**РЕФЕРАТ**

**ПО ФАРМАКОЛОГИИ**

**НА ТЕМУ: ВЗАИМОДЕЙСТВИЕ ЛЕКАРСТВЕННЫХ СРЕДСТВ. КЛИНИЧЕСКАЯ ФАРМАКОГЕНЕТИКА**

**1 ВЗАИМОДЕЙСТВИЕ ЛЕКАРСТВЕННЫХ СРЕДСТВ**

Для лечения различных заболеваний в настоящее время в клинической практике довольно часто одновременно используют два и более лекарственных препарата, что повышает эффективность комплексной фармакотерапии при правильно подобранных входящих в комбинацию ингредиентах.

Химико-фармацевтическая промышленность поставляет в аптечную сеть страны лекарственные препараты более двух тысяч наименований, многие из них комбинированные. Возможность совместного применения входящих в препарат лекарств обоснована экспериментальными исследованиями и клиническими наблюдениями. Научно обоснованное рациональное сочетание этиотропных, патогенетических и симптоматических средств является положительной стороной современной лекарственной терапии, ибо при этом дозы отдельных препаратов уменьшаются, что приводит к ослаблению их токсических эффектов, в то же время происходит усиление (потенцирование) терапевтического действия медикаментов.

С другой стороны, нередко недостаточно обоснованное назначение лекарственных средств наносит ущерб всему комплексу лечения либо не дает желаемого лечебного эффекта.

Теоретические и практические (клинические) аспекты взаимодействия лекарственных средств чрезвычайно актуальны, так как в последние годы участились сообщения о взаимодействии между медикаментами, описаны случаи возникающих при этом осложнений, иногда даже со смертельным исходом. Причиной нежелательных эффектов взаимодействия могут быть, во-первых, физическая, химическая или физико-химическая несовместимость и, во-вторых, биофармацевтические и фармакокинетические взаимодействия в организме, связанные как с влиянием одного вещества на всасывание, транспорт, распределение, превращение и элиминацию другого препарата, так и на особенности его фармакодинамики.

Механизм взаимодействия лекарств сложен. F. Hansen (1974) предложил разделить механизмы взаимодействия лекарств на три группы: 1) фармакокинетические взаимодействия, когда одни медикаменты могут влиять на биотрансформацию других лекарств; это взаимодействия, изменяющие процесс всасывания медикаментов в пищеварительном аппарате, либо связывания их с белком плазмы крови; 2) фармакологические взаимодействия, при которых два медикамента оказывают аддитивное или синергическое действие; в обоих случаях основой эффекта является взаимное действие медикаментов на одни и те же или различные структуры (тканные рецепторы); 3) различные взаимодействия, не входящие в указанные выше категории.

Е. G. Ariens и Л. I. Simons предлагают подразделить взаимодействие лекарств по количественному результату на кооперативное (суммирование, или потенцирование) и антагонистическое. С клинической точки зрения выделяют фармацевтическую, фармакокинетическую и фармакодинамическую фазы взаимодействия, В связи с тем что реакция взаимодействия происходит как между самими веществами, так и их эффектами, то удобнее (рациональнее) говорить о двух типах взаимодействия: физико-химическом и фармакологическом. Фармакологическое взаимодействие в свою очередь подразделяют на фармакокинетическое и фармакодинамическое (И. С. Чек-май, 1980).

Физико-химическое взаимодействие происходит в пищеварительном аппарате между препаратами, пищевыми продуктами и пищеварительными ферментами, а также в плазме крови или межткапевой жидкости с белками, липопротеидам, углеводами, биометаллами и другими веществами. В его основе лежат физико-химические закономерности, в результате чего изменяются окраска, дисперсность, выпадает осадок, образуются отсыревающие смеси, изменяется коллоидный (раствор) состав, вследствие химической реакции — инактивация препарата.

Алкалоиды как высокоэффективные средства часто используются для лечения различных заболеваний и выписываются врачами совместно С другими препаратами в порошках, микстурах, глазных каплях, примочках и т. д. Среди алкалоидов наиболее часто образуют осадки папаверин, хинин, апоморфина гидрохлорид, стрихнина нитрат. В то же время кофеин-бензоат натрия, пилокарпина гидрохлорид, кодеина фосфат, скополамина гидробромид, при взаимодействии с другими веществами реже образуют осадки. Например, в микстуре, содержащей натрия гидрокарбонат, папаверина гидрохлорид и настойку валерианы, рН 9,0. Основание же папаверина выпадает в осадок уже при рН 6,4. Соли слабых органических азотистых оснований (дибазол, дикаин, димедрол, новокаин, промедол, тифен, этакридина лактат и др.) притер» певают в щелочных средах изменения подобно солям алкалоидов, В глазных каплях, содержащих сульфацил натрия и дикаин, выпадает осадок местного анестетика.

