предсказуемо, но почечная экскреция лекарств и их метаболитов с возрастом снижается;
 - пожилые больные более восприимчивы к лекарствам, влияющим на ЦНС.
5. Титровать дозы до нужного эффекта:
 - определить достижимый терапевтический эффект;
 - постепенно довести дозу до такой, прием которой дает определенный терапевтический результат. Если достичь желаемого не удастся, стремиться использовать максимальную переносимую дозу (когда дальнейшее ее увеличение приводит к возникновению побочных эффектов);

- в отдельных случаях комбинированная терапия более адекватна и эффективна.
6. Упростить режим применения ЛС, обеспечивать приверженность лечению:
- избегать сложных режимов дозирования, наиболее приемлем прием ЛВ 1—2 раза в сутки;
 - тщательно инструктировать больных и их родственников в отношении приема ЛС;
 - объяснить, для чего выписано ЛС;
 - предложить вести запись приема ЛС;
 - постоянно контролировать соблюдение пожилым больным режима приема ЛВ.

4.3 Резюме

Общие принципы назначения ЛС пожилым не отличаются от таковых для других возрастных групп, однако обычно требуются более низкие дозы препаратов.

Особенность состоит в том, что люди преклонного возраста, как правило, страдают одновременно несколькими заболеваниями, что требует одномоментного применения нескольких ЛВ. В результате изменяется ответ на применение ЛВ, высока вероятность возникновения побочных реакций. Все это требует более тщательного мониторингирования лекарственной терапии.

У пожилых сложнее предсказать результаты лечения. Кроме того, нарушения в системе гомеостаза повышает у этой категории больных риск возникновения токсических реакций.

Основная цель лечения пожилых людей — снятие или смягчение болезненных симптомов и улучшение качества жизни.

4.4. Циркадные особенности фармакокинетики

Типы биоритмов человека

Ритмические процессы характерны для любых живых организмов. По мнению ряда авторов, прекращение биоритмов означает прекращение жизни^{28, 29}. В зависимости от частоты повторяемости ритмического процесса выделяют:

- микроритмы (период повторения менее 0,5 ч), к которым относятся ритмы электрокардиографии (ЭКГ), электроэнцефалографии (ЭЭГ), дыхательных движений, перистальтики кишечника и др;
- мезоритмы (период повторения 0,5 ч — 1 нед.): цикл сон-бодрствование, ритм температуры тела, изменение артериального давления (АД), синтез гормонов и т.д.;
- макроритмы (период повторения более 1 нед.: менструальный цикл, сезонные обострения хронических заболеваний, сезонные эпидемии и др.

Принципы регуляции биоритмов человека

Несмотря на то что природа биоритмов изучена плохо, достаточно очевидно их огромное значение для жизнедеятельности большинства органов и систем организма. При этом регуляция микроритмов осуществляется в первую очередь нервной, а мезоритмов и макроритмов — эндокринной системой³⁰. Достаточно очевидно, что изменение активности эндокринной системы может привести к изменению фармакокинетики и фармакодинамики лекарственных средств — в первую очередь из-за модуляции активности ферментов меняющимся гормональным фоном.

Влияние циркадных (суточных) ритмов на фармакокинетику ЛВ

Циркадные ритмы имеют столь же фундаментальное значение, что и генетический код. Вероятно, регуляция циркадных ритмов обусловлена не только чередованием дня/ночи, но и изменением геомагнитного поля Земли. В организме человека основным регулятором циркадных ритмов является эпифиз, который в соответствии с чередованием ритма освещенности вырабатывает меланотонин. Циркадные ритмы являются экзогенными, т.к. при длительном отсутствии солнечного света (например, при пребывании в пещерах, ночном режиме работы) наблюдается изменение периодичности циркадных ритмов, что может приводить к серьезным заболеваниям. Так, до 20% людей, работающих по скользящему графику, в т.ч. и в ночные часы, имеют нарушения со стороны сердечно-сосудистой и гастро-интестинальной систем, страдают бессонницей, у них нарушается социальная адаптация, отмечаются пограничные психические заболевания³¹.

Влияние циркадных ритмов на фармакокинетику, в первую очередь опосредованное через гормональные системы организма, связано с влиянием на всасывание, распределение, метаболизм и выведение лекарственных препаратов (рис. 4.5). В течение суток изменяются:

- активность всасывания лекарственных препаратов в тонком кишечнике³²;
- рН желудочного сока и мочи;
- связывающая способность белков крови;
- активность ферментов, метаболизирующих лекарственные вещества, в частности цитохрома P450³³;
- интенсивность почечного и печеночного кровотока³⁴;
- чувствительность рецепторов³⁵.

Существуют "дневные" и "ночные" антидепрессанты, названные так из-за того, что они более эффективны в дневное или ночное время (табл. 4.13)³⁶. У животных при одинаковой терапевтической эффективности эмбриотоксичность вальпроевой кислоты больше при введении во второй половине дня³⁷.

Циркадный характер течения заболеваний

Также интересно отметить, что многие заболевания имеют выраженный циркадный характер течения. Так, до 75% приступов бронхиальной астмы наблюдается в ночные часы³⁸, при этом назначение в вечерние часы теofilлина или ингаляционных кортикостероидов позволяет повысить эффективность лечения заболевания и уменьшить число приступов³⁹. Циркадные ритмы выявляются при анализе течения ишемической болезни сердца (ИБС), ряда нарушений сердечного ритма, инсульта⁴⁰.



Рис. 4.5. Схема влияния циркадных ритмов на фармакокинетику лекарственных средств

Таблица 4.13. Эффективность применения антидепрессантов в зависимости от времени суток

Более эффективно применение в утренние и дневные часы	Более эффективно применение в вечерние часы	Эффективность применения не зависит от времени суток
Пароксетин	Доксепин	Альпразолам
Пипофезен	Миансерин	Амитриптилин
Тетриндол	Миртазапин	Имипрамин
Флуоксетин	Тримипрамин	Кломипрамин
	Флувоксамин	Мапротилин
		Милнаципран
		Моклобемид
		Прилиндол
		Сертралин
		Тианептин
		Тазодон
		Циталопрам

ПРИМЕР. До 70% пациентов с артериальной гипертензией имеют циркадные ритмы изменения артериального давления, которые хорошо обнаруживаются при его суточном мониторинговании. В норме изменение артериального давления у человека подвержено циркадным ритмам. В ночные часы снижается активность симпатoadренальной системы, что обуславливает уменьшение периферического сопротивления сосудов и сердечного выброса, благодаря чему развивается гипотензия. Наибольшее снижение артериального давления наблюдается примерно в 3 ч, затем к 6—7 ч утра артериальное давление постепенно повышается. Однако у больных гипертонической болезнью происходит смещение нормальных циркадных ритмов, из-за чего наиболее часто подъем артериального давления (гипертонический криз) наблюдается в 16—24 ч. Частота приступов острой левожелудочковой недостаточности у больных гипертонической болезнью максимальна с 20 до 24 ч, а развития инфаркта миокарда наименьшая — с 13 до 20 ч⁴¹.

4.4 Резюме

В зависимости от частоты все биоритмы человека делятся на микроритмы (период повторения менее 0,5 ч), мезоритмы или циркадные ритмы (период повторения 0,5 ч — 1 нед) и макро-ритмы.

Влияние циркадных ритмов на фармакокинетику опосредуется изменениями всасывания, распределения, метаболизма и выведения лекарственных вещества в зависимости от времени суток.

Такие заболевания, как бронхиальная астма, артериальная гипертензия и связанный с ними риск развития осложнений, имеют выраженный циркадный характер течения.

Очевидно, что при назначении фармакотерапии необходимо учитывать наличие биоритмов, так как это повышает эффективность лечения заболевания и уменьшает число приступов.

4.5. Фармакокинетика при беременности и лактации

Сложность врачебной помощи во время беременности и последующей за ней лактации связана с изменением фармакокинетики большинства ЛВ. В то же время у женщин репродуктивного возраста отмечается рост частоты встречаемости экстрагенитальной патологии, требующей терапевтических вмешательств для нормального течения беременности и послеродового периода. Так, частота встречаемости сердечно-сосудистых заболеваний у беременных женщин составляет примерно 10%, пиелонефрита — 2—10%, кровотечений — 3%.

Сложность терапии беременных заключается также в том, что многие из них принимают ЛВ самостоятельно, без предварительной консультации с врачом, основываясь на данных рекламы или сведениях, полученных от друзей, знакомых и т.д. Однако многие врачи также назначают ЛВ без учета особенностей, связанных с беременностью или кормлением грудью. В настоящее время число последствий для плода или новорожденных, связанных с прямым или косвенным негативным действием ЛВ, достигает 5%⁴².

ПРИМЕР. "Талидомидная трагедия". Предварительные испытания талидомида ("Грюненталь") на грызунах не показали его влияния на течение беременности в двух пометах. Поэтому в 1957 г. препарат был выпущен на фармакологический рынок, где он быстро завоевал популярность как седативное средство при функциональных расстройствах ЦНС. Талидомид рекомендовался в США, ФРГ, Канаде, Японии, Австралии и ряде других стран как "идеальное" седативное средство. Он успешно конкурировал с барбитуратами. Однако в 1961—62 гг. появились сообщения о том, что препарат является тератогенным: у женщин, принимавших его в течение первых 4—8 месяцев беременности, рождались дети с различными аномалиями развития. Наиболее часто встречались аномалии развития ко-

нечностей — отсутствие плеча и предплечья или бедра и голени (фокомедия). В отдельных случаях наблюдалась атрезия пищевода, двенадцатиперстной кишки, ануса или аплазия желчного пузыря и аппендикса, дефекты развития среднего и внутреннего уха, глаз, поражения II, IV, VI и VII пар черепно-мозговых нервов. Всего в мире до 10 000 детей имело аномалии развития, связанные с применением талидомида. Поэтому в 1962 г. использование препарата было запрещено.

"Талидомидная трагедия" убедительно показала, что во время беременности бесконтрольное использование ЛВ недопустимо. Уже в 1966 г. FDA был выпущен первый в мире нормативный документ, регламентирующий применение ЛВ во время беременности, а также процедуры предварительной оценки безопасности подобного применения. Похожие документы были приняты в конце 60-х — начале 70-х гг. XX в. во многих странах мира. К сожалению, в нашей стране до настоящего времени не существует четких правовых норм, определяющих использование ЛВ во время беременности. Поэтому в большинстве случаев подобные решения принимаются исходя из мирового опыта или мнения эксперта.

**Факторы,
определяющие
особенности
фармакокинетики
ЛВ при беременности**

Говоря об особенностях применения ЛВ во время беременности, следует учитывать, что в этот период изменяются фармакокинетические параметры практически всех известных ЛВ. Особенности фармакокинетики препаратов при беременности определяются несколькими факторами:

- практически у всех беременных наблюдаются те или иные нарушения функции почек, зачастую спровоцированные самой беременностью⁴³. Это приводит к увеличению времени полувыведения тех лекарственных препаратов, которые в основном выводятся почками;
- прогестерон и прегнандиол, концентрация которых возрастает во время беременности, блокируют глюкоронилтрансферазу, что приводит к замедлению II фазы метаболизма лекарственных средств. Особенно выраженное снижение активности этого процесса отмечается в III триместре беременности;
- прогестерон и прегнандиол активируют сульфатирование ряда ЛВ;
- гормональная перестройка во время беременности приводит к замедлению окисления ряда ксенобиотиков;
- изменяется печеночная гемодинамика. Во время беременности возрастает сердечный выброс, а печеночный кровоток не изменяется, поэтому относительный печеночный клиренс у беременных женщин снижается;
- при нормально протекающей беременности повышается, а при токсикозе беременных снижается почечный клиренс ЛВ;
- наблюдается увеличение объема распределения ЛВ, особенно выраженное при гестозе (за счет задержки жидкости в экстрацеллюлярном пространстве);
- во время беременности постепенно уменьшается содержание белков плазмы крови, что приводит к увеличению свободной фракции ЛВ;
- почти все лекарственные препараты проходят через плаценту, что приводит к изменению кажущегося объема распределения препарата и, в свою очередь, к задержке ЛВ в организме;

- также появляются дополнительные депо для лекарственных веществ — околоплодные воды и жировая ткань плода;
- плацента может участвовать в метаболизме некоторых лекарственных веществ, что приводит к существенным вариациям времени их полувыведения;
- лекарственные вещества могут распределяться и метаболизироваться в организме плода.

Тем самым фармакокинетическая модель, описывающая распределение ЛВ в организме беременной женщины, содержит большее число камер, чем у небеременной. Обычно для описания фармакокинетики ЛВ во время беременности используют четырехкамерные фармакокинетические модели⁴⁴ (рис. 4.6). Не вдаваясь в подробности математического анализа подобных моделей, отметим, что для них характерно более длительное сохранение невысокой концентрации ЛВ в организме матери (рис. 4.7). Кроме того, подобные фармакокинетические модели обеспечивают возможность длительной циркуляции ЛВ. Поэтому при длительном применении ЛВ перечисленные факторы могут привести к его кумуляции.

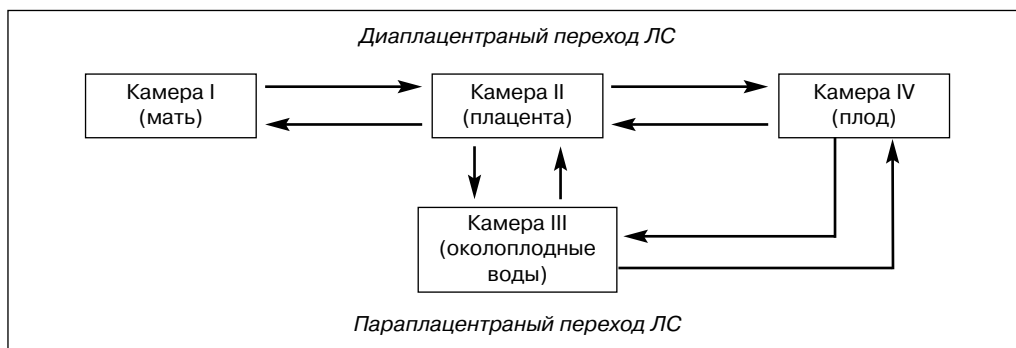


Рис. 4.6. Схема распределения ЛВ в системе "мать—плод"

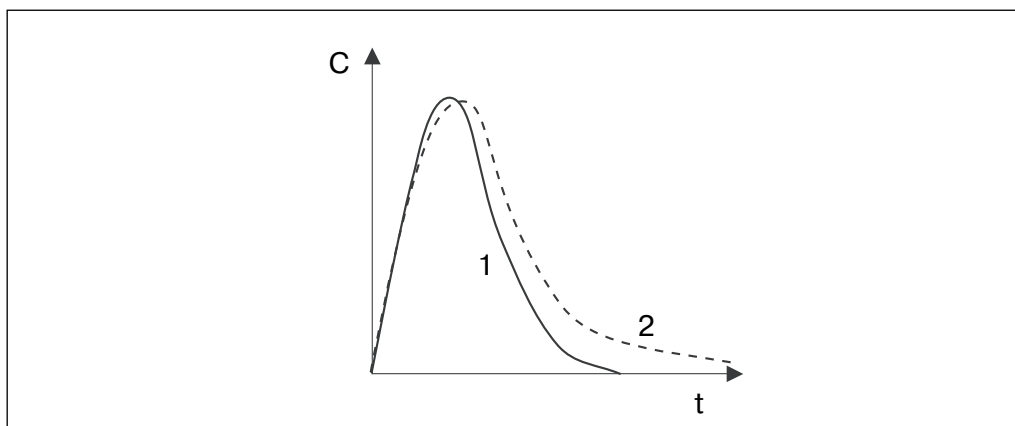


Рис. 4.7. Изменение концентрации ЛВ в организме для двухкамерной (1) и четырехкамерной (2) фармакокинетической модели

Транспорт ЛВ через плаценту

Рассмотрим некоторые механизмы изменения фармакокинетики лекарственных препаратов более подробно.

Плацента является гистогематическим барьером (см. гл. 2), отделяющим кровь матери от крови плода. Большинство ЛВ проходит через плаценту за счет диффузии, активного транспорта и пиноцитоза. Низкомолекулярные вещества свободно проходят через плаценту. Трансплацентарный переход (рис. 4.8) большинства низкомолекулярных лекарственных веществ осуществляется по механизму простой диффузии⁴⁵. Данный процесс идет по градиенту концентрации. На проникновение препаратов через плаценту оказывают влияние различные физико-химические факторы:

- липофильность — возрастание липофильности приводит к увеличению диффузии;
- ионизация ЛВ — неионизированные ЛВ лучше проходят через плаценту;
- химическая структура молекул лекарственного вещества;
- степень связывания с белками крови: чем меньше свободная фракция лекарственного препарата, тем медленнее он проходит через плаценту. Обычно к III триместру беременности у матери отмечается гипоальбуминемия, что приводит к увеличению свободной фракции ЛВ и повышает их поступление через плаценту;
- плацентарный кровоток — при увеличении кровотока возрастает концентрация ЛВ, поступающих к плоду. При этом многие ЛВ могут прямо (дипиридамо, эуфиллин, дибазол, папаверин, изобарин, кофеин, кордиамин, полиглюкин и др.) или косвенно (аспирин, метиндол, сульфат магния, прогестерон и др.) увеличивать плацентарный кровоток;
- метаболическая активность плаценты;
- степень развития плаценты — истончение плаценты и увеличение ее площади по мере созревания облегчает поступление ЛВ к плоду. При нормальном развитии плаценты максимум проницаемости наблюдается к 32—35 неделям беременности;
- число ворсин — чем больше ворсин, тем интенсивнее препараты диффундируют через плаценту;
- метаболизм лекарственных препаратов в плаценте.

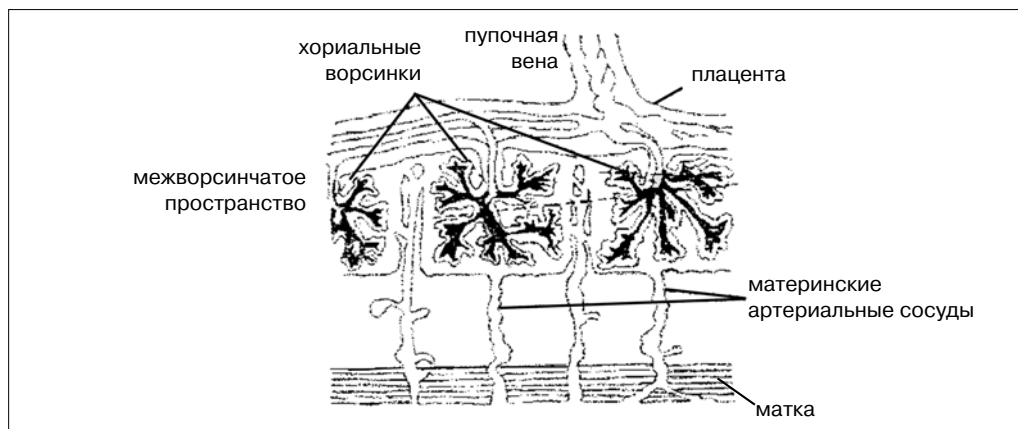


Рис 4.8. Схема трансплацентарного переноса ЛВ⁴⁶

Сложность анализа особенностей фармакокинетики лекарственных средств при беременности также определяется тем, что достаточно часто беременные женщины принимают одновременно несколько препаратов (в среднем 4, не считая препаратов железа и витаминов)*. Особенно часто назначаются гипотензивные препараты и средства, улучшающие плацентарный кровоток⁴⁷.

ПРИМЕР. Сочетание гипотензивных средств и лекарственных веществ, воздействующих на маточно-плацентарное кровообращение, может существенно повлиять на перфузию первых. В частности, глюкоза, пентоксифиллин и другие препараты, улучшающие маточно-плацентарное кровообращение, облегчают переход лекарственных веществ через плаценту от матери к плоду. С другой стороны, уменьшение маточно-плацентарного кровообращения при токсикозе беременных, наличие экстрагенитальных заболеваний и некоторых других патологий ухудшает не только поступление ЛВ от матери к плоду, но и состояние плода.

Метаболизм ЛВ у плода

Метаболическая активность плаценты

При прохождении лекарственных веществ через плаценту достаточно часто осуществляется их метаболизм. Некоторые ЛВ проходят через плаценту только после их метаболических преобразований, некоторые могут проникать через пупочную вену в организм плода без предварительного метаболизма. Показано, что каталитическая активность плаценты более выражена в конце беременности. В плаценте выявлен целый ряд ферментов: цитохром Р450, дегидрогеназы, сульфатаз⁴⁸, индоламин-2,3-диоксигеназа и др. С последним связана активация метаболизма триптофана по альтернативному пути в кинуренин, что приводит к уменьшению содержания серотонина в головном мозге и изменению настроения и вкусового восприятия у беременных⁴⁹.

Влияние околоплодных вод на фармакокинетику ЛВ

Достаточно часто из околоплодных вод может осуществляться всасывание ЛВ через кожу или (при их заглатывании) в желудочно-кишечном тракте. В то же время плод выделяет мочу, содержащую лекарственные вещества, в околоплодные воды. Таким образом, ЛВ может в течение длительного времени находиться в околоплодных водах.

Околоплодные воды могут заглатываться плодом, в результате чего растворенные в них лекарственные вещества попадают в кишечник плода (см. ниже). В этом случае ЛВ, прежде чем попасть в системный кровоток, проходят через печень, где могут подвергаться химической модификации (т.н. эффект первого прохождения — см. гл. 3).

Примеры лекарственных веществ, способных поступать в организм плода через околоплодные воды:

- Амикацин.
- Ампициллин.
- Бензилпенициллин.
- Гентамицин.
- Канамицин.
- Карбенициллин.
- Мезлоциллин.

* Строго говоря, данная клиническая ситуация является прямым показанием к назначению терапевтического лекарственного мониторинга.

- Левомецетин.
- Линкомицин.
- Рифампицин.
- Стрептомицин.
- Тетрациклин.
- Цефазолин.
- Цефалексин.
- Цефаперазон.

Иной характер распределения ЛВ наблюдается при их диффузии через плаценту. Кровь от плаценты собирается в пупочную вену, из которой 60—80% крови попадает в портальную вену, а 20—40% крови, минуя печень, сразу же поступает в нижнюю полую вену и из нее — в системный кровоток. Поэтому существенная часть лекарственных веществ достигает сердца и головного мозга, минуя печень. Заметим, что при гипоксии плода процент крови, которая из пупочной вены сразу же поступает в системный кровоток, возрастает, что увеличивает вероятность повреждения жизненно важных органов.

**Распределение
и активность
ферментов
метаболизма
у плода**

В тканях плода осуществляется метаболизм многих лекарственных препаратов, который может отличаться от метаболизма соответствующих препаратов у взрослых, что также может сказываться и на их фармакокинетике. Метаболизм ЛВ у плода осуществляется печенью, надпочечниками, кожей, легкими и кишечником, причем механизмы биотрансформации у плода могут отличаться от аналогичных у матери (табл. 4.14, см. также табл. 4.4).

Табл. 4.14. Примеры лекарственных веществ, которые метаболизируются у плода медленнее или иначе, чем у взрослых

Препарат	Механизм метаболизма
Амидопирин	N-деметилирование
Аминазин	То же
Гексобарбитал	Гидроксилирование
Дезметилимипрамин	Ароматическое гидроксилирование
Диазепам	Окисление
Дифенилгидантоин	Ароматическое гидроксилирование
Карбамазепин	Эпоксидирование
Левомецетин	Конъюгация с глюкуроновой кислотой
Салицилаты	Конъюгация с глицином
Тестостерон	Гидроксилирование
Эстрогены	Конъюгация с серной кислотой
Этилморфин	N-деметилирование

Ферментные системы, участвующие в метаболизме лекарственных веществ, обнаруживаются у плода, начиная с середины I триместра, однако даже к концу беременности их активность составляет 20—80% активности аналогичных систем у взрослого человека. В то время как у взрослого основным органом, метаболизирующим лекарственные вещества, является печень, у плода таким органом являются надпочеч-

ники. Нередко обнаруживается, что лекарственные вещества избирательно аккумулируются в определенных органах и тканях плода⁵⁰.

Итак

1. Большинство ЛВ легко проникает через плаценту, что требует ограничить их прием во время беременности.
2. Метаболическая активность плаценты повышается с увеличением срока беременности.
3. Околоплодные воды влияют на объем распределения ЛВ, способствуя увеличению времени выведения некоторых препаратов.
4. Наиболее активным метаболизирующим органом у плода являются надпочечники.

Особенности применения ЛВ при кормлении грудью

Факторы, определяющие особенности фармакокинетики ЛВ при лактации

Особенности применения лекарственных препаратов в период лактации связаны со следующими факторами:

- в лактирующих молочных железах обнаруживаются цитохром Р450 и др. ферменты, метаболизирующие лекарственные вещества, что может приводить к увеличению скорости их элиминации;
- большинство лекарственных веществ диффундируют из крови в грудное молоко, что, с одной стороны, также приводит к увеличению скорости их выведения, а с другой — к их поступлению в организм новорожденного. Поэтому обычно назначение лекарственной терапии матери подразумевает прекращение кормления грудью и переход на искусственное вскармливание.

Поступление лекарственных веществ в молоко матери определяется:

- липофильностью молекулы лекарственного вещества — увеличение липофильности сопровождается повышением концентрации лекарственного препарата в молоке;
- степенью связывания с белками крови — чем больше свободная фракция препарата в крови, тем больше его фильтрация в молоко.

ПРИМЕР 1. Гипотензивные препараты. Относительно безопасным считается применение во время лактации ингибиторов АПФ, метилдопы, β -блокаторов с высокой степенью связывания с белками плазмы крови⁵¹. При назначении этих препаратов можно продолжать ограниченное грудное вскармливание ребенка (часть кормлений грудным молоком заменяется на молочные смеси).

ПРИМЕР 2. Антибактериальные препараты обычно поступают в молоко. Ничего неизвестно о влиянии макролидов и пенициллинов на организм новорожденного, поэтому они могут использоваться при кормлении грудью (см. табл. 4.14). Однако при применении антибактериальных препаратов матерью во время кормления грудью у новорожденного резко повышается вероятность развития дисбактериоза. Поэтому желательно одновременное назначение ребенку препаратов нормальной микрофлоры кишечника или переход на искусственное вскармливание.

Итак

1. Лактирующие молочные железы принимают участие в метаболизме ЛВ.
2. Возможность поступления в грудное молоко ЛВ, принимаемых матерью, зависит от особенностей физико-химического строения веществ.

4.5 Резюме

Плацента и лактирующие молочные железы являются органами, в которых активно происходят процессы метаболизма ряда лекарственных веществ.

Беременность и лактация приводят к изменению фармакокинетики большинства лекарственных веществ.

В указанные периоды следует соблюдать особую осторожность при назначении препаратов, т.к. не только меняется их фармакокинетика, но и увеличивается вероятность развития побочных эффектов у плода или новорожденного.

Во время беременности прежде всего следует ожидать изменения концентрации лекарственных веществ в крови и времени их полувыведения, что требует коррекции режимов их назначения.

4.6. Фармакокинетика ЛВ при ожирении

*Фармакокинетические
параметры,
подверженные
изменению при
ожирении*

До 30% взрослого населения Земли страдают от избыточной массы тела. Ожирение приводит к увеличению объема распределения препаратов, кроме того, жировые клетки способны активно накапливать липофильные лекарственные вещества, что приводит к существенному изменению их фармакокинетики и фармакодинамики. Кроме того, обычно ожирение требует комплексной терапии, что приводит к увеличению вероятности возникновения лекарственных взаимодействий⁵².

Ожирение сказывается на следующих фармакокинетических параметрах:

- *максимальной концентрации лекарственного вещества*, что может потребовать увеличения дозировки препарата;
- *времени достижения максимальной концентрации*, не требующей корректировки при длительной терапии;
- *времени выведения препарата из организма (особенно второй фазы)*, что может потребовать изменения режима дозирования.

К сожалению, в литературе практически отсутствуют данные о влиянии ожирения на фармакокинетику лекарственных препаратов. Систематические данные не представлены ни в одном из исследований; в ряде работ изучалось влияние ожирения на фармакокинетику отдельных препаратов.

Доказано, что при ожирении возрастает кажущийся объем распределения ряда лекарственных веществ. Так, объем распределения диазепама составляет 292 л у больных ожирением и 91 л у людей с нормальным весом. Менее существенно меняется объем распределения дигоксина: 981 л — у больных ожирением, 937 л — у контрольной группы. У теофиллина кажущийся объем распределения при развитии ожирения остается практически постоянным, он составляет 29 л у больных ожирением и 27 л у людей с нормальным весом.

Интересно отметить, что даже у людей, не страдающих ожирением, распределение жировой ткани и содержание свободной воды зависит от пола и от занятий спортом. Так, наименьшее содержание жира обнаружено у спортсменов-мужчин, наибольшее — у женщин, не занимающихся спортом. Кроме того, имеются различия в массе минерального вещества костей и плотности тела, которые также связаны с полом и занятиями спортом (табл. 4.15). Указанные отличия могут приводить к отличию в фармакокинетике ряда лекарственных веществ⁵³, что требует корректировки их назначения.

Таблица 4.15. Зависимость параметров массы тела от пола и занятий спортом

Параметр	Пол	Спортсмены	Не спортсмены
Возраст, лет	Мужской	22,3 ± 5,1	24,7 ± 4,5
	Женский	23,8 ± 5,7	22,4 ± 2,8
Рост, см	Мужской	175,2 ± 5,7	178,1 ± 8,5
	Женский	169,4 ± 8,9	163,1 ± 5,6
Вес, кг	Мужской	67,9 ± 5,3	73,3 ± 9,7
	Женский	57,5 ± 5,9	55,4 ± 3,9
Индекс массы тела, кг/м ²	Мужской	22,1 ± 1,0	23,2 ± 3,4
	Женский	20,0 ± 1,4	20,9 ± 1,7
Плотность тела, г/см ³	Мужской	1,0767 ± 0,0083	1,0549 ± 0,0185
	Женский	1,0679 ± 0,0052	1,0391 ± 0,0128
Общее содержание воды в организме, кг	Мужской	43,23 ± 3,59	41,08 ± 4,56
	Женский	34,68 ± 3,48	28,64 ± 2,08
Минеральное вещество костей, кг	Мужской	3,40 ± 0,33	3,22 ± 0,39
	Женский	2,73 ± 0,38	2,39 ± 0,26
Содержание жира в организме, %	Мужской	8,6 ± 2,8	20,5 ± 9,3
	Женский	15,1 ± 3,0	28,5 ± 4,9

Необходимо отметить, что только в последние годы наблюдается интерес к изучению особенностей фармакокинетики лекарственных веществ при ожирении. Хочется надеяться, что исследования в этой области позволят выработать рекомендации по корректировке терапии с учетом веса пациентов.

4.6 Резюме

При ожирении обычно назначается комплексная терапия, а это повышает вероятность возникновения лекарственных взаимодействий.

Фармакокинетические параметры многих лекарственных препаратов при ожирении изменяются, и проводимая терапия нуждается в корректировке.

4.7. Фармакокинетика при застойной сердечной недостаточности⁵⁴

Застойная сердечная недостаточность (ЗСН) — это сложный клинический синдром, при котором нарушаются функция левого желудочка и нейрогуморальная регуляция кровообращения. ЗСН сопровождается плохой переносимостью нагрузки и задержкой жидкости⁵⁵. При этом сердечно-сосудистая система не способна поддерживать нормальные метаболические потребности тканей. ЗСН вызывает легочную гипертензию и повышает давление наполнения правых отделов сердца, что может стать причиной застоя в печени и желудочно-кишечном тракте. В свою очередь сниженная перфузия кишечника, печени и почек может влиять на трансформацию ЛВ в организме. Таким образом, влияние ЗСН на абсорбцию, биодоступность, распределение и элиминацию ЛВ разнообразно и многогранно (рис. 4.9).



Рис. 4.9. Схема влияния сердечной недостаточности на фармакокинетику лекарственных веществ

**Влияние ЗСН
на всасывание ЛВ
из различных
отделов ЖКТ**

Всасывание. Большая часть абсорбции лекарственных веществ из желудочно-кишечного тракта происходит в верхнем отделе тощей кишки. Степень всасывания связана с физико-химическими свойствами ЛВ, площадью всасывания, скоростью опорожнения желудка и кишечной моторикой. Изменения опорожнения желудка изменяют доставку ЛВ к верхним отделам тонкой кишки и степень всасывания жирорастворимых ЛВ. При ЗСН опорожнение желудка имеет тенденцию к снижению вследствие активации симпатической нервной системы или под влиянием ЛВ, обладающих антихолинергическими свойствами, таких как антигистаминные средства, антиаритмические препараты IA класса и трициклические антидепрессанты⁵⁶.

Более того, вегетативные нарушения (повышенный симпатический и сниженный парасимпатический тонус) и/или тканевая гипоперфузия, характерные для ЗСН, часто снижают моторику желудочно-кишечного тракта и, следовательно, увеличивают время транзита содержимого. Это ведет к замедлению абсорбции и к более низким пиковым концентрациям в плазме фуросемида, буметанида, дигоксина⁵⁷. Абсорбция лизиноприла может снижаться у некоторых пациентов с застойной сердечной недостаточностью, следствием чего может быть замедление начала его действия. Отмечается также снижение степени или замедление абсорбции в желудочно-кишечном тракте такого препарата, как прокаинамид. Кроме того, нарушение всасывания ЛВ при застойной сердечной недостаточности отчасти связано с отеком кишечной стенки⁵⁸, снижающим транспортную функцию эпителия.

Наиболее важными факторами, ведущими к снижению абсорбции ЛВ в желудочно-кишечном тракте у пациентов с сердечной недостаточностью, являются: отек слизистой, сниженный эпителиальный кровоток и спланхническая вазоконстрикция.

У пациентов с выраженной застойной сердечной недостаточностью значительное снижение портального и мезентериального кровотока вносит вклад в гепатоспланхнический застой. Он может препятствовать пассивной диффузии из кишечной ткани в кровь, что повышает разделительный кишечный коэффициент ткань/кровь. Результатом увеличения этого коэффициента и снижения спланхнической перфузии, вторичных по отношению к застойной сердечной недостаточности, является сниженное движение ЛВ из просвета кишечника в системную циркуляцию (проявляющееся в снижении фракции абсорбции дозы). При сердечной недостаточности также происходит снижение кровотока в кишечных ворсинках^{59, 60}.

ПРИМЕР. Теоретически у ЛВ, которые легко пенетрируют слизистую кишечника, сниженный ворсиночный кровоток может замедлять диффузию и, следовательно, скорость абсорбции. На скорость абсорбции дигоксина, например, в эксперименте влияет изменение интестинального кровотока: одновременное назначение эпопростенола (известный вазодилатор) с дигоксином увеличивает абсорбцию дигоксина на 6—40 %⁶¹!

**Влияние ЗСН
на всасывание ЛВ
при в/м введении**

**Изменения
печеночного
метаболизма ЛВ
при ЗСН**

Скорость абсорбции большинства ЛВ умеренно связана со скоростью кровотока; нужно относительно большое по сравнению с нормальной снижение скорости мезентериального кровотока, чтобы вызвать значимое изменение скорости абсорбции.

Абсорбция препаратов из мышцы также зависит от физико-химических свойств ЛВ и от мышечного кровотока. При выраженной сердечной недостаточности мышечный кровоток снижен. Это происходит вследствие регионального перераспределения кровотока от мышц, а также является результатом опосредованной симпатической нервной системой вазоконстрикции мышечного сосудистого ложа. Эти процессы замедляют абсорбцию ЛВ из мест их внутримышечного введения и поэтому отодвигают время начала действия препарата. Абсорбция ЛВ, плохо всасывающихся из мышцы, включая дигоксин, хинидин и диазепам, еще больше нарушается⁶².

Эффект "первого прохождения". При застойной сердечной недостаточности наблюдаются застой в синусоидах и гипоперфузия печени, что приводит в ряде случаев к нарушению печеночной биотрансформации ЛВ⁶³. Повышение венозного давления, вызванное сердечной недостаточностью, ведет к атрофии гепатоцитов и вызывает перисинусоидальный отек, который может привести к снижению диффузии кислорода⁶⁴.

Общий печеночный кровоток снижается пропорционально сердечному выбросу. Показана прямая корреляция между величиной сердечного индекса и печеночным кровотоком и обратная — по отношению к концентрации в крови лидокаина, относящегося к ЛВ с полным и быстрым печеночным метаболизмом⁶⁵.

По-видимому, при застойной сердечной недостаточности повреждение печени обусловлено ее гипоксией, вызванной застоем в печеночных синусоидах, и гипоперфузией. Эти факторы могут нарушать биотрансформацию ЛВ в печени: для ЛВ с быстрым и полным метаболизмом — изменяя печеночный кровоток, а для медленно метаболизирующихся ЛВ — изменяя их внутрипеченочный клиренс.

При сердечной недостаточности повреждение гепатоцитов отмечается преимущественно в центроlobулярных зонах. Это характерно для гипоксического повреждения, поскольку эти области удалены от места поступления оксигенированной крови в перипортальных зонах, в которых в этих случаях обычно не наблюдается патологии. Печеночные нарушения, обусловленные застойной сердечной недостаточностью, часто не находят отражения при проведении рутинных лабораторных исследований. Тем не менее в исследованиях с использованием биопсии печени и очень чувствительных диагностических тестов выявлены явные нарушения метаболизма ЛВ в печени. О. Tokola и соавт. при изучении биоптатов печени пациентов с сердечной недостаточностью обнаружили 30-процентное снижение уровня печеночных ферментов, участвующих в окислительном метаболизме ЛВ по сравнению с контролем. Указанные авторы также установили, что, несмотря на снижение активности окислительных печеночных энзимов при данном заболевании, сохранялась возможность их индукции известными индукторами метаболизма⁶⁶.

ПРИМЕР. При застойной сердечной недостаточности может снижаться метаболизм первого прохождения. Это приводит к созданию более высоких концентраций ЛВ, обладающих эффектом "первого прохождения". Например, площадь под фармакокинетической кривой для празозина значительно больше у пациентов с сердечной недостаточностью по сравнению со здоровыми⁶⁷. Биодоступность пероральной формы гидралазина — другого ЛВ с выраженным эффектом первого прохождения, применяющегося иногда в комбинации с нитросорбидом при сердечной недостаточности, — также может повышаться при этом заболевании⁶⁸. С другой стороны, у ЛВ, которым требуется печеночный метаболизм для превращения в активную форму (например, таких ингибиторов АПФ, как эналаприл, периндоприл, квинаприл и рамиприл), нарушение метаболизма первого прохождения в печени ведет к снижению концентрации или замедлению начала их действия (табл. 4.16)⁶⁹.

Таблица 4.16. Метаболизм "первого прохождения" при хронической сердечной недостаточности

Препарат	Степень пресистемного метаболизма, %
Гидралазин	20—60
Изосорбид динитрат	20—60
Лидокаин (при приеме внутрь)	30—50
Морфин	20—30
Празозин	50—70

**Факторы,
определяющие
снижение почечной
элиминации ЛВ
при ЗСН**

Элиминация из организма ЛВ печенью и почками. Большинство ЛВ жирорастворимы и должны подвергнуться печеночной биотрансформации в более растворимые соединения перед выведением. Наиболее важными факторами, приводящими к сниженной печеночной элиминации ЛВ при застойной сердечной недостаточности, являются:

- сниженный печеночный кровоток;
- уменьшенная окислительная способность гепатоцитов в связи с гипоксией;
- сниженная метаболизирующая способность в связи с застоем крови.

При сердечной недостаточности имеют место снижение эффективного печеночного кровотока и повышенный венозный застой. Венозный застой в печени может нарушать функцию ее микросом и снижать выведение таких ЛВ, как теофиллин и варфарин. Более высоких, чем ожидалось, концентраций в плазме достигают органические нитраты, морфин, празозин и гидралазин. Вместе с тем, хотя печеночные функциональные тесты у пациентов с сердечной недостаточностью часто выходят за пределы нормальных значений⁷⁰, их значения не коррелируют с функцией печеночных микросом⁷¹.

Почечная экскреция ЛВ определяется скоростью клубочковой фильтрации, концентрацией ЛВ в плазме и его молекулярным весом. Почечный клиренс является суммарным результатом клубочковой фильтрации, активной канальцевой секреции и канальцевой реабсорбции. Ангиотензин II играет важную роль в сохранении функции почек путем поддержа-

ния тонуса выносящей артериолы у пациентов со значительно сниженным почечным кровотоком. У таких пациентов ингибиторы АПФ и антагонисты рецепторов ангиотензина II могут вызывать заметное ухудшение функции почек. У большинства пациентов с застойной сердечной недостаточностью тем не менее азотемия обычно умеренная и хорошо переносится⁷². При сердечной недостаточности клубочковая фильтрация обычно снижена, и элиминация ЛВ, выводящихся почками, часто нарушена. У пациентов с застойной сердечной недостаточностью отмечается также повышенная канальцевая реабсорбция.

Поскольку при сердечной недостаточности печеночный кровоток нарушен больше, чем функция почек, снижена активность ферментов, то более вероятна токсичность тех ЛВ, которые метаболизируются в печени, чем тех, которые элиминируются почками⁷³.

**Снижение объема
распределения ЛВ
при ЗСН**

Кажущийся объем распределения. Как было отмечено выше (см. гл. 2), объем распределения — это теоретическая величина, которая определяется как объем плазмы, в котором должно раствориться ЛВ, чтобы достичь измеренной его концентрации в плазме. Можно ожидать, что объем распределения будет увеличен при сердечной недостаточности. Тем не менее жидкость имеет тенденцию задерживаться в клетках и не находится в прямой связи с объемом кровотока. Напротив, объем распределения ряда препаратов уменьшен при сердечной недостаточности; следовательно, может потребоваться уменьшение терапевтических доз (например, для лидокаина, прокаинамида)⁷⁴. Снижение объема распределения препаратов у пациентов с сердечной недостаточностью является также результатом снижения перфузии тканей. Так, объем распределения прокаинамида при сердечной недостаточности снижается на 25%, а лидокаина — на 50%. Поэтому для любой дозы данного препарата соответственно достигаются и более высокие их концентрации в плазме крови. Таким образом, начальные терапевтические дозы должны быть пропорционально уменьшены. Вместе с тем у пациентов со II—III функциональными классами сердечной недостаточности по NYHA ингибиторы АПФ, являющиеся стандартом современного лечения пациентов с систолической дисфункцией, могут сводить к минимуму влияние застойной сердечной недостаточности на распределение ЛВ, увеличивая почечный кровоток⁷⁵.

