

МІНІСТЕРСТВО ОХОРОНИ ЗДОРОВ'Я
ЗАПОРІЗЬКИЙ ДЕРЖАВНИЙ МЕДИЧНИЙ УНІВЕРСИТЕТ
КАФЕДРА КЛІНІЧНОЇ ФАРМАЦІЇ, ФАРМАКОТЕРАПІЇ ТА УЕФ ФПО

Білай І.М., Пругло Є.С, Резніченко Ю.Г., Разнатовська О.М.

ФАРМАКОКІНЕТИКА

Навчальний посібник

для провізорів-інтернів зі спеціальності «Загальна фармація» та слухачів
курсів підвищення кваліфікації
зі спеціальності «Загальна фармація», «Організація і управління
фармацією», «Аналітично-контрольна фармація»

Запоріжжя 2013 р.

Методичні вказівки розроблені: д. мед. наук., проф. Білай І.М., к. фарм. н., ас. Пругло Є.С., д. мед. наук., проф. Резніченко Ю.Г., к. мед. наук, доц. Разнатовська О.М.

Під редакцією завідувача кафедри клінічної фармації, фармакотерапії і УЕФ ФПО Запорізького державного медичного університету, професора І. М. Білая.

Рецензенти: Доктор медичних наук., професор, завідувач кафедри клінічної фармакології, фармації, фармакотерапії та косметології
Крайдашенко Олег Вікторович ;

Доктор фармацевтичних наук., професор, завідувач кафедри фармакогнозії, технології ліків та фармацевтичної хімії
Мазулін Олександр Владіленович

Навчальний посібник присвячено фармакокінетиці – одному з важливих розділів клінічної фармації, потрібному, як у теоретичному так і в практичному відношенні для раціонального застосування лікарських препаратів.

Методичні вказівки розглянуті та затверджені на методичному засіданні кафедри клінічної фармації, фармакотерапії та УЕФ ФПО (протокол №__ від «__» _____ 20 р.)

та на Цикловій методичній комісії по фармацевтичним дисциплінам (протокол №__ від «__» _____ 20 р.)

на засіданні центральної методичної ради Запорізького державного медичного університету

(протокол № 5 від "23" травня 2013 р.).

ЗМІСТ

ВСТУП	4
АКТУАЛЬНІСТЬ	5
ОСНОВНІ ПОНЯТТЯ	8
ВИЗНАЧЕННЯ ФАРМАКОКІНЕТИКА ТА ЇЇ ОСНОВНІ ПАРАМЕТРИ .	27
ЕТАПИ (ФАЗИ) ФАРМАКОКІНЕТИКИ.....	41
ІНДИВІДУАЛЬНІ ОСОБЛИВОСТІ ФАРМАКОКІНЕТИКИ ЛІКАРСЬКИХ ЗАСОБІВ	48
Вікові особливості фармакокінетики.....	48
Циркадні особливості фармакокінетики	52
Фармакокінетика при вагітності і лактації.....	54
Метаболізм лікарських засобів у плоду	59
Особливості застосування лікарських засобів при годуванні груддю.....	62
Фармакокінетика лікарських засобів при ожирінні	63
Фармакокінетика при застійній серцевій недостатності	64
Фармакокінетика лікарських засобів при печінковій недостатності	75
Фармакокінетика лікарських засобів при нирковій недостатності	78
Інші особливості індивідуального призначення лікарських засобів.....	79
СПИСОК ВИКОРИСТАНИХ ДЖЕРЕЛ.....	82

ВСТУП

Сучасна медицина не може базуватися на емпіричних схемах лікарської терапії. Навіть коли захворювання діагностовано правильно і на основі доказової медицини відпрацьовані принципи фармакотерапії, лікуючому лікареві необхідно вирішити наступні завдання:

- Вибрати конкретний лікарський препарат з аналогів що випускаються.

- Підібрати схему лікування, враховуючи вікові, статеві, національні та інші особливості пацієнта, вагітність або захворювання, які можуть відбитися на дієвості проведеної терапії або її побічних ефектах.

- Врахувати можливість взаємодії з іншими лікарськими препаратами, засобами народної медицини, а також компонентами їжі, прийнятими пацієнтом.

- Попередити пацієнта про можливість розвитку побічних ефектів лікарської терапії, прийняти рішення про необхідність продовження (скасування, коригування) лікування при появі побічних ефектів.

Пояснити пацієнту необхідність вибору даної, а не альтернативної терапії, важливість ретельного дотримання лікарських рекомендацій, можливість або неможливість заміни лікарського препарату на аналогічний.

Перед лікарем стоїть ще більш складна задача, коли відсутні свідомо доведені ефективні схеми лікарської терапії або ж не вдалося поставити точний діагноз захворювання.

У будь-якому випадку лікар, призначаючи лікарську терапію і застосовуючи схеми лікування, повинен керуватися двома основними постулатами:

1. Необхідність досягнення максимального позитивного ефекту.
2. Уникнення негативних наслідків лікарської терапії.

АКТУАЛЬНІСТЬ

Загальна фармакологія вивчає закономірності взаємодії лікарської речовини і живого організму. Основними розділами її є фармакокінетика і фармакодинаміка.

Основні положення фармакокінетики:

I. Шляхи введення лікарських речовин - ентеральне (пероральний, сублінгвальний, ректальний), парентеральні без порушення цілісності шкірних покривів (інгаляційний, вагінальний) і всі види ін'єкцій (підшкірні, внутрішньом'язові, внутрішньовенні, внутрішньоартеріальне, внутрішньопорожнинне, з введенням в спинно-мозковий канал і ін).

II. Всмоктування лікарських засобів при різних шляхах введення в основному відбувається за рахунок пасивної дифузії через мембрани клітин, шляхом фільтрації через пори мембран і піноцитозу). Фактори, що впливають на всмоктування: розчинність речовини у воді і ліпідах, полярність молекули, величина молекули, рН середовища, лікарська форма; біодоступність (кількість незміненої речовини в плазмі крові відносно початкової дози препарату), що враховує втрати речовини при всмоктуванні з шлунково-кишкового тракту і при першому проходженні через печінковий бар'єр (біодоступність при внутрішньовенному введенні приймають за 100%).

III. Розподіл лікарських речовин в організмі в більшості випадків виявляється нерівномірним і залежить від стану біологічних бар'єрів - стінки капілярів, клітинних мембран, плацентарного і гематоенцефалічного бар'єрів. Труднощі подолання останнього обумовлені його структурними особливостями: ендотелій капілярів мозку не має часу, в них відсутня піноцитозу, вони покриті гліальними елементами, які виконують функцію додаткової ліпідної мембрани (в тканину мозку легко проникають ліпофільні молекули).

Розподіл лікарських речовин залежить також від спорідненості останніх до різних тканин і від інтенсивності тканинного кровопостачання; оборотне зв'язування лікарських речовин з плазмовими (переважно альбуміном) і тканинними білками, нуклеопротейдів і фосфоліпідами сприяє їх депонуванню.

IV. Біотрансформація (перетворення) лікарських речовин в організмі (метаболічна трансформація, кон'югація або метаболічна трансформація) - перетворення лікарських речовин шляхом окислення (за допомогою мікросомальних ферментів печінки за участю НАДФ, O_2 і цитохрому Р-450), кон'югація - приєднання до лікарської речовини або його метаболіту хімічних угруповань і молекул ендогенних сполук (глюкуроною та сірчаною кислот, амінокислот, глутатіону, ацетильних і метильних груп); результат біотрансформації - утворення більш полярних і водорозчинних сполук, легко віддаляються з організму. У процесі біотрансформації активність речовини зазвичай втрачається, що лімітує час його дії, а при захворюваннях печінки або блокаді метаболізуючих ферментів тривалість дії збільшується (поняття про індуктора і інгібиторах мікросомальних ферментів).

V. Виведення лікарських речовин з організму в основному здійснюється з сечею та жовчю: з сечею виводяться речовини шляхом фільтрації та активної кальцієвої секреції; швидкість їх виведення залежить від швидкості реабсорбції в канальцях за рахунок простої дифузії. Для процесів реабсорбції важливе значення має рН сечі (в лужному середовищі швидше виводяться слабкі кислоти, в кислому - слабкі підстави); швидкість виведення нирками характеризує нирковий кліренс (показник очищення певного обсягу плазми крові в одиницю часу). При виділенні з жовчю лікарські речовини покидають організм з екскрементами і можуть піддаватися в кишечнику повторному всмоктуванню (кишково-печінкова циркуляція). В видаленні лікарських

речовин беруть участь і інші залози, включаючи молочні в період лактації (можливість попадання в організм немовляти ліків); одним з прийнятих фармакокінетичних параметрів є період напіввиведення речовини (період напівжиття $T_{1/2}$), що відображає час, протягом якого вміст речовини в плазмі знижується на 50%.

ОСНОВНІ ПОНЯТТЯ

Лікарська речовина є основою лікарських засобів. Лікарські речовини отримують хімічним синтезом, з лікарської сировини шляхом його спеціальної обробки, а також біотехнологічними методами, включаючи генну і клітину інженерію. Лікарським засобом в фармакології називають лікарську речовину в певній лікарській формі.

Поряд з лікарськими речовинами до складу лікарських засобів входять допоміжні речовини, необхідні для приготування лікарських засобів в готовій лікарській формі.

Словосполучення "лікарський засіб" має багаточисленні синоніми: ліки, лікувальний засіб, лікарський препарат, медичний препарат. Всі синоніми терміну "лікарський засіб" рівноцінні, однак термін лікарський препарат (ЛП) частіше використовують для позначення

лікарських засобів, коли це стосується індивідуальної хімічної речовини або його лікарської форми.

Якщо лікарський засіб складається з однієї лікарської речовини, ці поняття збігаються.

Для того щоб лікарська речовина почала надавати свою дію на організм, необхідне його надходження (всмоктування), яке визначається лікарською формою (табл. 1) і шляхом введення (табл. 2).

Таблиця 1

Основні лікарські форми

<i>Тверді</i>	<i>Рідкі</i>	<i>М'які</i>	<i>Капсули</i>	<i>Інші</i>
Таблетки	Розчини	Мазі	Желатинові	
Драже	Суспензії	Пасти	Розчинні в кишечнику	
Порошки	Відвари	Супозиторії		
Гранули	Настої			
Пілюлі	Мікстури			
	Екстракти			

Лікарські аерозолі — являють собою аеродисперсні системи, в яких дисперсним середовищем є повітря, газ або суміш газів, а дисперсною фазою — найдрібніші частинки рідких або твердих лікарських засобів (розмірами частинок від одного до декількох десятків мікрометрів).

Випускають лікарські аерозолі в спеціальних балонах, які мають розпилюючу головку з клапанним пристроєм. Всередині балону знаходиться лікарський засіб в формі розчину, емульсії або суспензії і пропелент — газ або суміш газів під тиском 19,6—29,4 Па. Назначають аерозолі зовнішньо для інгаляції. В стаціонарних умовах використовують установки, які розміщують в приміщеннях і, створюючи компресором відповідний тиск, розпилюють лікарські засоби. Вони надходять у кров шляхом дифузії через легеневу тканину і швидко проявляють загальну дію.

У вигляді аерозолів медикаменти призначають переважно для отримання місцевого ефекту (при бронхіальній астмі, запальних процесах дихальних шляхів), хоча більшість лікарських засобів (адреналіну гідрохлорид, ментол, більшість антибіотиків), введених таким шляхом, всмоктуються і виявляють також загальну дію.[2] Інгаляційний шлях зручний для введення препаратів, що практично не мають системного впливу і погано всмоктуються в кишечнику (іпратропію бромід). Вдихання газоподібних або дрібнодиспергованих твердих і рідких лікарських засобів (аерозолів) забезпечує майже таке саме швидке потрапляння їх у кров, як і введення у вену, не супроводжується травмуванням від ін'єкційної голки, що є важливим стосовно дітей, осіб похилого віку і виснажених хворих. Ефектом легко керувати, змінюючи концентрацію речовини у повітрі, що вдихається. Швидкість всмоктування залежить від об'єму дихання, площі активної поверхні альвеол, їх проникності, розчинності препаратів у ліпідах, іонізації молекул лікарського засобу, інтенсивності кровопостачання тощо.

Бальза́ми — густі ароматичні рідини, що утворюються в деяких (переважно тропічних) рослинах, т. з. бальзамних деревах, і являють собою складні суміші органіч. речовин, здебільшого смол і ефірних олій. Бальзами виділяються або природно поверхнею рослини, або після її поранення. Найвідоміші бальзами: канадський, копайський, мексиканський, перуанський, стиракс, толуанський, терпентин. З кедрової європейської сосни (*Pinus cembra*), що росте в Українських Карпатах, одержують бальзам карпатський. Бальзами застосовуються в медицині (як антимікробні, протигнійні і відхаркувальні речовини, а також як місцеві подразники), в техніці та парфюмерії. Деякі бальзами (напр., Бальзам Шостаковського) одержані синтетично.

Відва́р, декокт (лат. *decostum*) — рідка лікарська форма, що являє собою водну витяжку[1] з лікарської рослинної сировини, який отримується нагріванням на водяній бані; відрізняється від настою режимом екстракції (тривалішою термічною дією та менш тривалим охолодженням). Виготовляється з грубих частин рослини (кора, корені, кореневище та інші).

Драже́ (лат. *Dragee* (-e, -e)) — тверда дозована лікарська форма для внутрішнього застосування отримувана шляхом багаторазового наслоювання лікарських і допоміжних речовин на цукрові гранули в обдукторах фармацевтичних заводів. Драже мають правильну кулясту форму, можуть бути покриті оболонкою із кератину, ацетилфталілцелюлози і ін. Виписують в рецептах з вказуванням кількості діючої речовини в складі одного драже.

Екстра́кт, або **ві́тяжка** — (лат. *Extractum*) концентрований витяг із лікарської рослинної сировини або сировини тваринного[1] походження, що представляє собою рухомі, в'язкі рідини або сухі маси. У медицині термін «екстракт» означає лікарську форму, приготовлену за допомогою екстрагування. Екстрагентами можуть бути вода, спирт, ефір,

вуглекислота (та інші речовини у надкритичному стані), відповідно екстракти поділяють на водні, спиртові, ефірні, CO₂-екстракти та інші.

Розрізняють:

рідкі екстракти (рухливі рідини);

густі екстракти (в'язкі маси з вмістом вологи не більше 25%);

сухі екстракти (сипучі маси з вмістом вологи не більше 5%).

Процес приготування екстракту називають екстракцією або екстрагуванням.

У виробництві густих і сухих екстрактів для отримання витягів з сировини використовують різні способи:

- 1) ремацерацію і її варіанти;
- 2) перколяцію;
- 3) реперколяцію;
- 4) циркуляційне екстрагування;
- 5) протivotочного екстрагування в батареї перколятора з циркуляційним перемішуванням;

б) безперервне протivotочного екстрагування з переміщенням сировини і екстрагента, а також інші методи, що включають подрібнення сировини в середовищі екстрагента; вихрову екстракцію; екстракцію з використанням електромагнітних коливань, ультразвуку, електричних розрядів, електроплазмолізу, електродіалізу та ін.

Збір (лат. Species), Фіто-чай, Лікувальний чай - суміш декількох видів подрібненої або цільної лікарської сировини, іноді з додаванням лікарських засобів, для приготування напарів, настоїв та відварів, призначених для внутрішнього або зовнішнього використання

Капсули (лат. capsula — букв. футляр, ящик). У фармації К. — це тверда лікарська форма з м'якою чи твердою оболонкою, що містить одну дозу однієї або більше діючих речовин. Перші повідомлення про капсули

як лікарську форму виявлені в Папірусі Еберса, датованому приблизно 1500 р. до н.е.

Наступне згадування — у 1730 р., коли венеціанський фармацевт де Паулі виготовив облатовану К. з метою «сховати» поганий смак чистого терпентину. Через 100 років (1833) у Парижі був виданий патент фармацевтам Моте і Дюблан, які застосували оригінальний спосіб одержання желатинових К. — занурення шкіряних мішечків із ртуттю в розплав желатину. У 1874 р. Х'юбел із Детройта сконструював промисловий апарат для одержання К. методом занурення і вперше були отримані К. у великій кількості. Він також запропонував систему нумерації розмірів К.