Малорастворимы в воде бромистоводородные и йодистоводородные соли многих алкалоидов и азотных оснований, Так, в каплях, содержащих кодеина фосфат, натрия бромид и адонизид, осадок выпадает и виде кодеина гидробромида. Сердечные гликозиды легко образуют осадки с солями алкалоидов и Агяжслых^еталлов, дубильными веществами. Поэтому η каплях, содержащих настойку ландыша, пустырника И экстракт боярышника, дубильные вещества последнего осаждают сердечные гликозиды ландыша.

При поступлении лекарственных средств в пищеварительный аппарат возможна реакция их не только между собой, но и с пищей, а также с секретом желудка и кишок, т. е. уже проявляется и фармакокинетическое взаимодействие.

Так, установлено, что содержащийся в молоке кальций образует комплекс С тетрациклина ми и эргокальцнферолом, резко уменьшая их лечебные сн'ойствд.. Активность антикоагулянтной терапии (неодикумарин, фепилин) зависит от наличия в пище витамина К (капуста, ШПИН6Т и др.), ибо между данными веществами существует антагонистическое взаимодействие. Противомикробные свойства сульфаниламидом значительно ослабляются при применении их во время еды. Уровень в крови гризеофульвина зависит от количества липидов в пище. Известно, что этиловый спирт изменяет резорбцию, метаболизм или фармакологическую активность антигипертензивных, антиангинальных средств, антикоагулянтов, снотворных, производных фенотиазина, противогистаминных, антибактериальных препаратов. При одновременном применении веществ, нарушающих абсорбцию или ускоряющих прохождение гликозидов через кишки (неомицина, антацидных средств, холестирамииа), биодоступность и эффективность сердечных гликозидов снижаются.

При поступлении в плазму крови большинство лекарственных средств обратимо связываются с альбуминами плазмы крови, выполняя роль своеобразного депо (резервуара) с большими колебаниями в зависимости от концентрации препарата (недействующая, неэффективная и токсическая). Прочность комплекса и его кинетические свойства существенно влияют на возможность взаимодействия лекарств в процессе их транспорта к тканям. Слабые основания быстрее и прочнее связываются с белками, хотя степень их сродства невелика, поэтому процент связанного лекарства в плазме и тканях относительно постоянен. Лекарства, имеющие рН меньше 7,0, легко замещаются в белковой связи другими препаратами, приводя к возрастанию их концентрации на рецепторах. Клофибрат и толбутамид уменьшают связь сердечных гликозидов с белками крови. Так как связь веществ с белком является обратным процессом и подчиняется закону действующих масс, возможно вытеснение одного соединения другим (бутадион и сульфаниламидные препараты способны замещать неодикумарин в его комплексе с белком и значительно повышать антикоагулянтное действие последнего). Лекарственные средства взаимодействуют и в процессе их метаболизма в организме. Известно более двухсот препаратов, ускоряющих метаболизм фармакологических средств в печени путем усиления (индукции) активности микросомальных ферментов эндоплазматиче-ского ретикулума печени (фенобарбитал, аминазин, мепротан, противо-гистаминные, оральные антидиабетические и противосудорожные препараты, половые гормоны). Ускорению метаболизма лекарств способствуют кофе и чай. Вещества, угнетающие активность микросомальных ферментов печени, галоисдержащие соединения и другие увеличивают Продолжительность действия лекарств, метаболизм которых происходит в этом органе. Никотинамид увеличивает количество окисленных и восстановленных форм никотинамидадениндииуклертидов в данном органе и поэтому используется для лечения отравлений барбитуратами, сердечными гликозидами и другими веществами. Проявляющиеся фармако-динамические взаимодействия лекарств характеризуются либо синергизмом, либо антагонизмом (см. славу 2).

Довольно часто фармакологическое взаимодействие является препятствием для проведения комплексной терапии различных заболеваний. Например, истинно фармакологически несовместимы с сульфаниламидными препаратами производные парааминобензойной кислоты (новокаин, дикаин, анестезии); при одновременном применении этих соединений противомикробные свойства сульфаниламидов почти полностью утрачиваются.

