

Е. О. КОМАРОВСКИЙ

ЛЕКАРСТВЕННЫЕ СРЕДСТВА В ПЕДИАТРИИ

Основы фармакологии

Названия лекарств

Правила применения

Лекарственные формы

Группы лекарственных
препаратов

КЛИНИКОМ


ЭКМО

Комаровский представляет

Евгений Комаровский
Лекарственные
средства в педиатрии.
Популярный справочник

«ЭКСМО»

2016

УДК [615:616-053.2](035)

ББК 52.81+57.33я2

Комаровский Е. О.

Лекарственные средства в педиатрии. Популярный справочник
/ Е. О. Комаровский — «Эксмо», 2016 — (Комаровский
представляет)

ISBN 978-5-91949-006-7

Справочник включает в себя популярное изложение основ науки о лекарствах, а также обзор лекарственных средств, наиболее часто используемых в практической педиатрии. Издание ориентировано главным образом на родителей, но может быть полезно широкому кругу заинтересованных лиц, участвующих в оказании детям медицинской помощи: врачам и медсестрам, студентам высших и средних специальных медицинских учебных заведений, педагогам и воспитателям. Основная цель справочника – создание условий для того, чтобы применение лекарств было информированным, осознанным и максимально безопасным. Книга также издавалась под названием «Справочник здравомыслящих родителей. Часть третья. Лекарства».

УДК [615:616-053.2](035)

ББК 52.81+57.33я2

ISBN 978-5-91949-006-7

© Комаровский Е. О., 2016

© Эксмо, 2016

Содержание

Предисловие	6
Единицы измерения и сокращения	13
Глава первая	15
1.1. Что такое лекарства?	15
1.2. Пути и способы введения лекарств в организм	16
1.2.1. Энтеральный путь	16
1.2.2. Парентеральный путь	16
1.2.3. Нанесение на кожу и слизистые оболочки	17
1.2.4. Ингаляционный путь	18
1.2.5. Достоинства и недостатки различных путей введения лекарств	18
1.3. Лекарственные формы	21
1.3.1. Энтеральные лекарственные формы	21
1.3.1.1. Лекарственные формы, вводимые перорально	21
1.3.1.2. Лекарственные формы, вводимые ректально	24
1.3.2. Парентеральные лекарственные формы	25
1.3.3. Лекарственные формы для нанесения на кожу и слизистые оболочки	25
1.3.4. Лекарственные формы для ингаляций	28
1.4. Названия лекарств	29
1.5. Упаковка лекарств	33
1.6. Клиническая фармакология	36
1.6.1. Фармакокинетика	36
1.6.1.1. Всасывание	36
1.6.1.2. Распределение	38
1.6.1.3. Метаболизм	39
1.6.1.4. Выведение	40
1.6.2. Фармакодинамика	41
1.6.2.1. Фармакологические эффекты	41
1.6.2.2. Виды действия лекарств	42
1.6.3. Дозы	44
1.6.4. Взаимодействие лекарств	45
1.6.4.1. Комбинации лекарств	45
1.6.4.2. Лекарства и пища	46
1.6.4.3. Лекарства и алкоголь	47
1.6.5. Повторное применение лекарств	47
1.6.6. Нежелательные эффекты и побочное действие лекарств	48
Конец ознакомительного фрагмента.	50

Евгений Комаровский
Лекарственные средства в
педиатрии. Популярный справочник

© Е. О. Комаровский, 2013

© ООО «КЛИНИКОМ», 2013

* * *

Предисловие

Милосердие в буквальном смысле слова означает любовь, любовь, которая способна на понимание, которая не просто делится имуществом, но с истинной симпатией и мудростью помогает людям помочь себе самостоятельно.

Франклин Рузвельт

С точки зрения здравого смысла в справочнике о лекарствах, ориентированном на родителей, должны рассматриваться лишь те препараты, которые свободно продаются в аптеках и могут быть использованы без назначения врача. Вышеупомянутый здравый смысл подсказывает, что адекватные и благоразумные мамы и папы самостоятельно не лечат детей, к примеру, антибиотиками или гормональными мазями. Понадобилось что-либо подобное – обращаемся к врачу, который не только назначит *серьезное* лекарство, но и объяснит, как его применять, ответит на вопросы взрослых, стоящих возле кровати заболевшего дитя.

К огромному-преогромному сожалению, повседневная педиатрическая практика нередко бывает весьма далека от идеальной ситуации, описанной выше (от того самого здравого смысла). Адекватности и благоразумия хватает далеко не всем и не всегда, небезопасные препараты продаются и без всяких врачебных назначений покупаются обеспокоенными родителями, врачам некогда объяснять, мамы и папы не знают, о чем спросить, да и вопросы нередко возникают тогда, когда того, кто может ответить, нет рядом.

Восполнить дефицит информации и подсказать алгоритм решения проблем, пренебреженно возникающих на этапе практического применения лекарств, – главная *тактическая* задача этой книги.

Ну а *наша стратегическая цель – добиться того, чтобы родительская лечебная самодеятельность была информированной, осознанной, минимально допустимой и максимально безопасной.*

* * *

Представить себе жизнь современного человека без лекарств невозможно. Лекарства окружают нас со всех сторон, они везде: в бабушкиной тумбочке, в особой коробке, которую мама хранит на кухне, в автомобильной аптечке, в советах друзей и в телевизионной рекламе, в многочисленных аптеках, больницах и поликлиниках.

Лекарства – явление многогранное, сложное, неоднозначное: это великие открытия и горькие разочарования, реальное добро и опасные ошибки, передовая наука и очевидное шарлатанство, сложнейшее производство и многолетние испытания, прибыльный бизнес и судебные разбирательства.

Однако рядовой потребитель лекарств далеко не всегда склонен к столь сложному их восприятию. Лекарства, и это, на первый взгляд, очевидно, представляют собой вполне конкретный и осязаемый способ *полезного воздействия на здоровье*. Профилактика заболеваний, облегчение симптомов, ускорение выздоровления – показательные примеры именно такого воздействия, такой пользы.

На самом же деле ситуация далеко не однозначна, поскольку способов полезного воздействия на здоровье множество, и лекарства – лишь один

из них. Но именно такое, *лекарственное*, оздоровление является для очень многих людей наиболее доступным, удобным, привычным.

Не имея возможности и/или желания влиять на образ жизни (воздух, вода, пища, сон, физические и умственные нагрузки, контакты с себе подобными и т. д.), человечество вот уже много-премного лет ищет волшебные снадобья, которые позволяли бы улучшать здоровье, но особо при этом не напрягаться. На смену мифам о *панацее* – одном-единственном средстве от всех болезней – пришли лекарства реальные, разнообразные, многочисленные.

Вольно или невольно, но *изобилию и доступности* лекарств зачастую сопутствует *дефицит и недоступность* свежего воздуха, чистой воды, качественных продуктов питания, полноценного отдыха. Процесс приобретения лекарств несложен, не требует усилий воли и физического напряжения – это просто несопоставимо с закаливанием, диетой, занятиями спортом, активным отдыхом и т. п.

«*Народ жаждет лекарств*», – великий врач древности *Гален* произнес эти слова без малого две тысячи лет назад. С того времени изменилось многое: огромный шаг вперед совершила медицинская наука, уточнены причины и механизмы развития большинства человеческих заболеваний, но из всех способов лечения и профилактики человечество по-прежнему предпочитает лекарства. И эти предпочтения вполне обоснованы, понятны, логичны...

Современные лекарства могут многое. Они спасают миллионы жизней, излечивают, казалось бы, неизлечимое, облегчают течение болезней, продлевают жизнь. И если две тысячи лет назад народ просто жаждал лекарств, то сейчас он не может представить без них свою жизнь. Но, к сожалению, огромное количество лекарств никого не спасает и не лечит, ничего не продлевает и не облегчает, а всего лишь удовлетворяет колоссальную, постоянно растущую потребность людей в лекарствах, в лечении именно лекарствами.

Потребление лекарств превратилось в самостоятельную культуру, в особый раздел общественных отношений – со своими правилами и исключениями, закономерностями и тенденциями, спросом и предложением.

Главная сложность практического применения лекарств состоит в том, что определение показаний и выбор правильного варианта лекарственного лечения требует специальных знаний, для приобретения которых необходимо обучение как минимум в течение пяти лет! Но в реальной жизни конкретный пациент нередко остается с лекарством один на один и, не имея никакой подготовки, принимает решения – далеко не всегда правильные, нередко опасные.

Отдельный вопрос – лекарства и дети.

Юридически ни одно лечебное воздействие в отношении ребенка не может быть осуществлено без согласия его ближайших родственников. Это означает, что всегда, когда врач рекомендует ребенку какое-либо лекарственное средство, родителям предстоит принять важное, юридически значимое решение и либо согласиться с предложенным вариантом помощи, либо искать альтернативу.

Здесь-то и кроется особое коварство: получается, что *огромная ответственность (этическая, юридическая) фактически возлагается*

на людей, которые должны согласиться или не согласиться, руководствуясь не специальными знаниями, а интуицией, поверхностной информацией, личным опытом. И нет ничего удивительного в том, что согласиться всегда проще: этим, во-первых, как бы подтверждается солидарность с мнением специалиста, во-вторых, нет надобности в заведомо проигрышной дискуссии между профессионалом и дилетантом, ну и, наконец, в-третьих, исчезает необходимость тратить время, силы и материальные ресурсы на поиск альтернативного мнения.

Груз ответственности давит и на плечи врача. Принимая решения, он (врач) обязан руководствоваться, прежде всего, достижениями современной медицинской науки, но на практике все многократно сложнее, и возникает множество вопросов, переводящих лечение детей лекарствами в ту самую, уже упомянутую нами, плоскость общественных отношений:

– оправдают ли врачебные назначения ожидания родителей?

– насколько убедительны будут слова доктора о том, что эта болезнь не нуждается в лечении лекарствами или, напротив, именно эта болезнь в обязательном порядке должна лечиться именно этими лекарствами?

– имеется ли материальная возможность приобрести нужные лекарства?

– смогут ли родственники правильно выполнить назначения: уговорят ребенка открыть рот и проглотить, не забудут, не перепутают, не проявят ненужной инициативы?

Понятия «лечение» и «лечение лекарствами» в большинстве случаев рассматриваются в качестве тождественных. Другие методы лечения, *нелекарственные*, как правило, недооцениваются, а врачебные рекомендации, касающиеся воздуха, питья, питания, сна, двигательной активности и т. п., зачастую воспринимаются скептически и даже игнорируются.

Будущих врачей учат, прежде всего, тому, как правильно обращаться с лекарствами, и именно эти знания оказываются востребованы обществом в первую очередь.

Родители ждут от врача лекарств, и их ожидания в большинстве случаев оправдываются.

Все общество охвачено *жаждой лекарств*, жадой, усиленной громадными возможностями современной фармакологии! Эта жажда поддерживается рекламой и рассказами очевидцев. Эта жажда определяет убежденность большинства современных родителей в том, что исключительно лекарства помогут не только выздороветь, но и не заболеть, что правильное, эффективное лечение – это лечение лекарствами, что лекарства могут все, что хороший врач – это тот, кто назначил хорошее лекарство, что альтернативное лечение – это лечение другими лекарствами.

Ну а заложниками ментальных убеждений оказываются дети...

Могущество современной лекарственной медицины приводит к тому, что лекарствам приписываются совершенно не присущие им свойства, на них возлагаются неоправданные надежды... Лекарства превращаются чуть ли не в мерило родительской любви, а средства, потраченные на лекарства, рассматриваются как средства, вложенные в здоровье ребенка!

Апофеозом лекарственных общественных отношений является тот факт, что *потребность в лекарствах намного превышает потребность во врачах*, т. е. потребность в тех, кто может и должен принимать решение

о лечении лекарствами, руководствуясь наукой, законом, принципами морали и здравым смыслом, в конце концов. Как следствие – огромное количество лекарств поглощается детьми по прямой инициативе родителей и без какого-либо участия медицинских работников.

К счастью, в подавляющем большинстве случаев, когда родители по своей инициативе и без согласования с врачом «лечат» или «оздоравливают» ребенка при помощи лекарств, речь идет о довольно-таки безопасных препаратах и о достаточно легких заболеваниях, которые в принципе не нуждаются в лечении, или вообще о ситуациях, когда лекарства используются «на перспективу»: «чтоб не болел», «чтоб лучше учился», «чтоб были крепкие косточки»...

Описанное положение вещей известно всем, кто имеет отношение к производству и законодательному регулированию оборота лекарств. Неудивительно, что большинство современных медикаментозных средств, находящихся в свободной продаже и разрешенных к применению в детском возрасте, не обладают сколько-нибудь значимыми лечебными свойствами. Главная задача этих лекарств в другом: не столько помочь ребенку победить болезнь, сколько удовлетворить потребность родителей в лечении именно лекарствами.

Применяются подобные лекарства и врачами, поскольку удовлетворение родительских желаний – важнейшее условие мирного сосуществования родственников ребенка и детских врачей.

Удивительной и на первый взгляд неправдоподобной иллюстрацией вышеизложенного является исследование Всемирной организации здравоохранения, показавшее, что (внимание!!!) **две трети (!) всех лекарств, используемых для лечения детей, либо малоценны, либо вообще бесполезны...**

* * *

Все вышеизложенное – информация к размышлению для здравомыслящих родителей.

Вы можете особо не напрягаться и отправиться в аптеку за очередной таблеткой «для иммунитета», но вы также *можете* проявить свою родительскую любовь совместной прогулкой.

Вы можете плыть по течению, а *можете* стать полноценными, разумными, инициативными участниками процесса оказания медицинской помощи вашему ребенку.

Вы *имеете возможность* получить хотя бы общие, элементарные знания о том, какими лекарства бывают, почему они помогают, помогают ли они вообще, когда и кому они действительно нужны. Но даже этих поверхностных знаний вам вполне может хватить для принятия адекватных решений, особенно если рядом будет врач.

