МІНІСТЕРСТВО ОХОРОНИ ЗДОРОВ’Я УКРАЇНИ

ДВНЗ «ІВАНО-ФРАНКІВСЬКИЙ НАЦІОНАЛЬНИЙ МЕДИЧНИЙ УНІВЕРСИТЕТ»

Кафедра фармації

**РЕФЕРАТ НА ТЕМУ:**

**ВЗАЄМОДІЯ ЛІКАРСЬКИХ РЕЧОВИН**

Виконала студентка V курсу 64 групи

фармацевтичного факультету заочної форми навчання за

спеціальністю «Фармація»

Науковий керівник:

Кандидат фармацевтичних наук,

доцент

Івано-Франківськ

2010

**ПЛАН**

1. Типи взаємодії лікарських речовин
2. **Комбінована дія лікарських речовин**

3 Взаємодія організму та ліків: системна протидія

1. Вплив навколишнього середовища на взаємодію організму і лікарської речовини

Висновки

Перелік використаної літератури

**1 Типи взаємодії лікарських речовин**

У клінічній практиці часто використовують комбіновану дію лікарських речовин, призначають на прийом декілька препаратів. При цьому лікарські речовини можуть взаємодіяти одна з одною, змінюючи вираження і характер основного ефекту.

Типи взаємодії лікарських речовин - фізико-хімічна, фармацевтична і фармакологічна.

**Фізико-хімічна взаємодія** - безпосередня взаємодія між лікарськими речовинами, що мають хімічну або фізичну природу (фізична - адсорбція; хімічна - молекули лікарської речовини реагують між собою, утворюючи нові речовини, нетоксичні). Реакції хімічної взаємодії - окислення, нейтралізація, заміщення.

**Фармацевтична взаємодія.** В окремих випадках можливі фармацевтична несумісність ліків, за якої в процесі виготовлення препаратів та їх зберігання, а також при змішуванні в одному шприці відбувається взаємодія компонентів суміші і настають такі зміни, в результаті яких препарат стає непридатним для лікування. При цьому лікувальна активність препаратів зменшується або повністю зникає. Фармацевтична несумісність лікарських препаратів може бути пов'язана з хімічними, фізичними та фізико-хімічними властивостями речовин.

**Фармакологічна взаємодія** лікарських речовин. Розрізняють фармакокінетичний і фармакодинамічний тип взаємодії.

**Фармакокінетичний тип взаємодії** - зміна фармакокінетики однієї лікарської речовини у присутності іншої. Зміни можуть відбуватись на різних етапах:

а) на етапі всмоктування лікарських речовин, проникнення ліків може змінюватись з різних причин. Так, у шлунково-кишковому тракті можливе зв'язування ліків адсорбуючими речовинами (активоване вугілля, біла глина) або аніонообмінними смолами, з утворенням при цьому відповідних сполук або комплексів (антибіотики тетрациклінового ряду з іонами заліза, кальцію, магнію). Така взаємодія запобігає всмоктуванню лікарських речовин і відповідно зменшує їх дію. На всмоктування лікарських речовин у шлунково-кишковому тракті впливає його функціональний стан. При підвищеній перистальтиці кишечника зменшується всмоктування речовин і навпаки. Призначаючи препарати, можна впливати на функціональний стан. Так, холіноміметики підвищують перистальтику кишечника і тим самим знижують всмоктування серцевих глікозидів, тоді як холіноблокатори зменшують перистальтику і сприяють всмоктуванню. Пригнічення активності ферментів також може впливати на всмоктування лікарських речовин. Так, дифенін блокує фолатдекон'югазу і порушує всмоктування фолієвої кислоти, що може призвести до її недостатності в організмі. Деякі лікарські речовини (альмагель) утворюють шар на поверхні слизової оболонки шлунка, що може зменшувати всмоктування ліків;

б) на етапі транспорту білками крові. В цьому випадку одна речовина витісняє іншу з тих же місць зв'язування з альбумінами крові. Наприклад, протизапальні засоби - (бутадіон, індометацин) вивільняють із комплексу з білками крові антикоагулянти непрямої дії (кумарини), це підвищує концентрацію вільних антикоагулянтів і може спричинити кровотечу. Бутадіон і саліцилати збільшують концентрацію в крові вільних гіпоглікемічних засобів (бутамід) і можуть викликати гіпоглікемічну кому;

в) на етапі біотрансформації. Є препарати, які підвищують (індукують) активність мікросомальних ферментів печінки (фенобарбітал, грізеофульвін, дифенін), на фоні дії цих речовин біотрансформація багатьох препаратів протікає більш інтенсивно, і це знижує вираженість і тривалість ефекту;

г) на етапі виведення. Змінюючи реакцію сечі, можна підвищити або знизити ступінь іонізації речовин. Чим менша ступінь іонізації речовин, тим вища їх ліпофільність. Високоіонізовані речовини погано реабсорбуються і виділяються нирками.

Фармакодинамічний тип взаємодії відображає взаємовплив лікарських речовин, які основані на особливостях їх фармакодинаміки - локалізації і механізмові дії, а також їх головних ефектів. Якщо взаємодія відбувається на рівні рецепторів, то вона в переважно стосується агоністів та антагоністів різних типів рецепторів. При цьому одна речовина може посилювати або послаблювати дію іншої. Здатність однієї речовини посилювати дію іншої називають синергізмом, а зменшувати ефекти - антагонізмом.