Разновидностью взаимодействия лекарств является их несовместимость; она может быть физической, химической и фармацевтической.

Физическая несовместимость обусловлена недостаточной растворимостью, несмешиваемостью, летучестью, адсорбцией или коагуляцией действующих начал, изменением коллоидного состава, отсыреванием или расплавлением смеси. В результате физической несовместимости избранных ингредиентов утрачивается фармакотерапевтическая ценность всей комбинации, нарушается точность дозировки, затрудняется прием лекарства, изменяются физические свойства и внешний вид готовой лекарственной формы. Например, в смеси настойки валерианы, камфоры и кордиамина образуется осадок камфоры, нерастворимый в водной среде раствора кордиамина. В результате неправильного подбора растворителя выпадает осадок в каплях для носа, содержащих 1 г ментола и 10 мл глицерина, так как ментол растворяется в глицерине только в соотношении 1 :500. Кристаллики ментола вызывают раздражение слизистой оболочки носа. Из-за недостаточной растворимости веществ в растворителях плохо подобранная смесь может оказывать вредное воздействие. При применении ушных капель, содержащих кристаллический фенол и вазелиновое масло, описаны случаи химического ожога барабанной перепонки выпадающим в осадок нерастворимым избытком фенола.

Химическая несовместимость возникает вследствие химической реакции (окисления, восстановления, гидролиза, двойного обмена и т. д.) веществ друг с другом. В результате химической несовместимости утрачивается терапевтическая ценность лекарственной композиции либо изменяется ее эффект, причем вновь образованные соединения могут оказаться токсичными. Кислоты и препараты с кислой реакцией образуют осадки с солями алкалоидов пуриновой группы, антибиотиками, препаратами корня солодки, щелочнореагирующими веществами.

При описании взаимодействия лекарств следует остановиться на возможностях одновременного назначения нескольких препаратов внутрь и парентерально. Если несовместимость лекарственных средств не доказана, более целесообразно назначать их внутрь с небольшим (до 1 ч) перерывом. Вводить в одном шприце несколько веществ можно только после проведения специальных экспериментальных исследований.

Теоретически различные аспекты взаимодействия лекарств пока еще не всегда можно научно обосновать. Так, хорошо известны явления химического и фармакологического взаимодействия витаминов. В то же время в пищевых продуктах (овощах, фруктах и др.) обычно находится несколько витаминов, однако явлений несовместимости не наблюдается. Ддя выяснения разнообразных аспектов взаимодействия лекарств необходимы дальнейшие исследования.

Изучение механизмов взаимодействия лекарственных средств является одним из возможных путей повышения эффективности комбинированной терапии.

Для выявления и исследования максимально большого числа возможных сочетаний лекарственных средств необходимы совместные усилии клиницистом фармакологов.

**2 КЛИНИЧЕСКАЯ ФАРМАКОГЕНЕТИКА**

Клиническая фармакогенетика — новое направление в клинической фармакологии, изучающее генетически детерминированные реакции больного человека на лекарственные средства, имеющие существенное клиническое значение. Основные задачи клинической фармакогенетики: определение роли наследственных факторов в формировании реакций организма на вводимые лекарства, в том числе неблагоприятных реакций, нередко ведущих к тяжелым последствиям; разработка эффективных мер их профилактики и лечения; изыскание новых путей повышения эффективности фармакотерапии различных заболеваний,' в том числе наследственных; изучение сущности уже известных и вновь обнаруживаемых энзимопатий, при которых резко нарушается действие лекарственных средств; разработка доступных методов выявления лиц — носителей атипичных ферментов, которые прямо или косвенно влияют ни фармакокинетику и фармакодинамику лекарств.

Важной проблемой клинической фармакогенетики является индивидуальная чувствительность людей к лекарственным средствам в зависимости от генотипа. Известно, что больные в разной степени реагируют на лекарственные препараты. Специальные исследования показали, что индивидуальная чувствительность ко многим лекарствам колеблется В больших пределах: например, к дикумарину — в 10—13 раз, к бута-диону — в 6—7 раз, к антипирину —в 3—5 раз, к фторотану — в 4 раза. При приеме нортриптилина по 0,025 г 3 раза в день концентрация его в плазме различных индивидов колеблется от 12 до 250 мг/л.