Оболонку К. виготовляють з желатину чи інших речовин, які можуть утворювати плівку з певними властивостями. До складу К. також додають допоміжні речовини, що виконують різні функції: пластифікатори, антимікробні консерванти, стабілізатори, барвники, ароматизатори та ін. К. призначені для перорального, рідше для ректального, вагінального та інших шляхів уведення. Залежно від місця дії К. поділяються на сублінгвальні, шлунково-розчинні, кишково-розчинні, ректальні, вагінальні. Окрему групу становлять К. з регульованою швидкістю і повнотою вивільнення активної субстанції. К. з модифікованим вивільненням мають у складі вмісту чи оболонки (або в обох одночасно) спеціальні допоміжні речовини, призначені для зміни швидкості або місця вивільнення діючих речовин. Вони можуть бути виготовлені покриттям твердих або м'яких К. кислотостійкою оболонкою або наповнені гранулами чи частками, покритими оболонками.

К. бувають тверді (лат. *capsulae durae operculatae*) або м'які (лат. *capsulae molles*). Оболонка твердих К. складається з двох попередньо виготовлених частин, в яку інкапсулюють діючу речовину (речовини) зазвичай у твердому стані. Тверді К. заповнюють після того, як цілком

пройде весь технологічний процес формування, вони набудуть відповідної пружності й стануть твердими. М'які К. одержали свою назву тому, що наповнювач вміщується у м'яку, ще еластичну оболонку в процесі їх виготовлення. Потім К. піддаються подальшим технологічним процесам, у результаті яких початкова еластичність оболонки може втрачатися частково або повністю. Такі К. мають цілісну (суцільну) оболонку, що буває еластичною або жорсткою. Іноді до складу оболонки м'яких К. входить діюча речовина.

У м'які та тверді К. можна вміщувати субстанції в незміненому вигляді, не піддаючи їх вологій грануляції, тепловому впливу, тиску, як у разі виробництва таблеток. Крім того, чинників, що впливають на процеси вивільнення й усмоктування лікарських речовин із К., значно менше, ніж в інших лікарських формах.

Широкі можливості призначення ЛП у формі К. зумовили збільшення їх виробництва і споживання. Так, за кордоном серед дозованих ЛП промислового виробництва препарати в К. займають 3-тє місце після таблеток і ампулованих розчинів.

Інтерес до желатинових К. пояснюється їх високою біодоступністю і цілою низкою переваг: вони мають гарний зовнішній вигляд; легко проковтуються; проникні для травних соків; лікувальна дія вмісту виявляється через 5–10 хв після введення; оболонка з желатину непроникна для летких рідин, газів, кисню повітря (що дуже важливо для зберігання засобів, які легко окиснюються); вміщення в оболонку зручне для відпуску речовин, що мають фарбувальний ефект або неприємний смак і запах, оскільки її руйнування і вивільнення діючих речовин відбувається в певному відділі травного тракту. Тому К. дуже перспективні для застосування в педіатрії та геронтології. Різноманітний асортимент капсульованих препаратів виготовляють за кордоном. Капсулюють лікарські речовини різної хімічної природи і спрямованості дії,

включаючи препарати рослинного походження, вітаміни, антибіотики та їх суміші в різноманітних комбінаціях з іншими речовинами, снодійні, протисудомні, транквілізатори, антигельмінтні, проносні, діуретики, анальгетики, складні комбінації вітамінів з мікроелементами. Особливо багато комбінацій ацетилсаліцилової кислоти з різними речовинами (аскорбіновою кислотою, атропіном, барбітуратами, камфорою, фенацетином, ефедрином та ін.). Крім ЛП, у К. інкапсулюють різні харчові добавки, препарати для ветеринарії, косметичні засоби (ароматизатори для ванн, олії тощо).

Різновидом К. є спансула — тверда К. для внутрішнього застосування, яка може містити суміш гранул, мікродраже, мікрокапсул різного типу, здатних розчинятися у певному середовищі з різним часом вивільнення діючої речовини (речовин). В Україні номенклатура капсульованих препаратів знаходиться на стадії розвитку, розширюючись з кожним роком.

К. ректальні (лат. *capsulae rectales*) – дозована лікарська форма, що складається з діючих і допоміжних речовин, вміщених у м'яку оболонку, і призначена для ректального застосування. Вперше К. ректальні були запропоновані для покриття проносних супозиторіїв у 1937 р. фірмою «Шерер», і тільки в 1980 р. у БТФ уведена стаття «Ректальні капсули», що встановлює вимоги до ректальних лікарських форм торпедоподібної форми. Особливе місце серед лікарських форм ректального призначення займають желатинові К. ректальні, які мають високу біодоступність. К. ректальні мають форму витягнутої краплі об'ємом 0,6–1,8 мл і складаються з тонкого шару желатину, поверхня якого при змочуванні водою ослизнюється, що полегшує їх застосування. Такі капсули, на відміну від жирових супозиторіїв, стійкі в умовах підвищених температур (45–50 °С), значно швидше вивільняють лікарські речовини, не спричиняючи подразливої дії на слизову оболонку кишечника.

Желатинова оболонка захищає лікарські речовини від впливу факторів навколишнього середовища і має переваги перед супозиторіями, оскільки в ній можуть капсулюватися масляні розчини, суспензії, рослинні екстракти і т.д. Вивільнення лікарської речовини відбувається швидше і легше, ніж із супозиторіїв, оскільки під впливом слабоосновного секрету (рН 7,3–7,6) прямої кишки желатинова оболонка набухає й у такому стані навіть слабкої перистальтики стінки прямої кишки достатньо для її розриву у місці шва і вивільнення вмісту. К. ректальні желатинові відповідають усім вимогам до супозиторіїв і з успіхом застосовуються в медицині при проктологічних захворюваннях. Результати досліджень свідчать, що кількість лікарської речовини, яка проявляє необхідний терапевтичний ефект у капсулі, становить половинну дозу супозиторіїв, тому виробництво К. ректальних дозволяє заощаджувати дорогі біологічно активні інгредієнти і знизити собівартість багатьох препаратів. Виробництво К. ректальних желатинових автоматизоване і дозволяє замінити дорогу імпорتنу супозиторну основу – олію какао. Виготовлення К. ректальних здійснюється на високопродуктивних автоматичних лініях, що працюють за принципом пресування. За кордоном виробляють К. ректальні різної терапевтичної дії: протизапальні, противиразкові, протитуберкульозні, гормональні тощо. К. ректальні желатинові більш перспективні порівняно із супозиторіями з технологічної, біофармацевтичної й економічної точки зору.

Краплі (лат. Gutta (-ae, -as)) — рідка лікарська форма для зовнішнього і внутрішнього застосування, яка являє собою розчин з однієї чи декількох діючих речовин, які при застосуванні відмірюють (дозують) краплями.

Дозування лікарських засобів в краплях приблизна, так як маса краплі залежить від її об'єму, питомої ваги розчину і ін..

В краплях незначають нерозчинних, незмішуваних речовин або тих, що вимагають суворого дозування. Зовнішньо їх застосовують в око, ніс, вуха і тд., застосовують всередину в різних формах. В якості розчинників для очних крапель використовують масла (персикове або мигдалеве), стерильні ізотонічні розчини володіючі консервуючими і буферними властивостями. Як стабілізатор часто застосовують ізотонічний розчин борної кислоти — 1,9% (рН 5,0), який володіє вираженою антимікробною дією.

Лікарська рослинна сировина (ЛРС) - цілі лікарські рослини або їх частини, що використовуються у висушеному (іноді у свіжому) вигляді для отримання лікарських речовин, лікарських засобів рослинного походження (фітопрепаратів) та лікарських форм і дозволені до використання.

Види лікарської рослинної сировини

Корінь (лат. Radice), **Корені** (лат. Radices) — вегетативний орган вищих рослин, що виконує функції прикріплення до субстрату й поглинання з нього води і поживних речовин, синтезу органічних сполук та переміщення їх до інших органів, виділення деяких продуктів обміну, зв'язку рослини з організмами, що населяють ґрунт, нагромадження запасних та інших (зокрема, лікарських) речовин, вегетативного розмноження;

Кореневіще (лат. Rhizomatae) — підземний багаторічний пагін у кущів, напівкущів і багаторічних трав'янистих рослин, що виконує функцію відкладання запасних поживних речовин, вегетативного відновлення і розмноження;

(Кореневище від кореня відрізняється анатомічною будовою, відсутністю кореневого чохла, наявністю лускоподібних листків, бруньок і додаткових коренів).

Кореневіща з корінням (лат. Rhizomata cum radicibus);

Кореневіща та корені (лат. Rhizomata et radices);

Бруньки (лат. Gemmae); Брунька (лат. Gemma);

Бұльба (лат. Tuber) Бұльби (лат. Tubers) — потовщена м'ясиста частина пагона чи кореня, в якій відкладаються запасні поживні речовини (крохмаль, іноді інші вуглеводи або олія). Розрізняють надземні (кольрабі) та підземні бульби (картопля);

Бұльбоцибулини (лат. Bulbotubera) — видозмінений підземний пагін, зовнішнім виглядом подібний до цибулини, а будовою до бульби. У бульбоцибулини листкові луски сухі, а запасні поживні речовини відкладаються в м'ясистій стебловій частині — денці (шафран, косарики) ;

Бутони (лат. Alabastrae);

Квіти (лат. Flores);

Кора (лат. Cortex) — зовнішня частина стебла і кореня, відділена центральної частини твірною тканиною (камбієм). По корі від листків до коренів і плодів пересуваються пластичні речовини. Кора захищає рослину від шкідливих впливів зовнішнього середовища, в ній відкладаються різні поживні речовини;

Лістя (лат. Folia) — один з головних вегетативних органів вищих рослин. Типовий листок складається з листкової пластинки (lamina), черешка (petiolus) та прилистків (stipulae);

Насіння (лат. Semina);

Пагони (лат. Cormi) один з основних органів вищих рослин, що складається з осьової стеблової частини, листків і бруньок. Має вузли (ділянка стебла, що несе листки) і меживузля. У багатьох рослин утворюються надземні і підземні видозміни пагона (колючки, вусики, кладодії, бульби, цибулини, кореневища);

Плоді (лат. Fructus);

Рильця (кукурудзяні приймочки; лат. Stigmata Maydis)

Цибуліни (лат. Bulbi), Цибуліна (лат. Bulbus);

Ягоди (лат. *Vassae*);

Травá (лат. *Herba*), Трáви (лат. *Herbae*) — лікарська сировина у вигляді квітучих, облистнених пагонів;

Лініменти (лат. *Linimentum* (-i, -a)) — лікарська форма тільки для зовнішнього застосування (частіше, шляхом втирання) являє собою рідку мазь або суміш різних подразнюючих речовин з маслами, масел з розчинами лугів, мильно-водними або мильно-спиртовими розчинами. В лініментах назначають подразнюючі, протизапальні і протиревматичні засоби, ранозагоюючі та інші препарати. Як дисперсні системи вони можуть бути гомогенними (лініменти—розчини) і гетерогенними (лініменти—суспензії, лініменти—емульсії, комбіновані). Готують лініменти ретельно змішуючи або розтираючи в ступці складові компоненти. Леткі засоби додають в останню чергу. Розрізняють лініменти офіційальні і приготовлені по магістральним приписам

Мазь (лат. *Unguentum*) — м'яка лікарська форма для зовнішнього застосування.

Мазь складається з лікарської речовини і т.зв. лікарської основи (вазеліну, ланоліну, нафталану тощо).

Кількість порошковатих лікарських речовин у мазі не перевищує 25% маси основи.

Мазі мають не тільки місцеву, а загальну дію на організм.

Напáр — рідка лікарська форма, відрізняється від настою режимом екстракції (триваліше настоюється).

Настій (лат. *infusio*) — це витяжка із рослинної чи тваринної речовини, що утворилася в тій рідині, у яку ця речовина вміщена; водяний розчин спеціально приготовлених екстрактів. Великого поширення дана лікарська форма отримала в народній медицині і гомеопатії. Настої

можуть застосовуватися внутрішньо, зовнішньо або вдихатися через розігріті пари.

Па́ста (лат. *Pasta* (-ae, -ae)) — мазь, яка вміщує у своєму складі 25% і більше порошкоподібних речовин. Паста мають щільнішу консистенцію, не розплавляються, а лише розмягшуються при температурі тіла і триваліше утримуються на шкірі. Тому в пастах назначають лікарські форми місцевої дії і їх не втирають, а наносять шаром на уражені ділянки. Готують паста шляхом змішування компонентів з розплавленою основою. Виписують в рецептах по тим же правилам, що і мазі.

Мазі і паста необхідно зберігати в добре закупореній тарі (банках), тубах, в прохолодному, захищеному від світла місці. Не допускати контакту з металевим посудом мазей, які містять кислоти, в'язучі речовини, йод тощо.

Порошкі́ (лат. *Pulvis*) — тверда лікарська форма для внутрішнього або зовнішнього застосування, що складається з одного або кількох подрібнених речовин і має властивість сипучості. Це всебічно вільні дисперсні системи без дисперсійного середовища з дисперсійної фазою у вигляді дрібних твердих частинок різної форми.

При виготовленні порошку з рослинної лікарської сировини її вологість не повинна перевищувати 6—8 %. При вищій вологості сировину потрібно підсушити

Сиро́пи (лат. *Sirupus* (-i, -i)) — рідкі лікарські форми для внутрішнього застосування, частіше додаються до складу інших лікарських форм (мікстури, кашки) з метою виправлення смакових властивостей гірких, кислих і т.п. лікарських речовин. Найбільш часто використовують простий цукровий сироп (лат. *Sirupus simplex*), який отримують нагріванням до кипіння дев'яти частин цукру в п'яти частинах дистильованої

води.

Використовують також і фруктові сиропи, які готують з соків різних

фруктів після їх подрібнення, розтирання м'якоті і відстоюванням протягом 2—3 діб, з наступним віджимом соку і його відстоюванням до трьох діб (для осадження пектину) і наступним додаванням цукру у вказаній кількості.

В аптечній практиці використовують малиновий (лат. *Sirupus Rubi idaei*), вишневий (лат. *Sirupus Cerasorum*) та інші сиропи. 10-30% загального об'єму мікстури

Супозиторії або **свічки** (лат. *Suppositorium*) — дозована лікарська форма. Супозиторії тверді при кімнатній температурі і розчиняються або плавляться при температурі тіла. Вони поділяються на ректальні та вагінальні.

Форма, об'єм та консистенція має відповідати призначенню супозиторіїв. Можуть мати форму кульок, конусів або циліндрів. Супозиторії містять одну або більше діючих речовин, диспергованих або розчинних у простій або складній основі, яка може розчинятися, диспергуватися, плавитися при температурі тіла. До складу супозиторіїв входять допоміжні речовини, такі як роздріджувачі, адсорбенти, змащувальні речовини, антимікробні консерванти, барвники, а також тверді жири, макроголи, гелеутворюючі суміші (желатин, вода, гліцерин), що становлять їх основу

Таблётка (лат. *Tabuletta* (-ae, -ae)) — тверда дозована лікарська форма для внутрішнього застосування (деколи парентерального) або для виготовлення інших лікарських форм, отримувана шляхом пресування лікарських речовин у вигляді пласких або двояковипуклих кружечків. Таблетки бувають покриті оболонкою із цукру, декстрину, крохмалю, какао і ін. Вони повинні розпадатись в 50 мл води (дистильованої) при повільному помішуванні в колбі при 37 °С протягом 15 хвилин (не покриті оболонкою) або протягом 30 хвилин (покриті оболонкою).

Деякі лікарські речовини таблеток можуть руйнуватися у кислому середовищі шлунка. В такому випадку лікарську речовину вводять вкишківник, прибігаючи до використання таблеток, вкритих оболонкою, стійкою до дії шлункового соку, але розчинною у лужному середовищі кишок. Також існують таблетки з багатошаровим покриттям, які забезпечують поступове всмоктування діючої речовини, що дозволяє пролонгувати терапевтичну дію препарату (ретардні форми препаратів).[1]

Таблетки є офіційними лікарськими формами і виписують їх із вказуванням назви лікарської речовини, її разової дози і кількості таблеток

Таблиця 2

Основні шляхи введення лікарських засобів

Парантеральний	Ентеральний
Ін'єкційний	Під'язиковий
Нашкірний	Оральний
Інстиляційний	Ректальний
Інгаляційний	
Електрофорез	

Шляхи введення ліків в організм поділяються на ентеральні (через травний канал) і парантеральні (поза травний канал). Ентеральні шляхи введення ліків: під'язиковий, оральний, ректальний. Сублінгвочий (під'язиковий) – таблетку лікарського засобу (або декілька крапель його розчину, що нанесли на грудочку цукру) тримають під язиком або за щогою до повного розсмоктування. Слину при цьому затримують у роті. Ефект настає швидко (через 1-3 хв), тому що з ротової порожнини деякі ліки добре всмоктуються через густу сітку капілярів і потрапляють безпосередньо у загальне коло кровообігу, не проходячи через шлунок, кишечник і печінку. Це важливо тоді, коли лікарська речовина руйнується соляною кислотою, ферментами травних соків або

швидко метаболізується у печінці. Сублінгуючо застосовують нітрогліцерин при нападі стенокардії, клофелін та ніфедипін – при гіпертензивному кризі, ізадрин – при порушеннях серцевої провідності, дезоксикортикостерону ацетат – при недостатності кори надниркових залоз.

