

Л. В. Деримедведь, И. М. Перцев, Р. С. Мусиенко, Национальный фармацевтический университет

Факторы, определяющие эффективность лекарств

Последние 50 лет прошлого столетия ознаменовались важными событиями в области лекарствоведения: были сформулированы теоретические основы биологической фармации, установлены факторы, влияющие на биологическую доступность и терапевтическую эквивалентность лекарств; широкое распространение получила концепция самостоятельного лечения, что способствовало быстрому росту ассортимента безрецептурных лекарств. Возникла необходимость пересмотра прежних взглядов на лечебную эффективность и безопасность лекарств. В данном сообщении рассматриваются основные факторы, влияющие на качественные характеристики эффективности лекарств как основную составляющую надлежащей фармацевтической практики. Их знание позволяет специалисту значительно оптимизировать лекарственную терапию.

Практика свидетельствует о постепенном изменении устоявшихся представлений об «обязанностях» лиц в треугольнике врач—фармацевт—пациент, что наглядно видно на примере фармацевта. С реализацией положений концепции ответственного самолечения, при резком расширении ассортимента ОТС-препаратов и увеличении их потребления населением значительно возросла роль фармацевта при выборе пациентом лекарственных препаратов (рисунок) как консультанта по оптимальному их применению и хранению, прогнозу возможных побочных реакций, их предупреждению, возможному взаимодействию при комбинированной терапии и других случаях, связанных с фармацевтической опекой пациента. Острые фармацевтической информации должно быть направлено на достижение максимальной эффективности лекарственной терапии, что требует от фармацевта определенных знаний о факторах, влияющих на этот процесс.

Само понятие «эффективность» многогранно и происходит от латинского «effectus», что означает: исполнение, действие, результат или следствие каких-либо действий, например эффективность лечения. Влияние многочисленных эндогенных и экзогенных факторов на эффективность лекарств не позволяет четко определить уровень объективной и реальной оценки процесса фармакотерапии в целом. Однако знание этих факторов позволяет значительно повысить эффективность лекарственной терапии.

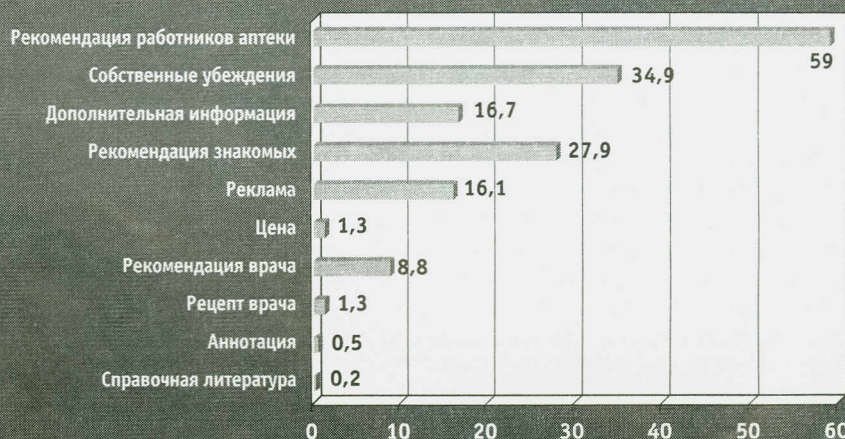
Основным фактором, определяющим специфическое действие лекарственной системы, принято считать действующее вещество (или комбинацию веществ) и его дозу. Благодаря химической структуре молекулы биологического активного вещества, его физическим и химическим свойствам формируется основное специфическое,

а вместе с тем и побочное воздействие на определенные функции органов и систем макроорганизма. Молекулы органических веществ с нормальной, разветвленной или замкнутой цепью, содержащие галогены, гидроксильные, аминогруппы или другие заместители, двойные связи (и различное их чередование), различную молекулярную массу или другие структурные отличия, способны оказывать различное воздействие на биологическую систему. Хотя в клинической практике известны случаи, когда сходное воздействие на организм обуславливают вещества различной химической структуры (например, прижигающее действие кислот и щелочей) или близкие по химическому строению вещества вызывают различную реакцию макроорганизма (например, соли бария), однако эти отклонения от общих правил и закономерностей можно объяснить результатом «интимного» поведения вещества в организме, которое и обуславливает различную ответную реакцию биосистемы, формирует различное проявление лечебной эффективности или побочного действия.