**Изменение времени
полувыведения**

Время полувыведения. Как было показано в гл. 3, время полувыведения пропорционально объему распределения и обратно пропорционально клиренсу. Для многих ЛВ снижение клиренса при ЗСН ассоциируется со сниженным объемом распределения (например, лидокаин), так что период полувыведения у пациентов с застойной сердечной недостаточностью может незначительно отличаться от такового у здоровых лиц. Поэтому обычно при сердечной недостаточности не следует корректировать интервалы между приемами лекарственных препаратов.

**Возможные
причины
уменьшения
диуретического эф-
фекта ЛВ при ЗСН**

Особенности фармакокинетики диуретиков при ЗСН. Хроническая сердечная недостаточность характеризуется развитием толерантности или уменьшением терапевтического ответа на прием диуретических препаратов. Данный феномен связан с изменением как фармакокинетики, так и фармакодинамики диуретиков при сердечной недостаточности⁷⁶.

Существует уникальный и клинически значимый интервал времени доставки ЛВ в мочу для петлевого диуретика, при котором натрийуретический ответ на петлевой диуретик является оптимальным (рис. 4.10). Эта величина соответствует крутой части сигмовидной кривой "доза—эффект" диуретика и расположена между пороговой концентрацией (или минимальной эффективной дозой) и плато концентрации (или дозой, выше которой не будет получено дополнительного эффекта). Доза и скорость поступления диуретика пропорциональны его концентрации в плазме крови. Таким образом, всасывание (и доставка в мочу) принятых внутрь петлевых диуретиков должно происходить со скоростью, достаточной для достижения значимого терапевтического эффекта.

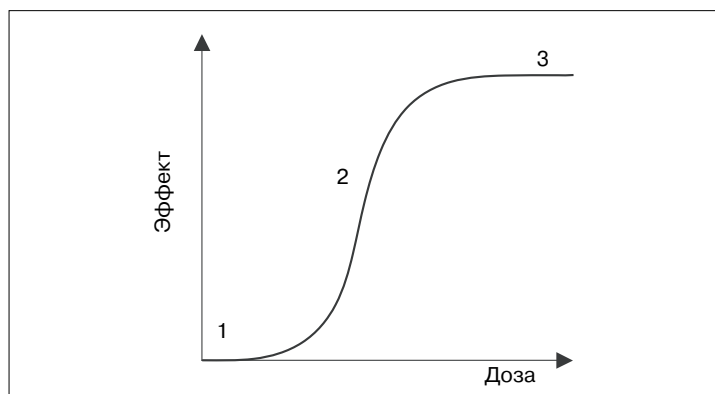


Рис. 4.10. Зависимость "доза—эффект" для петлевых диуретиков

1 — минимальная эффективная доза
2 — оптимальная доза
3 — плато

При сердечной недостаточности, когда снижена скорость всасывания диуретиков, нарушается их диуретическая эффективность. Этот феномен особенно важен, когда абсорбция диуретика неустойчива (как у фуросемида) и используются низкие дозы ЛВ (40—80 мг фуросемида). Кроме того, ухудшение функции почек при застойной сердечной недостаточности вносит дополнительную вариабельность в эффективность перорально назначаемых петлевых диуретиков, поскольку плазменный уровень препарата, необходимый для порогового эффекта, в этом случае повышен. Таким образом, при замедленной абсорбции диуретика и нарушенной вследствие сердечной недостаточности функции почек нарушенный ответ на пероральный прием фуросемида может быть ошибочно принят за резистентность к диуретику⁷⁷.

Кроме того, следует учитывать, что у пациентов с ЗСН скорость клубочковой фильтрации функционально зависит от индуцированной ангиотензином II констрикции выносящих артериол, поскольку при сердечной недостаточности давление в приносящих артериолах не может поддерживать клубочковое капиллярное давление на уровне, необходимом для эффективной фильтрации. Когда таким пациентам назначаются ингибиторы АПФ, скорость клубочковой фильтрации падает в результате снижения сопротивления в выносящих артериолах и, следовательно, сниженного клубочкового капиллярного давления. Этот хрупкий гемодинамический баланс становится еще более явным при ограничении потребления натрия с пищей и/или чрезмерном диурезе, т.е. при условиях, приводящих к дальнейшему снижению кровотока по афферентным артериолам (как при наличии, так и при отсутствии изменений системного артериального давления)⁷⁸.

Снижение постнагрузки как гидралазином, так и ингибиторами АПФ может влиять на диуретический эффект при сердечной недостаточности, если позволить системному артериальному давлению упасть ниже критических для почечной перфузии значений. Влияние снижения постнагрузки (и снижения артериального давления) на диуретический эффект особенно очевидно, когда применяется пероральная диуретическая терапия ЗСН, особенно если существует непредсказуемая скорость абсорбции петлевого диуретика.

ПРИМЕР. Обычные дозы каптоприла (25 мг) остро подавляли натрийуретический и диуретический ответ на фуросемид только при умеренном снижении артериального давления. Экскреция натрия снижалась с 623% по сравнению с исходным уровнем на фуросемиде как монотерапии только до 242% от исходного уровня, если перед фуросемидом назначался каптоприл. Вместе с тем очень низкая доза каптоприла (1 мг), которая не снижает уровень ангиотензина II или системное артериальное давление, усиливает натрийуретический ответ на применение фуросемида⁷⁹.

Приведенные данные подчеркивают важность снижения постнагрузки и артериального давления при устранении эффекта ангиотензина II, поддерживающего скорость клубочковой фильтрации как возможной причины снижения эффекта диуретика при застойной сердечной недостаточности.

Особенности фармакокинетики ингибиторов АПФ при ЗСН. Под влиянием ингибиторов АПФ обычно почечный кровоток не изменяется или слегка увеличивается, в то время как величина клубочковой фильтрации может снижаться, особенно у пациентов с сердечной недостаточностью. Последнее наблюдается при регулярном приеме ингибиторов АПФ вследствие ослабления опосредованной ангиотензином II вазоконстрикции эфферентных артериол клубочков, поддерживающей клубочковую фильтрацию, особенно у пациентов с ЗСН.

Особенности фармакокинетики отдельных ингибиторов АПФ при застойной сердечной недостаточности представлены в *табл. 4.17*.

Суммарные данные о влиянии сердечной недостаточности на фармакокинетику препаратов представлены в *табл. 4.18*.

Таблица 4.17. Влияние сердечной недостаточности на фармакокинетику некоторых ингибиторов АПФ

Препарат	Всасывание	Метаболизм	Почечная элиминация
Каптоприл	—	—	Снижена из-за вторичного воздействия препарата на функцию почек
Эналаприл	Снижено	Замедленное образование активного метаболита	Снижена при снижении функции почек
Лизиноприл	Замедлено	—	То же
Цилазаприл	—	Замедленное образование активного метаболита	То же
Хинаприл	Нет данных	Нет данных	То же
Рамиприл	Нет данных	Замедленное образование активного метаболита	Увеличена
Фозиноприл	Не изменен	Не изменен	Не изменен

Таблица 4.18. Влияние сердечной недостаточности на режимы дозирования лекарственных средств

Нет необходимости корректировать дозу	Необходимо повышение дозы	Необходимо снижение дозы
Аллопуринол ⁸⁰	Буметамид	Каптоприл
Бисопролол*	Гидралазин	Амиодарон* (при снижении функции левого желудочка)
Вальсартан	Фуросемид	Лизиноприл
Дигоксин		Лидокаин
Карведилол*		Нитроглицерин
Квинаприл (при сохранной функции почек)		Новокаинамид**
Лозартан		Периндоприл
Метопролол***		Празозин
Нифедипин		Теофиллин***
Рамиприл		Токаинид
Теразозин		Цилазаприл (при длительном приеме)
Торсемид		Фелодипин
Фозиноприл		Флекаинид***
		Хинидин
		Эналаприл

* Рекомендуется начинать лечение с минимальной терапевтической дозы. При отсутствии эффекта дозу препарата можно увеличить.

** Необходим мониторинг интервала QT и желательно проведение терапевтического лекарственного мониторинга.

*** Необходимо проведение терапевтического лекарственного мониторинга.

4.7 Резюме

Сердечная недостаточность может существенным образом повлиять на фармакокинетику ЛВ. Наиболее важными факторами, ведущими к снижению абсорбции ЛВ в ЖКТ у пациентов с ЗСН, являются: отек слизистой, сниженный эпителиальный кровоток и спланхическая вазоконстрикция.

Снижение объема распределения препаратов у пациентов с сердечной недостаточностью является результатом снижения перфузии тканей и задержкой жидкости во внутриклеточном депо.

Повышение венозного давления, вызванное сердечной недостаточностью, ведет к атрофии гепатоцитов и вызывает перисинусоидальный отек и гипоперфузию печени. В результате нарушается биотрансформация ЛВ в печени: для ЛВ с быстрым и полным метаболизмом — вследствие изменения печеночного кровотока, а для медленно метаболизирующихся ЛВ — за счет уменьшения их внутрипеченочного клиренса.

Изменения основных фармакокинетических показателей могут служить причиной снижения эффективности применения ЛВ и повышения вероятности развития побочных эффектов лекарственной терапии при ЗСН.

Сердечная недостаточность может являться показанием для проведения терапевтического лекарственного мониторинга.

4.8. Фармакокинетика ЛВ при печеночной недостаточности

Изменения основных фармакокине- тических показателей при заболеваниях печени

Как было отмечено в гл. 3, печень является основным органом, метаболизирующим лекарственные вещества. Поэтому заболевания печени сопровождаются:

- *изменением эффекта "первого прохождения"*, при котором нарушается активация про-лекарств или увеличивается системная биодоступность лекарств, инактивируемых печенью;
- *увеличением периода полувыведения ЛВ*, что приводит к повышению вероятности развития токсических осложнений лекарственной терапии;
- *нарушением механизмов метаболизма ЛВ*, активацией альтернативных путей метаболизма, что может приводить к появлению токсических соединений.

При заболеваниях печени в первую очередь изменяются фармакокинетические параметры препаратов, имеющих высокий печеночный клиренс (табл. 4.19). При заболеваниях печени такие препараты применяют в меньшей дозировке и с большими интервалами между приемами, чем обычно, или не применяют вовсе. Дозировку препаратов, имеющих печеночные и внепеченочные системы метаболизма, изменяют только при тяжелых (терминальных) заболеваниях печени.

Режимы дозирования препаратов, которые не метаболизируются печенью, не меняют при заболеваниях этого органа (табл. 4.20). При заболеваниях печени возможно изменение реакции организма на лекарственные средства, поэтому при серьезных ее поражениях следует стремиться к назначению как можно меньшего числа препаратов.

Таблица 4.19. Изменение биодоступности и клиренса лекарственных веществ с высокой степенью экстракции гепатоцитами при заболеваниях печени

Препарат	Показатель печеночной экстракции	Путь введения	Плазменный клиренс, %	Биодоступность, %
Лабетолол	0,7	Внутрь	— 62	+91
		Внутривенно	— 26	НД
Лидокаин	0,7	То же	— 35	НД
Пентазоцин	0,8	Внутрь	— 46	+278
Пропранолол	0,6	То же	— 33	+42

НД — нет данных.

Таблица 4.20. Принципы дозирования ЛВ при печеночной недостаточности

Необходимо снижение дозы	Снижение дозы необходимо только при тяжелых поражениях печени	Изменения дозы не требуется
Альпрозалам	Амитриптиллин	Азтреонам
Аминобарбитал	Бисопролол	Амикацин
Вальпроевая кислота	Бруфен	Ампициллин
Ванкомицин	Дигитоксин	Атенолол
Верапамил	Изониазид	Ацетилсалициловая кислота
Гексобарбитал	Метронидазол	Буметанид
Диазепам	Пефлоксацин	Гентамицин
Клоназепам	Пропранолол	Гепарин
Лабетолол	Спинолактон	Дигоксин
Лидокаин (как антиаритмический препарат)	Триамтерен	Изосорбиддинитрат
Лоркаинид	Фенобарбитал	Карбенициллин
Мезлоциллин	Цефотаксим	Клиндамицин
Мекситил	Циклопорин	Лоразепам
Метилдигоксин	Циметидин	Метадон
Метопролол		Мефенаминовая кислота
Мидазолам		Морфин
Напроксен		Норфлоксацин
Никардипин		Оксазепам
Нимодипин		Парацетамол
Нитрендипин		Преднизолон
Нифедипин		Примидон
Нафциллин		Ранитидин
Нитрозепама		Тиопентал
Пентазоцин		Токаинид
Петадин		Фентанил

КЛИНИЧЕСКАЯ ФАРМАКОКИНЕТИКА

Таблица 4.20. Окончание

Необходимо снижение дозы	Снижение дозы необходимо только при тяжелых поражениях печени	Изменения дозы не требуется
Рифампицин		Фенилбутазон
Теofilлин		Фуросемид
Тестостерон		Цефтазидим
Хлорамфеникол		Цефтриаксон
Хлордиазепоксид		Цефуроксим
Хлорпромазид		Эритромицин
Фенитоин		
Циклобарбитал		
Циклофосфан		

**Основные
биохимические
маркеры
заболеваний
печени**

К сожалению, нет прямых тестов, показывающих интенсивность метаболизма в печени и сохранность этих процессов в данном органе при его заболеваниях. Поэтому функцию печени оценивают косвенно⁸¹. Даже при ограниченных воспалениях печени в сыворотке крови повышается содержание маркерных ферментов — аланинаминотрансферазы (АЛТ) и аспартатаминотрансферазы (АСТ). Существенное повышение АСТ может свидетельствовать о некрозе гепатоцитов. При тяжелых функциональных поражениях органа в крови повышается содержание лактатдегидрогеназы (ЛДГ). На холестаза может указывать повышение щелочной фосфатазы. Повышение содержания гаммаглутамилтрансферазы (ГГТ) может указывать на повышенную метаболическую активность печени или на повреждение клеточных мембран. Содержание конъюгированного билирубина в крови повышается при тяжелых заболеваниях паренхимы и механической желтухе. При этом моча окрашивается в интенсивный желтый цвет. О тяжелых поражениях паренхимы печени также свидетельствуют: снижение показателя Квика, уменьшение концентрации фибриногена и повышение частичного тромбопластинового времени (табл. 4.21).

Таблица 4.21. Нормативные величины биохимических показателей крови, характеризующих функцию печени

Показатель	Единицы СИ	Единицы, подлежащие замене
Аминотрансферазы сыворотки:	8—40 МЕ/л	—
• аланиновая	5—30 МЕ/л	—
• альфа-амилаза	3,3—8,9 мг/(л*с)	—
• аспарагиновая	до 666 нмоль/(с*л)	—
• γ -глутамилтрансфераза	до 580 нмоль/(с*л)* до 800 нмоль/(с*л) **	—
Белок общий:	60—80 г/л	6—8 г%
• альбумин	35—55 г/л	3,5—5,5 г%
• глобулин	20—36 г/л	2,0—3,6 г%
• фибриноген	2—6 г/л	0,2—0,6 г%

Таблица 4.21. Окончание

Показатель	Единицы СИ	Единицы, подлежащие замене
Билирубин общий:	3,5—19 мкмоль/л	0,2—1,2 мг%
• прямой	до 7 мкмоль/л	до 0,5 мг%
• непрямой	до 12 мкмоль/л	до 0,7 мг%
Лактатдегидрогеназа сыворотки	40—160 МЕ/л	—
Серомукоид	—	0,13—0,20 ед.
Тиоловая проба	—	0—6 ед.

* Для женщин.

** Для мужчин.

Синдромы, сопровожающие заболевания печени

С помощью обычных функциональных тестов иногда трудно оценить способность печени к метаболизму лекарственных веществ, а у конкретного больного невозможно предсказать степень предполагаемого превращения того или иного вещества. Некоторые лекарственные средства, например, рифампицин и фузидиевая кислота, выделяются с желчью в неизмененном виде и могут накапливаться в организме пациентов с внутри- или внепеченочной обструктивной желтухой.

Перечисляемые ниже синдромы, сопровождающие заболевания печени, могут сказаться на фармакокинетики и фармакодинамике лекарственных веществ.

Гипопротеинемия, обычно встречающаяся при тяжелых поражениях печени, сопровождается уменьшением связывания с белками и увеличением токсичности некоторых лекарственных средств (например, фенитоина, преднизолона) с высокой тропностью к белкам.

Снижение свертывания крови. Снижение синтеза в печени факторов свертывания крови, определяемое по увеличению протромбинового времени, повышает чувствительность к непрямым антикоагулянтам (например, варфарину и фениндиону).

Печеночная энцефалопатия. При тяжелых заболеваниях печени многие ЛС способны ускорить возникновение и усугубить печеночную энцефалопатию. К таким ЛС относят все седативные препараты, наркотические анальгетики, диуретики, вызывающие гипокалиемию, и средства, снижающие моторику кишечника.

Отечно-асцитический синдром. Отек и асцит при хронических заболеваниях печени могут быть вызваны лекарственными средствами, способствующими задержке жидкости в организме, например НПВС, глюкокортикоиды (ГК) и карбенексолоном.

Гепатотоксическое действие ЛВ

Гепатотоксические средства (см. также гл. 6). Гепатотоксическое действие может быть дозозависимым или непредсказуемым (идиосинкразическим). Лекарственные средства, вызывающие дозозависимые токсические эффекты, могут действовать так при более низких дозах, чем при нормальной функции печени, а препараты, вызывающие идиосинкразические реакции, действуют так более часто у пациентов с заболеваниями печени. Такие лекарственные средства не следует использовать или их необходимо применять с очень большой осторожностью.

4.8 Резюме

При заболеваниях печени необходима корректировка дозы ЛВ, имеющих высокий печеночный клиренс

Режимы дозирования препаратов, частично метаболизирующихся печенью, меняются при тяжелых заболеваниях этого органа.

4.9. Фармакокинетика ЛВ при почечной недостаточности

Причины изменений фармакокинетических параметров ЛВ при заболеваниях почек

Практически все лекарственные вещества в той или иной степени выводятся из организма почками, поэтому при их заболеваниях ЛВ задерживаются в организме, что приводит к повышению вероятности развития токсических эффектов. Кроме того, многие заболевания почек сопровождаются изменением рН мочи (см. гл. 3), что также меняет интенсивность элиминации препаратов.

Использование лекарственных средств пациентами со сниженной функцией почек может вызывать проблемы по нескольким причинам:

- нарушение экскреции лекарственного вещества или его метаболитов может привести к интоксикации;
- чувствительность к некоторым ЛВ повышается, даже если их элиминация не нарушена;
- многие побочные эффекты плохо переносятся пациентами с почечной недостаточностью;
- некоторые ЛВ становятся неэффективными при снижении функциональной активности почек.

Многих из этих проблем можно избежать, снижая дозу или используя другие лекарственные средства.

Алгоритм изменения дозировки ЛВ при заболеваниях почек

Определение предела снижения функциональной активности почек, при котором дозу лекарственного средства следует снизить, зависит от степени его почечной элиминации (выводится в неизменном виде или частично метаболизируется) и токсичности. Для многих лекарственных средств с небольшими или дозозависимыми побочными эффектами можно использовать обычную схему снижения дозы. Суммарную дневную поддерживающую дозу лекарственного средства можно снизить либо уменьшением разовой дозы, либо увеличением интервала между приемами. Для некоторых ЛВ при снижении поддерживающей дозы для получения быстрого эффекта важно введение насыщающей (ударной) дозы, так как для достижения стабильной плазменной концентрации необходимо время, превышающее $5T_{1/2}$ препарата. В связи с тем что время полувыведения в плазме лекарственных средств, экскретируемых почками, удлиняется при почечной недостаточности, может потребоваться несколько дней, чтобы достичь терапевтической концентрации вещества в плазме путем снижения дозы. Насыщающая доза обычно равна начальной дозе для пациента с ненарушенной функциональной активностью почек.

Нефротоксичные средства (см. гл. 6) по возможности не следует назначать пациентам с заболеваниями почек, так как последствия нефротоксичности могут быть более тяжелыми при уже сниженном резерве почек.

В первую очередь выведение лекарственных средств почками из организма зависит от интенсивности процессов гломерулярной фильтрации, которые оценивают по величине клиренса креатинина. При снижении величины клиренса креатинина или уменьшают разовую дозу лекарственного средства, или увеличивают интервалы между назначениями.

Следует заметить, что клиренс креатинина можно оценить по его концентрации в плазме крови:

Для мужчин:

$$\text{Клиренс креатинина} = \frac{(140 - \text{возраст, лет}) \times (\text{масса тела, кг})}{0,8 (\text{креатинин сыворотки, ммоль/л})} \quad (4.4)$$

Для женщин:

$$\text{Клиренс креатинина} = \frac{(140 - \text{возраст, лет}) \times (\text{масса тела, кг})}{0,8 (\text{креатинин сыворотки, ммоль/л})} \times 0,85.$$

В зависимости от выраженности изменения клиренса креатинина судят о сохранности функции почек:

- >80 мл/мин — нормальная функция;
- 50—80 мл/мин — умеренная почечная недостаточность. Подобные изменения могут наблюдаться у пожилых больных без заболеваний почек;
- 10—50 мл/мин — выраженная почечная недостаточность;
- <10 мл/мин — терминальная стадия почечной недостаточности.

При тяжелых заболеваниях почек происходит задержка воды в организме и наблюдается развитие отеков. Отечная жидкость может являться дополнительным "депо" для лекарственных средств, что приводит к дальнейшему увеличению периода их полувыведения из организма.

В первую очередь при почечной недостаточности меняют режимы дозирования антибиотиков⁸². При заболеваниях почек режимы дозирования лекарственных веществ изменяют в зависимости от клиренса креатинина.

4.9 Резюме

Определение предела снижения функциональной активности почек, при котором дозу лекарственного средства следует снизить, зависит от степени его почечной элиминации.

Выведение ЛВ с мочой определяется в первую очередь интенсивностью процессов гломерулярной фильтрации, которые оценивают по величине клиренса креатинина.

При снижении величины клиренса креатинина или уменьшают разовую дозу лекарственного средства, или увеличивают интервалы между назначениями.

4.10. Другие особенности индивидуального назначения лекарственных средств

*Личностные
особенности —
фактор
индивидуальной
чувствительности
к ЛВ*

Очевидно, что перечисленные выше факторы не исчерпывают особенности индивидуального назначения лекарственных средств, эффективность или неэффективность проводимой терапии, вероятность развития побочных эффектов. Вероятно, учесть все факторы, влияющие на эффективность терапевтических вмешательств, практически невозможно. Это связано с тем, что организм представляет собой целостную систему, поэтому нельзя ожидать, что даже местное заболевание или же местная терапия не окажут системного действия.

Одним из факторов, влияющих на эффективность лекарственной терапии, могут быть особенности высшей нервной деятельности. Доказано, что в ряде клинических ситуаций личностные особенности могут определять эффективность лекарственной терапии. Возрастающий интерес к этой проблематике отражает прошедшая в мае 2001 г. в Суздале конференция "Биологические основы индивидуальной чувствительности к психотропным средствам". В западной литературе также обсуждаются вопросы индивидуальной чувствительности к лекарственной терапии⁸³. Например, показано, что заместительная гормонотерапия постменопаузальных расстройств более эффективна у женщин с низкими балльными оценками по шкалам тревожности, инсомнии и соматизации⁸⁴. Мы показали различную эффективность предмедикаментозной подготовки посетителей стоматологического кабинета в зависимости от результатов психологического тестирования по Спилбергеру⁸⁵.

Личностные особенности могут определять не только эффективность лекарственной терапии, но и предрасположенность к развитию различных соматических заболеваний⁸⁶. Личностные особенности сопряжены с риском развития привыкания к табаку⁸⁷. Лица, страдающие злокачественной гипертензией, значительно отличаются от здоровых людей по шкалам психологического тестирования, включающим в себя соматизацию, агрессию, невротизм и др.⁸⁸ Согласно результатам психологического тестирования, больные с идиопатическим митральным клапаном существенно отличаются от здоровых лиц. Продукция интерферона- γ у этих больных зависит от уровня невротизма⁸⁹.

В последние годы широко проводятся исследования по идентификации нейрохимических систем, ответственных за формирование личностных особенностей поведения. При этом наибольшее значение имеют дофаминергическая и серотонинергическая системы⁹⁰. В последние годы также появились публикации об индивидуальных особенностях функционирования и других нейрохимических систем. С нашей точки зрения, интересными представляются работы Соколова О.Ю. и соавт. (2001)⁹¹, согласно которым время полужизни энкефалинов зависит от психотипа. Можно ожидать, что от различной активности энкефалин-деградирующих ферментов будет зависеть эффективность терапии наркотическими анальгетиками, однако данный вопрос нуждается в дальнейшем изучении.

Наличие индивидуальных особенностей эффективности фармакологической терапии наводит на мысль о ее связи с исходным и/или предшествующим состоянием организма. Однако по данному вопросу имеются единичные исследования на животных. Так, показано, что эффективность применения анксиолитических препаратов зависит не только от используемого поведенческого теста, но и от предшествующих воздействий на животных^{92, 93}. С нашей точки зрения, изучение эффективности терапии в зависимости от предшествующих воздействий может открыть новые пути к повышению эффективности лекарственных воздействий уже в XXI—XXII вв.

4.10 Резюме

Эффективность лекарственной терапии может определяться индивидуальными особенностями, а также исходным и/или предшествующим состоянием организма.

Краткие итоги главы

Характер поступления, распределения и элиминации лекарственного вещества в организме определяется не только его природой, но и особенностями человека, которому назначается этот препарат. Существует по меньшей мере несколько факторов, определяющих индивидуальные особенности фармакокинетики лекарственных препаратов:

- *генетические детерминанты*, определяющие скорость метаболизма и переносимость ряда лекарственных препаратов;
- *возрастные особенности*, которые сказываются на объеме распределения препаратов, их почечном клиренсе. Кроме того, многие ферменты, метаболизирующие лекарственные вещества, появляются только в постнатальном периоде, что ограничивает применение соответствующих лекарственных препаратов у детей;
- *периодические колебания активности гормонов и ферментов*, метаболизирующих ЛВ, и, возможно, клеточных эффектов для лекарственных средств. В результате в течение суток могут изменяться не только эффективность применения препаратов, но и вероятность развития побочных эффектов;
- *появление дополнительных систем метаболизма ЛВ и изменение объема распределения при беременности*. Также ряд ЛВ может оказать прямое или опосредованное влияние на плод, что ограничивает их применение во время беременности;
- *снижение активности ферментов, метаболизирующих лекарственные препараты* при заболеваниях печени;
- *уменьшение скорости выведения препаратов из организма* при заболеваниях почек;
- *нарушение распределения лекарственных веществ* при сердечной недостаточности и ожирении.

Перечисленные факторы, а также другие заболевания (табл. 4.22) могут оказывать влияние на фармакокинетику лекарственных веществ даже в случае их применения в качестве монотерапии. Еще более сложные изменения фармакокинетики могут наблюдаться при лекарственных взаимодействиях, рассматриваемых в следующей главе.

Таблица 4.22. Влияние ряда патологических состояний на фармакокинетику лекарственных веществ

Заболевание	Препарат	Изменение фармакокинетики	Примечания
<i>Заболевания дыхательных путей</i>			
Бронхиальная астма	Толбутамид	Быстрое снижение концентрации препарата в плазме крови	Изменение режима дозирования препарата не известно
Муковисцидоз	Диклоксациллин	Увеличение почечного клиренса, снижение площади под фармакокинетической кривой	Указанные изменения не имеют клинического значения, изменения режима дозирования препарата не требуется

Таблица 4.22. Окончание

Заболевание	Препарат	Изменение фармакокинетики	Примечания
Пневмония	Теofilлин	Снижение клиренса препарата и повышение его концентрации в плазме крови	Необходимо снижение дозировки препарата, чтобы избежать развития токсических эффектов
Эмфизема легких	Морфин	Повышение чувствительности дыхательного центра	Необходимо снижение дозировки, чтобы избежать нарушения работы дыхательного центра
Заболевания эндокринной системы			
Гипертиреоз	Дигоксин	Снижение эффекта	Необходима корректировка режима дозирования препарата
Микседема	Дигоксин	Повышение эффекта	То же

Литература

1. Caraco Y. *Ther Drug Monit* 1998; 20 (5): 517—24.
2. Lewis DFV, Watson E., Lake B.G. *Mutation Res* 1998; 410: 245—70.
3. Vesell E.S. J. *Clin Pharmacol* 2000; 40: 930—8.
4. Nebert D.W. *Eur J. Pharmacol* 2000; 410: 107—20.
5. Kalow W. *Pharmacol Rev* 1997; 49 (6): 369—79.
6. Rowland M, Tozer T.N. *Clinical pharmacokinetics*. Baltimore, Philadelphia, Hong Kong and so on, 1995.
7. Upton A., Johnson N., Sandy J., Sim E. *Trends Pharmacol Sci* 2001; 22 (3): 140—6.
8. Белоусов Ю.Б., Мусеев В.С., Ленахин В.К. *Клиническая фармакология и фармакотерапия*. М., 1997.
9. Weber W.W. *Mol. Diagn.* 1999; 4 (4): 229—307.
10. Ogata M. *Hum Gen* 1991; 86 (4): 331—40.
11. Escande D. *Eur J. Pharmacol* 2000; 410: 281—7.
12. Iyer L., Ratain M.J. *Eur J. Cancer* 1998; 34 (10): 1493—9.
13. Van der Zee AHM, de Boer A, Leufkens HGM. *Eur J Pharmacol* 2000; 410: 131—40.
14. Ozawa S. *Kokuritsu Iyakuin Shokulin Eisei Kenkyusho Hokoku* 1999; 199: 63—76.
15. Meyer U.A. *Proc Natl Acad Sci USA* 1994; 91: 1983—94.
16. Pfost D.R., Boyce-Jacino M.T., Grant D.M. *Feature* 2000; 18: 334—8.
17. Orphoff R.A., van den Maagdenberg AMJM, Roon KI et al. *Eur J. Pharmacol* 2001; 413: 1—10.
18. Veenstra-Vander Weele J., Anderson G.M., Cook E.H. Jr. *Eur. J. Pharmacol* 2000; 410: 165—81.
19. Boethius G. *Sioqvist F. Clin Pharm The.* 1978; 24: 255—8.
20. Kinger W. *Expiment. Toxicol Pathol* 1996; 48 Suppl. I: 1—88.
21. Klotz U. *Int J. Clin Pharmacol Ther* 1998; 36 (11): 581—5.
22. Doluisio J.T., Billups N.F., Dittert L.W. et al. *J. Pharm Sci* 1969; 58: 1196—9.
23. Klotz U., Avant G.B., Hoympa A. et al. *J. Clin Invest* 1975; 55: 347—59.
24. Marselli P.L. *Clin Pharmacokinetic* 1976; 1: 81—98.
25. Dvorak R.V., Poehlman E.T. *Exp. Geront* 1998; 33 (5): 507—16.
26. Мелентьев А.С., Гасилин В.С., Гусев Е.И. и др. *Гериатрические аспекты внутренних болезней*. М., 1995
27. Michlberg W., Plant D., 1991.
28. Агаджанян Н.А. *Биологические ритмы*. М., 1967.
29. Романов Ю.А. *Проблемы хронобиологии*. М., 1989.
30. Кожаров Ф.И., Рапопорт С.И. *Хронобиология и хрономедицина: руководство для врачей*. М., 2000.
31. Garbarino S, Beelke M, Costa G et al. *Neuropsychobiology* 2002; 45 (1): 50—6.
32. Tukker J.J., Meulendijk A.J. *Eur J. Drug Metab. Pharmacokinetic* 1991; Spec No 3: 66—70
33. Belanger P.M. *Pathol Biol (Paris)* 1996; 44 (6): 564—70.
34. Bruguerolle B. *Clin Pharmacokinetic* 1998; 35 (2): 83—94 35.
35. Reinberg A.E. *Bull Acad Natl Med* 1996 Mar; 180 (3): 533—47.
36. Nagayama H. *Psychosom Med.* 1999; 61 (5): 618—29.
37. Ohdo S., Watanabe H, Ogawa N. et al. *Eur J. Pharmacol.* 1995; 293 (3): 281—5.

38. D'Alonzo G.E., Crocetti J.G., Smolensky M.H. *Chronobiol Int* 1999; 16 (5): 663—82.
39. Burioka N., Sasaki T. *Nippon Rinsho* 1996; 54 (11): 2956—61.
40. Lemmer B. *Acta Physiol Pharmacol Bulg* 1999; 24 (3): 71—80.
41. Ольбинская Л.И., Хапаев Б.А. *Хронофармакология и артериальная гипертензия*. М., 2000.
42. Абрамченко В.В. *Перинатальная фармакология*. С.-П., 1994.
43. Шехтман М.М. *Заболевания почек и беременность*. М., 1980.
44. Huter J. *Radiat prax* 1981; 24 (4): 587-93.
45. Кирющенко А.П. *Акушерство гинекол.* 1988; (1): 68—75.
46. Munro C.D. *Aust J. Hosp. Pharm.* 1981; 11: 108—14.
47. Бергман Р.Е., Воган В.К. *Руководство по педиатрии*. М., 1987.
48. Белоусов Ю.Б., Леонова М.В. *Фарматека*, 2002; (6): 43—8.
49. Gurevich K.G., Popkov S.A. *Internat J. Med.* 2001; (1): 22—6.
50. Айламазян Э.К., Корхов В.В. *Акушерство гинекол.* 1990; (3): 11—3.
51. Beardmore K.S., Morris J.M., Galley E.D. *Hypertens Pregnancy* 2002; 21(1): 85—95.
52. Белоусов Ю.Б., Гуревич К.Г. *Ожирение и артериальная гипертензия*. М., 2001.
53. Withers R.T., LaForgia R.K., Pillans N.S. et al. *J. Appl. Physiol* 1998; 85 (1): 238—45.
54. Белоусов Ю.Б., Унцицкий А.А. *Сердечная недостаточность*. 2000; 1 (4): 152—61.
55. Cohn J.N. (ed). *Drug treatment of heart failure*. N.Y, 1988.
56. Sica D.A., Deedwania P.C. *Pharmacother Cong. Heart Failure* 1998; Sept-Oct: 37—43.
57. Johnston D., Duffin D. *Amer J Cardiol.* 1992; 70: 109—12.
58. Berkowitz D., Droll M.N., Likoff W. *Amer. J. Cardiol.* 1963; 11: 43—7.
59. Higgins C.B., Vatner S.F., Franklin D et al. *Cardiovasc. Res.* 1974; 8: 92—8.
60. Zelis R., Nellis S.H., Longhurst J. et al. *Prog. Cardiovasc. Dis.* 1975; 18: 181—99.
61. Carlton L.D., Pollack G.M., Brouwer K.L. *J. Pharm. Sci.* 1996; 85: 473—7.
62. Greenblatt D.J., Koch-Weser J. N. *Engl J. Med.* 1976; 295: 542—6.
63. Sokol S.J., Cheng A., Frishman H., Kaza ChS. *J. Clin. Pharmacol.* 2000; 40: 11—30.
64. Dunn G.D., Hayes P., Breen K.J., Schenker S. *Amer J. Med. Sci.* 1973; 265: 174—89.
65. Stenson R.E., Constantino R.T., Harrison D.C. *Circulation* 1971; 43: 205—11.
66. Tokola O., Pelkonen O., Karki N.T., Luoma P. *Br. J. Clin. Pharmacol.* 1973; 2: 429—36.
67. Baughman RA Jr, Arnold S., Benet L.Z., et al. *Eur J. Clin. Pharmacol.* 1980; 17: 425—8.
68. Crawford M.N., Ludden T.M., Kennedy G.T. *Clin. Pharmacol. Ther.* 1985; 38: 538—43.
69. Dickstein K., Till A.E., Aarsland T. et al. *Br. J. Clin. Pharmacol.* 1987; 23: 403—10.
70. Kubo S.H., Walter B., John DHA et al. *Arch. Intern. Med.* 1987; 147: 1227—30.
71. Hepner G.W., Vesell E.S., Tatum K.R. *Amer J. Med. Sci.* 1978; 65: 271—6.
72. Packer M., Lee W.H., Kessler P.D. *Circulation* 1986; 74: 766—74.
73. Woosley R.L. *Amer. Heart. J.* 1987; 114: 1280—91.
74. Waller E.S. *J. Clin. Pharmacol.* 1981; 2: 181—94.
75. Tisdale J.E., Rudis M.J., Padhi D et al. *J. Clin. Pharm.* 1996; 36: 35—41.
76. Dormans T.P., Gerlag P.G., Smits P. *Ned. Tijdschr. Geneesk.* 1997; 141 (30): 1465—8.
77. Haas A., Lullmann H., Peters T. *Eur J. Pharmacol* 1972; 19: 336-70.
78. Manzione N.C., Goldfarb J.P., Lejemtel T.H. et al. *Amer J. Med. Sci.* 1986; 291: 88-92.
79. McLay J.S., McMurray J.J., Bridges A.B. et al. *Am Heart J.* 1993; 126: 879—86.
80. Shehab A.M., Butler R., MacFadyen R.J., Struthers A.D. *Br J. Clin. Pharmacol.* 2001; 51 (4): 329—34.
81. *ТОП-Медицина*. 2001; 10: 4.
82. Страчунский Л.С., Судилова Н.Н., Шевелев А.Н. *Клин. микробиол. антимикроб. тер.* 2000; 2 (2): 86—92.
83. Becker P. *J. Personal. Dis.* 1998; 12: 213—25.
84. Boyle G.J., Murrihy R. *Psychol Reproduct* 2001; 88: 160—70.
85. Зорян Е.В., Анисимова Е.Н., Гуревич К.Г. *Стоматология для всех* 2002; (3): 52—5.
86. Costa P.T., Widiger T.A. *Personality disorders and the five-factor model of personality*. APA, 1994.
87. Kawakami N., Takai A., Takatsuka N., Shimizu H. *Add Behav* 2000; 25: 585—91.
88. Coelho A.M., Coelho R., Barros H. et al. *Rev. Portug. Cardiol.* 1997; 16: 873—83.
89. Суркина И.Д., Соколов О.Ю., Габаева М.В. и др. *Бюлл. эксп. биол. мед.* 2001; 131.(4): 461—3.
90. Cravchik A., Goldman D. *Arch Gen Pshychiatry* 2000; 57 (12): 1105—14.
91. Соколов О.Ю., Габаева М.В., Гуревич К.Г. и др. *Нейрохимия* 2000; 17 (2): 150—6.
92. Зозуля А.А., Мешавкин В.К., Торопов А.В. и др. *Бюлл. эксп. биол. мед.* 1999; 127 (2): 211—4.
93. Молодавкин Г.М., Воронина Т.А. *Бюлл. эксп. биол. мед.* 1996; 121 (1): 63—6.

Глава 5.

Лекарственные взаимодействия

Возможные варианты лекарственного взаимодействия

Терапевтическая целесообразность лекарственного взаимодействия

При совместном применении нескольких лекарственных средств может наблюдаться их *взаимодействие*, т.е. наличие эффектов, отличных от тех, что наблюдаются при назначении этих препаратов в качестве монотерапии. Отметим, что взаимодействия могут наблюдаться не только между лекарственными препаратами, но и с пищей, растительными компонентами и т.д.

Взаимодействие может приводить к:

1. *антагонизму* — уменьшению или нивелированию эффектов одного из препаратов;
2. *синергизму* — увеличению эффектов одного из препаратов.

Результатами синергизма могут быть:

- *суммация* — наличие аддитивных эффектов при совместном применении лекарственных веществ (эффект от совместного применения препаратов А и В равен сумме $A+B$);
- *потенцирование* — случай, когда эффект от совместного применения лекарственных веществ превосходит сумму эффектов каждого из них;
- *аддитивное действие* — случай, когда эффект от суммарного применения препаратов превосходит их действие в качестве монотерапии, но меньше суммы их эффектов.

При суммации или потенцировании достигается усиление не только терапевтических, но и побочных эффектов.

Лекарственное взаимодействие может быть:

1. Терапевтически целесообразным:
 - усиливающим терапевтический эффект (синергизм);
 - предупреждающим или нивелирующим развитие побочных эффектов.
2. Терапевтически нецелесообразным:
 - ослабляющим или нивелирующим основной эффект (антагонизм);
 - увеличивающим вероятность развития побочных эффектов.

По клинической значимости выделяют четыре класса лекарственных взаимодействий (*табл. 5.1*). При наличии лекарственных взаимодействий классов А и В лекарственная терапия не требует какой-либо корректировки. При наличии лекарственных взаимодействий класса С необходима корректировка назначения лекарственных средств, при этом желательно проведение терапевтического лекарственного мониторинга. Если же между лекарственными препаратами наблюдается взаимодействие класса D, то их совместное назначение недопустимо.

Таблица 5.1. Клиническая значимость лекарственных взаимодействий

Класс	Описание	Пример
A	Взаимодействие не является клинически значимым	Ранитидин + фенobarбитал
B	Клинически значимое взаимодействие не описано	Новокаин + эритромицин
C	В результате взаимодействия изменяется терапевтический эффект; необходима корректировка режимов дозирования лекарственных препаратов	Циметидин + теофиллин
D	Данную комбинацию лекарственных веществ нельзя использовать из-за наличия риска развития тяжелых побочных реакций или терапевтической неэффективности	Индометацин + триамтерен

5.1. Виды лекарственных взаимодействий

Различают следующие виды лекарственных взаимодействий:

- *фармацевтическое*, связанное с физико-химическими взаимодействиями ЛВ вне организма, например, образованием нерастворимых соединений при смешении растворов тиопентала и суксаметония;
- *фармакокинетическое*, связанное с изменением фармакокинетических характеристик лекарственных веществ;
- *фармакодинамическое*, связанное с изменением эффектов препаратов.

Обычно фармакокинетические взаимодействия развиваются из-за взаимодействия лекарственных веществ на этапе всасывания, транспорта с белками крови, метаболизма или элиминации. В результате этого не только изменяется фармакокинетический профиль препарата, но и характер его распределения в организме.

Фармацевтическое взаимодействие

Фармацевтическое взаимодействие ЛВ может наблюдаться еще до их введения в организм или же непосредственно в месте их введения. Обычно фармацевтическое взаимодействие является результатом физико-химических реакций ЛВ (например, кислот и щелочей). При этом могут образовываться нерастворимые соединения, изменяться цвет, запах и фармацевтические свойства ЛВ. Обычно фармацевтическое взаимодействие связано с составлением нерациональных прописей. Например, в щелочной среде частично распадаются сердечные гликозиды, что приводит к потере их активности.

Кислые растворы не могут использоваться в качестве основы для ЛВ, являющихся слабыми кислотами (*табл. 1.16*), т.к. возможно выпадение ЛВ в осадок. В кислых растворах нестабильны бензилпенициллины, ампициллин, гепарин, аминофиллин и др.

