

## Фактори, що впливають на дію лікарських засобів

---

На фармакокінетику і фармакодинаміку лікарських препаратів впливають екзогенні й ендогенні фактори. До екзогенних факторів належать хімічна будова та фізико-хімічні властивості препаратів, лікарська форма та шляхи її введення, дози ліків, режим харчування і склад їжі, фактори зовнішнього середовища, зокрема метеорологічні, вплив часу доби тощо. До ендогенних

факторів, що можуть суттєво вплинути на дію ліків, належать вік, стать, менструальний цикл, вагітність, наявність тих чи інших патологічних станів.

Хімічна будова та фізико-хімічні властивості лікарських препаратів визначають їх біологічну дію. Наприклад, наявність у молекулі речовини метилової, етилової групи зумовлює хорошу розчинність її у ліпідах і швидке проникнення через біомембрани. Навпаки, гідроксильна чи аміногрупа підвищує гідрофільні властивості ліків. Уведення атома фтору в молекули нейролептиків, глюкокортикостероїдів підвищує їхню активність. Деякі антибіотики, детергенти проявляють антимікробну дію внаслідок їхньої здатності знижувати поверхневий натяг мембран бактеріальних клітин. Такі речовини, як активоване вугілля, полісорб, завдяки великій активній поверхні, абсорбують на собі різноманітні токсини й отрути.

Лікарська форма і шляхи введення ліків є факторами, від яких у значній мірі залежить біодоступність лікарського препарату.

Біодоступність — це комплекс фармакокінетичних процесів, завдяки яким у ділянці відповідних рецепторів створюється діюва концентрація будь-якого лікарського засобу. Для досягнення такої концентрації, крім дози, лікарської форми і шляхів введення ліків, важливе значення має інтенсивність і повнота всмоктування засобу, розподілення в організмі, метаболізм і екскреція його.

При внутрішньовенному введенні лікарської речовини її біодоступність становить 100 %, тому що вся доза досягає специфічних рецепторів із найбільш повним проявом терапевтичних ефектів. Якщо аналогічну дозу препарату призначити всередину, не вся його кількість потрапить у системний кровообіг-біодоступність зменшиться. Тому більшість ліків приймаються всередину в дозах, які забезпечують достатню біологічну доступність. На неї можуть

впливати фармацевтичні особливості лікарської форми, біологічні (Бактери, які пов'язані з функцією кишечника, з пресистемною елімінацією ліків. Наприклад, біодоступність таблетованих засобів залежить від розмірів часточок препарату і самої таблетки, його розчинності, наповнювачів, технічних особливостей пристроїв, які використовуються для виготовлення таблеток. Зокрема, від тиску, який застосовано під час їх пресування, залежить їх розчинність.

Для забезпечення однакової біодоступності лікарської речовини вона повинна вивільнюватись із лікарських форм, що випускаються різними фармацевтичними фірмами, з однаковою швидкістю. Препарати, які відповідають таким вимогам, називають біоеквівалентними. Це особливо важливо при призначенні таких засобів, які потребують ретельного підбору доз: антикоагулянтів, протидіабетичних. На біодоступність впливають біологічні фактори, які пов'язані з функцією кишечника. Зокрема, її зменшення може спостерігатися при проносах, коли порушується всмоктування ліків. Біодоступність бензилпеніциліну, білкових препаратів при призначенні всередину дорівнює нулю, оскільки вони повністю руйнуються у просвіті шлунково-кишкового тракту і не всмоктуються. Деякі ліки добре всмоктуються в шлунково-кишковому тракті, але швидко метаболізуються вже при першому проходженні через печінку (пресистемна елімінація). Це характерно для морфіну, анап-риліну, аміназину, дози яких при такому способі застосування збільшують, порівняно з їх внутрішньовенним введенням.