Оральний (через рот, усередину) – таким способом призначають більшість ліків, оскільки він простий і зручний для хворого. Не використовується він у маленьких дітей, у психічнохворих, якщо пацієнт знаходиться у несвідомому стані, при блюванні, порушенні ковтання, застійних явищах у великому колі кровообігу тощо. Близько 75 % ліків, які застосовують перорально, всмоктуються протягом 1-3 год, тому такий спосіб введення не придатний у гострих ситуаціях, коли допомогу треба надавати якомога швидше. При призначенні через рот таблеток, драже, капсул необхідно попередити хворого, що їх найкраще ковтати стоячи і запивати рідиною у кількості не менше 75 мл. Це дозволяє попередити затримку ліків у стравоході (що буває, якщо їх приймати лежачи) та прискорити їхнє всмоктування. Дотримання цих правил особливо важливо у випадку застосування ліків із значною подразнюючою дією. При пероральному вживанні ліків на їхнє всмоктування впливає багато факторів. Як правило, препарати, які приймають натще, абсорбуються швидше. Застосування після їди гальмує всмоктування деяких ліків (препаратів кальцію, тетрациклінів). Білкові та поліпептидні речовини (гепарин, інсулін) через рот не призначають, оскільки вони перетравлюються в шлунково-кишковому тракті і дії не проявляють. Біосинтетичні пеніциліни руйнуються кислим вмістом шлункового соку. Для всмоктування жиророзчинних вітамінів необхідне їх емульгування, яке відбувається за участю жовчних і жирних кислот, тому при захворюваннях печінки та жовчовивідних шляхів всмоктування вітамінів цієї групи (А, Д, К, Е) може гальмуватися.

Ректальний (через пряму кишку) – таким шляхом вводять лікарські речовини у вигляді свічок або лікуючих клізм. Об'єм останніх становить у дорослих не більше 50-100 мл. При цьому ліки всмоктуються через нижні і середні гемороїдальні вени і надходять у загальне коло кровообігу, не проходячи через печінку. Дія багатьох лікарських речовин, введених ректально, розпочинається майже з такою ж швидкістю, як при внутрішньом'язовому введенні. Через пряму кишку ліки доцільно вводити маленьким дітям, при непритомності хворого, блюванні, патології шлунка, кишечника; якщо речовина швидко руйнується при проходженні через печінку. В наш час питома вага свічок серед усіх застосовуваних лікарських форм значно зросла і почала витісняти ін'єкції. Так, у Західній Європі випускають 800-1000 найменувань медичних свічок. Серед дитячих лікарських форм вони становлять близько 20 % усіх лікарських форм, які використовують у педіатрії. До парентеральних шляхів введення ліків належать нашкірний, ін'єкційні, інстиляційний, інгаляційний, методом електрофорезу. Нашкірний шлях введення придатний для ліків, що добре всмоктуються через непошкоджену шкіру. Наприклад, нітрогліцерин застосовують у вигляді мазі, пластиру для попередження нападів стенокардії. Деякі ліки (глюкокортикостероїди, антибіотики) при використанні у вигляді мазей для лікування шкірних захворювань можуть частково всмоктуватись і проявляти небажану дію на весь організм. У ситуаціях, коли треба збільшити ступінь всмоктування антибіотика з поверхні шкіри у підшкірну клітковину (при фурункулах, карбункулах), доцільно комбінувати його з димексидом. Останній добре проникає через непошкоджену шкіру й одночасно збільшує всмоктування препаратів, що застосовуються разом із ним. Ін'єкційні шляхи введення ліків такі: внутрішньошкірний, підшкірний, у м'яз, у вену, в артерію, в порожнини суглобів, під мозкові оболонки, в

грудину, внутрішньоплевральний, внутрішньоочеревинний.

Внутрішньошкірний спосіб введення ліків застосовують рідко, зокрема, для проведення діагностичної проби на наявність алергії до новокаїну, пеніциліну тощо.

Підшкірно здебільшого вводять водні та олійні розчини лікарських речовин (олійний розчин камфори), зрідка суспензії (пролонговані форми інсуліну). При цьому в підшкірній клітковині утворюється депо препарату, звідки він поступово всмоктується в кров. Лікуюча дія при підшкірному введенні розпочинається швидше, ніж при пероральному застосуванні, але повільніше, ніж при введенні в м'яз (в середньому через 10-30 хв). Деякі депо-препарати підшиваються під шкіру і діють протягом декількох місяців або навіть декількох років. Це, наприклад, пролонговані форми тетураму для лікування алкоголізму, протизаплідний препарат норплант. Треба враховувати, що при шоккових, колаптоїдних станах всмоктування ліків із підшкірної клітковини може різко сповільнюватись.

Внутрішньом'язовий спосіб введення ліків забезпечує швидке надходження речовини у загальне коло кровообігу (через 10-15 хв). Величина фармакологічного ефекту в такому випадку більша, а тривалість менша, ніж при пероральному введенні. Об'єм однієї внутрішньом'язової ін'єкції не повинен перевищувати 10 мл. Якщо в м'яз вводять олійний розчин або суспензію, треба завжди пересвідчитися, чи не потрапила голка в судину. Для цього поршень шприца слід трохи відтягнути на себе. Якщо в шприці не з'являється кров, вводять препарат.

Під шкіру і в м'яз не вводять речовини, що можуть викликати некроз навколишніх тканин (норадреналін, кальцію хлорид) або мають значну подразнюючу дію.

Внутрішньовенний шлях введення ліків застосовують у невідкладних випадках, коли треба, щоб лікарський препарат подіяв якомога швидше. При цьому ліки з кров'ю надходять у праве передсердя і шлуночок серця,

в судини легень, у ліве передсердя і шлуночок, а звідти – в загальне коло кровообігу до всіх органів і тканин. Таким способом ніколи не вводять олійні розчини і суспензії, щоб не виникла емболія судин життєво важливих органів – легень, серця, мозку та ін. У вену ліки можна вводити із різною швидкістю. При “болюсному” методі швидко вводять усю кількість лікарського препарату, наприклад, цититон для стимуляції дихання. Часто препарати попередньо розчиняють у 10-20 мл ізотонічного розчину натрію хлориду або глюкози, а потім вводять у вену струменем повільно (протягом 3-5 хв). Так застосовують строфантин, корглікон, дигоксин, целанід при серцевій недостатності. При крапельному внутрішньовенному введенні лікарський засіб спочатку розчиняють у 200-500 мл і більше ізотонічного розчину. Таким способом вливають окситоцин для стимуляції пологів, гангліоблокатори для керованої гіпотонії тощо.

Іноколи використовують введення ліків в артерію, що кровопостачає певний орган, наприклад, рентгеноконтрастних речовин, антибіотиків. Дуже рідко ліки вводять внутрішньосерцево, наприклад, адреналін при зупинці серця.

Інтракальнійно (під мозкові оболонки) іноді вводять місцевоанестезуючі речовини, деякі антибіотики.

Шляхом інстиляції застосовують фосфакол для лікування глаукоми (закачують в очі), ефедрин – при нежиті (закачують у ніс).

У деяких випадках ліки доцільно вводити в організм інгаляційно (шляхом вдихання). При цьому вони впливають в основному на бронхи. Так застосовують ізадрин при бронхоспазмі, трипсин кристалічний при хронічному бронхіті. Інгаляційно вводять також речовини, які добре всмоктуються через слизову альвеол і проявляють системну дію, наприклад, засоби для інгаляційного наркозу – ізофлуран, азоту закис.

Іноді є доцільним введення ліків методом електрофорезу. Так

застосовують анальгін, новокаїн при радикулітах, гепарин – при підвищеному згортанні крові тощо.

ВИЗНАЧЕННЯ ФАРМАКОКІНЕТИКА ТА ЇЇ ОСНОВНІ ПАРАМЕТРИ

Фармакокінетика - розділ клінічної фармакології, предметом якого є вивчення процесів всмоктування, розподілу, зв'язування з білками, біотрансформації і виведення лікарських речовин. Фармакокінетика є відносно новою наукою. Її розвиток стало можливим завдяки розробці і впровадженню в практику високочутливих методів визначення вмісту лікарських речовин в біологічних середовищах - газорідної хроматографії, радіоімунного, ферментно-хімічних та інших методів, а також завдяки розробці методів математичного моделювання фармакокінетичних процесів. Фармакокінетичні дослідження проводяться фахівцями в галузі аналітичної хімії, провізорами, фармацевтами, біологами, але результати можуть бути дуже корисні для лікаря. На підставі даних про фармакокінетику того чи іншого препарату визначають дози, оптимальний шлях введення, режим застосування препарату і тривалість лікування. Регулярний контроль вмісту лікарських засобів в біологічних рідинах дозволяє своєчасно коригувати лікування.

Знання основних принципів фармакокінетики, вміння ними користуватися на практиці набувають особливого значення у випадках, коли незрозумілі причини неефективності лікування або поганий переносимості хворим лікарського препарату, при лікуванні хворих, які страждають захворюваннями печінки і нирок, при одночасному застосуванні декількох лікарських засобів та ін

Фармакокінетичні дослідження необхідні при розробці нових препаратів, їх лікарських форм, а також при експериментальних та клінічних випробуваннях лікарських засобів.

Процеси, що відбуваються з лікарськими препаратами в організмі, можуть бути описані за допомогою ряду параметрів (табл. 3).

Таблиця 3

Позначення	Показник	Характеристика	Зв'язок з іншими показниками
Ka	Константа швидкості абсорбції	характеризує швидкість надходження препарату з місця введення в кров	
Kel	константа швидкості елімінації	швидкість зникнення препарату з організму шляхом біотрансформації і виведення	
Kex	константа швидкості екскреції	швидкість виведення препарату з сечею, калом, слиною та іншими шляхами.	
T1/2	Період напіввиведення	час, необхідний для зменшення вдвічі концентрації препарату в крові	залежить від константи швидкості елімінації ($T1 / 2 = 0,693 / Kel$)
T1/2a	період напівабсорбції	час, необхідний для всмоктування половини дози препарату з місця введення в кров	пропорційний константі швидкості абсорбції ($T1/2a = 0,693 / Ka$)
C ₀	Удавана початкова концентрація	концентрація препарату, яка була б досягнута в плазмі крові при внутрішньовенному його введенні та миттєвому розподілі по органах і тканинах.	
C _{ss}	Рівноважна концентрація	концентрація препарату, яка встановиться в плазмі (сироватці) крові при	

		надходженні препарату в організм з постійною швидкістю	
C _{ss} max	Максимальна рівноважна концентрація		
C _{ss} min	Мінімальна рівноважна концентрація		
V _d	Об'єм розподілу препарату	характеризує ступінь його захоплення тканинами з плазми (сироватки) крові	V _d ($V_d = D/C_0$) - умовний об'єм рідини, в якому потрібно розчинити всю потрапила в організм дозу препарату (D), щоб вийшла концентрація, рівна удаваній початковій концентрації в сироватці крові (C ₀)
Cl _t	Загальний кліренс препарату	характеризує швидкість "очищення" організму від лікарського препарату	Загальний кліренс є сумою ниркового і позаниркових кліренсу.
Cl _r	нирковий	кліренс, які відображають виведення лікарської речовини відповідно з сечею та іншими шляхами (перш за все з жовчю).	
Cl _{er}	позанирковий		
AUC	Площа під кривою концентрація	час - площа фігури	обмеженою фармакокінетичною кривою і осями координат ($AUC = C_0/K_{el}$). Величина

			(AUC) пов'язана з іншими фармакокінетичними параметрами - обсягом розподілу, загальним кліренсом. При лінійності кінетики препарату в організмі величина AUC пропорційна загальній кількості (дозі) препарату, що потрапив у системний кровотік. Часто визначають площа під частиною кривою (від нуля до деякого часу t); цей параметр позначають AUC _t ; наприклад, AUC ₈ - площа під кривою від 0 до 8 ч.
--	--	--	---

Абсолютна біодоступність (f) частина дози препарату (у відсотках), яка досягла системного кровотоку після позасудинний введення вона дорівнює відношенню AUC після введення досліджуваним методом (всередину, в м'яз та ін) до AUC після внутрішньовенного введення. Відносну біодоступність визначають для порівняння біодоступності двох лікарських форм для позасудинний введення. Вона дорівнює відношенню $(AUC' / AUC) * (D / D')$ після введення двох порівнюваних форм. Загальна біодоступність - частина прийнятої внутрішньо дози препарату, яка досягла системного кровотоку в незміненому вигляді та у вигляді метаболітів, що утворилися в процесі всмоктування в результаті так званого пресистемного метаболізму, або "ефекту первинного проходження".

Всмоктування. Процес надходження лікарської речовини з місця введення в кров. Всмоктування залежить від шляху введення, розчинності лікарського засобу в тканинах у місці його введення і кровотоку в цих тканинах. Природно, що при внутрішньовенному і внутрішньоартеріальному введенні про всмоктуванні говорити не доводиться: лікарська речовина відразу і повністю потрапляє в кровотік.

Розподіл. Після потрапляння у системний кровотік лікарська речовина розподіляється по різних тканин організму. Характер розподілу залежить від розчинності лікарського засобу в ліпідах, ступеня зв'язування з білками плазми крові, інтенсивності регіонарного кровотоку та інших факторів. Велика частина лікарської речовини в перші хвилини після всмоктування потрапляє в ті органи і тканини, які найбільш активно кровоснабжаються, - серце, печінка, нирки. Повільніше насичуються лікарським препаратом м'язи, слизові оболонки, шкіра і жирова тканина. Для досягнення терапевтичних концентрацій лікарських речовин у цих тканинах потрібно від декількох хвилин до декількох годин. Важливим фактором, що визначає розподіл лікарської речовини, є швидкість його дифузії в різні тканини. Легко і швидко відбувається дифузія в інтерстиціальну тканину. Капіляри добре проникні і для водорозчинних, і для жиророзчинних речовин, тому водорозчинні препарати (наприклад, стрептоміцин), які погано всмоктуються з кишечника, вводять парентерально. Вони добре проникають під позаклітинні області, але не роблять дії на ЦНС та інші органи, потрапити в які речовина може, лише подолавши мембранні бар'єри. Розчинні в жирах препарати (наприклад, газоподібні анестетики) швидко розподіляються по всьому організму, однаково добре проникаючи у позаклітинні і внутрішньоклітинні області

Багато лікарські речовини мають виражений фізико-хімічною спорідненістю до різних білків плазми крові, перш за все до альбуміну. Зв'язування лікарських речовин з білками плазми призводить до зниження

їх концентрації в тканинах і місце дії, так як тільки вільний (незв'язаний) препарат проходить через мембрани. Речовина, що знаходиться в комплексі з білком, позбавлене специфічної активності. Вільна і зв'язана частини лікарського засобу знаходяться в стані динамічної рівноваги. Клінічне значення мають випадки, коли з білками крові зв'язується понад 90% лікарської речовини

Біотрансформація. Під біотрансформацією, або метаболізмом, розуміють комплекс фізико-хімічних і біохімічних перетворень лікарських засобів, в процесі яких утворюються полярні водорозчинні речовини (метаболіти), легше виводяться з організму. У більшості випадків метаболіти лікарських засобів менше біологічно активні і менш токсичні, ніж вихідні сполуки. Однак біотрансформація деяких речовин призводить до утворення метаболітів, більш активних у порівнянні з введеними в організм речовинами.

Розрізняють два типи реакцій метаболізму лікарських препаратів в організмі: несинтетичною і синтетичні. Несинтетичною реакції метаболізму лікарських препаратів можна розділити на дві групи: каталізуються ферментами ендоплазматичного ретикулуму (мікросомальні) і каталізуються ферментами іншої локалізації (немікросомальні). До несинтетичною реакцій відносяться окислення, відновлення і гідроліз. В основі синтетичних реакцій лежить кон'югація лікарських засобів з ендогенними субстратами (глюкуронова кислота, сульфати, гліцин, глутатіон, метильної групи і вода). Ці реакції відбуваються, якщо лікарський препарат має такі функціональні групи, як гідроксильна, карбоксильна, аминная, епоксидна. Після завершення реакції молекула препарату стає більш полярної і, отже, легше виводиться з організму. На біотрансформацію лікарських засобів в організмі впливають вік, стать, навколишнє середовище, характер харчування, захворювання і т.д.