**Хімічна і фізико-хімічна взаємодія** лікарських речовин у середовищах організму найчастіше всього використовується при передозуванні або гострому отруєнні. Властивості адсорбуючих засобів сповільнювати всмоктування лікарських речовин із кишечника і зменшують токсичні ефекти. При передозуванні гепарином призначають його антагоніст - протаміну сульфат, який інактивує гепарин за рахунок електростатичної взаємодії з ним.

**2 Комбінована дія лікарських речовин**

Під комбінованою дією лікарських речовин розуміють одночасне введення декількох препаратів. Якщо комбіновані речовини діють в одному напрямку, посилюючи дію одна іншу тоді їх називають синергістами, а явище синергізмом. При комбінованому введенні препаратів синергістів фармакологічні ефекти їх можуть проявлятися у двох видах.

**Синергізм** - збільшення ефекту при одночасній взаємодії лікарських речовин.

**За локалізацією дії є такі варіанти синергізму:**

а) прямий (адитивний) - обидві речовини мають спільну мішень, наприклад, активний центр рецептора (адреналін і мезатон; ефір і хлороформ);

б) алостеричне потенціювання - одна лікарська речовина взаємодіє з алостеричним центром, внаслідок чого полегшується взаємодія іншої речовини з активним центром цього рецептора;

в) непрямий - дві речовини мають різні мішені (різні рецептори -адреналін+атропін - розширення зіниці ока; рецептори і ферменти).

**За величиною ефекту** - сумація і потенціювання. При сумації величина ефекту при одночасній дії двох і більше речовин дорівнює сумі ефектів, які викликає кожна речовина при введенні окремо у тій же дозі. При потенціюванні величина ефекту при одночасному введенні препаратів більша за суму ефектів кожної лікарської речовини окремо взятої (ефір+хлороформ, аміназин+ефір).

**За спектром дії** синергізм може бути повним (коли речовина відтворює всі ефекти іншої) або частковим (коли лікарська речовина викликає тільки частину ефектів, які мають місце при введенні іншої речовини).

**Антагонізм** - зменшення ефекту при одночасній дії двох або більше речовин.

**За локалізацією дії є такі варіанти антагонізму:**

а) конкурентний (прямий) - обидві речовини мають спільну мішень, зокрема одну і ту ж ділянку одного рецептора - М-холіноміметики (М-ХМ) і М-холіноноблокатори (М-ХБ).

б) неконкурентний - речовини мають різні мішені у межах одного рецепторного комплексу.

в) непрямий - коли дві речовини мають різні мішені - різні рецептори (М-холіноміметики й адреноміметики - дія на серце).

**За спектром дії:**

а) повний - речовина зменшує всі ефекти іншої (магнію сульфат і кальцію хлорид);

б) частковий - у присутності лікарської речовини зменшуються деякі ефекти іншої речовини, а величина деяких з них не змінюється (морфін і атропін - на дихальний центр прямо протилежний ефект, і водночас за дією на гладкі м'язи вони є синергістами).

Антагонізм може бути рівноважний - при взаємодії двох речовин, що мають спільну мішень і однакову спорідненість до неї. У цьому випадку переважає дія тієї речовини, концентрація котрої більша. Змінюючи співвідношення концентрацій, можна досягти переваги дії однієї або іншої лікарської речовини.

Нерівноважний антагонізм - коли дія однієї речовини переважає дію іншої. Збільшення концентрації лікарської речовини не приводить до повного відновлення її дії.

Кожний ефект лікарських речовин має латентний період - час від моменту введення до проявлення максимальної терапевтичної дії. Латентний період визначається в основному шляхом введення, швидкістю всмоктування та розподілом лікарських речовин по тканинах і органах. Тривалість ефекту зумовлена швидкістю інактивації та виділення речовин. Дія лікарських речовин залежить від фізичного стану організму, хімічної будови і дози препарату, шляху введення, віку, статі.

Сполуки, які легко розчиняються у воді, швидше всмоктуються і проявляють свою дію швидше. Спиртові розчини всмоктуються швидше ніж водні або олійні. Характер дії лікарських речовин значною мірою залежить від хімічної будови. Так, похідні барбітурової кислоти пригнічують активність центральної нервової системи. Встановлено, що із збільшенням кількості вуглецевих атомів у радикалі барбітурової кислоти зростає сила, але зменшується тривалість дії.

**Фармакологічна речовина** - хімічна сполука або сума речовин, одержана в результаті хімічного синтезу чи добута з природних об'єктів, а також нове сполучення відомих речовин, що мають певну фармакологічну дію. Вплив лікарської речовин - залежить від дози. Так, екстракт ревеню в малих дозах діє як в'яжучий засіб і застосовується при проносах, у великих дозах діє як проносний - застосовують при запорах.