Фармакологічні ефекти лікарських препаратів сильно залежать від їхньої доз. Будь-яка лікарська речовина, застосована у надмірній дозі, може бути токсичною. Навіть натрію хлорид, прийнятий у дозі 2-3 г/кг маси тіла, може викликати смертельне отруєння. Фенобарбітал у дозі 0,01-0,03 г проявляє седативні властивості, 0,05-0,1 г-снодійну дію, а при лікуванні епілепсії його добова доза може становити 0,5 г. Аналептики в середньотерапевтичній дозі збуджують дихальний і судиноруховий центри довгастого мозку, а при її підвищенні можуть викликати генералізовану судомну реакцію. Окситоцин у дозі 0,2-0,5 ОД викликає ритмічні скорочення матки, що використовується для стимуляції пологів. У дозі 5-10 ОД він викликає спастичне скорочення міометрія, що застосовують для зупинки післяпологової атонічної маткової кровотечі. На фармакологічний ефект впливає і концентрація ліків. Так, нітрат срібла у концентрації 0,05-0,06 % проявляє в'язучу дію, 1 -2 % - подразнювальну, вище 2 %-припікаючу.

Режим харчування і склад їжі також впливають на дію лікарських засобів. Зокрема, призначення протидіабетичних препаратів потребує обмеження надходження з їжею легкозасвоюваних вуглево-

дів. При застосуванні антидепресанту ніаламиду хворий не повинен вживати вершки, сир, каву, банани, пиво, вино - продукти, які містять моноаміни. Це робиться для попередження токсичних реакцій, пов'язаних з активацією адренергічних процесів. Якщо хворий на гіпертонічну хворобу надмірно солить їжу, це знижує ефективність лікування гіпотензивними засобами. При призначенні антибіотиків тетрациклінової групи необхідно уникати одночасного вживання харчових продуктів, що містять кальцій, наприклад, молока. Це пов'язано з тим, що кальцій може різко гальмувати всмоктування тетрациклінів. При білковому голодуванні зменшується активність ферментів мікросом, біотрансформація ліків, що може спричинити посилення їхньої дії і навіть розвиток токсичних ефектів.

Метеорологічні фактори також впливають на дію ліків. Зокрема, призначення атропіну в жарку літню пору може призвести до перегрівання організму, оскільки препарат блокує потовиділення. В холодну вітряну погоду зменшується активність антиангінальних засобів, тому що такі метеороумови спричиняють виникнення нападі в стенокардії.

На фармакологічні ефекти ліків впливають біологічні ритми, властиві багатьом фізіологічним процесам. Зокрема, встановлені циркадні (добові) коливання активності метаболізуючих ферментів печінки, чутливості ЦНС до дії психотропних речовин, ниркової екскреції, функції надниркових залоз тощо. Розділ фармакології, який вивчає дію лікарських засобів, залежно від фактора часу, тобто від біологічних ритмів організму і біоритмів захворювання, називається хронофармакологією. Ще на початку XIX століття було відомо про більшу токсичність алкоголю, прийнятого зранку. Доведено, що біодоступність багатьох препаратів знижується на 20-30 %, якщо їх приймати ввечері. Пресистемна елімінація анаприліну є найвищою о 14 год, що пов'язано з високою метаболічною активністю печінки у цей час доби. Встановлено, що найсильніше анти-,тромботична дія гепарину проявляється о 4 год ранку, найменша вона - о 8 год ранку. Це робить доцільним зниження швидкості крапельної інфузії препарату вночі. При тривалій терапії глюкокорти-костероїдами розвивається таке ускладнення, як гіпоталамо-гіпофізарно-надниркова недостатність. Для зниження швидкості її

розвитку рекомендується призначати препарати згідно з циркад-ним ритмом цієї системи: 70-80 % добової дози - о 7-8 год ранку, решту - до 14 год. При бронхіальній астмі у 80 % хворих напади частішають вночі. Тому таким пацієнтам найкраще призначати бронхолітичні препарати (сальбутамол, теофілін пролонгованої дії) у разовій дозі ввечері. Побічні ефекти при застосуванні нестероїд-них протизапальних засобів, зокрема індометацину, розвиваються значно рідше, якщо їх призначати у вечірні години.