Благодаря успехам биологической фармации, убедительно доказано, что

ответная качественная и количественная реакция организма на введенное лекарство зависит не только от химической структуры субстанции, но и от ее физических характеристик. Так, например, терапевтическая эффективность лекарств в значительной мере зависит от степени измельчения субстанций. Микронизированная форма субстанции позволяет повысить ее эффективность в 2–4 и более раза, а также избежать или заметно снизить степень проявления нежелательного побочного действия (например, ацетилсалициловой кислоты и других НПВС, применяемых перорально) или изменить стабильность лекарственной системы в целом. Заметное влияние на степень проявления фармакологического действия лекарств оказывает оптическая активность субстанции. Например, левовращающий оптический изомер адреналина гидрохлорида в 15–20 раз активнее правовращающего, а бронхорасширяющий эффект L-пропилнорадреналина в 800 раз больше его правовращающего изомера. Способность лекарственных субстанций образовывать несколько кристаллических структур, идентичных в химическом отно-

Факторы, влияющие на выбор препаратов в аптеке за рубежом (по М. Л. Шараевой, 2002)



шении, но отличающихся физическими свойствами, существенно влияет на их биодоступность. Полиморфные формы могут образовывать барбитураты, сульфаниламиды, антибиотики и др. лекарственные вещества. К физическим характеристикам относят также форму и характер кристаллов, фильность, электрофизические и другие характеристики, которые обуславливают поверхностные свойства вещества и влияют на биоэквивалентность лекарства.

С утверждением теоретических основ биофармации в лекарствоведении изменяется и понятие о дозе лекарственного вещества как количественной характеристике, определяющей степень биологического воздействия лекарства на организм. Одно и то же количество субстанции в препарате может обладать различным лечебным и побочным эффектом. Это объясняется наличием у вещества оптической активности, кристаллических и простых химических модификаций, различной его дисперсностью, а также характером сочетания субстанций — вспомогательное вещество или воздействием технологических операций, используемых на самых различных этапах приготовления лекарства.

Отсюда необходимость строгой регламентации степени измельчения действующих веществ и других физических характеристик при разработке новых составов лекарств. Большое внимание уделяется также «простой химической модификации», под которой понимают использование в клинической практике лекарственных веществ в виде различных солей, кислот, оснований (например, основания фосфата кодеина, аскорбиновой кислоты и натрия аскорбината, различных солей хинина и т. д.). Учет этих показателей позволяет более оптимально осуществлять фармакотерапию.

Особое внимание уделяется оптимальному сочетанию лекарственных и вспомогательных веществ при разработке новых составов лекарств, а также подбору рационального вида лекарственной формы и технологических приемов, с помощью которых осуществляется их производство. Учет этих важнейших факторов позволяет получить более эффективные лекарства на этапе их разработки и производства (например, активность левомецетина при сочетании с полиэтиленоксидом-400 повышает в десятки (!) раз) или избежать нежелательных побочных эффектов (на-

пример, индометацин в форме свечей не обладает столь выраженным побочным действием, присущим таблеткам). Кроме того, клиническая фармация настоятельно требует индивидуального подхода к производству (технологии) каждого лекарства с учетом свойств его составных компонентов и возможного взаимодействия между ними. Только в этом случае можно рассчитывать на оптимальную лекарственную терапию, поскольку эффективность лекарства зависит не столько от наличия в определенной дозе лекарственной субстанции, сколько от совокупности всех свойств лекарственной системы, полученных в определенных, строго стандартных производственных условиях.

Например, при одновременном применении нескольких инъекционных растворов в одной инфузионной системе или в одном шприце. Вследствие взаимодействия лекарственных веществ (при смешивании растворов или инъекционного раствора и растворителя) могут протекать различные физико-химические реакции как с изменением, так и без изменения внешнего вида раствора, но приводящие к изменению ожидаемого лечебного действия, дозировки, другим нежелательным последствиям. Как показала практика, не рекомендуется смешивать адrenomиметики, ампициллина натриевую соль, амфотерицин В, аскорбиновую кислоту, витамины группы В, фитоменадион, дипиридамол, оксиферрикорбон натрия, производные фенотиазина (хлорпромазин и др.), фурсемид, этамзилат, эуфиллин с другими лекарственными препаратами, поскольку они обладают выраженной реакционной способностью и их взаимодействие с другими веществами приводит к инактивации лекарственных веществ или образованию осадков.