Вы *можете* получить очень подробную информацию о некоторых чрезвычайно эффективных, недорогих и безопасных лекарственных средствах, которые при правильном использовании позволят вам не только помочь своему ребенку, но и избежать применения более серьезных препаратов.

Вы хотите реализовать все эти возможности?

Значит, этот справочник для вас!

Ведь только вы решаете, какое место в жизни ваших детей займут лекарства и насколько это место будет оправданным и заслуженным.

Внимание!

Эта книга ни при каких обстоятельствах не заменит врача!

Но эта книга позволит вам понимать врача и помогать врачу.

Эта книга расскажет вам о том, что в XXI веке, когда около 60 % (!!!) всех назначений лекарств либо нерационально, либо нецелесообразно, благоразумные родители просто обязаны обладать хотя бы минимальными медицинскими знаниями, чтобы разделить с врачом ответственность и хотя бы немного уменьшить этот страшный процент!

* * *

Справочник состоит из трех глав.

Первая глава – это, по сути, введение в науку о лекарствах, концентрат теории, основных понятий, терминов. Именно здесь разъясняется смысл слов, без которых дальнейший рассказ о конкретных лекарствах практически невозможен. Вполне имеет смысл на досуге прочитать эту главу от начала и до конца.

Вторая глава – собственно рассказы о лекарствах, и эта глава предназначена для выборочного чтения. Возникла необходимость в информации о конкретном лекарстве – ищем соответствующий параграф, читаем. Если встречаем незнакомые и непонятные термины, то заглядываем в первую главу, уточняем: что имеется в виду, о чем идет речь.

Третья глава – о лекарствах применительно к конкретной ситуации: беременность, кормление грудью, детский возраст, аллергия. Здесь же специальная информация для тех, кто не особо силен в математике и сомневается в своих способностях правильно рассчитать нужную дозу лекарства.

Справочник имеет **два предметных указателя**: один содержит все имеющиеся в этой книге названия лекарств, другой – всё остальное (болезни, симптомы, термины, понятия и т. д.). Именно отсюда, с предметных указателей, вы в большинстве случаев и будете начинать поиск нужных вам сведений.

Для понимания текста и для взаимопонимания с автором настоятельно рекомендуется в обязательном порядке прочитать-изучить следующее:

- во-первых, «**Предисловие**», которое вы, собственно, сейчас читаете и которое позволит нам смотреть в одном направлении;
- во-вторых, «**1.4. Названия лекарств**» – без этого можно просто ничего не понять, не найти, перепутать;
- в-третьих, «**1.8. Доказательная медицина**», и если не все будет понятно, то перечитать несколько раз. Если прочитаете, поймете, но не согласитесь, то вам в принципе не стоит пользоваться этим справочником – телевизионной рекламы лекарств будет достаточно.

* * *

Обращаем внимание на тот факт, что справочник вовсе не претендует на полноту и всеохватность: это было бы наивно, поскольку в настоящее время только на фармацевтическом рынке нашей страны присутствует около 15 000 (!!!) торговых названий лекарств. Сложивше-

еся положение вещей и ограниченность книжного объема предопределили довольно строгий подход к отбору лекарственных средств, подлежащих обязательному рассмотрению.

Алгоритм выбора базировался в первую очередь на том, что имеются два уровня педиатрии: амбулаторный и госпитальный. Предпочтение, разумеется, отдано препаратам, которые активно используются именно в амбулаторной практике, следовательно, приобретать и давать ребенку эти лекарства будут непосредственно мамы и папы. Некоторые лекарства госпитального уровня также рассмотрены, но это рассмотрение носит ознакомительный характер, поскольку крайне маловероятно, что с подобными лекарствами вы останетесь один на один.

Объем информации, касающейся конкретного лекарства или группы лекарств, может варьироваться: чем шире препарат используется в амбулаторной педиатрии, чем активнее роль родителей в его применении, тем больше сведений, советов, рекомендаций.

Нам необходимо взаимопонимание и в отношении слов «препарат широко используется». Дело в том, что частота применения лекарственных средств во многом определяется интенсивностью рекламы и далеко не всегда связана с рекомендациями медицинской науки. Дети нашей страны тысячами тонн поглощают лекарства, о которых чуть левее или ниже по глобусу никто и слыхом не слыхивал. В этой связи в словосочетание «широко используется» вкладывается глобальный, так сказать, смысл: широко – значит в большинстве стран с развитым здравоохранением.

Ряд препаратов, актуальных для мам и пап, чрезвычайно актуальных для бабушек и дедушек, в принципе обойден вниманием, учитывая детскую специфику нашего справочника (прежде всего это касается огромной группы сердечных средств). Автор, конечно же, понимает, что и гипертоническая болезнь, и сердечная недостаточность вполне могут иметь место в детском возрасте, но они (эти состояния) никогда и ни при каких обстоятельствах не станут поводом для родительской лечебной самостоятельности. В то же время описание сердечных препаратов способно увеличить объем этой книги, по меньшей мере, в два раза...

Также не рассмотрены лекарства, применение которых практически всегда связано с оперативным вмешательством, с очень серьезными или очень редкими заболеваниями, лекарства, назначаемые только врачами: это средства для наркоза, препараты, регулирующие свертываемость крови, противоопухолевые средства и многое другое.

Еще один, весьма принципиальный момент. Так уж повелось, что на вопросы о лекарствах отвечают *обыкновенные доктора*, а справочники о тех же лекарствах пишут *ученые-фармакологи*. Эта книга написана не специалистом в области фармакологии, а обыкновенным практикующим детским врачом. Именно поэтому во главу угла было поставлено взаимопонимание – взаимопонимание родителей и детского врача. Именно поэтому автору пришлось прибегнуть к упрощениям, отказаться от общепринятого порядка изложения материала, от строгого следования классификациям, от множества специальных терминов.

Все это, конечно же, может стать поводом для критики со стороны врачей и фармакологов, но, вполне возможно, будет с благодарностью воспринято заинтересованными, неравнодушными, здравомыслящими мамами и папами – теми, на кого, собственно, этот справочник и ориентирован.

И последнее.

Несмотря на то, что эта книга – *справочник*, автор все-таки позволил себе не вполне «справочное» изложение материала. Здесь не только цифры и факты – здесь советы, правила, рекомендации, предостережения, информация к размышлению.

С правилами, советами, рекомендациями мы встретимся совсем скоро. Но начать обучение хочется уже сейчас. Это будет первое правило. Его надо запомнить, пронести с собой через всю книгу и вспоминать всегда, когда вы окажетесь на лекарственном распутье.

Суть: любое лекарственное средство назначается не просто так, а по поводу, тогда, когда имеются конкретные состояния, болезни, жалобы, которые определяют необходимость применения именно этого лекарства. Перечень этих состояний получил название «показания к применению». Теперь собственно правило, которое выглядит очень просто и кажется абсолютно очевидным, но нарушается постоянно:

отсутствие показаний к применению лекарства является противопоказанием к применению этого лекарства.

Прочитали? Перечитали? Задумались...

Готовы не повторять ошибок и учиться?

Тогда знакомьтесь с «Содержанием»: нам по пути!

Ваш доктор Комаровский

Единицы измерения и сокращения

Единицы измерения

°С – градусы по Цельсию
г – грамм
г., гг. – год, годы
ед. – единица
кг – килограмм
л – литр
м – метр
мг – миллиграмм
МЕ – международная единица
мес. – месяц
мин. – минута
мкг – микрограмм
мл – миллилитр
млн. – миллион
ч – час

Сокращения

АТС (Anatomical Therapeutic Chemical [classification system]) – анатомо-терапевтическая химическая (классификационная система)
FDA (Food and Drug Administration) – Федеральная Комиссия по пищевым продуктам и лекарственным препаратам США
GCP (Good Clinical Practice) – качественная клиническая практика
Ig – иммуноглобулин
INN (International Nonproprietary Name) – международное непатентованное название
pH – водородный показатель
АБС – антибактериальные средства
АД – артериальное давление
англ. – английский
АТФ – аденозинтрифосфорная кислота
БАД – биологически активная добавка
в/в – внутривенно
в/м – внутримышечно
ВИЧ – вирус иммунодефицита человека
ВОЗ – Всемирная организация здравоохранения
ВПГ – вирус простого герпеса
ВЧД – внутричерепное давление
ГАМК – гамма-аминомасляная кислота
греч. – греческий
ЖКТ – желудочно-кишечный тракт
ИМП – инфекции мочевыводящих путей
ИПП – ингибиторы протонной помпы

КОК – комбинированные оральные контрацептивы
лат. – латинский
МКБ – Международная классификация болезней
МНН – международное непатентованное название
МПК – минимальная подавляющая концентрация
ННН – национальное непатентованное название
НПВС – нестероидные противовоспалительные средства
ОК – оральные контрацептивы
ОРВИ – острая респираторная вирусная инфекция
ОРЗ – острое респираторное заболевание
п/к – подкожно
РС – респираторно-синцитиальный
син. – синоним
см. – смотри
СМЖ – спинномозговая жидкость
СПИД – синдром приобретенного иммунодефицита
таб. – таблетка
ТТГ – тиреотропный гормон
ТТС – трансдермальная терапевтическая система
УДХК – урсодезоксихолевая кислота
фр. – французский
ЦМВ – цитомегаловирус
ЦНС – центральная нервная система
ЭБВ – вирус Эпштейна – Барр

Глава первая

Основы науки о лекарствах

Если природа где-то произвела на свет болезнь, то она там же заготовила средство, исцеляющее от этой болезни, которое надо только разыскать.

Парацельс

1.1. Что такое лекарства?

Лекарства, или лекарственные средства – это вещества или смеси веществ, предназначенные для профилактики, диагностики и лечения болезней.

Исследованием лекарств занимаются две науки:

- **фармакология** – изучающая лекарственные и другие биологически активные вещества, а также их действие на организм;
- **фармация** – в сферу интересов которой входит изыскание, изготовление, исследование, хранение, маркетинг и отпуск лекарственных средств. Раздел фармации, непосредственно посвященный технологии производства лекарств, называется *фармацевтикой*.

Каждое конкретное вещество становится лекарством лишь после того, как будет изучено, испытано, зарегистрировано и разрешено к применению уполномоченным государственным органом.

Фармакологические вещества могут иметь минеральное, растительное или животное происхождение, могут быть получены посредством химического синтеза или с применением биологических технологий.

Примеры лекарственных средств с учетом их происхождения:

- **минеральное** – *калия йодид* – используется в качестве отхаркивающего средства, а также для лечения и профилактики дефицита йода в организме;
- **растительное** – *касторовое масло* (касторка, ее получают из кустарника под названием клещевина) – слабительное средство;
- **животное** – *рыбий жир* (тресковый жир, получаемый из печени трески) – средство, применяемое для лечения и профилактики рахита;
- **полученное путем химического синтеза** – *ципрофлоксацин* – антибактериальное средство;
- **полученное с помощью биологических технологий** – *столбнячный анатоксин* – средство профилактики столбняка.

1.2. Пути и способы введения лекарств в организм

На первый взгляд понятия «путь введения» и «способ введения» ничем друг от друга не отличаются, но это только на первый взгляд.

Почувствуем разницу на примере самого распространенного пути введения лекарственных средств – *энтерального*¹.

1.2.1. Энтеральный путь

Энтеральный путь введения характеризуется тем, что лекарство попадает в желудочно-кишечный тракт и в дальнейшем либо проявляет свое действие непосредственно в желудке или кишечнике, либо всасывается в кровь и оказывает влияние на другие органы и системы организма.

Лекарство попадает в желудочно-кишечный тракт разными способами. Самый простой и очевидный – через рот. «Через рот» по-латински – *per os*, отсюда и распространенное название этого способа приема лекарств – *пероральный* (реже говорят «оральный», что в прямом переводе означает «ротовой»).

Еще один вариант попадания лекарства в желудочно-кишечный тракт – через прямую кишку – *per rectum*, и называется такой способ введения, соответственно, *ректальным*.

Таким образом, путь один – энтеральный, а способов его практической реализации два.

1.2.2. Парентеральный путь

Парентеральный путь характеризуется тем, что лекарственные средства попадают в организм, минуя желудочно-кишечный тракт.

Принципиально важный момент: *все способы парентерального введения предусматривают использование жидких лекарственных средств*.

Для практической реализации парентерального пути введения чаще всего используют *инъекции*².

Инъекция – это введение в организм жидкости с помощью шприца. Мест для подобного введения предостаточно: жидкость может быть введена в любые сосуды (артериальные, венозные, лимфатические), жидкость может всасываться в кровь после ее введения в кожу, под кожу, в мышцу, в кость, жидкость может быть введена в полости и каналы организма, например в полость плевры или в спинномозговой канал.

Инъекции имеют множество разновидностей, а название конкретной инъекции, собственно, и определяется тем местом, куда жидкость вводится.

Отсюда инъекции внутри- и подкожные (п/к), внутримышечные (в/м), внутривенные (в/в), внутриартериальные, внутрикостные и т. д.

Иногда в организм необходимо ввести большие объемы жидкости, а сделать это посредством инъекций (т. е. с помощью шприца) достаточно сложно. В этом случае применяют *инфузии*³.

Инфузия – это и есть способ парентерального введения значительного объема жидкости.

Самый распространенный вид инфузии – внутривенная. К стерильной емкости с жидким лекарственным средством подключается так называемая инфузионная система, соеди-

¹ *Энтеральный* – кишечный, относящийся к кишечнику – от греч. *entera* – кишечник.

² *Инъекция* – от лат. *injectum* – впрыскивание.

³ *Инфузия* – от лат. *infusio* – вливание.

няющая вышеупомянутую емкость с иглой, которая находится в вене. Жидкость-лекарство медленно перемещается (капает) в кровеносное русло под действием силы тяжести. Неудивительно, что подобные инфузионные системы называют *капельницами*. Существуют и намного более сложные (и, соответственно, более дорогие) инфузионные системы, способные самостоятельно создавать давление жидкости и регулировать скорость, с которой она поступает в соответствующий сосуд, полость или канал организма.

