

К.А. Посохова<sup>1</sup>, О.В. Матвеева<sup>2</sup><sup>1</sup>ДВНЗ «Тернопільський державний медичний університет імені І.Я. Горбачевського»<sup>2</sup>Державний експертний центр МОЗ України, Департамент фармаконадзора, Київ

# Вплив індивідуальних особливостей організму, патологічних процесів, комбінованого застосування лікарських засобів на їх ефективність

Аналізуються причини зниження (відсутності) ефективності лікарських засобів: генетично зумовлені особливості пацієнта, вплив коморбідних патологічних процесів, наслідки взаємодії лікарських засобів при їх комбінованому застосуванні, їх взаємодії з харчовими продуктами, вплив тютюнопаління, резистентність інфекційного збудника до антимікробного препарату.

**Ключові слова:** лікарські засоби, відсутність ефективності.

Одним із небажаних результатів призначення лікарських засобів є відсутність очікуваного ефекту від їх застосування (відсутність ефективності лікарських засобів) — неспроможність лікарського засобу зумовити фармакологічну дію у разі, якщо його призначення для лікування чи профілактики захворювань здійснюється згідно з інструкцією для медичного застосування (Матвеева О., Яйчена В., 2014).

Відсутність ефективності (ВЕ) лікарського засобу може виникнути з багатьох причин. Наприклад, це може бути результатом неналежного застосування лікарського засобу, коли препарати призначаються не за показаннями (антибактеріальні антибіотики при вірусних захворюваннях, аміноглікозиди при легкому перебігу позаликарняної пневмонії тощо), порушення схем дозування лікарського засобу і тривалості лікування, ігнорування впливу коморбідних патологічних процесів (серцево-судинної недостатності, ожиріння, алкоголізму), генетично зумовлених особливостей пацієнта, неврахування наслідків взаємодії лікарських засобів при їх комбінованому застосуванні, особливо за наявності поліпрагмазії, взаємодії лікарських засобів із компонентами їжі, впливу тютюнопаління (Белоусов Ю.Б., Гуревич К.Г., 2005). На особливу увагу заслуговує така причина ВЕ лікарських засобів, як відсутність чутливості інфекційного збудника до антимікробного препарату.

Незважаючи на те що застосування лікарських засобів у наш час ґрунтується на засадах доказової медицини, у багатьох випадках ефективність фармакотерапії, за даними ВООЗ, не перевищує 60% (Журавлева М.В. і соавт., 2015). Серед інших факторів генетичний поліморфізм розглядається як одна з ключових причин різної інтенсивності відповіді організму на введення лікарських засобів. Зокрема, застосування антигіпертензивних лікарських засобів лише у 30–50% пацієнтів супроводжується досягненням цільового рівня артеріального тиску (Яковлева О.О. та співавт., 2011). Дія психотропних лікарських засобів значною мірою залежить від генетичних особливостей організму (Kempin S.J., 1983; Иванов А.М. і соавт., 2010а; б). Поліморфізм гена, що забезпечує глюкуронування опіоїдних анальгетиків, може стати причиною відсутності терапевтичної ефективності морфіну у 30% пацієнтів, які отримують його з метою знеболення (Боброва О.П. і соавт., 2017). Ефективна доза варфарину коливається у межах 0,7–9,8 мг (Барышева В.О., Кетова Г.Г., 2016). У 20% випадків застосування клопідогрелю його антиагрегантний ефект не проявляється, що потребує призначення іншого препарату (Барышева В.О., Кетова Г.Г., 2016). На ефективність лікарських засобів також суттєво впливає генетична варіабельність їх фармакокінетики (Белоусов Ю.Б., Гуревич К.Г., 2005; Кравченко І.А., 2005).

Роль генетичних факторів у зменшенні (відсутності) дії лікарських засобів представлена у **табл. 1** (Скакун Н.П., 1981; Seif A. et al., 2004; Кравченко І.А., 2005; Hider S.L. et al., 2007; Зборовский А.Б. і соавт., 2008; Панчишин Ю.М., Якубенко Ю.П., 2011; Махарин О.А. і соавт., 2012; Садвакас А.С., 2014; Мельник А.А., 2016; Food and Drug Administration US, 2016; Сидоренко І.А. і соавт., 2017).