**3 Взаємодія організму та ліків: системна протидія**

Фармакологічний бум сьогодення вивів проблему взаємодії організму хворого та лікарського засобу на чільне місце. Незважаючи на постійне зростання вживання медикаментів, рівень смертності від хронічних хвороб не зменшився. Більш того, структура продажу медикаментів не відповідає структурі смертності та захворюваності. Обіг лікарських засобів характеризується нераціональним використанням ліків та виробів медичного призначення, поліпрагмазією, порушенням етапності раціональної фармакотерапії, обмеженим впливом лікаря на призначення ліків, впливом на призначення фармацевтичних компаній з агресивною маркетинговою політикою. За визначенням ВООЗ, «раціональне застосування лікарського засобу означає, що пацієнт отримує його відповідно до клінічної необхідності, у дозі, яка відповідає індивідуальним потребам, впродовж адекватного періоду часу при мінімальній вартості препарату для пацієнта та суспільства».

Тому проблема взаємодії організму та лікарського засобу набуває надзвичайної гостроти, оскільки цей аспект переважно ігнорується як виробниками, так лікарями та пацієнтами. На жаль, цілісні реакції організму на препарати погано описані, рідко враховуються, а лікарі мають недостатньо знань та розуміння ефектів фармакотерапії.

Біля витоків першого цілісного формулювання проблеми взаємодії організму та лікарського засобу стояв проф. С.Ф. Олійник (1918-1992 рр.), який розглядав організм людини як відокремлену відкриту систему, що захищає себе шляхом протидії зовнішнім впливам. Відносно організму кожен медикамент виступає зовнішнім фактором порушення рівноваги. У відповідь в організмі виникають сили чи процеси протидії препарату, причому за законами системи у рівновазі (Ле Шательє) ці сили випереджають чи навіть перевищують ефект препарату. Крім того, спостерігається збільшення активності факторів, які попередньо діяли у тому ж напрямку, що і заблокований медичним засобом ефект чи структура.

Власними експериментальними дослідженнями доведено, що медикаменти різних груп є додатковим фактором зовнішнього впливу: їх застосування призводило до зменшення частоти розвитку сприятливих типів загальних адаптаційних реакцій. Дистрес-реакції (неповноцінна адаптація та переактивація) спостерігались лише у тварин, які приймали ліки, і зовсім не виявлялись у інтактних тварин контрольної групи.

Протидія зовнішньому медикаментозному впливу здійснюється організмом на всіх рівнях (організменному, системному, органному, клітинному, субклітинному, генному). Протидія порушувальному зовнішньому впливу препарату починається одночасно з проявами його активності та має здатність кумулюватись, за рахунок чого є можливість її виявляти. Проте часто поступова реакція функціональної протидії маскується первинним (бажаним) ефектом засобу та виявляється вже тоді, коли дія засобу наближається до завершення або закінчується курс лікування.

Протидія організму описана як синдром толерантності (резистентності) або феномен вислизання – зменшення активності дії препарату. Коли ж лікарський засіб перестає діяти, така протидія проявляється як синдром відміни, феномен рикошету, феномен віддачі – повернення ефекту, на який відбувалась дія, подеколи ще вище вихідного рівня.

Реакція протидії організму є індивідуальною. Так, регулярне призначення таблеток ізосорбіду динітрату хворим на стабільну стенокардію (10-20 мг 4 рази на добу протягом 1 міс) супроводжується повною втратою ефекту (повне звикання) у 10-15% хворих, погіршенням лікувального ефекту (часткове звикання) у 60-70%, збереженням ефекту препарату лише у 10-15% пацієнтів. Це наводить на думку про роль генних механізмів у розвитку толерантності. Однак питання ще потребує досліджень.

**Толерантність** – зменшення тривалості та вираженості ефекту препарату за умов регулярного його застосування або потреба у збільшенні дози для досягнення того ж самого ефекту. Феномен толерантності (резистентності, вислизання) описаний для різних за механізмами дії препаратів: нітратів, β-блокаторів, інгібіторів ангіотензинперетворювального ферменту (ІАПФ), аспірину, тієнопіридинових антитромбоцитарних засобів, адреноміметиків, резерпіну, наркотичних анальгетиків.

За механізмом формування толерантність може бути хибна (диспозиційна) та істинна (функціональна, клітинна). Диспозиційна толерантність є наслідком зміни фармакокінетики лікарського засобу, його резорбції, розподілу, біотрансформації чи екскреції. У цьому випадку дія препарату у стабільній постійній дозі буде супроводжуватись поступовим зниженням його концентрації у біологічній мішені. Істинна толерантність виникає внаслідок функціональної модифікації структур організму, зміни селективності рецепторів, ефекторних систем та адаптації клітин до інших умов внутрішнього середовища. Виникнення толерантності можливе за одним чи одночасно декількома механізмами.

**Послаблення резорбції** виникає внаслідок змін властивостей тканин-бар’єрів (шкіра, слизова оболонка шлунково-кишкового тракту чи дихальних шляхів).

**Активація метаболізму** зумовлена активацією ензимів, які мають невисоку субстратну чутливість і тому можуть змінювати біотрансформацію багатьох препаратів та ксенобіотиків. При цьому лікарський засіб сам виступає активатором індукції синтезу білків-ензимів, які відповідають за активний транспорт у печінці. Неспецифічний характер прискорення ниркового виведення препаратів з кислотними властивостями при їх повторному введенні описаний для пеніциліну. Цей самий ефект зумовлює перехресну толерантність до сульфаметоксипіридазину, парааміногіпурової кислоти, пробенециду.