1.2.3. Нанесение на кожу и слизистые оболочки

Лекарственное средство может использоваться местно, т. е. наноситься на кожу или слизистые оболочки. Такой путь введения иногда называют *наружным*. Наружными также называют лекарственные средства, предназначенные для практической реализации этого пути введения.

Местное применение лекарств в наибольшей степени удобно тогда, когда речь идет о профилактике и лечении заболеваний кожи и слизистых оболочек. В то же время, определенная часть используемого препарата с поверхности кожи и слизистых оболочек может проникать в кровеносное русло и оказывать общее (системное) воздействие на организм.

Одни вещества при местном нанесении всасываются практически полностью. Неудивительно, что при использовании подобных средств основной целью является получение системных эффектов, связанных с проникновением лекарства в кровь. Другие вещества в кровь не проникают или проникают в ничтожных количествах. Их используют для местного лечения болезней кожи.

Примеры:

- *нитроглицерин* – контактируя со слизистой оболочкой полости рта, быстро всасывается в кровь и оказывает расширяющее действие на сосуды сердца (использование препарата⁴ базируется на его системном действии);

- *левомицетин* – с поверхности кожи не всасывается, поэтому применяют его для лечения бактериальных кожных инфекций (использование препарата базируется на его местном действии).

Введение лекарств посредством их контакта со слизистой оболочкой полости рта довольно распространено. Имеются даже специальные термины, обозначающих два специфических способа введения:

- *сублингвальный*⁵ – под язык;
- *транsbуккальный*⁶ (буккальный) – за щеку.

Сразу же отметим, что авторы большинства учебников по фармакологии относят сублингвальный и транsbуккальный способы к энтеральному пути введения лекарств – на том логичном основании, что желудочно-кишечный тракт начинается в полости рта.

⁴ Если забыть о предисловии, слово «препарат» встречается в нашем справочнике впервые. Смысл этого термина интуитивно понятен, но давайте все-таки приведем определение, дабы избежать недоразумений впоследствии. Итак, *препарат* – от лат. *praeparare* – заготавливать, готовить – это лекарственное средство в готовом для применения виде.

⁵ От лат. приставки *sub-*, означающей «расположенный под», и *lingua* – язык.

⁶ От лат. приставки *trans-*, означающей «движение через», и *bucca* – щека.

1.2.4. Ингаляционный путь

По аналогии с парентеральным путем введения (который предусматривает использование только жидких лекарств), ингаляционный путь подразумевает применение лекарственных средств, находящихся в газообразном состоянии и вводимых в организм человека посредством *ингаляций*⁷.

Ингаляция – означает вдыхание и, соответственно, попадание в дыхательные пути газов, газообразных веществ или *аэрозолей*.

Аэрозоль – это смесь газов или газ, в котором взвешены твердые или жидкие частицы определенных размеров.

После вдоха газообразные лекарственные средства оказывают местное воздействие на слизистые оболочки верхних и нижних дыхательных путей. Кроме этого, они способны (в разной степени) всасываться в кровь непосредственно через слизистые оболочки, а также через эпителиальные клетки альвеол. Таким образом, есть газы и аэрозоли, которым присуща в основном местная активность, а есть такие, которые проявляют главным образом активность общую (системную).

Примеры:

- *эфир медицинский* проявляет главным образом системную активность и применяется как средство ингаляционного наркоза;
- *беклометазон* проявляет главным образом местную активность и используется в качестве противовоспалительного средства.

1.2.5. Достоинства и недостатки различных путей введения лекарств

Прежде чем рассматривать достоинства и недостатки различных путей введения лекарственных средств, следует отметить, что упоминаемые нами плюсы и минусы нельзя воспринимать в качестве абсолютной истины. Это скорее тенденции. Практически все правила имеют исключения, практически все достоинства конкретного пути введения лекарств относительны и справедливы лишь в сравнении с другими путями введения.

Да, пероральный прием лекарственных препаратов – это безопасно по сравнению с инъекциями; но ведь можно и поперхнуться, глотая таблетки.

Да, низкая степень всасывания некоторых препаратов из кишечника – это реальный недостаток в ситуациях, когда необходимо проникновение фармакологического средства в кровь. Но этот недостаток превращается в достоинство, когда нам необходимо получить местный лечебный эффект и избежать системного воздействия на организм.

В общем, перечисление достоинств и недостатков – это скорей информация к размышлению, это факторы, которые следует знать и учитывать при выборе пути введения лекарств.

- **Энтеральный путь**⁸:

⁷ *Ингаляция* – от лат. *inhalatum* – вдыхать.

⁸ ¹ Подробности – см. 1.6.1.1.² *Стерильность* – состояние вещества, при котором оно (вещество) полностью освобождено от микроорганизмов.

ДОСТОИНСТВА	НЕДОСТАТКИ
Безопасность	Низкая степень всасывания некоторых препаратов
Удобство	Возможность инактивации действующего вещества под влиянием соляной кислоты в желудке и ферментов в кишечнике
Низкая стоимость	Взаимосвязь эффективности лекарства с приемом пищи и других фармакологических препаратов
Нет надобности в использовании специального оборудования, в наличии специальных навыков	Необходимость активного участия пациента в лечении — наличие возможности и (или) желания глотать
Нет потребности в присутствии медицинских работников	Следует учитывать тот факт, что все вещества, которые всасываются из кишечника, сразу же попадают в печень и могут там определенным образом изменяться (разрушаться, преобразовываться, трансформироваться ¹)
Не требует стерильности ²	Медленное наступление эффекта, делающее данный путь введения невозможным или малоэффективным при оказании неотложной помощи

• **Парентеральный путь⁹:**

ДОСТОИНСТВА	НЕДОСТАТКИ
Отсутствие зависимости от приема пищи. Это единственный путь введения веществ, которые разрушаются в ЖКТ или не всасываются из него	Необходимость инъекций, т. е. необходимость повреждения кожных покровов. Больно. Страшно
Высокая биодоступность ¹	Требует соблюдения стерильности и правил асептики ²
Быстрое наступление эффекта, позволяющее использовать данный путь введения при оказании неотложной помощи	Риск осложнений, связанных с техническими ошибками (ввели не то, ввели не туда и т. д.) и несоблюдением правил асептики
Прогнозируемые и стабильные эффекты	Риск побочных эффектов, связанных с быстрым повышением концентрации препарата в крови и тканях (особенно актуально для в/в инъекций)
Возможность точного расчета дозы	Необходимость специальных навыков проведения манипуляции и соответствующего оборудования
Возможность применения у больных, которые не могут (не хотят) глотать	Высокая стоимость
Возможность влиять на скорость наступления эффекта посредством применения различных инъекций (п/к, в/м, в/в) и различных растворов (водных, масляных и т. д.)	Риск кровяных инфекций (ВИЧ-инфекция, гепатиты В и С и т. п.)

• **Нанесение на кожу и слизистые оболочки:**

Существует два принципиальных момента, определяющих отношение к достоинствам и недостаткам этого пути введения лекарств.

Во-первых, сама оценка – хорошо или плохо – во многом определяется задачей лечения: наша цель – местное воздействие на кожу (слизистые оболочки) или мы стремимся к тому, чтобы препарат всосался с поверхности кожи и оказал системное действие. Очевидно, что достоинства легко превращаются в недостатки при изменении задачи.

Во-вторых, следует учитывать тот факт, что неповрежденная кожа непроницаема для большинства лекарств. В то же время нарушение целостности кожи (воспаление, раны, язвы, ожоги и т. п.) способствует активному всасыванию фармакологических средств с поврежденной поверхности.

Помимо целостности кожи, на всасывание лекарств влияют возраст, место нанесения препарата, толщина подкожно-жирового слоя, температура тела и многое другое.

Итак,

^{9 1} Про *биодоступность* – см. 1.6.1.1.² *Асептика* – комплекс мероприятий, предотвращающий попадание инфекции (в ткани, раны, органы) при различных лечебных и диагностических процедурах.

ДОСТОИНСТВА	НЕДОСТАТКИ
Нанесение на кожу — безопасно, недорого, удобно	Возможность нежелательных системных эффектов, связанных с всасыванием лекарств
Возможность местного применения при болезнях кожи и слизистых оболочек	Трудность дозирования
Отсутствие или незначительная выраженность системных эффектов для большинства лекарств	Могут потребоваться специальные навыки и оборудование (при проведении перевязок, при нанесении лекарств на слизистые оболочки)
Не требует стерильности	Контакт лекарственных средств с одеждой, постельным бельем (загрязнение одежды и преждевременное удаление лекарств)

• *Ингаляционный путь:*

ДОСТОИНСТВА	НЕДОСТАТКИ
Возможность местного применения при болезнях органов дыхания	Относительно дорого
Быстрое наступление эффекта	Потребность в оборудовании и специальных навыках
Не требует стерильности	Трудности дозирования

1.3. Лекарственные формы

Лекарственное средство – это вещество (или смесь веществ), находящееся в определенном агрегатном состоянии (твердом, жидком, газообразном) и обладающее определенными физическими свойствами (цвет, концентрация, плотность, теплопроводность, растворимость и т. д.). Для получения ожидаемого лечебного эффекта необходимо *обеспечить контакт* человеческого организма с лекарством, избрав для этого соответствующий путь и способ введения.

Вышеупомянутое «обеспечение контакта» предусматривает использование лекарств в виде определенных лекарственных форм.

Лекарственная форма – это придаваемое фармакологическому веществу состояние, которое обуславливает возможность его введения в организм конкретным путем и способом и делает это введение удобным.

Многообразие путей и способов введения лекарственных средств порождает еще большее многообразие лекарственных форм.

Лекарственные формы могут быть классифицированы в соответствии с их агрегатным состоянием и быть твердыми (например, драже), мягкими (мазь), жидкими (раствор) и газообразными (аэрозоль).

Лекарственные формы могут быть дозированными (таблетка) и недозированными (настойка).

Лекарственные формы могут быть стерильными (ампулы с растворами для инъекций) и нестерильными (туба с кремом).

Самой удобной для врачей и самой понятной для пациентов является классификация лекарственных форм в зависимости от пути их введения в организм человека.

1.3.1. Энтеральные лекарственные формы

В соответствии с двумя способами энтерального введения лекарств выделяют лекарственные формы для перорального и ректального применения.

1.3.1.1. Лекарственные формы, вводимые перорально

Введение лекарственных средств через рот – самое удобное и самое распространенное. Неудивительно, что для удобства именно такого способа применения придумано наибольшее количество самых разнообразных лекарственных форм.

1.3.1.1.1. Твердые лекарственные формы

Порошок – представляет собой сыпучее лекарственное средство. Некое твердое вещество измельчается, образовавшиеся мелкие частицы никак между собой не соединены – отсюда и возникает *сыпучесть*.

Порошок может быть *простым*, т. е. состоять из одного лекарственного вещества, и *сложным* – из нескольких веществ. Порошок может быть *разделенным* на дозы и *неразделенным* (недозированным).

Сбор – недозированная лекарственная форма; измельченные (как правило, до состояния порошка) части растений.

Гранулы – это твердые однородные маленькие крупинки (размер 0,2–3 мм). Могут быть предназначены для растворения в воде. Растворимые в воде гранулы могут содержать примесь веществ (например, гидрокарбонат), которые выделяют двуокись углерода – такие гранулы называют *шипучими*.

При необходимости гранулы бывают покрыты оболочкой, защищающей их от воздействия желудочного сока.

Гранулы могут быть покрыты специальными веществами, которые позволяют регулировать скорость высвобождения лекарственного средства и таким образом определять место в ЖКТ, где это высвобождение произойдет. Такие гранулы получили название «*гранулы с модифицированным высвобождением*».

Таблетка – это дозированная лекарственная форма, которую получают путем прессования порошков или гранул.

ТАБЛЕТКИ БЫВАЮТ:

- **покрытые оболочкой**, и оболочка выполняет самые разнообразные функции – например, придает таблетке приятный вкус или защищает активное вещество от воздействия соляной кислоты желудка;

- **растворимые**, а растворимые, в свою очередь – **шипучие**;

- **неделимые** и **делимые** – последние имеют особые насечки, дающие возможность без проблем разделить таблетку на две или четыре части;

- **с модифицированным высвобождением** (объяснение выше, см. информацию о гранулах);

- **таблетки ретард** – в которых действующее вещество высвобождается длительно и дробно; как правило, такие таблетки имеют многослойную структуру: слой действующего вещества, слой медленно растворимого вещества;

- **таблетки рипид-ретард** – для них характерно двухфазное действие: быстрый эффект (быстрое высвобождение) в первой фазе и длительный во второй;

- **таблетки мите** – содержащие небольшую дозу лекарственного средства; таблетки со средней дозой получили название **сели**, а с высокой – **форте**;

- **жевательные** – подлежащие разжевыванию перед глотанием;

- **педиатрические** – предназначенные специально для детей, как правило, сладкие.

Посредством прессования изготавливают не только таблетки, но и **брикеты**.

Брикет – это твердая дозированная лекарственная форма, получаемая путем прессования измельченного растительного сырья. Из брикетов готовят *настои* и *отвары* (о них чуть ниже).

Пастилка – это особая крупная таблетка. Синоним слова «пастилка» – *лепешка*.

Пастилки имеют две особенности. Во-первых, есть отличия в технологии приготовления: пастилки, как правило, изготавливают не путем прессования порошков (как таблетки), а формируют из тестообразной массы, которую потом высушивают. Во-вторых, эта тестообразная масса содержит сахар, для того чтобы пастилку было приятно рассасывать в полости рта.

Драже – представляет собой многослойную лекарственную форму, в которой действующие и вспомогательные вещества соединяются с помощью сахарных сиропов.

Драже имеют правильную шаровидную форму, а готовые шарики могут покрываться защитной оболочкой.

Кстати, пленкой из сахарного сиропа могут покрываться и гранулы – такая лекарственная форма получила название **микродраже**.