Физиологический раствор, имеющий нейтральные значения pH, пригоден для растворения большинства ЛВ. Норадrenalina

лин нестабилен при нейтральных значениях pH, однако он хорошо сохраняется в кислой среде.

Барбитураты, дифенин, фенотиазины, амфотерицин, фуросемид и витамины группы В не рекомендуется смешивать с растворами других ЛВ.

В табл. 5.2. представлены примеры несовместимости ЛВ в растворах.

Таблица 5.2. Несовместимость ЛВ в инфузионных растворах

ЛВ	Несовместимость	Причина
Тиопентал	Суксаметоний	Выпадение осадка
Диазепам	Инфузионная жидкость	Выпадение осадка
Фенитоин	Инфузионная жидкость	Выпадение осадка
Инсулин	Протамин	Снижение активности инсулина
Гепарин	Гидрокортизон Симпатомиметические амины Тетрациклины Аминогликозиды	Инактивация гепарина Образование осадка Образование осадка Образование осадка
Канамицин	Гидрокортизон	Инактивация канамицина
Пенициллины	Гидрокортизон Тетрациклины Гентамицин	Инактивация пенициллинов Образование осадка Инактивация гентамицина
Карбапенициллин	Канамицин Гентамицин	Инактивация карбапенициллина Инактивация гентамицина
Тетрациклины	Пенициллины Сульфаниламиды Гидрокортизон Соли кальция Цефалоспорин Натрия гидрокарбонат	Образование осадка Образование осадка Образование осадка Образование хелатов Образование осадка Образование осадка
Новокаионамид	Фуросемид	Образование осадка
Тиамин бромид	Фуросемид	Образование осадка
Цианокобаламин	Кислота аскорбиновая Кислота никотиновая Кислота фолиевая Пиридоксин Рибофлавин Тиамин	Разрушение витаминов
Аминофиллин	Дибазол	Образование плохорастворимых соединений

Классическим примером физического взаимодействия является образование т.н. *эвтектических смесей ЛВ*. Они образуются при смешении ЛВ, имеющих высокие криоскопические константы, с ЛВ с низкими температурами плавления. В результате их взаимораспределения образуется непригодная для употребления влажная масса. Это свойство нужно учитывать при выписывании порошков аскорбиновой кислоты, ментола, бромкамфоры, антипирин. Эвтектическим считается сочетание амидопирин с ацетилсалициловой кислотой и кофеина с бензоатом натрия.

Фармацевтическое взаимодействие может наблюдаться и на уровне всасывания ЛВ в ЖКТ. Так, сорбенты, принимаемые одновременно с другими ЛВ, уменьшают их абсорбцию и биодоступность. Ионы кальция, связываясь с тетрациклинами, препятствуют всасыванию последних. Ионообменные смолы (например, холестирамин) взаимодействуют с рядом препаратов (дигоксин, антикоагулянты непрямого типа действия, фенилбутазон и др.), которые становятся нерастворимыми и выводятся через кишечник. Так, угнетение всасывания гормонов щитовидной железы под влиянием холестирамина может приводить к развитию гипотиреоза у больных, получающих заместительную гормональную терапию.

Итак

1. Большинство реакций фармацевтического взаимодействия является предсказуемыми. Их можно избежать, учитывая, что большинство ЛВ относится либо к слабым кислотам, либо к слабым основаниям, поэтому одновременное назначение подобных препаратов приводит к их взаимной нейтрализации.
2. Избежать фармацевтического взаимодействия можно за счет соблюдения режима раздельного дозирования ЛВ.

Взаимодействие на этапе всасывания

Существуют препараты как усиливающие, так и угнетающие всасывание других лекарственных веществ. Клиническое значение могут иметь не только скорость, но и полнота всасывания.

Изменение скорости всасывания имеет значение в тех случаях, когда важно быстро добиться максимального действия препарата. Также это играет роль при выборе времени назначения поддерживающей дозы при длительной терапии с тем, чтобы концентрация препарата не снижалась ниже минимальной терапевтической. Изменение скорости всасывания может повлиять на эффективность лекарственных веществ, терапевтические эффекты которых зависят не от концентрации препарата в крови, а от скорости изменения этой концентрации (см. гл. 2). При замедлении скорости всасывания может снижаться системная биодоступность плохо растворимых препаратов (см. гл. 1).

*Механизмы
изменения
всасывания при
лекарственном
взаимодействии*

Изменение полноты всасывания оказывает влияние на биодоступность препарата, а следовательно, на его системные эффекты. В ряде случаев изменение полноты всасывания может влиять и на характер распределения препарата в организме.

Изменение всасывания наблюдается, если лекарственные вещества:

- химически взаимодействуют друг с другом;
- изменяют кислотность желудка;
- влияют на скорость прохождения химуса через желудочно-кишечный тракт;
- конкурируют из-за транспортных систем тонкого кишечника;
- влияют на микрофлору кишечника.

Химическое взаимодействие наблюдается, например, при образовании нерастворимых комплексов тетрациклинов с ря-

дом ионов: Ca^{++} , Al^{3+} , Fe^{3+} , Mg^{++} и т.д. (табл. 5.3). По своей сути химическое взаимодействие является частным случаем рассмотренного выше фармацевтического взаимодействия.

Таблица 5.3. Примеры химических взаимодействий лекарственных веществ*

Препарат 1	Препарат 2	Результат взаимодействия
Тетрациклины	Препараты железа	Подавление всасывания указанных препаратов
	Соли кальция	Образование нерастворимых комплексов
	Алюминий- и магнийсодержащие антацидные препараты	Снижение всасывания антибиотиков
H_2 -гистаминоблокаторы	Антацидные средства	Уменьшение полноты всасывания H_2 -гистаминоблокаторов
Триметоприм Клиндамицин Цефалексин Тетрациклин Тироксин	Холестирамин	Уменьшение всасывания препаратов 1

* Таблицы по лекарственным взаимодействиям составлены на основании следующих источников: Государственный Реестр лекарственных средств (2002); Белоусов Ю.Б., Леонова М.В. (ред). Основы клинической фармакологии и рациональной фармакотерапии (2002); USP DI (1998). При наличии дополнительных источников информации они указаны в ссылке на таблицу.

Изменение кислотности желудочного сока (см. "Энтеральное введение", с. 36) приводит к изменению ионизации молекул лекарственных веществ, которые по своей химической природе являются слабыми кислотами или основаниями. В результате этого изменяются их степень ионизации и, соответственно, системная биодоступность (табл. 5.4). Поэтому рекомендуется раздельное применение препаратов, влияющих на желудочную секрецию других препаратов. Обычно интервал между приемами должен составлять не менее 2 ч.

Таблица 5.4. Взаимодействия лекарственных средств, влияющих на кислотность желудочного сока

Препарат 1	Препарат 2	Результат взаимодействия
Антациды Ингибиторы протонного насоса H_2 -гистаминоблокаторы	Слабые кислоты	Снижение всасывания препаратов 2
	Слабые основания	Повышение всасывания препаратов 2
Адсорбенты	Кетоконазол Лансопразол Левифлоксацин Норфлоксацин Офлоксацин Сердечные гликозиды	Снижение абсорбции препаратов 2

КЛИНИЧЕСКАЯ ФАРМАКОКИНЕТИКА

Таблица 5.4. Окончание

Препарат 1	Препарат 2	Результат взаимодействия
Адсорбенты	Тетрациклины Тироксин Фенитоин Ципрофлоксацин	Снижение абсорбции препаратов 2
Циметидин	Препараты, метаболизирующиеся цитохромом P450, изоформы 2C19, 2D6, 3A4,5,7 (табл. 3.6)	Снижение скорости метаболизма препаратов 2

Изменение моторики кишечника в первую очередь влияет на полноту всасывания плохо растворимых препаратов (дигоксин, тетрациклин). Снижение их биодоступности отмечается при совместном приеме с холиноблокаторами, антихолинэстеразными и слабительными средствами. Спазмолитики, опиаты и другие препараты, угнетающие моторику кишечника, повышают биодоступность плохо растворимых препаратов.

Конкуренция из-за транспортных систем наблюдается при наличии одготипных насыщаемых транспортеров, осуществляющих перенос лекарственных веществ из просвета кишечника в кровь¹.

Изменение биоценоза кишечника может повлиять на обмен витаминов и косвенно — на эффекты других препаратов. Так, антибактериальные препараты способны подавлять микрофлору кишечника и синтез ею витамина К. Это приводит к потенцированию эффектов негрямых антикоагулянтов.

Другие механизмы взаимодействия на уровне всасывания. Механизмы взаимодействия на уровне всасывания лекарственных веществ не обязательно наблюдаются при их одновременном пероральном приеме. Так, адреналин, применяющийся одновременно с местными анестетиками, вызывает спазм капилляров в месте введения, что приводит к замедлению всасывания анестетиков и к потенцированию и пролонгированию их действия. Ряд обезболивающих средств, применяемых при купировании приступа стенокардии, уменьшает степень всасывания дигоксина.

Не всегда эффекты взаимодействия лекарственных веществ на уровне всасывания объяснимы. До настоящего времени не объяснено снижение биодоступности гризеофульвина под влиянием фенобарбитала; нарушение абсорбции индометацина и диклофенака при приеме ацетилсалициловой кислоты; угнетение абсорбции рифампицина под влиянием изониазида и т.д.

Некоторые данные о взаимодействиях лекарственных веществ на уровне всасывания суммированы в табл. 5.5.

Таблица 5.5. Некоторые взаимодействия лекарственных средств на уровне всасывания²

Препарат 1	Препарат 2	Результат взаимодействия	Примечание
Глюкокортикоиды	Холестирамин Колестипол	Уменьшение эффектов гидрокортизона	Необходимо раздельное введение лекарств
Дигоксин Дигитоксин	То же	Снижение эффектов сердечных гликозидов	Назначение сердечных гликозидов возможно не ранее чем через 8 ч после приема препаратов 2

Таблица 5.5. Окончание

Препарат 1	Препарат 2	Результат взаимодействия	Примечание
Аторзастатин Церивастатин Флувастатин Ловастатин Правастатин Симвастатин	То же	Уменьшение эффектов препаратов 1	Назначение препаратов 1 возможно не ранее чем через 3—4 ч после приема препаратов 2
Фуросемид	То же	Снижение диуретических эффектов	То же
Гормоны щитовидной железы	То же	Уменьшение эффектов гормонов	Назначение гормонов возможно не ранее чем через 6 ч после приема препаратов 2
Вальпроевая кислота	Холестирамин	Уменьшение эффектов вальпроевой кислоты	Назначение вальпроевой кислоты возможно не ранее чем через 3—4 ч после приема препаратов 2
Варфарин	То же	Снижение антикоагулянтных эффектов	То же
Желчные кислоты	Эстрогены Фибраты	Повышение элиминации холестерина с желчью	Необходим контроль содержания холестерина в плазме крови
Простагландины	Фенилбутазон	Увеличение токсического влияния на ЦНС	Следует избегать подобного сочетания препаратов
Рвотные препараты	Нейролептики	Антагонизм	То же
Панкреатин	Акарбоза	Ослабление гипогликемического действия акарбозы	То же

— Итак —

1. При совместном применении одни ЛВ могут влиять на скорость и полноту всасывания других ЛВ, приводя к изменению их системной биодоступности.
2. К основным механизмам лекарственного взаимодействия на этапе всасывания относятся: изменение кислотности содержимого желудка; влияние на скорость прохождения химуса через желудочно-кишечный тракт; конкуренция из-за транспортных систем тонкого кишечника; подавление микрофлоры кишечника.

— Взаимодействие на этапе распределения

Лекарственные вещества, имеющие системное действие, из места введения поступают в кровь. В крови может наблюдаться их взаимодействие с белками плазмы и форменными элементами

(см. также "Транспортные системы лекарственных веществ", с. 74—75). В результате такого взаимодействия изменяются свободная и связанная фракции лекарственного вещества, что приводит к изменению скорости его метаболизма и элиминации, а в ряде случаев — к изменению характера распределения в органах и тканях³ (табл. 5.6). В первую очередь подобные взаимодействия наблюдаются с лекарственными веществами, имеющими высокую степень связывания с белками крови.

Таблица 5.6. Примеры взаимодействия лекарственных средств на этапе распределения

Препарат 1	Препарат 2	Результат взаимодействия
Индометацин Клофибрат Оксифенилбутазон Салицилаты Фенилбутазон	Варфарин Фенитоин	Вытеснение препаратов 2 из их связи с белками крови, повышение их свободной фракции
Хинидин	Дигоксин	Повышение концентрации дигоксина в крови
Кофеин Аминофиллин	Пенициллины	Повышение проницаемости гематоэнцефалического барьера для препаратов 2
Пробенецид	Амоксициллин	То же

Терапевтически значимое вытеснение лекарственных средств из их связи с белками крови наблюдается при одновременном назначении с:

- антикоагулянтами;
- пенициллинами;
- пероральными противодиабетическими средствами;
- дигитоксином;
- метотрексатом.

В первую очередь из связи с белками крови вытесняются лекарственные препараты. Лекарственные взаимодействия, наблюдающиеся вследствие вытеснения одного ЛВ другим из связи с белком-переносчиком, представлены в табл. 5.7.

Таблица 5.7. Лекарственные взаимодействия, связанные с конкуренцией из-за места связывания транспортных систем крови

Связанное ЛВ	Вытесняющее ЛВ	Результат взаимодействия
Билирубин	Сульфаниламиды Витамин К	Желтуха
Толбутамид	Салицилаты Фенилбутазон	Гипогликемия
Метотрексат	Салицилаты Сульфаниламиды	Агранулоцитоз
Тиопентал	Сульфаниламиды	Пролонгация наркоза
Варфарин	Салицилаты Клофибрат Трихлорацетиловая кислота	Геморрагии

— **Итак** —

В основе лекарственных взаимодействий на этапе распределения лежит вытеснение одного ЛВ другим из связи с белком-переносчиком, чаще всего сывороточным альбумином.

**Взаимодействие на этапе
метаболизма и элиминации**

Лекарственные вещества могут выступать в качестве индукторов и ингибиторов ферментов метаболизма⁴ (см. гл. 3), тем самым уменьшая или увеличивая время их полувыведения:

- если время полувыведения уменьшается (индукция ферментов), то необходимо повышение дозировки препарата или уменьшение интервала времени между его приемами для поддержания концентрации в плазме крови в пределах терапевтического диапазона;
- если время полувыведения возрастает (ингибирование ферментов), то нужно корректировать дозировку препарата в сторону уменьшения или увеличивать интервалы между его приемами.

В потенцировании действия одного лекарства другим играют роль, по-видимому, не только отмеченные эффекты, но и уменьшение метаболизма веществ в микросомах печени (табл. 5.8). Сильными индукторами печеночного метаболизма (см. табл. 3.3, 3.6) являются барбитураты, карбамазепин, фенитоин, рифампицин, хлоралгидрат, хлордiazепоксид, хлорпромазин, мепробамат, димедрол, трифтазин, амидопирин, кодеин и др. Активными индукторами являются ментол, кофе, алкоголь, а также некоторые пищевые добавки. Некоторые токсические вещества, например, ацетон, бензол, ДДТ, повышают активность печеночного метаболизма. В то же время другие токсические вещества (свинец, ртуть, никель, мышьяк, фенолы, четыреххлористый углерод, анилин и др.) снижают ее.

Таблица 5.8. Примеры лекарственных взаимодействий, связанных с изменением активности печеночного метаболизма

ЛВ	ЛВ, изменяющее активность печеночного метаболизма	Результат взаимодействия
Варфарин	Барбитураты	Снижение антикоагулянтной активности
Толбутамид	Фенитоин, алкоголь	Гипергликемия
Оральные контрацептивы	Рифампицин	Беременность
Преднизолон	Барбитураты	Снижение уровня стероидов
Хинидин	Барбитураты	Снижение уровня хинидина

**Особенности
печеночного
метаболизма
при лекарственном
взаимодействии**

Следует помнить о том, что индукция активности микросом печени обычно развивается медленно. Примерно только через 7—10 сочетанных приемов ЛВ, одно из которых влияет на печеночный метаболизм, наблюдается клинически значимое изменение концентрации другого ЛВ. При этом

обычно концентрация в крови препарата-индуктора не оказывает существенного влияния на степень индукции ферментов. Если наблюдается индукция печеночных ферментов, то следует увеличить дозу препарата, метаболизм которого стимулируется, для достижения желаемого терапевтического эффекта.

Ингибирование ферментов печени обычно наблюдается более быстро, чем индукция. Как правило, для развития феномена ингибирования достаточно достижение определенной концентрации препарата-ингибитора. Эта концентрация может быть достигнута даже при его первом приеме. Чем больше концентрация препарата-ингибитора в крови (т.е. чем больше назначенная доза), тем выше вероятность развития лекарственных взаимодействий, связанных с ингибированием ферментов печени. Если же наблюдается угнетение печеночного метаболизма, то необходимо снижение дозы препарата, метаболизм которого угнетен, или же увеличение интервала между его приемами. В противном случае резко повышается вероятность развития нежелательных реакций, связанных с передозировкой.

Так как заранее невозможно рассчитать степень индукции (ингибирования) печеночного метаболизма, то длительное сочетанное назначение ЛВ с индукторами или ингибиторами печеночного метаболизма является показанием к проведению ТЛМ.

Взаимодействие ЛВ на уровне печеночного метаболизма может быть связано с изменением не только активности ферментов печени, но и печеночного кровотока. Особенно это касается препаратов с высоким уровнем пресистемного метаболизма (пропранолол, метопролол, большинство ингибиторов АПФ и др.). Замедление печеночного кровотока, например, под влиянием β -адреноблокаторов, ухудшает метаболизм указанных препаратов.

Аналогично тому, как это выше описано для печени, возможно, существует интерференция и в процессах экскреции. В результате вытеснения концентрация вещества в интерстициальной жидкости и внутри клеток возрастает, клубочковая фильтрация увеличивается, а метаболизм и активная секреция вытесняемого лекарства уменьшаются.

Обычно взаимодействие лекарственных веществ на этапе элиминации наблюдается из-за изменения рН мочи⁵ (см. "Выделение лекарственных веществ почками", с. 114). Так, бикарбонат натрия увеличивает скорость выведения барбитуратов и салицилатов.

Также может наблюдаться конкуренция лекарственных веществ из-за транспортных систем канальцев почек⁶. Так, пробеницид снижает выделение пенициллинов. Фуросемид замедляет экскрецию β -лактамных антибиотиков (табл. 5.9).

Взаимодействие лекарственных препаратов на уровне их выведения может привести к развитию побочных эффектов. Так, фенилбутазон, подавляя выведение оксиацетогексамидина, приводит к развитию гипогликемии.

Таблица 5.9. Взаимодействие ЛВ в связи с конкуренцией из-за канальцевого транспорта

ЛВ	Конкурирующее ЛВ	Результат взаимодействия
Пенициллин	Пробеницид	Повышение концентрации пенициллина в плазме крови
Метотрексат	Салицилаты Сульфаниламиды	Замедление роста костей
β -лактамы антибиотики	Фуросемид	Увеличение концентрации β -лактамов антибиотиков, периода их полувыведения
Салицилаты	Пробеницид	Салициловая интоксикация
Индометацин	Пробеницид	Индометациновая интоксикация
Литий	Тиазидные диуретики	Интоксикация литием
Хлорпропамид	Фенилбутазон	Гипогликемия
Дигоксин	Спиронолактон	Повышение концентрации дигоксина в плазме крови

Итак

1. При совместном применении одни ЛВ могут влиять на скорость метаболизма и/или экскреции других ЛВ.
2. Индукция ферментов печеночного метаболизма развивается в течение длительного времени, обычно 7—10 и более дней приема препарата-индуктора. При этом концентрация препарата-индуктора в плазме крови не имеет существенного значения.
3. Ингибирование ферментов зависит от концентрации препаратов-ингибиторов, а не от длительности их приема. Даже однократный прием подобных ЛВ в высокой дозе может привести к ингибированию ферментов.
4. Взаимодействие ЛВ на уровне печеночного метаболизма может быть связано с изменением не только активности ферментов печени, но и печеночного кровотока.
5. Длительное сочетанное назначение ЛВ с индукторами или ингибиторами печеночного метаболизма является показанием к проведению ТЛМ.

Фармакодинамические взаимодействия**Механизмы фармакодинамических лекарственных взаимодействий**

Фармакодинамические взаимодействия лекарственных веществ связаны со следующими основными механизмами:

1. **Конкуренция из-за рецепторов.** Конкурировать могут как агонисты, так и антагонисты. Так, у больного с глаукомой, получающего пилокарпин, назначение атропина в качестве спазмолитика может привести к резкому повышению внутриглазного давления.
2. **Изменение кинетики лекарственных веществ в месте действия,** что может быть связано с изменением их всасывания, распределения, метаболизма и элиминации (см. выше).
3. **Влияние на синаптическую передачу.** Так, резерпин приводит к истощению запасов катехоламинов, разрушающихся

МАО. Если одновременно с резерпином назначить ингибиторы МАО, то нарушится метаболизм катехоламинов, что приведет к резкому повышению АД.

4. Взаимодействие эффектов лекарственных средств, если они вызывают противоположные эффекты.

В ряде случаев фармакодинамические взаимодействия ЛВ могут приводить к развитию нежелательных реакций (*табл. 5.10*).

Таблица 5.10. Фармакодинамические взаимодействия, приводящие к развитию нежелательных реакций

ЛВ 1	ЛВ 2	Результат
Миорелаксанты	Аминогликозиды	Усиление курареподобного эффекта, т.к. препараты двух групп ухудшают нейромышечную передачу
Опиоиды	Нейролептики	Угнетение деятельности дыхательного центра
Алкоголь	Изониазид Парацетамол	Усиление гепатотоксических эффектов препаратов
Алкоголь	Нитрофураны Имидазолы	Непереносимость алкоголя
Средства, угнетающие ЦНС	Бензодиазепины Барбитураты Антагонисты H ₂ -рецепторов	Нарушение концентрации, внимания
Трициклические антидепрессанты	Адреномиметики	Гипертонический криз
Трициклические антидепрессанты	М-холиноблокаторы	Задержка мочи
β-адреномиметики	Галотан	Экстрасистолия
β-адреноблокаторы	Верапамил Дизопирамид Дилтиазем	Усиление отрицательных ионотропного, хромотропного и дромотропного эффектов
Петлевые диуретики	Аминогликозиды	Ототоксичность

Как видно из приведенных данных, существует большое число механизмов взаимодействия лекарственных средств. Многие из них изучены недостаточно. Поэтому, чтобы избежать возможных лекарственных взаимодействий и связанных с ними побочных эффектов терапии, следует отдавать предпочтение монотерапии по сравнению с комплексным лечением (если только это позволяет клиническая ситуация).

5.1 Резюме

- Механизмы взаимодействия ЛС чрезвычайно разнообразны.
- Не все механизмы взаимодействия объяснены или изучены.
- Лекарственные взаимодействия не обязательно развиваются при одномоментном приеме ЛС.

- Чтобы избежать лекарственных взаимодействий, по возможности следует отдавать предпочтение монотерапии по сравнению с комплексным лечением.

5.2. Взаимодействие лекарственных веществ с пищей

Механизмы взаимодействий ЛВ с пищей на этапе всасывания

При изучении вопросов безопасности применения лекарственных средств обычно основное внимание уделяется их взаимодействию с компонентами, которые входят в состав пищи⁷.

На уровне всасывания лекарственных веществ в желудочно-кишечном тракте влияние пищи может быть связано:

- с образованием комплексов с лекарственными препаратами, изменением pH желудка и/или двенадцатиперстной кишки,
- перераспределением лекарственных препаратов между химусом и просветом желудочно-кишечного тракта;
- конкуренцией из-за одинаковых транспортных систем из просвета кишечника в кровь.

Подобные взаимодействия влияют на скорость и степень абсорбции лекарственных препаратов, что приводит к изменению их максимальной концентрации в плазме крови или времени ее достижения.

Если бы взаимодействие наблюдалось только на этапе всасывания лекарственных веществ через желудочно-кишечный тракт, то его можно было бы избежать, назначая лекарственные препараты между приемами пищи или используя парентеральные пути введения. Однако многие пищевые продукты не только влияют на биодоступность и скорость всасывания лекарственных препаратов из желудочно-кишечного тракта, но и могут выступать в качестве индукторов/ингибиторов ферментов, участвующих в метаболизме лекарственных средств. Так, своеобразной сенсацией явилось открытие влияния грейпфрутового сока на активность системы цитохрома P450⁸. Пища может содержать витамины (А, Е, В₆ и др.) и микроэлементы (Se, Cu, Zn и др.), являющиеся кофакторами ферментов, метаболизирующих лекарственные препараты. Углеводы, липиды, этанол являются индукторами или конкурентными ингибиторами ферментов первой фазы метаболизма.

Однако, как показывает практика, большинство лечащих врачей не учитывают взаимодействия лекарственных препаратов с пищей даже в тех случаях, когда оно наблюдается на уровне всасывания. При этом пища может как увеличивать, так и уменьшать скорость всасывания и биодоступность лекарственного вещества из желудочно-кишечного тракта. Взаимодействие лекарственных препаратов с пищей может снизить эффективность проводимой терапии и повысить вероятность развития побочных эффектов, особенно у пациентов групп риска (см. с. 10) и принимающих лекарственные препараты с узким терапевтическим диапазоном (см. с. 10)⁹.

Влияние пищи на биодоступность ЛВ

Взаимодействие лекарственных препаратов с пищей чаще всего наблюдается при пероральном введении лекарственных средств. Прием пищи, увеличивая желудочную секрецию, может приводить к изменению свойств ЛВ или наполнителя, входящего в состав лекарственной формы. Пища с высоким содержанием углеводов, белков и жиров снижает биодоступность ампициллина и повышает — гризеофульвина. ЛВ с большой молекулярной массой (например, спиронолактон, нитрофураны, гризеофульвин и др.) лучше растворяются в химусе.

В тех случаях, когда пища изменяет биодоступность лекарственного препарата, препарат назначают натощак (не менее чем за 30 мин до приема пищи) или через 2—3 ч после приема пищи.

Пища усиливает секрецию желчных кислот, в результате этого возрастает растворимость и абсорбция жирорастворимых ЛВ (карбамазепин, спиронолактон, варфарин и др.). С другой стороны, смешивание ряда ЛВ с пищей может приводить к замедлению их всасывания. К подобным ЛВ относятся: дигоксин, парацетамол, изосорбида динитрат, фуросемид, сульфадiazин, фенobarбитал, эритромицин.

После приема пищи pH кишечника становится выше 7,0. Поэтому если в этот период времени принять ЛВ, являющиеся слабыми кислотами, то будет наблюдаться их повышенная инактивация кишечным соком. К подобным ЛВ относятся: ампициллин, феноксиметилпенициллин, тетрациклин, напроксен, метациклин, ацетилсалициловая кислота, каптоприл, доксициклин.

Суммарные данные о влиянии пищи на всасывание ЛВ представлены в *табл. 5.11*.

Таблица 5.11. Влияние пищи на всасывание ЛВ¹⁰

Замедление	Отсутствие влияние	Снижение	Повышение
Амоксициллин	Глибенкламид	Тетрациклины	Гидралазин
Ацетилсалициловая кислота	Нитразепам	Фенацетин	Гипотиазид
Буметанид	Оксазепам		Гризеофульвин
Дигоксин	Преднизолон		Дифенин
Нитросорбид	Хлорпропамид		Карбамазепин
Цефалоспорины	Теофиллин		Лабеталол
Нитрофураны	Изониазид		Лития соли
Сульфаниламиды	Кетоконазол		Метопролол
Фенобарбитал	Леводопа		Пропранолол
Фуросемид	Пенициллины		Спиронолактон
Фенацетин	Рифампицин		Эритромицин
	Соталол		
	Сульфален		
	Теофиллин		

Отметим, что взаимодействие лекарственных препаратов и пищи зависит не только от химического состава пищи, но и от дозировки и длительности приема лекарственного средства. Так, одновременное применение кетоконазола и кока-колы приводит к повышению концентрации препарата в крови. Однократное повышение концентрации препарата не имеет существенного клинического значения, однако длительное повыше-

ние концентрации требует контроля дозировок кетоконазола с тем, чтобы избежать риска развития побочных эффектов.

**Продукты,
богатые тирамином**

Однако влияние пищи не ограничивается изменением биодоступности лекарственных средств. Особенно опасно одновременное применение ингибиторов моноаминоксидазы (МАО) и продуктов, богатых тирамином (*см. ниже*). В норме тирамин метаболизируется с участием МАО, поэтому при приеме продуктов, богатых тирамином, на фоне приема ингибиторов МАО возможно повышение артериального давления¹¹.

Продукты, богатые тирамином

Авокадо	Обработанное мясо (ферментированное, копченое, салями, шашлык и т.д.)
Бананы	Печень (говяжья, куриная)
Бобы	Пиво
Вино	Рыба (копченая сельдь)
Изюм	Сметана
Инжир	Соя
Йогурт	Сыр
Кофе	Шоколад
Лосось	

**Продукты,
вызывающие
аллергические
и псевдоаллергические
реакции**

Продукты, вызывающие аллергические реакции, содержащие гистамин или высвобождающие его из тучных клеток (гистаминолибераторы) (*см. ниже*), могут привести к развитию псевдоаллергической реакции. Она может быть ошибочно оценена как побочный эффект лекарственной терапии¹² и привести к отмене препарата или к неоправданному назначению противоаллергических средств.

Гистаминсодержащие продукты и гистаминолибераторы¹³

Продукты, наиболее часто вызывающие развитие аллергии

Арахис	Моллюски
Бананы	Орехи
Виноград	Помидоры
Какао	Рыба
Курица	Соя
Клубника	Шпинат
Молоко	Яйца

Продукты, богатые гистамином и его аналогами

Бананы	Перец	Шоколад
Вино (некоторые сорта)	Помидоры	Шпинат
Квашеная капуста	Ревень	Яйца
Клубника	Рыба (макрель, тунец, сельдь, треска)	
Моллюски	Сыр	
Орехи		

Гистаминолибераторы

Ананас	Специи
Клубника	Цитрусовые
Курица	(особенно апельсины)
Моллюски	Шоколад
Помидоры	Шпинат
Соя	Яйца

Продукты, содержащие витамин К

Пищевые продукты, содержащие витамин К (*см. ниже*), являются антагонистами варфарина и других непрямым антикоагулянтов¹⁴, т.к. на основе витамина К печенью синтезируются некоторые из плазменных факторов свертываемости крови.

Продукты, содержащие витамин К

Брокколи	Люцерна
Брюссельская капуста	Орехи (особенно грецкие)
Зеленые овощи (шпинат, салат и др.)	Печень
Зеленый чай	Растительные масла
Кабачок	Соя
Кресс-салат	Цветная капуста

Продукты, содержащие витамин В₆

Многие из витаминов, в частности, витамин В₆, являются кофакторами ферментов, метаболизирующих лекарственные средства. Поэтому подобные продукты увеличивают интенсивность метаболизма соответствующих лекарственных препаратов. Так, продукты, богатые витамином В₆ (*см. ниже*) увеличивают скорость расщепления леводопы, снижают концентрацию дофамина в крови и уменьшают противопаркинсонические эффекты препарата. С другой стороны, дефицит витамина В₆ может снизить интенсивность метаболизма таких препаратов, как терфенадин, изониазид, мадопар и др.¹⁵.

Продукты, богатые витамином В₆

Авокадо	Горох
Бобы	Свиная печень
Батат (сладкий картофель)	Свинина
Говяжья печень	Тунец

Влияние жирной пищи на фармакокинетику

Жирная пища вызывает перераспределение липофильных и гидрофильных лекарственных препаратов в желудочно-кишечном тракте между просветом кишечника и химусом, что изменяет их скорость и степень абсорбции. Так, жирная пища повышает абсорбцию альбендазола, гризеофульвина, интраконазола, мебеназола и др. Абсорбция диданозина, индинавира, зидовудина и др. замедляется под влиянием жиров¹⁶.

Влияние молока на фармакокинетику ЛВ

Молоко снижает кислотность желудочного сока, тем самым уменьшая биодоступность ряда лекарственных препаратов.

Это касается тетрациклинов, фторхинолонов, препаратов железа и некоторых ингибиторов вирусных протеиназ (например, нелфинавира)¹⁷. Однако для нового цефалоспоринового антибиотика AS-924 показано снижение биодоступности под влиянием воды. Тогда как молоко не изменяло абсорбцию препарата по сравнению со случаем, когда препарат применялся *per os* без запивания какой-либо жидкостью¹⁸.

Мед и сахара, входящие в его состав — фруктоза, глюкоза, сукроза, — могут существенно снижать интенсивность метаболизма нарингина, не влияя на распределение препарата¹⁹.

**Влияние
грейпфрутового сока
на фармакокинетику
ЛВ**

Грейпфрутовый сок ингибирует основной фермент системы цитохрома P450 — CYP3A4 (не только в печени, но и в кишечнике) и гликопротеин P²⁰. Несмотря на то что, исходя из механизма действия, можно ожидать широкого спектра взаимодействия синтетических лекарственных средств с грейпфрутовым соком, только для ограниченного числа лекарственных препаратов выявлены клинически значимые взаимодействия. Это может быть связано как с ограниченным объемом подобных исследований, так и с наличием альтернативных путей метаболизма синтетических лекарственных препаратов. Наиболее значимым является взаимодействие грейпфрутового сока с блокаторами кальциевых каналов, что приводит к повышению концентрации препаратов, площади под фармакокинетической кривой и увеличивает риск развития побочных эффектов терапии²¹. При одновременном применении терфенадина, цизаприда и грейпфрутового сока отмечено удлинение интервала QT на ЭКГ и повышение вероятности развития угрожающей жизни полиморфной желудочковой аритмии²².

**Влияние пектинов на
фармакокинетику ЛВ**

Пектины получают из растительного сырья различного происхождения: яблок, цитрусовых, морских водорослей. Они применяются в качестве источников пищевых волокон и энтеросорбентов, эффективны в качестве радиопротекторов²³. Наиболее интересным является пектин, получаемый из морской водоросли семейства *Zosteraceae* (взморниковые), т.к. он практически не разрушается в ЖКТ²⁴. Широкие клинические испытания показали, что, в отличие от других пектинов, вышеупомянутый не влияет на нормальный минеральный и витаминный обмен²⁵. Из-за высоких сорбционных свойств одновременное пероральное применение пектинов и низкомолекулярных лекарственных средств может приводить к снижению их биодоступности из-за адсорбции на пектине.

**Влияние пищи на
фармакокинетику ЛВ
при их пероральном
приеме**

Анализируя данные о влиянии пищи на фармакокинетику ЛС, нельзя не отметить, что публикаций на эту тему имеется немного. Приведенные выше результаты исследований свидетельствуют о том, что пища и ее компоненты могут влиять на фармакокинетику лекарственных средств. В первую очередь это касается перорального пути введения, однако некоторые компоненты пищи влияют и на распределение и/или метаболизм лекарственных препаратов.

Проблема взаимодействия лекарственных препаратов и пищи является комплексной. Соответственно, она должна изучаться и решаться группами специалистов, включающих в себя фармакологов, нутрициологов, терапевтов и врачей других

специальностей. К сожалению, пища трудно поддается стандартизации. Продукты питания, полученные на разных территориях, могут отличаться по микроэлементному составу, что определяется эндемическими особенностями. Разные географические и климатические условия предполагают выращивание различных сортов овощных культур, плодово-ягодных деревьев и кустарников, разведение различных пород домашнего скота и птицы и др. Все эти факторы могут обусловить различия в химическом составе пищи даже при одинаковой диете. При этом нельзя исключить, что даже незначительные различия химического состава могут оказать существенное влияние на фармакокинетику лекарственных препаратов.

Кроме того, культура, национальные традиции, уровень жизни, другие социально-экономические факторы влияют не только на характер используемых продуктов питания, но и на способы их хранения, приготовления, сочетания нескольких продуктов питания за один прием пищи и т.д. Существует множество факторов, которые могут повлиять на химический состав употребляемых нутриентов. Поэтому в настоящее время большинство исследований посвящено влиянию не пищи, а отдельных ее компонентов на фармакокинетику лекарственных препаратов. Но и в этих исследованиях большинство результатов больше поддается качественному, чем количественному описанию, что, с нашей точки зрения, в первую очередь связано с большой сложностью в стандартизации условий проведения подобных исследований.

Таким образом, в настоящее время легче поставить проблему взаимодействия лекарственных препаратов с пищей, обратить на нее внимание практикующих врачей, чем решить ее. Очевидно, что есть взаимодействия, которые следует учитывать при назначении соответствующих препаратов. Врач, назначая лекарственную терапию, должен обязательно оговаривать режим питания больного с тем, чтобы уменьшить вероятность взаимодействия препаратов с пищей. В тех случаях, когда это возможно, лекарственные препараты должны назначаться независимо от приема пищи — для того чтобы вероятность взаимодействия на уровне всасывания была наименьшей.

5.2 Резюме

- Взаимодействие лекарственных препаратов с пищей может наблюдаться на этапах всасывания, распределения и метаболизма лекарственных веществ.
- Взаимодействия лекарственных средств и пищи снижают эффективность лекарственной терапии и повышают вероятность развития побочных эффектов.
- В тех случаях, когда взаимодействие лекарств с пищей наблюдается на этапе всасывания, необходимо применение лекарственных средств за 30 мин до приема пищи или через 2 ч после ее приема.

5.3. Взаимодействие лекарственных средств с растительными компонентами

Использование растительных компонентов в качестве лекарственных средств уходит корнями в глубокую древность. На использовании трав основана традиционная медицина стран Азии, Африки, Европы и Америки²⁶. Бурное развитие фармацевтической промышленности привело к появлению широкого спектра синтетических лекарственных веществ (СЛВ). Однако, несмотря на значительный прогресс, достигнутый в области создания новых СЛВ, в настоящее время между современной и традиционной медициной установились партнерские отношения²⁷. По данным ВОЗ, в ряде стран использование методов традиционной медицины преобладает над современными медицинскими вмешательствами. Так, в ряде африканских стран до 80% медицинской помощи оказывается традиционными методами, в Индии — до 65%. Даже в развитых странах методы традиционной медицины весьма популярны: в Австралии до 48% случаев оказания медицинской помощи приходится на методы традиционной медицины, в Бельгии — 40%, в Канаде — 70%, во Франции — 75% и в США — 42%. ВОЗ в 1991—2002 гг. выпущен ряд публикаций по традиционной медицине, включая публикации по традиционным методам фитотерапии Китая, Кореи и Вьетнама^{28, 29}.

В состав многих готовых форм препаратов в качестве активного начала входят экстракты и вытяжки из лекарственных растений (табл. 5.12). На растительных компонентах основаны многие биологически активные добавки, составляющие существенную часть фармакологического рынка. При этом основными потребителями биологически активных добавок являются люди, внимательно относящиеся к своему здоровью и не доверяющие аллопатической медицине.

Таблица 5.12. Некоторые препараты, содержащие экстракты и вытяжки лекарственных растений, для которых показано наличие взаимодействия с синтетическими лекарственными средствами

Вытяжки, экстракты лекарственных растений, входящие в состав препарата	Препараты
Валериана	Барбовал, валидол, валокордин, валосердин, кетостерил, корвалол, ново-пассит, пассилат, персен, циркулин
Гинкго	Танакан, гинкго, мемоплант, антиокс+
Женьшень	Бальзам "золотой дракон", гериавит-фарматон, гинсана, доппельгерц, репен, сталон, эктиви
Зверобой	Витаон, гипер, негрустин, неурепас, ново-пассит, нортия
Кава	Репен, стрессплант
Конский каштан	Венен, венитан, веноплант
Лакрица*	Бронхикум, нервофлукс

КЛИНИЧЕСКАЯ ФАРМАКОКИНЕТИКА

Таблица 5.12. Окончание

Вытяжки, экстракты лекарственных растений, входящие в состав препарата	Препараты
Ромашка	Бебинос, витаон, гастролит, дентинокс, маркалат, мистик, ромазулан, ротокан, тонзилгон
Чеснок	Аллитера, аллохол, антилерин, квай, эйфитол
Эфедрин	Ринопронт, солутан
Эхинацея	Иммунал, лимфдиарал, урсул, эстифана

* Эквивалентное русское название: лакричник.

К сожалению, для многих препаратов растительного происхождения отсутствуют критерии стандартизации, не изучены активные действующие начала, не разработаны терапевтические дозировки, неизвестен механизм действия. Несколько странное отношение к препаратам растительного происхождения существует в отечественном законодательстве. В частности, в методических рекомендациях по доклиническому изучению фармакокинетики лекарственных веществ отсутствует раздел, посвященный изучению фармакокинетических параметров препаратов растительного происхождения или их влиянию на таковые параметры синтетических лекарственных веществ.

Эффективность и безопасность применения большинства природных лекарственных средств до настоящего времени остаются плохо изученными. До 70% пациентов, использующих фитотерапевтическое лечение, не информированы о побочных эффектах лекарственных средств природного происхождения, об их взаимодействиях с синтетическими препаратами³⁰. Большинство пациентов не относит фитотерапевтические средства к лекарственным препаратам, поэтому не помнит, какие препараты применялись, какова их эффективность. Многие пациенты не считают, что побочные эффекты терапии (в частности, аллергические реакции) могли возникнуть из-за применения средств растительного происхождения. Многие начинают фитотерапию без предварительной консультации с врачом или фармацевтом, т.е. занимаются самолечением, не выявив при этом объективные показания к проведению подобной терапии и потенциальный риск от ее применения³¹. Часто отмечается длительное использование природных лекарственных средств, что потенциально приводит к изменению активности ферментов, участвующих в биотрансформации синтетических препаратов.

5.3 Резюме

Растительные компоненты могут существенным образом изменять фармакокинетику синтетических лекарственных средств, что в свою очередь меняет профиль их терапевтической безопасности.

В ряде случаев сочетание природных и синтетических лекарственных веществ может быть небезопасным для больного.

5.4. Взаимодействие лекарственных средств с этиловым спиртом

Все алкогольные напитки, а также ряд лекарственных препаратов (табл. 5.13), в качестве одного из активных компонентов содержащие этиловый спирт, или этанол, вступают в фармакокинетические и фармакодинамические взаимодействия с большим числом лекарственных препаратов (рис. 5.1). Эти взаимодействия не только снижают эффективность проводимой терапии, но и повышают вероятность развития побочных эффектов. В ряде случаев этиловый спирт принципиально не совместим с лекарственными средствами.