Печінка є основним органом метаболізму лікарських речовин, тому будь-яке її патологічний стан відбивається на фармакокінетику препаратів. При цирозах печінки порушується не тільки функція гепатоцитів, але і її кровообіг. При цьому особливо змінюються фармакокінетика та біодоступність препаратів з високим печінковим кліренсом. Збільшення біодоступності лікарських засобів з високим печінковим кліренсом при пероральному застосуванні хворими цирозом печінки пояснюється, з одного боку, зниженням метаболізму, з іншого - наявністю портокавальних анастомозів, по яким препарат надходить у системний кровообіг, минаючи печінку. Метаболізм препаратів з високим печінковим кліренсом, введених внутрішньовенно, знижений у хворих на цироз печінки, проте ступінь такого зниження різна. Коливання цього параметра залежить, швидше за все, від здатності гепатоцитів метаболізувати лікарські засоби в залежності від характеру кровотоку в печінці.

Виведення лікарських речовин з організму. Розрізняють кілька шляхів виведення (екскреції) лікарських речовин та їх метаболітів з організму. До основних відносять виведення з калом і сечею, менше значення має виведення з повітрям, потом, слиною і слізної рідиною.

Лікарські препарати виводяться із сечею шляхом клубочкової фільтрації і канальцевої секреції. Велике значення має також їх реабсорбція в канальцях нирок. Кров, яка потрапляє в нирки, фільтрується в клубочках. При цьому лікарські речовини проникають через стінку капілярів в просвіт канальців. Фільтрується тільки та частина препарату, яка знаходиться у вільному стані. При проходженні через канальці частина лікарської речовини реабсорбується і повертається в плазму крові. Багато лікарські речовини активно секретуються з капілярів і перитубулярний рідини в просвіт канальців. При нирковій недостатності клубочкова фільтрація знижується і виведення різних препаратів порушується, що

призводить до збільшення їх концентрації в крові. Дозу препаратів, які виводяться із сечею, при прогресуванні уремії слід знизити. Канальцева секреція органічних кислот може бути блокована пробенецидом, що призводить до збільшення періоду їх напіввиведення. На виведення нирками деяких слабких кислот і підстав впливає рН сечі: перші швидше виводяться при лужної реакції сечі, а другі - при кислому.

Виведення з жовчю. З печінки лікарські речовини у вигляді метаболітів або в незмінному вигляді пасивно або за допомогою активних транспортних систем надходять в жовч. Надалі лікарські препарати або їх метаболіти виводяться з організму з калом. Під впливом ферментів шлунково-кишкового тракту або бактеріальної мікрофлори вони можуть перетворюватися в інші сполуки, які реабсорбуються і знову доставляються в печінку, де зазнають новий цикл метаболічних перетворень. Подібний цикл носить назву ентерогепатичній циркуляції. На виведення лікарських засобів з жовчю впливають молекулярна маса сполук, їх хімічна природа, стан гепатоцитів і жовчовивідних шляхів, інтенсивність зв'язування препаратів з клітинами печінки.

Виведення з молоком. Багато лікарські речовини можуть виводитися з грудним молоком. Як правило, концентрація лікарських засобів у молоці матері занадто мала для того, щоб надати дію на новонародженого. Однак у деяких випадках кількість поглинається з молоком лікарського засобу може становити небезпеку для дитини.

Реакція грудного молока трохи більш кисла (рН 7), ніж плазми крові, тому речовини з властивостями слабких основ, які стають більш іонізованими при зменшенні рН, можуть бути виявлені в молоці в концентраціях, рівних або перевищують такі в плазмі крові. Препарати,

що не є електролітами, легко проникають в молоко незалежно від рН середовища.

Відомостей про безпечність для новонароджених багатьох лікарських засобів не є, тому фармакотерапію у годуючих жінок слід проводити вкрай обережно.

Біодоступність лікарських засобів

При внутрішньосудинному введенні лікарська речовина повністю потрапляє в кровеносне русло. При пероральному, внутрішньом'язовому, підшкірному введенні воно повинно пройти через ряд біологічних мембран клітин (слизової оболонки шлунка, печінки, м'язів і т.д.), і тільки частина його потрапляє в системний кровотік. Дія препарату багато в чому залежить від того, наскільки велика ця частина. Даний показник характеризує біодоступність лікарського засобу. При внутрішньовенному введенні біодоступність дорівнює 100%, при інших шляхах введення (навіть при внутрішньом'язовому та підшкірному) вона майже ніколи не досягає 100%. На біодоступність лікарської речовини впливають шлях введення препарату, індивідуальні особливості організму хворого, стан шлунково-кишкового тракту, серцево-судинної системи, печінки, нирок, а також біофармацевтичні фактори (лікарська форма, її склад, особливості технології виробництва препарату). Останні особливо важливі в застосуванні лікарських засобів всередину (ентерально) у вигляді таблеток, капсул.

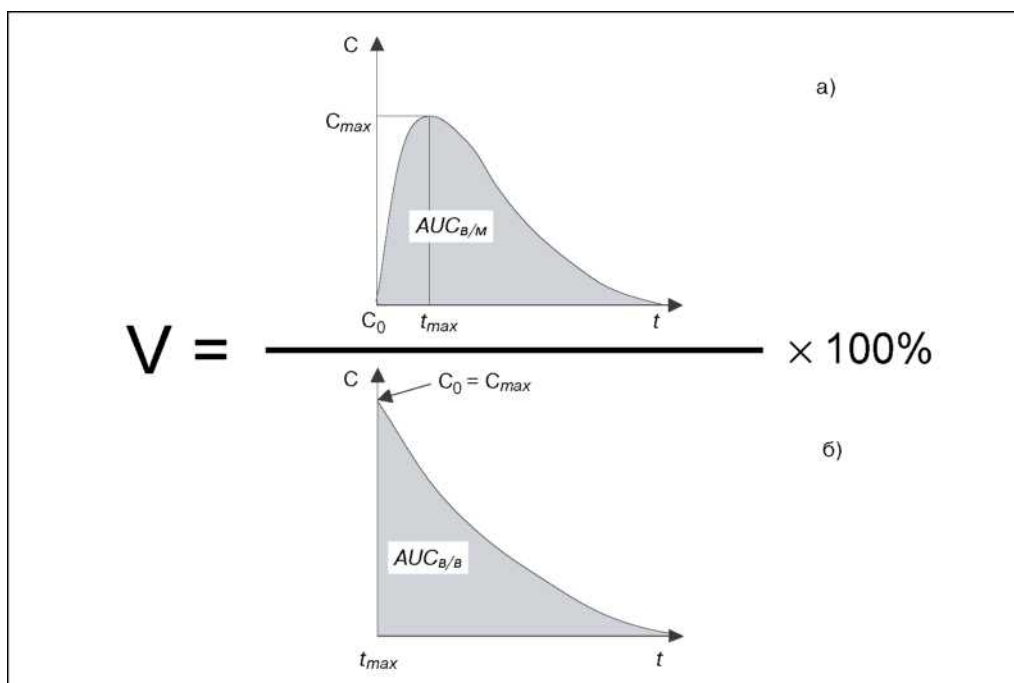


Рис. 1. Визначення біодоступності: (а) внутрішньом'язове, (б) внутрішньовенне введення одного і того ж гіпотетичного препарату

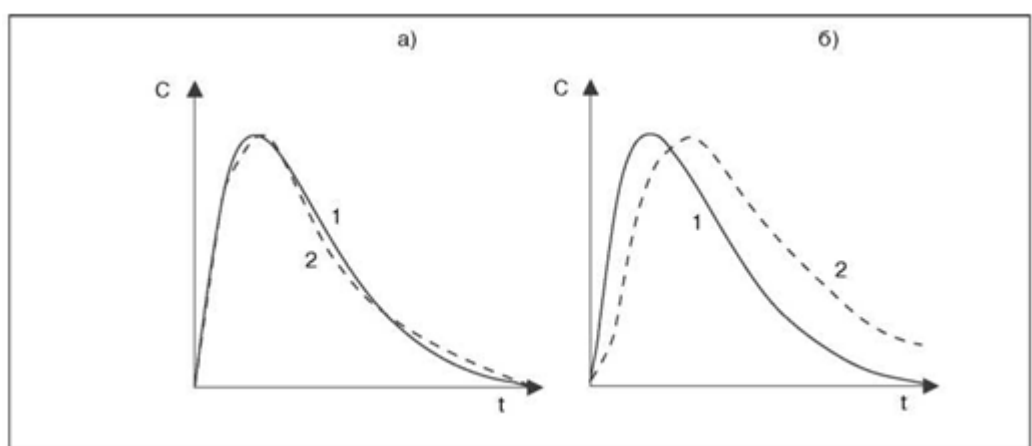


Рис. 2. Приклади біоеквівалентності (а) і небіоеквівалентності (б) фармакокінетичних кривих для оригінального препарату (1) і дженерика (2)

Фармакогенетика

Повсякденна практика показує, що ефективність і переносимість одних і тих же лікарських засобів у різних хворих неоднакові. Відносно недавно було встановлено, що багато в чому ці відмінності визначаються генетичними факторами, що детермінують процеси метаболізму, рецепції, імунної відповіді і т.д.

Спадкові фактори, що визначають незвичайні реакції на лікарські засоби, в основному є біохімічними. Найчастіше це недостатність ферментів, що каталізують біотрансформацію препаратів. Атипові реакції на лікарські речовини можуть спостерігатися також при спадкових порушеннях обміну речовин.

Синтез ферментів перебуває під суворим генетичним контролем. При мутації відповідних генів виникають спадкові порушення структури і властивостей ферментів - ферментопатії. В залежності від характеру мутації гена змінюється швидкість синтезу ферменту або синтезується атиповий фермент.

Атипова псевдохолінестеразой. Що міститься в сироватці крові та різних тканинах фермент псевдохолінестеразой являє собою глікопротеїд з молекулярною масою близько 300000. Невелика тривалість дії сукцинілхоліну обумовлена тим, що під впливом псевдохолінестеразой він швидко гідролізується і інактивується. Проте в деяких людей параліч мускулатури і зупинка дихання тривають 2-3 год і більше в результаті різкого зниження активності сироваткової псевдохолінестеразой, яке спочатку пояснювали порушенням функції печінки, де фермент синтезується. Пізніше було встановлено, що зниження активності ферменту зумовлено змінами його амінокислотного складу.

Недостатність глюкозо-6-фосфатдегідрогенази. До числа поширених спадкових дефектів відноситься недостатність глюкозо-6-

фосфатдегідрогенази (Г-6-ФДГ). Носіями такого дефекту є принаймні 200 млн. чоловік.

Г-6-ФДГ відіграє важливу роль в обміні вуглеводів, у тому числі в еритроцитах, де вона каталізує окислення глюкозо-6-фосфату в 6-фосфоглюконат. У цій реакції утворюється відновлений нікотинамідаденіндинуклеотидфосфат (НАДФ).

Поняття лікарських доз речовин

Під ефективною розуміють дозу, що викликає певний фармакологічний ефект, наприклад, гіпотензивний, протизапальний. Токсична - це доза, що призводить до розвитку токсичних ускладнень. Під летальною розуміють дозу, що приводить до загибелі піддослідних тварин. Ці дози прийнято позначати як ED (effective dose), TD (toxicdose) і LD (lethal dose). Найчастіше визначають ED₁, ED₅₀, ED₉₉, TD₁, TD₅₀, TD₉₉, LD₁, LD₅₀ і LD₉₉, тобто дози, що викликали ефект (наприклад, загибель) у 1, 50 і 99% досліджуваних тварин. Так, ED₁ характеризує мінімальну дозу, здатну чинити фармакологічний ефект, ED₅₀ - дозу, що викликає ефект у половини піддослідних тварин, ED₉₉ характеризує дозу, що викликає ефект практично у всіх тварин.

Таблиця 4

Приклади розрахунків доз

Показник		Приклад розрахунку
LD lethal dose	LD ₅₀	З 100 тварин взяли досліджувана речовина 50 загинули тобто $W=50/100*100\%=50\%$
	LD ₁	З 100 тварин взяли досліджувана речовина 1 загинуло тобто $W=1/100*100\%=1\%$
	LD ₉₉	З 100 тварин взяли досліджувана речовина 99 загинули тобто $W=99/100*100\%=99\%$
ED effective dose	ED ₁	З 100 тварин взяли досліджуване цукрознижувальні (гіпоглікемічну) речовина у 1 тварини знизило глюкозу тобто $W=1/100*100\%=1\%$

	ЕД ₅₀	З 100 тварин взяли досліджуване цукрознижувальні (гіпоглікемічну) речовина у 50 тварин знизило глюкозу тобто $W = 50/100 * 100\% = 50\%$
	ЕД ₉₉	З 100 тварин взяли досліджуване цукрознижувальні (гіпоглікемічну) речовина у 99 тварин знизило глюкозу тобто $W = 99/100 * 100\% = 99\%$
TD toxic dose	ТД ₁	З 100 тварин взяли досліджувана речовина у 1 проявилися ознаки інтоксикації тобто $W = 1/100 * 100\% = 1\%$
	ТД ₅₀	З 100 тварин взяли досліджувана речовина у 50 проявилися ознаки інтоксикації тобто $W = 50/100 * 100\% = 50\%$
	ТД ₉₉	З 100 тварин взяли досліджувана речовина у 99 проявилися ознаки інтоксикації тобто $W = 99/100 * 100\% = 99\%$

ЕТАПИ (ФАЗИ) ФАРМАКОКІНЕТИКИ.

Рух лікарської речовини і зміна його молекули в організмі являє собою ряд послідовних процесів всмоктування, розподілення, метаболізму та екскреції (виведення) лікарських засобів. Для всіх цих процесів необхідною умовою служить їх проникнення через клітинні оболонки.

Проходження лікарських речовин через клітинні оболонки.

Проникнення лікарських речовин через оболонки клітин регулюється природними процесами дифузії, фільтрації та активного транспорту.

Дифузія заснована на природному прагненні будь-якої речовини рухатися з області високої концентрації в напрямку до області більш низької концентрації.

Фільтрація. Водні канали в місцях тісного з'єднання прилеглих епітеліальних клітин пропускають через пори толь \neg ко деякі водорозчинні речовини. Нейтральні або не \neg заряджені (тобто неполярні) молекули проникають швидше, так як пори мають електричним зарядом.

Активний транспорт - цей механізм регулює рух деяких лікарських речовин в клітини або з них проти концентраційного градієнта. Для реалізації цього процесу потрібна енергія, і він відбувається швидше, ніж перенесення речовин шляхом дифузії. Молекули з подібним будовою конкурують за молекули-переносники. Механізм активного транспорту високоспецифічний для певних речовин.

Деякі органні особливості клітинних мембран.

Мозок і спинномозкова рідина. Капіляри в мозку відрізняючи \neg ються від більшості капілярів інших ділянок організму тим, що їх ендотеліальні клітини не мають просторів, через ко \neg торие речовини проникають в позаклітинне рідина. Тісно примикають один до одного ендотеліальні клітини капілярів, з'єднані з базальною мембраною, а також

тонкий шар відростків астроцитів перешкоджають контакту крові з мозковою тканиною. Гематоенцефалічний бар'єр запобігає проникненню деяких речовин з крові в мозок і спинномозкову рідину (СМР). Жіронерастворимі речовини через цей бар'єр не проникають. Навпаки, жирорастворимі речовини легко проникають через гематоенцефалічний бар'єр.

Плацента. Хоріонічний ворсини, що складаються з шару трофобласти, тобто клітин, що оточують капіляри плода, навантаженої дружини в материнську кров. Кровотік вагітної та плоду розділені бар'єром, особливо в близькості якого ті ж, що у всіх ліпідних мембран організму, тобто він проникний тільки для жиророзчинних речовин і не проникний для речовин, розчинних у воді (особливо якщо їх відносна молекулярна маса (ОММ) перевищує 600). Крім того, плацента містить моноаміноксидази, холинестеразу і систему мікросомальних ферментів (подібну до такої у печінці) здатну метаболізувати лікарські речовини і реагує на препарати, які приймає вагітна.

Всмоктування - процес надходження ліки з місця введення в кровоносне русло. Незалежно від шляху введення швидкість всмоктування препарату визначається трьома факторами: а) лікарської формою (таблетки, свічки, аерозолі), б) розчинність в тканинах; в) крово-струмом у місці введення.

Існує ряд послідовних етапів всмоктування лікарських засобів через біологічні бар'єри:

1) Пасивна дифузія. Таким шляхом проникають добре розчинимі речовини в ліпоїдами лікарські речовини. Швидкість всмоктування визначається різницею його концентрації з зовнішньої і внутрішньої сторони мембрани;

2) Активний транспорт. У цьому випадку переміщення речовин через мембрани відбувається за допомогою транспортних систем, що знаходяться в самих мембранах;

3) Фільтрація. Внаслідок фільтрації ліки проникають через пори, наявні в мембранах (вода, деякі йони і крейда \rightarrow кі гідрофільні молекули лікарських речовин). Інтенсивність фільтрації залежить від гідростатичного і осмотичного тиску;

4) Піноцитозу. Процес транспорту здійснюється за допомогою освіти зі структур клітинних мембран спеціальних бульбашок, в яких укладені частинки лікарської речовини. Бульбашки переміщуються до протилежної сторони мембрани і вивільняють свій вміст.