При лечении дифенином больных эпилепсией концентрация его в плазме может превышать терапевтическую, вследствие чего возникают побочные реакции и осложнения: при уровне 20—30 мг/л— нистагм, 30—40 мг/л —- атаксия, 40—60 мг/л — психические нарушения. С другой стороны, если концентрация препарата не превышает 5—10 мг/л, лечение эпилепсии дифенином малоэффективно или неэффективно. Лишь при уровне дифенина 15—20 мг/л лечение достаточно результативно и неопасно. Это характерно и для других лекарственных средств.

В результате специально проведенных фармакологических исследований установлено, что ведущую роль в действии лекарственных веществ играют генетические факторы. Период полувыведения лекарств из плазмы колеблется у различных индивидов в больших пределах. Эти различия несколько меньше выражены у двуяйцевых близнецов одной и той же пары и практически отсутствуют у однояйцевых близнецов.

Существуют многочисленные доказательства того, что очень часто различия в чувствительности людей к лекарствам связаны с неодинаковой интенсивностью их метаболизма из-за генетически обусловленных различий в активности ферментов, обеспечивающих этот процесс. При высокой активности ферментов метаболизм соответствующих лекарственных веществ происходит быстро, поэтому содержание их в крови, органах и тканях может не достигать терапевтического уровня, и наоборот. Наряду с этим могут иметь значение и генетические факторы, обеспечивающие всасывание и распределение лекарств в организме, как и чувствительность рецепторов органов-мишеней к ним.

Выяснение сущности индивидуальной чувствительности людей к лекарственным препаратам необходимо для определения оптимальных доз любого лекарственного средства для каждого больного и составления индивидуальных программ высокоэффективной безопасной фармакотерапии. С этой целью определяют время полувыведения лекарства из плазмы при однократном его назначении, величины устойчивой (равновесной) концентрации при курсовом лечении и др. Внедрение таких приемов в клиническую практику будет способствовать ранней коррекции доз и способов назначения лекарственных средств, особенно сильнодействующих и потенциально токсичных, в частности непрямых антикоагулянтов, противосудорожных, многих психотропных, антидиабетических препаратов для внутреннего применения.

Имеются достижения и в области повышения эффективности фармакотерапии некоторых наследственных заболеваний. В качестве средств заместительной терапии используют метаболиты, не образующиеся в организме больных в связи с генетическим дефектом (например, применение уридиловой и цитодиловой кислот при оротовой ацидурии). По этому же принципу применяются гормональные препараты при наследственных заболеваниях эндокринных желез: альдостерон и дезок-сикортикостерона ацетат—при адрено-генитальном синдроме; тиреоидин и трийодтиронина гидрохлорид — при семейной форме зоба; панкреатин — при дефиците панкреатической липазы и др. Улучшились результаты лечения некоторых форм наследственных желтух в связи с применением средств, оказывающих индуктивное действие на ферменты билирубинового обмена, например фенобарбитала, повышающего активность уридиндифосфатглюкуронилтрансферазы. Для лечения некоторых наследственных заболеваний с успехом применяют препараты, связывающие продукты аномального обмена и способствующие выведению их из организма. Так, унитиол, тетацин-кальций и d-пеницилл-амин применяют для лечения больных гепато-лентикулярной дистрофией, дефероксамин — гемохроматозом, урикозурические средства и ингибиторы синтеза мочевой кислоты — для лечения больных первичной подагрой и др. При наследственных заболеваниях используется и такой принцип фармакотерапии, как действие на нарушенные звенья обмена веществ с целью ослабления клинических проявлений болезни. В частности, назначение кортикотропина в больших дозах способствует усилению синтеза кислых мукополисахаридов и торможению патологических нарушений при гаргоилизме, синдроме Моркио и других формах поражения соединительной ткани.

При наследственных заболеваниях, характеризующихся выраженной толерантностью к витаминам, широко применяются витаминные препараты в больших, нередко так называемых мегавитаминных, дозах. Так, временное улучшение клинического состояния больных подострой некротизирующей энцифаломиелопатией наступает в результате применения тиамина До 1,5 г в сутки, больных детей с дефектом пиру-патдегидрогеназного комплекса — до 0,3—0,6 г в сутки, больных лей-цииозом —до 0,05—0,1 Ι η сутки. У больных пиридоксинза виси мой формой гомоцистинурии в случае назначения пиридоксина по 0,25— 0,5 · г и более η сутки снижается или полностью исчезает гомоцистин из крови и МОЧИ. При наследственной сидероакрестической анемии при лечении пиридоксином в больших дозах (по 0,3—0,8 г в сутки в течение 2—3 под) Ρ сочетании с цианокобаламином (по 200 мкг в сутки) развиваются ретикулоцитарный криз и гематологическая ремиссия. Приходится назначать в больших дозах никотиновую кислоту при болезни Хартнупа, фолиевую кислоту — при фолатзависимой мегало-блпстической анемии, цианокобаламин — при цианокобаламинзависимой форме коферментдефицитиой метилмалонатацидемии, препараты витамина D — при фосфат-диабете и др.