**Кількісні та якісні зміни біологічних мішеней та ефекторних клітин** зумовлюють більшість випадків толерантності та включають збільшення чи зменшення кількості специфічних рецепторів на поверхні клітин, зміну їх просторової структури, зміну реактивності клітинних підсистем, які забезпечують ефекти. Так, тривале застосування β-агоністів супроводжується зменшенням чутливості адренорецепторів та їх кількості (на 22% за умови двотижневого курсу сальбутамолу). Важливо, що такий процес залежить від типу ефекторних клітин: десенситизація рецепторів лімфоцитів та тканинних базофілів суттєво перевищує таку ж у клітинах гладеньких м’язів бронхів.

Більш того, виникає зміна не тільки рецепторного апарату, який є точкою прикладення дії препарату. Описано, що кількість адренорецепторів на клітинах змінюється не тільки при інкубації з симпатоагоністами чи адреноблокаторами, але також з ІАПФ та колхіцином. Каптоприл збільшував щільність β-адренорецепторів на кардіоміоцитах та посилював відповідь на ізопротеренол. Інкубація культури клітин з теофіліном привела до зменшення експресії β-адренорецепторів на клітинах гладеньких м’язів, але не ендотелію. Наведені факти показують, що протидія організму лікам стає непередбачуваною та вкрай складною за умов одночасного застосування декількох лікарських засобів, що часто спостерігається у хворих з хронічною кардіологічною патологією.

Одним з механізмів протидії організму та лікарського засобу є **імунний**: синтез антитіл, які зв’язують та елімінують медикамент. Слід згадати, що протидія організму може виходити за рамки захисту сталості системи, ставати неконтрольованою та безпосередньо пошкоджувати власний організм, що стає пусковою ланкою автоімунних процесів. Окремим механізмом розвитку толерантності до деяких лікарських засобів є **виснаження запасів нейромедіаторів** внаслідок тривалого впливу синаптично активних засобів (ефедрин, інші адреноміметики, резерпін).

Класичним прикладом феномену толерантності організму до препаратів є толерантність до нітратів, відома з кінця ХІХ ст. Феномен толерантності до нітратів тим більше виражений, чим триваліше підтримується концентрація препарату в організмі. Толерантність часто виникає лише після декількох тижнів чи місяців застосування засобу. Тому під час призначення трансдермальних форм, які забезпечують стабільну концентрацію нітрату впродовж доби, звикання може наступати досить швидко. Подібне спостерігається при призначенні нітратів короткої чи помірно пролонгованої дії декілька разів на добу. Крім того, ефект толерантності до нітратів може розвиватись за типом тахіфілаксії, коли вже за 10-12 годин після початку внутрішньовенного введення спостерігається зменшення ефекту препарату. Толерантність до нітратів має зворотний характер, після відміни препарату досить швидко відновлюється чутливість до нього. Це враховується при обґрунтуванні методу переривчастого призначення.

Існує декілька гіпотез механізму розвитку толерантності до нітратів, жодна з яких повністю не пояснює феномен. В основі метаболічної гіпотези лежать зменшення внутрішньоклітинного вмісту сульфгідрильних груп, які необхідні для перетворення нітратів в активну форму – оксид азоту, та зменшення швидкості біоконверсії нітратів. Гіпотеза нейрогормональної активації побудована на тому, що тривалий прийом нітратів стимулює ендогенні вазоконстрикторні реакції організму, які проявляються як псевдотолерантність впродовж першої доби у відповідь на підвищення активності реніну плазми та збільшення внутрішньосудинного об’єму або як відтермінована істинна толерантність на 2-3 добу внаслідок збільшення чутливості вен та привідних артерій до вазоконстрикції за участю протеїнкінази С та зростання концентрації супероксиду в судинній стінці. Підвищений вміст супероксиду може призводити до інактивації оксиду азоту, гальмування базальної активності гуанілциклази, стимуляції вивільнення вазоконстрикторних простагландинів (PGF2a) та тромбоксанів (ТХА2), парадоксальному посиленню агрегації тромбоцитів. Запропоновані шляхи запобігання толерантності до нітратів не дозволяють повністю вирішити цю проблему.

В клінічній практиці досить часто спостерігається феномен аспіринорезистентності, відомий з кінця ХХ ст., надійних тестів для діагностики якого дотепер немає. Більш влучним терміном для цього феномену вважається «недостатність аспірину». За даними літератури, у 5-40% пацієнтів відсутній ефект аспірину, що проявляється повторними серцево-судинними подіями. Подібна резистентність описана також до тієнопіридину клопідогрелю (частота випадків становить 8-30%). Аспіринорезистентність частіше виникає в жінок, частота її зростає з віком, у курців, за умов високих значень холестерину крові та високих фізичних навантажень, а також при одночасному застосуванні з іншими нестероїдними протизапальними препаратами. Механізми розвитку резистентності до аспірину остаточно не окреслені. Виділяють різні типи аспіринорезистентності: фармакокінетична (зумовлює пригнічення тромбоцитарного тромбоксану in vіvo, але не in vitro), фармакодинамічна (пригнічення тромбоксану in vіvo та in vitro), псевдорезистентна (тромбоксанонезалежна активація тромбоцитів).