Таблица 5.13. Лекарственные препараты для внутреннего применения, содержащие этанол

Содержание спирта					
1—20%	21—40%	41—60%	61—80%	81—99%	Не уточнено
Биовиталь (жидкий)	Биттнер	Асинис	Агнукастон	Левовинизоль	Геровитал
Ингалипт	Вертигохель	Афлубин	Амол	Пансорал	Гинекохель
Пертуссин	Зверобоя	Валерианахель	Барбовал	Бромгексин (сироп)	Густель
Гутрон	настойка	Валокордин	Боярышника	Солодкового	Леузея
Канефрон Н	Лептандра	Венза	настойка	корня сироп	Синупрет
Ринитал	компози́тум	Вокара	Валерианы	Чеснока	Тонзилгон Н
	Лимфомиозот	Галстена	настойка	настойка	Умкалор
	Пиона	Гентос	Женьшеня		Шведская
	настойка	Делуфен	настойка		горечь
	Пропосол	Инфлюцид	Календулы		доктора
	Псоринохель	Корвалол	настойка		Тайсса
	Родиолы	Кралонин	Корвалдин		
	экстракт	Мастодион	Леспенефрил		
	жидкий	Пантокрин	Полыни		
	Сабаль-Гомаккорд	Пумпан	настойка		
	Траумель С	Ременс	Популюс		
	Хелидониум-Гомаккорд	Реписан	композитум		
	Эдас-101, 103, 105 и др.	Тонзан-акут	СР		
	Элеутерококка		Прополиса		
	экстракт		настойка		
	жидкий		Пустырника		
	Эскулюс		настойка		
	композитум		Эвкалипта		
	Эхинацин		настойка		
	ликвидум				

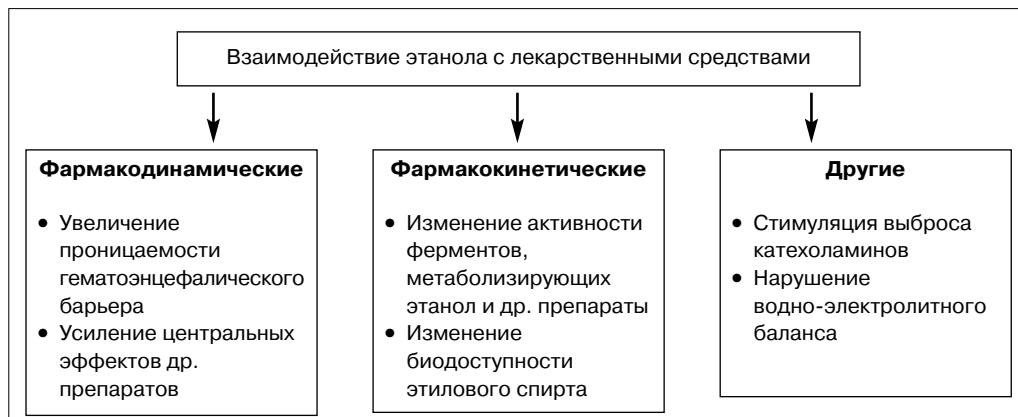


Рис. 5.1. Схема взаимодействия этилового спирта с ЛС

Рассмотрим механизмы взаимодействия этанола и лекарственных веществ подробнее.

Попадая в организм человека, этиловый спирт не только оказывает возбуждающее и эмоциональное воздействие, но и, являясь ксенобиотиком, подвергается биотрансформации. Существует два альтернативных пути метаболизма этанола³².

Метаболизм этанола с участием цитозольных ферментов

1. Метаболизм с участием алкогольдегидрогеназы — в норме это основной путь метаболизма для эндогенного этанола, он включает в себя два этапа:

- Окисление до ацетальдегида. Процесс катализируется алкогольдегидрогеназой, локализованной в печени, скелетных мышцах и многих других органах. Данная реакция является медленной (лимитирующей). При замедлении скорости окисления этилового спирта снижается устойчивость к алкоголю. Такими свойствами обладает метамизол натрия. Наоборот, при повышенной активности фермента человеку не удастся захмелеть вне зависимости от количества выпитого спиртного.
- Образующийся ацетальдегид в значительной мере токсичен, поэтому чем быстрее протекает вторая стадия метаболизма этанола, тем менее выражено его токсическое действие. Превращение в уксусную кислоту под влиянием ацетальдегидрогеназы. При замедлении скорости процесса наблюдается интоксикация, которая тем более выражена, чем сильнее замедлен процесс. На способности блокировать ацетальдегидрогеназу основано лечение алкоголизма дисульфирамом или цианамидом. Однако подобными свойствами обладают и другие препараты, например, хлорамфеникол, метронидазол, гризеофульвин, цефалоспориновые антибиотики.

Метаболизм этанола с участием микросомальных ферментов

2. Окисление с участием цитохрома P450, изоформа 2E1 и в меньшей степени — 3A4 и 1A2. CYP P450-2E1 является индуцибельным ферментом, его индукция наблюдается под влиянием этилового спирта. Хронический прием алкоголя приводит к активации данного фермента. С его участием образуются канцерогены из тетрахлоруглерода, бензина, нитрозаминов, парацетамола³³.

Между тем для других ферментов, метаболизирующих лекарственные вещества, этиловый спирт может являться ингибитором. Так, описано снижение активности CYP P450-2C19 и 2D6 при приеме алкоголя. Эти ферменты участвуют в метаболизме три- и тетрациклических антидепрессантов, а также бензодиазепинов. Поэтому их сочетание с алкоголем приводит к усилению седативного эффекта данных препаратов³⁴.

ПРИМЕР. Видимо, с уменьшением активности ферментов печени связана неэффективность применения большинства ингибиторов АПФ у лиц с хроническим алкоголизмом. Как известно, все ингибиторы АПФ, кроме лизиноприла и каптоприла, поступают в организм человека в неактивном виде и активируются при прохождении через печень (т.н. "эффект первого прохождения")³⁵. У лиц с алкогольным поражением печени описано нарушение активации ингибиторов АПФ³⁶, причем механизм данного явления до настоящего времени не известен. Так как обычно у этих пациентов имеется вторичная артериальная гипертензия, то для их лечения препаратами выбора среди ингибиторов АПФ являются лизиноприл и каптоприл³⁷.

Под влиянием этанола замедляется образование метаболитов наркотических анальгетиков. Это приводит к повышению их концентрации в плазме крови, замедлению элиминации, усилению их терапевтических эффектов и в большей степени — повышению вероятности развития нежелательных реакций терапии³⁸. Однако конкретные ферментные системы, на уровне которых происходит взаимодействие этилового спирта с наркотическими анальгетиками, не идентифицированы.

Еще один механизм взаимодействия этанола с наркотическими анальгетиками и некоторыми другими лекарственными средствами основан на повышении проницаемости гематоэнцефалического барьера под его влиянием³⁹. В результате увеличивается объем распределения лекарственных препаратов, у них появляются более сильно выраженные центральные эффекты. Так, под влиянием этилового спирта уменьшается снотворное действие барбитуратов и увеличивается токсическое. При совместном применении этилового спирта и барбитуратов резко усиливается их угнетающее действие на дыхательный центр (вплоть до полной остановки его деятельности)⁴⁰.

Этиловый спирт стимулирует активизацию надпочечников, выброс кортизола и катехоламинов (адреналина и норадреналина), то есть под его влиянием организм оказывается в состоянии, подобном стрессу. Поэтому этанол потенцирует действие адреномиметиков. Даже под влиянием адреномиметиков, используемых для симптоматического лечения ринита, может развиваться жизнеугрожающая тахикардия⁴¹.

Повышенный выброс катехоламинов в условиях приема этилового спирта опасен у лиц, принимающих ингибиторы МАО, т.к. МАО является одним из ферментов, инактивирующих катехоламины. В результате совместного применения этанола и ингибиторов МАО в крови увеличивается концентрация катехоламинов, что приводит к повышению артериального давления (вплоть до развития гипертонического криза) и резко выраженной (в тяжелых случаях — жизнеугрожающей) тахикардии. Особенно опасно сочетание ингибиторов МАО с пивом

и вином, т.к. многие сорта этих напитков, помимо этилового спирта, содержат тирамин, который также обладает гипертензивным действием и метаболизируется с участием МАО⁴².

Высвобождаемые надпочечниками под влиянием этанола катехоламины увеличивают потребность тканей в глюкозе. Вероятно, на увеличении потребления глюкозы тканями основано потенцирование этиловым спиртом гипогликемических эффектов инсулина и пероральных сахароснижающих препаратов¹⁰.

Под влиянием этилового спирта происходит перераспределение ионов в клеточном и межклеточном пространстве, в результате нарушается их баланс*, причем наиболее опасным является изменение баланса калия. Поэтому сочетания этанола с сердечными гликозидами и диуретиками (особенно калий-несберегающими) могут быть связаны с повышенным риском развития нарушений сердечного ритма¹¹.

Интересно отметить, что под влиянием ранитидина и других Н₂-блокаторов повышается биодоступность этанола из-за изменения скорости прохождения пищи через желудок⁴³. Сходные эффекты найдены у ацетисалициловой кислоты⁴⁴, ибупрофена и парацетамола⁴⁵.

Таким образом, как следует из приведенных данных, необходимо соблюдать осторожность при одновременном приеме этилового спирта и лекарственных средств, а также лицам, страдающим хроническим алкоголизмом. В тех случаях, когда эффективность и/или безопасность назначаемой терапии вызывают сомнения, необходимо проведение ТЛМ.

5.4 Резюме

Этиловый спирт является ксенобиотиком, который может замедлять или потенцировать метаболизм других лекарственных средств.

Биотрансформация этанола может подвергаться модуляции под влиянием ЛВ.

Этиловый спирт может повышать проницаемость гематоэнцефалического барьера и усиливать центральные эффекты лекарственных средств.

В результате подобного взаимодействия алкоголя с ЛВ повышается вероятность развития интоксикаций и побочных эффектов.

* На восстановлении электролитного баланса основано лечение похмельного синдрома рассолом.

5.5. Взаимодействие лекарственных средств с никотином

Никотин и другие вещества, входящие в состав сигарет, могут оказывать влияние на фармакокинетику ряда лекарственных препаратов (табл. 5.14). Ингаляционно как у активных, так и у пассивных курильщиков (см. 1.4. "Ингаляционное введение", с. 50) они попадают в системный кровоток⁴⁶. Входящие в состав сигарет ароматические углеводы и никотин метаболизируются с участием трех основных изоформ цитохрома P450: CYP1A1, 1A2 и 2E1 и являются индукторами печеночных ферментов. Поэтому у курильщиков снижена концентрация в плазме крови таких препаратов, как имипрамин, кломипрамин, флувоксамин и др., что снижает эффективность терапии с их применением⁴⁷. Аналогичным образом сигаретный дым влияет на метаболизм кофеина, теофиллина, пентазоцина, эстрадиола, гепарина и ряда других препаратов⁴⁸.

Никотин взаимодействует с большинством лекарственных веществ за счет индукции их метаболизма.

Таблица 5.14. Взаимодействие лекарственных средств с никотином

Препарат	Результат взаимодействия
Имипрамин Кломипрамин Флувоксамин Тразодон Дезипрамин Тримипрамин Мексилитин	Увеличение скорости печеночного метаболизма препаратов, снижение их концентрации в плазме крови и уменьшение терапевтического эффекта
Амитриптилин Нортиптилин	У ряда курильщиков — снижение концентрации препаратов в плазме крови
Тиотиксен Флуфеназид Галоперидол Оланзепин Альпразолам Лоразепам Оксазепам Диазепам	Повышение клиренса препаратов, снижение их терапевтической эффективности
Хлопромазид Бензодиазепины	Снижение концентрации препаратов в плазме крови без значимого клинического эффекта
Теофиллин Кофеин Метопролол Нитраты Пропранолол Эстрадиол	Снижение концентрации препаратов в плазме крови, уменьшение их терапевтической эффективности
Гепарин	Увеличение скорости метаболизма гепарина, снижение его антикоагулянтных эффектов
β-адреноблокаторы	Уменьшение эффективности влияния β-адреноблокаторов на сердечный ритм и тонус бронхов

Краткие итоги главы

При сочетанном назначении нескольких лекарственных препаратов могут наблюдаться их взаимодействия, приводящие не только к изменению эффективности проводимой терапии, но и — обычно — к повышению вероятности развития побочных эффектов лекарственной терапии.

Так как лекарственные взаимодействия обычно носят сложный характер, то учесть все возможные взаимодействия *a. priori* практически невозможно.

Именно поэтому при необходимости комплексной терапии также необходим терапевтический лекарственный мониторинг. Он обязательно должен проводиться у лиц, получающих 5 и более препаратов.

Если же лекарственные препараты имеют узкий профиль терапевтической безопасности или же у пациента имеются состояния, влияющие на фармакокинетику лекарственных веществ, то терапевтический лекарственный мониторинг может потребоваться и при назначении меньшего числа препаратов.

Также он может потребоваться при высокой вероятности развития побочных эффектов лекарственной терапии, которые рассматриваются в следующей главе.

Литература

1. Ayrton A, Morgan P. *Xenobiotica* 2001; 31 (8-9): 469—97.
2. Kastrup EK. *Drug interactions facts. Facts and Comparisons*. St. Louis: 2000.
3. Verschraagen M, Koks CH, Schellens JH, Beijnen JH. *Pharmacol Res* 1999; 40 (4): 301—6.
4. Fang J, Gorrod. *Cell Mol Neurobiol* 1999; 19 (4): 491—510.
5. Bonate PL, Reith K, Weir S. *Clin Pharmacokinet* 1998; 34 (5): 375—404.
6. Masereeuw WR, Russel FG. *Drug Metab Rev* 2001; 33 (3-4): 299—351.
7. Белоусов Ю.Б., Гуревич К.Г. *Фарматека*. 2002; 6: 49—52.
8. Ушкалова Е.А. *Фарматека*. 2001; (8): 58—62.
9. McInes GT, Brodie MJ. *Drugs* 1988; 36: 83—110.
10. Кулес В.Г., Чернов Ю.Н. (ред.) *Реакции лекарственного взаимодействия в кардиологии*. Воронеж, 2000.
11. Tardo DS. *Drugs Facts and Comparisons NEWS*, May 1999; 34—8.
12. Йегер Л. *Клиническая иммунология и аллергология*. М., 1990.
13. Балаболкин Н.И. (ред.) *Аллергические болезни у подростков*. М., 2002.
14. McEvoy GK *Drug information*. Bethesda, 1999.
15. *Drugs Facts and Comparisons NEWS*. February 2000; 16.
16. Faraga Fuentes MD, Garsia Diaz B, de Juana Velasco P, Bermejo Vicedo MT. *Nutr Hosp* 1997; 12: 277—88.
17. Cardona Pera D. *Nutr Hosp* 1999; 14 (Suppl 2): 129S—140S.
18. Matsumoto F, Sakurai I, Morita M et al. *Int J Antimicrob Agents* 2001; 18: 471—6.
19. Hou YC, Siu SL, Huang TY et al. *Planta Med* 2001; 67: 538—41.
20. Ушкалова Е.А. *Фарматека*. 2001; (8): 58—62.
21. Fuhr U. *Drug Saf* 1998; 18: 251—72.
22. Woosley RL, Chen Y, Frimen JP, Gilles RA. *JAMA* 1993; 269: 1532—6.
23. Кудряшов Ю.Б. *Соросов. образоват. журн.* 2000; 6 (6): 21—6.
24. Васильковский В.Е. *Соросов. образоват. журн.* 1998; 4 (7): 51—7.
25. Лоенко Ю.Н., Артюхов А.А., Козловская Э.П. и др. *Зостерин*. Владивосток: 1997.

26. Wargovich MJ, Woods C, Hollis DM, Zander ME. *J Nutr* 2001; 131 (11 Suppl):3034S—6S.
27. Braun L. *Aust Fam Physician* 2001; 30 (6): 581—2.
28. *The promotion and development of traditional medicine: Report of a WHO Meeting, WHO Technical Report Series №. 622, WHO Geneva, 1978.*
29. *Traditional medicine and health care coverage, WHO Geneva, 1983 <reprinted in 1988.*
30. Pinn G. *Aust Fam Physician* 2001; 30 (11): 1070—5.
31. Ang-Lee MK, Moss J, Yuan CS. *JAMA* 2001; 286 (2): 208—16.
32. Oneta CM. *Ther Umsch* 2000; 57(4): 220—6.
33. Meshar A, Plee-Gautier E, Amet Y et al. *Pathol Biol (Paris)* 2001; 49 (9): 679—702.
34. Tanaka E, Misawa S. *J Clin Pharm Ther* 1998; 23(5): 331—6.
35. Opie L. *ACE-inhibitors. N.Y., 1999.*
36. Gill MA, Kirchain WR. *Alcoholic liver disease. Stamford, 1997.*
37. Leonetti G, Cuspidi C. *Drugs* 1995; 49: 516—35.
38. Pan WJ, Hedaya MA. *J Pharm Sci* 1999; 88 (12): 1266—74.
39. Pan WJ, Hedaya MA. *J Pharm Sci* 1999; 88 (4): 468—76.
40. Tanaka E. *J Toxicol Clin Toxicol* 2002; 40 (1): 69—75.
41. Faser AG. *Clin Pharmacokinet* 1997; 33(2): 79—90.
42. Adams WL. *Int J Addict* 1995; 30 (13-14): 1903—23.
43. Amir I, Anwar N, Baraona E, Lieber CS. *Life Sci* 1996; 58(6): 511—8.
44. Baraona E, Gentry RT, Lieber CS. *Dig Dis* 1994; 12(6): 351—67.
45. Melander O, Linder A, Melander A. *Eur J Clin Pharmacokinet* 1995; 48 (2): 151—3.
46. Valjent E, Mitchell JM, Besson MJ et al. *Br J Pharmacol* 2002; 135 (2): 564—78.
47. Desai HD, Seabolt J, Jann MW. *CNS Drugs* 2001; 15(6): 469—94.
48. Zevin S, Benowitz NL. *Clin Pharmacokinet* 1999; 36(6): 425—38

Глава 6.**Побочные эффекты
лекарственных веществ****6.1. Классификация побочных эффектов**

Безопасность лекарственной терапии является одной из актуальных проблем современной медицины. Побочные явления (побочные реакции и последствия медицинских ошибок) отмечаются у 10—30% госпитализированных больных¹. Около 10% обращений обусловлены ухудшением состояния здоровья из-за применения лекарственных средств².

Говоря о побочных эффектах лекарственных веществ, следует четко различать следующие понятия (рис. 6.1):

- побочный эффект;
- нежелательное явление;
- нежелательная (неблагоприятная) реакция на лекарственное вещество;
- токсический эффект (передозировка).

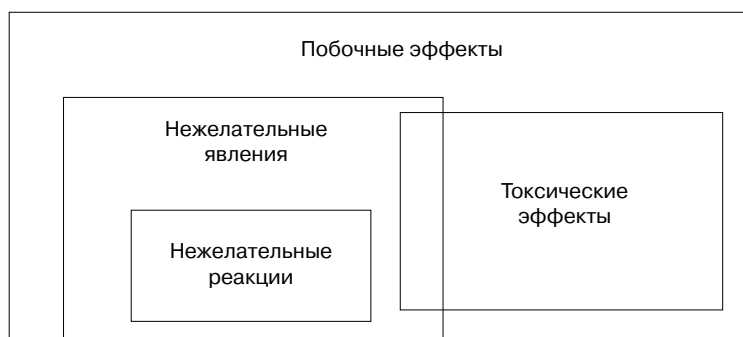


Рис. 6.1. Схема разграничения понятий, связанных с побочными эффектами лекарственных веществ

Побочный эффект лекарственной терапии — любое явление, развивающееся при назначении лекарственной терапии или ее отмене, непосредственно не связанное с целями лекарственной терапии.

Побочный эффект может быть:

- *желательным*, способствующим скорейшему выздоровлению пациента, улучшающим качество терапии, повышающим комплаенс и т.д.;
- *нежелательным*, ухудшающим состояние пациента, приводящим к появлению осложнения заболеваний, снижающим комплаенс и т.д.;
- *индифферентным*, т.е. непосредственно не сказывающимся на состоянии пациента.

Нежелательное явление — любое неблагоприятное явление, возникающее при приеме лекарственного вещества, вне зависимости от связи с приемом лекарственного вещества.

**Неблагоприятная
реакция на ЛВ**

Если существует связь между нежелательным явлением и приемом лекарственного вещества, то говорят о неблагоприятной реакции. Согласно определению ВОЗ, **неблагоприятной реакцией на лекарственное вещество** называется вредный и непредсказуемый ответ на прием лекарственного средства в обычных дозах для профилактики, диагностики или терапии или изменения физиологической функции. Связь между приемом лекарственных средств и развитием на них нежелательных реакций может быть:

**Критерии связи
между приемом ЛВ
и развитием
нежелательных
реакций**

- *достоверной*, установленной в соответствии с правилами математической статистики на репрезентативной выборке или при длительном наблюдении;
- *вероятной*, выявленной на нерепрезентативной выборке или при непродолжительном наблюдении. Или же при статистическом анализе выявлены тенденции к наличию связи между изучаемыми явлениями ($p < 0,1$);
- *возможной*, не подтвержденной статистически, однако отмечаемой при анализе истории болезней;
- *сомнительной*, предполагаемой на основании мнения эксперта и не подтверждаемой статистически и при анализе истории болезней.

Связь между нежелательным явлением и приемом лекарственного вещества могут также подтверждать следующие факты:

- временная связь между нежелательным явлением и началом приема (изменения дозировки, отмены) лекарственного вещества;
- исчезновение нежелательного явления при изменении режимов дозирования лекарственного вещества или его отмене. Если нежелательное явление возникло в связи с отменой лекарственного вещества, то возобновление терапии должно привести к нивелированию нежелательного явления;
- возникает при повторном назначении (отмене) соответствующего лекарственного вещества;
- невозможность связать нежелательную реакцию с характером течения основного или сопутствующего заболевания пациента, его режимом, диетой и другими факторами.

**Серьезные
нежелательные
реакции на ЛВ**

К серьезным нежелательным реакциям относят:

- смерть;
- возникновение угрожающего жизни состояния;

- инвалидизацию;
- госпитализацию или продление госпитализации;
- врожденные аномалии и уродства развития плода;
- новообразования.

Токсический эффект при применении лекарственного вещества — развивающийся при использовании высоких доз лекарственных веществ (превышении минимальной токсической концентрации ЛВ в крови) и не развивающийся при применении терапевтических дозировок.

К токсическим эффектам относится также использование обычных дозировок лекарственных препаратов теми пациентами, которым следует назначать меньшие дозы (почечная, печеночная недостаточность, гипоальбуминемия и др.)

Вероятность развития токсических эффектов наибольшая при применении лекарственных веществ с узким терапевтическим диапазоном, а также у пациентов, получающих комбинированную терапию (см. табл. 1) или получающих лечение по поводу нескольких заболеваний (рис. 6.2).

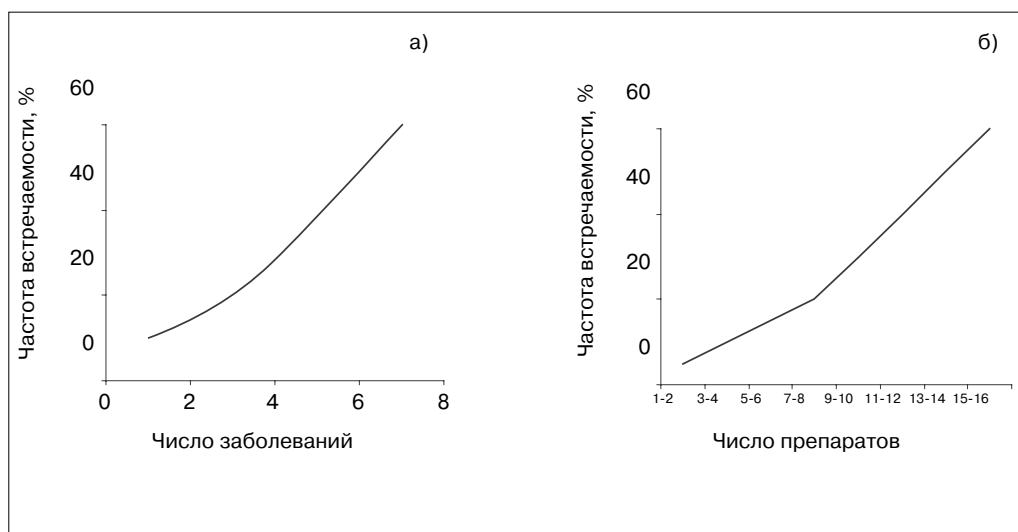


Рис. 6.2. Зависимость частоты встречаемости побочных эффектов лекарственной терапии от числа заболеваний (а) и числа получаемых ЛС (б)³

Многие нежелательные реакции связаны с дозой или временем назначения лекарственного средства. Соответствующая классификация нежелательных реакций приведена в табл. 6.1.

Частота встречаемости нежелательных реакций различна. Для их выявления проводят клинические исследования. В зависимости от частоты встречаемости нежелательных реакций необходим различный объем клинических исследований (табл. 6.2). Как следует из данных таблицы, чем реже встречается нежелательная реакция, тем более репрезентативным

должно быть исследование для ее выявления. По частоте встречаемости FDA выделяет следующие нежелательные реакции:

- *частые*, более 1 случая на 100 назначений (более 1% случаев);
- *нечастые*, 1 случай на 100—1000 назначений (0,1—1% случаев);
- *редкие*, менее 1 случая на 1000 назначений (менее 0,1% случаев).

Таблица 6.1. Классификация нежелательных реакций в зависимости от дозы ЛВ и времени развития⁴

Тип реакции	Характеристика	Примеры	Тактика ведения больных
Дозозависимые (dose-related)	<ul style="list-style-type: none"> • Частые • Связаны с фармакологическим действием ЛВ • Предсказуемые • Низкая смертность 	<ul style="list-style-type: none"> • Токсичность дигоксина • Серотониновый синдром при назначении ингибиторов обратного захвата моноаминов • Антихолинергические эффекты трициклических антидепрессантов 	<ul style="list-style-type: none"> • Уменьшение дозы или отмена • Рассмотрение эффектов сопутствующей терапии
Дозонезависимые (non-dose-related)	<ul style="list-style-type: none"> • Нечастые • Не связанные с фармакологическим действием ЛВ • Непредсказуемые • Высокая смертность 	<ul style="list-style-type: none"> • Аллергические реакции на пенициллин • Псевдоаллергические реакции • Идиосинкразия 	<ul style="list-style-type: none"> • Отмена и отказ от применения в будущем
Дозозависимые и времязависимые (dose-related and time-related)	<ul style="list-style-type: none"> • Нечастые • Связанные с кумуляцией и дозой 	<ul style="list-style-type: none"> • Супрессия гипоталамо-гипофизарной системы глюкокортикоидами 	<ul style="list-style-type: none"> • Уменьшение дозы или отмена • Прекращение терапии может быть постепенным
Времязависимые (time-related)	<ul style="list-style-type: none"> • Нечастые • Обычно дозозависимые • Возникают или становятся явными через некоторое время после начала лекарственной терапии 	<ul style="list-style-type: none"> • Канцерогенез • Поздняя (тардивная) дискинезия 	<ul style="list-style-type: none"> • Часто необратимые и трудноизлечимые
Реакция отмены (withdrawal)	<ul style="list-style-type: none"> • Нечастые • Возникают после прекращения лекарственной терапии 	<ul style="list-style-type: none"> • Синдром отмены опиатов • Ишемия миокарда после отмены β-блокаторов 	<ul style="list-style-type: none"> • Повторное назначение и постепенная отмена
Неудачная терапия (failure therapy)	<ul style="list-style-type: none"> • Частые • Дозозависимые • Часто вызываются лекарственным взаимодействием 	<ul style="list-style-type: none"> • Неадекватное дозирование оральных контрацептивов, особенно при использовании специфических индукторов ферментов 	<ul style="list-style-type: none"> • Изменение дозы • Рассмотреть эффекты сопутствующей терапии

Таблица 6.2. Минимально необходимое число больных, включаемое в клиническое исследование, для выявления различной частоты встречаемости нежелательных реакций

Частота встречаемости	Минимальное число больных для выявления 1—3 случаев нежелательных реакций реакции		
1 на 100	300	480	650
1 на 200	600	960	1300
1 на 1000	3000	4800	6500
1 на 2000	6000	9600	13 000
1 на 10 000	30 000	48 000	65 000

Четыре типа нежелательных реакций на ЛВ

Выделяют 4 типа нежелательных реакций на лекарственные вещества: тип А — частые, предсказуемые реакции, связанные с фармакологической активностью ЛВ, могут наблюдаться у любого индивидуума; тип В — нечастые, непредсказуемые реакции, встречающиеся только у чувствительных людей; тип С — реакции, связанные с длительной терапией (лекарственная зависимость); тип D — канцерогенные и тератогенные эффекты ЛВ (табл. 6.3).

Таблица 6.3. Классификация нежелательных реакций в зависимости от побочных эффектов⁵

Тип А	<ul style="list-style-type: none"> • Токсичность, связанная с передозировкой ЛВ (например, гепатотоксичность высоких доз парацетамола) • Второстепенные побочные эффекты (например, седативный эффект антигистаминных ЛВ) • Вторичные побочные эффекты (например, дисбактериоз при использовании антибиотиков) • Токсичность, связанная с лекарственными взаимодействиями (например, ПД теофиллина при взаимодействии с эритромицином)
Тип В	<ul style="list-style-type: none"> • Лекарственная непереносимость • Идиосинкразия • Гиперчувствительность (иммунологическая) • псевдоаллергические реакции (неиммунологические)
Тип С	<ul style="list-style-type: none"> • Лекарственная зависимость • Синдром отмены (рикошета) • Толерантность
Тип D	<ul style="list-style-type: none"> • Канцерогенные эффекты • Мутагенные эффекты • Тератогенные эффекты

Реакции типа А

Около 80% всех побочных эффектов ЛВ относятся к типу А. Для большинства используемых ЛВ эти эффекты хорошо известны и описаны в справочниках, т.к. являются результатом фармакологических свойств ЛВ. Наиболее часто встречаются

нежелательные реакции, неизбежно возникающие при применении препарата в терапевтической дозе и обусловленные его фармакологическими свойствами. Например, трициклические антидепрессанты или хлорпромазин не только оказывают действие на ЦНС, но и вызывают сухость во рту и нарушения аккомодации (двоение в глазах).

В некоторых случаях побочный эффект препарата может быть полезным. Изопреналин, который применяют в качестве бронхорасширяющего средства, оказывает стимулирующее действие на сердце и вызывает развитие тахикардии и аритмий. Этот эффект препарата может быть использован для восстановления сердечного ритма при асистолии. При увеличении дозы ЛВ риск появления нежелательных реакций повышается.

При разработке новых ЛВ или производных уже известных препаратов предпринимаются попытки увеличить их специфичность. Так, салбутамол стимулирует преимущественно β_2 -адренорецепторы легких и оказывает незначительное действие на β_1 -адренорецепторы сердца. Преднизолон и кортизон обладают одинаковой противовоспалительной активностью, однако первый в меньшей степени задерживает натрий в организме, т.е. нежелательные реакции типа А у него выражены в меньшей степени.

Нежелательные реакции ЛВ зависят от характера основного заболевания. Так, стероидная АГ чаще возникает при системной красной волчанке, протекающей с поражением почек. Проявления нежелательных реакций глюкокортикоидов при диффузных заболеваниях соединительной ткани могут быть сходны с таковыми основного заболевания (например, психозы, остеопороз, миокардиодистрофия, АГ), что затрудняет дифференциальную диагностику.

Группы пациентов с высоким риском развития нежелательных реакций типа А

Риск развития реакций типа А выше у лиц следующих групп⁶:

- детей;
- пожилых пациентов;
- при беременности;
- лиц с почечной и печеночной недостаточностью;
- пациентов, получающих 3—4 и более препаратов;
- лиц, злоупотребляющих алкоголем, курением или приемом наркотических средств;
- пациентов, у которых ранее наблюдались нежелательные реакции;
- лиц с сопутствующими заболеваниями. Так, вероятность развития нежелательных реакций при применении β -блокаторов выше у пациентов с астмой, аминогликозидов — при миастении, холинолитиков — у мужчин с аденомой простаты.

С реакциями типа А связаны основные экономические затраты, ассоциированные с нежелательными последствиями лекарственной терапии⁷.

ЛВ, для которых характерен высокий риск развития нежелательных реакций типа А

Наиболее часто эти реакции вызывают лекарственные препараты следующих групп⁸:

- антикоагулянты;
- НПВС;
- цитостатические средства;
- антибиотики;

- противосудорожные препараты;
- препараты, влияющие на деятельность сердца.

Вероятнее всего, к реакциям типа А также следует отнести их влияние на результаты лабораторных клинических исследований. Искажение результатов лабораторных клинических анализов под влиянием фармакотерапии может привести к ошибочной постановке диагноза.

Токсичность, связанная с передозировкой ЛВ

В больших дозах многие препараты вызывают токсические реакции. Так, парентеральное введение больших доз пенициллина (более 200 млн ЕД/сут), особенно у больных с почечной недостаточностью, может вызвать летаргию, спутанность сознания, эпилептиформные приступы. Это может быть связано с введением большого количества калия, содержащегося в препарате пенициллина, или гипонатриемией.

Токсичность ЛВ, связанная с передозировкой

Для оценки токсичности ЛВ определяют *широту терапевтического действия*, или *терапевтическую широту*, т.е. интервал между минимальной действующей концентрацией препарата и минимальной концентрацией, в которой ЛВ оказывает токсическое действие. ЛВ, имеющие большую широту терапевтического действия, редко вызывают токсические осложнения при использовании их в терапевтических дозах. При малой терапевтической широте трудно избежать токсических реакций, как, например, при применении стрептомицина, канамицина, неомицина и т.д. Аминогликозиды при более длительном лечении у 26% больных вызывают нарушение функции почек, обычно быстро обратимое. Оно связано с выраженным накоплением этих препаратов в проксимальных почечных канальцах. Уже вскоре после начала лечения появляется ферментурия за счет выделения ферментов почечных канальцев, особенно дистальной части нефрона. Позже снижается концентрационная функция с появлением протеинурии и цилиндрурии. Тяжелый острый почечный некроз возникает редко, но небольшое временное повышение уровня креатинина крови вполне возможно. Нефротоксичность аминогликозидов зависит от дозы препаратов и уменьшается при их однократном применении в сутки.

Нефротоксичность аминогликозидов потенцируется циклоспорином, цисплатином, фуросемидом и опасна тем, что нарушается выведение препарата, способствующее усилению характерной для него ототоксичности.

Ототоксичность аминогликозидов проявляется снижением слуха, может быть связана с дисфункцией вестибулярного аппарата и слухового нерва и с прогрессирующим накоплением антибиотиков в лимфе внутреннего уха. Обратная диффузия препаратов в кровь слабо выражена. Ототоксичность развивается при длительном высоком содержании препаратов в крови, но иногда даже однократное введение тобрамицина ведет к ухудшению слуха. Она является результатом прогрессирующей деструкции вестибулярных и кохлеарных чувствительных клеток. Повторные курсы лечения аминогликозидами ведут к глухоте. При употреблении некоторых ЛВ вообще невозможно избежать токсических осложнений. Так, цитостатики

не только подавляют рост опухолевых клеток, но и повреждают все быстро делящиеся клетки и угнетают костный мозг.

Второстепенные побочные эффекты

Второстепенные побочные эффекты — это неизбежные побочные эффекты лекарственного вещества, связанные с его фармакодинамикой.

Обычно второстепенные побочные эффекты связаны с отсутствием избирательной селективности лекарственных веществ.

Например, изадрин возбуждает β -адренорецепторы не только бронхов, но и сердца, вызывая развитие аритмий. НПВС за счет ингибирования циклооксигеназы не только оказывают антипирогенное и противовоспалительное действие, но и влияют на агрегацию тромбоцитов. Антиагрегантные свойства аспирина используются для профилактики тромбофильных состояний, например, у пациентов с инфарктом миокарда в анамнезе.

Вторичные побочные эффекты

Вторичные побочные эффекты — возникающие из-за действия лекарственных веществ не только в области развития заболевания, но и во всем организме.

Так, при применении высокоактивных антибиотиков и других противомикробных средств наблюдается изменение нормальной бактериальной флоры организма, приводящее к суперинфекции, дисбактериозу и кандидомикозу. Чаще всего поражаются легкие и кишечник. Кандидоз обычно развивается при лечении тетрациклинами. В этом случае совместное назначение противогрибковых препаратов препятствует развитию кандидоза. Препараты нормальной микрофлоры кишечника также препятствуют развитию дисбактериоза.

Длительная терапия антибиотиками хронических легочных заболеваний способствует возникновению стафилококковых инфекций. Глюкокортикоиды и иммунодепрессанты ослабляют иммунитет, в результате чего увеличивается риск развития инфекционных заболеваний. Длительное лечение иммунодепрессантами больных после трансплантации почек может осложниться цитомегаловирусной и грибковой инфекциями, приводящими к летальному исходу.

Токсичность, связанная с лекарственными взаимодействиями

Лекарственные взаимодействия были подробно рассмотрены в гл. 5. Во многих случаях лекарственные взаимодействия с другими препаратами, растительными компонентами, составляющими пищевого рациона приводят к токсическим осложнениям. Они могут быть связаны с:

- изменением всасывания ЛВ;
- нарушением метаболизма или элиминации ЛВ;
- изменением фармакодинамики ЛВ.

Так, при совместном применении эритромицина и теофиллина могут развиваться токсические реакции на теофиллин из-за нарушения его метаболизма в печени.

Итак

1. Нежелательные реакции на ЛВ типа А — частые, предсказуемые реакции, связанные с фармакологической активностью ЛВ. Они могут наблюдаться у любого индивидуума при применении препарата в терапевтической дозе.
2. Обычно побочные эффекты данного типа связаны с отсутствием избирательной селективности лекарственных веществ.

Реакции типа В

Реакции типа В не являются дозозависимыми и, кроме непереносимости, не связаны с фармакологической активностью ЛВ. В их основе лежат индивидуальные особенности организма — аллергия или генетически обусловленные нарушения в ферментных системах. Особенностью реакций этого типа является то, что их трудно предвидеть. Обычно эти реакции не описаны до регистрации ЛВ и выявляются при обращении ЛВ на рынке.

Лекарственная непереносимость

Непереносимость — нежелательные эффекты ЛВ, связанные с фармакологическими свойствами ЛВ и возникающие при использовании терапевтических и субтерапевтических доз.

Может наблюдаться индивидуальная лекарственная непереносимость любого препарата.

Идиосинкразия

Идиосинкразия — нехарактерные реакции ЛВ, которые не могут быть объяснены фармакологической активностью ЛВ.

Под термином "идиосинкразия" понимают генетически обусловленную патологическую реакцию на определенный лекарственный препарат. Эта реакция характеризуется резко повышенной чувствительностью больного к соответствующему препарату с необычайно сильным и (или) продолжительным эффектом. В основе идиосинкразии лежат реакции, обусловленные наследственными дефектами ферментных систем. Они встречаются реже, чем аллергические реакции.

Примеры идиосинкразии на ЛВ

Известны многочисленные примеры идиосинкразии. При лечении сульфаниламидами или примахином больных с дефицитом глюкозо-6-фосфатдегидрогеназы (Г-6-ФДГ) развивается гемолитическая анемия. При усиленной барбитуратами индукции синтетазы ϵ -аминолевулиновой кислоты развивается приступ печеночной порфирии. Злокачественная гипертермия под влиянием наркотиков относится к этой же категории явлений.

Дефицит метгемоглобинредуктазы при лечении нитратами приводит к метгемоглобинии. К аналогичному эффекту приводит при-

менение нитратов при наличии патологических гемоглобинов и фенацетина при уменьшении дезалкилирования этого препарата.

Дефицит гипоксантин-гуанин-фосфорибоксилтрансферазы при лечении подагры аллопуринолом проявляется интенсивной почечной экскрецией пуринов, иногда с образованием камней.

У детей раннего возраста при лечении хлорамфениколом на 2—9-й день может развиваться осложнение в виде так называемого синдрома Грэя: метеоризм, диарея, рвота, цианоз и в дальнейшем расстройства кровообращения, приводящие к смерти. Это связано с недостатком в организме глюкуронилтрансферазы и в связи с этим с нарушением выделения препарата, что и вызывает интоксикацию им. Поэтому применение хлорамфеникола у детей нежелательно.

Частным случаем идиосинкразии является **фотосенсибилизация** — повышенная чувствительность кожи к УФ-лучам, возникающая в результате применения лекарственных препаратов. Наиболее часто ее вызывают доксициклин, ломефлоксацин, спарфлоксацин, препараты зверобоя.

Реакции гиперчувствительности, или аллергические реакции

Реакции гиперчувствительности, или аллергические реакции — реакции, связанные с вовлечением иммунологических механизмов и протекающие с повреждением тканей организма.

Иногда аллергические реакции рассматриваются как идиосинкразия, так как они относятся к непредсказуемым и не являются дозозависимыми. Вместе с тем аллергические реакции отличаются от идиосинкразии наличием иммунологических механизмов развития. Реакции гиперчувствительности в 2—5% случаев являются причиной госпитализации по поводу осложнений лекарственной терапии⁹.

Причиной аллергических реакций являются **аллергены** — антигены, вызывающие развитие аллергических реакций. В этом заключается принципиальное отличие аллергических реакций от аутоиммунных процессов. И в том и в другом случаях наблюдается повреждение тканей организма за счет иммунной системы. Однако при аутоиммунных реакциях имеет место изначальная патология иммунной системы, а при аллергических реакциях нет изначального дефекта иммунной системы, они не развиваются без аллергенов. Обычно после элиминации (удаления) аллергена реакции гиперчувствительности прекращаются.

Существуют различные классификации аллергенов, учитывающие способ их поступления в организм, происхождение и др. Рассмотрение этого вопроса выходит за рамки настоящей книги. Отметим, что аллергены могут быть полноценными и неполноценными. Полноценные аллергены изначально обладают антигенными свойствами. Неполноценные аллергены (**гаптены**) сами не обладают антигенными свойствами, но приобретают их после связывания с белками организма.

Теоретически все лекарственные вещества, кроме простых (физиологический раствор, раствор глюкозы и т.д.), являются потенциальными аллергенами. При этом большинство

*Аллергены —
причины развития
побочных реакций
типа В*

лекарственных веществ является гаптенами; свойствами полноценных аллергенов обладают вакцины и сыворотки.

Несмотря на то что практически все лекарственные вещества могут вызывать развитие реакций гиперчувствительности, клиническая практика показывает, что вероятность развития аллергии неодинакова для разных препаратов. Наиболее часто реакции гиперчувствительности вызывают: β -лактамы, пенициллины, ацетилсалициловая кислота, карбамазепин, фенитоин и др. (табл. 6.4). В ряде случаев реакции гиперчувствительности могут вызывать не сами лекарственные вещества, а их метаболиты (табл. 6.5). Схема развития реакции гиперчувствительности под влиянием метаболитов ЛВ приведена на рис. 6.3.