Капсула – это дозированная лекарственная форма, представляющая собой порошкообразное, гранулированное, пастообразное или жидкое лекарственное средство, помещенное в емкость из желатина или крахмала.

Имеется еще одно значение слова «капсула». **Капсула** – это специальная емкость (хранилище), которая в большинстве случаев изготавливается из крахмала или желатина. Внутри капсулы (т. е. в хранилище) находится лекарственное средство в виде порошка, гранул, микродраже, раствора и т. п.

Капсулы бывают не только твердыми, но и мягкими.

Твердые капсулы имеют цилиндрическую форму и состоят из двух частей.

Специфической разновидностью твердых капсул являются *спансулы*.

Спансула – это желатиновая емкость, заполненная микродраже с различным временем высвобождения активного вещества.

Еще одной разновидностью капсул являются **пеллеты** – капсулы, содержащие мелкие твердые шарообразные частицы.

Некоторые таблетки выпускают в форме капсул. Продолговатые, как правило, делимые таблетки, по внешнему виду напоминающие твердую желатиновую капсулу, получили название **каплеты**.

1.3.1.1.2. Жидкие лекарственные формы

Раствор – получают путем растворения лекарственного вещества (твердого, жидкого, газообразного) в *растворителе*. Растворителем может быть вода, спирт, масло и многое другое. В соответствии с используемым растворителем, выделяют растворы водные, спиртовые, масляные и др.

Если растворителем является раствор сахаров (глюкозы, сахарозы), то такая лекарственная форма называется **сиропом**.

Суспензия – жидкость, в которой в виде мельчайших частичек присутствует в неосевшем состоянии твердое вещество (одно или несколько).

Эмульсия – это соединение жидкостей, неспособных смешиваться и растворяться одна в другой. В подавляющем большинстве случаев эмульсии представляют собой соединение воды и масла.

Настойка – лекарственная форма, для получения которой используют растительное сырье и 40–70 % раствор этилового спирта. Измельченное сырье заливают спиртом, определенное время настаивают и процеживают. В процессе приготовления настоек никогда не применяют нагревание и никогда не пытаются полностью удалить из полученного продукта частицы исходного сырья.

Настой – как и настойка, изготавливается с использованием растительного сырья, но в качестве жидкости почти всегда применяют воду (кипяченую или дистиллированную). Готовят настои различными способами: просто заливают сырье водой (холодной, горячей, кипятком) и ждут, или заливают и греют, или сначала заливают и ждут, а только потом греют. Принципиально важно, что приготовление настоев в любом случае не предусматривает кипячение, а процеживание осуществляют после охлаждения раствора.

Отвар – очень похож на настой, но технология его приготовления всегда предусматривает длительное воздействие на растительное сырье горячей воды. Необходимость этого связана с тем, что отвары готовят из специфического растительного сырья – из корней, коры, иногда из листьев, но листьев жестких и толстых.

Упомянутое разнообразие способов приготовления настоев и отваров касается главным образом рецептов народной медицины – в каждой деревне и у каждого целителя свои тайны и рецепты. Цивилизованная медицина стремится к стандартизации, отсюда и универсальные рекомендации: залить измельченное сырье холодной водой, нагревать на водяной бане 15 минут (настои) или 30 минут (отвары).

Капли – лекарственная форма, главной отличительной особенностью которой является способ ее дозирования – каплями. Т. е. капли могут быть и раствором, и настойкой, и эмульсией, и любым другим жидким лекарственным средством.

Экстракт¹⁰ – лекарственная форма, полученная методом *экстрагирования*, т. е. посредством извлечения активной фармакологической субстанции (субстанций) из лекарственного сырья с помощью особого растворителя. В зависимости от вида растворителя, экстракты бывают спиртовыми, водными, эфирными и т. д. Правды ради следует заметить, что само слово «экстракт» отражает не столько физическое состояние вещества, сколько метод его получения. Экстракты не всегда бывают жидкими – иногда (но не часто) это сухие смеси.

И еще один термин, без которого описание жидких средств для перорального применения было бы неполным.

Итак, **микстура** – смесь из нескольких веществ, каждое из которых находится в жидкой лекарственной форме (лат. *mixtura* как раз и означает «смесь»). Принципиальная особенность микстуры состоит в том, что ее жидкой основой всегда является вода.

1.3.1.1.3. Мягкие лекарственные формы

Пилюли являются дозированной лекарственной формой. Это шарики¹¹ диаметром 4–8 мм и весом 0,1–0,5 г. Пилюля представляет собой однородную пластическую массу, в которой присутствуют лекарственные и вспомогательные вещества.

Главная особенность пилюль – пластичность, т. е. способность к изменению формы под действием внешних сил. Именно благодаря пластичности исходное сырье (пилюльная масса) выкатывается в шарики, именно из-за присущей пластичности пилюли относят к мягким лекарственным формам.

Мягкая капсула – это дозированная лекарственная форма, представляющая собой пастообразное или жидкое лекарственное средство, помещенное в *цельную* емкость из желатина или крахмала.

К мягким недозированным лекарственным формам, которые редко используются для энтерального введения лекарственных средств, относятся также **пасты** и **гели**. Но будет, по-видимому, целесообразным отложить описание особенностей этих лекарственных форм на несколько страниц (см. 1.3.3.).

1.3.1.2. Лекарственные формы, вводимые ректально

Суппозитории – лекарственная форма для введения в полости тела. Принципиальная особенность суппозиторий состоит в том, что при комнатной температуре они плотные, а при температуре тела либо расплавляются, либо распадаются.

Суппозитории, предназначенные для введения в прямую кишку и влагалище, называют также ректальными и соответственно вагинальными **свечами**.

¹⁰ От лат. *extraho* – вытягиваю, извлекаю.

¹¹ *Pila* – по-латыни «мяч». Уменьшительное от *pila* – *pilulae*.

Суппозитории относятся к дозированным лекарственным формам. Для удобства введения им придают цилиндрическую форму, а один из концов делают в виде конуса.

Ректиолы, или ректальные пипетки – представляют собой особое устройство, напоминающее маленькую клизму: плотный наконечник, соединенный с капсулой из мягкой, эластичной пластмассы. Внутри капсулы находится лекарственное вещество в строго определенном количестве в виде раствора, геля и т. д. Поскольку вещество «в строго определенном количестве», то несложно сделать вывод о том, что ректиолы относят к дозированным лекарственным формам.

Ректальные капсулы – также относятся к дозированным лекарственным формам. По сути, они очень похожи на мягкие капсулы, используемые для перорального введения лекарственных средств.

Ректально могут вводиться самые разнообразные **растворы** и другие жидкие и мягкие лекарственные формы (эмульсии, суспензии, гели, мази и т. д.). Понятно, что для подобного введения необходимы соответствующие вспомогательные устройства (клизмы, шприцы, спринцовки).

1.3.2. Парентеральные лекарственные формы

Как мы уже отмечали, имеется две принципиальные особенности лекарственных средств для парентерального введения: во-первых, они всегда **стерильные**, а во-вторых, почти всегда **жидкие**. Словосочетание «почти всегда» указывает на возможность редких исключений.

Так, например, существуют особые **имплантируемые¹² таблетки**: они стерильные, вводятся под кожу и действуют длительно, медленно высвобождая лекарственное вещество.

Но все-таки абсолютное большинство парентеральных лекарственных форм – это лекарства для инъекций и инфузий в виде:

- **растворов**;
- **эмульсий**;
- **суспензий**;
- **порошков** и **таблеток** в сочетании с **растворителем** (растворение – непосредственно перед введением с соблюдением правил асептики).

1.3.3. Лекарственные формы для нанесения на кожу и слизистые оболочки

Лекарственные формы для нанесения на кожу и слизистые оболочки называют также **наружными**, или **дерматологическими**, средствами.

Все наружные средства могут быть разделены на **четыре основные формы** в зависимости от того, в каком состоянии они находятся: твердом, мягком, жидком или газообразном.

Итак, **основные лекарственные формы наружных средств**:

- 1 **газообразная** – **аэрозоль**;
- 2 **твердая** – **порошок**;
- 3 **жидкая** – **раствор**;
- 4 **мягкая** – **мазь**.

¹² *Имплантация* – разновидность хирургической операции, при которой в организм внедряются чуждые материалы.

Порошок, раствор и мазь могут в различных комбинациях смешиваться друг с другом, и это приводит к возникновению новых дерматологических лекарственных форм.

Смесь *порошка* и *раствора* – это **болтушка**.

Смесь *порошка* и *мази* – это **паста**.

Смесь *мази* и *раствора* – это **крем**.

Смесь *мази*, *раствора* и *порошка* – это **крем-паста**.

Теперь подробности об этих смесях и еще некоторых лекарственных формах.

Присыпка – классическая дерматологическая разновидность порошка или смеси порошков, которая характеризуется очень высокой степенью измельчения.

Специфической разновидностью присыпки является **дуст** – пылевидная лекарственная форма, состоящая из действующего вещества и наполнителя. Особенность дуста – его наносят только на неповрежденные ткани.

Мазь состоит из двух компонентов – *мазевой основы* и, собственно, *лекарственного вещества* (смеси веществ), равномерно распределенного в этой основе.

Болтушка. Ее также называют «взбалтываемой смесью». Представляет собой мельчайший порошок, взвешенный в растворе. Если болтушка какое-то время стоит, то порошок оседает и четко видна граница – внизу порошок, над ним раствор. Перед применением болтушку, что очевидно, *взбалтывают*.

Паста. Густая мазь, в которой содержание нерастворимого твердого порошка превышает 20 %.

Крем – это фактически эмульсия – вода (раствор) и масло (мазевая основа). Если воды больше, чем масла (масло эмульгировано в воде), то такой крем называется жидким. Если масла больше чем воды (вода эмульгирована в масле), то это густой крем. Очень жидкий крем иногда называют *молочком*.

Гель – представляет собой соединение раствора и особого полимера, под влиянием которого раствор густеет, приобретает студнеобразную консистенцию, упругость, пластичность и превращается из жидкой лекарственной формы в мягкую.

Пена – лекарственная форма, представляющая собой раствор, особым образом смешанный с пузырьками воздуха.

Раствор может быть помещен в специальную тару, которая позволяет смешивать жидкость с воздухом и таким образом разбрызгивать ее. Такую лекарственную форму – раствор и соответственно тару¹³ с раствором, предназначенную для разбрызгивания (распыления, орошения) – называют **спреем**.

Специфической разновидностью жидкой лекарственной формы для наружного применения является *лосьон*, но общепринятого определения для этой лекарственной формы нет. Большинство источников утверждают, что **лосьон** – это дерматологическое средство, в котором действующее вещество не растворено, а взвешено в жидкости. Имеется также мнение, что наиболее принципиальной особенностью лосьона является способ применения – его не втирают, а нежно наносят на поверхность кожи. Именно поэтому лосьоны действуют преимущественно на самый поверхностный слой кожи – *эпидермис*.

¹³ Тема тары и упаковки во всех подробностях освещена ниже – см. 1.5.

Линимент. Синоним такого понятия, как «жидкая мазь». Линимент – это фактически густая (вязкая) жидкость. Линиментами могут быть и растворы, и эмульсии, и суспензии.

Бальзам. Мягкая лекарственная форма, состоящая из веществ растительного происхождения.

Лак – это жидкость, обладающая способностью к быстрому высыханию с образованием на поверхности тонкой, блестящей пленки.

Клей, как и лак, образует при высыхании пленку, но липкую, эластичную, толстую и стойкую. Клеи иногда называют *жидкими пластырями*.

Мыло – вещество (твердое или жидкое), получаемое соединением жиров и щелочей. Как правило, используется в качестве косметического и (или) моющего средства, но в состав мыла могут включаться активные фармакологические вещества, и в этом случае мыло приобретает свойства лекарственной формы. По аналогии с мылом, лекарственной формой, предназначенной для наружного воздействия на волосы, является **шампунь**.

Уже упоминавшиеся нами **капли, настои и отвары** также используются в качестве дерматологических лекарственных средств.

Для воздействия на слизистые оболочки могут применяться самые разнообразные *таблетки*:

- **таблетки для рассасывания** (на народном языке их называют «сосательными») – используются для воздействия на слизистые оболочки полости рта. С этой же целью нередко применяют **пастилки**¹⁴;
- **таблетки вагинальные** – вводятся во влагалище;
- **таблетки сублингвальные** (подъязычные) и **буккальные** (защечные) – используются для введения лекарств посредством их всасывания через слизистые оболочки полости рта;
- **таблетки растворимые** – применяются для приготовления растворов, а растворы уже наносят на кожу и слизистые оболочки.

Для нанесения лекарственных средств на слизистую оболочку влагалища используют **вагинальные суппозитории**.

Уникальной лекарственной формой являются так называемые **палочки** – они по структуре (по используемым материалам) и по свойствам очень похожи на суппозитории, но имеют форму тоненьких палочек, которые предназначены для введения в узкие каналы, например в мочеиспускательный.

Еще одна специфическая лекарственная форма для наружного применения – это **пластырь** – пластичная масса, размягчающаяся при температуре тела и прилипающая к коже. В большинстве случаев эта масса находится на плотном носителе – ткани или бумаге.

¹⁴ Сладкие «сосательные» пастилки относят к так называемым кондитерским лекарственным формам. К ним принадлежит и такая редко встречающаяся лекарственная форма, как *карамель*.

Современной разновидностью пластыря является особая лекарственная форма – **трансдермальная¹⁵ терапевтическая система** (ТТС).

Особенность ТТС – постепенное дозированное высвобождение лекарственных средств, которые всасываются в кровь с поверхности кожи или слизистых оболочек, оказывая длительное системное воздействие на организм. ТТС может представлять собой пластырь (для фиксации на коже) или особую пленку (для фиксации на слизистых оболочках).

И в заключение еще одна специфическая лекарственная форма для наружного применения – *карандаш*.

Карандаш лекарственный – представляет собой цилиндр с закругленным концом, имеющий стержень с лекарственным средством.