Феномен резистентності до клопідогрелю тісно корелює з певними параметрами вуглеводного обміну: інсулінорезистентністю та рівнем глікозильованого гемоглобіну. Останні публікації вказують на можливі механізми формування резистентності до клопідогрелю: підвищення реактивності тромбоцитів; збільшення кількості тромбоцитів за рахунок альтернативних шляхів їх активації.

Одним зі шляхів подолання резистентності до антитромбоцитарних препаратів вважалось одночасне призначення декількох засобів, хоча це також не вирішило проблему. Половина пацієнтів із аспіринорезистентністю виявилась резистентною і до клопідогрелю. Дослідження SYNERGY (New Strategy of Enoxаparin Revascularisation and Glycoprotein IIb/IIIa Inhibitors) показало, що у пацієнтів із високим ризиком розвитку гострого коронарного синдрому (ГКС), незважаючи на потрійну терапію аспірином, клопідогрелем і блокаторами GР IIb/IIIa рецепторів, розвивались рецидиви інфаркту впродовж 100 днів.

Проявом толерантності до лікарського засобу є відомий **феномен вислизання**, описаний для ІАПФ у 90-х роках ХХ ст., при якому спостерігається зменшення ефективності лікування з часом. Однак механізми феномену вислизання ІАПФ дотепер не окреслені, хоча відомо, що у їх реалізації беруть участь ендотелін, антидіуретичний гормон, калій, магній, гістамін, кортикотропін.

Проявом протидії організму лікам після припинення їх дії, стає **синдром відміни** (феномен рикошету чи віддачі, синдром післядії, негативної післядії, рикошету), описаний для цілої низки фармакологічних препаратів. Синдром відміни виникає як відповідь організму на припинення (завершення лікування) чи послаблення дії препарату (зменшення дози, короткочасна перерва) та проявляється ознаками погіршення перебігу хвороби.

Важливо, що більшість препаратів, які викликають толерантність, також викликають синдром відміни. Це дозволяє припускати, що у їх основі лежать однакові механізми, а обидва феномени є фазами одного й того ж процесу – протидії організму лікарському засобу.

Про існування **синдрому відміни нітратів** також відомо давно, хоча з приводу його клінічного значення тривалий час точилися наукові дискусії. Встановлено, що раптове припинення лікування нітратами може викликати погіршення самопочуття хворого, почащення чи появу нападів стенокардії (до розвитку ГКС), зменшення толерантності до фізичного навантаження. Такі зміни можуть виникати у періоди короткочасної відсутності препарату в організмі, зокрема, на фоні переривчастої схеми застосування або навіть після разового прийому. Цей синдром часто спостерігається при застосуванні трансдермальних форм чи при проведенні інтенсивної терапії. Описано виникнення синдрому рикошету через 5-6 годин після разового застосування перорального нітрогліцерину. Отже, виникає протиріччя в рекомендаціях стосовно терапії нітратами: для запобігання розвитку толерантності до препарату рекомендовані переривчасті курси лікування, які можуть викликати синдром рикошету. Важливо, що синдром рикошету не виникає після ізосорбіду динітрату та ізосорбіду мононітрату помірно пролонгованої та значно пролонгованої дії, що пояснюється повільним зменшенням концентрації цих препаратів. Тому ці лікарські засоби можна призначати переривчастими курсами.

Добре відомий синдром відміни і для β**-блокаторів**. Він проявляється у 10-50% хворих на 2-10 добу після раптового припинення терапії β-блокаторами, характеризується загостренням ішемічної хвороби серця (до ГКС) та вираженим підвищенням артеріального тиску, суправентрикулярними та шлуночковими аритміями, іноді з загрозою фібриляції шлуночків та раптової серцевої смерті. Безпечнішими є засоби тривалої дії (бісопролол). За потреби у відміні β-блокатора дозу знижують поступово (удвічі протягом 3-5днів).

У хворих з високим артеріальним тиском та/або ішемічною хворобою серця припинення застосування блокаторів Са2+-каналів викликає виражене підвищення артеріального тиску (гіпертензивний криз) та/або зменшення кровопостачання серцевого м’яза (ішемію міокарда).

Синдром відміни спостерігається і після застосування антикоагулянтів та антитромбоцитарних препаратів. Після терапії нефракціонованим гепарином та низькомолекулярними гепаринами (еноксапарин, дальтепарин) виявляється реактивація процесів тромбоутворення, що призводить до збільшення частоти тромботичних ускладнень впродовж першої доби після відміни. Запропоновані шляхи профілактики на сьогодні є недостатньо ефективними.

Синдром рикошету описаний також для інших препаратів: інгаляційних симпатоміметиків внаслідок накопичення метаболітів медикаменту; сечогінних засобів (із розвитком анурії); інгібіторів протонної помпи та блокаторів Н2-гістамінорецепторів внаслідок підвищення рівня гастрину, гістаміну; психотропних препаратів (антидепресантів, снодійних, наркотичних анальгетиків); гормональних засобів (системних та топічних глюкокортикостероїдів, тироксину, пероральних контрацептивів).