Таблица 6.4. Лекарственные средства, наиболее часто вызывающие развитие реакций гиперчувствительности у человека¹⁰

Анафилаксия	Реакции со стороны кровеносной системы	Гепатотоксичность	Кожные реакции
Ацетилсалициловая кислота	Амодиакин	Галотан	Карбамазепин
Пенициллины	Вальпроевая кислота	Гидралазин	Лидокаин
Стрептокиназа	Каптоприл	Дигидралазин	Пенициллины
Сульфаметоксазол	Миастенин	Диклофенак	Сульфаметоксазол
Тиопентал	Пенициллины	Карбамазепин	Сульфаниламиды
Тубокурарин	Сульфаметоксазол	Фенитоин	Фенитоин
Цефалоспорины	Сульфазалазин		Фенобарбитал
	Хлорпромазид		

Таблица 6.5. Примеры лекарственных средств, метаболиты которых вызывают развитие реакций гиперчувствительности¹¹

Реакция	Препарат	Метаболит
Реакции со стороны кровеносной системы	Амидопирин	Дикатион
Гепатотоксичность	Галотан Диклофенак	Ацил-производное галотана Ацилированный глюкоронид диклофенака
Кожные реакции	Карбамазепин Фенитоин Сульфаметоксазол	Эпоксид карбамазепина Эпоксид фенитоина сульфаметоксазола

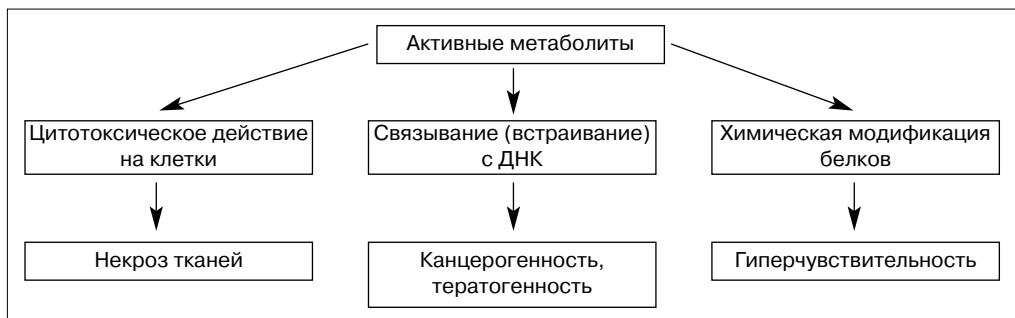


Рис. 6.3. Схема развития реакций гиперчувствительности под влиянием метаболитов ЛС

Следует отметить, что, помимо лекарственных средств, реакции гиперчувствительности могут вызывать входящие в состав лекарственных форм красители, а также пищевые продукты (*см. ниже*). Поэтому диагноз лекарственной аллергии ставится только в том случае, когда исключена вероятность развития реакции гиперчувствительности, обусловленная другими факторами.

Продукты питания и добавки, наиболее часто вызывающие развитие аллергических реакций¹²

Продукты питания

Арахис	Моллюски
Бананы	Орехи
Виноград	Помидоры
Какао	Рыба
Клубника	Соя
Курица	Шпинат
Молоко	Яйца

Добавки

Бензойная кислота и ее производные (E210-E219)	Сульфиты и их производные (E220-E227)
Глутаматы (E550-E553)	E102, E107, E110, E122-124, E127, E151, E128, E200, E203, E311, E320, E321, E620, E625, E626, E629, E630, E633
Нитриты (E249-E252)	

Типы реакций гиперчувствительности на ЛВ

Медикаментозное купирование анафилактического шока

Приведенные в *табл. 6.4* реакции гиперчувствительности наиболее часто наблюдаются как осложнения лекарственной терапии. Приведем их краткую характеристику.

1. Анафилаксия (анафилактический шок) — наиболее грозное осложнение лекарственной терапии, характеризующееся высокой летальностью. Симптомы развиваются практически моментально после введения ЛВ. Механизм развития связан с высвобождением большого количества гистамина, который вызывает снижение периферического сопротивления сосудов, приводящее к прогрессирующему снижению артериального давления. Также под влиянием гистамина наблюдаются развитие бронхоспазма, отека слизистой оболочки бронхов и секреция густого бронхиального секрета, что приводит к развитию астмоподобного приступа. Характерные признаки анафилаксии приведены в *табл. 6.6*.

При развитии анафилактического шока должны быть немедленно начаты неотложные мероприятия, включающие в себя:

- внутрисердечную инъекцию адреналина для поддержания сердечной деятельности и артериального давления;

- внутривенную инъекцию глюкокортикоидов, которые препятствуют высвобождению гистамина и повышают чувствительность тканей к действию адреналина;
- введение пенициллазы, если анафилаксия вызвана пенициллинами;
- введение гистаминоблокаторов;
- инъекцию короткоживущих сердечных гликозидов для поддержания сердечной деятельности;
- при развитии отека легких — введение аминофиллина или теофиллина;
- при необходимости — искусственную вентиляцию легких.

2. Реакции со стороны кровеносной системы включают в себя:

- апластическую анемию, которая может развиваться на β -лактамы антибиотиков;
- гемолитическую анемию, наиболее часто наблюдающуюся при применении пенициллинов, диклофенака, номифензина;
- тромбоцитопению — редко развивающуюся по аллергическому механизму при применении лекарственных веществ;
- агранулоцитоз — наиболее часто развивается на амидопирин (в настоящее время запрещен к производству в большинстве стран мира, включая Российскую Федерацию), клозапин;
- нейтропению — частный случай агранулоцитоза, наблюдающийся, например, при применении амидопирина.

Таблица 6.6. Характерные признаки анафилаксии

Орган или система	Признаки
Кожа	Зуд Гиперемия Крапивница Ангioneвротический отек
Глаза	Зуд Избыточное слезоотделение
Дыхательная система	Ринит Кашель Дисфония Отек гортани Бронхоспазм Густой слизистый секрет
Сердечно-сосудистая система	Вначале — тахикардия, потом — брадикардия Прогрессирующее снижение артериального давления Аритмия Коллапс или шок Остановка сердца
Желудочно-кишечный тракт	Тошнота Диарея Рвота Вздутие живота Спазм

3. **Гепатотоксичность** при развитии реакций гиперчувствительности наблюдается из-за опосредованного повреждения ткани печени, индуцированного иммуноглобулинами или Т-клетками. Это отличает аллергическую гепатотоксичность от токсической гепатотоксичности (см. с. 239), развивающейся при непосредственном токсическом воздействии лекарственных веществ или их метаболитов на печень.

4. **Кожные реакции** включают в себя контактный дерматит, эритему, токсический некроз эпителия и другие реакции. В ряде случаев наблюдается отсроченное развитие этих реакций. Так, описано развитие контактного дерматита через 4 недели после начала применения мази, содержащей сульфаниламидный препарат¹³.

**Механизмы
развития реакций
гиперчувствительности**

Реакции гиперчувствительности делятся в зависимости от механизмов развития на потенцируемые лекарственно-специфическими антителами (АТ) или Т-лимфоцитами. Выделяют 4 типа аллергических реакций (табл. 6.7), различающихся механизмами развития. Большинство лекарственных препаратов обладают слабыми антигенными свойствами, однако аллергические реакции возникают в ответ на введение очень многих препаратов.

Таблица 6.7. Основные типы реакций гиперчувствительности¹⁴

Признаки	I тип	II тип	III тип	IV тип
Название	Анафилактический, гиперчувствительность немедленного типа	Цитотоксический	Иммунокомплексный	Гиперчувствительность замедленного типа
Антигены	Растворимый, часто — гаптен	Связан с поверхностью клетки	Водорастворимые белки	Растворимый или связанный с поверхностью клетки
Примеры лекарственных аллергенов	Антибиотики, особенно пенициллины, цефалоспорины и тетрациклины Сульфаниламиды Местные анестетики Стрептокиназа НПВС	Барбитураты Пенициллины Диклофенак Номифензин Аминопирин Клозапин Гидралазин Производные фенотиазина Сульфаниламиды	Вакцины Сыворотки Гидралазин Пенициллин Гидантоин Сульфаниламиды	Некоторые мази, содержащие никель, хром Неомицин Метилпенициллин Метаболиты некоторых сульфаниламидов
Основные антиген-распознающие структуры	IgE, IgG ₄	IgG ₁₋₃ , IgM	IgG ₁₋₃ , IgM	Цитотоксические Т-лимфоциты
Основной эффекторный механизм	Выброс медиаторов тучными клетками	Комплемент-зависимый цитолиз	Реакция на отложение иммунных комплексов	Клеточно-опосредованная активация
Основные медиаторы	Первичные (предсуществующие): • Гистамин • Серотонин • Гепарин • Триптаза	Активные компоненты комплемента Активные формы кислорода Лизосомальные ферменты	Лизосомальные ферменты Калликреин-кининовая система	Преимущественно действующие на иммунокомпетентные клетки: • Факторы торможения миграции

КЛИНИЧЕСКАЯ ФАРМАКОКИНЕТИКА

Таблица 6.7. Окончание

Признаки	I тип	II тип	III тип	IV тип
Основные медиаторы	Вторичные (вновь образующиеся): • Простагландины • Лейкотриены • Фактор активации тромбоцитов			<ul style="list-style-type: none"> • Факторы пролиферации, хемотаксиса • ИЛ-1,2 Преимущественно действующие на фагоцитоз: <ul style="list-style-type: none"> • Фактор активации фагоцитоза Преимущественно действующие на эффекторные клетки: <ul style="list-style-type: none"> • интерфероны • ФНО-α
Сенсибилизированные клетки	Тучные клетки Базофилы	К-клетки Гранулоциты Макрофаги Тромбоциты	К-клетки Гранулоциты Макрофаги Тромбоциты	Цитотоксические лимфоциты
Срок развития реакции	Ранняя фаза — 10—30 мин, поздняя фаза — 2ч — 2 сут	Любой	3—8 ч	24—48 ч
Примеры	Анафилактический шок Бронхиальная астма Атопический дерматит Отек Квинке	Гемолитическая анемия Агранулоцитоз Гепатотоксичность	Сывороточная болезнь Артрит Гломерулонефрит Миокардит Волчаночно-подобный синдром	Контактный дерматит
Эффективность специфической иммунотерапии (гипосенсибилизация)	Эффективна	Чаще всего эффективна	Обычно эффективна	Обычно неэффективна

Факторы, определяющие предрасположенность к развитию реакций гиперчувствительности

Наследственность. Считается, что наследуется предрасположенность к развитию аллергических реакций, а не сама аллергия.

Пол. У женщин аллергические реакции развиваются чаще, чем у мужчин.

Гормональный фон. У женщин в репродуктивном возрасте аллергические реакции развиваются чаще, чем в другие возрастные периоды. Во время беременности вероятность развития аллергии ниже, чем при отсутствии беременности. У лиц с гиперфункцией щитовидной железы реакции гиперчувствительности развиваются чаще, чем у лиц с нормально функционирующей железой или с ее гипофункцией. Глюкокортикоиды и катехоламины в высоких концентрациях способствуют развитию аллер-

гических реакций I–III типа, их недостаток — реакций гиперчувствительности IV типа.

Состояние Т-хелперов. Т-хелперы являются основными клетками, обуславливающими направление развития иммунных реакций. Выделяют два типа Т-хелперов:

1. Т-хелперы первого типа, продуцирующие интерферон- γ (ИНФ- γ), фактор некроза опухоли (ФНО- α), ИЛ-2 и опосредующие клеточный иммунный ответ (активацию цитотоксических лимфоцитов).
2. Т-хелперы второго типа, продуцирующие интерлейкин-4, 10, 12 (ИЛ-4, 10, 12) и вызывающие активацию гуморального иммунитета (продукцию антител).

Т-хелперы двух типов образуются из общего предшественника, и в норме их количество сбалансировано. Преобладание хелперов первого типа сопровождается гиперактивацией клеточных иммунных механизмов, т.е. предрасположенностью к развитию реакций гиперчувствительности IV типа. Это наблюдается при:

- гиперцинкемии;
- гипопункции надпочечников.

Преобладание Т-хелперов второго типа сопровождается предрасположенностью к развитию реакции гиперчувствительности I–III типов. Это наблюдается при:

- гипоцинкемии;
- гиперфункции надпочечников, в т.ч. при стрессе.

Псевдоаллергические реакции

Клинически псевдоаллергические реакции протекают так же, как аллергические, но отличаются механизмом развития. У псевдоаллергических реакций отсутствует иммунологическая стадия, они начинаются с патохимической стадии. Могут быть следующие причины псевдоаллергических реакций:

1. **Избыточное поступление гистамина и его аналогов.** Достаточно часто подобные реакции вызывают продукты питания (см. табл. 5.12).
2. **Высвобождение гистамина из тучных клеток и базофилов (гистаминолиберация).** Может вызываться некоторыми продуктами питания (см. табл. 5.12), а также лекарственными веществами: аспирином, рентгеноконтрастными средствами, ванкомицином, местными анестетиками, полисахаридами, витаминами группы В, йод- и бромсодержащими препаратами.
3. **Нарушение инактивации гистамина** наблюдается при гипоальбуминемии, эозинопении, заболеваниях печени. Также некоторые лекарственные вещества (НПВС, лейкотриены) способны ингибировать метаболизм гистамина.
4. **Непосредственное действие лекарственных веществ на клетки-мишени.** Так, противомаларийные препараты и сульфаниламиды могут вызывать развитие гемолиза; нитрофурантоин — пневмонит, новокаиномид — волчаночно-подобный синдром.

ПРИМЕРЫ. Пенициллин и другие β -лактамы вызывают аллергические реакции у 1—10% пациентов, получающих эти препараты. Чаще реакции гиперчувствительности развиваются при инъекционном введении препаратов, а не при пероральном.

Наиболее частые аллергические осложнения: анафилактический шок, крапивница. В клинике обычно преобладают симптомы нарушения деятельности дыхательной системы: отек гортани, дисфония, одышка. Без лечения быстро развивается отек легких.

Часто мясо птиц и животных содержит пенициллины, используемые при выращивании домашнего скота. Поэтому сенсибилизация к β -лактаму кольца может развиваться без указаний на применение пенициллинов или цефалоспоринов в анамнезе.

До начала лечения диагноз гиперчувствительности может быть поставлен по прик-тесту с бензилпенициллином. Тест проводят с большой осторожностью, т.к. описаны случаи развития анафилактического шока и крапивницы в ответ на кожный тест. Положительный результат теста является абсолютным противопоказанием к назначению любых β -лактамов антибиотиков.

Рентгеноконтрастные средства вызывают реакции гиперчувствительности у 4—8% пациентов. Чаще всего это — анафилактоидные реакции. В ряде случаев рентгеноконтрастные средства могут вызывать развитие псевдоаллергических реакций за счет гистаминолиберации из тучных клеток, которая может быть обусловлена либо непосредственным действием препаратов на клетки, либо активацией системы комплемента (активные фрагменты комплемента могут высвобождать гистамин из тучных клеток и базофилов).

В клинике чаще всего преобладают симптомы ваготонии: брадикардия, гипотония, тошнота, рвота. При отсутствии лечения могут быстро развиваться симптомы шока.

Реакции гиперчувствительности на *инсулин* развиваются при использовании бычьего или свиного белка. Использование человеческого (рекомбинантного) инсулина полностью исключает развитие реакции гиперчувствительности. Поэтому в настоящее время (в связи с развитием генной инженерии) аллергические реакции на инсулин практически не встречаются. Обычно на инсулин развиваются местные реакции гиперчувствительности — зуд, отек, эритема, которые возникают в течение первых месяцев терапии. Длительно протекающие местные аллергические реакции на инсулин могут приводить к липоатрофии.

Гораздо реже на инсулин развиваются системные аллергические реакции, которые протекают подобно анафилаксии.

Вакцины и сыворотки вызывают реакции гиперчувствительности за счет собственных компонентов (например, столбнячный анатоксин) или за счет остатков инкубационной среды (например, ткани куриного эмбриона).

Чаще всего на вакцины и сыворотки развиваются местные аллергические реакции: отек в месте введения, болезненность, эритема. Нередко местные проявления сопровождаются лихорадкой.

В исключительных случаях вакцины и сыворотки приводят к развитию сывороточной болезни. Обычно их нельзя предварительно диагностировать по кожным тестам. Однако рекомендуется проводить прик-тесты перед назначением гетерологичных сывороток (против ботулизма, ядов змей, пауков и т.д.), вакцин против эндемического паротита, кори, желтой лихорадки, тифа и др.

Реакции гиперчувствительности на *аспирин* обычно развиваются в форме крапивницы, астмы. Часто препарат вызывает развитие псевдоаллергических реакций, поэтому предварительно их нельзя диагностировать по кожным и другим провокационным тестам.

Сульфиты натрия и калия, входящие в качестве наполнителей в состав ряда лекарственных форм, могут вызывать развитие бронхоспазма. Обычно симптомы развиваются через 1—2 мин после употребления сульфитов.

Реакции гиперчувствительности на *латекс* или *присыпки*, используемые в резиновых изделиях, чаще всего возникают у медицинских работников. Чаще всего аллергические реакции на *латекс* проявляются ринитом, конъюнктивитом и бронхоспазмом. В тяжелых случаях возможно развитие крапивницы и анафилаксии.

Итак

1. К нежелательным реакциям на ЛВ типа В относятся сравнительно редкие непереносимость и идиосинкразия. Кроме того, это и значительно чаще встречающиеся реакции гиперчувствительности, которые в зависимости от механизма развития делят на 4 типа. Реакция гиперчувствительности имеет аллергическую природу, т.е. ее причиной является аллерген.
2. Реакции типа В не являются дозозависимыми и, кроме непереносимости, не связаны с фармакологической активностью ЛВ. В их основе лежат индивидуальные особенности организма — аллергия или генетически обусловленные нарушения в ферментных системах. Особенностью реакций этого типа является то, что их трудно предвидеть. Обычно эти реакции не описаны до регистрации ЛВ и выявляются при поступлении ЛВ на рынок.

Реакции типа С

Лекарственная зависимость (пристрастие) — состояние, сопровождающееся потребностью в повторном приеме лекарственного вещества для купирования симптомов отмены препарата (абстинентный синдром).

Чаще всего лекарственную зависимость вызывают препараты следующих групп:

1. Наркотические анальгетики — морфин, тримеперидин, героин и др.
2. Снотворные и успокаивающие средства — этаминал, барбитураты, мепробамат, бензодиазепины.
3. Стимуляторы ЦНС и галлюциногены — фенамин, первитин, мескалин и др.
4. Препараты растительного происхождения — опий, кокаин и др.

В спорте используются допинговые препараты (табл. 6.8), которые при длительном применении вызывают развитие лекарственной зависимости. При их отмене развивается синдром рикошета (см. ниже).

Различают психическую и физическую формы лекарственной зависимости.

**Психическая
и физическая формы
зависимости от ЛВ**

Психическая зависимость — психологическая невозможность обходиться без лекарственного средства. Обычно сопровождается подавленным настроением, чувством неуверенности в себе, дискомфортом, беспокойством, страхом. При этом повторное введение лекарственного вещества приводит к эйфории. Чаще всего лекарственная зависимость начинает развиваться с психической зависимости.

Физическая зависимость — физическая невозможность обходиться без лекарственного вещества. Обычно сопровождается абстинентным синдромом: тремором, бессонницей, зевотой, обильным слюно- и слезоотделением, болями в суставах, сердцебиением, аритмией, изменением артериального давления и другими соматическими и вегетативными симптомами. Кроме того, нарушается психическая деятельность: могут развиваться агрессия или апатия, страх, тоска, беспокойство, депрессия, пространственная протрация.

Выделяют следующие виды лекарственной зависимости:

- *токсикомания* — повышенное влечение к психоактивным веществам (психомиметикам);
- *наркомания* — токсикомания к веществам, отнесенным к группе наркотических (наркотические анальгетики, барбитураты, производные эфедрина).

Таблица 6.8. Основные группы допинговых веществ, запрещенных к применению у спортсменов Международным олимпийским комитетом

Группы препаратов	Основное действие на организм человека
Стимуляторы ЦНС	Активизируют деятельность ЦНС, уменьшают проявления физической и психической усталости, притупляют чувство боли, увеличивают агрессивность
Наркотические анальгетики	Вызывают эйфорию и чувство непобедимости, повышают болевой порог
Анаболические стероиды	Увеличивают мышечную массу, способствуют повышению устойчивости организма к гипоксии, улучшают кровообращение, сокращают время восстановления после травм и тяжелых тренировок
β-блокаторы	Ослабляют реакцию сердца на физическую нагрузку, понижают артериальное давление, снижают уровень стресс-реакции
Эритропоэтин, дарбопоэтин	Повышают содержание эритроцитов, увеличивают кислородную емкость крови, повышают выносливость
Диуретики	Снижают содержание жидкости в организме, способны маскировать применение других запрещенных средств

Синдром отмены (абстинентный синдром)

Лекарственная зависимость является частным случаем **синдрома отмены** (синдром рикошета), который характеризуется сложным комплексом явлений, возникающих после резкого прекращения приема лекарственных средств. Обычно синдрома отмены можно избежать, постепенно снижая дозировки препаратов. Чаще всего синдром отмены развивается на препараты следующих групп:

1. Гормональные препараты — глюкокортикоиды и др.
2. Гипотензивные средства — клонидин.
3. Антиангинальные средства — β-адреноблокаторы.
4. Барбитураты.
5. Бензодиазепины.
6. Непрямые антикоагулянты — варфарин и др.
7. H₂-гистаминоблокаторы — циметидин и др.

Толерантность

В ряде случаев лекарственная зависимость приводит к развитию **толерантности** — ослаблению эффекта препарата при его повторном введении. Быстро развивающуюся толерантность называют **тахифилаксией**.

Относительная и абсолютная формы толерантности к ЛВ

При применении некоторых ЛВ (гипотензивных, анальгетиков, слабительных средств и т.д.) их эффективность может снижаться — развивается толерантность (привыкание). Толерантность к ЛВ бывает *относительной* или *абсолютной*. *Относительная толерантность* обычно развивается при изменении фармакокинетики ЛВ (уменьшение всасывания, увели-

чение скорости биотрансформации и выведения), вследствие чего снижается концентрация препарата в плазме крови. **Абсолютная толерантность** к ЛВ не связана с уменьшением концентрации лекарственного вещества в плазме крови, а является результатом изменения его действия на уровне клетки, например, в связи со снижением чувствительности рецепторов. Так, длительная терапия β_2 -адреностимуляторами больных бронхиальной астмой может сопровождаться снижением их бронходилатирующего действия вследствие уменьшения количества и снижения чувствительности β_2 -адренорецепторов бронхов. Длительная терапия нитратами в высоких дозах также приводит к ослаблению их антиангинального действия в результате уменьшения количества тиоловых групп и активности цГМФ в клетках сосудистой стенки. В случае применения противомикробных средств ослабление их действия происходит в связи с развитием устойчивости микроорганизмов.

При относительной толерантности дозу препарата необходимо увеличить; при абсолютной толерантности повышение дозы не приводит к усилению эффекта, поэтому требуется замена препарата другим, имеющим иной механизм действия.

Итак

1. К нежелательным реакциям на ЛВ типа С относятся случаи психической и/или физической зависимости. Одним из характерных признаков физической зависимости является развитие абстинентного синдрома после отмены ЛВ.
2. В ряде случаев лекарственная зависимость сопровождается толерантностью, т.е. ослаблением либо отсутствием эффекта препарата при его повторном введении. Крайний случай толерантности — тахифилаксия.

Реакции типа D

Выделяют следующие типы реакций типа D:

- *мутагенность*, приводящая к изменению генома пациента;
- *канцерогенность*, способствующая развитию онкологических заболеваний (табл. 6.9);
- *тератогенность*, приводящая к развитию аномалий и уродств плода.

Таблица 6.9. Примеры ЛВ, вызывающих развитие опухолей

Опухоль	ЛВ
Гепатоцеллюлярная аденома	Анаболические стероиды, контрацептивы
Фокальная узловатая гиперплазия	Контрацептивы
Гепатоцеллюлярная карцинома	Контрацептивы, анаболические стероиды, метотрексат, андрогены
Новообразования эндометрия	Эстрогены конъюгированные
Опухоли щитовидной железы	Изотопы йода

Тестирование побочных эффектов лекарственных веществ

Методические подходы для выявления побочных действий ЛВ

Выбор методов исследования побочных действий (ПД) ЛВ зависит от фазы развития данной реакции.

Для тестирования ПД ЛВ используются данные анамнеза и медицинских документов, физикальное и лабораторно-инструментальное обследование. При опросе больного важно установить, имеются ли указания на перенесенные ранее ПД ЛВ, их характеристика; в какой фазе лечения возникла текущая реакция, какие сопутствующие ЛВ и дозы применялись в период возникновения реакции, как их переносил больной ранее, прекратилась ли реакция после отмены ЛВ.

Нетрудно установить связь между реакцией и ЛВ, если больной получает монотерапию. Однако при наличии сопутствующего лечения могут возникнуть трудности в дифференцировании ЛВ, вызвавшего реакцию ПД. Время начала реакции также может иметь значение. Так, если пациент получал ЛВ в течение многих лет, менее вероятно ожидать развитие ПД. Реакции гиперчувствительности обычно не развиваются после первого приема ЛВ, так как образование лекарственно-зависимых IgE-АТ не происходит немедленно, если только пациент не применял ранее данное ЛВ или близкое по химическому строению. Впервые возникшая реакция может быть псевдоаллергической, не связанной с иммунными механизмами (например, ванкомицин, радиоcontrastные вещества, блокаторы нервно-мышечной передачи).

Диагностика реакций типа А обычно не вызывает трудностей, они предсказуемы, так как являются результатом фармакологического действия ЛВ.

Специфические тесты диагностики побочных реакций ЛВ типа В

Дополнительные тесты необходимы в случае развития реакций типа В (особенно реакций гиперчувствительности), когда решается вопрос относительно возможности дальнейшего использования тестируемого ЛВ.

Лабораторно-инструментальные исследования помогают в диагностике тех ПД, которые связаны со специфическим поражением органов (исследование печеночных тестов, остаточного азота, количества клеток крови, анализа мочи, рентгенография легких и т.д.).

Существует очень небольшое количество специфических тестов, подтверждающих наличие ПД ЛВ. К ним можно отнести иммунологические и биохимические маркеры, подтверждающие участие иммунопатологических механизмов в развитии реакций.

Биохимические маркеры

Биохимическим маркером, используемым в диагностике ПД ЛВ, является **триптаза** — протеаза, содержащаяся в гранулах тучных клеток. Она имеет две формы: α и β . Увеличение в крови концентрации α -триптазы свидетельствует об увеличении числа тучных клеток. Увеличение концентрации β -триптазы свидетельствует об активации тучных клеток, что наблюдается при анафилактических и анафилактоидных ре-

акциях. Таким образом, повышение концентрации β -триптазы характерно для тех ЛВ, которые вызывают стимуляцию тучных клеток через иммунологические механизмы (инсулин, пенициллин) или неиммунологические механизмы (опиаты, мышечные релаксанты). Так как период полувыведения триптазы составляет около 2 ч, определение ее концентрации может иметь преимущество перед определением концентрации гистамина, имеющего быструю скорость распада. Определение концентрации триптазы целесообразно проводить в первые 1—2 ч от начала анафилактической реакции. Нормальный уровень ее составляет 1 мкг/л; повышение концентрации выше этого уровня свидетельствует об активации тучных клеток; повышение концентрации более 5 мкг/л типично для анафилактических реакций, опосредованных через активацию тучных клеток. Вместе с тем следует учитывать, что уровень β -триптазы может оставаться нормальным при отсутствии гемодинамических нарушений во время анафилактической реакции.

Иммунологические маркеры

К иммунологическим маркерам можно отнести тест с радиоаллергосорбентом и высвобождением гистамина (или определением его метаболитов в моче), позволяющий установить анафилактические и анафилактоидные реакции. Такие тесты, как дегрануляция базофилов, пассивная гемагглютинация, трансформация лимфоцитов, ингибирование миграции лимфоцитов/макрофагов, имеют очень невысокую чувствительность и даже в случае отрицательного ответа не исключают наличие ятрогенной реакции. Тесты высвобождения гистамина и дегрануляции базофилов могут иметь преимущества перед тестом с радиоаллергосорбентом в диагностике анафилактоидных реакций, связанных и не связанных с IgE, тогда как анафилактические реакции обусловлены именно IgE и могут быть тестированы с радиоаллергосорбентом.

Исследование концентрации комплемента специфично для реакций лекарственно-зависимых иммунных комплексов, приводящих к активации комплемента; исследование антиядерных АТ способствует диагностике лекарственно-зависимой волчанки. Однако даже наличие в организме лекарственно-зависимых АТ не может быть доказательством достоверной связи с развитием ПД ЛВ.

Внутрикожные и скарификационные тесты *in vivo* могут использоваться для диагностики аллергических реакций немедленного типа (включая анафилаксию), опосредованных через образование лекарственно-зависимых IgE-АТ. К ним относятся ЛВ полипептидной природы, которые мультивалентны, или высокомолекулярного строения (лекарственные глобулины, инсулин, стрептокиназа), а также некоторые низкомолекулярные антибиотики. Положительный результат — свидетельство присутствия лекарственно-зависимых IgE-АТ. Однако отрицательный тест может свидетельствовать либо об отсутствии лекарственно-зависимых IgE-АТ, либо о невозможности их определения с помощью данного диагностического

метода, что может быть связано с отсутствием информации об иммунохимии ЛВ и их метаболитов.

Внутрикожные тесты могут быть нечувствительны, неспецифичны и даже опасны для жизни. Так, описан летальный случай при определении чувствительности на пенициллин.

В прошлом применялись накожные тесты для диагностики контактных дерматитов. С учетом того, что они доказывают иммунологическую роль Т-лимфоцитов в развитии некоторых лекарственно-зависимых реакций, эти тесты могут иметь более широкое применение, включая диагностику различных кожных сыпей как проявлений лекарственной гиперчувствительности немедленного или замедленного типа.

Применяются *in vitro* тесты для выявления лекарственно-зависимых IgE-АТ к антибиотикам, однако они еще менее чувствительны, чем внутрикожные тесты. Они применяются для выявления случаев индивидуальной аллергической реакции на антибиотики.

Диагностика не-IgE-зависимых реакций лекарственной гиперчувствительности еще более ограничена. Это связано с отсутствием полноты знаний о механизмах возникновения и антигенных детерминантах таких реакций. Известно, что лекарственно-зависимые IgG-АТ и IgM-АТ могут вызывать развитие тромбоцитопении, гемолитической анемии или нейтропении.

Гистологические методы

Для подтверждения ятрогенных реакций единственным достоверным методом является гистологическое исследование биопсийного материала. Так, применение ко-амоксиклава может приводить к развитию ятрогенного гепатита; такие сообщения стали поступать в 1991 году несмотря на то, что этот препарат применяется с 1983 года. Это связано с тем, что начало реакции отсрочено во времени и в 70% случаев развивается уже после окончания курса лечения (максимально через 6 недель). Однако с помощью гистологических исследований удалось установить ко-амоксиклав-ассоциированную природу гепатита.

Рекомендации в случае выявления ПД ЛВ

В случае обнаружения доказательств развития ПД ЛВ и существующей необходимости назначения данного ЛВ вновь следует использовать следующую тактику и стратегию.

Для реакций типа А (токсичность, второстепенные или вторичные эффекты) основная тактика сводится к использованию меньших доз ЛВ; однако, если эти эффекты возникают при использовании субтерапевтических доз, возможно, потребуются применение альтернативных ЛВ.

Если ПД является результатом лекарственного взаимодействия, повторное назначение этих ЛВ потребует коррекции их доз или изменения сопутствующей терапии.

При реакциях типа В, особенно лекарственной непереносимости, повторное назначение ЛВ возможно, если реакция была нетяжелой. В случае идиосинкразии требуется большая осторожность в решении вопроса о возможности повторного

применения ЛВ. Тяжесть реакции определяет тактику: если реакция была тяжелой, лучше избегать повторного применения ЛВ; при нетяжелой реакции можно провести провокационный тест — при отсутствии реакции ЛВ можно назначать повторно. Иногда используют тест с плацебо для исключения плацебо-эффектов и подтверждения наличия идиосинкразии.

При реакциях гиперчувствительности необходимо провести все возможные диагностические исследования. В случае достоверно отрицательных результатов ЛВ можно назначать повторно, в остальных случаях следует взвешивать пользу и риск возможного развития анафилаксии и лучше избегать назначения данного ЛВ.

Передозировка

Опасность передозировки зависит от терапевтического диапазона. Широта терапевтического диапазона свидетельствует о безопасности применения препарата у большинства больных, но это не относится к больным с повышенной чувствительностью к данному препарату. Для предупреждения нежелательного действия ЛВ необходимо учитывать особенности организма больного, назначать препарат в возможно низких, но достаточных для получения терапевтического эффекта дозах, внимательно наблюдать за его действием и переносимостью.

Итак

1. Для тестирования побочных реакций ЛВ используются данные анамнеза, физикальное и лабораторно-инструментальное обследования.
2. К тестам, подтверждающим наличие побочных реакций ЛВ, относятся определение специфических иммунологических и биохимических маркеров, подтверждающих участие иммуннопатологических механизмов в развитии реакций типа В.

Побочные лекарственные реакции у пожилых

Исследования, проведенные в разных странах мира, показывают, что частота побочных явлений, связанных с применением ЛВ у госпитализированных больных старше 60 лет, составляет от 10 до 25%. Это в 2—3 раза выше, чем у больных моложе 30 лет. Демографические факторы (пожилой возраст, женский пол, малый вес тела, печеночная или почечная недостаточность, прием нескольких ЛВ и предшествующие побочные реакции) коррелируют с частотой побочных проявлений. Кроме того, физиологический ответ на стандартные концентрации лекарственных веществ и фармакологический стресс у пожилых более выражен. Тем не менее факт учащения побочных лекарственных реакций с возрастом дискуссионен. Нет убедительных оснований считать, что возраст сам по себе является фактором, увеличивающим число побочных лекарственных реакций. Риск возникновения побочных явлений скорее связан с количеством заболеваний и числом используемых препаратов у пожилых пациентов, а не с возрастом как таковым.

У пожилых нежелательные реакции при проведении фармакотерапии встречаются в целом чаще, чем в других возрастных категориях. Это связано как с особенностями фармакокинетики и фармакодинамики ЛВ у пожилых, так и с наличием нескольких заболеваний, что требует назначения им комплексной терапии. Для пожилых больных характерно изменение частоты встречаемости побочных эффектов по сравнению с другими возрастными категориями.

Наиболее часто встречаемые нежелательные реакции у пожилых при проведении фармакотерапии

Острый делирий	Острый приступ глаукомы
Двигательные расстройства	Гипокалиемия
Изменения зрения	Ортостатическая гипотензия
Брадикардия	Парестезии
Аритмии	Психические расстройства
Хорея	Отек легких
Спутанность сознания	Серьезное кровотечение
Запор	Дискинезия
Кома	Нарушение мочеиспускания
Усталость	

У пожилых больных могут наблюдаться некоторые атипичные реакции на ЛВ (табл. 6.10).

Таблица 6.10. Атипичные реакции на ЛВ у пожилых больных¹⁵

ЛВ	Реакция
Новокаинамид	Периферическая нейропатия
Папаверин	Поражение печени, повышение АД
Хлорпропамид	Гемолитическая анемия
Пропранолол	Тяжелая диарея, галлюцинации
Дигиталис	Анорексия, аритмия, нарушения зрения
Фуросемид	Электролитный дисбаланс, нарушения слуха, нарушения функции печени, панкреатит, лейкопения, тромбоцитопения
НПВС	Нефротический синдром, нарушения слуха, гастрит, нефротоксичность
Соли лития	Диарея, анорексия, спутанность речи, тремор, нарушения зрения, полиурия, судороги
Метилдопа	Нарушения функции печени, депрессия, тахикардия, тремор
Леводопа	Некротический васкулит
Фенотиазины	Тахикардия, аритмия, гипертермия, антихолинергические эффекты
Прокаинамид	Аритмия, депрессия, лейкопения, агранулоцитоз, тромбоцитопения, кожные реакции
Теofilлин	Анорексия, желудочно-кишечные кровотечения, тахикардия, аритмия, инсомния, судороги, задержка мочи
Трициклические антидепрессанты	Аритмия, сердечная недостаточность, судороги, галлюцинации, гипертермия, антихолинергические эффекты
Клонидин	Обострение псориаза

■ ————— Нежелательное действие ЛВ на плод

Лекарственные препараты и их метаболиты, поступающие в плод, не являются для него инертными. Уже на самых ранних стадиях эмбриогенеза у плода существуют активные рецепторы и другие эффекторы для многих лекарственных веществ. Даже дробящиеся яйцеклетки содержат рецепторы или их аналоги¹⁶. Взаимодействие лекарственных веществ с клеточными эффекторами изменяет функционирование клеток, что может приводить к токсическим и мутагенным эффектам — т.н. *эмбриотоксическое и тератогенное действие* (рис. 6.4). Наиболее распространенные пороки развития, вызываемые ЛВ, приведены в табл. 6.11.

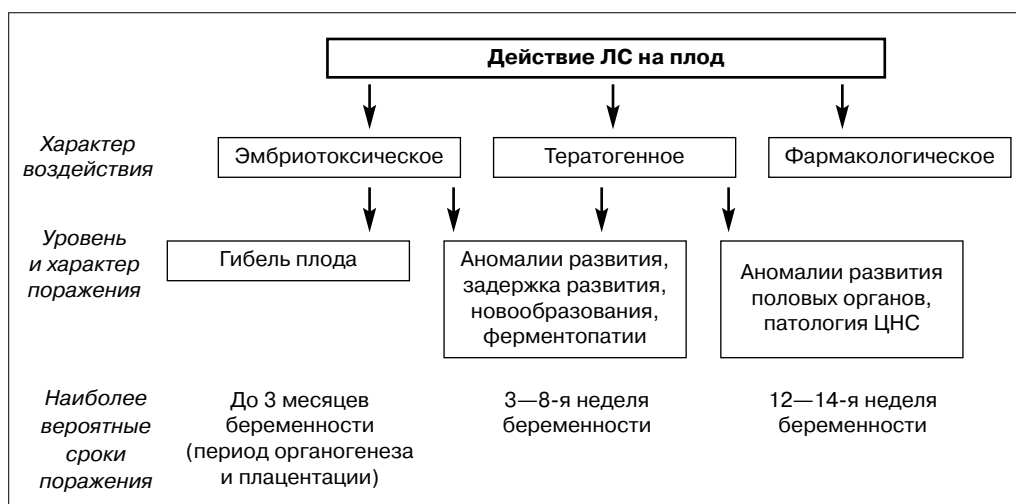


Рис. 6.4. Характер воздействия на плод ЛС, принимаемых во время беременности

Таблица 6.11. Основные наиболее распространенные пороки развития, вызываемые ЛВ

ЛВ	Пороки развития у животных	Пороки развития у человека
Кортикостероиды	Расщелина неба, дефекты позвоночника и ребер	Расщелина неба
Андрогены	Вирилизация плодов женского пола	Вирилизация, сращение половых губ, гипертрофия клитора
Анестетики	Дефекты скелета	Невынашивание беременности; множественные пороки развития
Аноректические препараты	Пороки развития глаз, сердца и скелета	Пороки развития сердечно-сосудистой системы и др. аномалии
Транквилизаторы	Расщелина неба и пороки развития пальцев	Множественные пороки развития
Противоопухолевые препараты	Пороки развития ЦНС, глаз, сердца, скелета; расщелина неба	То же

КЛИНИЧЕСКАЯ ФАРМАКОКИНЕТИКА

Таблица 6.11. Продолжение

ЛВ	Пороки развития у животных	Пороки развития у человека
Противосудорожные средства	Феминизация плодов мужского пола и вирилизация плодов женского пола; расщелина неба и губы; пороки развития скелета и внутренних органов	Плодный гидантоиновый и триментадиновый синдромы; вирилизация плодов женского пола
Антидепрессанты	Пороки развития скелета	Пороки развития конечностей
Антиэстрогены	Расщелины неба, ненормальное положение костей; дисгенез яичников	Синдром Дауна и пороки развития нервной системы
Противогрибковые препараты	Расщелина неба и множественные пороки развития	Не выявлены
Антигистаминные препараты	Расщелина неба	Не выявлены
Антигипертензивные препараты	Катаракта; пороки развития конечностей, хвоста, скелета	Не выявлены
Противомаларийные средства	Пороки развития глаз и глухота	Глухота; пороки развития внутренних органов и конечностей; умственная отсталость; ложный гермафродитизм
Нейролептики	Расщелина неба и энцефалия	Невынашивание беременности; катаракта; пороки развития сердца
Антитиреодные препараты	Гипертрофия щитовидной железы; косопласть; пороки развития глаз; нарушения слуха	Зоб; умственная отсталость
Противотуберкулезные препараты	Пороки развития ребер; расщелина неба и <i>spina bifida</i>	Энцефалопатия и небольшие аномалии развития
Противовирусные препараты	Множественные пороки развития	Не выявлены
Кофеин	Расщелина неба и пороки развития пальцев	Не выявлены
Желчегонные препараты	Пороки развития скелета	Не выявлены
Мочегонные препараты	Пороки развития конечностей, пальцев; гипертрофия почек	Не выявлены
Эстрогены	Гермафродитизм; пороки развития сердца и молочных желез; расщелина неба	Вирилизация; пороки развития ЦНС и внутренних органов; рак влагалища
Пероральные антикоагулянты	Невынашивание беременности; гибель плода; кровотечение; расщелина неба	Гиперплазия носа; зернистость костей; брахидактилия; умственная отсталость
Пероральные контрацептивы, применяемые во время беременности	Расщелина неба	Пороки развития конечностей, позвоночника и внутренних органов
Пероральные гипогликемические препараты	Расщелина неба; пороки развития глаз, сердца, скелета	Пороки развития конечностей, сердца, ушей и пальцев
Пенициллин	Пороки развития конечностей и пальцев	Не выявлены
Гормоны гипофиза	Расщелина неба; пороки развития глаз, скелета, ЦНС	Не выявлены
Прогестагены	Вирилизация; структурные дефекты; расщелина неба; косопласть; пороки развития головы и хвоста	Вирилизация наружных половых органов

Таблица 6.11. Окончание

ЛВ	Пороки развития у животных	Пороки развития у человека
Психогенные средства	Пороки развития ЦНС	Пороки развития ЦНС, конечностей
Салицилаты	Пороки развития скелета	Пониженная масса тела новорожденного; повышенная пре- и постнатальная смертность. Противоречивые данные
Барбитал-натрий	Множественные пороки развития	Не выявлены
Стрептомицин	Не выявлены	Поражение слуха
Тетрациклины	Пороки развития внутренних органов и скелета	Катаракта; изменение цвета зубов; накопление препарата в костях
Метотрексат	Аномалии развития конечностей	Аномалии пальцев, черепа, ребер
Аминоптерил	Аномалии черепа, глаз, конечностей, хвоста	Гидроцефалия, расщелина неба; задержка роста; нарушение окостенения черепа
6-меркаптопурил	Аномалии конечностей, хвоста	Аномалии конечностей, гипотрофия

Даже однократное применение некоторых ЛВ, используемых для родоразрешения и родовспоможения, может вызвать нежелательные реакции у новорожденных (табл. 6.12).