Вік хворого також впливає на дію лікарських засобів. У дітей, особливо в немовлят, спостерігаються недостатність розвитку основних регуляторних систем, недосконалість захисних механізмів. У них низькі адаптаційні можливості, більша проникність клітинних і тканинних бар'єрів, зокрема гематоенцефалічного, низька

функціональна активність печінки, нирок. З цим пов'язана більша чутливість дитячого організму до алкоголю, кофеїну, дикаїну, кодеїну, морфіну, блювотних і відхаркувальних засобів. З іншого боку, діти менш чутливі, ніж дорослі, до серцевих глікозидів, адреналіну, атропіну, стрихніну та деяких інших ліків. Якщо в дітей вищезгадані механізми ще недорозвинені, в людей похилого і старечого віку вони перестають нормально функціонувати. Це відбувається внаслідок вікових змін і також пов'язане з наявністю в цього контингенту пацієнтів великої кількості супровідних захворювань. Тому особам похилого (60-74 років), старечого (75-89 років) віку, тим більше довгожителю (більше 90 років), ліки звичайно призначають у дозі, яка становить  $2/3$ - $1/2$  дози дорослого. У літніх людей ліки можуть спричинити прояв прихованих хвороб. Наприклад, атропін може викликати гострий напад глаукоми, яка до того мала латентний перебіг. У старих людей не рекомендують використовувати сильні відхаркувальні засоби, тому що вони можуть викликати блювоту, яка, в свою чергу, може завершитись інсультом.

Стать пацієнта також впливає на дію ліків. До деяких речовин, наприклад до морфіну, нікотину, стрихніну, жінки більш чутливі, ніж чоловіки. Частково це пов'язано з тим, що в чоловіків їх біотрансформація проходить у 2-3 рази швидше, ніж у жінок. При призначенні ліків жінкам необхідно враховувати фізіологічний стан організму (менструація, вагітність, лактація). Наприклад, призначення антикоагулянтів під час менструації може викликати масивну маткову кровотечу, деякі ліки у цей період провокують виникнення кропивниці. Під час вагітності погіршується всмоктування ліків із

шлунково-кишкового тракту, зменшується їх концентрація в сироватці крові, прискорюється виведення з сечею.

Різноманітні патологічні процеси можуть суттєво впливати на фармакологічні ефекти ліків. Зокрема, запальні процеси, атеросклероз, дистрофія, гіпоксія, ішемія, гіповітамінози спотворюють фармакокінетику лікарських речовин, часто бувають причиною їх підвищеної токсичності. При патології печінки сповільнюється метаболізм ліків, що може спричинити розвиток токсичних явищ при застосуванні їх у терапевтичних дозах. Серцеві глікозиди в здорових людей на діяльність серця практично не впливають. їх кардіотонічна дія спостерігається при серцевій недостатності. З іншого боку, при міокардитах кардіотонічна дія цих препаратів значно зменшується і різко зростає токсичність. Аспірин, парацетамол знижують температуру тіла лише за умови її підвищення. При нормальній температурі тіла цей ефект відсутній. В окремих випадках, при наявності патологічного процесу, організм стає більш стійким до лікарських препаратів. Наприклад, при рахіті діти легко переносять дози вітаміну Д, які в здорових дітей викликають токсичні прояви. При морфінній наркоманії, внаслідок зростання толерантності до наркотику, морфініст може протягом доби вводити собі 2-4 і більше грамів препарату. Для здорової людини доза 0,2 г є смертельною. При алкоголізмі може спотворюватись дія різноманітних ліків: снодійних, транквілізаторів, протигістамінних, деяких антибактеріальних, гіпотензивних, антикоагулянтів, протисудомних. У жінок, які курять, у 10 разів збільшується ризик виникнення гіпертензивних криз, тромбозів і тромбоемболій при застосуванні таблетованих протизаплідних засобів.

На ефективність ліків впливає психологічний стан людини. При призначенні "модного" препарату за рахунок ефекту навіювання може підвищуватись ефективність лікування. Досліджено, що капсули і таблетки яскравого кольору (червоного, оранжевого) мають більшу лікувальну дію, ніж аналогічні ліки, але сірого або зеленого кольору. Ефект навіювання відіграє роль і при призначенні плацебо.

Встановлено, що у 15-40% випадків воно спричинює лікувальну дію: зникає біль у ділянці серця, суглобах, головний біль, покращуються настрої, загальне самопочуття. Правда, цей ефект швидко зникає.