Расширение представлений о сущности и характере наследования, получение новых данных о действии лекарственных средств в сочетании с другими агентами внешней среды на проявляемое мутантных генов даст возможность разработать новые средства лечения наследственных заболеваний.

К существенным достижениям клинической фармакогенетики относятся выяснение сущности наследственных атипичных реакций организма на лекарственные средства, разработка соответствующих методов XX профилактики и лечения. При наследственных заболеваниях (генетических дефектах) действие лекарственных веществ может резко усиливаться или, напротив, проявляться в очень слабой степени (наследственная толерантность), Кроме того, могут возникать атипичные реакции в виде резкого повышения токсичности лекарств, так и обострения вяло протекающего или находящегося в стадии ремиссии наследственного заболевания (провоцирующее действие),

К генетическим нарушениям (заболеваниям), при которых резко  
возрастает фармакологическое действие и в связи с этим токсичность  
определенных лекарственных препаратов, относятся: наследственная  
недостаточность сывороточной бутирилхолинэстеразы, фенилкетонурия,  
недостаточность гидроксилаз печени смешанного типа, недостаточность  
гипоксантин фосфорибозилтрансферзы и семейная вегетативная дис  
функция (сидром Райли ― Дея).

У лиц с недостаточностью бутирилхолинэстеразы резко возрастает чуствительность к дитилину и другим эфирам холина в связи с замедлением их метаболизма. Вследствие этого миопаралитическое действие дитилииа удлиняется во много раз, особенно у лиц с генотипами , тем более . При этой наследственной патологии менее интенсивен метаболизм кислоты ацетилсалициловой и новокаина, что, впрочем, существенно не отражается на их действии.

При наличии наследственной недостаточности гидроксилаз смешанного типа снижается интенсивность и меняется характер метаболизма дифенина, непрямых антикоагулянтов и фенацетина. Вследствие снижения интенсивности парагидроксилирования дифенина повторный прием его приводит к кумуляции, проявляющейся рядом побочных реакций и осложнений: головокружением, возбуждением, лихорадкой, нистагмом, тремором, атаксией; возможен полиневрит. Из-за торможения гидроксилирования непрямых антикоагулянтов (дикумарина, неодикумарина, варфарина) резко возрастает их влияние на свертывание крови, наблюдаются кровоизлиния в головной мозг, пищеварительный аппарат и др. При наследственной недостаточности гидроксилаз смешанного типа в место диэтилирования фенацетина происходит его гидроксилирование и образование метаболитов с высоким метгемоглобинобразующим потенциалом. Возникает метгемоглобинемия, протекающая на фоне выраженных неврологических симптомов.

При недостаточности гипоксантин-фосфорибозилтрансферазы, наблюдаемой примерно у 0,5 % больных подагрой и у больных синдромом Леша — Найхана, нарушаются пуриновый обмен и метаболизм аллопу-ринола, Маркаптопурина и азатиоприна. В случае лечения таких больных аллопуринолом возможно образование ксантиновых камней. При повторном приеме этого средства концентрация его в организме нарастает до уровня, при котором подавляется активность ксантиноксидазы. В .связи с этим тормозится окисление ксантина, содержание его нарастает вплоть до выпадания в осадок и образования ксанти-новызб|йсамней. В свою очередь, лечение больных с недостаточностью гипоксантин фосфорибозилтрансферазы меркаптопурином или азатиоприном эффекта не дает, так как они не превращаются в фармакологически активные метаболиты.