У світлі концепції системної протидії організму лікарським засобам необхідна зміна філософії медикаментозного лікування та пошук інших підходів до лікування цілої низки хвороб, передовсім, ішемічної хвороби серця та артеріальної гіпертензії. Адже перелік препаратів, терапія якими супроводжується толерантністю чи синдромом відміни, включає практично усі групи засобів, що зараз використовуються в кардіології. Виникає риторичне питання: чи не з протидією організму лікам пов’язана така недостатня ефективність лікування та профілактики серцево-судинних подій? Необхідно активізувати зусилля науковців у вивченні системних реакцій організму на окремі лікарські засоби та їх комбінації. Тільки знання та розуміння ефектів протидії дозволить зменшити прояви наслідку закону Мерфі для лікарів: «Кожне лікування породжує нові проблеми».

#### 4 Вплив навколишнього середовища на взаємодію організму і лікарської речовини

Чинники, що впливають на систему організм - лікарський засіб, умовно поділяють на зовнішні і внутрішні. До зовнішніх чинників відносять коливання природних і соціальних параметрів (температура, вологість, склад повітря, йонізуюче випромінювання, забруднення ґрунту, води, характер харчування, вживання алкоголю, тютюну, нервово-психічне навантаження тощо) у момент або незадовго до застосування лікарського засобу. Внутрішні чинники - це складні компенсаторні реакції організму у відповідь на зміну навколишнього середовища.

За природних умов відбувається, як правило, коливання багатьох параметрів. Наприклад, під час піднімання вгору поряд зі зменшенням вмісту кисню в повітрі підвищується рівень йонізуючого випромінювання, знижується атмосферний тиск, температура повітря, змінюється вологість повітря тощо. Від інтенсивності впливу кожного чинника навколишнього середовища значною мірою залежить реакція організму на різні подразнення, у тому числі на лікарські речовини.

У більшості випадків наслідком зовнішніх і внутрішніх змін є порушення як фармакокінетики (транспорт, тривалість циркуляції в крові, розподіл в органах, біотрансформація, елімінація), так і фармакодинаміки лікарських речовин, у зв'язку з чим їх фармакологічна активність може в кілька разів знижуватись або підвищуватись.

Однією з перших реагує на зовнішні впливи нервова система. Тому дія невротропних засобів модулюється. На фоні стресу часто посилюється, ослаблюється або спотворюється фармакодинаміка й багатьох інших лікарських речовин.

Наприклад, одноразова тригодинна вібрація не тільки підвищує чутливість організму деяких тварин (щурів, собак) до наркозу ефіром, а й зумовлює тривалі зміни умовнорефлекторної діяльності після їх пробудження.

В умовах стресу знижується протиаритмічна активність хінідину.

У клінічній практиці важливо враховувати вплив температурного чинника на фармакодинаміку лікарських речовин, особливо коли це стосується питань лікування хворих з порушеною терморегуляцією. На значні відхилення температури повітря від зони комфорту організм людини й теплокровних тварин відповідає низкою захисних реакцій, що створюють новий фон для дії лікарських речовин. Тому реакція організму на той чи інший лікарський препарат у період акліматизації може суттєво змінюватися.

Наприклад, введення атропіну або інших м-холіноблокаторів у жарку пору року може призвести до значного перегрівання організму, оскільки ці речовини порушують периферичну терморегуляцію, пригнічуючи функцію потових залоз. Аміназин викликає гіпертермію, якщо температура навколишнього середовища вища за 36 °С.

Проблеми освоєння людиною космосу, гірських вершин і глибин світового океану тісно пов'язані з питаннями модуляції дії лікарських речовин у гіпо- і гіпербаричних умовах.

На фоні гіпоксії організму хімічні, в тому числі лікарські речовини можуть діяти не властивим для них чином в умовах норми. При гіпербаричній гіпоксії ефект деяких лікарських речовин, як правило, суттєво підвищується. Так, введення етмозину щурам, які адаптовані до гіпоксії, призводить до перенапруження і швидкого виснаження домінуючих у момент гіпоксії мітохондрійних біохімічних систем, зумовлюючи підвищену чутливість до токсичних доз препарату. Чимало захворювань супроводжуються гіпоксією. При гіпоксії підвищується токсичність серцевих глікозидів, симпатоміметичних амінів, збільшується тривалість сну внаслідок дії барбітуратів. Лікарські засоби, що підвищують обмін речовин і збуджують нервову систему, мають при гіпоксії підвищену токсичність. Гіпербарична оксигенація (гіпероксія), навпаки, підвищує стійкість організму до впливу речовин, що знижують рефлекторну активність центральної нервової системи, і різних токсинів.

Під впливом йонізуючого випромінювання змінюються генетичні, обмінні процеси, затримується гідроксилювання стероїдів, наслідком чого часто є зміна фармакодинаміки і фармакокінетики лікарських речовин. Прикладом може бути спотворення ефекту кофеїну після курсу рентгенотерапії. І навпаки, ефективність алкілювальних сполук, а саме протипухлинних засобів, на фоні рентгенотерапії потенціюється. Це зумовлено тим, що під впливом йонізуючого випромінювання змінюються процеси обміну, функція імунної системи тощо. В умовах підвищеної інсоляції організму деякі речовини здатні змінювати лікувальну активність на токсичність. Тому ергокальциферол (віт. D2), наприклад, не застосовують для профілактики рахіту сонячної пори року. Це пов'язано з тим, що під впливом ультрафіолетового опромінювання у шкірі синтезується ендогенний кальциферол, а саме холекальциферол (віт. D3).