Нередко между двумя лекарственными веществами одновременно развивается несколько типов взаимодействия. Если эффекты этих взаимодействий противоположны, то конечный результат не имеет практического значения. Напротив, если они изменяют функцию организма в одном направлении, конечный эффект взаимодействия должен обязательно учитываться в лечебной практике. Например, фенилбутазон усиливает гипогликемическое действие толбутамида, поскольку высвобождает его из связи с белками плазмы, замедляет биотрансформацию и выделение

препарата с мочой. В итоге концентрация свободного толбутамида в крови повышается, что может стать причиной гипогликемической комы. Если лекарственные вещества обладают незначительной широтой терапевтического действия (гипогликемизирующие сульфонуриды, антикоагулянты непрямого действия, сердечные гликозиды, адrenomиметики, антиаритмические и противозипептические средства), взаимодействие их может представлять большую опасность. При необходимости использования таких лекарственных веществ необходимо вести тщательное наблюдение за пациентами, а при развитии осложнений, причиной которых является взаимодействие лекарственных веществ, следует отказаться от комбинированной терапии.

В настоящее время тенденция к применению комбинированных лекарств все время возрастает (на фармацевтическом рынке препаратов сложного состава присутствует более 40%), что объясняется их большей эффективностью, удобством применения, меньшей стоимостью, а также возможностью расширить сферу использования и снизить побочные эффекты за счет снижения доз лекарственных субстанций. Примером эффективных комбинированных лекарств для внутреннего применения могут служить колдрекс, фервекс, пафеин и др.; для наружного применения — мази левосин, левомеколь, нитацид, тридерм, ируксол и многие другие.

В клиническом аспекте важно учитывать весь комплекс фармакокинетических факторов. Так, например, на эффективность всасывания пероральных лекарств существенное влияние оказывают свойства лекарственных субстанций (размер молекулы, растворимость, стабильность, степень ионизации, способность образовывать хелаты и комплексы и т. д.), время прохождения пищи по пищеварительному тракту, его наполнение, а также многочисленные физиологические факторы организма (моторная и секреторная деятельность ЖКТ, pH среды, осмотическое давление, состояние аппарата всасывания и др.), процессы метаболизма (под действием бактериальной микрофлоры кишечника), состав и вязкость секретов, проницаемость слизистой оболочки пищеварительного тракта и многие другие.

После всасывания в кишечнике лекарственные вещества через воротную вену попадают в печень, где

осуществляется их биотрансформация или метаболизм (процесс химической модификации: окисление, восстановление, гидролитическое расщепление или реакция конъюгации и др.). Всасывание и пресистемная элиминация («эффект первого прохождения» через печень) определяют биологическую активность и, в значительной степени, эффективность пероральных лекарств. Конечным этапом фармакокинетических взаимодействий является экскреция — процесс выведения лекарственных веществ или продуктов их метаболизма из организма (без дальнейшей их химической модификации). Последняя имеет практическое значение, так как количественно выражает время пребывания лекарственного вещества в организме.

Большое влияние на терапевтическую эффективность лекарств оказывают *фармакодинамические факторы*, отражающие взаимодействие лекарственных структур с функциональными системами клеток — биорецепторами, которые и обуславливают фармакологические (лечебные и побочные) эффекты. Взаимодействие лекарственных веществ с биорецепторами зависит прежде всего от свойств самих веществ, их дозировки, времени назначения, комбинации с другими лекарственными препаратами, а также от особенностей организма, на который воздействуют данные вещества.

Возможность взаимодействия лекарств с биорецепторами (ферменты, транспортные белки, ионные каналы клетки, гены) зависит, в первую очередь, от конфигурации молекулы (последовательности расположения и пространственной конфигурации атомов, величины и места расположения зарядов, подвижности фрагментов молекулы относительно друг друга и др.), что влияет на силу и продолжительность фармакологического действия. Следовательно, в основе активности лекарства лежит физико-химическое или химическое взаимодействие его с биорецептором. Однако известны случаи, когда терапевтический эффект лекарственных субстанций не связан со специфическим взаимодействием с биорецепторами, а обусловлен химическим взаимодействием или другими механизмами, например, таких лекарственных веществ, как осмотические диуретики, антациды, хелато- и комплексообразующие вещества.