Таблица 6.12. Нежелательные реакции плода на применение ЛВ во время родов¹⁷

Группа	ЛВ	Действие
Наркозные средства	Этаминад-натрий Тиопентал-натрий	При назначении в дозе более 4—8 мг/кг — наркотическая депрессия
	Кетамин	В дозе более 2 мг/кг — наркотическая депрессия
	Пропанидид	Гипотензия, ацидоз
	Пропофол	Неонатальная депрессия
	Фторотан	Угнетение ЦНС
	Закись азота	При длительной ингаляции — диффузная гипоксия новорожденного
Миорелаксанты	Тубокурарин	Нарушение нейромышечной передачи у новорожденного
Местные анестетики	Лидокаин	Брадикардия, ацидоз, гипоксия, повышение мышечного тонуса, нарушение рефлексов
Наркотические анальгетики	Промедол	Угнетающее действие на дыхательный центр новорожденного
Ганглиоблокаторы	Бензогексоний Пентамин	Парез кишечника, в тяжелых случаях — гиподинамическая кишечная непроходимость
β-блокаторы	Пропранолол Надолол Талинолол и др.	Брадикардия, гипотензия, гипогликемия, угнетение дыхания
Токомиметики	Окситоцин	Гипербилирубинемия
Гипотензивные средства	Сульфат магния	Гипотензия, угнетение дыхания и рефлексов

Существует т.н. три критических периода эмбриогенеза (рис. 6.5.), в течение которых воздействие лекарственных веществ или продуктов их метаболизма на плод наиболее опасно¹⁸.

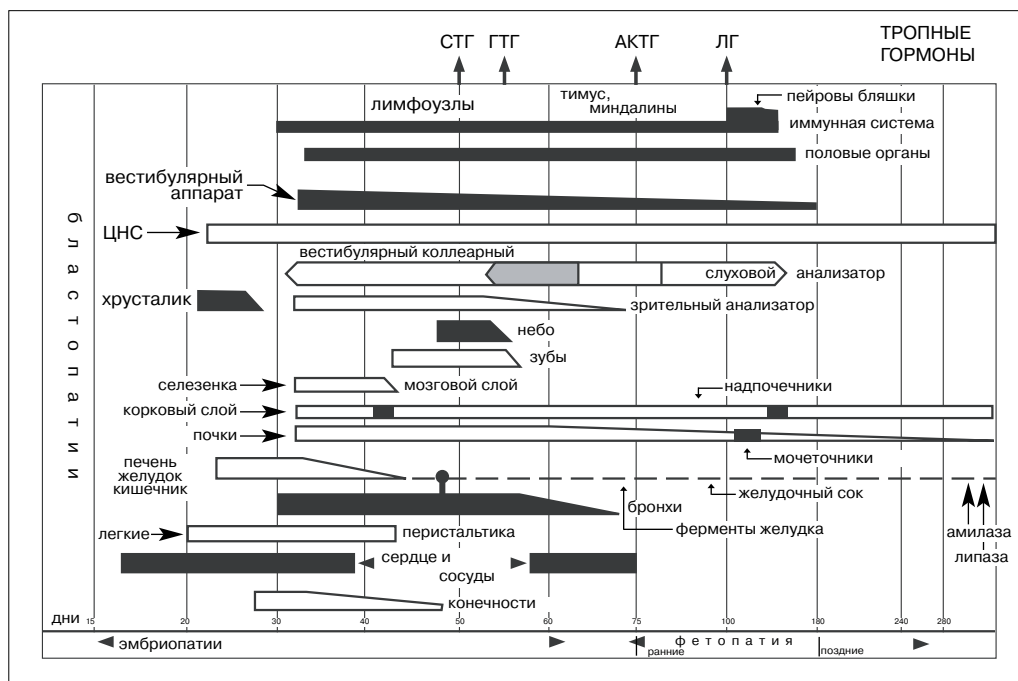


Рис. 6.5. Схематическое изображение эмбрионального развития органов и систем и периодов риска¹⁸

- 1-я неделя беременности.** Применение лекарственных веществ может вызвать гибель зародыша и прерывание беременности.
- 3—8-я неделя беременности,** во время которых происходит органогенез. Использование лекарственных веществ в этот период чревато развитием тератогенных эффектов. Поражаются те органы и системы, развитие которых происходит в момент применения препарата.
- 18—22-я неделя беременности.** Назначение лекарств сопряжено с высоким риском изменения биоэлектрической активности головного мозга, нарушения гемопоэза, продукции гормонов.

Согласно рекомендациям FDA по степени риска воздействия препаратов на плод выделяют категории, приведенные в табл. 6.13. По этой классификации только лекарственные вещества, относящиеся к категории А, безо всяких опасений могут использоваться у женщин во время беременности. При применении лекарств категории В нельзя исключить наличие потенциального риска для плода. Назначение препаратов категории С сопряжено с существенным риском для плода, обычно в III триместре беременности этот риск несколько

ниже, чем в I и II. Их используют, если ожидаемая польза для матери превышает потенциальный риск для плода. Лекарственные вещества категории D в исключительных случаях могут ограниченно применяться по строгим медицинским показаниям и только тогда, когда нет альтернативы среди препаратов категорий A-C или не может использоваться другое лечение, включая экстренное родоразрешение. Препараты категории X ни при каких обстоятельствах не могут назначаться при наличии беременности или подозрении на нее.

Таблица 6.13. Категории ЛС для использования во время беременности¹⁹

Категория	Характеристика
A	Результаты исследований показали отсутствие риска для плода или результаты адекватных, хорошо контролируемых исследований у беременных не выявили риска для плода
B	Отсутствуют доказательства риска для плода человека, а в эксперименте на животных показан риск для плода. Или же, если у животных риск для плода не выявлен, а у человека адекватных исследований нет
B1	В исследованиях на животных нет влияния на плод
B2	Результаты исследований на животных недостаточны или неадекватны
B3	Результаты исследований на животных выявили влияние на плод, но клиническое значение этого влияния не установлено
C	Не может быть исключен риск для плода. Результаты исследований на людях недостаточны для точного заключения, а в экспериментах на животных выявлен риск для плода. Препарат может быть назначен, если ожидаемая польза оправдывает его применение, несмотря на потенциальный риск
D	Убедительные доказательства риска. Данные, полученные в одном исследовании у беременных, или сводные клинические данные демонстрируют наличие риска для плода. Препарат может быть назначен, если ожидаемая польза для матери превысит потенциальный риск для плода
X	Применение у беременных не может быть оправдано. Исследования, полученные в одной работе, или сводные результаты клинических данных показали наличие существенного риска для плода, превышающего возможную пользу для матери

Классификация ЛВ по безопасности их применения во время беременности, сходная с рекомендациями FDA, используется и в отечественной литературе²⁰ (табл. 6.14). Однако эта классификация не является общепринятой.

Несмотря на приведенные данные по безопасности лекарственных средств во время беременности, вопрос о необходимости их назначения в этот период остается спорным. При решении данного вопроса необходимо руководствоваться следующими соображениями:

- лекарственная терапия должна быть назначена, если известны: отсутствие ее влияния на плод и положительный эффект от ее применения. Так, со II триместра назначают препараты железа и другие микроэлементы по эндемическим показаниям. Например, в регионах, в которых наблюдается дефицит йода, применяют йодид калия;

- лекарственная терапия может быть назначена, если в результате нее можно ожидать улучшение состояния матери и плода, а без нее сохранение беременности сомнительно или же вред от назначения терапии больше, чем польза от ее применения. Наиболее часто к препаратам, применяемым в данном случае, относятся: гипотензивные средства, средства для лечения токсикоза, антибиотики, средства для сохранения беременности;
- при выборе препарата из серии аналогов следует:
 - минимизировать риск для плода;
 - минимизировать продолжительность лечения;
 - максимизировать положительный эффект терапии.

Таблица 6.14. Классификация ЛВ по их способности оказывать повреждающее действие на плод

ЛВ, эмбриотоксическое действие которых для человека установлено или имеются основания предполагать его	ЛВ, обладающие возможным эмбриотоксическим действием или же результаты определения безопасности которых являются противоречивыми	ЛВ, не оказывающие эмбриотоксического действия на человека
Андрогены	Кортикостероиды	Противоглистные препараты
Анестетики	Транквилизаторы	Антигистаминные препараты
Аноректические препараты	Нейролептики	Некоторые
Противоопухолевые средства	Противотуберкулезные препараты	антигипертензивные препараты
Противосудорожные препараты	Психогенные препараты	Спазмолитики
Противоаллергические препараты-мембраностабилизаторы	Салицилаты	Барбитураты
Пероральные антикоагулянты	Гормоны щитовидной железы	Дипиридамол
Пероральные контрацептивы	Гиполипидемические препараты	Кофеин
Пероральные противодиабетические средства	Противогрибковые препараты	Кардиоактивные препараты
Прогестагены	Наркотические анальгетики	Желчегонные средства
Стрептомицин	Макролидные антибиотики	Мочегонные препараты
Тетрациклины		Гепарин
		Пенициллин
		Гормоны гипофиза
		Сульфаниламиды
		Витамины

6.1 Резюме

Выделяют 4 типа нежелательных реакций на лекарственные вещества: тип А — частые, предсказуемые реакции, связанные с фармакологической активностью ЛВ, которые могут наблюдаться у любого индивидуума; тип В — нечастые, непредсказуемые реакции, встречающиеся только у чувствительных людей; тип С — реакции, связанные с длительной терапией (лекарственная зависимость); тип D — канцерогенные и тератогенные эффекты ЛВ.

6.2. Нежелательные реакции со стороны органов и систем при проведении лекарственной терапии

Возможны самые разнообразные клинические проявления нежелательных реакций при употреблении лекарственных веществ. Чаще всего встречаются зуд, лихорадка, тошнота, рвота, головокружение, головная боль, нейropsychические расстройства, включая галлюцинации, сонливость, депрессию и т.д. Нередко возникают кожные сыпи.

Зависимость патологических изменений от приема лекарственного препарата может быть заподозрена, если препарат был назначен незадолго до их появления. Связь становится очевидной, если отмена препарата сопровождается исчезновением побочных реакций, а повторное его назначение приводит к их рецидиву.

В ряде случаев установить лекарственную этиологию патологического процесса нелегко, например, при лекарственном гепатите и нефрите. После отмены препарата симптомы этих заболеваний сохраняются долгое время. Пробы *in vitro* и кожные пробы не получили широкого распространения для распознавания повышенной чувствительности к лекарственным препаратам.

Нежелательные реакции со стороны ЦНС

Нежелательные реакции со стороны нервной системы могут быть связаны с непосредственным токсическим действием ЛВ или возникать в результате других расстройств, например, гипогликемии при лечении антидиабетическими средствами или кровоизлияния в мозг при применении антикоагулянтов.

Поражение периферической нервной системы может проявляться сенсорными, сенсомоторными и преимущественно двигательными нейропатиями, а также в виде парестезий.

Нейропатии при приеме ЛВ

Сенсомоторные нейропатии чаще всего связаны с токсическим воздействием. Поражение начинается постепенно и протекает длительно. Вовлекаются преимущественно нервы конечностей с двух сторон симметрично, но могут участвовать также и черепно-мозговые нервы. Могут быть болевые ощущения, нередко жжение, особенно в стопах, ощущение парестезии. Наблюдаются снижение рефлексов и нарастающая слабость в конечностях. При длительном существовании нейропатии развиваются трофические нарушения с атрофией мышц. В ряде случаев такая нейропатия реагирует на введение витамина В₆ (пиродоксин), что позволяет предполагать, что имеет место интерференция действия препаратов с обменом пиридоксальфосфата (например, таких препаратов, как изониазид). Амiodарон приводит к сегментарной демиелинизации, по-видимому, в результате нарушения обмена гликолипидов. Колхицин и винкристин тормозят распространение возбуждения по аксо-

нам. Различия в механизме действия определяют и различия в течении и обратимости этих поражений.

Полиневрит типа Гийена—Барре характеризуется двигательными расстройствами, преимущественно в области верхней половины туловища, с опасностью периферических расстройств дыхания. Он связан с аллергическими реакциями, близкими к сывороточной болезни, возникает иногда при применении инсулина, а также таких препаратов, как пеницил-ламин, препараты золота, стрептокиназа, интерферон.

Моторные периферические нейропатии дистального типа характерны при длительном лечении хлорохином и соединениями золота.

Возможно изолированное поражение отдельных нервов. Так, хорошо известно ретробульбарное поражение зрительного нерва при действии этамбутола, что приводит к ограничению полей зрения. Демиелинизирующее повреждение зрительного нерва может быть связано с йодированными дериватами гидроксихинолина (клиокинол).

Нарушения слуха при лечении аминогликозидами связаны с повреждением вестибулярного нерва. Повреждение срединного нерва может приводить к так называемому синдрому карпального туннеля при применении оральных контрацептивов в результате отека набухания соединительной ткани в этой области.

Парестезии могут быть вызваны такими препаратами, как стрептомицин, циторабин, хлорпропамид. Сенсорные нейропатии наблюдались при лечении хлорамфениколом, этионамидом, пропилиурацилом.

**Центральные
токсические
эффекты ЛВ**

Лекарственное воздействие на продолговатый мозг и находящийся в нем рвотный центр может вызвать повторную рвоту центрального происхождения. Это связано с раздражением H_1 -гистаминовых рецепторов, а также дофаминовых рецепторов при приеме, в частности, опиатов. Головные боли часто возникают при приеме различных лекарственных препаратов в результате сосудистых нарушений и изменения внутричерепного давления. Возможны различные изменения психики в виде раздражительности, беспокойства, психомоторного возбуждения, сонливости, чувства усталости, апатии. Так, эмоциональные нарушения могут быть связаны с лечением метилксантинами, нейролептиками, снотворными, бромидами, салицилатами, индометацином, глюкокортикоидами, изониазидом. Лекарственная зависимость может возникать как под влиянием опиатов, кокаина, так и некоторых седативных и снотворных средств. Резкие колебания церебрального кровотока при применении некоторых препаратов (например, гипотензивных средств) могут привести к инсульту или кровоизлиянию в головной мозг.

Ряд лекарственных препаратов может вызывать развитие неврологической симптоматики. Так, при применении мепиридина, фенотиазинов, клозапина, рентгеноконтрастных средств, некоторых вакцин могут развиваться судороги. Длительное применение антикоагулянтов, антитромботических средств и цитостатических препаратов может приводить к развитию геморрагического инсульта.

Головная боль является нежелательной реакцией на применение ряда сосудорасширяющих препаратов. Наиболее часто ее вызывают нитраты, β -адреноблокаторы, антагонисты кальция, ингибиторы АПФ. Также головная боль может наблюдаться при применении НПВС, особенно индометацина, интерферонов. Аминогликозиды, ванкомицин и петлевые диуретики могут приводить к возникновению головокружения, нарушению реакций равновесия.

Нежелательные реакции со стороны сердечно-сосудистой системы

Многие лекарственные средства оказывают побочное действие на сердечно-сосудистую систему, вызывая тахикардию или брадикардию, нарушения ритма и проводимости, снижение или повышение АД, нарушение сократимости миокарда. Побочные реакции бывают особенно выраженными при наличии сердечно-сосудистых заболеваний. Риск их возникновения может повышаться при комбинированном применении лекарственных средств. Так, тиазидные диуретики и резерпин способствуют развитию интоксикации сердечными гликозидами. Симпатомиметики даже в небольших дозах оказывают аритмогенное действие, если их назначают в сочетании с некоторыми анестезирующими средствами.

Антиаритмические лекарственные средства могут оказывать влияние на нормальный ритм сердца, приводить к развитию блокад или аритмий.

Развитие ишемии миокарда могут спровоцировать трициклические антидепрессанты, дигоксин, прокаинамид. Дипиридамол, вводимый внутривенно, вызывает синдром "коронарного обкрадывания", проявляющийся ухудшением кровоснабжения ишемизированных участков миокарда.

Реакции гиперчувствительности к лекарственным веществам сравнительно редко бывают причиной поражения сердца, хотя описаны случаи аллергического миокардита, развившегося в ответ на применение пенициллина, фенилбутазона, метилдопы и др. Противоопухолевые антибиотики, например, доксорубицин, вызывают тяжелое поражение миокарда, течение которого сходно с таковым при дилатационной кардиомиопатии.

Средства, подавляющие аппетит (фенфлюрамин, фентермин, дексфенфлюрамин), могут вызывать клапанную дисфункцию. Риск развития этой нежелательной реакции повышается при приеме препаратов более 4 мес или у больных с ожирением²¹.

Говоря о влиянии лекарственных средств на сердечно-сосудистую систему, следует особо отметить их влияние на интервал QT и на вариабельность ритма сердца (BPC).

Влияние лекарственных средств на интервал QT²²

Одно из нежелательных воздействий лекарственных веществ на сердечно-сосудистую систему проявляется в удлинении ин-

тервала QT на ЭКГ. Подобные изменения сопровождаются повышенным риском аритмий, что связано с нарушением фазы реполяризации миокарда. Согласно рекомендациям Европейского агентства по оценке медицинских препаратов, выделяют следующие величины интервалов QT:

- *нормальная* — до 430 мсек у мужчин, до 450 мсек у женщин;
- *пограничная* — 430—450 мсек у мужчин, 450—470 мсек у женщин;
- *удлиненная* — свыше 450 мсек у мужчин, свыше 470 мсек у женщин.

Удлинение интервала QT на 30—60 мсек в ответ на прием ЛВ должно вызывать настороженность врача. Увеличение интервала QT более чем на 60 мсек или по абсолютной величине свыше 500 мсек следует рассматривать как абсолютный риск развития жизнеугрожающей аритмии *torsades de pointes* (полиморфная форма желудочковой тахикардии по типу "пируэт").

Следует отметить, что лекарственные вещества могут и непосредственно, и опосредованно влиять на длину интервала QT, вызывая те или иные нарушения в организме. Развитию удлинения интервала QT способствуют:

- нарушения электролитного обмена: гипокалиемия, гипомagnesия, гипокальциемия;
- внутрисердечные нарушения: синдром слабости синусового узла, атриовентрикулярная блокада;
- нарушения белкового обмена — голодание.

Также отметим, что для определения влияния ЛВ на интервал QT исследования следует проводить в тот период времени, когда концентрация препарата в плазме крови наибольшая. Так, после внутривенного введения эритромицина синдром удлиненного QT нивелируется уже через 5 мин после окончания инфузии.

Удлинение интервала QT является специфическим эффектом для антиаритмических препаратов классов Ia и III. Частота развития *torsades de pointes* при их применении достигает 3—15%. При этом внезапная смерть отмечается примерно у 31% пациентов, перенесших *torsades de pointes*.

В конце 1980-х гг. описаны случаи развития *torsades de pointes* при передозировке антигистаминных препаратов терфенадина и астемизола, у больных с заболеваниями печени или одновременно получавших ингибиторы цитохрома P450 (изоформа CYP 3A4): эритромицин, кларитромицин, кетоконазол, итраконазол, хинидин и др.

Удлинение интервала QT в настоящее время принято рассматривать как свойство всех препаратов группы фторхинолонов. В экспериментах на животных все фторхинолоны увеличивали продолжительность интервала QT. Однако в клинической практике эта способность у разных препаратов неодинакова. Наиболее значимое удлинение интервала QT вызывают спарфлоксацин и грепафлоксацин. Наоборот, ципрофлоксацин практически не влияет на величину интервала.

К другим антибактериальным ЛВ, способным увеличивать длину интервала QT, относятся макролидные антибиотики.

Причем этот эффект связан как с непосредственным влиянием препаратов на миокард, так и с ингибированием цитохрома Р450, что может привести к замедлению метаболизма препаратов, потенциально влияющих на миокард. Наибольший риск развития синдрома удлиненного QT отмечается при применении эритромицина и кларитромицина, наименьший — при применении азитромицина, который практически не влияет на активность цитохрома (см. гл. 5).

Интервал QT могут удлинять и некоторые противогрибковые препараты: кетоконазол, итраконазол и фуконазол. Риск развития аритмий при применении этих препаратов в терапевтических дозировках низкий, однако он повышается при передозировке. Эти препараты способны ингибировать цитохром Р450 (изоформа CYP 3A4), поэтому при их совместном применении с цизаприлом и хинидином резко возрастает вероятность развития *torsades de pointes*.

При применении антималярийных препаратов удлинение QT может развиваться под влиянием хинина, галофантрина, особенно в комплексе с мефлохином.

К лекарственным препаратам, обладающим повышенным риском развития синдрома удлиненного QT, относятся антипсихотические препараты. Наибольший риск аритмогенного действия отмечается у тиоридазина, мезоридазона, пимозиды, сультоприда, дроперидола. У галоперидола риск развития *torsades de pointes* невелик. Выраженной кардиотоксичностью и влиянием на интервал QT обладают трициклические антидепрессанты.

Внезапные смерти при применении силденафила также могут быть связаны с удлинением интервала QT.

Список препаратов, потенциально влияющих на интервал QT, постоянно растет (табл. 6.15). Для того чтобы избежать синдрома удлиненного QT, рекомендуется:

- не превышать терапевтическую дозировку препарата;
- ограничивать дозы препаратов пациентам с заболеваниями сердца и др. факторами риска;
- избегать одновременного назначения нескольких препаратов, влияющих на продолжительность интервала QT;
- контролировать интервал QT в процессе лечения.

Таблица 6.15. ЛВ, способные влиять на продолжительность интервала QT и вызывать развитие *torsades de pointes*

Класс ЛВ	ЛВ
Антиаритмические препараты классов Ia и III	Дизопирамид, прокаинамид, флекаинид, хинидин, амиодарон, дофетилид, ибутилид, соталол
Антагонисты кальция	Бепридил, исрадицин, никардипин
Комбинация ингибитора АПФ и диуретика	Моексиприл гидрохлорид + гидрохлоротиазид
Антагонисты серотониновых рецепторов	Кетансерин
Гиполипидемические средства	Пробукол
Диуретики	Индапамид

КЛИНИЧЕСКАЯ ФАРМАКОКИНЕТИКА

Таблица 6.15. Окончание

Класс ЛВ	ЛВ
Адреномиметики	Салметерол
Антибактериальные средства	Эритромицин, кларитромицин, гатифлоксацин, гемифлоксацин, грепафлоксацин, левофлоксацин, моксифлоксацин, спарфлоксацин, телитромицин
Комбинация триметоприма и сульфаниламида	Ко-тримоксазол
Противовирусные средства	Фоскарнет
Противопаразитарные средства	Петамидин, галофантрин, хинин
Противогрибковые средства	Итраконазол, кетоконазол, флуконазол
Антидепрессанты	Амитриптиллин, дезипрамин, доксепин, флуоксетин, имипрамин, нормотриптилин, проксетин, сертралин, венлафаксин
Антипсихотические средства	Глоперидол, дроперидол, мезоридазин, пимозид, респеридон, тиоридазин, хлорпромазин
Противосудорожные средства	Фелбамат, фосфенитоин
Препараты для лечения мигрени	Наратриптан, суматриптан, золмитриптан
Наркозные средства	Энфлуран, изофлуран, галотан
Опиаты	Левометадил
Миорелаксанты	Тизанидин
Антигистаминные средства	Терфенадин, астемизол
Прокинетики	Цизаприд
Иммуносупрессанты	Такролимус
Противоопухолевые средства	Арсеникума триоксид, тамоксифен
Аналог соматостатина	Октреотид

Влияние ЛВ на вариабельность ритма сердца²³

При нормальном состоянии сердечно-сосудистой системы промежуток времени между двумя последовательными сердечными сокращениями меняется от сокращения к сокращению. Эту изменчивость принято называть **вариабельностью ритма сердца (ВРС)**.

ВРС оценивается на основании расчетов результатов 5-минутной записи ЭКГ или суточного мониторирования ЭКГ. Изменение ритма сердца — универсальная оперативная реакция целостного организма в ответ на любое воздействие внешней среды. В основе ее лежит обеспечение баланса между симпатической и парасимпатической нервной системой. Именно на этом основываются многочисленные методы анализа вариабельности ритма сердца. Сердечный ритм является индикатором отклонений, возникающих в регулирующих системах, предшествующих гемодинамическим, метаболическим нарушениям. Поэтому изменение сердечного ритма является наиболее ранним прогностическим признаком многих заболеваний сердечно-сосудистой системы, нервной, дыхательной, эндокринной систем и т.д.

Уменьшение ВРС (т.н. "жесткий" сердечный ритм) сопровождается повышенным риском внезапной коронарной смерти у больных, перенесших инфаркт миокарда. Показано, что уменьшение ВРС — независимый предиктор смерти при хро-

нической сердечной недостаточности. Сходные результаты описаны у больных с диабетической нейропатией, бронхо-легочными заболеваниями и т.д.

В настоящее время показано, что различные ЛВ по-разному влияют на ВРС: одни увеличивают, другие — уменьшают. Увеличение ВРС, особенно у больных с ИБС, следует рассматривать как благоприятный побочный эффект лекарственной терапии, снижающий риск внезапной коронарной смерти. Между тем уменьшение ВРС является нежелательной реакцией даже у лиц, не имеющих в анамнезе ИБС, т.к. при этом повышается риск внезапной коронарной смерти.

β -адреномиметики уменьшают ВРС за счет модуляции влияний симпатической нервной системы. Показано снижение ВРС при воздействии сальбутамола.

β -блокаторы нормализуют вегетативную регуляцию ритма сердца. Применение β -блокаторов у больных ИБС приводит к значительному увеличению ВРС за счет увеличения влияния парасимпатической нервной системы, предупреждает усиление симпатических влияний в ранние утренние часы. Действие липофильных (метопролол) β -блокаторов на ВРС более выражено, чем гидрофильных (атенолол).

Ингибиторы АПФ: доказано улучшение параметров ВРС, а следовательно, улучшение прогноза по отношению к риску внезапной смерти и жизнеугрожающих аритмий у больных с заболеваниями сердечно-сосудистой системы при применении различных ингибиторов АПФ. При применении эналаприла показано повышение парасимпатического тонуса и уменьшение симпатического тонуса вегетативной нервной системы. Ингибиторы АПФ улучшают параметры ВРС, а следовательно, прогноз в отношении риска внезапной смерти и жизнеугрожающих аритмий у больных с патологией сердечно-сосудистой системы.

Таким образом, исходя из данных о влиянии ряда фармакологических препаратов на ВРС, представляется целесообразным применение препаратов, увеличивающих ВРС, для улучшения прогноза течения сердечно-сосудистых заболеваний с целью коррекции вегетативной регуляции сердечного ритма. В первую очередь это касается β -блокаторов и ингибиторов АПФ.

Нежелательные реакции со стороны ЖКТ

Многие препараты вызывают тошноту, рвоту, диарею и запор. Наиболее часто диспептические и диспепсические расстройства отмечаются при применении НПВС, глюкокортикоидных гормонов, макролидов и цитостатиков. Нередко эти симптомы уменьшаются благодаря приему препарата вместе с пищей.

Серьезное повреждение слизистой оболочки тонкой кишки возможно под влиянием антагонистов фолиевой кислоты, в частности метотрексата. Многие противовоспалительные средства вызывают гастрит, обострение язвы желудка, изъязвление слизистой оболочки тонкой кишки и желудочно-кишечные кровотечения. Ульцерогенным эффектом обладают НПВС и ГК. Хлорид калия может вызывать развитие перфорации.

ции тонкой кишки. НПВС, глюкокортикоиды и антикоагулянты повышают вероятность развития желудочно-кишечных кровотечений.

Доксициклин, некоторые препараты железа, аскорбиновая кислота, теофиллин могут приводить к развитию эзофагита. Псевдомембранозный колит может развиваться при применении β -лактамов антибиотиков. Диуретики, глюкокортикоиды, рифампицин, противозачаточные средства могут провоцировать обострение панкреатита.

Наиболее часто нежелательные реакции органов ЖКТ в ответ на лекарственную терапию развиваются со стороны печени. Это связано как с прямым повреждающим действием ЛВ или их метаболитов на печень (из-за того, что большинство ЛВ метаболизируются печенью), или с опосредованным повреждением органа, например, при развитии реакций гиперчувствительности.

Лекарственные поражения печени являются причиной 2% печеночных желтух (табл. 6.16), но характеризуются большой вероятностью неблагоприятных исходов. Спектр препаратов, вызывающих поражение печени, в 1992 г. насчитывал более 800 наименований.

Таблица 6.16. ЛВ, вызывающие развитие желтух

Механизм развития	ЛВ
Гепатит	Галотан, ингибиторы MAO, изониазид
Гепатит или гемолиз	Метилдопа
Холестаз и гепатит	Хлорпромазин, имипрамин, амитриптилин, бензодиазепины, фенилбутазон, индометацин, рифампицин, этамбутол, пиразинамид, эритромицин, ампициллин, сульфаниламиды, нитрофураны, хлорпропамид, толбутамид
Гепатотоксичность	Тетрациклины
Холестаз	Контрацептивы
Цирроз	Метотрексат
Гемолиз	Пенициллин, цефалоспорины, инсулин, хлорпропамид

Термин "галотановая печень" стал нарицательным. Лекарственные поражения печени чаще возникают при энтеральном применении лекарственных веществ, что связано с особенностями кровоснабжения печеночной ткани и метаболизма лекарственных препаратов в ней.

Существует большое количество клинических и морфологических вариантов лекарственного повреждения печени — от незначительного повышения активности аминотрансфераз до фульминантного гепатита и цирроза.

Острый гепатоз и некроз гепатоцитов могут развиваться под влиянием амфотерицина, кетоконазола, многих НПВС, галотана, изониазида, фенитоина. Хронический гепатоз могут вызывать изониазид, галотан, метилдопа, диклофенак. Холестаз иногда наблюдается при применении эстрогенов, ко-амоксиклава, пироксикама, анаболических стероидов, псевдохолети-

аз — при применении цефтриаксона, фиброз печени — при использовании метотрексата, передозировке витамина А.

Основные побочные действия ЛВ на печень приведены в табл. 6.17.

Таблица 6.17. Побочное действие ЛВ на печень

Тип реакции	ЛВ
Хронический гепатит	Парацетамол, тетрациклины, ацетилсалициловая кислота
Хронический активный гепатит	Метилдопа, сульфаниламиды, нитрофураны, фенилбутазон, ацетилсалициловая кислота, изониазид
Холестаз	Метилпрогестерон, хлорпромазин, тиюрацил,
Гранулематозный гепатит	Фенилбутазон, сульфаниламиды, аллопуринол, дилантин, гидралазин, галотан, прокаинамид
Тромбоз печеночных вен	Контрацептивы
Острая порфирия	Барбитураты
Холестаз	Клофибрат
Цирроз	Оральные гипогликемические средства, алкоголь
Формирование опухолей	Контрацептивы, анаболические стероиды

Один препарат способен вызвать несколько видов лекарственных поражений печени. Так, под влиянием метилдопы возможно развитие фульминантного гепатита и хронического активного гепатита. Диагностика лекарственного поражения печени может представлять определенные трудности. Это связано с отсутствием специфических клинических и морфологических признаков, указывающих на лекарственную этиологию поражения печени, а также четкой зависимости "доза—ответ" (за исключением отдельных лекарственных средств, например, парацетамола). Кроме того, под влиянием одного лекарственного препарата могут возникать различные клинические и морфологические варианты поражения печени.

Нежелательные реакции со стороны выделительной системы

Большинство препаратов и их метаболитов выводятся из организма почками, поэтому вероятность почечных осложнений достаточно высока.

Гломерулонефрит бывает вызван гидралазином, фенилбутазоном, сульфаниламидами, особенно при длительном их применении. Также гломерулонефрит могут вызывать: аллопуринол, хлорпропамид, препараты золота, галотан, левамизол, НПВС, пенициллины, фенитоин, прокаинамид, пробенецид, псорален, хинидин, рифампицин, тиазидные диуретики, толбутамид.

Острый канальцевый некроз развивается под действием гентамицина, стрептомицина и других аминогликозидов. Одновременно нередко возникает глухота. Аналогичные изменения почечной ткани вызывают амфотерицин В, рентгеноконтрастные средства, цефалоспорины, особенно при одновременном применении фуросемида.

Туботоксическим действием обладают: ацикловир, аминокликозиды, амфотерин, цисплатин, рентгеноконтрастные препараты, циклоспорины, этиленгликоль, препараты лития, манитол, НПВС и ванкомицин.

Острый интерстициальный нефрит, сопровождающийся кожной сыпью, лихорадкой, артралгией, может быть следствием лечения сульфаниламидами, рифампицином, фенилбутазоном, тиазидными диуретиками, β -лактамными антибиотиками, тетрациклинами, НПВС, аллопуринолом, циметидином и др. При морфологическом исследовании интерстициальной ткани почек находят мононуклеарные и эозинофильные инфильтраты. Выраженные изменения интерстициальной ткани обнаруживают при анальгетической нефропатии, которая протекает обычно с артериальной гипертонией.

Также *интерстициальный нефрит* иногда вызывают: буметадин, ко-тримоксазол, фуросемид, препараты серебра, системные интерфероны, изониазид, препараты лития, фенитоин, хинолоны, рифампицин.

Нефротический синдром развивается при лечении препаратами золота, D-пеницилламином, толбутамином, препаратами лития, клофибратом, преднизолоном, диуретиками.

НПВС, гипотензивные и гипертензивные препараты, циклоспорины изменяют деятельность почек за счет влияния на просвет ренальных сосудов. Также деятельность почек изменяется под влиянием диуретиков.

Дигидротахистерол угнетает функцию почек, а при длительном употреблении может приводить к развитию нефросклероза.

Камни в почках и мочевыводящих путях образуются при длительном приеме препаратов, содержащих кальций, в частности, при лечении дуоденальной язвы. Кристаллурия с выделением большого количества уратов может быть спровоцирована химиотерапевтическими препаратами, приводящими к быстрому распаду нуклеопротеидов, а также сульфаниламидами, ацетазоламидом, фоскарнетом, индинавиром, метотрексатом, нитрофурантоином, пентамидином, триамтереном, витамином С (при дозе более 1 г/сут).

Некоторые препараты, например, тиклопидин, могут приводить к гематурии. Оказывают ли они при этом токсическое действие на почки — неизвестно.

■ ————— **Нежелательные реакции со стороны системы кроветворения**

Изменения со стороны крови относят к числу наиболее распространенных побочных эффектов лекарственных веществ. Развитие их описано при применении более тысячи препаратов.

Гемолитическая анемия. Лекарственные вещества могут вызывать образование антител, реагирующих с антигенами эритроцитов. Гемолитическая анемия встречается при использовании пенициллина, цефалоспоринов, инсулина, хлорпропида и некоторых других препаратов. Возможно развитие гемолиза при дефиците Г-6-ФДГ. При недостаточности этого фермента эритроциты не защищены от действия оксидантов и

быстро разрушаются. Иногда гемолиз наблюдается только при одновременном наличии инфекции. При недостаточности Г-6-ФДГ гемолиз вызывают ацетилсалициловая кислота, хлорохин и другие препараты.

Мегалобластная анемия развивается при лечении метотрексатом, фенитоином, сидеробластная — при использовании препаратов, влияющих на синтез гена, — изониазида, циклосерина, хлорамфеникола.

Апластическую анемию вызывают фенилбутазон и некоторые другие НПВС, хлорамфеникол, цитостатики, леводопа, хлорпропамид, колхицин, стрептомицин, рифампицин, сульфаниламиды, толбутамид, производные сульфанилмочевины, а также тяжелые металлы и соединения бензола. В связи с возможностью тяжелой реакции на амидопирин и метамизол в ряде стран, например Великобритании, их применение в качестве анальгезирующих средств запрещено.

Агранулоцитоз (табл. 6.18) чаще всего развивается при использовании НПВС, в частности амидопирина, метамизола. Кроме того, агранулоцитоз вызывают: каптоприл, хлорамфеникол, хлортиазид, хлорпропамид, фуросемид, толбутамид, котримоксазол, пиразолидины, пиразолоны, β -лактамы антибиотиков, фенотиазиды, фенилбутазон, хлорамфеникол и др. Причинами агранулоцитоза могут быть образование антител или нарушение деления клеток в результате изменения синтеза ДНК.

Таблица 6.18. ЛВ, вызывающие развитие агранулоцитоза

Часто	Редко
Аминотерин	Хлоралгидрат
Фенилбутазон	Дексаметазон
Сульфаниламиды	Гидралазин
Фенотиазиды	Мепрабамат
Соли золота	Толазолин
Тиоурацил	Цефалотин
Антигистаминные	Хинин
Антидепрессанты	
Хлорамфеникол	
Барбитураты	
Пенициллины	

Эозинофилию (табл. 6.19) вызывают соли золота, амфотерицин В, карбамазепин, стрептомицин.

Тромбоцитопения (табл. 6.20) чаще всего вызывается цитостатиками, а также многими другими препаратами: ацетазоламидом, амидопирином, β -лактамами антибиотиками, хлорамфениколом, хлорпромазином, хлорпропамидом, фуросемидом, метилдолой и леводолой, эстрогенами, хинидином, стрептомицином, НПВС, карбамазепином, хлорамфениколом, дилтиаземом, солями золота, изониазидом, прокаинамидом, рифампицином. Развитие тромбоцитопении может быть связано с токсическим действием препаратов на мегакариocyты в костном мозге или образованием антител.

Таблица 6.19. ЛВ, вызывающие развитие эозинофилии

Часто	Редко
Амфотерицин В	Изониазид
Соли золота	Цефалоспорины
Карбамазепин	Нитрофураны
Стрептомицин	Пенициллины
	Сульфаниламиды
	Эритромицин
	Фенотиазиды
	Аллопуринол
	Антикоагулянты
	Динатрия кромогликат

Таблица 6.20. ЛВ, вызывающие развитие тромбоцитопении

Часто	Редко
Хлортиазид	Ацетаминофен
Дигитоксин	Ацетозаломид
Соли золота	Ацетилсалициловая кислота
Мепробромат	Карбамазепин
Хинидин	Цефалотин
Рифампицин	Хлорамфеникол
Сульфаниламиды	Имипрамин
	Гепарин
	Гидрохлоротиазид
	Имипрамин
	Изониазид
	Леводопа
	Метилдопа
	Фенацетин
	Резерпин
	Спинонолактон
	Тиоурацил

Тромбоз. Может развиваться при приеме противозачаточных средств, содержащих эстрогены и гестогены.

■ ————— Нежелательные реакции со стороны дыхательной системы

Выделяют несколько вариантов лекарственных поражений легких: бронхиальная астма, альвеолит, легочная эозинофилия, респираторный дистресс-синдром.

Бронхоспазм является одной из наиболее распространенных аллергических реакций на лекарственные вещества (антибиотики, сульфаниламиды и т.д.). Бронхиальная астма может

быть также обусловлена непереносимостью нестероидных противовоспалительных средств, которые нарушают метаболизм арахидоновой кислоты и повышают образование лейкотриенов. Бронхоспастическое действие оказывают β -адреноблокаторы, холиномиметики, симпатолитики, соли золота, ацетилцистеин.

Ингибиторы АПФ, нарушая метаболизм биогенных аминов, могут вызывать развитие кашля, а в тяжелых случаях — бронхоспазма. Сходным действием обладает кромогликат натрия.

Причиной *альвеолита* могут быть как повышенная чувствительность к лекарственным средствам (инсулин, АКТГ, химотрипсин и др.), так и токсическое действие некоторых из них на легочную ткань (цитостатики, производные нитрофурана, хлорпропамид, ганглиоблокаторы).

Фиброзирующий альвеолит чаще встречается при использовании препаратов, которые оказывают цитотоксическое действие (блеомицин, метотрексат, азатиоприн, мелфалан); патогенетически он не отличается от идиопатического фиброзирующего альвеолита. Для диагностики помимо рентгенографии имеют значение изменения клеточного состава бронхо-альвеолярного смыва (нейтрофильный альвеолит) и морфологическая картина. Заболевание может начинаться остро и медленно прогрессировать. Лечение включает длительное применение глюкокортикоидов (иногда пульс-терапия), реже цитостатиков.

Особый вариант поражения легких развивается при лечении амиодароном. В патогенезе фосфолипидоза легких лежит способность метаболитов амиодарона связывать липиды лизосом альвеолярных макрофагов, вызывать нарушение катаболизма фосфолипидов, которые откладываются в альвеолах. Исследования последних лет доказывают возможность развития фиброза при "амиодароновом" легком. Сходные нежелательные реакции, вероятно, наблюдаются при применении блеомицина и метотрексата.

Эозинофильные инфильтраты в легких образуются при приеме антибиотиков, сульфаниламидов, аспирина, нитрофурантоина, карбамазепина, метотрексата, напроксена и др. Число эозинофилов в крови при этом достигает 50—70%. Редким вариантом поражения легких является респираторный дистресс-синдром, который возникает при употреблении морфина, нитрофурана, ацетилсалициловой кислоты.

Меперидин может вызывать развитие *плеврита*.

Поражение средостения включает лимфаденопатию (псевдолимфоматозная трансформация при использовании дифенилгидантоина или метотрексата) и липоматоз медиастинальной клетчатки в рамках лекарственного синдрома Иценко—Кушинга. Нарушения иннервации легких развиваются на двух уровнях — центральном (блокада дыхательного центра при применении наркотических, седативных средств и транквилизаторов) и периферическом (блокада нервно-мышечных синапсов, которую вызывают аминогликозиды и некоторые полимиксины, курареподобные средства). Нередко подобные изменения требуют специальной терапии, например, назначения налоксона для стимуляции дыхательного центра. Пора-

жение плевры чаще сочетается с изменениями в паренхиме легких (серозит при реакциях гиперчувствительности, волчаночном синдроме). *Фиброз плевры* развивается при проведении лучевой терапии или лечении пропранололом. Алкалоиды спорыньи (метисергид, эрготамин) вызывают склероз плевры, ретроперитонеальный фиброз и фиброзное утолщение створок клапанов сердца. Препараты различных групп могут быть причиной повреждения сосудов легких с развитием респираторного дистресс-синдрома, реже тромбоэмболий, тромбозов, легочной гипертонии. *Легочный васкулит* встречается при лечении нитрофуранами, сульфаниламидами, пенициллином, гидралазином и прокаинамидом. Для него характерно наличие системных проявлений поражения кожи, суставов, мышц и т.д. При применении D-пенициллина описано развитие синдрома Гудпасчера.