При фенилкетонурии, характеризующейся недостаточностью фенилаланингидроксилазы, метаболизм лекарственных средств не нарушается, но резко возрастает чувствительность адренорецепторов сосудов к адреналину и норадреналину. Вследствие этого действие катехолами-нов, особенно при введении в вену, увеличивается в 2—3 раза. Резко возрастает чувствительность больных с синдромом Райли—Дея к фторотану, метоксифлурану и метахолину, что проявляется побочными реакциями вегетативной нервной системы, для предупреждения или устранения которых назначают инъекции атропина или пропранолола, В связи с увеличением чувствительности организма при указанных наследственных заболеваниях соответствующие лекарственные препараты противопоказаны или назначаются в уменьшенных дозах. Недопустимо применение дитилина при недостаточности сывороточной бутирилхолинэстеразы, непрямых антикоагулянтов и фенацетина — при недостаточности гидроксилаз печени, аллопуринола — при недостаточности гипоксантин-фосфорибозилтрансферазы, фторотана, метоксифлу-рана и метахолина — при синдроме Райли—Дея. Нецелесообразно назначать меркаптопурин и азатиоприн при недостаточности гипоксан-тин фосфорибозилтрансферазы. Дозы дифенина при недостаточности гидроксилаз смешанного типа действия, а адреналина и нора дрена ли» на — при фенилкетонурии следует уменьшать.

При многих наследственных заболеваниях действие ряда лекарственных средств резко ослабляется: адреналина, глюкозы и галактозы— при недостаточности глюкозо-6-фосфатазы (нефромегальном гликогеиозе), дитилина и других эфиров холина — при повышенной активности сывороточной бутирилхолинэстеразы, тиамина — при тиаминзависимых заболеваниях (подог й некротизирующей энцефало-миелопатии, дефекте пируватдегидрогеназного комплекса, лейцинозе), пиридоксина — при пиридоксиизависимых синдромах (гомоцистинурии, цистатионинурии, ксаитуренурии, пиридоксинзависимом синдроме), пиридоксина, препаратов железа и цианокобаламина — при сидероахрестической анемии, цианокобаламина — при метилмалонатацидемии, биотина — при пропионатацидемии и N метилкротоноилглицинурии, препаратов зргокальциферолг, — при наследственных нарушениях обмена витамина D (фосфат-диабете, гипофосфатазии, псевдодефицитном D-зависимом рахите, глюкозаминофосфат-диабете), никотиновой кислоты — при болезни Хартнупа, фолиевой кислоты — при дефекте фолат-редуктазы, паратиреоидина, кортикотропина и других гормональных препаратов —- при некоторых наследственных болезнях желез внутренней секреции. При таких заболеваниях указанные препараты дают эффект лишь в больших дозах. В спою очередь действие таких лекарственных средств вообще не проявляется: Перекись водорода — при акаталазии, пиридоксина — при пиридоксинрезистентной форме гомо-цистинурии, цистатионинурии, ксантуренурии, цианокобаламина — при цианорезистентной форме метилмалонатацидемии, биотина — при био-тинрезистентиой форме пропионатацидемии и др.

При многих генетических дефектах резко возрастает токсичность лекарственных средств. При заболеваниях, сопровождающихся недостаточностью глюкозо-6-фосфатдегидрогеназы, глутатион-редуктазы, дефектом в ферментах, обеспечивающих синтез глутатиона, и нестабильными формами гемоглобина, применение многих препаратов вызывает гемолитический криз и анемию. В случае таких наследственных заболеваний недопустимо назначать противомалярийные средства (примахин, хинга-мин, пентахин, акрихин, хиноцид), жаропонижающие и анальгезирующие препараты (ацетанилид, фенацетин, кислоту ацетилсалициловую, амидопирин, антипирин), сульфаниламиды, производные нитрофурана (фурацилин, фуразолин, фуразолидон, фурадонин), викасол, ПАСК, левомицетин, новарсенол, метиленовый синий, бутамид, хинидин и др. У больных после приема этих средств (чаще на 2—3-й день) появляются сильная головная боль, боль в животе, пояснице и других частях тела, общая слабость, разбитость, резкая одышка, повышается температура тела. Возможны неукротимая рвота, коллаптоидное, даже коматозное состояние, анурия с уремическими явлениями. Развиваются метгемоглобинемия и желтуха. Содержание гемоглобина в сыворотке крови может достигнуть 0,12—0,19 ммоль/л (200—300 мг%), а билирубина— 171—267 ммоль/л (10—16 мг%). Из-за наличия гемоглобина,, гемосидерина и уробилина моча приобретает цвет черного пива.