Некоторые лекарства способны повышать или понижать синтез эндогенных регуляторов (медиаторов, гормонов) или влиять на их накопление в клетках или синапсах (антидепрессанты).

На эффективность лекарства могут оказывать влияние *генетические факторы*, которые в отдельных случаях существенно изменяют ответную реакцию организма на введенное лекарство. Генетические (наследственные) факторы чаще всего обусловлены недостаточностью ферментов, катализирующих биотрансформацию лекарственных веществ.

Механизмы действия лекарств на молекулярном и клеточном уровнях имеют очень важное значение. Но не менее важно знать, на какие физиологические процессы влияет лекарственный препарат, каковы его эффекты на системном уровне. Известно, что одни и те же эффекты (увеличение частоты сокращения сердца, расширения бронхов, угнетение боли и т. д.) можно вызвать с помощью нескольких препаратов, имеющих разный механизм действия. Например, снижения артериального давления можно достигнуть:

- ◆ угнетением сосудодвигательного центра (магния сульфат);
- ◆ уменьшением ударного и минутного объемов работы сердца (β -адреноблокаторы);
- ◆ уменьшением объема циркулирующей крови (мочегонные средства);
- ◆ угнетением передачи возбуждения в вегетативной нервной системе (пентамин и др. ганглиоблокаторы);
- ◆ расширением сосудов и расслаблением гладкой мускулатуры (α -адреноблокаторы и др.).

На взаимодействие лекарств с биорецепторами большое влияние оказывают и такие факторы, как *время приема и качественный состав пищи, одновременный прием других лекарств, прием алкоголя, курение*. Поэтому оптимальный прием лекарства и пищи является важным моментом фармакотерапии. Правильное сочетание лечебного питания (диеты) при использовании лекарств с учетом коррекции времени их приема позволяет не только повысить эффективность пероральных лекарственных препаратов, но и уменьшить их дозировку, избежать проявления нежелательных побочных явлений, регулировать функцию кишечника, пополнять дефицит микро- и макроэлементов, необходимых для нормального функциониро-

вания организма, влиять на иммунный статус, регулировать секрецию пищеварительных желез, лактацию, способствовать благоприятному течению лечебного процесса в целом*. Между временем приема лекарств и пищи существует определенная зависимость. Кроме того, качественный состав пищи может влиять положительно или отрицательно на фармакокинетические показатели лекарств, так же как последние — на процесс всасывания питательных веществ. Резюмируя все сказанное о лекарствах и лечебном питании, можно утверждать, что осуществляется пророчество Гиппократата: «Позвольте пище быть вашим лекарством». Пища действительно способствует нашему здоровью, но может быть «лекарством» только в случае, когда функции нашего организма находятся в физиологических границах. Пища может способствовать лечению, но не может применяться для больных людей как лекарство.

Не последнюю роль играют и разнообразные приспособительные и компенсаторные процессы, «системы управления» (ЦНС и адаптивные системы), функциональное состояние различных органов и систем организма, его «закалка», здоровый быт, правильная организация труда и питания, множество других факторов, формирующих строго индивидуальное восприятие и ответную реакцию биологической системы в целом на введенное лекарство, которые не всегда можно учесть в процессе фармакотерапии, но, безусловно, сказывающиеся на клинической картине и последствиях применения лекарств.

Определенное влияние на лечебную эффективность лекарства оказывают *срок и условия его хранения*, степень чистоты субстанции или наличие примесей, что можно продемонстрировать на примере парацетамола, популярность которого в последнее время значительно выросла благодаря улучшению этих показателей. При увеличении сроков или нарушении условий хранения лекарства его эффективность, как правило, снижается, а токсичность повышается, что необходимо учитывать в клинической практике.