1.3.4. Лекарственные формы для ингаляций

Предназначенные для ингаляций лекарственные формы, как правило, находятся в газообразном состоянии. Это может быть конкретный **газ**, без каких-либо примесей (например, кислород) или **аэрозоль**.

Принципиальной особенностью ингаляционного пути введения лекарств является тот факт, что при крайне ограниченном количестве лекарственных форм, существует множество вспомогательных устройств для хранения, дозирования и удобного практического применения газов и аэрозолей. Говоря другими словами, *удобство практического применения* обеспечивается не столько лекарственной формой, сколько ее тарой.

Именно благодаря уникальной таре, в качестве лекарственной формы для ингаляций могут использоваться особые **порошки**, которые помещаются в специальное устройство и образуют аэрозоль, смешиваясь с воздухом во время вдоха.

¹⁵ Трансдермальный – движущийся через кожу. От лат. приставки *trans-* движение через – и греч. *derma* – кожа.

1.4. Названия лекарств

Прежде чем приступить к разговору о названиях лекарств, необходимо познакомиться с таким понятием, как *лекарственное вещество*.

Итак, лекарственное вещество – это лекарственное средство, представляющее собой индивидуальное химическое соединение или биологическое вещество.

Очевидно, что лекарственные вещества, относящиеся к индивидуальным химическим соединениям, имеют совершенно определенное *химическое название*.

Химическое название лекарства:

- отражает состав и структуру лекарственного средства, указывает, какие атомы включает в себя данное вещество, описывает его молекулярный состав;
- употребляется ограниченным кругом специалистов – химиков, фармакологов, технологов и т. п.;
- присутствует в справочной литературе и в аннотациях к лекарственным средствам;
- почти никогда не используется рядовыми потребителями лекарств, ибо трудно представить себе фразу: «нам назначили 1-циклопропил-6-фтор-4-оксо-7-пиперазин-1-ил-хинолин-3-карбоновую кислоту».

Некоторые лекарственные вещества имеют *международное непатентованное название* (МНН, International Nonproprietary Name, INN)¹⁶.

Система МНН внедрена ВОЗ в 1950–1953 гг.¹⁷

Международное непатентованное название лекарства:

- известно во всем мире, является всеобщим достоянием;
- применяется *только* в отношении веществ, которые имеют строго определенный состав (!);
- представляет собой уникальный международный информационный стандарт;
- утверждается и рекомендуется к международному применению официальным органом ВОЗ, при этом название присваивается на официальных языках ВОЗ (английском, арабском, испанском, китайском, латинском, русском, французском);
- используется представителями цивилизованного здравоохранения всех стран мира в соответствии с нормами национального и международного права;
- является основным для справочной, учебной и научной литературы;
- позволяет избежать путаницы, ошибок, пристрастного отношения к какому-либо производителю.

Теперь, когда нам известны самые главные характеристики понятия «международное непатентованное название», давайте рассмотрим его (понятие и название) в более доступных пониманию словах.

Итак, некие ученые создали химическое вещество, обладающее определенными свойствами. Они придали этому веществу (активному веществу) конкретную лекарственную форму. После длительных изучений, проверок и экспериментов испытатели пришли к выводу – созданное вещество вполне может быть лекарством. Эти ученые живут в конкретной стране,

¹⁶ Расширенное наименование этого понятия – *международное непатентованное название фармацевтической субстанции*, англ. international nonproprietary names for pharmaceutical substances.

¹⁷ В 1950 г. система МНН была утверждена резолюцией Всемирной ассамблеи здравоохранения, а в 1953 г. опубликован первый список МНН.

и национальное законодательство данной страны четко регламентирует, как новое лекарство проверять, испытывать, применять, доказывать его эффективность, регистрировать.

И вот особый государственный орган *новое лекарство* одобрил. И теперь им можно лечить людей – но не во всем мире, а именно в той конкретной стране, где лекарство придумано и прошло государственную регистрацию. И у этого лекарства появилось **национальное непатентованное название** (ННН). ННН присваивается национальными номенклатурными комитетами, и ему присущи практически все свойства МНН. Разница лишь в том, что свойства эти распространяются не на весь мир, а только на данную страну.

Лекарство, на законных основаниях получившее ННН, может быть зарегистрировано и использоваться для лечения людей в любой другой стране мира (с соблюдением юридических процедур, обязательных именно в этой стране).

Процедура регистрации лекарственного средства в конкретной стране пройдет намного проще, если данный препарат получит мировое признание. Именно к этому (к мировому признанию) стремятся и создатели лекарства, которые в случае международного одобрения получают возможность без проблем регистрировать и продавать препарат в большинстве стран мира.

Огромный пакет документов (технология производства, протоколы испытаний и т. п.) фирма-разработчик подает в ВОЗ для регистрации и присвоения МНН, а там многоопытные эксперты долго изучают (обычно на это уходит не менее двух лет), а потом *иногда* соглашаются – дескать, да, хорошее это дело, можно утверждать-одобрять¹⁸. И тогда лекарственное вещество получает МНН, а вместе с МНН – широкую известность и все другие, присущие МНН характеристики.

Некоторые лекарственные средства в течение многих десятилетий производятся и продаются в конкретной стране. Эти препараты имеют **общеупотребительное название**, которое хорошо известно и врачам, и населению – *название, которое сложилось исторически, но не совпадает с МНН*.

Примеры:

- общеупотребительное название – аналгин.
МНН – метамизол натрий (Metamizole sodium).
- общеупотребительное название – димедрол.
МНН – дифенгидрамин (Diphenhydramine).

Общеупотребительные названия не являются собственностью конкретного производителя и с позиций международного права близки к ННН. Неудивительно, что в отношении многих таких лекарств ведутся ожесточенные юридические споры. *Аспирин* – это общеупотребительное название или *торговое название*, всецело принадлежащее фирме Bayer AG? Однозначного ответа на это вопрос пока еще нет, но есть повод поговорить о *торговых* названиях...

Лекарство – это конкретный товар. Его производят, продают и покупают. Фармацевтическая фирма-производитель присваивает лекарственному средству *торговое название* (brand name)¹⁹.

Торговое название лекарства:

- представляет собой название, под которым лекарство поступает в оборот;

¹⁸ В течение года ВОЗ присваивает МНН примерно 120 новым веществам. Всего в настоящее время предложено и рекомендовано к применению около 8 000 МНН.

¹⁹ Очевидно, что торговых названий намного больше, чем МНН. Очень много! На 8 000 МНН приходится около 300 000 торговых названий.

- является коммерческой собственностью фирмы-производителя (торговой маркой);
- позволяет идентифицировать конкретное лекарственное средство – т. е. сделать выводы о том, где и кем данное лекарство произведено;
- используется для маркетинговых целей.

И еще о названиях.

Фармацевтическая фирма, которая явилась создателем *нового лекарства* (или которая первой получила лицензию на продажу), продает его в совершенно уникальном качестве – в виде *оригинального лекарственного препарата*.

Оригинальный лекарственный препарат, или **лекарственный препарат-бренд**, является исключительной собственностью компании разработчика (компании первого продавца). Оригинальный лекарственный препарат защищен патентом, действующим несколько лет, и в течение этого времени никто другой не имеет права это лекарственное средство производить и продавать. Под патентной защитой может находиться не только лекарственное вещество, но и способ его производства.

Еще раз, другими словами. Оригинальный лекарственный препарат – это принципиально новое лекарство, прошедшее полный цикл клинических исследований и разрешенное к применению. Оригинальный лекарственный препарат стоит дорого, ибо производитель стремится компенсировать свои затраты на разработку, исследования, рекламу, лицензирование.

После того, как срок действия патентной защиты закончится, другие фармацевтические компании получают право производить лекарства с использованием той специфической фармакологической субстанции, что послужила основой для оригинального лекарственного препарата. Принципиальный момент здесь состоит в том, что действующее вещество остается неизменным, а вспомогательные вещества (наполнители, растворители, консерванты, красители и т. д.) и способ производства могут быть другими.

Так на рынке появляются *воспроизведенные*, или *дженерические лекарственные препараты* (*препараты-дженерики*²⁰).

Таким образом, **дженерические лекарственные препараты**:

- включают в себя фармакологические вещества, на которые истек срок патентной защиты;
- не являются собственностью компании-разработчика оригинального лекарственного препарата;
- имеют торговое название или общепринятое название, соответствующее МНН;
- как правило, продаются по более низкой цене по сравнению с оригинальным лекарственным препаратом, что обусловлено отсутствием у производителя затрат на разработку и клинические исследования;
- далеко не всегда эквивалентны лекарственному препарату-бренду по своим фармакологическим свойствам.

Примеры:

Химическое название: этиловый эфир 4-(8-хлор-5,6-дигидро-11Н-бензо-[5,6]циклогепта[1,2-*b*]пиридин-11-илиден)-1-пиперидинкарбоновой кислоты.

МНН: лоратадин (Loratadine).

Торговые названия:

- **лекарственный препарат-бренд** – *кларитин* – торговая марка компании Schering-Plough;

²⁰ *Дженерик* – от англ. *generic* – общий, – тонкий намек на то, что, поскольку срок патентной защиты закончился, то теперь права на активное фармакологическое вещество *общие*. В русскоязычных текстах нередко используется слово *генерик* (генерическое лекарство, препараты-генерики и т. п.). Очевидно, что *генерик* и *дженерик* – всё это индивидуальные пристрастия переводчиков, на смысл термина не влияющие.

- *дженерические лекарственные препараты* – аллерприв, клавористин, клаллергин, кларготил, кларидол, кларифарм, кларфаст, ломилан, лоратадин-верте, лоратадин-кмп, эролин и др.

Химическое название: циклопропил-6-фтор-4-оксо-7-пиперазин-1-ил-хинолин-3-карбоновая кислота.

МНН: ципрофлоксацин (Ciprofloxacin).

Торговые названия:

- *лекарственный препарат-бренд – ципробай* – торговая марка компании Bayer AG;
- *дженерические лекарственные препараты* – алципро, бетаципрол, ифиципро, квинтор, медоциприн, циклоксан, циплокс, ципринол, ципродокс, ципрофлоксацин-дарница, ципромед, ципронат, цифран и др.

* * *

В ситуации, когда оригинальный препарат и препарат-дженерик содержат одно и то же действующее вещество в одинаковой концентрации, говорят о том, что эти препараты *фармацевтически эквивалентны*.

Фармацевтическая эквивалентность вовсе не означает, что эти препараты будут оказывать на организм человека одинаковое воздействие. Для того чтобы в этом убедиться (в том, что действие на самом деле одинаковое), проводятся очень сложные и строго регламентированные медицинской наукой исследования. Соответствие препарата-дженерика оригинальному препарату, подтвержденное специальными исследованиями, называется *биоэквивалентностью*.

ВОЗ использует такое определение: «*два лекарственных препарата считают биоэквивалентными, если они фармацевтически эквивалентны, имеют одинаковую биодоступность²¹ и при назначении в одинаковой дозе обеспечивают должную эффективность и безопасность*».

Понятие «должная эффективность и безопасность» соответствует по смыслу *терапевтической эквивалентности*, которая фактически означает, что лечение оригинальным препаратом и дженериком дает одинаковые результаты.

Законодательства разных стран выдвигают разные требования к регистрации и оценке свойств дженериков. Доказать терапевтическую эквивалентность, как правило, сложно и дорого, поэтому зачастую ограничиваются исследованиями эквивалентности фармацевтической, иногда биологической²², но в итоге совсем нередко имеет место такое положение вещей, когда формально юридические требования соблюдены, но ни о какой терапевтической эквивалентности речь не идет в принципе²³.

²¹ Про биодоступность – см. 1.6.1.1.

²² Биологическая эквивалентность подразумевает одинаковую концентрацию в крови сравниваемых препаратов при их использовании в одинаковых дозах.

²³ Классическое и общеизвестное описание отсутствия биоэквивалентности имеет место в трудах гениального М. М. Жванецкого: «...те лекарства, что подробно делаем, точно выдерживая технологию, сами и глотаем. А потом слышны медицинские крики – как же, точно по формуле $\text{CH}_3\text{COC}_2\text{H}_5$ плюс метилхлотилгидрат на пару – не помогает, а точно такая же швейцарская сволочь эту бациллу берет. Опять проверяем $\text{CH}_3\text{COC}_2\text{H}_5$ на пару – не берет, и, что особенно противно, названия у них одинаковые».

1.5. Упаковка лекарств

Упаковка лекарственного препарата подразумевает определенные действия, которые ставят своей целью:

- обеспечить удобство хранения, транспортировки, обращения;
- предоставить информацию о лекарственном препарате;
- защитить препарат от воздействия неблагоприятных внешних факторов (механических, химических, термических и т. п.);
- обеспечить герметичность и стабильность лекарства;
- защитить препарат от микробного загрязнения;
- обеспечить возможность дозированного или поштучного извлечения;
- придать лекарственному средству привлекательный внешний вид.

Упаковка включает в себя:

- собственно лекарство;
- тару;
- специфические вспомогательные, информационные и укупорочные материалы.

Для большинства читателей нет никакой разницы между понятиями «упаковка» и «тара» – эти слова воспринимаются в качестве синонимов. Но это совсем не так, и разница здесь очень принципиальна и важна. Тара – часть упаковки, в которой находится лекарственное вещество. Говоря другими словами, тара – это именно та емкость, которая непосредственно контактирует с лекарством.

Пример:

Вы купили жаропонижающее средство – картонная коробочка, а внутри аннотация и флакон с сиропом.

Флакон – это тара.

Флакон + этикетка + пробка + аннотация + картонная коробка – это упаковка.

Флакон с пробкой – это первичная упаковка.

Флакон с пробкой в коробке – это вторичная упаковка.

100 флаконов, и каждый в коробке, и все это в большом-пребольшом ящике – это транспортная упаковка.

Из всех элементов, составляющих упаковку, именно к таре предъявляются максимальные требования, поскольку она прямо контактирует с лекарственным препаратом.