Реакции со стороны кожи и ее придатков

Поражение кожи может развиваться как при прямом внешнем контакте, так и системном применении лекарств. Возможны различные механизмы воздействия, включая токсические, аллергические реакции, изменения кожной микрофлоры.

Высыпания на коже могут носить разнообразный характер. Эритематозные сыпи чаще макулезного типа иногда напоминают изменения при краснухе, скарлатине. Возможны сыпи типа крапивницы, пурпуры, узловой эритемы, везикулезные, буллезные, пустулезные. Большинство из них аллергического происхождения и возникают на 8—10-й день лечения и в последующем бесследно исчезают.

Высыпания типа акне (пустулы) связаны с функциональными нарушениями потовых желез с последующей инфекцией фолликулов. Узелковые высыпания преимущественно на ногах возникают вследствие васкулита кожи, как и узловая эритема, чаще всего при применении бромидов, йодидов, сульфаниламидов, препаратов золота.

Бляшки и инфильтраты кожи в результате ксантогранулематоза развиваются нередко при применении препаратов-депо.

Высыпания типа плоского лишая могут появиться спустя месяцы после начала лечения фенотиазинами, тиазидами, метилдопой, бета-симпатолитиками, соединениями золота и др. Механизм их возникновения неясен.

Везикулезные высыпания при значительном распространении проявляются *эритродермией*. Буллезные высыпания, если они охватывают большие участки кожи и сопровождаются накоплением жидкости, могут привести к расстройствам гемодинамики с гипотонией (вследствие гиповолемии, а возможно, и гипопротеемией).

Тяжелая форма мультиформной экссудативной эритемы (синдром Стивенса—Джонсона) с распространением на слизистые оболочки приводит к летальному исходу у 1/3 больных. При токсическом буллезном некролизе эпидермиса (синдром Лайла) летальность достигает 50%.

Высыпания типа псориаза обычно возникают в области коленных и локтевых суставов и могут быть связаны с аллергической реакцией на β -симпатолитики.

Крапивница, как и отек Квинке, относится к анафилактическим реакциям и возникает в ответ на применение множества лекарств и пищевых добавок. Контактная крапивница возникает при ланолиналкогольных аппликациях.

Гиперпигментация кожи бывает связана с непосредственным отложением в коже, например, серебра (аргироз), каротина или с увеличенным накоплением меланина (меланоз) под влиянием фенотиазинов, цитостатиков, АКТГ. Коричневое прокрашивание кожи лица меланином наблюдалось при многолетнем приеме гормональных контрацептивов.

Депигментация может быть при витилиго, например после местного применения кортикостероидов, и связана с атрофией эпидермиса.

Фотодерматозы с изменениями, близкими загару, на открытых участках кожи наблюдались при лечении фенотиазинами, тетрациклинами, сульфаниламидами, амиодароном. Они могут быть обусловлены фототоксическим и фотоаллергическим эффектами. В первом случае лекарство под влиянием ультрафиолетовых лучей превращается в токсичное соединение, во втором случае трансформируется в гаптен с последующим образованием полного антигена. Фототоксические реакции являются дозозависимыми и при определенной дозировке возникают почти у всех больных через 8—18 ч после начала лечения. Фотоаллергические реакции носят индивидуальный характер, не зависят от дозы. Повторно возникающие фотодерматозы могут в ряде случаев приводить к необратимым изменениям кожи. Амиодарон может вызывать дозозависимую фототоксичность с прокрашиванием кожи в голубой цвет. Фотоаллергический эффект наблюдался при лечении гормональными контрацептивами, барбитуратами, хлорохином, хлортиазидом, хлорпропамидом, сульфаниламидами и др.

Некоторые лекарственные вещества, например, препараты зверобоя, амиодарон, галоперидол, пероральные гипогликемические препараты, фторхинолоны, тетрациклины, НПВС и др., повышают чувствительность кожи к действию УФ-лучей — фотосенсибилизации. Она обычно проявляется как светобоязнь и быстрая способность кожи загорать. Фотосенсибилизация также развивается при передозировке сульфаниламидов.

Лекарственная пурпура является следствием аллергического васкулита или тромбоцитопении (прямого токсического повреждения тромбоцитов). При васкулитах могут развиваться геморрагические некрозы кожи. Последние возникают иногда при лечении цитостатиками и веществами, влияющими на кровоток в коже.

Подкожные липоатрофии могут быть при многократных инъекциях инсулина.

Панникулит характеризуется очаговыми воспалительными изменениями подкожной жировой клетчатки и может наблюдаться при быстрой отмене глюкокортикоидов.

Себоррея с акнеподобными пустулезными высыпаниями наблюдалась под влиянием андрогенов, кортикостероидов, противосудорожных туберкулостатиков. Иногда это явление связано с одновременным поражением печени (лекарственным или алкогольным).

Под непосредственным влиянием цитостатиков через 1—2 недели после начала лечения отмечается уменьшение роста волос или их потеря (алопеция). Это повреждение необратимо.

Обратимое выпадение волос наблюдалось под влиянием андрогенов, тиреостатиков, гиполипидемических средств, ретиноидов.

Гипертрихоз на лице, конечностях возникает под влиянием глюкокортикоидов, миноксидила, а также пенициллина. Гирсутизм характеризуется избыточным ростом волос по мужскому типу у женщин и детей под влиянием избытка андрогенов. Обратимые изменения цвета волос могут быть вследствие нарушения образования пигмента при лечении хлорохином.

Изменения ногтей могут быть прежде всего в виде наружной пигментации различного цвета: черного (нитрата серебра), темно-коричневого (дитранол), коричневого (перманганат калия), желтого (клиокинол). Прием некоторых лекарств внутрь также приводит к изменению цвета ногтей на желтый (тетрациклин), красный (фенолфталейн), темно-коричневый (препараты золота).

Нарушения роста ногтей бывают обусловлены прямым токсическим действием цитостатиков или ретиноидов, а иногда основаны на фотоактивировании такими препаратами, как тетрациклин, псорален, беноксапрофен и др.

Наиболее тяжелой формой поражения кожи и ее придатков является *синдром Лайла* (токсический эпидермальный некролиз), который встречается не более чем в 1 случае на 1000 назначений. Его основным клиническим проявлением является буллезное поражение более 30% поверхности кожных покровов с последующим некротическим отторжением эпидермиса. Заболевание сопровождается метаболическими нарушениями, поражениями внутренних органов. Оно характеризуется чрезвычайно высокой летальностью (17—36% случаев). В основе синдрома Лайла лежит токсико-аллергическая реакция, вызванная применением ряда ЛВ (табл. 6.21).

При развитии синдрома Лайла или подозрении на него необходима немедленная госпитализация больного. Чем раньше она произойдет, тем более благоприятным будет течение болезни.

Таблица 6.21. ЛВ, вызывающие развитие токсического эпидермального некролиза²⁴

Группа ЛВ	ЛВ (монопредпараты или комбинация)
НПВС*	Анальгин + хинин Ацетилсалициловая кислота + аскорбиновая кислота Ацетилсалициловая кислота + аскорбиновая кислота + парацетамол Ацетилсалициловая кислота + кофеин + парацетамол Ацетилсалициловая кислота + лимонная кислота + натрия гидрокарбонат Диклофенак Ибупрофен + питофенон + фенпивериния бромид Метамизол натрия Метамизол натрия + питофенон + фенпивериния бромид? Набуметон

Таблица 6.21. Окончание

Группа ЛВ	ЛВ (монопрепараты или комбинация)
Противоподагрические средства	Аллопуринол Аллопуринол+бензбромарон
Фторхинолоны	Ципрофлоксацин
Сульфаниламиды	Сульфасалазин Ко-тримоксазол
Противогрибковые	Флуконазол
Противосудорожные	Ламотриджин
Противоопухолевые	Флударабин
Ингибиторы АПФ	Рамиприл Спираприл Эналаприл Эналаприл+гидрохлоротиазид Эналаприлат

* Чаще других ЛВ вызывают развитие синдрома Лайла.

Лечение токсического *эпидермального некролиза* предполагает отмену препарата, вызвавшего его развитие. Назначается антибактериальная терапия (предпочтительнее — местная) для профилактики вторичной инфекции. Базисную терапию синдрома Лайла составляют глюкокортикоиды, антигистаминные препараты и при необходимости — наркотические анальгетики. При неэффективности глюкокортикоидной терапии назначают обычное лечение ожоговых больных. Может проводиться плазмаферез для профилактики токсических осложнений.

Реакции со стороны соединительной ткани и скелетной мускулатуры

Атрофические изменения соединительной ткани происходят под влиянием глюкокортикоидов вследствие угнетения активности фибробластов, уменьшения образования соединительнотканых волокон и основного вещества соединительной ткани. При этом образуются стрии, чаще на туловище, ухудшается заживание ран. Аналогичное действие на раны оказывают цитостатики и в меньшей степени НПВС.

Фиброз в результате пролиферации соединительной ткани может развиваться в различных органах и частях тела с нарушением их функций, например, в забрюшинном пространстве (ретроперитонеальный фиброз), средостении, легких, эндо- и перикарде. Чаще всего фиброз развивается под влиянием метисергида, реже ганглиоблокаторов, β -адреноблокаторов.

Лекарственная системная красная волчанка (СКВ) вызывается особым типом аллергической реакции (с обнаружением в крови антиядерных антител). Клинически выявляют поражение кожи, синовиты, серозиты, васкулиты с функциональными нарушениями со стороны суставов, почек, сердца, легких, нервной системы, мышц. Волчанка может быть спровоцирована гидралазином, изониазидом, новокаиномидом, противосудорожными средствами, хлорпромазином. В отно-

шении указанных средств известна дозозависимость возникновения СКВ, но в отдельных случаях волчанка была спровоцирована D-пеницилламином, метилтиоурацилом, метилдопой и др. При отмене указанных препаратов возможно обратное развитие по крайней мере части проявлений.

Возникновение артралгий и артритов является побочным эффектом применения многочисленных препаратов скорее всего в результате аллергических реакций. У предрасположенных лиц возможен подагрический артрит вследствие задержки мочевой кислоты под влиянием салуретиков, этамбутола или усиленного ее образования при лечении цитостатиками (с массивным разрушением клеток и их ядер).

Альгодистрофия — это болезненные трофические изменения костей, мышц, суставов, кожи как следствие фиброзирования тканей капсул суставов, например, верхних конечностей в виде болезненного синдрома "плечо—рука". Альгодистрофия может возникнуть при лечении изониазидом, фенobarбиталом.

Поражение костей чаще всего возникает при остеопорозе, остеомалации и рахите. Остеомалация и рахит связаны с нарушением обмена кальция и уменьшением минерализации костей под влиянием противосудорожных препаратов (фенитоин, фенobarбитал). Эти препараты, вероятно, вызывают распад витамина D с гипокальциемией и глюкокортикоидов, тормозящих всасывание витамина D. Изредка при хронической интоксикации алюминием, возможно, в результате приема антацидов, развивается гипофосфатемия.

Остеопороз характеризуется уменьшением костной ткани в целом, что выявляется рентгенологически, иногда сопровождается болями и может приводить к спонтанным переломам.

Асептический некроз костей — редкое осложнение, которое может возникнуть вследствие локальных нарушений кровотока при артериографии с введением рентгеноконтрастного вещества. При этом возможны спонтанные переломы. Асептические некрозы головок бедренных костей возникают при длительной кортикостероидной терапии.

Остеосклероз с усилением минерализации костей развивается при передозировке фторидов, активирующих остеобласты. К аналогичному эффекту приводит передозировка витамина D, особенно у детей, и передозировка антацидов.

Миалгии, иногда в сочетании с мышечными судорогами и полинейропатией и даже ретроперитонеальным фиброзом, возникают при лечении метисергидом. Миалгии могут быть связаны с задержкой жидкости после приема гормональных контрацептивов, с потерей калия и магния.

Мышечная слабость может быть связана с миопатией (повреждением мышечных клеток) или миастенией (нарушением передачи возбуждения в нервно-мышечных синапсах), а также нейропатией.

Миастения может быть вызвана не только периферическими миорелаксантами, но и антибиотиками (аминогликозиды, тетрациклины, макролиды) пеницилламином, хлорохином, хинидином, литием, β -адреноблокаторами). Аминогликозиды могут оказывать курареподобное действие. Усиление проявле-

ний миастении возможно под влиянием мембраностабилизирующих веществ, тормозящих трансмембранный ток кальция, например, местных анестетиков, β -адреноблокаторов.

Миотония с повышением тонуса мускулатуры, сохраняющимся после завершения произвольного движения, наблюдалась при лечении хлорохином, аминокaproновой кислотой.

Нарушение координации мышечных усилий в виде атаксии бывает связано с передозировкой нейролептиков. Тремор как проявление паркинсонизма наблюдали при стимуляции β_2 -адренергических рецепторов.

Миопатии могут быть связаны с вышеперечисленными повреждениями мембран и проведением нервного возбуждения. Помимо этого, возможны различные варианты поражения самих мышечных клеток. Так, рабдомиолиз — редкое поражение (иногда смертельное), которое характеризуется болезненным набуханием крупных проксимальных мышц с переходом в вялый паралич, развитием фиброза, уплотнения с контрактурой. В острый период возможны гиперкалиемия и нарушения ритма, миоглобинурия с острой почечной недостаточностью, расстройства дыхания. Это поражение может быть вызвано приемом цитостатиков, амфотерицина, карбеноксолона, длительным применением опиатов и амфетаминов.

Ряд других форм миопатии характеризуется болезненным поражением скелетной мускулатуры, мышечной слабостью, иногда с судорожными подергиваниями. Среди них выделяют некротизирующую миопатию, которая по своему характеру почти неотличима от описанного рабдомиолиза и может рассматриваться как легкая его форма, будучи вызвана теми же лекарствами. Но, кроме того, возникновение этой формы миопатии могут спровоцировать клофибрат, винкристин, литий, β -блокаторы, симпатомиметические средства. При биопсии, кроме некрозов, находят явления фагоцитоза и регенерацию мышц. Помимо указанных выше проявлений в особенно тяжелых случаях возможна миоглобинурия, повышение содержания в крови креатинфосфокиназы, лактатдегидрогеназы.

В последние годы появились публикации о связи миопатий с применением статинов и фибратов. Так, например, мибередил подавляет метаболизм ингибиторов ГМГ-КоА-редуктазы (статинов), опосредованный CYP 3A4. В результате в 7 раз увеличивается плазменная концентрация симвастатина или его метаболита ловастатина (который также может использоваться как независимое ЛС) и резко повышается риск возникновения рабдомиолиза, который может приводить к развитию миопатий. Из-за высокой частоты встречаемости тяжелых побочных эффектов (в т.ч. смерти), фирма Bayer была вынуждена снять с продаж препарат липобай (церивастатин).

Полимиозит (или дерматомиозит) очень сходен с вышеописанным поражением, имеет, видимо, аллергическое происхождение, иногда является одним из проявлений лекарственной красной волчанки. Может возникнуть при применении D-пенициллина, леводопы, гидралазина, новокаинамида, фенитоина. Иногда это поражение трудно отличить от идиопатического, требующего длительного применения больших доз кортикостероидов.

Вакуолизирующая, или гипокалиемическая, форма миопатии возникает вследствие интенсивного лечения мочегонными и слабительными, проявляется мышечной слабостью.

Известны подострые и хронические миопатии, протекающие без боли. Наиболее типична и широко известна кортикостероидная миопатия. Характерное проявление — мышечная слабость, но в легких случаях возможны лишь изменения электромиограммы. Гистологически в тяжелых случаях находят атрофию мышечных волокон.

Хлорохиновая миопатия изредка наблюдается при многомесячном лечении этим препаратом и практически не отличается от стероидной. При отмене препарата проходит очень медленно.

Очаговые миопатии с нерезкой воспалительной реакцией и фиброзом могут возникать после внутримышечных инъекций различных препаратов и иногда характеризуются выраженной болезненностью и повышением уровня креатинфосфокиназы.

Злокачественная гиперпирексия может быть следствием миопатий, вызванных различными наркотиками и миорелаксантами, реже антидепрессивными средствами. Проявления: быстро возникающая мышечная ригидность, тахикардия, гипертония, тахипноэ с повышением температуры до 42°C. Одновременно находят гипергликемию, метаболический ацидоз, гиперкалиемию. Летальность достигает 60—70%. В основе лежит аутосомно-доминантное наследственное поражение с нарушением связывания кальция в саркоплазматическом ретикулуме.

Нежелательные реакции со стороны глаз

Поражение глаз под влиянием лекарств может проявляться изменениями кожи век, конъюнктивы, радужной оболочки, хрусталика, сетчатки, зрительного нерва, глазодвигательных мышц, внутриглазного давления.

Изменение моторики глаза может выражаться в виде птоза — при употреблении снотворных и успокаивающих, нейро-релаксантов, цитостатиков, симпатолитиков. Нистагм может быть связан с приемом противоэпилептических, нейролептических, снотворных средств, препаратов золота, антималярийных препаратов, салицилатов. Нарушение конвергенции с диплопией, стробизмом наблюдали при лечении нейролептиками, амфетамином, седативными средствами, стрептомицином, глюкокортикоидами, салицилатами. Изменение цвета век было связано с лечением препаратами серебра (аргироз), золота, ртути. В отдельных случаях они становились пурпурно-красными при лечении фенотиазинами.

Конъюнктивит и кератоконъюнктивит в результате аллергических реакций возникают под влиянием очень многих лекарств, чаще в легкой форме, имеют обратимый характер. Наиболее тяжелое поражение конъюнктивы наблюдают при синдроме Стивенса—Джонсона и при синдроме

Лайла. При этом иногда требуется местное применение глюкокортикоидов.

Нарушения зрения, связанные с катарактой, наблюдались при лечении глюкокортикоидами и АКТГ, бусульфаном, аллапуринолом.

Расширение зрачка с изменением внутриглазного давления могут вызвать симпатомиметические средства, индометацин, хлорпропамид, противосудорожные.

Токсическое повреждение сетчатки с нарушением зрения возникало при лечении сульфаниламидами, салуретиками, сердечными гликозидами.

Неврит зрительного нерва, сопровождающийся ухудшением ночного зрения, различения цветов в результате демиелинизирующего поражения, был связан с приемом этамбутола, изониазида, хлорамфеникола, хлорохина, сердечных гликозидов.

Тромбозмембранозные поражения сосудов сетчатки с ишемией и атрофией сосочка возникали при применении гормональных контрацептивов.

Глаукома в результате повышения внутриглазного давления, помимо вызывающих мидриаз веществ (парасимпатолитики, нейролептики, симпатомиметики), также может быть связана с приемом глюкокортикоидов.

Краткие итоги главы

Наличие нежелательных реакций при применении лекарственных веществ снижает эффективность проводимой терапии и в ряде случаев требует ее отмены или коррекции.

Нежелательные реакции могут наблюдаться со стороны любых органов и систем. В ряде случаев они не требуют каких-либо вмешательств со стороны и доставляют лишь определенный дискомфорт пациенту, снижая комплаенс проводимой терапии и ухудшая качество жизни пациента. В других случаях необходим постоянный мониторинг за нежелательными реакциями с тем, чтобы они не стали чрезмерными. И, наконец, существуют нежелательные реакции, которые требуют немедленной корректировки проводимой терапии.

Нежелательные реакции могут возникать при употреблении препаратов любых групп. Вероятность развития нежелательных реакций повышается при наличии лекарственных взаимодействий (см. гл. 5).

Для того чтобы минимизировать побочные эффекты лекарственных препаратов и максимизировать терапевтические, проводится оптимизация лекарственной терапии, рассматриваемая в следующей главе.

Литература

1. Pirmohamed M., Breckenridge A.M., Kitteringham N.R., Park B.K. *BMJ* 2. 1998; 316: 1295—8.
3. Ernst F.R., Grizzle A.J. *J. Am. Pharm. Assoc.* 200; 41: 192—9.
4. Bosker G. *Pharmatecture*. St. Louis 1999.
5. Зубков В.В. *Кач. клин. практ.* 2001; (1): 52—60.
6. Davies D.M. (ed.) *Textbook of adverse drug reactions*. Oxford, 1991.
7. Ушкалова Е.А., Овчинникова Е.А. *Фарматека*, 2001; (9/10): 55—60.
8. White T.J., Arakelian A., Rho J.P. *Pharmacoeconomics* 1999; 15: 445—58.
9. Imbs J.L., Pouyanne P., Haramburu F. et al. *Therapie* 1999; 54: 21—7.
10. Einarson T.R. *Ann Pharmacother* 1993; 27: 832—40.
11. Park B.K., Pirmohamed M., Kitteringham N.R. *Chem Res Toxicol* 1998; 68: 385—424.
12. Naisbitt D.J., Gordon S.F., Pirmohamed M., Park B.K. *Drug. Saf.* 2000; 23 (6): 483—507.
13. Балаболкин И.И. (ред.) *Аллергические болезни у подростков*. М., 2002.
14. Sach S.B., Ronnau A.C., von Schmiedeberg S., et al. *Dermatology* 1997; 195: 60—4.
15. Ярилин А.А. *Основы иммунологии*. М., 1999.
16. Bosker G. *Pharmatecture*. 1999.
17. Абрамченко В.В. *Вопр. охраны материнства и детства*. 1989; 34 (3): 44—9.
18. Белоусов Ю.Б., Самсыгина Г.А. (ред.) *Клиническая фармакология лекарственных средств, влияющих на плод и новорожденного и экскретирующихся с грудным молоком*. М., 1989.
19. *Physicians' desk reference* (43 edition). N.Y., 1989.
20. Чернов Ю.Н., Бычков В.И., Ватищева Г.А., Чембарцева И.В. *Лекарство и беременность*. Воронеж, 1999.
21. Jick H. et al. *N. Engl. J. Med.* 1998; 339: 719—24.
22. Ушкалова Е.А. *Фарматека*, 2001; 7: 45—53.
23. Гуревич М.В., Гуревич К.Г., Лобанова Е.Г. *Фарматека*, 2001; (7): 54—7.
24. Овчинникова Е.А., Овчинникова Л.К., Ушкалова А.В. *Фарматека*, 2002; (2—3): 46—54.

Глава 7.**Принципы фармакокинетической оптимизации лекарственной терапии**

Подбор режима введения и дозировки ЛВ с целью повышения эффективности терапии и снижения числа побочных эффектов называется оптимизацией терапии.

Цели оптимизации фармакотерапии

Оптимизация фармакотерапии проводится со следующими целями (рис. 7.1):

- повышение эффективности терапии;
- снижение вероятности развития побочных эффектов;
- улучшение качества жизни и комплаенса пациентов;
- снижение стоимости проводимой терапии.

В зависимости от целей, которые ставит врач, выделяют следующие виды терапии:

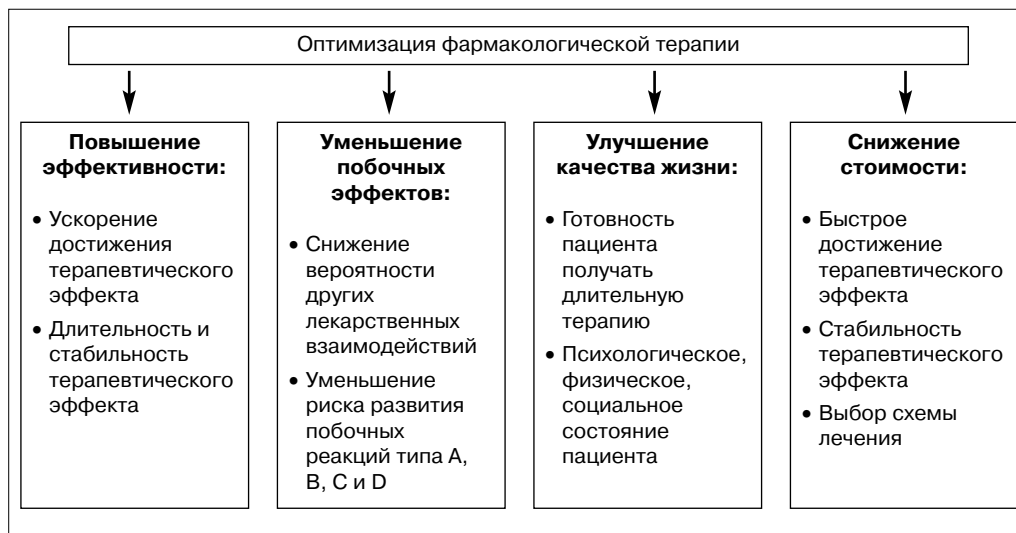


Рис. 7.1. Основные цели оптимизации фармакотерапии

1. **Этиотропную терапию**, направленную на ликвидацию причины болезни; например, применение противомикробных средств при инфекционных заболеваниях или антидотов — при отравлениях токсическими веществами.

2. **Патогенетическую терапию**, имеющую целью устранение или подавление механизмов развития болезни. Многие ЛВ оказывает именно патогенетическое действие — гипотензивное, антиаритмическое, противовоспалительное, антагонистическое, антидепрессивное и т.д.
3. **Симптоматическую терапию**, направленную на устранение или уменьшение отдельных проявлений болезни. К симптоматическим средствам можно отнести обезболивающие препараты, не влияющие на причину или механизм развития болезни. Однако в некоторых случаях (например, при инфаркте миокарда) они могут существенно влиять на течение патологического процесса, по сути дела оказывая патогенетическое действие.
4. **Заместительную терапию**, проводящуюся при недостаточности естественных биологически активных веществ. К средствам заместительной терапии относят ферментные препараты, гормоны и их аналоги, витамины, которые, не устраняя причины заболевания, могут обеспечить нормальную жизнедеятельность организма в течение многих лет. Например, препараты инсулина не влияют на выработку инсулина в островках поджелудочной железы, но при условии постоянного введения в течение всей жизни больного обеспечивают нормальный обмен углеводов в его организме.
5. **Профилактическую терапию**, назначаемую для предупреждения развития заболеваний. Профилактическими средствами являются некоторые противовирусные, дезинфицирующие препараты, вакцины, сыворотки и т.д.

7.1. Фармакокинетическая оптимизация терапии

*Состояния,
требующие
оптимизации
фармакотерапии*

Наиболее целесообразно проведение фармакокинетической оптимизации лечения в следующих случаях¹:

1. **У больных в тяжелом состоянии**, когда терапевтический эффект может быть достигнут только за счет применения максимальных дозировок препаратов. В этом случае значительно сужается терапевтический диапазон и увеличивается вероятность проявления побочного действия лекарственных веществ. В первую очередь это относится к цитостатическим препаратам и антибиотикам.
2. **При купировании острых состояний**. При этом вначале препараты вводятся в ударных (максимально допустимых) дозах, а затем проводится длительная поддерживающая терапия. К таким препаратам относятся: сердечные гликозиды, бронхолитики, гормоны, антиконвульсанты.
3. **При использовании препаратов, передозировка которых сопровождается угнетением жизненно важных центров** — сосудодвигательного и дыхательного (средства для наркоза).
4. **При необходимости длительного приема лекарств**, особенно на фоне тяжелых органических заболеваний. При этом сле-

дует отметить, что длительное назначение лекарственных препаратов может приводить к изменению их биотрансформации и кумуляции лекарственных веществ и их метаболитов в организме. Особое внимание следует уделить антигипертензивным, в том числе диуретическим и антиангинальным, средствам, противоэpileптическим и противопаркинсоническим препаратам, противомикробным средствам.

5. При назначении лекарственных препаратов с узким терапевтическим диапазоном (см. табл. 1).

Фармакокинетическая оптимизация при однократном назначении лекарственных средств

Концентрация лекарственного вещества в плазме крови и его терапевтический эффект зависят от способа его введения (рис. 7.2). Обычно системная биодоступность препарата в зависимости от способа введения определяются следующим образом: внутримышечное > подкожное > пероральное введение. Скорость поступления ЛВ в кровь обычно изменяется так: субlingвальное, мышечное или ректальное > пероральное > подкожное введение. Способ введения зависит от формы лекарственного препарата и желаемой быстроты развития терапевтического эффекта (см. гл. 1).

Обычно при увеличении введенной дозы лекарственного вещества, возрастает его концентрация в крови (рис. 7.3). Следо-

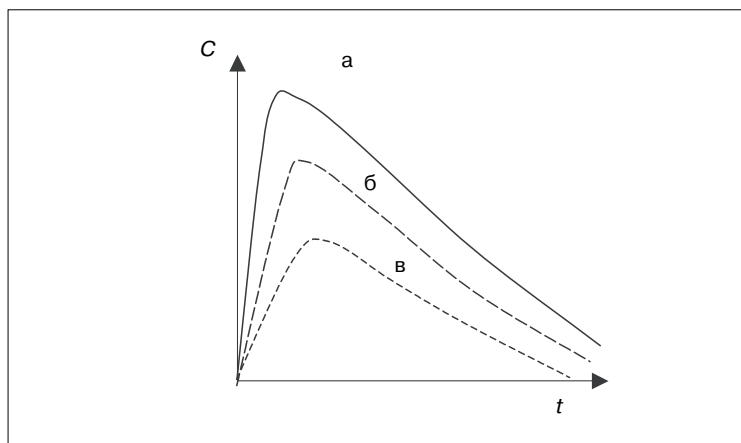


Рис. 7.2. Гипотетическая зависимость концентрации лекарственного препарата в плазме крови при его введении в одной и той же концентрации: (а) внутримышечно, (б) подкожно, (в) перорально

вательно, увеличивая или уменьшая дозу введенного лекарственного препарата, можно повысить или снизить его концентрацию в месте действия. В соответствии с этим можно подобрать первую дозу вводимого препарата. Препараты с четкими дозозависимыми эффектами приведены в табл. 7.1.

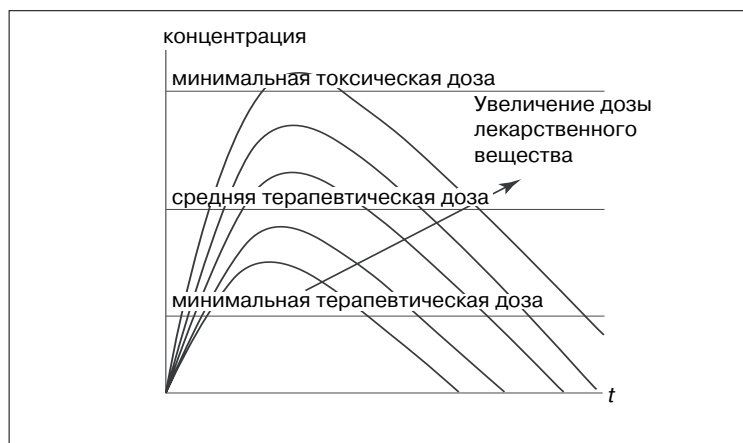


Рис. 7.3. Типичная зависимость концентрации лекарственного средства в крови от введенной дозы

Таблица 7.1. Лекарственные средства с дозозависимой кинетикой

Этап фармакокинетики и механизм	Лекарственное средство	Особенности фармакокинетики
Абсорбция в ЖКТ		
Насыщение транспорта через кишечную стенку	Амоксициллин	Уменьшение биодоступности
Низкая растворимость	Гризеофульвин	Уменьшение биодоступности
Насыщение пресистемного метаболизма	Никардипин	Увеличение биодоступности
Распределение		
Насыщение белков плазмы	Напроксен	Увеличение несвязанной фракции, увеличение V_d
Почечная экскреция		
Насыщение активной секреции	Пенициллин	Уменьшение почечного клиренса
Насыщение активной реабсорбции	Аскорбиновая кислота	Увеличение почечного клиренса
Снижение pH мочи	Салициловая кислота	
Насыщение белков плазмы	Дизопирамид	Увеличение почечного клиренса
Нефротоксичность	Аминогликозиды	Уменьшение почечного клиренса
Увеличение почечного кровотока	Теofilлин	Увеличение почечного клиренса
Метаболизм		
Индукция ферментов	Карбамазепин	Увеличение печеночного клиренса
Гепатотоксичность	Ацетаминофен	Уменьшение печеночного клиренса
Насыщение белков плазмы	Преднизолон	Увеличение печеночного клиренса
Уменьшение кровотока через печень	Пропранолол	Уменьшение печеночного клиренса
Ингибирование метаболитами	Лидокаин	Уменьшение печеночного клиренса

Дозозависимая абсорбция сопровождается изменением скорости и полноты всасывания лекарства, в результате чего изменяется также биодоступность.

Растворимость лекарственной формы, зависящая от дозы, свойственна ЛВ с низкой липидорастворимостью; при этом с увеличением доз абсорбция не увеличивается, а уменьшается (например, гризеофульвин, ацикловир). Во всасывании лекарств в ЖКТ, помимо процессов диффузии и фильтрации, участвуют активные транспортные системы. Однако активность этих систем не безгранична и насыщаема. Поэтому при увеличении доз некоторых лекарств, абсорбция которых осуществляется путем активного транспорта, может наблюдаться уменьшение их всасывания. Так, амоксициллин в дозе 375 мг имеет наибольшую биодоступность, увеличение доз ведет к снижению биодоступности и C_{max} .

Лишь в простейшем случае верно предположение о наличии линейной связи между назначенной дозой лекарственного вещества и его концентрацией в плазме крови. Между тем для большинства лекарственных препаратов эта связь нелинейна. Основные причины данного феномена следующие:

**Факторы,
определяющие
нелинейный
характер связи
"доза—эффект" ЛВ**

1. Потенцирование биодоступности препарата при увеличении его дозировки. Подобный феномен наблюдается, например, у ряда макролидных антибиотиков (рис. 7.4). В этом случае повышение дозы препарата в 2 раза (с 200 до 400 мг) приводит к более чем двукратному повышению их максимальной концентрации в плазме крови.

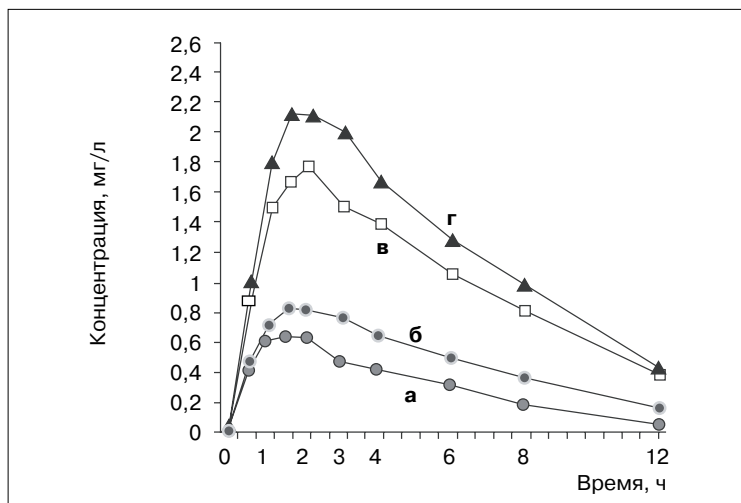


Рис. 7.4. Концентрация кларитромицина в плазме крови после однократного приема 100 (а), 200 (б), 300 (в), 400 (г) мг препарата *per os* натошак²

2. Снижение биодоступности для плохорастворимых ЛВ (см. рис. 1.23 и комментарии к нему). Увеличение оральной дозы подобных препаратов приводит к уменьшению их

растворимости в воде и, следовательно, их всасыванию в кишечнике и системной биодоступности³.

3. Наличие сопутствующих заболеваний (см. также гл. 5). Так, концентрации азиромицина в плазме крови вне и во время пневмонии отличаются (рис. 7.5).

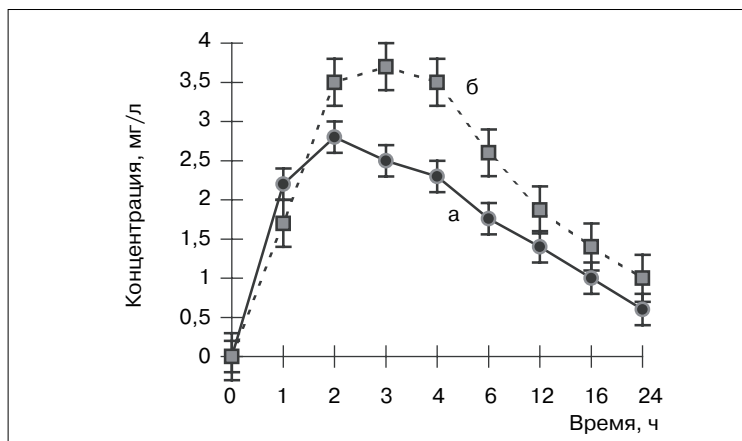


Рис. 7.5. Фармакокинетика кларитромицина в плазме крови при однократном введении 500 мг *per os* натощак вне (а) и во время (б) пневмонии⁴

4. Активным действующим веществом является не само ЛВ, а его метаболит. Это положение иллюстрирует рис. 7.6, на котором приведена зависимость концентрации активного метаболита трандолаприлата, трандолаприлата, в зависимости от дозы трандолаприла. Следует заметить, что повышение дозы трандолаприла приводит не только к нелинейному увеличению концентрации трандолаприлата в плазме крови, но и к изменению вида фармакокинетической кривой для этого вещества.

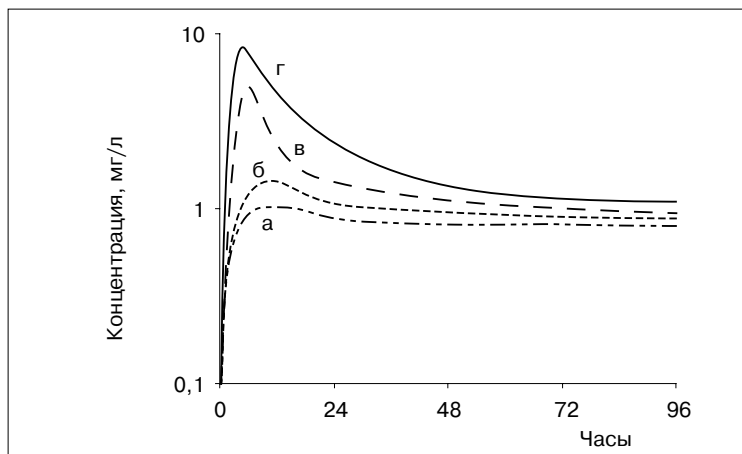


Рис. 7.6. Зависимость концентрации трандолаприлата в плазме крови после перорального приема трандолаприла в дозе 0,5 (а), 1 (б), 2 (в) и 4 (г) мг⁵

Итак

1. Системная биодоступность ЛВ при дозозависимой абсорбции определяется тремя факторами: растворимостью лекарственной формы в ЖКТ; насыщенностью механизмов, участвующих в переносе лекарственного вещества через мембраны кишечной стенки; насыщенностью печеночного метаболизма при первом прохождении через печень.
2. Для ряда ЛВ характерна нелинейная зависимость их концентрации в плазме крови от введенной дозы. К основным причинам этого феномена относятся: повышение биодоступности ЛВ при увеличении его дозировки; уменьшение абсорбции плохо растворимых ЛВ с увеличением их дозы при приеме внутрь; случаи, когда фармакологически активным началом является метаболит ЛВ.

**Фармакокинетическая оптимизация
при повторном назначении
лекарственных средств**

До настоящего времени мы предполагали, что лекарственное средство вводится в организм человека или экспериментального животного однократно. Однако в реальных условиях может потребоваться длительная терапия, т.е. возникнет необходимость многократного введения препарата. При многократном введении лекарственного вещества может наблюдаться индукция/ингибирование ферментов, метаболизирующих препарат, что приводит к изменению его скорости элиминации.

Даже если параметры метаболизма препарата не изменяются, очень важно подобрать кратность введения лекарственного вещества и его дозировку с тем, чтобы его концентрация в любой момент времени находилась в терапевтическом диапазоне. При этом слишком частое введение лекарственного средства или назначение чрезмерно больших доз приводит к избыточному накоплению препарата в организме, в результате его концентрация превышает минимальную токсическую и развиваются токсические осложнения терапии. Если препарат назначается слишком редко или в чрезвычайно малых дозах, то между введениями лекарственного вещества, его концентрация становится меньше минимальной терапевтической, т.е. активное вещество не действует, что приводит к снижению эффективности терапии.

В простейшем случае требуется, чтобы все время терапии концентрация лекарственного вещества находилась в терапевтическом диапазоне: превышала минимальную терапевтическую и была ниже минимальной токсической. В общем случае можно потребовать минимизации/максимизации площади под фармакокинетической кривой, минимизацией суммарной введенной дозы препарата (для снижения стоимости лечения) и т.д.

Для корректной фармакокинетической оптимизации лечения при первом приеме лекарственного препарата проводят определение индивидуальных фармакокинетических параметров. Если лекарственный препарат применяется длительно,

**Факторы,
определяющие
поддержание
концентрации ЛВ
в терапевтическом
диапазоне**

**Определение
индивидуальных
фармакокинетических
параметров**

то для определения индивидуальных фармакокинетических параметров он отменяется на несколько дней. Длительность отмены лекарства определяется его средним временем полувыведения (справочная величина): если бы индивидуальное время полувыведения соответствовало среднему, то за время отмены должно было быть выведено количество препарата, вдвое превышающее его последнюю дозу. Возможно экспериментальное определение времени отмены: препарат отменяется до тех пор, пока он не перестает обнаруживаться в исследуемой ткани.

Принцип подбора первой дозы ЛВ

Первая доза подбирается с тем расчетом, чтобы концентрация лекарственного препарата не превысила минимальную токсическую и в то же время оказалась выше минимальной терапевтической. Вторая доза препарата подбирается так, чтобы концентрация препарата в крови никогда не была меньше минимальной терапевтической (рис. 7.7). При этом легче всего подобрать режимы введения фармакологического препарата с помощью ЭВМ. Аналогичным образом подбираются третья, четвертая дозы и т.д.

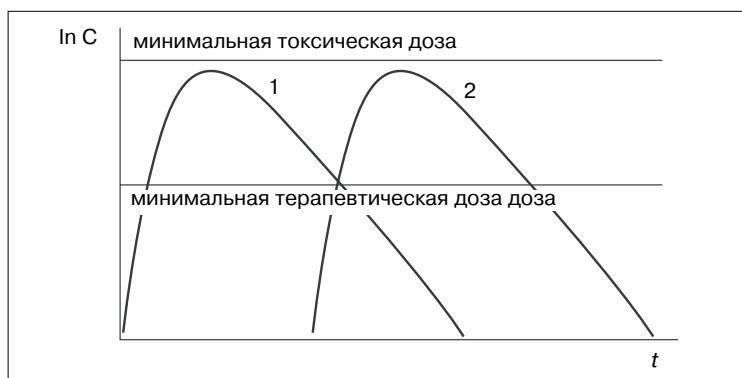


Рис. 7.7. Схема повторного назначения лекарственного препарата

1, 2 — номер введения

Следует заметить, что увеличение числа введений ЛВ позволяет более плавно изменять его концентрацию в камере и увеличить суммарное время действия препарата (рис. 7.8). Как правило, постепенное изменение концентрации лекарственного вещества в камере позволяет уменьшить вероятность возникновения осложнений и приводит к более быстрому достижению терапевтического эффекта. Однако, как правило, увеличение числа введений ЛВ сопровождается снижением комплаенса.