Розподіл. Після введення в кровоносне русло лікарська речовина розподіляється по всіх тканинах організму. Розподіл лікарського вмісту визначається його розчинністю в ліпідах, якістю зв'язу з білками плазми крові, інтенсивністю регіонарного кровотоку та іншими факторами.

Значна частина ліків в перший час після всмоктування потрапляє в ті органи і тканини, які найактивніше кровопостачаються (серце, печінка, легені, нирки).

Багато природні речовини циркулюють у плазмі частково у вільному вигляді, а частково у зв'язаному стані з білками плазми. Лікарських засобів також циркулюють як у зв'язаному, так і у вільному стані. Важливо, що фармакологічно активна лише вільна, незв'язана фракція препарату, а пов'язана з протеїном являє собою біологічно неактивне з'єднання. З'єднання і розпад комплексу препарату з білком плазми відбуваються як правило швидко.

Метаболізм (біотрансформація) - це комплекс фізико-хімічних та біохімічних перетворень, яким піддаються лікарські речовини в організмі. В результаті утворюються метаболіти (водорозчинні речовини), які легко виводяться з організму.

У результаті біотрансформації речовини набувають великий заряд (стають більш полярними) і як наслідок велику гідрофільність,

тобто розчинність у воді. Подібна зміна хімічної структури тягне за собою зміну фармакологічних властивостей (як правило, зменшення активності), швидкості виділення з організму.

Це відбувається за двома основними напрямками: а) зниження розчинності препаратів в жирах і б) зніжє – ня їх біологічної активності.

Етапи метаболізму: гідроксилування. Диметилування. Окислення. Освіта сульфоксидів.

Виділяють два типи метаболізму лекар – дарських препаратів в організмі:

Несинтетичною реакції метаболізму ліків, здійснювані ферментами. До несинтетичною реакцій відноситься окислення, відбудовн-ня та гідроліз. Вони поділяють на каталізуються ферментами лізосом клітин (мікросомальні) і каталізуються ферментами іншої локалізації (немікросомальніе).

Синтетичн – кі реакції, які реалізуються за допомогою ендогенних субстратів. В основі цих реакцій лежить кон' – югація лікарських препаратів з ендогенними субстратами (глюкуронова кислота, гліцин, сульфати, вода та ін.)

Біотрансформація препаратів відбувається головним чином у печінці, однак вона здійснюється також у плазмі крові та в інших тканинах. Інтенсивні і многочіс – лені реакції метаболізму протікають вже в стінці кишечника.

На біотрансформацію впливають захворювання печінки, характер харчування, статеві особливості, вік і ряд інших чинників. При ураженні печінки посилюється токсична дія багатьох лікарських речовин на централь – ву нервову систему і різко зростає частота розвитку енцефа – лопатою. В залежності від тяжкості захворювання печінки, деякі лікарські препарати застосовуються з обережністю або вони зовсім протипоказані

(барбітурати, наркотичні анальгетики, фенотіазини, андрогенні стероїди та ін.)

Клінічні спостереження показали, що ефективність і переносимість одних і тих же лікарських речовин у різних більших неоднакова. Ці відмінності визначаються генетичними факторами, що детермінують процеси метаболізму, рецепції, імунної відповіді та інші. Вивчення генетичних основ чутливості організму людини до лікарських речовин складає предмет фармакогенетики. Проявляється це найчастіше недостатністю ферментів, що каталізують біотрансформацію препаратів. Атипові реакції можуть проявлятися і при наследованих порушеннях обміну речовин.

Синтез ферментів перебуває під суворим генетичним контролем. При мутації відповідних генів виникають спадкові порушення структури і властивостей ферментів - ферментопатії. У залежності від характеру мутації гена змінюється швидкість синтезу ферменту або синтезується атиповий фермент.

Серед спадкових дефектів ферментних систем часто зустрічається недостатність глюкозо-6-фосфатдегідрогенази (Г-6-ФДГ). Вона проявляється масивним руйнуванням еритроцитів (гемолітичний кризис) при застосуванні сульфаніламідів, фуразолідону та інших препаратів. Крім того, люди з недостатністю Г-6-ФДГ-чутливі до харчових продуктів, що містять кінські боби, агрус, червону смородину. Існують хворі з недостатністю ацетилтрансферази, каталази та інших ферментів в організмі. Атипові реакції на лікарські засоби при наследованих порушеннях обміну речовин зустрічаються при вродженій метгемоглобінемії, порфірії, спадкових негемолітичних желтухах.

Елімінація. Розрізняють кілька шляхів виведення (екскреції) лікарських речовин та їх метаболітів з організму: з калом, сечею,

повітрям, що видихається, слинними, потовими, слізними і молочними залозами.

Елімінація нирками. Екскреція лікарських речовин та їх метаболітів нирками відбувається за участю декількох фізіологічних процесів:

Клубочкова фільтрація. Швидкість, з якою речовина переходить в клубочковий фільтрат, залежить від його концентрації в плазмі, ОММ та заряду. Речовини з ОММ більше 50 000 не потрапляють в клубочковий фільтрат, а з ОММ менше 10 000 (тобто практично більшість лікарських речовин) фільтруються в ниркових клубочках.

Екскреція в ниркових каналцях. До важливих механізмів екскреторної функції нирок відноситься здатність клітин проксимальних ниркових каналців активно переносити заряджені (катіони і аніони) молекули з плазми в каналцеву рідину.

Ниркова каналцева реабсорбція. У клубочковом фільтраті концентрація лікарських речовин та ж, що і в плазмі, але у міру просування по нефрону він концентрується із збільшенням концентраційного градієнта, поєднанню концентрація препарату в фільтраті перевищує його концентрацію в крові, що проходить через нефрон.

Елімінація через кишечник.

Після прийому препарату внутрішньо для системного дії частина його, не абсорбуючись, може виділятися з каловими масами. Іноді всередину приймають лікарські засоби, спеціально не призначені для абсорбції в кишечнику (наприклад, неоміцин). Під впливом ферментів і бактеріальної мікрофлори шлунково-кишкового тракту лікарственні препарати можуть перетворюватися в інші сполуки, які знову можуть доставлятися в печінку, де і проходить новий цикл.

До найважливіших механізмів, що сприяють активному транспорту препарату в кишечник, відноситься біліарна екскреція (печінкою). З печінки за допомогою активних транспортних систем лікарственні

речовини у вигляді метаболітів або, не змінюючись, надходять у жовч, потім у кишечник, де і виводяться з калом.

Ступінь виведення лікарських речовин печінкою слід враховувати при лікуванні хворих, що страждають хворобами печінки та запальними захворюваннями жовчних шляхів.

Елімінація через легені. Легкі служать основним шляхом введення та елімінації летючих анестезуючих засобів. В дру π гих випадках медикаментозної терапії їх роль в елімінації невелика.

Елімінація лікарських речовин грудним молоком. Лікарські речовини, що містяться в плазмі годуючих дружин π щин, екскретуються з молоком; їх кількості в ньому занадто малі для того, щоб істотно впливати на їх елімі π націю. Однак іноді лікарські засоби, що потрапляють в організм немовляти, можуть чинити на нього істотний вплив (снодійні, анальгетики та ін.)

Кліренс дозволяє визначити виведення лікарського ве π пільства з організму. Терміном «нирковий кліренс кре π атініна» визначають виведення ендогенного креатиніну з плазми π ми. Більшість лікарських речовин елімінується або че π рез нирки, або через печінку. У зв'язку з цим загальний кліренс в організмі являє собою суму печінкового та по π Чечні кліренсу, причому печінковий кліренс розраховують шляхом вирахування значення ниркового кліренсу із загального кліренсу організму (снодійні, анальгетики та ін.)

ІНДИВІДУАЛЬНІ ОСОБЛИВОСТІ ФАРМАКОКІНЕТИКИ ЛІКАРСЬКИХ ЗАСОБІВ

Ми розглядали загальні закономірності процесів, що відбуваються в організмі після введення лікарських речовин. З'ясувалося, що ці процеси мають особливості, пов'язані з генетичною індивідуальністю пацієнтів, їх віком, біологічними ритмами, а також з супутніми захворюваннями. Розглянемо ці особливості.

Вікові особливості фармакокінетики

Вікові структурні та функціональні зміни клітин і залоз травного каналу, а також порушення кровопостачання шлунка і кишечника послаблюють темпи в повноту всмоктування багатьох лікарських препаратів, особливо тих, проходження яких через клітинні мембрани відбувається не шляхом пасивної дифузії, а активно, тобто з витратою енергії. Для старіння характерно виснаження енергетичних процесів, і отже, ослаблення проходження ліків через мембрани. Через зміни проникності капілярів, структури і функціональної активності біомембран та зменшення кровопостачання тканин у старих пацієнтів ослаблене всмоктування ліків, які вводяться під шкіру або в м'яз.

Переважає кількість (80-98%) лікарської речовини, що потрапив у кров людини або тварини, зв'язується дрібнодисперсною фракцією білків крові (альбумінами) або форменими елементами крові (еритроцити, лейкоцити). Молекули альбумінів мають 109 катіонних (іонів, що несуть позитивний заряд) і 120 аніонних (іонів, що несуть негативний заряд) залишків амінокислот, які фіксують на собі лікарські речовини. Та частина лікарської речовини, яка, потрапляючи в кров, зв'язується альбуміном (зв'язана фракція лікарської речовини), не проявляє фармакологічної

активності, а являє собою своєрідний запас (депо) ліки. З депо лікарська речовина поступово звільняється і, завдяки цьому, забезпечує певну тривалість специфічної дії. Вільна (не пов'язана з білком) фракція лікарської речовини надає фармакологічну активність і лікувальна дія. При старінні зменшується не тільки кількість альбумінів в крові, але змінюються їх фізико-хімічні властивості. Через це лікарські речовини у літніх і старих пацієнтів зв'язуються з білками у меншій мірі, ніж у молодих, а, отже, частка вільної (фармакологічно активної) фракції лікарської речовини в крові в старечому організмі істотно зростає. Збільшення в крові літніх і старих людей вільної фракції лікарської речовини сприяє швидшому настанню як терапевтичної, так і токсичної концентрації речовини. Хімічні перетворення лікарських речовин, що надійшли з місця їх введення в кров, відбуваються, головним чином, в клітинах печінки (гепатоцитах). У цитоплазмі гепатоцитів є мережа високоорганізованих мембран, які утворюють систему каналів і порожнин, що одержали назву ендоплазматичного ретикулуму (внутрішньоклітинної мережі). Ендоплазматичний ретикулум тісно пов'язаний з мембранами ядер і мітохондрій. Після подрібнення тканин різних органів ендоплазматичний ретикулум виділяється шляхом центрифугування у вигляді утворень, які отримали назву мікросом. Мікросоми печінки містять спеціальні ферменти (цитохром Р-450 та ін), які шляхом мікросомального окислення знешкоджують чужорідні організму речовини (ксенобіотики). До ксенобіотиками відноситься більшість лікарських препаратів. На думку відомого радянського біохіміка професора А. І. Арчакова, мікросомальне окислення і здатність ксенобіотиків зв'язуватися з альбумінами сироватки крові складають саму досконалу систему знешкодження (детоксикації) не тільки всіх існуючих чужорідних сполук, але і синтетичних речовин, які в майбутньому будуть створені хіміками.

У міру старіння організму система знешкодження лікарських речовин і інших ксенобіотиків піддається змінам: в гепатоцитах зменшується вміст цитохрому Р-450, послаблюється активність інших ферментних систем у печінці та інших органах і тканинах, які здійснюють біотрансформацію чужорідних організму з'єднань. Концентрація багатьох лікарських речовин часто буває більшою і триваліша утримується в старечому організмі, ніж у молодому. Середній час знаходження в організмі ліків через це істотно зростає при старінні. Зниження функції нирок у старіючому організмі проявляється в тому, що зменшуються нирковий кровообіг, клубочкова фільтрація, нирковий плазмоток, каналцева секреція. Підраховано, що у людей за період від 20 до 80 років маса нирки зменшується на 20%, а кількість функціонуючих клубочків - на 30%. Це призводить до зменшення виділення лікарських речовин та їх метаболітів. Період напіввиведення, тобто час, за який виділяється 50% введеного лікарської речовини, у більшості літніх і старих людей значно збільшується у порівнянні з пацієнтами молодого і зрілого віку.

Старече зміна обміну речовин обумовлює не тільки кількісні зрушення в процесах перетворення лікарських речовин, але і якісно інші процеси їх біотрансформації. Наприклад, у молодому віці препарат ізоніазид знешкоджується шляхом приєднання до нього залишку оцтової кислоти (здійснюється процес ацетаглірованія). У старечому віці ізоніазид піддається переважно окисленню з утворенням токсичних проміжних продуктів (метаболітів). З даної причини в старих людей ізоніазид значно частіше, ніж у молодому віці, викликає побічні дії та ускладнення.

Через віковий послаблення біотрансформації та виділення при повторних введеннях лікарських речовин значно підвищується їх концентрація в крові і зростає період напівіснування, розвивається відносно передозування препаратами, хоча вони і призначаються в терапевтичних дозах. Вікові особливості фармакокінетики, підвищення

при старінні чутливості клітин і органів до багатьох лікарських речовин скорочують різницю між лікувальною і токсичною дозами. Ось чому у старих людей частіше, ніж у молодих, виникають побічні дії та ускладнення. Таким чином фактор ризику при вживанні ліків людьми похилого та старечого віку набагато більший, ніж при призначенні їх молодим хворим.

Не дивно, що інтенсивне медикаментозне лікування у літніх і старих людей таїть в собі чималу небезпеку. Багато груп лікарських препаратів людям похилого і старечого віку у зв'язку з цим призначають у менших дозах, а тривалість курсу медикаментозного лікування їх зазвичай коротше, ніж у молодих пацієнтів. У геріатричній практиці уникають призначення так званих ударних доз ліків і остерігаються виписувати одночасно два і більше препаратів, оскільки зі збільшенням загальної кількості застосовуваних ліків частота і тяжкість побічних дій і ускладнень зростає.

У досліджах на тваринах різного віку встановлено, що курсове введення декамевіта і квадевіта нормалізує реакції старечого організму на фармакологічні речовини. Завдяки цьому можна попередити несприятливі реакції старих тварин на введення лікарських препаратів, що впливають на функції центральної нервової, серцево-судинної, ендокринної, видільної систем. При призначенні геріатричних препаратів реакції старих тварин на вищезазначені препарати за характером і виразністю наближаються до реакцій молодих тварин. Ці факти свідчать про доцільність використання геріатричних препаратів у осіб похилого та старечого віку в якості засобів базисної терапії, тобто специфічне медикаментозне лікування у цього контингенту хворих рекомендується проводити після курсового призначення геріатричних препаратів або на їх фоні.

Циркадні особливості фармакокінетики

Ритмічні процеси характерні для будь-яких живих організмів. На думку ряду авторів, припинення біоритмів означає припинення життя. У залежності від частоти повторюваності ритмічного процесу виділяють:

- мікроритми (період повторення менше 0,5 год), до яких відносять ритми електрокардіографії (ЕКГ), електроенцефалографії (ЕЕГ), дихальних рухів, перистальтики кишечника та ін;
- мезоритми (період повторення 0,5 год - 1 тиждень): Цикл сон / неспанья, ритм температури тіла, зміна артеріального тиску (АТ), синтез гормонів і т.д.;
- макроритми (період повторення більше 1 тижня.: Менструальний цикл, сезонні загострення хронічних захворювань, сезонні епідемії та ін.

Незважаючи на те що природа біоритмів вивчена погано, достатньо очевидно їх величезне значення для життєдіяльності більшості органів і систем організму. При цьому регуляція мікроритмів здійснюється в першу чергу нервовою, а мезоритмів і макроритмів - ендокринною системою. Досить очевидно, що зміна активності ендокринної системи може привести до зміни фармакокінетики та фармакодинаміки лікарських засобів - в першу чергу за модуляції активності ферментів мінливим гормональним фоном.