Деякі речовини викликають сенсибілізацію до сонячного світла. Це фотосенсибілізатори (бероксан, аміфурин, псорален); снодійні засоби - барбітурати (фенобарбітал, етамінал-натрій); похідні фенотіазину (аміназин, трифтазин); сульфаніламіди (сульфадиметоксин, сульфапіридазин); антибіотики (тетрацикліни) та ін. Механізм фотосенсибілізації досить складний. В одних випадках під впливом світла інтенсивніше утворюються вільнорадикальні сполуки, в інших - під впливом лікарських засобів утворюється порфірин, який викликає фотосенсибілізацію. У деяких випадках виникає комплекс лікарської речовини й білка плазми крові, який активується світлом і перетворюється на антиген. На цій основі розрізняють фототоксичні й фотоалергічні реакції.

Останнім часом усе більшої уваги надають вивченню особливостей функціонального стану організму людини і тварин у зв'язку зі змінами магнітного поля Землі й періодів сонячної активності. Зі зростанням енергії магнітного поля і тривалості його впливу підвищується реакція організму на такі медіатори, як адреналін та ацетилхолін.

Виділяють також добові (циркадні) ритми — циклічні коливання біологічних процесів в інтервалі 20-28 год.

Усі ці чинники відбиваються на функціональному стані органів та систем людини через перебудову нервових і гуморальних механізмів. Зміни нейрогуморальної регуляції, що розвиваються при цьому, лежать в основі коливання ефективності й токсичності багатьох лікарських засобів.

Дослідженнями залежності фармакологічного ефекту від добової періодичності, а також впливу самих лікарських речовин на фазу і амплітуду добового ритму організму займається хронофармакологія.

Як правило, найбільший ефект лікарських речовин визначається в період максимальної активності (у людей - удень, у нічних тварин - у темний період доби). Так, для людини наркотичні, знеболювальні засоби ефективніші на початку другої половини дня, ніж вранці або вночі. Однак для деяких лікарських засобів (снодійні, певні серцеві глікозиди) пік терапевтичної активності, навпаки, припадає на вечір. Враховуючи фізіологічні коливання рівня гормонів кори надниркових залоз в організмі людини, дві третини добової дози глюкокортикоїдів слід призначати вранці, а решту - вдень. Антигіпертензивні засоби доцільніше призначати один раз на добу о 15-17 год, враховуючи можливе підвищення артеріального тиску о 18-20 год, а не рівномірно протягом дня. Протигістамінні засоби призначають о 7 год, й ефект триває протягом 14-16 годин, а при прийманні о 19 год ефект зменшується до 6-7 годин.

Аналогічна добова періодичність спостерігається також і в фармакокінетичних процесах. Абсорбція протимікозного засобу гризеофульвіну є максимальною близько полудня, а виведення фенаміну нирками переважає вранці.

До важливих чинників, що мають як прямий, так і непрямий вплив на взаємодію організму і лікарських речовин, належать характер і режим харчування. Речовини швидше абсорбуються натще і повільніше після їди. Призначення деяких препаратів до їди протипоказане у зв'язку з подразнювальною дією його на слизову оболонку травного каналу. Під час голодування прискорюється транспорт речовин із травного каналу, пригнічується біотрансформація, дезінтоксикація речовин, і хоча активність мікросомних ферментів печінки не знижується, може посилюватися токсична дія деяких лікарських речовин.

У випадках білкового голодування введення навіть значних доз вітамінів не запобігає розвиткові гіпо- й авітамінозу, що пов'язано з порушенням синтезу білкової частини ферментів, до складу яких у вигляді коферментів входять вітаміни.

Суттєві зміни фармакологічного ефекту викликає переважання в раціоні вуглеводів. Так, у тварин, які перебувають на вуглеводному харчуванні, частіше розвивається ульцерозний (лат. ulcus - виразка) та ембріотоксичний ефект кислоти ацетилсаліцилової, ніж у контрольних тварин, які отримують у достатній кількості білки.

На процеси фармакодинаміки й фармакокінетики значною мірою впливає рН компонентів їжі та внутрішнього середовища. Велика кількість лікарських речовин є кислотами або лугами. Залежно від ступеня йонізації речовин суттєво коливається транспорт і виведення їх з організму. За допомогою продуктів харчування рослинного походження, що містять у великій кількості калій, вдається уникнути побічних ефектів лікарських засобів, які викликають гіпокаліємію (діакарб, фуросемід, дихлортіазид). Наявність їжі в шлунку й кишках запобігає подразнювальній дії деяких лікарських речовин на слизову оболонку травного каналу при вживанні їх усередину (ПАСК-натрій, саліцилати, тетрациклін, індометацин, диклофенак натрій, резерпін та ін.).

Класичним є приклад впливу компонентів їжі на активність інгібіторів моноаміноксидази (наприклад, ніаламід). Якщо під час лікування цими препаратами хворий вживає сир, банани, фісташки, боби, вино і пиво, тобто продукти, які містять попередники біогенних амінів (тирамін, тирозин, триптофан), то внаслідок порушення їх дезамінування можливі менінгеальні явища, головний біль, нудота, блювання, гіпертензивний криз і навіть геморагічний інсульт.