Итак, *требования к таре*:

- нейтральность, т. е. неспособность к химическому и какому-либо другому взаимодействию с лекарством;
- стойкость к контрастам температур;
- непроницаемость для газов, влаги, света, микробов;
- прочность;
- экологичность, т. е. возможность безопасной для окружающей среды утилизации после использования (это требование распространяется не только на тару в частности, но и на упаковку в целом).

Многообразие лекарственных препаратов соответствует многообразию вариантов тары и упаковки.

Тем не менее имеются два *наиболее принципиальных момента*, определяющих тактику выбора упаковки:

- лекарственная форма;

- стерильность или нестерильность лекарства.

Варианты упаковки твердых лекарственных форм:

- для таблеток и драже – картонные пачки, пергаментные пакеты, контурные упаковки (с ячейками и без)²⁴, пробирки, банки, флаконы (стеклянные, пластмассовые, металлические), которые могут быть снабжены устройством для поштучной выдачи;
- для порошков и гранул – банки, флаконы, однодозовые контурные упаковки, пакеты из полимерных материалов;
- для капсул – контурные ячейковые упаковки, металлические пробирки, банки (стеклянные, пластмассовые);
- для карандашей – пластмассовый пенал;
- для пластырей – безъячейковые контурные упаковки, картонные пачки, пакеты с клапаном, пластмассовые банки;
- для растительного лекарственного сырья – бумажные и полиэтиленовые пакеты, картонные пачки и коробки, ячейковые контурные упаковки.

Варианты упаковки жидких лекарственных форм:

- стерильных – ампулы, бутылки и флаконы из стекла, стекломассы и полимерных материалов, разнообразные полимерные емкости, шприцы-тюбики, шприцы-ручки моно- и многодозовые;
- нестерильных – бутылки, банки, флаконы и тубы из стекла, стекломассы и полимерных материалов, флаконы-капельницы и тюбики-капельницы.

Варианты упаковки мягких лекарственных форм:

- для мазей, паст, гелей, линиментов – алюминиевые и полимерные тубы, банки, безъячейковые контурные упаковки;
- для суппозиториев – контурные упаковки (с ячейками и без).

Варианты упаковки газообразных лекарственных форм:

- для газов – металлические баллоны;
- для аэрозолей – металлические или стеклянные баллоны, последние, как правило, имеют защитное полимерное покрытие.

Мы уже говорили о том, что одной из важнейших задач упаковки является предоставление информации о лекарственном препарате. Упаковка не может, да и не пытается подменить собой фармакологический справочник – у нее другие цели, но есть строго регламентированный и однозначно необходимый объем информации, который на упаковке должен быть обязательно²⁵.

Важные предварительные условия: печать четкая, шрифт читается (размер букв – не менее установленного), язык – понятный (т. е. государственный язык той страны, где продается данное лекарство).

Теперь подробнее о том, ***какая информация должна быть на упаковке:***

- название препарата и МНН;

²⁴ Применительно к контурным упаковкам часто употребляют два, возможно, не до конца понятных слова – конвалюта и блистер. *Конвалюта* – пластина из бумаги, алюминиевой фольги, пластика с отдельными ячейками для таблеток, капсул и т. п. *Блистер* (блистерная упаковка) – разновидность конвалюты – контурная ячейковая упаковка: жесткая подложка и прозрачная пленка, сформированная по размеру упаковываемой таблетки, капсулы и т. п.

²⁵ «Однозначно необходимый объем информации» и для упаковки, и для инструкций, находящихся внутри упаковки, регламентируется нормативными актами конкретной страны, но в целом требования очень похожи.

- организация-производитель;
- номер серии и дата изготовления;
- доза и количество доз в упаковке;
- срок годности;
- условия отпуска из аптек;
- условия хранения;
- меры предосторожности при использовании.

Законодательство многих стран мира предписывает обязательную маркировку внешней упаковки лекарства шрифтом Брайля²⁶. Этим шрифтом должны быть написаны название препарата и его лекарственной формы, а также дозы (содержание) действующего вещества.

Каждая упаковка лекарственного средства содержит вложенный информационный документ под названием «*инструкция по применению лекарственного средства*». Нередко (если такую возможность предоставляют размеры лекарственной формы) инструкция печатается прямо на упаковке. Но, где бы ни была напечатана инструкция, к ней предъявляются совершенно конкретные требования, строго регламентирующие объем информации, которую обязан получить потребитель.

Какая информация должна быть в инструкции к лекарственному средству:

- название и юридический адрес производителя;
- название препарата и МНН;
- состав лекарственного средства (перечень всех действующих и вспомогательных веществ; концентрация и количество активных веществ);
- область применения;
- противопоказания к применению;
- побочные действия;
- взаимодействие с другими лекарствами;
- дозы и способ применения;
- условия хранения;
- условия отпуска из аптек;
- предупреждения о том, что лекарство нельзя применять после истечения срока годности, и о том, что его надо хранить в местах, недоступных для детей²⁷.

²⁶ Шрифт Брайля – рельефно-точечный шрифт для слепых. Создан в 1821 г. французом Луи Брайлем.

²⁷ Существуют и другие регламентированные варианты предупреждающих надписей. Так, на всех препаратах, получаемых из крови и ее компонентов, должна быть надпись «антитела к вирусу иммунодефицита человека отсутствуют», на лекарствах из растительного сырья – надпись, подтверждающая, что препарат прошел радиационный контроль. Также положено предупреждать о том, что данное лекарство гомеопатическое или только для животных, для экспорта, для клинических исследований.

1.6. Клиническая фармакология

Клиническая фармакология – это наука, изучающая взаимодействие лекарственных средств с организмом человека и отвечающая на вопросы:

- как организм человека воздействует на лекарство?
- как лекарство воздействует на организм человека?
- как, опираясь на изучение этих взаимодействий, сделать лечение эффективным и безопасным?

Клиническая фармакология представлена двумя важнейшими разделами – *фармакокинетикой и фармакодинамикой*.

1.6.1. Фармакокинетика

Фармакокинетика – это, в дословном переводе, *наука о движении лекарств*²⁸. После введения в организм с лекарством происходят многочисленные и весьма разнообразные процессы (химические, физические, биологические). Закономерности этих процессов и изучает фармакокинетика, а сами процессы называются фармакокинетическими.

К основным фармакокинетическим процессам относятся:

- всасывание;
- распределение;
- метаболизм²⁹;
- выведение.

Изучение фармакокинетических процессов дает ответ на вопрос: «Что организм человека делает с лекарством?»

1.6.1.1. Всасывание

Всасывание³⁰ – процесс поступления лекарства от места введения в кровь и (или) лимфатическую систему.

Всасывание самым принципиальным образом зависит от пути введения лекарства в организм. В одних случаях, например, при нанесении препарата на кожу, всасывание может практически отсутствовать, в других, например, при приеме внутрь, оно может быть частичным, в третьих, например, при внутривенном введении, во всасывании вообще нет необходимости (лекарство вводится непосредственно в кровь).

Кроме пути введения, **всасывание определяется:**

- лекарственной формой;
- способностью препарата растворяться в тканях;
- интенсивностью кровообращения в месте введения.

Всасывание лекарств может быть охарактеризовано такими на первый взгляд очевидными понятиями, как *скорость* и *степень*. Но справочная, научная и учебная литература

²⁸ *Фармакокинетика* от греч. *pharmakon* – лекарство и *kinetikos* – относящийся к движению.

²⁹ *Метаболизм* от греч. *metabole* – изменение, превращение – синоним понятия «обмен веществ».

³⁰ Синонимом термина «всасывание» является слово *абсорбция* – от лат. *absorptio* – поглощение.

по фармакологии практически не использует эти понятные для неспециалиста слова. Основной специальный термин, характеризующий всасывание, – *биодоступность*.

Биодоступность – это часть от введенной дозы лекарственного средства, достигшая крови³¹ в неизменном виде.

Биодоступность, как правило, выражают в процентах. Если какой-либо препарат будет введен непосредственно в кровь (внутривенно, внутриаартериально), то его биодоступность будет равна 100 %.

Нельзя рассматривать стопроцентную биодоступность в качестве явления однозначно полезного – всё определяется задачами лечения. При нанесении лекарств на кожу или на слизистые оболочки дыхательных путей нередко требуется добиться именно местного эффекта, без проникновения лекарственного средства в системный кровоток. В такой ситуации оптимальны препараты с незначительной биодоступностью, т. е. такие, что не будут всасываться в кровь.

Однако в большинстве случаев, когда человек лечится лекарствами, речь идет о приеме препарата внутрь и о том, что для получения необходимого эффекта действующее вещество должно в неизменном виде попасть в кровь, и в таких случаях уровень биодоступности исключительно важен.

Всасывание препарата из желудочно-кишечного тракта определяется множеством факторов, которые могут быть разделены на две группы – связанные со свойствами препарата и связанные с особенностями человеческого организма.

Факторы, влияющие на всасывание из желудочно-кишечного тракта:

• *связанные со свойствами фармакологического средства:*

- химическая структура;
- растворимость;
- размеры частиц;
- лекарственная форма.

• *связанные с особенностями человеческого организма:*

- количество и активность кислот и ферментов;
- состояние слизистых оболочек;
- количественный и качественный состав пищи;
- сократительная активность ЖКТ;
- наличие в ЖКТ других лекарств.

Все перечисленные факторы очевидны и доступны пониманию. В то же время, говоря о всасывании вообще и о биодоступности в частности, мы вынуждены обратить внимание на *очень (!) важное явление*, без учета которого тема всасывания останется нераскрытой. Речь пойдет о фармакокинетическом процессе, который получил название ***эффект первого прохода***. Что же это такое? Объясняем.

Всё (!), что всасывается из ЖКТ, попадает в так называемую воротную вену, а затем в печень. Т. е. любое лекарственное средство, всосавшееся из ЖКТ после приема внутрь, до того, как попасть в системный кровоток, попадает в печень, где частично разрушается, частично изменяется, частично выводится с желчью. Только та часть лекарства, что не разрушится и не окажется в желчи, сможет уже из печени попасть в кровь и наконец-то оказать соответствующее действие на организм.

³¹ Здесь и далее, говоря о поступлении препарата в кровь, мы будем подразумевать и возможность его поступления в лимфатическую систему.

Воздействие печени на лекарства, непосредственно после всасывания из ЖКТ, и составляет суть эффекта первого прохождения.

Теперь становится понятным, что при энтеральном пути введения биодоступность лекарств теснейшим образом связана с эффектом первого прохождения.

При введении лекарств парентерально, при введении ингаляционно, при нанесении их на кожу и слизистые оболочки эффект первого прохождения отсутствует.

Значимость эффекта первого прохождения очень показательно иллюстрирует пример *нитроглицерина* – препарата не вполне детского, но общеизвестного.

Практически 100 % принятого внутрь нитроглицерина всасывается в кровь из ЖКТ, но более чем 90 % от всосавшейся дозы выводится печенью при первом прохождении. Тот же нитроглицерин, принятый в виде сублингвальной таблетки, всасывается со слизистой оболочки полости рта и попадает в кровь, минуя печень. Неудивительно в этой связи, что обычная лечебная доза нитроглицерина при приеме внутрь оказывается в 10–12 раз выше, чем при приеме под язык!

Специфический эффект первого прохождения имеет место при ректальном введении лекарственных средств. Дело в том, что сосудистая система прямой кишки имеет ряд физиологических особенностей, в силу которых одна часть всосавшегося препарата попадает в воротную вену и в печень, подвергаясь эффекту первого прохождения, а другая часть до печени не доходит, всасываясь сразу в системный кровоток.

1.6.1.2. Распределение

Итак, лекарственное средство попало в кровь. Теперь оно определенным образом распределяется по организму, проникая в различные органы и ткани. Распределение лекарства в большинстве случаев неравномерное: в одних органах его концентрация больше, в других – меньше.

Факторы, влияющие на процесс распределения лекарственных средств:

- интенсивность кровообращения в конкретном органе или ткани;
- специфические особенности лекарственного средства, в частности его способность:
 - растворяться в воде или жире;
 - соединяться с белками крови;
 - проникать через гематканевые барьеры;
 - депонироваться.

Последние два пункта, очевидно, требуют объяснений.

Гематканевые барьеры – это физиологические препятствия, отделяющие кровь от тканей.

Для проникновения в конкретную ткань лекарственный препарат должен преодолеть вполне определенные биологические барьеры – прежде всего стенки сосудов и мембраны клеток. Вещества, растворимые в воде, легко проникают через стенки мелких сосудов (капилляров) и накапливаются в пространстве между клетками. Попастъ же внутрь клеток они обычно не в состоянии. Совсем другое дело, когда речь идет о веществах, способных растворяться в жировой ткани – они в своей основной массе способны проникать и через стенки сосудов, и через клеточные мембраны.

Капилляры, как правило, имеют пористое строение, и именно через поры попадает в межклеточное пространство (а потом и в клетки) большинство лекарств.

*Капилляры головного мозга по своему строению принципиально отличаются от капилляров в других органах и тканях – они не имеют пор. Как следствие, обмен веществами между кровью и клетками мозга осуществляется иначе, и это «иначе» обуславливает тот факт, что имеется особый биологический барьер на пути лекарств к клеткам головного мозга. Этот барьер получил название *гематоэнцефалического*³².*

Еще один гемотканевой барьер – *плацентарный*. Плацента – орган, осуществляющий обмен веществ между организмами матери и плода. Одни лекарственные вещества проникают через плацентарный барьер, другие не проникают.

Теперь о депонировании.

Депонирование – способность веществ задерживаться и накапливаться в различных тканях.

В основе депонирования лежит способность конкретных лекарственных средств временно соединяться с отдельными элементами данной ткани (с ее белками, жирами).

В зависимости от этих особенностей, одни препараты депонируются внутри клеток, другие – в межклеточном пространстве. Одни препараты накапливаются в костной ткани, вторые – в мышечной, третьи – в жировой.