Циркадні ритми мають настільки ж фундаментальні значення, що і генетичний код. Ймовірно, регуляція циркадних ритмів обумовлена не тільки чергуванням дня / ночі, але і зміною геомагнітного поля Землі. В організмі людини основним регулятором циркадних ритмів є епіфіз, який відповідно до чергуванням ритму освітлення виробляє меланотонін. Циркадні ритми є екзогенними, тому при тривалій відсутності сонячного світла (наприклад, при перебуванні в печерах, нічному режимі роботи)

спостерігається зміна періодичності циркадних ритмів, що може призводити до серйозних захворювань. Так, до 20% людей, що працюють за змінним графіку, в т.ч. і в нічні години, мають порушення з боку серцево-судинної та гостро-інтестинального систем, страждають безсонням, у них порушується соціальна адаптація, відзначаються межові психічні захворювання. Вплив циркадних ритмів на фармакокінетику, в першу чергу опосередковане через гормональні системи організму, пов'язано з впливом на всмоктування, розподіл, метаболізм і виведення лікарських препаратів. Протягом доби змінюються:

- активність всмоктування лікарських препаратів в тонкому кишечнику;
- рН шлункового соку та сечі;
- зв'язує здатність білків крові;
- активність ферментів, метаболізуючих лікарські речовини, зокрема цитохрому P450;
- інтенсивність ниркового й печінкового кровотоку;
- чутливість рецепторів.

Існують "денні" і "нічні" антидепресанти, названі так з-за того, що вони більш ефективні в денний або нічний час. У тварин при однаковій терапевтичній ефективності ембріотоксичність вальпроєвої кислоти більше при введенні в другій половині дня.

Також цікаво відзначити, що багато захворювань мають виражений циркадний характер перебігу. Так, до 75% приступи бронхіальної астми спостерігається в нічні часи, при цьому призначення у вечірні години теофіліну або інгаляційних кортикостероїдів дозволяє підвищити ефективність лікування захворювання і зменшити число приступів. Циркадні ритми виявляються при аналізі перебігу ішемічної хвороби серця (ІХС), ряду порушень серцевого ритму, інсульту.

Таблиця 5

Ефективність застосування антидепресантів в залежності від часу доби

Більш ефективно застосування в ранкові часи	Більш ефективно застосування у вечірні часи	Ефективність не залежить від часу доби
Пароксетин	Доксепін	альпразолам
Піпофезен	Міансерин	амітриптилін
Тетріндол	Міртазапін	іміпрамін
Флуоксетин	Триміпраміну	кломіпрамін
	Флувоксамін	мапротилін
		мілнаціпран
		моклобемід
		пріліндол
		сертралін
		тіанептін
		Тазодон
		циталопрам

Фармакокінетика при вагітності і лактації

Складність лікарської допомоги під час вагітності та лактації пов'язана із зміною фармакокінетикою більшості лікарських засобів. У той же час у жінок репродуктивного віку відзначається зростання частоти зустрічальності екстрагенітальної патології, що вимагає терапевтичних втручань для нормального перебігу вагітності і післяродового періоду. Так, частота зустрічальності серцево-судинних тих захворювань у вагітних жінок становить приблизно 10%, пієлонефриту - 2-10%, кровотеч - 3%.

Складність терапії вагітних полягає також у тому, що багато з них приймають лікарських засобів самостійно, без попередньої консультації з лікарем, ґрунтуючись на даних реклами або відомостях, отриманих від друзів, знайомих і т.д. Проте багато лікарів також призначають лікарських

засобів без урахування особливостей, пов'язаних з вагітністю або годуванням груддю. В даний час число наслідків для плоду або новонароджених, пов'язаних з прямим або непрямим негативною дією лікарських засобів, досягає 5%.

"Талідомідова трагедія"

Попередні випробування талідоїду ("Грюненталь") на гризунах не показали його впливу на перебіг вагітності. Тому в 1957 р. препарат був випущений на фармацевтичний ринок, де він швидко завоював популярність як седативний засіб при функціональних розладах ЦНС. Талідомід рекомендувався в США, ФРН, Канаді, Японії, Австралії і ряді інших країн як "ідеальний" седативний засіб. Він успішно конкурував з барбітуратами. Однак в 1961-62 рр.. з'явилися повідомлення про те, що препарат є тератогенним: у жінок, що приймали його протягом перших 4-8 місяців вагітності, народжувалися діти з різними аномаліями розвитку. Найбільш часто зустрічалися аномалії розвитку кінцівок - відсутність плеча та передпліччя або стегна і гомілки. В окремих випадках спостерігалась атрезія стравоходу, дванадцятипалої кишки, ануса чи аплазія жовчного міхура та апендикса, дефекти розвитку середнього і внутрішнього вуха, очей, ураження II, IV, VI і VII пар черепномозкових нервів. Всього в світі до 10 000 дітей мало аномалії розвитку, пов'язані із застосуванням талідоміда. Тому в 1962 р. використання препарату було заборонено.

"Талідомідова трагедія" переконливо показала, що під час вагітності безконтрольне використання лікарських засобів недопустима. Вже в 1966 р. FDA був випущений перший в світі нормативний документ, що регламентує застосування лікарських засобів під час вагітності, а також процедури попередньої оцінки безпеки подібного застосування. Схожі документи були прийняті в кінці 60- х - початку 70- х рр.. XX ст. під багатьох країнах світу. На жаль, в нашій країні до наступного часу не існує

чітких правових норм, визначаючих використання лікарських засобів під час вагітності. Тому в більшості випадків подібні рішення приймаються виходячи з світового досвіду або думки експерта. Говорячи про особливості застосування лікарських засобів під час вагітності, слід враховувати, що в цей період змінюються фармакокінетичні параметри практично всіх відомих лікарських засобів. Особливості фармакокінетики препаратів при вагітності визначаються кількома факторами:

- практично у всіх вагітних спостерігаються ті чи інші порушення функції нирок, часто спровоковані самою вагітністю. Це призводить до збільшення часу напіввиведення тих лікарських препаратів, які в основному виводяться нирками;

- прогестерон і прегнандіолу, концентрація яких зростає під час вагітності, блокують глюкоронілтрансферази, що призводить до уповільнення II фази метаболізму лікарських засобів. Особливо виражене зниження активності цього процесу відзначається в III триместрі вагітності;

- прогестерон і прегнандіолу активують сульфатування ряду лікарських засобів

- гормональна перебудова під час вагітності приводить до уповільнення окислення ряду ксенобіотиків;

- змінюється печінкова гемодинаміка. Під час вагітності зростає серцевий викид, а печінковий кровотік не змінюється, тому відносний печінковий кліренс у вагітних жінок знижується;

- при нормально протікає вагітності підвищується, а при токсикозі вагітних знижується нирковий кліренс лікарських засобів;

- спостерігається збільшення обсягу розподілу лікарських засобів, але виражене при гестозі (за рахунок затримки рідини в екстрацелюлярний простір);

- під час вагітності поступово зменшується затримання білків плазми крові, що призводить до збільшення вільної фракції лікарських засобів;

- майже всі лікарські препарати проходять через плаценту, що призводить до зміни уявного об'єму розподілу препарату і, в свою чергу, до затримки лікарського засобу в організмі;

також з'являються додаткові депо для лікарських речовин - навколоплідні води і жирова тканина плоду;

- плацента може брати участь у метаболізмі деяких лікарських речовин, що призводить до суттєвих варіацій часу їх напіввиведення;

- лікарські речовини можуть розподілятися і метаболізуватися в організмі плоду.

Тим самим фармакокінетична модель, що описує розподіл лікарських засобів в організмі вагітної жінки, містять більше число камер, ніж у невагітної. зазвичай для опису фармакокінетики лікарських засобів під час вагітності використовують чотирьохкамерні фармакокінетичні моделі. Не вдаючись у подробиці математичного аналізу подібних моделей, відзначимо, що для них характерно більш тривале збереження невисокої концентрації лікарських засобів в організмі матері. Крім того, подібні фармакокінетичні моделі забезпечують можливість тривалої циркуляції лікарських засобів. Тому при тривалому застосуванні лікарських засобів перелічені фактори можуть призвести до його кумуляції.

Розглянемо деякі механізми зміни фармакокінетики лікарських препаратів більш докладно.

Плацента є гістогематичним бар'єром, відділяючи кров матері від крові плода. Більшість лікарських засобів проходять через плаценту за рахунок дифузії, активного транспорту та піноцитозу. Низькомолекулярні речовини вільно проходять через плаценту. Трансплацентарний перехід більшості низькомолекулярних лікарських речовин здійснюється за

механізмом простої дифузії. Даний процес йде по градієнту концентрації. На проникнення препаратів через плаценту впливають різні фізико-хімічні фактори:

- ліпофільність - зростання ліпофільності призводить до збільшення дифузії;

- іонізація лікарських засобів - неіонізованій лікарських засобів краще проходять через плаценту;

- хімічна структура молекул лікарської речовини;

- ступінь зв'язування з білками крові: чим менша вільна фракція лікарського препарату, тим повільніше він проходить через плаценту. Зазвичай до III триместру вагітності у матері відзначається гіпоальбумінемія, що приводить до збільшення вільної фракції лікарських засобів і підвищує їх надходження через плаценту;

- плацентарний кровотік - при збільшенні кровотоку зростає концентрація лікарських засобів, що надходять до плоду. При цьому багато лікарських засобів можуть прямо (дипіридабол, еуфілін, дибазол, папаверин, изобарин, кофеїн, кордіамін, поліглюкін та ін) або побічно (аспірин, метиндол, сульфат магнію, прогестерон та ін) збільшувати плацентарний кровотік;

- метаболічна активність плаценти;

- ступінь розвитку плаценти - витончення плаценти і зростання її площі у міру дозрівання полегшує надходження лікарських засобів до плоду. При нормальному розвитку плаценти максимум проникності спостерігається до 32-35 тижнях вагітності;

- число ворсин - чим більше ворсин, тим інтенсивніше препарати дифундують через плаценту;

- метаболізм лікарських препаратів в плаценті.

Складність аналізу особливостей фармакокінетики лікарських засобів при вагітності також визначається тим, що

досить часто вагітні жінки приймають одночасно кілька препаратів (в середньому 4, не рахуючи препаратів заліза і вітамінів). Особливо часто призначаються гіпотензивні препарати і засоби, що поліпшують плацентарний кровоток.

Поєднання гіпотензивних засобів і лікарських речовин, впливають на матково-плацентарний кровообіг, може суттєво вплинути на перфузію перших. Зокрема, глюкоза, пентоксіфілін та інші препарати, що поліпшують матково-плацентарний кровообіг, полегшують перехід лікарських речовин через плаценту від матері до плоду. З іншого боку, зменшення матково-плацентарного кровообігу при токсикозі вагітних, наявність екстрагенітальних захворювань і деяких інших патологій погіршується не тільки надходження лікарських засобів від матері до плоду, а й стан плоду.

Метаболізм лікарських засобів у плоду

При проходженні лікарських речовин через плаценту досить часто здійснюється їх метаболізм. Деякі лікарських засобів проходять через плаценту тільки після їх метаболічних перетворень, деякі можуть проникати через пупкову вену в організм плода без попереднього метаболізму. Показано, що каталітична активність плаценти більш виражена в кінці вагітності. У плаценті виявлено цілу низку ферментів: цитохром P450, дегідрогенази, сульфатази, індоламін діоксигеназа та ін.. З останнім пов'язана активація метаболізму триптофану по альтернативному шляху в кінуренін, що приводить до зменшення вмісту серотоніну в головному мозку і зміни настрою і смакового сприйняття у вагітних.

Досить часто з навколоплідних вод може здійснюватися всмоктування лікарських засобів через шкіру або (при їх заковтуванні) з

шлунково-кишкового тракту. У той же час плід виділяє сечу, що містить лікарські речовини, в навколоплідні води. Таким чином, лікарських засобів може протягом тривалого часу перебувати в навколоплідних водах. Навколоплідні води можуть заковтувати плід, в результаті чого розчинені в них лікарські речовини потрапляють в кишечник плоду. У цьому випадку лікарських засобів, перш ніж потрапити в системний кровотік, проходять через печінку, де можуть піддаватися хімічної модифікації.

Приклади лікарських речовин, здатних чинити в організм плода через навколоплідні води:

- Амікацин.
- Ампіцилін.
- Бензилпеніцилін.
- Гентаміцин.
- Канаміцин.
- Карбеніцилін.
- Мезлоциліном.
- Левоміцетин.
- Лінкоміцин.
- Рифампіцин.
- Стрептоміцин.
- Тетрациклін.
- Цефазолін.
- Цефалексин.
- цефалперазон.

Інший характер розподілу лікарських засобів спостерігається при їх дифузії через плаценту. Кров від плаценти збирається в пупкову вену, з якої 60-80% крові потрапляє в портальну вену, а 20-40% крові, минаючи печінку, відразу ж надходить у нижню порожнисту вену і з неї - у

системний кровотік. Поцьому істотна частина лікарських речовин досягає серця і головного мозку, минаючи печінку. Зауважимо, що при гіпоксії плоду відсоток крові, яка з пупкової вени відразу ж надходить у системний кровотік, зростає, що підвищує ймовірність пошкодження життєво важливих органів.

У тканинах плоду здійснюється метаболізм багатьох лікарських препаратів, який може відрізнятися від метаболізму відповідних препаратів у дорослих, що також може позначатися і на їх фармакокінетиці. Метаболізм лікарських засобів у плоду здійснюється печінкою, наднирками, шкірою, легеньми і кишечником, причому механізми біотрансформації у плоду може відрізнятися від аналогічних у матері.

Ферментні системи, які беруть участь у метаболізмі лікарських речовин, виявляються у плоду, починаючи з середини I триместру, проте навіть до кінця вагітності їх активність становить 20-80% активності аналогічних систем у дорослої людини. У той час як у дорослого основним органом, в якому метаболізується лікарські речовини, є печінка, у плоду таким органом є наднирники. Нерідко виявляється, що лікарські речовини вибірково акумулюються в певних органах і тканинах плоду.

1. Більшість лікарських засобів легко проникає через плаценту, що потребує обмежити їх прийом під час вагітності.

2. Метаболічна активність плаценти підвищується з підвищенням терміну вагітності.

3. Навколоплідні води впливають на обсяг розподілу лікарських засобів, сприяючи збільшенню часу виведення деяких препаратів.

4. Найбільш активно метаболізується органом у плоду є наднирники.

Особливості застосування лікарських засобів при годуванні груддю

Особливості застосування лікарських препаратів в період лактації пов'язані з наступними чинниками:

- в лактуючих молочних залозах виявляється цитохром P450 та ін ферменти, що метаболізують лікарські речовини, що може призводити до збільшення швидкості їх елімінації;

- більшість лікарських речовин дифундують із крові в грудне молоко, що, з одного боку, також призводить до зростання швидкості їх виведення, а з іншого - до їх надходження в організм новонародженого. Тому зазвичай призначення лікарської терапії матері у разі припинення годування грудьми й перехід на штучне вигодовування.

Надходження лікарських речовин в молоко матері визначається:

- ліпофільність молекули лікарської речовини - збільшення ліпофільності супроводжується підвищенням концентрації лікарського препарату в молоці;

- ступенем зв'язування з білками крові - чим більше вільна фракція препарату в крові, тим більше його фільтрується в молоко.

1. Гіпотензивні препарати. Відносно безпечним вважається застосування під час лактації інгібіторів АПФ, метилдоприл, β -блокаторів з високим ступенем зв'язування з білками плазми крові. При призначенні цих препаратів можна продовжувати обмежене грудне вигодовування дитини (частина годувань грудним молоком замінюється на молочні суміші).

2. Антибактеріальні препарати зазвичай надходять в молоко. Нічого невідомо про вплив макролідів і пеніцилінів на організм новонародженого, тому вони можуть використовуватися при годуванні грудьми. Однак при

застосуванні антибактеріальних препаратів матір'ю під час годування грудьми у новонародженого різко підвищується ймовірність розвитку дисбактеріозу. Тому бажано одночасне призначення дитині препаратів нормальної мікрофлори кишечника або перехід на штучне вигодовування.

Фармакокінетика лікарських засобів при ожирінні

До 30% дорослого населення Землі страждають від надлишкової маси тіла. Ожиріння призводить до збільшення обсягу розподілення препаратів, крім того, жирові клітини здатні активно накопичувати ліпофільні лікарські речовини, що призводить до істотної зміни їх фармакокінетики та фармакодинаміки. Крім того, зазвичай ожиріння потребує комплексної терапії, що призводить до збільшення вірогідності виникнення лікарських взаємодій.

Ожиріння позначається на наступних фармакокінетичних параметрах:

- максимальної концентрації лікарської речовини, що може вимагати збільшення дозування препарату;
- часу досягнення максимальної концентрації, яка не потребує коректування при тривалій терапії;
- часу виведення препарату з організму (особливо другої фази), що може вимагати зміни режиму дозування.