Есть менее серьезны последствия применения наркозных средств (фторотана, метоксифлурана, эфира для наркоза, циклопропана и др.), а также дитилина при наследственном предрасположении к злокачественной гипертермии: стремительно повышается температура тела до 43 °С и более, развиваются прогрессирующая мышечная ригидность, тахикардия, одышка, цианоз, респираторный и метаболический ацидоз, увеличивается содержание калия, но снижается уровень кальция в крови. В большинстве случаев это заканчивается смертью в результате сердечной слабости и недостаточности почек.

Под влиянием фторотана и дитилина значительная гипертермия  
возникает и при osteogenesis imperfecta. Однако в отличие от случаев  
предрасположения к злокачественной гипертермии при этом заболевании для снижения температуры тела достаточно назначить жаропонижающие средства.

Токсичность производных гидразида изоникотиновой кислоты (ГИНК), а также сульфадимезина, апрессина и фенелзина для больных, относящихся к фенотипу медленных инактиваторов, проявляется в большей степени, чем относящихся к фенотипу быстрых инактиваторов, в связи с замедленным метаболизмом их N-ацетилтрансферазой и постепенно развивающейся кумуляцией. При повторном приеме, например изониазида, у медленных инактиваторов чаще возникают головная боль, головокружение, раздражительность, бессонница, боль за грудиной, сердцебиение, полиневрит, У больных эпилепсией могут учащаться припадки. В связи с этим таким лицам производные ГИНК назначают в меньших дозах, чем лицам, относящимся к фенотипу быстрых инактиваторов. Кроме того, их рекомендуется назначать в сочетании с пиридоксином для предупреждения возникновения полиневрита. При сочетании производных ГИНК с другими препаратами, метаболизирующимися N-мцетздтрансферазой, в частности с апрессином, сульфадимезином или феделзином, осложнения учащаются.

Лекарственные средства оказывают провоцирующее действие при таких наследственных заболеваниях, как печеночные порфирии, первичная подагра, генетически детерминированные гипербилирубинемии, периодические параличи, метгемоглобинемии и др.

При печеночой порфирии (в виде интермиттирующей острой порфирии, протокопропорфирии и копропорфирии) барбитураты, сульфоны, сульфаниламиды, амидопирин, гризеофульвин, эстрогены, некоторые противоеудорожные вещества и транквилизаторы, а также наркозные средства, ялорохин и алкоголь вызывают обострение заболевания: приступы кишечной колики, нередко психические расстройства, острую недостаточность печени, явления гипокалиемического ацидоза, иногда кому, Для купирования приступа назначают морфин, аминазин, препараты пуринового ряда, кортикостероиды.

У лиц с генетически детерминированным предрасположением к нарушению обмена пуринов признаки подагры возникают под влиянием алкоголя, диуретических средств (хлортиазида, фуросемида), при лечении цианокобаламином, солями золота, пенициллином, стрептомицином, препаратами печени и др. У таких больных приступ может возникнуть и в результате внезапного прекращения инъекций АКТГ или приема глюкокортикостероидов. Внезапно или после продромального периода (психическая подавленность, кишечные расстройства), обычно ночью, появляется боль в одном или нескольких суставах. Суставы отекают, кожа над ними гиперемированная, напряженная, появляется сильный озноб. Температура тела повышается до 41 °С и более.

У лиц с наследственной неконъютированной гипербилирубинемией (синдром Криглера—Найяра, синдром Жильбера) многие препараты способствуют, ухудшению состояния в связи с усилением гипербилирубинемии и желтухи. К ним относятся: а) ингибиторы уридиндифосфат-глюкуронилтрансферазы — новобиоцин, стрептомицин, левомицетин, прогестерон и его аналоги и др., б) препараты, метаболизирующиеся Способом конъюгации с глюкуроновой кислотой,— ПАСК, сульфаниламиды, средства для холецнетографии, оральные контрацептивы, в состав которых входят эстрогены, а также барбитураты, вика со л, алкоголь и др. Применение эстрогенов и противозачаточных средств, в состав которых они входят, как и прием алкоголя при синдромах Дубина—Джонсона и Ротора, приводит к торможению выделения билирубина печенью, в связи с чем интенсивность желтухи нарастает. У больных с синдромом Дубина—Джонсона прием, например, внутрь противозачаточных средств может превратить мягко протекающую гипербилирубинемию в выраженную клиническую желтуху.