Следует заметить, что стремление поддерживать концентрацию лекарственного вещества на постоянном уровне в пределах терапевтического диапазона основано на результатах опытов *in vitro*. В клеточной культуре антибиотики тормозят рост микроорганизмов и не препятствуют росту культуры в узком диапазоне концентраций. Уменьшение концентрации ниже определенного уровня приводит к росту микроорганизмов, увеличение концентрации — к гибели клеточной культуры.

При этом в узком диапазоне доз увеличение концентрации антибиотиков приводит к более эффективному торможению роста микроорганизмов.

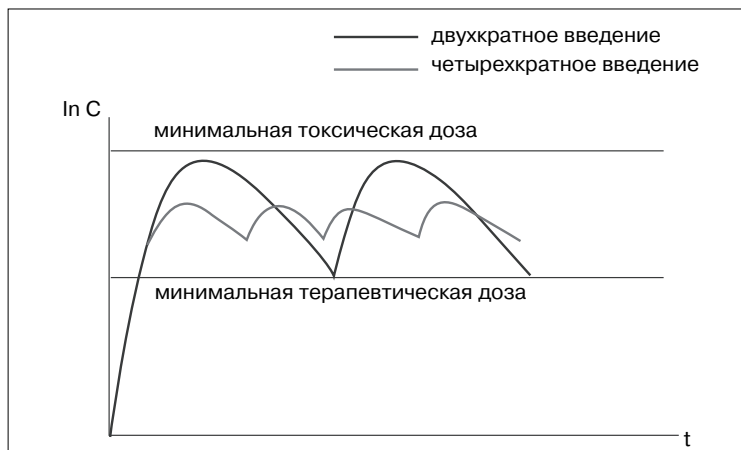


Рис. 7.8. Изменение концентрации лекарственного средства в крови при различных режимах введения

**Принцип подбора
интервалов между
введением ЛВ**

Одна из основных задач фармакокинетической оптимизации лечения — подбор интервалов между введениями лекарственного вещества при его курсовом назначении. Интервалы между введениями лекарственного препарата (Δt) зависят от времени его полувыведения ($T_{1/2}$) и от предполагаемой интенсивности проводимой терапии. В простейшем случае, если $\Delta t = T_{1/2}$, то за время между приемами лекарственного препарата его концентрация в крови уменьшится вдвое.

Если

$$\Delta t = 2^m T_{1/2}, \quad (7.1)$$

то за время между приемами лекарственного препарата его концентрация в крови уменьшится в m раз. В табл. 7.2 приведены степени двойки, что облегчает расчет по формуле (7.1).

Таблица 7.2. Степени двойки

m	2 ^m	m	2 ^m	m	2 ^m
0,1	1,0718	2,0	4,0000	4,1	17,148
0,2	1,1487	2,1	4,2871	4,2	18,379
0,3	1,2311	2,2	4,5948	4,3	19,698
0,4	1,3195	2,3	4,9246	4,4	21,112
0,5	1,4142	2,4	5,2780	4,5	22,627
0,6	1,5157	2,5	5,6569	4,6	24,251
0,7	1,6245	2,6	6,0629	4,7	25,992
0,8	1,7411	2,7	6,4980	4,8	27,858
0,9	1,8661	2,8	6,9644	4,9	29,857

КЛИНИЧЕСКАЯ ФАРМАКОКИНЕТИКА

Таблица 7.2. Окончание

m	2^m	m	2^m	m	2^m
1,0	2,0000	2,9	7,4642	5,0	32,000
1,1	2,1435	3,0	8,0000	5,1	34,297
1,2	2,2973	3,1	8,5741	5,2	36,758
1,3	2,4623	3,2	9,1895	5,3	39,397
1,4	2,6390	3,3	9,8491	5,4	42,224
1,5	2,8284	3,4	10,556	5,5	45,254
1,6	3,0314	3,5	11,314	5,6	48,502
1,7	3,2490	3,6	12,125	5,7	51,984
1,8	3,4822	3,7	12,996	5,8	55,715
1,9	3,7321	3,8	13,928	5,9	59,714
2,0	4,0000	3,9	14,928	6,0	64,000
2,1	4,2871	4,0	16,000	6,1	68,594

Итак

1. Фармакокинетическая оптимизация при повторном назначении лекарственных средств включает правильный подбор первой дозы ЛВ и интервалов между введениями.
2. Первая доза подбирается с тем расчетом, чтобы концентрация ЛВ не превысила минимальную токсическую и в то же время оказалась выше минимальной терапевтической.
3. При правильно выбранном интервале между двумя приемами ЛВ его концентрация в крови не снижается меньше минимальной терапевтической.

Индукция и ингибирование ферментов при длительном

назначении лекарственных средств

При длительном назначении лекарственной терапии может наблюдаться изменение скорости их метаболизма ферментами печени из-за их индукции/ингибирования как самим препаратом, так и другими лекарственными средствами (см. гл. 3).

Данное положение иллюстрирует рис. 7.9. При назначении фенобарбитала одновременно с дикумарином приводило к уменьшению его максимальной концентрации в плазме крови и соответственно — к снижению эффективности терапии. Причем этот эффект сохранялся и некоторое время после отмены фенобарбитала.

Поэтому при длительной терапии, а также при назначении одновременно с основным лекарственным средством ингибиторов/активаторов биотрансформации препаратов необходим терапевтический лекарственный мониторинг.

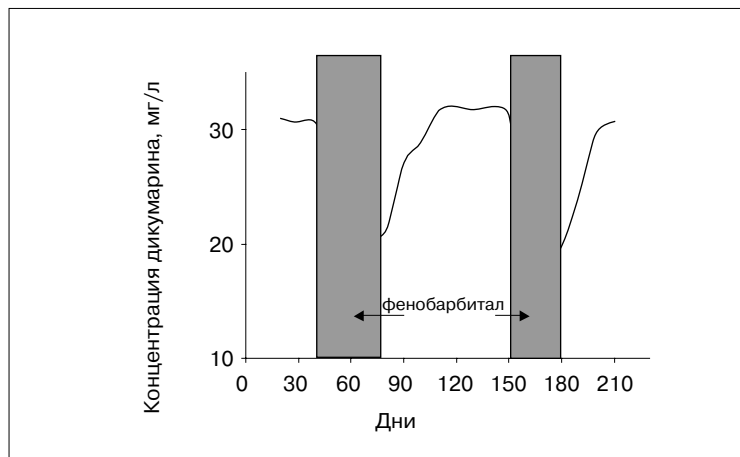


Рис. 7.9. Изменение максимальной концентрации дикумарина в плазме крови при назначении его вместе с фенобарбиталом⁶

7.1 Резюме

Фармакокинетическая оптимизация терапии заключается в правильном подборе режима введения и дозировки ЛВ.

Основные цели оптимизации фармакотерапии включают: повышение эффективности терапии, снижение вероятности развития побочных эффектов, улучшение качества жизни и приверженности лечению пациентов, снижение стоимости проводимой терапии.

7.2. Режимы дозирования лекарственных средств

ЛВ наиболее часто используют в клинической практике в фиксированных дозах и с фиксированными интервалами, например, 100 мг 3 раза в день. При таком режиме назначения стационарная плазменная концентрация препарата подвержена колебаниям в течение суток, но в пределах терапевтических значений. Размах колебаний плазменной концентрации препарата и скорость достижения стационарного состояния и будут зависеть от режима назначения лекарства.

Режим дозирования ЛВ зависит от многих факторов: фармакокинетики (скорости элиминации), широты терапевтического действия, состояния больного и др. (рис. 7.10).

При назначении ЛВ возможно назначение начальных, или нагрузочных, и поддерживающих доз. Нагрузочная и поддерживающая дозы могут быть одинаковыми или различными.

Это зависит от периода полувыведения препарата ($T_{1/2}$), величины его терапевтического индекса, необходимой скорости получения ожидаемого эффекта.

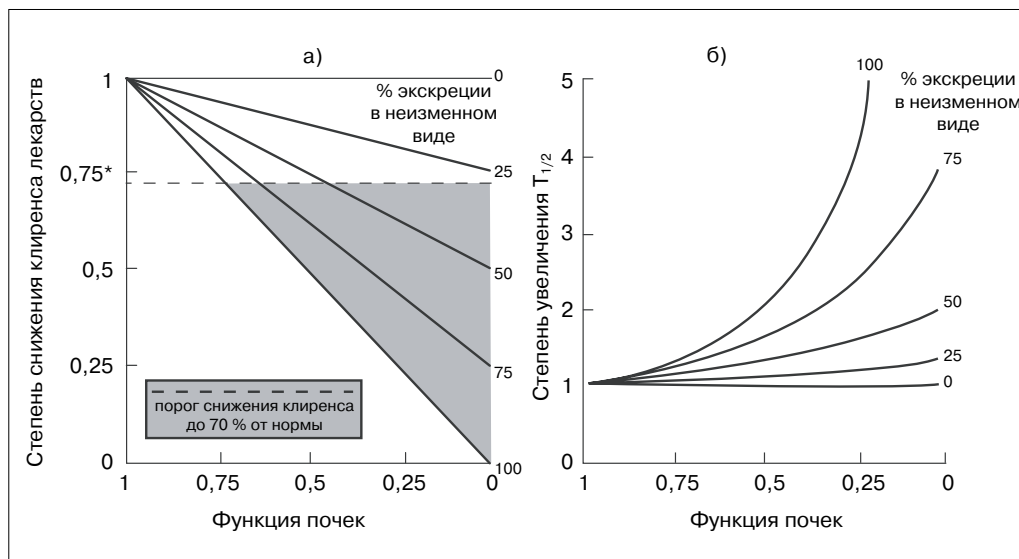


Рис. 7.10. Степень снижения почечного клиренса и увеличения времени полувыведения ($T_{1/2}$) лекарственных веществ, экскретируемых почками в неизменном виде (от 25 до 100%) в зависимости от степени выраженности почечной недостаточности

Нагрузочная доза связана с поддерживающей двумя параметрами — интервалом дозирования и ($T_{1/2}$), что в конечном счете определяет индекс аккумуляции, или скорость достижения стационарного состояния.

Наиболее часто используют интервал дозирования от 1 до 3 $T_{1/2}$ для препаратов с $T_{1/2}$ от 8 до 24 ч. Назначение таких препаратов можно начинать с поддерживающей дозы. Однако, если имеется необходимость ускорить наступление эффекта (например, при приеме сердечных гликозидов, антибиотиков), можно назначать нагрузочные дозы, эквивалентные двойной поддерживающей дозе. При этом плазменная концентрация препарата достигает терапевтического уровня уже после первой дозы, а последующие колебания ее C_{min} и C_{max} будут эквивалентны одной или двойной поддерживающей дозе. Например, тетрациклин, имеющий $T_{1/2}=8$ ч, обычно назначают в дозах 250—500 мг. Имеет смысл использовать нагрузочную дозу — 500 мг, а затем давать по 250 мг каждые 8 ч (т.е. через один $T_{1/2}$). Если начинать лечение с поддерживающей дозы 250 мг каждые 8 ч (т.е. 3 раза в день), достижение стационарной концентрации обеспечивается только через 30 ч (3—4 $T_{1/2}$).

Таким образом, использование нагрузочной дозы (например, в эквиваленте двойной поддерживающей дозы) через один $T_{1/2}$ оправдано для лекарств с $T_{1/2}$ от 8 до 24 ч; при этом кратность составляет 3 или 1 раз в сутки. Если $T_{1/2}$ менее 8 или более 24 ч, используют другие режимы (табл. 7.3).

Таблица 7.3. Режимы дозирования лекарственных средств для длительной терапии

Терапевтическая широта	Период полувыведения ($T_{1/2}$)	Соотношение между начальной и поддерживающей дозой	Соотношение интервала дозирования и периода полувыведения	Комментарии	Пример
Средняя или большая	< 30 мин	—	—	Постоянное инфузионное введение или однократное применение	Нитроглицерин
	30 мин — 3 ч	1	3—6	При использовании интервала менее $3 T_{1/2}$ препарат должен иметь очень широкую терапевтическую широту	Цефалоспорины
	3—8 ч	1—2	1—3	—	Тетрациклин
	8—24 ч	2	1	Наиболее частый режим дозирования	Сульфаметоксазол
	> 24 ч	> 2	< 1	Однократный прием; иногда один раз в неделю	Хлорохин
Малая	< 30 мин	—	—	Строго контролируемая инфузия	Нитропруссид натрия
	30 мин — 3 ч	—	—	Только инфузии	Лидокаин
	3—8 ч	1—2	1	Кратность 3—6 р/сут, при использовании лекарственных форм с контролируемым высвобождением — меньше	Теофиллин
	8—24 ч	2—4	0,5—1	—	Клонидин
	> 24 ч	> 2	< 1	Требуется осторожность для избежания токсичности	Дигоксин

■ Период полувыведения менее 30 мин

Принципы дозирования ЛВ с периодом полувыведения менее 30 мин

Дозирование ЛВ с коротким $T_{1/2}$ весьма сложно и во многом определяется его терапевтической широтой. Для лекарств с малой терапевтической широтой и коротким $T_{1/2}$ требуется постоянное инфузионное введение в целях избежания превышения терапевтической концентрации и токсических эффектов. Например, гепарин, относящийся к препаратам с малой терапевтической широтой и имеющий $T_{1/2}$ около 30 мин, необходимо вводить путем инфузии с постоянной скоростью. Также возможно подкожное введение препарата (т.к. при этом замедляется скорость поступления ЛВ в кровь).

Если лекарство имеет большую терапевтическую широту и короткий $T_{1/2}$, можно использовать большие интервалы дозирования, но при этом поддерживающие дозы должны быть высокими, чтобы обеспечить должную минимальную терапевтическую концентрацию в конце междозового интервала. Так, пенициллин имеет короткий $T_{1/2}$ (около 30 мин), но отличается очень большой терапевтической широтой; это позволяет устанавливать интервалы дозирования 4–6 ч, но при этом дозы значительно превышают необходимые для создания терапевтической концентрации, подавляющей основные микроорганизмы.

Период полувыведения от 30 мин до 8 ч

Принципы дозирования ЛВ с периодом полувыведения от 30 мин до 8 ч

Для таких лекарств определяющими факторами в создании режима дозирования являются также терапевтическая широта и удобство приема. ЛВ с большой терапевтической широтой требуют назначения через каждые 1–3 $T_{1/2}$.

Лекарства с малой терапевтической широтой следует назначать через каждый $T_{1/2}$ или даже чаще (возможно инфузионно). Например, лидокаин, имеющий $T_{1/2}$ около 90 мин и небольшую терапевтическую широту (концентрация, требуемая для антиаритмического эффекта в 3 раза отличается от токсической), назначают в виде инфузий.

Период полувыведения более 24 ч

Принципы дозирования ЛВ с периодом полувыведения более 24 ч

Такие препараты очень удобны для применения, так как назначаются 1 р/сут, что повышает комплаентность больных. Их начальная доза всегда равна поддерживающей, но при этом достижение стационарного состояния наблюдается только через несколько дней. Иногда требуется более быстрое достижение эффекта, в связи с чем возможно использование нагрузочных доз. В таком случае применение высоких доз может быть ограничено побочными эффектами вследствие быстрого достижения высоких концентраций препарата.

Режимы дозирования ЛВ имеют большое клиническое значение, от них во многом зависит эффективность лечения. Режим назначения очень сильно влияет на комплаентность больных. Наиболее частое проявление некомплаентности — пропуск доз или несоблюдение интервалов между приемами. Многократный прием лекарств в сутки более часто приводит к пропуску доз, чем прием 1–2 р/сут. Вместе с тем уменьшение кратности дозирования с соответствующим увеличением разовой дозы может не способствовать удержанию постоянной концентрации препарата в плазме крови в течение суток и приводить к значительным ее колебаниям. В случае пропуска доз преимущества у препаратов, требующих многократного приема в сутки.

Лекарственные формы с контролируемым и замедленным высвобождением

Для обеспечения постоянного уровня терапевтической концентрации в плазме крови иногда используют лекарственные формы с замедленным высвобождением лекарственного вещества и постоянной скоростью его поступления. Примером может служить теофиллин, бронходилатирующий эффект которого определяется узким коридором концентрации в крови — 6—20 г/л. $T_{1/2}$ теофиллина составляет 4 ч. При использовании обычных форм всасывание происходит быстро, и для поддержания постоянной терапевтической концентрации необходимо назначение препарата каждые 6 ч. Использование лекарственных форм с контролируемым высвобождением с такой же частотой позволяет уменьшить колебания концентрации внутри терапевтического интервала. Кроме того, назначение таких лекарственных форм позволяет увеличивать интервалы между приемами до 12 ч с сохранением терапевтической концентрации.

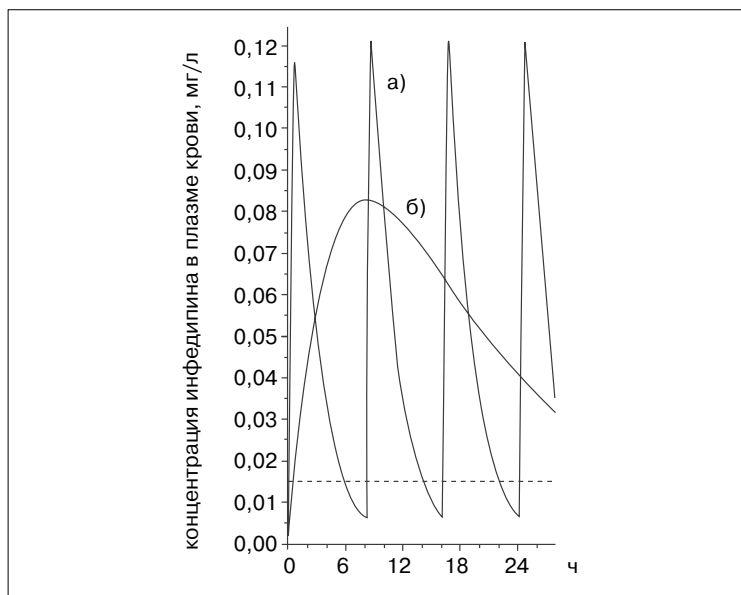


Рис. 7.11. Изменение концентрации нифедипина в плазме крови при приеме обычных (а) и ретардных (б) лекарственных форм

Сходных эффектов удастся достигнуть и при применении ретардных форм нифедипина. Так, при применении "обычных" лекарственных форм препарата максимум его концентрации в крови достигается через 30—60 мин, при этом время полувыведения нифедипина составляет 2—4 ч. Таким образом, для поддержания концентрации препарата в пределах терапевтического диапазона требуется его прием 3 р/сут (рис. 7.11а). Использование ретардных форм замедляет высвобождение нифедипина, максимальная концентрация в крови достигается примерно че-

рез 10 ч после перорального приема. Соответственно, увеличивается и период полувыведения активного вещества. Поэтому для поддержания оптимальной концентрации нифедипина в плазме крови достаточно 1 приема ретардной формы в сутки, при этом пропуск 1 приема не приведет к снижению концентрации препарата в плазме крови ниже терапевтической (*рис. 7.116*).

Что касается лекарств с большим $T_{1/2}$ (более 12 ч), то создание их форм с замедленным высвобождением имеет меньшее значение хотя бы из-за уменьшения биодоступности.

7.2 Резюме

Режим дозирования ЛВ включает подбор начальной (нагрузочной) и поддерживающей доз.

Дозирование ЛВ и подбор межинтервального времени приема ЛВ зависят от индивидуальных особенностей пациента и свойств самого ЛВ, в первую очередь величиной периода полувыведения.

7.3. Терапевтический лекарственный мониторинг

Терапевтический лекарственный мониторинг основан на определении концентрации ЛВ, его метаболитов или других биологически активных веществ* в плазме крови или других тканях организма. Он проводится для контроля за проводимой фармакологической терапией с тем, чтобы концентрация ЛВ не превысила минимальную токсическую и не была ниже минимальной терапевтической. Исходя из этого, легко сделать вывод, что терапевтический лекарственный мониторинг — составная часть фармакокинетической оптимизации фармакотерапии.

Терапевтический лекарственный мониторинг проводится при неэффективности фармакотерапии, наличии лекарственных взаимодействий, применении ЛВ с узким терапевтическим диапазоном, у лиц с сопутствующими заболеваниями печени и почек, пожилых, детей, пациентов, получающих более 3—5 препаратов.

При проведении терапевтического лекарственного мониторинга обычно проводится скрининг на наличие ЛВ или его метаболитов в плазме крови. Рекомендации по определению концентрации ЛВ в плазме крови приведены в *табл. 7.4*.

После определения концентрации ЛВ или его метаболитов в плазме крови встает вопрос о нормативных значениях этих параметров. Для людей среднего возраста минимальная терапевтическая и токсическая концентрации для большинства ЛВ известны (*табл. 7.4*). Однако подобные данные отсутствуют для лиц детского и пожилого возраста, что затрудняет

* Так, при проведении оптимизации гипогликемической терапии можно оптимизировать концентрацию глюкозы в плазме крови.

проведение терапевтического лекарственного мониторинга у данных возрастных категорий. Кроме того, отсутствуют четкие рекомендации по режимам терапии у данных категорий больных, что затрудняет проведение оптимизации фармакотерапии у них.

Таблица 7.4. Рекомендации по проведению терапевтического лекарственного мониторинга⁷

Препарат	Рекомендуемый объем крови для исследования	Предпочтительный метод исследования	% препарата, выводимого с мочой при нормальной функции почек	Среднее время полувыведения, ч	Время забора образцов	Терапевтическая концентрация в плазме крови
Амикацин	3 мл	Иммуноферментный	95	2—3	Перед следующей дозой Через 1 ч 30 мин после инфузии	< 8 мкг/мл 20—30 мкг/мл
Карбамазепин	3 мл	То же	5	15	Перед следующей дозой	0,6—1,2 мг/мл
Хлорамфеникол	10 мл	Биологический	25	4	Перед следующей дозой Через 1 ч 15—20 мин после инфузии	Зависит от чувствительности использованного микроорганизма; пиковая концентрация 10—20 мкг/мл
Циклоспорин	3 мл	Флюоресцентно-поляризуемый	< 1	6	Перед введением препарата	нг/мл: 250—350 (печень) 350—450 (почки) 400—600 (сердце) 600—800 (другие органы)
Дигоксин	3 мл	Иммуноферментный	60	36—44	Через 6 ч после перорального приема	0,5—2 нг/мл
Флуцитозин	10 мл	Биологический	> 95	4	Перед введением препарата	25—100 мкг/мл
Гентамицин	3 мл	Иммуноферментный	> 95	2—3	Перед введением препарата Через 1 ч 30 мин после введения	< 2 мкг/мл 4—10 мкг/мл
Литий	3 мл	Атомно-абсорбционный	> 95	24	Перед введением препарата	1—1,2 мэкв/л (лечение) 0,5—0,8 мэкв/л (профилактика)

КЛИНИЧЕСКАЯ ФАРМАКОКИНЕТИКА

Таблица 7.4. Окончание

Препарат	Рекомендуемый объем крови для исследования	Предпочтительный метод исследования	% препарата, выводимого с мочой при нормальной функции почек	Среднее время полувыведения, ч	Время забора образцов	Терапевтическая концентрация в плазме крови
Фенобарбитал	7 мл	УФ-спектрометрия	< 5	19	Случайным образом	20—40 мкг/л
Пентобарбитал	3 мл	УФ-спектрометрия, иммуноферментный	25	60—140	Перед введением препарата	1—3 мг/дл (10—30 мкг/мл)
Фенитоин	3 мл	Иммуноферментный	< 5	6—24	То же	1—2 мг/дл (10—20 мкг/мл)
Прокаинамид	3 мл	То же	40—60	3,5	То же	0,6—1,0 мг/дл (6—10 мкг/мл)
Хинидин	3 мл	То же	10—20	6—8	То же	2,5—5 мкг/мл
Теofilлин	3 мл	То же	< 10	5—8	Перед пероральным введением препарата Через 1—2 ч после введения препарата	1—2 мг/дл
Тобрамицин	3 мл	То же	> 95	2—3	Перед введением препарата Через 1 ч 30 мин после введения	< 2 мкг/мл 4—10 мкг/мл
Вальпроевая кислота	3 мл	Жидкостная хроматография	< 5	8—15	Перед введением препарата	50—120
Ванкомицин	3 мл	Иммуноферментный	> 90	6	Перед введением препарата Через 30 мин после окончания инфузии	5—10 мкг/мл 20—30 мкг/мл

При проведении терапевтического лекарственного мониторинга обычно предполагается, что концентрация ЛВ или его активного метаболита в плазме крови пропорциональна вызываемому эффекту. Однако для ряда ЛВ, например, противосудорожных препаратов, это предположение не выполняется. Более того, как было показано в гл. 2, терапевтический эффект может быть пропорционален различным фармакокинетическим параметрам, как то: площадь под фармакокинетической кривой, скорость изменения концентрации ЛВ и т.д.

Вероятно, только для токсических эффектов ЛВ, связанных с передозировкой, верно предположение о четкой связи концентрации ЛВ или его метаболитов в плазме крови с вызываемым откликом организма.

Таким образом, терапевтический лекарственный мониторинг не всегда позволяет предсказать развитие терапевтического ответа на проводимую фармакотерапию, но всегда позволяет предсказать (и при необходимости предотвратить) развитие токсических эффектов ЛВ или его метаболитов, связанных с передозировкой.

Тем не менее, если связь между концентрацией ЛВ или его метаболита в плазме крови его терапевтическим эффектом достаточно сильна, то терапевтический мониторинг можно использовать для оптимизации фармакотерапии так, как это было рассмотрено в *"Фармакокинетическая оптимизация при повторном назначении лекарственных средств"*, с. 267.

Краткие итоги главы

Проведение фармакокинетической оптимизации терапии позволяет:

- повысить эффективность проводимой терапии;
- снизить вероятность развития побочных эффектов;
- учесть возможные лекарственные взаимодействия, а также индивидуальные особенности пациента.

Фармакокинетическая оптимизация терапии необходима при проведении комплексной терапии, а также при применении лекарственных средств с узким терапевтическим диапазоном (см. табл. 2). Проведение фармакокинетической оптимизации подразумевает наличие терапевтического лекарственного мониторинга, который позволяет установить концентрацию лекарственного вещества в крови и, соответственно, подобрать режимы терапии так, чтобы все время лечения концентрация лекарственного вещества находилась в терапевтическом диапазоне.

Если существует несколько альтернативных способов лечения, обладающих сходной эффективностью, то проводят фармакоэкономическую оптимизацию лечения, оптимизируя возможные затраты на лечение.

Для фармакокинетических и фармакоэкономических расчетов в повседневной практике перед широким внедрением лекарственных веществ проводятся их клинические исследования.

Совокупность данных клинических исследований и терапевтического лекарственного мониторинга позволяют врачу в конкретной клинической ситуации проводить оптимизацию терапии, «направляя лечение к максимальной пользе больного», как это декларируется в клятве Гиппократова. В конечном итоге индивидуальный подход к назначению лекарственной терапии позволяет осуществлять основной принцип медицины: лечить не болезнь, а больного.

Литература

1. Гришина Е.А., Гуревич К.Г., Гуревич М.В. и др. Актуальн. вопр. клин. железнодор. мед. 1999; (3): 258—81.
2. Mizushima Y., Hiratsuka H. *Chemother* 1988; 36: 452—99.
3. Barrett W.E., Bianchine J.R. *Cur.r Ther. Res.* 1975; 18: 501—9.
4. Offman E., Varin F., Nolan T. et al. 4th Internat. Conf. Macrolides, Azalides, Streptogramins, and Ketolides, Barselona 1998; 111.
5. Lenfant B., Mouren M., Bryce T. et al. *J. Cardiovascu.l Pharmacol.* 1994; 19—28.
6. Cucinell S.A., Conney A.H., Sansur M.S., Burns J.J. *Clin. Pharmacol. Ther.* 1965; 6: 420—9.

Заключение

Как показывают данные многочисленных исследований, тяжелые, порой необратимые осложнения лекарственной терапии наблюдаются у миллионов людей. Ежегодно в США количество летальных исходов, связанных с неправильным применением лекарственных веществ, исчисляется сотнями тысяч. В связи с развитием побочных реакций лекарственных средств госпитализируется 3,5—8,8 млн. человек и погибает 100—200 тыс. пациентов¹. Осложнения лекарственной терапии заняли 4—6-е место среди причин смерти после сердечно-сосудистых, онкологических, бронхо-легочных заболеваний и травм².

Подобная статистика отмечается и в других странах. Так, во Франции в 1997 г. до 10% случаев госпитализации были связаны с развитием нежелательных эффектов лекарственной терапии³. В Германии аналогичный показатель составил 5,8%⁴.

Как показывает международная практика, большинство нежелательных реакций при применении лекарственной терапии связаны с врачебными ошибками. Можно выделить следующие основные медицинские ошибки⁵:

- неправильная постановка диагноза, приводящая к неправильному выбору препарата для лечения;
- неправильная дозировка препарата (без учета индивидуальных особенностей пациента, возможных лекарственных взаимодействий);
- не использование диагностического обследования или неверная интерпретация его результатов;
- непринятие мер после получения результатов, отклоняющихся от нормы;
- невыполнение других медицинских предписаний.

По данным эпидемиологических исследований, наиболее частой врачебной ошибкой является неверный выбор препарата или неправильное его назначение. В 56% случаев подобные ошибки связаны с назначением дозы лекарственного вещества без учета индивидуальных особенностей пациента, 34% — неадекватной длительностью терапии, 10% — с ошибками среднего медицинского персонала и работниками больничных аптек⁶. При этом ошибки, связанные с неверным назначением дозы лекарственного

препарата, являются потенциально предотвратимыми при условии своевременного использования терапевтического лекарственного мониторинга и принципов фармакокинетической оптимизации терапии.

Литература

1. Johnson J.A., Bootman J.L. *J. Arch. Intern. Med.* 1995; 155 (18): 1949—56.
2. Seeger J.D., Kong S.X., Schumock G.T. *Pharmacotherapy* 1998; 18 (6):1284—9.
3. Imbs J.L., Pouyanne P., Haramburu F. et al. *Therapie* 1999; 54 (1): 21—7.
4. Muehlberger N., Schneeweis S., Harford J. *Pharmacoepidemiol Drug Saf.* 1997; 6 (Suppl 3): 71—7.
5. По: Лепахин В.К., Астахова А.В., Овчинникова Е.А., Овчинникова Л.К. *Кач. клин. практ.* 2002; (1): 71—7.
6. *Quality of Health Care in America Committee. Med. Gen. Med.*, 2000: 19.

Тезаурус

Абстинентный синдром — см. *Лекарственная зависимость*.

Аддитивное действие — случай синегризма, когда эффект суммарного применения препаратов превосходит их действие в качестве монотерапии, но меньше суммы их эффектов.

Агонисты — вещества, повышающие функциональную активность рецепторов.

Алиментарный — пищевой.

Аллерген — антиген, способный вызывать развитие аллергической реакции.

Аллергические реакции — см. *Реакции гиперчувствительности*.

Антагонизм — случай лекарственного взаимодействия, когда эффект одного из препаратов уменьшается или отсутствует.

Антагонисты — вещества, уменьшающие функциональную активность агонистов или препятствующие ее развитию.

Антиген — обладающий свойствами биологической чужеродности.

Антитело — биомакромолекула, вырабатываемая на антиген и обладающая специфической способностью связываться с ним.

Биодоступность — часть лекарственного вещества, поступившего из места введения в системный кровоток, количественно определяется степенью биодоступности.

Биотрансформация — совокупность процессов метаболизма лекарственного вещества и вновь образующихся веществ.

Биоэквивалентность — сходство дженерика с оригинальным препаратом.

Время достижения максимальной концентрации (T_{max}) — время, за которое с момента введения концентрация лекарственного вещества достигает максимума в исследуемой биологической жидкости, ткани или камере.

Время полувыведения ($T_{1/2}$) — время, за которое выводится половина массы лекарственного вещества из исследуемой биологической жидкости, ткани или камеры.

Вторичные побочные эффекты — возникающие из-за действия лекарственных веществ не только в области развития заболевания, но и во всем организме.

Второстепенные побочные эффекты — это неизбежные побочные эффекты лекарственного вещества, связанные с его фармакодинамикой.

Гаптен — вещество, приобретающее свойства аллергена после связывания с белками организма.

Гиперчувствительности реакции — см. *Реакции гиперчувствительности*.

Дженерик — воспроизведенный препарат.

Деградация — разрушение.

Доза — количество лекарственного вещества, введенного в организм. Различают: разовые, суточные и курсовые дозы.

Заместительная терапия — проводимая при недостаточности естественных биологически активных веществ.

Застрахованное лицо — человек, получающий медицинские услуги.

Здоровье — состояние полного физического, умственного и социального благополучия, а не только отсутствие болезни.

Идиосинкразия — нехарактерные реакции ЛВ, которые не могут быть объяснены фармакологической активностью ЛВ.

Кажущийся объем распределения лекарственного вещества (*V*) — гипотетический объем, в котором, как представляется с формальной точки зрения, находится лекарственное вещество после введения в организм.

Камера — ограниченный в пространстве объем биологической жидкости или ткани.

Канцерогенный — способствующий развитию онкологических заболеваний.

Качество жизни — это совокупность параметров, отражающих изменение течения жизни, включающих физическое состояние, психологическое, социальное и духовное благополучие, в том числе социальные отношения и функциональные способности в период развития заболевания и его лечения.

Клиренс (Cl) — объем тест-ткани, освобождающийся от лекарственного вещества за единицу времени.

Концентрация (C) — содержание лекарственного вещества в единице объема (массы) тест-ткани.

Косвенные (непрямые) затраты — связанные с потерей пациентом трудоспособности из-за лечения, заболевания или смерти или же с производственными потерями, которые несут навещающие пациента члены его семьи или друзья.

Ксенобиотик — вещество, чужеродное для организма.

Кумуляция — накопление, кумулятивный — накопительный.

Лекарственное взаимодействие — явление, когда одновременное назначение нескольких препаратов приводит к развитию эффектов, отличающихся от случая их применения в качестве монотерапии.

Лекарственная зависимость (пристрастие) — состояние, сопровождающееся потребностью в повторном приеме лекарственного вещества для купирования симптомов отмены препарата (*абстинентный синдром*).

Лекарственная форма — способ выпуска лекарственного вещества (иногда вместе с балластными веществами).

Летальная доза — доза, вызывающая гибель подопытных животных.

Мутагенный — способствующий изменению генетической информации.

Наркомания — токсикомания к веществам, отнесенным к группе наркотических.

Неблагоприятная реакция на лекарственное вещество — вредный и непредсказуемый ответ на прием лекарственного средства в обычных дозах человеку для профилактики, диагностики или терапии или изменения физиологической функции.

Нежелательная реакция на лекарственное вещество — см. *Неблагоприятная реакция на лекарственное вещество*.

Нежелательное явление — любое неблагоприятное явление, возникающее при приеме лекарственного вещества, вне зависимости от связи с приемом лекарственного вещества.

Нематериальные издержки (расходы) лечения — факторы, которые нельзя точно количественно измерить.

Непереносимость — нежелательные эффекты ЛВ, связанные с фармакологическими свойствами ЛВ и возникающие при использовании терапевтических и субтерапевтических доз.

ОТС-препараты — препараты безрецептурного отпуска (out the control).

Оптимизация терапии — подбор режима введения и дозировки лекарственных веществ с целью повышения эффективности терапии и снижения числа побочных эффектов.

Патогенетическая терапия — имеющая целью устранение или подавление механизмов развития болезни.

Потенцирование — случай синергизма, когда эффект от совместного применения лекарственных веществ превосходит сумму эффектов каждого из них.

Передозировка — см. *Токсический эффект при применении лекарственного вещества*.

Пресистемный метаболизм — биотрансформация вещества при первичном прохождении через печень в процессе всасывания.

Пристрастие — см. *Лекарственная зависимость*.

Профилактическая терапия — назначаемая для предупреждения развития заболеваний.

Прямые затраты — непосредственные расходы, связанные с оказанием медицинской помощи.

Психическая зависимость — психологическая невозможность обходиться без лекарственных веществ при развитии лекарственной зависимости.

Распределения коэффициент — отношение концентраций лекарственного вещества в ткани и крови.

Реакции гиперчувствительности (аллергические реакции) — реакции, связанные с вовлечением иммунологических механизмов и протекающие с повреждением тканей организма вследствие действия аллергена.

Рецепторы клеток — макромолекулярные структуры, избирательно чувствительные к определенным химическим соединениям.

Симптоматическая терапия — направленная на устранение или уменьшение отдельных проявлений болезни.

Синдром отмены (рикошета) — сложный комплекс явлений, возникающий при внезапном приеме лекарственных веществ.

Синергизм — случай лекарственного взаимодействия, приводящий к усилению эффектов одного из препаратов.

Степень биодоступности — см. *Биодоступность*.

Страхование — система экономических отношений, включающая образование за счет средств предприятий, организаций, учреждений и населения специального финансового Фонда и его использования для возмещения ущерба в имуществе от стихийных бедствий и других неблагоприятных случайных явлений; а также для оказания гражданам и их семьям помощи при наступлении различных событий в их жизни (достижение определенного возраста, болезнь, смерть, утрата трудоспособности).

Субстратная специфичность ферментов — способность взаимодействовать с одним, заданным, типом субстрата.

Суммация — случай синергизма, когда имеются аддитивные эффекты при совместном применении лекарственных веществ.

Тахифилаксия — быстро развивающаяся толератность.

Терапевтическая доза — доза, вызывающая лечебный (терапевтический) эффект.

Терапевтический диапазон — разница между минимальной токсической и минимальной терапевтическими дозами, характеризует профиль безопасности лекарственного вещества.

Тератогенный — вызывающий уродства и аномалии развития плода.

Токсикомания — повышенное влечение к психоактивным веществам.

Токсическая доза — доза, приводящая к развитию побочных (токсических) эффектов.

Токсический эффект при применении лекарственного вещества — развивающийся при использовании высоких доз лекарственных веществ и не развивающийся при применении терапевтических дозировок.

Толерантность — ослабление эффектов лекарственного вещества при его повторном применении.

Фармакогенетика — наука, изучающая индивидуальные генетические особенности метаболизма и распределения лекарственных веществ в организме.

Фармакодинамика — наука, изучающая закономерности распределения лекарственного вещества и его метаболитов в органах и тканях организма.

Фармакокинетика — наука, изучающая изменения концентрации лекарственных веществ и их метаболитов в средах организма с течением времени.

Фармакокинетическая кривая — графическое описание изменения концентрации лекарственного вещества или его метаболитов в зависимости от времени.

Фармакоэкономика — наука, учитывающая соотношение между стоимостью и качеством лечения.

Физическая зависимость — физическая невозможность обходиться без лекарственных веществ при развитии лекарственной зависимости.

Фотосенсибилизация — повышенная чувствительность кожи к УФ-излучению, возникающая как следствие применения лекарственных веществ.

Хронофармакокинетика — наука, изучающая эффективность применения лекарственных препаратов, вероятность развития побочных эффектов в зависимости от циркадных и др. биологических ритмов.

Циркадный — околосуточный.

Широта терапевтического действия лекарственного вещества — то же, что и терапевтический диапазон.

Эвтектические смеси — непригодные для употребления смеси ЛС, образующие в результате их физического взаимодействия.

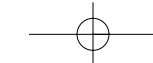
Элиминация — удаление, выведение.

Эмбриотоксический — токсичный для плода.

Этиотропная терапия — направленная на ликвидацию причины болезни.

Эффект «первого прохождения» — см. *Пресистемный метаболизм*.

Эффективная доза — доза, вызывающая исследуемый эффект.



СЕРИЯ «РАЦИОНАЛЬНАЯ ФАРМАКОТЕРАПИЯ»

Вышли из печати:

- Том 1. Основы клинической фармакологии и рациональной фармакотерапии
- Том 2. Рациональная антимикробная фармакотерапия
- Том 3. Рациональная фармакотерапия ревматических заболеваний
- Том 4. Рациональная фармакотерапия заболеваний органов пищеварения
- Том 5. Рациональная фармакотерапия заболеваний органов дыхания
- Том 6. Рациональная фармакотерапия сердечно-сосудистых заболеваний
- Том 7. Рациональная фармакотерапия в офтальмологии
- Том 8. Рациональная фармакотерапия заболеваний кожи и инфекций, передаваемых половым путем
- Том 9. Рациональная фармакотерапия в акушерстве и гинекологии

Выходят в 2005—2006 гг.:

- Рациональная фармакотерапия в стоматологии
- Рациональная фармакотерапия в урологии
- Рациональная фармакотерапия заболеваний эндокринной системы и нарушений обмена веществ
- Рациональная фармакотерапия в нефрологии
- Рациональная фармакоанестезиология
- Рациональная противоопухолевая фармакотерапия
- Рациональная фармакотерапия критических состояний
- Рациональная фармакотерапия в неврологии
- Рациональная фармакотерапия психических расстройств
- Рациональная фармакотерапия детских заболеваний
- Рациональная фармакотерапия. Справочник терапевта

**Специальный выпуск серии
«Рациональная фармакотерапия»**

Белоусов Юрий Борисович
Гуревич Константин Георгиевич

**Клиническая фармакокинетика
Практика дозирования лекарств**

Директор проекта *О. В. Зимина*
Литературный редактор *Т. В. Дека*
Выпускающий редактор *О. Ю. Румянцева*
Художественный редактор *М. А. Лындина*
Компьютерная верстка *Е. В. Беридзе*
Макет *О. А. Павловский*
Менеджер по полиграфии *А. Г. Игошин*
Отдел маркетинга и продаж *С. А. Хомяков*

Сдано в набор 15.04.05. Подписано в печать 08.08.05. Бумага офсетная.
Формат 70×100/16. Гарнитура "SchoolBookC". Печать офсетная. Усл. печ. л. 23,4.
Тираж 3000 экз. Заказ №

ЗАО "Издательство "Литтерра". 117420, Москва, ул. Профсоюзная, д. 57.
<http://www.litterra.ru>; e-mail: info@litterra.ru

Отпечатано в ОАО "Чебоксарская типография № 1"
428019, г. Чебоксары, пр. И. Яковлева, д. 15