На жаль, в літературі практично відсутні данні про вплив ожиріння на фармакокінетику лікарських препаратів. Систематичні дані не представлені ні в одному з досліджень; в ряді робіт вивчався вплив ожиріння на фармакокінетику окремих препаратів.

Доведено, що при ожирінні зростає удаваний об'єм розподілу ряду лікарських речовин. Так, обсяг розподілу діазепаму становить 292 л у хворих ожирінням і 91 л у людей з нормальною вагою. Менш значно

змінюється об'єм розподілу дигоксину: 981 л - у хворих на ожиріння, 937 л - у контрольної групи. У теофіліну уявний об'єм розподілу при розвитку ожиріння залишається практично постійним, він становить 29 л у хворих ожирінням і 27 л у людей з нормальною вагою.

Цікаво відзначити, що навіть у людей, які не страждають ожирінням, розподіл жирової тканини і зміст вільної води залежить від статі і від занять спортом. Так, найменше зміст жиру виявлено у спортсменів чоловіків, найбільшу - у жінок, які не займаються спортом. Крім того, є відмінності в масі мінерального складу кісток і щільності тіла, які також пов'язані з заняттями спортом. Зазначені відмінності можуть призводити до відмінності у фармакокінетиці ряду лікарських препаратів, що вимагає коректування їх призначення.

Необхідно відзначити, що тільки в останні роки спостерігається інтерес до вивчення особливостей фармакокінетики лікарських речовин при ожирінні. Хочеться сподіватися, що дослідження в цій області дозволять виробити рекомендації щодо коригування терапії з урахуванням ваги пацієнтів.

При ожирінні зазвичай призначається комплексна терапія, а це підвищує вірогідність виникнення лікарських взаємодій.

Фармакокінетичні параметри багатьох лікарських препаратів при ожирінні змінюються, і проведена терапія потребує корегування.

Фармакокінетика при застійній серцевій недостатності

Застійна серцева недостатність (ЗСН) - це складний клінічний синдром, при якому порушуються функція лівого шлуночка і нейрогуморальна регуляція кровообігу.

ЗСН супроводжується поганою переносимістю навантаження і затримкою рідини. При цьому серцево-судинна система не здатна підтримувати нормальні метаболічні потреби тканин. ЗСН викликає легенеvu гіпертензію і підвищує тиск наповнення правих відділів серця, що може стати причиною застою в печінці і шлунково-кишковому тракті.

У свою чергу знижена перфузія кишечника, печінки і нирок може впливати на трансформацію лікарських засобів в організмі. Таким чином, вплив ЗСН на абсорбцію, біодоступність, розподіл і елімінацію лікарських засобів різноманітний і багатогранний.

Всмоктування. Велика частина абсорбції лікарських речовин із шлунково-кишкового тракту відбувається у верхньому відділі худої кишки. Ступінь всмоктування пов'язана з фізико-хімічними властивостями лікарських засобів, площею всмоктування, швидкістю спорожнення шлунку і кишкової моторикою. Зміни спорожнення шлунку змінюють доставку лікарських засобів до верхніх відділів тонкої кишки і ступінь всмоктування жиророзчинних лікарських засобів. При ЗСН випорожнення шлунку має тенденцію до зниження внаслідок активації симпатичної нервової системи або під впливом лікарських засобів, що володіють антихолінергічними властивостями, таких як антигістамінні засоби, антиаритмічні препарати I класу і трициклічні антидепресанти.

Більш того, вегетативні порушення (підвищений симпатичні та знижений парасимпатичний тонус) та / або тканинна гіперфузія, характерні для ЗСН, часто знижують моторику шлунково-кишкового тракту і, отже, збільшують час транзиту вмісту. Це веде до уповільненої абсорбції і до більш низьких пікових концентрацій в плазмі фуросеміду, буметаніду, дігосіну. Абсорбція лізиноприлу може знижуватися у деяких пацієнтів з застоюною серцевою недостатністю, наслідком чого може бути уповільнення початку його дії. Відзначається також знижуються ступеня або уповільнення абсорбції в шлунково-кишковому тракті такого

препарату, як прокаїнамід. Крім того, порушення всмоктування лікарських засобів при застійної серцевої недостатності частково пов'язано з набряком кишкової стінки, знижує транспортну функцію епітелію.

Найбільш важливими чинниками, що ведуть до зниження абсорбції лікарських засобів в шлунково-кишковому тракті у пацієнтів з серцевою недостатністю, є: набряк слизової, знижений епітеліальний кровотік і вазоконстрикція.

У пацієнтів з вираженою застійною серцевою недостатністю значне зниження порталного і мезентеріального кровотоку вносить вклад в гепатоспланхнічеській застій. Він може перешкоджати пасивної дифузії з кишкової тканини в кров, що підвищує розділовий кишковий коефіцієнт тканина / кров. Результатом збільшення цього коефіцієнта і зниження спланхнічний перфузії, вторинних по відношенню до застійної серцевої недостатності, є понижений рух лікарських засобів з просвіту кишечнику в системну циркуляцію (виявляється у зниженні фракції абсорбції дози). При серцевій недостатності також відбувається зниження кровотоку в кишкових ворсинках.

Теоретично у лікарських засобів, які легко подразнюють слизову кишечника, знижений ворсіночний кровотік може уповільнювати дифузію і, отже, швидкість абсорбції. На швидкість абсорбції дигоксину, наприклад, в експерименті впливає зміна інтестинального кровотоку: одночасне призначення епопростенолу (відомий вазоділататор) з дигоксином збільшує абсорбцію дигоксину на 6-40%.

Швидкість абсорбції більшості лікарських засобів помірно пов'язана зі швидкістю кровотоку; потрібно відносно велике по порівняння з нормальною зниження швидкості мезентеріального кровотоку, щоб викликати значущу зміну швидкості абсорбції.

Абсорбція препаратів з м'яза також залежить від фізико-хімічних властивостей лікарських засобів і від м'язового кровотоку. При

вивираженої серцевої недостатності м'язовий кровотік знижений. Це відбувається внаслідок регіонального перерозподілу кровотоку від м'язів, а також є результатом опосередкованої симпатичної нервової системою вазоконстрикції м'язового судинного ложа. Ці процеси сповільнює абсорбцію лікарських засобів з місць їх внутрішньом'язового введення і тому відсувають час початку дії препарату.

Абсорбція лікарських засобів, погано всмоктуються з м'яза, включаючи дигоксин, хінідин та діазепам, ще більше порушується.

Ефект "першого проходження". При застійної серцевій недостатності спостерігаються застій в синусоїді і гіперперфузії печінки, що призводить в ряді випадків до порушення печінкової біотрансформації лікарських засобів. Підвищення венозного тиску, викликане серцевою недостатністю, веде до атрофії гепатоцитів і викликає перісінусоїдальний набряк, який може призвести до зниження дифузії кисню.

Загальний печінковий кровотік знижується пропорційно серцевому викиду. Показана пряма кореляція між величинами серцевого індексу і печінковим кровотоком і зворотним по відношенню до концентрації в крові лідокаїну, що відноситься до лікарських засобів з повним і швидким печінковим метаболізмом. Мабуть, при застійної серцевій недостатності пошкодження печінки обумовлено її гіпоксією, викликаною застоєм в печінкових синусоїдах, і гіперперфузією. Ці фактори можуть порушувати біотрансформацію лікарських засобів в печінці:

для лікарських засобів з швидким і повним метаболізмом - змінюючи печінковий кровотік, а для тих що повільно метаболізуються лікарських засобів - змінюючи їх внутрішньопечінковий кліренс.

При серцевій недостатності пошкодження гепатоцитів відзначається переважно в центролобулярної зонах. Це характерно для гіпоксичного ушкодження, оскільки ці області віддалені від місця надходження оксигенованої крові в перипортальній зонах, в яких у цих випадках

звичайно не спостерігається патології. Печінкові порушення, обумовлені застійною серцевою недостатністю, часто не знаходять відображення при проведенні рутинних лабораторних досліджень. Тим не менше в дослідженнях з використанням біопсії печінки та дуже чутливих діагностичних тестів виявлено явні порушення метаболізму лікарських засобів в печінці. O. Tokola і співавт. при вивченні біоптатів печінки пацієнта із серцевою недостатністю виявили 30 відсоткове зниження рівня печінкових ферментів, які беруть участь в окисному метаболізмі лікарських засобів в порівнянні з контролем. Зазначені автори також встановили, що, незважаючи на зниження активності окислювальних печінкових ензимів при даному захворюванні, зберігалася можливість їх індукції відомими індукторами метаболізму.

При застійної серцевої недостатності може знижуватися метаболізм першого проходження. Це призводить до створення більш високих концентрацій лікарських засобів, що володіють ефектом "першого проходження". Наприклад, площа під фармакокінетичною кривою для празизіну значно більше у пацієнтів з серцевою недостатністю в порівнянні зі здоровими. Біодоступність пероральної форми гідралазіна - іншого лікарських засобів з вираженим ефект першого проходження, що застосовується іноді в комбінації з нітросорбідом при серцевій недостатності, - також може підвищуватися при цьому захворюванні. З іншого боку, у лікарських засобів, яким потрібна печінковий метаболізм для перетворення в активну форму (наприклад, таких як інгібіторів АПФ, як еналаприл, периндоприл, квінаприл та раміприл), порушення метаболізму першого проходження в печінці веде до зниження концентрації або уповільнення початку їх дії.

Елімінація з організму лікарських засобів печінкою і нирками. Більшістю лікарських засобів жиророзчинні і повинні піддатися печінковій біотрансформації в більш розчинні сполуки перед виведенням.

Найбільш важливими факторами, які призводять до зниженої печінковій елімінації лікарських засобів при застійній серцевій недостатності, є:

- знижений печінковий кровотік;
- зменшена окислювальна здатність гепатоцитів в зв'язку з гіпоксією;
- знижена метаболізується здатність у зв'язку з застоєм крові.

При серцевій недостатності мають місце зниження ефективного печінкового кровотоку і підвищений венозний застій. Венозний застій в печінці може порушувати функцію її мікросом і знижувати виведення таких лікарських засобів, як теофілін і варфарин. Більш високих, ніж очікувалося, концентрацій в плазмі досягають органічні нітрати, морфін, празозин і гідралазин. Разом з тим, хоча печінкові функціональні тести у пацієнтів з серцевою недостатністю часто виходять за межі нормальних значень, їх значення не корелюють з функцією печінкових мікросом.

Ниркова екскреція лікарських засобів визначається швидкістю клубочкової фільтрації, концентрацією лікарських засобів в плазмі та його молекулярні вагою. Нирковий кліренс є сумарним результатом клубочкової фільтрації, активної канальцевої секреції і канальцевої реабсорбції. Ангіотензин II відіграє важливу роль у збереженні функції нирок шляхом підтримки тонуусу виносних артеріол у пацієнтів зі значним але зниженим нирковим кровотоком. У таких пацієнтів інгібітори АПФ і антагоністи рецепторів ангіотензину II можуть викликати помітне погіршення функції нирок. У більшості пацієнтів із застійною серцевою недостатністю тим не менше азотемія зазвичай помірна і добре переносяться. При серцевій недостатності клубочкова фільтрація звичайно знижена, і елімінація лікарських засобів, що виводяться нирками, часто порушена. У пацієнтів із застійною серцевою недостатністю відзначається також підвищена канальцева реабсорбція.

Оскільки при серцевій недостатності печінковий кровотік порушений більше, ніж функція нирок, знижена активність ферментів, то

більш імовірна токсичність тих лікарських засобів, які метаболізуються в печінці, ніж тих, які елімінуються нирками.

Уявний об'єм розподілу. Як було відзначено вище, об'єм розподілу - це теоретична величина, яка визначається як обсяг плазми, в якому повинна розчинитися лікарських засобів, щоб досягти рівноважної його концентрації в плазмі. Можна очікувати, що об'єм розподілу буде збільшений при серцевій недостатності. Тим не менш рідина має тенденцію затримуватися в клітках і не знаходиться в прямому зв'язку з об'ємом кровотоку. Навпаки, об'єм розподілу ряду препаратів зменшений при серцевій недостатності; отже, може знадобитися зменшення терапевтичних доз (наприклад, для лідокаїну, прокаїнамідів).

Зниження обсягу розподілу препаратів у пацієнтів з серцевою недостатністю є також результатом зниження перфузії тканин. Так, об'єм розподілу прокаїнамідів при серцевій недостатності знижується на 25%, а лідокаїну - на 50%. Тому для будь-якої дози даного препарату відповідно досягаються і більш високі їх концентрації в плазмі крові. Таким чином,

початкові терапевтичні дози повинні бути пропорційно зменшені. Разом з тим у пацієнтів з II-III функціональними класами серцевої недостатності за NYHA інгібітори АПФ, які є стандартом сучасного лікування пацієнтів із систолічною дисфункцією, можуть зводити до мінімуму вплив застійної серцевої недостатності на розподіл лікарських засобів, збільшуючи нирковий кровоток.

Час напіввиведення. Як було показано, час напіввиведення пропорційно обсягу розподілу і зворотно пропорційний кліренсу. Для багатьох лікарських засобів зниження кліренсу при ЗСН асоціюється зі зменшеним об'ємом розподілення (наприклад, лідокаїн), так що період напіввиведення у пацієнтів із застійною серцевою недостатністю може незначно відрізнитися від такого у здорових осіб.

Тому зазвичай при серцевій недостатності не слід коректувати інтервали між прийомами лікарських препаратів.

Особливості фармакокінетики діуретиків при ЗСН. Хронічна серцева недостатність характеризується розвитком толерантності або зменшенням терапевтичної відповіді на прийом діуретичних препаратів. Даний феномен пов'язаний зі зміною як фармакокінетики, так і фармакодинаміки діуретиків при серцевій недостатності.

Існує унікальний і клінічно значущий інтервал часу доставки лікарських засобів в сечу для петлевого діуретика, при якому натрійуретична відповідь на петлевий діуретик є оптимальним. Ця величина відповідає крутій частини сигмоподібної кривої "доза-ефект" діуретика і розташована між пороговою концентрацією. (Або мінімальною ефективною дозою) і плато концентрації (або дозою, вище якої не буде отримано додаткового ефекту). Доза і швидкість надходження діуретика пропорційні його концентрації в плазмі крові. Таким чином, всмоктування (і доставка в сечу) прийнятих всередину петльових діуретиків має відбуватися зі швидкістю, достатньою для досягнення значущого терапевтичного ефекту.

При серцевій недостатності, коли знижена швидкість всмоктування діуретиків, порушується їх діуретична ефективність. Цей феномен особливо важливий, коли абсорбція діуретика нестійка (як у фуросеміду) і використовуються низькі дози лікарських засобів (40-80 мг фуросеміду). Крім того, порушення функції нирок при застійної серцевої недостатності вносить додаткову варіабельність в ефективність перорально призначених петльових діуретиків, оскільки плазмовий рівень препарату, необхідний для порогового ефекту, в цьому випадку підвищений. Таким чином, при уповільненій абсорбції діуретика і порушеною внаслідок серцевої недостатності функції нирок порушений відповідь на пероральний прийом

фуросеміду може бути помилково прийнятий за резистентність до діуретіку.

Крім того, слід враховувати, що у пацієнтів з ЗСН швидкість клубочкової фільтрації функціонально залежить від індукованої ангіотензином II констрикції виносять артеріол, оскільки при серцевій недостатності тиск в приносять артеріолах не може підтримувати клубочкові-капілярний тиск на рівні, необхідному для ефективної фільтрації. Коли таким пацієнтам призначають інгібітори АПФ, швидкість клубочкової фільтрації падає в результаті зниження опору в виносячих артеріолах і, отже, зниженого клубочкового капілярного тиску. Цей тендітний гемодінамічний баланс стає ще більш явним при обмеженні споживання натрію з їжею і / або надмірному діурезі, тобто при умовах, що призводять до подальшого зниження кровотоку по аферентні артеріолах (як за наявності, так і при відсутності змін системного артеріального тиску).

Зниження післянавантаження як гідралазином, так і інгібіторів АПФ може впливати на діуретичний ефект при серцевій недостатності, якщо дозволити системно артеріальному тиску впасти нижче критичних для ниркової перфузії значень. Вплив зниження пост навантаження (і зниження артеріального тиску) на діуретичний ефект особливо очевидно, коли застосовується пероральна діуретична терапія ЗСН, особливо якщо існує непередбачувана швидкість абсорбції петльового діуретика.

Звичайні дози каптоприлу (25 мг) гостро придушували натрійуретичну і діуретичну відповідь на фуросемід тільки при розумному зниженні артеріального тиску. Екскреція натрію знижувалась з 623% у порівнянні з вихідним рівнем на фуросемід як монотерапії тільки до 242% від початкового рівня, якщо перед фуросемідом призначався каптоприл. Разом з тим дуже низька доза каптоприлу (1 мг), яка не знижує рівень

ангіотензину II або системний артеріальний тиск, підсилює натрійуретичну відповідь на застосування фуросеміду.