Таким образом, из приведенных примеров, перечень которых можно про-

* Вопросом зависимости эффективности лекарств от состава и времени приема пищи посвящены многие статьи и монографии. Некоторые указаны в списке литературы к данной статье

должать, видно, что на эффективность фармакотерапии могут влиять самые различные факторы, анализируя которые можно заключить следующее:

- ◆ ключевой проблемой повышения эффективности лекарственной терапии является знание и учет факторов, влияющих на этот процесс. В каждом конкретном случае и перечень факторов, и сила их влияния может существенно отличаться. Поэтому очень важно соблюдать те рекомендации, которые приведены в специальной литературе относительно приема лекарств и лечебного питания, поскольку лекарства наряду с лечебным действием нередко могут оказывать непредвиденные и нежелательные побочные эффекты (см. следующее сообщение);
- ◆ выбор специалистом лекарств для конкретного больного должен осуществляться на базе знания их механизма действия и обусловленных ими лечебных и побочных эффектов;
- ◆ под воздействием лекарств в организме не возникают и не происходят новые биохимические реакции или физиологические процессы. Лекарства только стимулируют, имитируют, угнетают или блокируют действие внутренних посредников, передающих через биорецепторы сигналы между различными органами и системам.

ЛИТЕРАТУРА

1. *Взаимодействие лекарств и эффективность фармакотерапии: Справочное пособие для врачей и фармацевтов / Л. В. Деримедведь, И. М. Перцев, Е. В. Шуванова, И. А. Зупанец, В. Н. Хоменко; под ред. проф. И. М. Перцева.* — Х.: Изд-во «Мегаполис», 2002. — 784 с.
2. *Викторов А. П. Пища и лекарства, лекарства и пища // Лікування та діагностика.* — 1999. — № 4; 2000. — № 1. — С. 48–53; 2000. — № 3. — С. 41–47.
3. *Викторов А. П., Передедрий В. Г., Щербак А. В. Взаимодействие лекарств и пищи.* — К.: Здоров'я, 1991. — 240 с.
4. *Кудрин А. Н., Скакун Н. П., Нестерович Я. М. Алкоголь и лекарство.* — М.: Знание, 1987. — № 1. — 64 с.
5. *Кукес В. Г. Клиническая фармакология.* — М.: Геотар медицина, 1999. — С. 51–57.
6. *Перцев И. М., Деримедведь Л. В., Шевченко Л. Д. Совместимы ли лекарство и алкоголь? // Провизор.* — 2000. — № 5. — С. 37–38.
7. *Перцев И. М., Зупанец И. А. Биологическая фармация — современная теория оптимального производства и использования лекарств // Клін. фармація.* — 1999. — № 2. — С. 128–132.
8. *Перцев И. М., Шевченко Л. Д. Проблемы взаимодействия лекарств и пищи.* — М.: ВЦНФИ в/о «Союзфармация», 1990. — 44 с. (Серия «В помощь практическому врачу». Вып. 2)
9. *РЛС — Пациент / Гл. ред. Ю. Ф. Крылов.* — М.: РЛС, 2001. — 608 с.
10. *РЛС — Энциклопедия лекарств / Гл. ред. Ю. Ф. Крылов.* — М.: РЛС, 2001. — 1503 с.
11. *Справочник «Фармакология в схемах и таблицах» / Под ред С. М. Дрогозов.* — Х., 2000. — 120 с.
12. *Справочник по клинической фармакологии и фармакотерапии / Под ред. И. С. Чекмана, А. П. Пелешука, О. А. Пятака.* — К.: Здоров'я, 1986. — 736 с.
13. *Фармацевтическая опека — важнейший аспект клинической фармации / И. Зупанец, В. Черных, С. Попов и др. // Провизор.* — 2000. — № 11. — С. 6.
14. *Фармацевтическая опека: Практическое руководство для провизоров и семейных врачей / Под ред. член-корр. НАН Украины проф. В. П. Черныха, проф. И. А. Зупанца, В. А. Усенко.* — Х.: Золотые страницы, 2002. — 264 с.
15. *Фармацевтические и медико-биологические аспекты лекарств. В 2 т. / Перцев И. М., Зупанец И. А., Шевченко Л. Д. и др. / Под ред. И. М. Перцева.* — Х.: Изд-во НФАУ, 1999. — Т. 1. — 464 с.; Т. 2. — 460 с.
16. *Черних В. П., Зупанец І. А. Сучасний рівень розвитку клінічної фармації в Україні // Клін. фармація.* — 1997. — № 1. — С. 4–6.
17. *Шараева М. Л. Роль клинического фармацевта в системе фармакологического надзора // Провизор.* — 2002. — № 24. — С. 7–9.