Важливе значення має стан водно-сольового обміну. Водне навантаження сприяє збільшенню діурезу, потовиділення тощо, а отже, виведенню лікарських речовин з організму. Навпаки, при обмеженому надходженні рідини в організм виведення речовин затримується, що зумовлює їх тривалішу, інколи токсичну дію. Для регуляції терапевтичного ефекту поряд з водним навантаженням в окремих випадках змінюють йонну рівновагу. Наприклад, підвищення терапевтичного ефекту антигіпертензивних засобів досягається призначенням безсольової дієти.

Реалізація дії лікарських речовин певною мірою залежить від кислотно-основного стану. Так, при метаболічному ацидозі знижується салуретичний ефект (здатність підвищувати виділення з сечею йонів натрію - інгібіторів карбоангідрази, наприклад діакарбу).

Фізіологічний чи патологічний стан організму відбивається на фармакологічній активності лікарських засобів. Наприклад, кофеїн спричиняє збуджувальну дію на функцію центральної нервової системи тільки за наявності втоми (пригнічення). Хворі з хронічними захворюваннями легень і підвищеним внутрішньочерепним тиском дуже чутливі до морфіну, а також засобів, що пригнічують функцію центральної нервової системи. У хворих на гіпотиреоз здебільшого чутливість організму до лікарських засобів зменшується, а при гіпертиреозі підвищується чутливість до адреноміметичних амінів та інших засобів. Деякі лікарські засоби (протизапальні, серцеві глікозиди) практично є неактивними у здорових людей, а діють тільки за наявності патології.

Врахування впливу зовнішнього середовища на взаємодію організму і лікарських речовин дає змогу не тільки прогнозувати терапевтичний ефект, а головне - цілеспрямовано його регулювати.

**ВИСНОВОК**

Взаємодія ліків може реалізовуватися як інтракорпорально, тобто у внутрішньому середовищі організму, так і екстракорпорально – в лікарських формах. Крім того, по своєму характеру взаємодія ліків може бути фізичною, хімічною, фармакокінетичною і фармакодинамічною.

Безпосередня фізична і хімічна взаємодія ліків відбувається найчастіше екстракорпорально- в лікарських формах, причому не в офіційних, фабричний виготовлених і багато разів перевірених на сумісність інгредієнтів, а в магістральних, таких, що виготовляються в аптеці вучну, по лікарському пропису. Про це слід пам'ятати. Результат фізичної або хімічної взаємодії поєднуваних ліків може істотно спотворити очікуваний лікувальний ефект. Фізична і хімічна взаємодія ліків можлива і у внутрішніх середовищах організму. Проте для інтракорпоральної взаємодії набагато значиміші фармакокінетичні і фармакодинамічні реакції.

Будь-який вид взаємодії ліків змінює кінцевий фармакологічний ефект їх комбінації. В результаті взаємодії можливе посилення дії одного або обох компонентів комбінації, аж до появи токсичного ефекту; можливе послаблення ефекту комбінації, аж до повного терапевтичного знецінення її, але також можливе і зростання лікувального ефекту. Цей останній варіант і є дійсною метою комбінованого вживання ліків. Якщо терапевтична цінність комбінації сумнівна, її розцінюють як нераціональне поєднання. У тих же ненечисленних випадках, коли поєднання ліків приносить шкоду, говорять про несумісність лікарських речовин. Ознайомлення з результатами взаємодії ліків має більше значення. З одного боку, воно дозволяє уникнути негативних наслідків комбінованої фармакотерапії. З іншого боку, безліч лікарських комбінацій дає можливість істотно поліпшити результативність фармакотерапії.

Слід мати на увазі, що при взаємодії речовин їх фармакокінетика може мінятися на декількох етапах одночасно. Якщо взаємодія здійснюється на рівні рецепторів, то воно в основному стосується агоністів і антагоністів різних типів рецепторів. В разі синергізму взаємодія речовин супроводиться посиленням кінцевого ефекту. Хімічна або физико-хімічна взаємодія речовин в середовищах організму найчастіше використовується при передозуванні або гострому отруєнні лікарськими засобами.

## Список використаної літератури

1. Верткин А.Л., Клиническая фармакология: Учебное пособие/А.Л. Верткин, С.Н. Козлов. - М.: ГЕОТАР - Медиа, 2007. - 461с.

2. Клиническая фармакология: Учебник / Под ред. В.Г. Кукеса. - 3-е изд. перераб. и доп. - М.: ГЕОТАР - Медиа, 2006. - 944с.

3. Клиническая фармакология: Учебник для вузов / Под ред. В.Д. Соколова. - М.: "Колос", 2002. - 464с.

4. Кузнецова Н.В., Клиническая фармакология: Учебник/Н.В. Кузнецова. - 2-е изд. перераб. и доп. - М.: ГЕОТАР - Медиа, 2009. - 271с.

5. Мешковский А.П. Надлежащая клиническая практика/А.П. Мешковский // Фармаптека. - 2008. - №12. - с.13-17.

6. Сидоренкова Н.Б., Манукян, А.В., Пронина, Н.В. Основы клинической фармакологии / Под ред. Н.Б. Сидоренковой. - Барнаул: Издательство АГМУ, 2003. - 337с.

7. Харкевич Д.А., Фармакология: учебник для медвузов / Д.А. Харкевич. - 8-е изд. перераб. и доп. - М.: ГЕОТАР - медиа, 2005. - 735с.