Наведені дані підкреслюють важливість зниження післянавантаження і артеріального тиску при усунення ефекту ангіотензину II, що підтримує швидкість клубочкової фільтрації як можливої причини зниження ефекту діуретика при застійної серцевої недостатності.

Особливості фармакокінетики інгібіторів АПФ при ЗСН. Під впливом інгібіторів АПФ зазвичай нирковий кровоток не змінюється або злегка збільшується, в той час як величина клубочкової фільтрації може знижуватися, особливо у пацієнтів з серцевою недостатністю. Останньої спостерігається при регулярному прийомі інгібіторів АПФ внаслідок ослаблення опосередкованої ангіотензином II вазоконстрикції еферентних артеріол клубочків, підтримуючи клубочкову фільтрацію, особливо у пацієнтів.

Серцева недостатність може істотним чином вплинути на фармакокінетику лікарських засобів. Найбільш важливими факторами, провідними до зниження абсорбції лікарських засобів в ШКТ у пацієнтів з ЗСН, є: набряк слизової, знижений епітеліальний кровотік і спланхнічний вазоконстрикція.

Зниження обсягу розподілу препаратів у пацієнтів з серцевою недостатністю є результатом зниження перфузії тканин і затримкою рідини у внутрішньоклітинному депо.

Підвищення венозного тиску, викликане серцевої недостатності, веде до атрофії гепатоцитів і викликає перисинусоїдальний набряк і гіпоперфузію печінки. В результаті порушується біотрансформація лікарських засобів в печінці: для лікарських засобів з швидким і повним метаболізмом - внаслідок зміни печінкового кровотоку, а для повільно

метаболізуються лікарських засобів - за рахунок зменшення їх внутрішньопечінкового кліренсу.

Зміни основних фармакокінетичних показників можуть слугувати причиною зниження ефективності застосування лікарських засобів і підвищення ймовірності розвитку побічних ефектів лікарської терапії при ЗСН.

Серцева недостатність може бути показанням для проведення терапевтичного лікарського моніторингу. Як було зазначено, печінка є основним органом, де метаболізуються лікарські речовини. Тому захворювання печінки супроводжуються:

- зміною ефекту "першого проходження", при якому порушується активація проліків або збільшується системна біодоступність ліків, інактивіруємих печінкою;
- збільшенням періоду напіввиведення лікарських засобів, що призводить до підвищення ймовірності розвитку токсичних ускладнень лікарської терапії;
- порушенням механізмів метаболізму лікарських засобів, активацією альтернативних шляхів метаболізму, що може призводити до появи токсичних з'єднань.

При захворюваннях печінки в першу чергу змінюються фармакокінетичні параметри препаратів, що мають високий печінковий кліренс. При захворюваннях печінки такі препарати застосовують у меншому дозуванні і з більшими інтервалами між прийомами, ніж зазвичай, або не застосовують зовсім. Дозування препаратів, що мають печінкові та позапечінкові системи метаболізму, змінюють тільки при важких (термінальних) захворюваннях печінки.

Фармакокінетика лікарських засобів при печінковій недостатності

Як було зазначено, печінка є основним органом, в ньому метаболізуються лікарські речовини. Тому захворювання печінки супроводжуються:

- зміною ефекту "першого проходження", при якому порушується активація проліків або збільшується системна біодоступність ліків, інактивуваних печінкою;
- збільшенням періоду напіввиведення лікарських засобів, що призводить до підвищення ймовірності розвитку токсичних ускладнень лікарської терапії;
- порушенням механізмів метаболізму лікарських засобів, активацією альтернативних шляхів метаболізму, що може призводити до появи токсичних з'єднань.

При захворюваннях печінки в першу чергу змінюються фармакокінетичні параметри препаратів, що мають високий печінковий кліренс при захворюваннях печінки такі препарати застосовують у меншому дозуванні і з більшими інтервалами між прийомами, ніж зазвичай, або не застосовують зовсім. Дозування препаратів, що мають печінкові та позапечінкові системи метаболізму, змінюють тільки при важких (термінальних) захворюваннях печінки

Режими дозування препаратів, які не метаболізуються печінкою, не змінюють при захворюваннях цього органу. При захворюваннях печінки можлива зміна реакції організму на лікарські засоби, тому при серйозних її ураженнях слід прагнути до призначення як можна меншого числа препаратів. На жаль, немає прямих тестів, що показують інертність метаболізму в печінці та збереження цих процесів в даному органі при

його захворюваннях. Тому функцію печінки оцінюють побічно. Навіть при обмежених запаленнях печінки в сироватці крові підвищується зміст маркерних ферментів - аланінамінотрансфери (АЛТ) та аспаратамінотрансфери (АСТ). Значне підвищення АСТ може свідчити про некроз гепатоцитів. При важких функціональних ураженнях органу в крові підвищується вміст лактатдегідрогенази (ЛДГ). На холестази може вказувати підвищення лужної фосфатази. Підвищення змісту гаммаглутамілтрансфери (ГГТ) може вказувати на підвищену метаболічну активність печінки або на пошкодження клітинних мембран. Зміст кон'югованого білірубину в крові підвищується при важких захворюваннях паренхіми і механічній жовтяниці. При цьому сеча забарвлена в інтенсивний жовтий колір. Про важких ураженнях паренхіми печінки також свідчать: зниження показника Квик, зменшення концентрації фібриногену на і підвищення часткового тромбoplastинового часу.

За допомогою звичайних функціональних тестів іноді важко оцінити здатність печінки до метаболізму лікарських речовин, а у конкретного хворого неможливо передбачити ступінь передбачуваного перетворення тієї чи іншої речовини. Деякі лікарські засоби, наприклад, рифампіцин і фузидієва кислота, виділяються з жовчю в незміненому вигляді і можуть накопичуватися в організмі пацієнтів всередині або при позапечінковій обструктивній жовтяниці.

Перераховуються нижче синдроми, що супроводжують захворювання печінки, можуть позначитися на фармакокінетиці та фармакодинаміці лікарських речовин.

Гіпопротеїнемія, зазвичай зустрічається при важких ураженнях печінки, супроводжується зменшенням зв'язування з білками і

збільшенням токсичності деяких лікарських засобів (наприклад, фенітоїну, преднізолону) з високою тропністю до білків.

Зниження згортання крові. Зниження синтезу в печінці факторів згортання крові, обумовлене по збільшенню протромбінового часу, підвищує чутливість до непрямими антикоагулянтам (наприклад, варфарину та феніндіон).

Печінкова енцефалопатія. При важких захворюваннях печінки багато лікарських засобів здатні прискорити виникнення і усугубити печінкову енцефалопатію. До таких ЛЗ відносять всі седативні препарати, наркотичні анальгетики, діуретини, що спричиняють гіпокаліємію, і засоби, що знижують мотилоку кишечника.

Набряково -асцитичний синдром. Набряк і асцит при хронічних захворюваннях печінки можуть бути викликані лікарськими засобами, що сприяють затримці рідини в організмі, наприклад НПЗЗ, глюкокортикоїди (ГК) і карбенексолоном.

Гепатотоксичні засоби. Гепатотоксична дія може бути дозозалежною або непередбачуваною (ідіосинкразическім). Лікарські засоби, що викликають дозозалежні токсичні ефекти, можуть діяти так при більш низьких дозах, ніж при нормальній функції печінки, а препарати, що викликають ідіосинкразическое реакції, діють так більш часто у пацієнтів із захворюваннями печінки.

Такі лікарські засоби не слід використовувати або їх необхідно застосовувати з дуже великою обережністю.

При захворюваннях печінки необхідна корекція дози лікарських засобів, мають високий печінковий кліренс. Режим дозування препаратів, частково метаболізується печінкою, змінюються при важких захворюваннях цього органу.

Фармакокінетика лікарських засобів при нирковій недостатності

Практично всі лікарські речовини в тій чи іншій ступені виводяться з організму нирками, тому при їх захворюваннях лікарських речовин затримуються в організмі, що призводить до підвищення вірогідності розвитку токсичних ефектів. Крім того, багато захворювань нирок супроводжуються зміною рН сечі, що також змінює інтенсивність елімінації препаратів.

Використання лікарських засобів пацієнтами зі зниженою функцією нирок може викликати проблеми з декількома причинами:

- порушення екскреції лікарської речовини чи його метаболітів може призвести до інтоксикації;
- чутливість до деяких ЛВ підвищується, навіть якщо їх елімінація не порушена;
- багато побічні ефекти погано переносяться пацієнтами з нирковою недостатністю;
- деякі ЛВ стають неефективними при зниженні функціональної активності нирок.

Багатьох з цих проблем можна уникнути, знижуючи дозу або використовуючи інші лікарські засоби. Визначення межі зниження функціональної активності нирок, при якому дозу лікарського засобу слід знизити, залежить від ступеня його ниркової елімінації (виводиться в незмінному вигляді або частково метаболізується) і токсичності. Для багатьох лікарських засобів з невеликими або дозо незалежними побічними ефектами можна використовувати звичайну схему зниження дози. Сумарну денну підтримуючу дозу лікарського засобу можна знизити або зменшенням разової дози, або збільшенням інтервалу між прийомами. Для деяких лікарських засобів при зниженні підтримуючої дози для

отримання швидкого ефекту важливо введення ударної дози, так як для досягнення стабільної плазмової концентрації необхідний час, що перевищує $5T_1 / 2$ препарату. У зв'язку з тим що час напіввиведення в плазмі лікарських засобів, які виводяться нирками, подовжується при нирковій недостатності, може знадобитися кілька днів, щоб досягти терапевтичної концентрації речовини в плазмі шляхом зниження дози. Ударна доза зазвичай дорівнює початковій дозі для пацієнта з нормальною функціональною активністю нирок.

Визначення межі зниження функціональної активності нирок, при якому дозу лікарського засобу слід знизити, залежить від ступеня його ниркової елімінації. Виведення лікарського засобу із сечею визначається в першу чергу інтенсивністю процесів гломерулярної фільтрації, які оцінюються по величині кліренсу креатиніну. При зниженні величини кліренсу креатиніну або зменшують разову дозу лікарського засобу, або збільшують інтервали між призначеннями.

Інші особливості індивідуального призначення лікарських засобів

Очевидно, що перераховані вище фактори не вичерпують особливості індивідуального призначення лікарських засобів, ефективність або неефективність проведеної терапії, ймовірність розвитку побічних ефектів. Ймовірно, врахувати всі фактори, що впливають на ефективність терапевтичних втручань, практично неможливо. Це пов'язано з тим, що організм являє собою цілісну систему, тому не можна очікувати, що навіть місцеве захворювання або ж місцева терапія не нададуть системної дії. Одним з факторів, що впливають на ефективність лікарської терапії, можуть бути особливості вищої нервової діяльності.

Доведено, що в ряді клінічних ситуацій особистісні особливості можуть визначати ефективність лікарської терапії. Зростаючий інтерес до цієї проблематики відображає пройшла в травні 2001 р. у Суздалі конференція "Біологічні основи індивідуальної чутливості до психотропних засобів". У західній літературі також обговорюються питання індивідуальної чутливості до лікарської терапії. Наприклад, показано, що замісна гормонотерапія постменопаузальних розладів більш ефективна у жінок з низькими бальними оцінками за шкалами тривожності, інсомнія і соматизації. Ми показали різну ефективність предмедикаментозної підготовки відвідувачів стоматологічного кабінету в залежності від результатів психологічного тестування по Спілбергеру. Особистісні особливості можуть визначати не тільки ефективність лікарської терапії, але й схильність до розвитку різних соматичних захворювань. Особистісні особливості пов'язані з ризиком розвитку звикання до тютюну. Особи, які страждають злоскісною гіпертензією, значно відрізняються від здорових людей за шкалами психологічного тестування, що включає в себе соматизації, агресію, невротизм і др. Згідно з результатами психологічного тестування, хворі з ідіопатичним мітральним клапаном істотно відрізняються від здорових осіб. Продукція інтерферона у цих хворих залежить від рівня невротизма⁸⁹.

В останні роки широко проводяться дослідження по ідентифікації нейрохімічних систем, відповідальних за формування особистісних особливостей поведінки. При цьому найбільше значення мають дофамінергічних і серотонінергіческая системи⁹⁰. В останні роки також з'явилися публікації про індивідуальні особливості функціонування та інших нейрохімічних систем. З нашої точки зору, цікавими представляються роботи Соколова О.Ю. і співавт. (2001), згідно з якими час напівжиття енкефалінів залежить від психотипу. Можна очікувати, що від різної активності енкефалін_деградуючих ферментів буде залежати

ефективність терапії наркотичними анальгетиками, проте дане питання потребує подальшого вивчення.

Наявність індивідуальних особливостей ефективності фармакологічної терапії наводить на думку про її зв'язки з вихідним і / або попереднім станом організму. Однак з даного питання є поодинокі дослідження на тваринах. Так, показано, що ефективність застосування анксиолітичних препаратів залежить не тільки від використовуваного поведінкового тесту, але і від попередніх впливів на тваринах. З нашої точки зору, вивчення ефективності терапії в залежності від попередніх впливів може відкрити нові шляхи до підвищення ефективності лікарських впливів уже в XXI-XXII ст.

Ефективність лікарської терапії може визначатися індивідуальними особливостями, а також вихідним і / або попереднім станом організму

СПИСОК ВИКОРИСТАНИХ ДЖЕРЕЛ

1. Белоусов, Ю. Б. Антагонист рецепторов ангиотензина II ирбесатран в лечении хронической сердечной недостаточности / Ю.Б. Белоусов, А.А. Упницкий, Н.Ю. Ханина // Кардиология. - 2000. - № 10. - С. 88-91
2. Белоусов, Ю.Б. Артериальная гипертензия и ожирение: принципы рациональной терапии./ Ю.Б.Белоусов, К.Г.Гуревич // Consilium medicum. – 2003. –Т. 5. -№ 9 – с.528-534.
3. Гинзбург, М.М. Ожирение и метаболический синдром. Влияние на состояние здоровья, профилактика и лечение./ М.М.Гинзбург, Г.С. Козупица, Н.Н. Крюков // Самара: изд-во «Парус», 2000. – 159 с.
4. Еремина Ю.Н., Леонова М.В., Белоусов Ю.Б. и др. Влияние современных антигипертензивных препаратов на микропротеинурию. Фарматека. 2003; 12: 101–8.
5. Заводиленко, Л. А. Оптимизация применения современных методик комбинированной анестезии на амбулаторном стоматологическом приеме: дис. . канд. мед. наук / Л. А. Заводиленко. -М., 2001.-22 с.
6. Зорян Е.В., Рабинович С.А., Матвеева Е.Г. Значение учета клинико-фармакологических особенностей местных анестетиков в стоматологии детского возраста.//Институт стоматологии. 2009.-№1.- С.70-71.
7. Леонова М.В., Белоусов Д.Ю. Результаты фармакоэпидемиологического исследования артериальной гипертензии в России (ПИФАГОР). Кардиология. 2003; 11: 23–6.
8. Московец, О. Н. Сравнительная оценка эффективности местноанестезирующих средств на основе мепивакаина / О. Н. Московец, С. А. Рабинович, Е. В. Зорян // Клиническая стоматология. 2002. - № 1. - С. 58-62.
9. Ольбинская Л.И., Мартынов А. И., Хапаев Б.А. Мониторирование артериального давления в кардиологии. М:Русский врач 1998; 100.

10. Ольбинская Л.И., Хапаев Б.А. Хронофармакология и артериальная гипертония. М: Медицина 1995;4:9-11.
11. Рабинович С.А., Зорян Е.В., Шалимов Е.А. Клинико-фармакологическое обоснование использования мепивакаинсодержащих препаратов в стоматологии.// Клиническая стоматология. 2008.-№4.-С.14-17.
12. Соколов О.Ю. Анализ ферментативных механизмов анксиолитического действия селанка: Автореферат дис. канд. мед. наук. М., 2002. - 23 с.
13. Соколов О.Ю., Габаева М.В., Гуревич К.Г. и др. Определение общей энкефалиназной активности плазмы крови человека // Нейрохимия. -2000. Т.17, №2. - С. 150-156.
14. Халберг Ф., Корнелиссен Ж., Сюткина Е., Шварикопф О. Хронобиология, хронодиагностика, хронопрофилактика и хронотерапия для каждого. Medical Market 1998;29;13-15.
15. Garnero P., Delmas P.D. Biomarkers in osteoarthritis. Curr. Opin. Rheumatol. 2003; 15(5): 641-646.