1.6.1.3. Метаболизм

Метаболизм лекарств – это комплекс химических превращений, происходящих с лекарственными средствами в организме человека.

Сразу же отметим, что некоторые лекарственные средства в силу особенностей своей физической и химической природы не подвергаются метаболизму и выводятся из организма в неизменном виде.

Синонимом понятия «метаболизм лекарств» является специальный термин – ***биотрансформация***.

В основе биотрансформации лежит воздействие на лекарственный препарат самых разнообразных ферментов. Больше всего ферментов в печени – неудивительно, что именно этот орган играет доминирующую роль в биотрансформации почти всех лекарств. Тем не менее ферменты имеются практически везде: в клетках и в межклеточном пространстве, во всех органах и тканях – и в коже, и в крови, и в почках, и в кишечнике, и в легких.

Существует преогромное множество вариантов биотрансформации, но все это «преогромное множество» может быть в очень-очень упрощенном виде разделено на два вида химических реакций – синтетические и несинтетические.

Несинтетические реакции (окисление, восстановление, гидролиз) приводят к изменению свойств лекарственного средства и к образованию новых веществ, которые называются ***метаболитами*** (несинтетические реакции называют также «реакциями метаболической трансформации»).

Синтетические реакции представляют собой присоединение лекарственного средства или его метаболитов к различным веществам, присутствующим естественным образом в организме человека. В результате образуются соединения, которые называют ***конъюгатами*** (синтетические реакции называют также «реакциями конъюгации»).

Два принципиальных момента:

- и метаболиты, и конъюгаты приобретают новые свойства, которые вполне могут самым принципиальным образом отличаться от свойств исходного фармакологического средства;

³² Греч. *haima* – кровь, *encephalon* – головной мозг. Гематоэнцефалический барьер, соответственно – это преграда «между кровью и мозгом».

- глобальной, можно сказать общебиологической, целью биотрансформации является изменение свойств вещества, повышающее способность метаболита или конъюгата растворяться в воде – именно такое изменение свойств значительно увеличивает возможности организма по выведению данного вещества.

Помимо физико-химических свойств лекарственного средства, *на процесс биотрансформации влияют:*

- генетические факторы, предопределяющие наличие и активность ферментов (как правило, речь идет именно о ферментах печени)³³;
- пол (у мужчин активность многих ферментов выше);
- возраст (у детей и пожилых активность ферментов ниже, у плода и детей первых недель жизни некоторые ферменты отсутствуют в принципе);
- индивидуальные особенности обмена веществ и образа жизни (физические нагрузки, стрессы, характер питания, температура окружающей среды, беременность и др.);
- болезни, особенно затрагивающие органы, принимающие активное участие в биотрансформации (печень, почки), и нарушающие кровообращение органов и тканей;
- одновременный или предшествующий прием лекарственных и других веществ, влияющих на метаболизм (например, алкоголя).

1.6.1.4. Выведение

Существуют *два основных пути выведения лекарственных средств, их метаболитов и конъюгатов из организма – с мочой и с желчью*. Понятно, что когда речь идет о желчи, то вещества покидают организм через ЖКТ (с калом).

Одно и то же вещество может покидать организм разными путями, но один из них обычно является доминирующим, о чем свидетельствует стандартная запись в фармакологической справочной литературе, например такая: «Препарат выводится преимущественно почками».

Выведение лекарств с мочой и с желчью потому и относят к основным путям, что абсолютное большинство лекарств выходят из организма именно таким образом. В то же время летучие и газообразные средства зачастую выводятся легкими.

При лечении целого ряда заболеваний важно учитывать способность некоторых лекарств выделяться с потом, слезами и слюной, проникать в грудное молоко. Здесь следует подчеркнуть, что неосновные пути выведения вовсе не рассматриваются нами в качестве несущественных и неактуальных. Даже ничтожно малое количество лекарства, покидающее организм кормящей женщины с грудным молоком, может оказать весьма существенное влияние на ребенка, который питается этим молоком.

При выведении лекарств с желчью необходимо учитывать тот факт, что вещество, попадающее в ЖКТ вместе с желчью, может в определенном количестве повторно всасываться в кровь и после биотрансформации вновь выделяться тем же путем. Этот процесс получил название *кишечно-печеночной циркуляции*.

Кишечно-печеночная циркуляция является прекрасной иллюстрацией того факта, что процессы биотрансформации и выведения тесно связаны друг с другом. Для характеристики этих процессов даже существует специальный термин – *элиминация*.

Элиминация – это совокупность процессов биотрансформации и выведения, вследствие которых организм освобождается от лекарства.

³³ Изучением этих факторов, этих ферментов и особенностей метаболизма лекарств при врожденном отсутствии или сниженной активности ферментов занимается особая наука, которая называется фармакогенетика. Другими словами, *фармакогенетика – это наука о генетических особенностях реагирования человека на лекарства*.

Знание особенностей элиминации того или иного препарата имеет огромное значение. Мы уже говорили о том, что на процессы биотрансформации существенное влияние оказывают болезни, затрагивающие те органы, что принимают участие в метаболизме. С выведением лекарств ситуация аналогичная – болезни почек или воспаление печеночных клеток, ответственных за образование желчи, могут самым серьезным образом отразиться на элиминации конкретного препарата.

Элиминацию лекарственных средств можно охарактеризовать математически, и это очень актуально, поскольку дает врачу информацию о продолжительности действия того или иного лекарства.

Существует множество математических характеристик элиминации, но мы обратим внимание на две из них – именно они чаще всего упоминаются в справочной литературе.

Период полувыведения – время, за которое концентрация препарата в плазме³⁴ крови снижается в два раза.

Период полувыведения иногда называют периодом полуэлиминации. В специальной литературе для него принято обозначение « $t_{1/2}$ »

Еще одна важнейшая характеристика – клиренс.

Клиренс – это объем плазмы крови, который освобождается от препарата в единицу времени.

Клиренс, как правило, измеряют в литрах за час или в миллилитрах в минуту (л/ч, мл/мин). Иногда его рассчитывают с учетом массы тела пациента – мл/кг/мин.

В специальной литературе для клиренса принято обозначение «Cl».

Клиренс отражает способность организма к элиминации, именно от клиренса зависит, каким будет период полувыведения.

1.6.2. Фармакодинамика

Фармакодинамика – это, в дословном переводе, наука о силе лекарств³⁵. После введения в организм лекарство каким-то образом и где-то действует, это действие проявляется совершенно определенными и весьма разнообразными эффектами. Все это и является предметом изучения фармакодинамики, которая фактически дает ответ на вопрос: «Что делает лекарство с организмом человека?»³⁶.

Фармакодинамика – это наука, изучающая эффекты и механизмы действия лекарств.

1.6.2.1. Фармакологические эффекты

Фармакологические эффекты – изменения в работе организма, которые произошли под воздействием лекарства.

Примеры фармакологических эффектов: снижение после применения соответствующего препарата температуры тела, уменьшение зуда, облегчение боли, появление желания спать, увеличение частоты сердечных сокращений, восстановление носового дыхания и многое, многое другое.

³⁴ Плазмой называется жидкая часть крови.

³⁵ Фармакодинамика от греч. *pharmakon* – лекарство и *dynamis* – сила.

³⁶ Этот глобальный, так сказать, стратегический вопрос может быть разделен на четыре тактических подвопроса: как, где и каким образом лекарство действует, какие виды действия лекарства возможны.

Перечисленные эффекты – осязаемые, понятные, четко характеризующие работу органов и систем – называют также *физиологическими*.

Фармакологические эффекты могут быть вовсе не очевидными и выявляться только с помощью дополнительных методов исследования – одними органами чувств не удастся обнаружить снижение уровня холестерина, повышение уровня глюкозы или улучшение свертываемости крови. Такие эффекты называют *биохимическими*.

Каждому лекарственному средству соответствуют вполне определенные эффекты, и скорее правилом, нежели исключением является тот факт, что использование одного препарата приводит к развитию нескольких фармакологических эффектов.

Одни эффекты являются полезными (желательными), другие вредными или ненужными (нежелательными). Цель применения лекарств – получение полезных, желательных эффектов, их называют *основными*, ну а все остальные – неосновными, *побочными*.

Основные эффекты лекарственного средства – ожидаемые изменения в работе организма в данное время и в связи с данным препаратом.

Один и тот же фармакологический эффект в зависимости от обстоятельств может рассматриваться и в качестве основного, и в качестве побочного. Когда после приема снотворного средства возникает сонливость, то желание спать – это эффект ожидаемый и, разумеется, основной. Когда же сонливость возникает после применения противоаллергического препарата, то это уже эффект побочный.

1.6.2.2. Виды действия лекарств

Действие лекарства – это совокупность способов, приводящих к возникновению того или иного фармакологического эффекта.

Каждый конкретный фармакологический эффект реализуется на практике разнообразными способами, и это порождает разнообразие вариантов действия лекарства.

Варианты действия лекарства в зависимости от локализации эффектов:

- *местное действие* – проявляется при непосредственном контакте лекарственного средства с тканями в месте их соприкосновения. Как правило, это наружные средства для нанесения на кожу и слизистые оболочки или парентеральные препараты для местной анестезии;
- *резорбтивное действие* – это фармакологические эффекты, которые возникают после всасывания³⁷ вещества в кровь. Откуда произойдет всасывание – значения не имеет. Вещество может всосаться из кишечника после его приема внутрь, из мышцы после внутримышечного введения, с поверхности кожи после применения мази.

У множества лекарств присутствует как местное действие, так и резорбтивное. Например, некая мазь уменьшает воспаление на определенном участке кожи (местное действие), но часть действующего вещества всасывается в кровь и проявляет резорбтивное действие.

Варианты действия лекарства по степени избирательности эффектов:

- *избирательное действие* проявляется влиянием лекарственного средства только на один орган или только на одну систему организма. Например, некое снотворное средство действует только на центральную нервную систему и больше ни на что. Значит, у данного препарата избирательное действие на ЦНС. Избирательное действие – явление в большей степени

³⁷ Лат. *resorbio* – впитывать, поглощать.

идеальное, теоретическое, и получить его практически невозможно: уж слишком взаимосвязана работа органов и систем в человеческом организме. Именно поэтому избирательное действие нередко называют *преимущественным* действием;

- *общеклеточное действие* имеет место тогда, когда лекарственное средство в равной степени действует на все органы и системы организма.

Варианты действия лекарства в зависимости от направленности фармакологических эффектов:

- *прямое действие* подразумевает развитие фармакологического эффекта в том органе, на клетки которого оказывает непосредственное воздействие лекарственный препарат. Лекарство, к примеру, действует на клетки почек, и это приводит к активизации процесса образования мочи. Прямое действие также называют *первичным*;

- *косвенное действие* проявляется эффектами, которые не имеют непосредственной связи с тем органом, на клетки которого воздействует лекарство. Препарат влияет на клетки почек, активизируется процесс образования мочи, что в свою очередь приводит к снижению артериального давления. Снижение давления в данной ситуации – это косвенное действие, которое также называют *вторичным*;

- *рефлекторное действие* характеризуется тем, что фармакологический эффект носит рефлекторный характер³⁸ и проявляется лишь после того, как лекарство окажет воздействие на чувствительные окончания нервов. Они называются **рецепторами**³⁹ и расположены в сосудах, в коже, в слизистых оболочках. Раздражение рецепторов в одном месте может привести к рефлекторной реакции органа, расположенного совсем в другом месте. К примеру, внутривенно вводится вещество, раздражающее определенные рецепторы в сосудах, а это приводит к увеличению глубины дыхания;

- *центральное действие* обусловлено непосредственным влиянием лекарств на головной и спинной мозг; оказывать подобное действие способны лишь препараты, проникающие через гематоэнцефалический барьер;

- *периферическое действие* связано с влиянием лекарственных средств на периферический отдел нервной системы.

Варианты действия лекарства с учетом обратимости возникших фармакологических эффектов:

- *обратимое действие* характерно для абсолютного большинства лекарств и характеризуется тем, что возникшие эффекты могут быть прекращены отменой препарата или назначением другого лекарства;

- *необратимое действие* не исчезает после отмены препарата и не устраняется другими лекарствами.

Варианты действия лекарства с учетом целесообразности возникших фармакологических эффектов:

- *основное действие* – это действие, приводящее к возникновению основного (наиболее желательного, самого нужного) фармакологического эффекта. Ради основного действия лекарство и применяют. Антибиотик стрептомицин убивает туберкулезную палочку. Это его основное действие;

³⁸ Выражение «рефлекторный характер» означает, что в основе ответной реакции организма лежит работа нервной системы.

³⁹ Лат. *recipio* – брать, принимать.

- **побочное действие** – это действие, приводящее к возникновению побочного (нежелательного, ненужного, вредного) фармакологического эффекта. Идеальное лекарство побочного действия не имеет. Убивающий туберкулезную палочку антибиотик стрептомицин может повреждать слуховой нерв. Повреждение слухового нерва – это побочное действие.

Варианты действия лекарства в зависимости от вида лечения:

- **этиотропное действие** – направлено на фактор, вызвавший заболевание⁴⁰. Антибиотик эритромицин убивает дифтерийную палочку, т. е. действует на причину дифтерии, и это действие этиотропное;

- **патогенетическое действие** – направлено на патогенез⁴¹ болезни. Патогенез дифтерии основан на том, что дифтерийная палочка вырабатывает особый яд (токсин). Противодифтерийная сыворотка нейтрализует дифтерийный токсин, и это действие патогенетическое;

- **симптоматическое действие** – приводит к развитию фармакологических эффектов, связанных с отдельными симптомами болезни. При дифтерии нередко имеет место такой симптом, как головная боль. Ибупрофен уменьшает выраженность головной боли, и это действие симптоматическое.

1.6.3. Дозы

Доза⁴² – это попавшее или введенное в организм количество вещества.

Принятое внутрь, нанесенное на кожу, введенное парентерально или ингаляционно вещество (лекарственное средство) измеряется (*дозировается*) единицами массы или объема, иногда условными биологическими единицами. Очень часто соответствующая единица измерения рассчитывается с учетом массы или поверхности тела пациента: 2 мг/кг, 5 мг/м², 300 ед./кг и т. п.