При гемофилии и болезни Виллебранда применение кислоты ацетил  
салициловой может вызвать массивное кровотечение (гемартрозы,  
желудочно-кишечные кровотечения, кровоизлияния в мозг и др.). Инсу  
лин, минералокортикоиды (крохмаль), адреналин, этиловый алкоголь, аммония глицеризинат могут спровоцировать приступ периодического гипокалиемического паралича семейного (болезни Вестфаля). Обычно ночью внезапно возникает вялый паралич мышц, чаще нижних конечностей, исчезают сухожильные рефлексы, нарушается дыхание, затемняется сознание. На высоте приступа снижается уровень калия в крови, Приступы периодического гиперкалиемического паралича (болезни Гамсторп) может вызвать применение калия хлорида, а также наркозных препаратов. Симпатомиметические и холинолитические средства, как и противогистаминные препараты с холиделитическими свойствами, провоцируют приступы застойной формы первичной глаукомы не только при инстилляции растворов этих средств в конъюнктивальный мешок, но и при приеме внутрь и тем более парентерально. При наследственной метгемоглобинемии, в том числ^ протекающей латентно, резко возрастает чувствительность к солям и эфирам азотной и азотистой кислот (натрия нитриту, амилнитриту, нитроглицерину и др.), сульфонам и хлоратам, сульфаниламидам, левомицетину, ПАСК, фурадонину, противомалярийным (примахину, хинину), жаропонижающим и анальгезирующим средствам (ацетаиилиду, парацетамолу, антипирину, фенацетину) и др. Некоторые средства (нитриты, хлораты, хиноны) вызывают метгемоглобинемию лишь при передозировке. У больных же с наследственной метгемоглобинемиеи обострение заболевания развивается при применении этих средств в терапевтических дозах даже однократно. Резко возрастает содержание метгемоглобина в крови, появляются цианоз, сердцебиение, одышка, слабость, головная боль. Нитриты, хлораты и хиноны вызывают метгемоглобинемию путем непосредственного действия на гемоглобин, другие окисляют его за счет метаболитов, образующихся в процессе их биотрансформации в печени и других органах. Установлено, что N-гидроксилирование является важным этапом на пути образования метаболитов с метгемогло-бинобразующими свойствами, как и процессы, ведущее к продукции аминофенолов. Полагают, что нитробензолы превращаются в метгемо-глобинобразующие метаболиты путем восстановления в арилгидроксиламины.

Задачи клинической фармакогенетики вытекают из запросов практического здравоохранения и основываются на уже имеющихся успехах в разработке коренных проблем фармакологии и фармакотерапии. Для клинического применения лекарственных средств необходимы дальнейшие изыскания приемов и способов значительного повышения эффективности лекарственного лечения, разработка эффективной фармакотерапии наследственных болезней, предупреждение побочных реакций и осложнений при применении лекарств. Необходимы новые исследования по выяснению ро генетических факторов в индивидуальной реакции организма на лекарства; их взаимосвязи с внешними факторами, по выработке объективных критериев для определения индивидуальной дозировки лекарств с учетом пола, возраста и состояния организма на любой стадии заболевания. Создание классификации лекарственных средств по принципу сходства их метаболизма поможет избежать токсических эффектов при различной патологии, в том числе наследственной. Для повышения эффективности фармакотерапии необходимо также изыскание приемлемых методов преодоления наследственной толерантности организма к лекарствам.

Дальнейшие исследования по выяснению роли генетических факторов в индуктивном и ингибирующем действии лекарственных средств и других агентов внешней среды будут способствовать более рациональному использованию сочетаний различных препаратов, поиску новых средств, повышению эффективности сочетания фармакотерапии с санаторно-курортным лечением, физиотерапией, диетотерапией, серо-и вакцинотерапией и др.

Новые данные о сущности генетически детерминированных атипичных реакций организма на лекарства, выяснение их гетенических, биохимических и клинических особенностей являются основой для дальнейшей разработки методов профилактики осложнений фармакотерапии, для прогнозирования их. Важное значение имеют установление типа наследования фармакогснетических эффектов и разработка тестов, облегчающих их выявление. Необходимы исследования в целях выяснения роли генетических факторов в возникновении некоторых форм аллергии, поражений печени, почек и других органов при назначении лекарств.

**Использованная литература**

1. Справочник по клинической фармакологии и фармакотерапии Чекман И.С, Пелещук А.П., Пятак О.А. и др.; Под ред. И.С. Чекмана, А.П. Пелещука, О.А. Пятака.— К. : Здоров'я, 1987...—736 с.