Стратегическая цель дозирования – обеспечение максимально возможной эффективности лечения и максимально возможной безопасности пациента.

Доза имеет прямую связь с активностью лекарственного вещества: чем меньше доза, необходимая для получения фармакологического эффекта, тем лекарство активнее.

Доза – понятие многогранное. В сочетании с различными прилагательными оно (понятие) отражает ряд параметров, определяющих длительность, интенсивность, эффективность, безопасность лечения и многое другое. С учетом вышеизложенного, рассмотрим наиболее распространенные термины, связанные с дозированием лекарств.

Итак, доза бывает **разовой**, т. е. предназначенной на одно введение (один прием). **Суточная доза** – это количество лекарства, необходимое в течение суток. Суточная доза равна разовой, умноженной на количество приемов.

Если курс лечения длится несколько дней, то за это время больной получит **курсовую дозу**, которая соответственно равна суточной, умноженной на число дней лечения.

Доза, вызывающая определенный фармакологический эффект, называется **эффективной дозой**. Эффективная доза не может быть выражена одной какой-то цифрой – это всегда интервал: данный эффект развивается при дозе лекарства от x до y ...

⁴⁰ *Этиология* – наука о причинах болезни или собственно причина.

⁴¹ *Патогенез* – механизм развития болезни.

⁴² Греч. *dosis* – порция, доза.

Наименьшая доза, приводящая к появлению фармакологического эффекта, называется *минимальной действующей*, или *пороговой*.

Эффективная доза, вызывающая лечебный эффект, называется *терапевтической* (*лечебной*).

Доза, эффективная у большинства больных, – это *средняя терапевтическая* доза.

Доза лекарства, приводящая к возникновению патологических (ненормальных, болезненных) эффектов, называется токсической. Определение *минимальной (пороговой) токсической* дозы можно дать по аналогии с минимальной терапевтической – это наименьшая доза, приводящая к возникновению патологических эффектов.

Токсическая доза имеет свой верхний предел, при котором выраженность патологических эффектов приводит к смерти. Такая доза называется *смертельной*, или *летальной*.

Доза лекарства – максимально возможная, но не токсическая – называется *высшей* (*высшей терапевтической*). Высшая доза может быть разовой, суточной, курсовой.

Передозировка – вольное или невольное использование доз, превышающих высшие терапевтические.

При лечении некоторых заболеваний используют относительно большие дозы для получения быстрого эффекта, а в дальнейшем продолжают лечение меньшими дозами. Высокая стартовая доза получила название *ударной*, а доза, используемая в дальнейшем, – *поддерживающей*.

И еще один важный специальный термин, имеющий отношение к дозированию лекарств – *терапевтический диапазон*, или *широта терапевтического действия*.

Широта терапевтического действия лекарственного средства отражает диапазон доз: от пороговой – до высшей. Чем шире терапевтический диапазон конкретного лекарственного препарата, тем выше безопасность его практического применения.

1.6.4. Взаимодействие лекарств

Взаимодействие лекарств – это изменение их эффективности и безопасности при одновременном использовании с другими лекарствами, продуктами питания, алкоголем и т. д.

1.6.4.1. Комбинации лекарств

Ситуации, при которых один пациент лечится одним-единственным лекарством, встречаются, мягко говоря, нечасто. Применение нескольких препаратов – стандартная и общепринятая лечебная практика. Для обозначения подобной практики даже существует специальный термин – *полипрагмазия*⁴³, подразумевающий одновременное назначение множества лекарственных средств и лечебных процедур.

Взаимодействие лекарств друг с другом в той или иной форме имеет место практически всегда, но все возможные формы взаимодействий могут быть разделены на две группы – *фармацевтическое* взаимодействие и *фармакологическое*. На первый взгляд это одно и то же, но разница есть, и она принципиальная.

⁴³ *Полипрагмазия* – от греч. *polys* – многий и *pragma* – действие. В слово «полипрагмазия» не вкладывается точный математический смысл, дескать, 4 лекарства – это нормально, а 6 – это уже полипрагмазия. Отношение к полипрагмазии в целом негативное, но существуют такие заболевания (или такие пациенты, с множеством заболеваний), когда без нее не обойтись.

Фармацевтическое взаимодействие лекарственных средств – это взаимодействие, возникшее до попадания препаратов в организм человека.

Говоря другими словами, это взаимодействие на этапе производства, хранения или введения лекарств в организм (в одной ложке или в одном шприце).

Вследствие фармацевтического взаимодействия отмечаются химические реакции, образование осадка, изменение растворимости, консистенции, цвета, запаха, вкуса лекарств и многое другое. *Фармацевтическое взаимодействие может приводить к фармацевтической несовместимости*, т. е. к невозможности дальнейшего использования препаратов.

Фармакологическое взаимодействие лекарственных средств – это взаимодействие, возникшее после попадания препаратов в организм человека.

Фармакологическое взаимодействие возможно на этапах всасывания, распределения и элиминации лекарств. Такое взаимодействие называют **фармакокинетическим**.

Фармакокинетическое взаимодействие может проявляться, например, тем, что один препарат будет препятствовать всасыванию или выведению другого, препараты могут реагировать с одним и тем же ферментом или связываться с одним и тем же белком.

Взаимодействие лекарственных средств, возникшее на этапе развития фармакологических эффектов, называют **фармакодинамическим**.

Очевидно, что если используемые препараты вызывают развитие одинаковых или противоположных эффектов, то это неминуемо проявится при их одновременном применении.

Взаимодействие веществ, приводящее к усилению конечного эффекта каждого из них, называется синергизмом⁴⁴.

Синергизм возможен в виде *суммирования* (конечный эффект равен сумме эффектов каждого препарата) или *потенцирования* (конечный эффект превышает сумму эффектов каждого препарата).

Специфический вариант синергизма получил название *сенситизирующего* действия. Суть этого явления состоит в том, что эффективность лекарства усиливается препаратом, для которого данный эффект не характерен в принципе – например снотворное средство усиливает эффект обезболивающего препарата.

Противоположная синергизму *ситуация, когда одно вещество ослабляет действие другого, называется антагонизмом*.

1.6.4.2. Лекарства и пища

В большинстве случаев, когда речь идет о взаимодействии лекарств с пищей, подразумевается фармакокинетическое взаимодействие, актуальное главным образом на этапе всасывания из желудочно-кишечного тракта.

Всасывание многих препаратов самым тесным образом зависит от активности соляной кислоты желудка. Имеются продукты, повышающие (кофе, фруктовые соки) и понижающие (молоко) секрецию соляной кислоты.

Еще один возможный вариант такого взаимодействия – способность некоторых пищевых продуктов вступать в химическую реакцию с лекарственными средствами. Как следствие, образуются нерастворимые соединения, которые не всасываются из ЖКТ. Типичный пример вышеупомянутой реакции – взаимодействие молока и знаменитого антибиотика *тетрациклина*.

⁴⁴ Синергизм – от греч. *synergos* – действующий вместе.

Растворимость лекарственных средств также влияет на всасывание. Препараты, растворимые в жирах, лучше всасываются, когда их прием сочетается с употреблением в пищу животных жиров.

В некоторых, к счастью, не частых случаях, взаимодействие лекарств и пищи возможно на этапе метаболизма. Уникальным в данном аспекте продуктом является, казалось бы, такой обыкновенный и ничем не примечательный напиток, как *грейпфрутовый сок*.

Дело в том, что в организме человека имеется особый печеночный фермент⁴⁵, участвующий в обмене множества веществ. Специфические компоненты грейпфрутового сока снижают активность этого фермента, существенным образом изменяя метаболизм лекарств.

Продукты питания сами по себе могут приводить к возникновению определенных физиологических эффектов. И эти эффекты обязательно надо учитывать при назначении лекарств. Так, поваренная соль влияет на эффективность препаратов, снижающих артериальное давление; кофе и чай взаимодействуют со снотворными средствами; в изюме и кураге много калия, что отражается на эффективности лекарств, содержащих калий; сахар принципиально влияет на эффекты гормона инсулина, и подобных примеров множество.

Возможны ситуации, когда качественный состав продуктов не имеет никакого значения, а в основе взаимодействия лежит сам факт наличия пищи в желудке. Пища препятствует всасыванию препарата – отсюда рекомендации принимать натошак. Лекарство раздражает слизистую оболочку желудка, а пища уменьшает это раздражение – рекомендации принимать во время еды. Пища не влияет на всасывание, а лекарство не раздражает желудок – прием препарата с едой не связан.

1.6.4.3. Лекарства и алкоголь

Взаимодействие лекарств с алкоголем (этиловым спиртом) возможно, прежде всего, на этапе метаболизма.

Алкоголь окисляется в печени, и на одном из этапов окисления ведущую роль играет фермент под названием ацетальдегиддегидрогеназа. Многие лекарственные препараты снижают активность ацетальдегиддегидрогеназы, и это, при одновременном приеме алкоголя, провоцирует специфические реакции: сердцебиение, шум в голове, озноб, затрудненное дыхание.

Сам алкоголь, в свою очередь, способен угнетать уже упоминавшийся нами важнейший печеночный фермент цитохром P450, что принципиально изменяет метаболизм множества лекарств.

Действие алкоголя на организм человека многогранно: очевидно влияние на нервную и сердечно-сосудистую системы, воздействие на работу печени и почек, на свертывание крови и т. д. и т. п. Неудивительно, что фармакологические эффекты многих лекарственных средств самым серьезным образом (и, как правило, не в лучшую сторону) изменяются при взаимодействии с алкоголем.

1.6.5. Повторное применение лекарств

Повторное использование одного и того же лекарственного средства может в некоторых случаях приводить к существенному изменению его фармакологических эффектов. Более того, зачастую наблюдаются другие эффекты, далеко не всегда желательные.

Варианты развития событий при повторном применении лекарств:

⁴⁵ Называется этот фермент «цитохром P450».

• **кумуляция** – постепенное накопление лекарственного вещества или его эффектов. И еще два термина:

– накопление вещества – *материальная кумуляция*. Накопление вещества может приводить к тому, что даже средние терапевтические дозы станут токсичными;

– накопление эффекта – *функциональная кумуляция*. Накопление эффектов – не меньшая проблема: одно дело, когда после приема снотворного хочется спать 8 часов и совсем другое – два дня.

• **привыкание** – уменьшение или исчезновение реакции (фармакологического эффекта). Привыкание обуславливает необходимость увеличения доз, перерыва в лечении или полной отмены препарата. Причинами развития привыкания могут быть активизация метаболизма лекарства или его выведения, снижение чувствительности определенных рецепторов и многое другое. Поясним некоторые термины:

– *толерантность*⁴⁶ – нередко рассматривается в качестве синонима понятия «привыкание». На самом деле толерантность понятие более широкое по сравнению с привыканием. Толерантность объединяет все ситуации, когда введение в организм лекарственного средства или яда не сопровождается развитием фармакологических и токсических эффектов;

– *тахифилаксия*⁴⁷ – привыкание, развивающееся очень быстро;

– *митридатизм* – постепенное, как правило, сознательно организуемое привыкание, ставящее целью добиться невосприимчивости к действию лекарств или ядов. Заключается в том, что вначале используются малые дозы, а затем они постепенно увеличиваются⁴⁸.

• **лекарственная зависимость** – потребность в постоянном использовании лекарственного средства. Бывает *психической*, когда в отсутствие лекарства возникают проблемы на психо-эмоциональном уровне, и *физической*, когда отсутствие лекарства приводит к *абстиненции*⁴⁹.

• **лекарственная аллергия** – причины этого явления, а также его симптомы и принципы профилактики мы рассмотрим самым подробным образом в третьей главе нашего справочника (см. 3.4.).

1.6.6. Нежелательные эффекты и побочное действие лекарств

Побочное действие лекарств – это возникновение нежелательных, вредных, опасных для организма реакций при использовании лекарственных средств в обычных (терапевтических) дозах.

На практике нередко имеют место ситуации, когда опасные для здоровья реакции обусловлены использованием токсических доз фармакологического средства, т. е. доз, превышающих высшие терапевтические. Теоретически подобные реакции не рассматриваются в качестве побочных – они называются **токсическими**. Тем не менее передозировка лекарственных средств – явление очень распространенное, и для большинства врачей токсическое действие является логичным вариантом побочного.

Некоторые **факты в качестве информации к размышлению**:

• лекарств без побочного действия не существует!

⁴⁶ Толерантность – от лат. *tolerantia* – терпение, способность переносить.

⁴⁷ Тахифилаксия – от греч. *tachos* – скорый, быстрый и *phylaxis* – защита.

⁴⁸ Легендарный древнегреческий царь Митридат таким образом защищал себя от угрозы отравления – отсюда и название.

⁴⁹ Абстиненция (синоним – *абстинентный синдром*) от лат. *abstinentia* – воздержание. При абстиненции помимо психической зависимости развиваются нарушения со стороны внутренних органов и систем.

- при лечении в амбулаторных условиях побочные эффекты отмечаются в среднем у 5 % больных⁵⁰;
- при лечении в стационаре побочные эффекты имеют место у 20–50 % больных, что логично объясняется большей интенсивностью лечения и большей фармакологической активностью используемых лекарств;

⁵⁰ Приведенный показатель многими исследователями рассматривается как заниженный в 3–4 раза. Очевидно, что далеко не всегда врач получает информацию о побочных эффектах лечения, возникших у пациента дома.

Конец ознакомительного фрагмента.

Текст предоставлен ООО «ЛитРес».

Прочитайте эту книгу целиком, [купив полную легальную версию](#) на ЛитРес.

Безопасно оплатить книгу можно банковской картой Visa, MasterCard, Maestro, со счета мобильного телефона, с платежного терминала, в салоне МТС или Связной, через PayPal, WebMoney, Яндекс.Деньги, QIWI Кошелек, бонусными картами или другим удобным Вам способом.