Відповідно, для підвищення ефективності фармакотерапії та призначення лікарських засобів згідно з принципами персоналізованої медицини надзвичайно актуальним є проведення фармакогенетичного тестування. Подібні тести вже розроблені та впроваджені у клінічну практику США, Канади, Австралії та країн Європи (Сычев Д.А. і соавт., 2009; Food and Drug Administration US, 2016).

Зниження ефекту деяких груп лікарських засобів (нітратів, адреноміметичних, снодійних лікарських засобів, особливо похідних барбітурової кислоти, транквілізаторів, опіоїдних анальгетиків тощо), як відомо, може бути наслідком виникнення толерантності чи тахіфілаксії при їх повторному застосуванні. Останнє є результатом розвитку складних компенсаторних механізмів, зокрема змін фармакокінетики лікарських засобів, зниження/підвищення кількості та чутливості специфічних рецепторів, активності нейромедіаторних систем тощо (Белоусов Ю.Б., Гуревич К.Г., 2005).

На ефективність лікарських засобів може суттєво вплинути стан здоров'я пацієнта, зокрема наявність супутніх захворювань та їх дія на фармакокінетику лікарських засобів. Так, при застійній серцевій недостатності спостерігається порушення всмоктування в шлунково-кишковому тракті та сповільнення секреції в ниркових каналцях

**Таблиця 1.** Роль генетичних особливостей організму у зменшенні (відсутності) дії лікарських засобів

Зменшення/ відсутність ефекту лікарських засобів	Ключовий фактор
Варфарин та інші непрямі антикоагулянти	Зниження спорідненості до рецепторів гепатоцитів
Ацетилсаліцилова кислота, клопідогрель	Поліморфізм у гені тромбоцитарного рецептора фібриногену (ITGB3)
Перекис водню	Акаталазія
Такролімус	Підвищена активність цитохрому P450 3A5
Інгібітори ангіотензин-перетворювального ферменту	DD-генотип поліморфізму гена ангіотензинперетворювального ферменту
Ондасетрон	Підвищена активність цитохрому P450 2D6
Клозапін	Поліморфізм генів 5HT <sub>2A</sub> -рецепторів
Андрогени	Інактивуючі точкові мутації в домені андрогенного рецептора
Бусульфан	Відсутність філадельфійської хромосоми
Калецитабін	Дефіцит дигідропіримідиндегідрогенази
Вазопресин	Зниження чутливості вазопресинових V2-рецепторів у дистальних ниркових каналцях
Статини	ABCA1- чи APOE-ε3-генотип; експресія алеля цитохрому P4503A5; зниження активності білка – переносника ефірів холестеролу
Метотрексат	Носійство алеля T поліморфізму гена метилентетрагідрофолатредуктази (MTHFR C677T)
Морфін	Відсутність гена MOR-1, який кодує мю-опіатні рецептори
Препарати заліза	Зниження рівня трансферину
Вітамін D	Порушення утворення його активних метаболітів у нирках

**Таблиця 2.** Фактори, що спричиняють зниження ефективності діуретиків (Зборовський А.Б. і соавт., 2008, зі змінами)

Фактор	Механізм зниження ефективності	Шляхи подолання
Ниркова недостатність	Зменшення кількості функціонуючих нефронів	Підвищення дози та комбінування діуретиків
Нефротичний синдром	Зв'язування діуретиків білком сечі	Підвищення дози, частоти прийому в низьких дозах, внутрішньовенне введення, комбінована терапія
Цироз печінки	Механізм невідомий (ймовірно, підвищений рівень альдостерону)	Підвищення дози, частоти прийому в низьких дозах, комбінована терапія
Застійна серцева недостатність (ступінь рефрактерності зростає із підвищенням тяжкості патології)	Неповна і сповільнена абсорбція	Внутрішньовенне введення, частий прийом у низьких дозах, комбінована терапія

**Таблиця 3.** Вплив серцевої недостатності на фармакокінетику деяких препаратів-проліків (Белоусов Ю.Б., Гуревич К.Г., 2005, зі змінами)

Препарат	Всмоктування	Метаболізм
Еналаприл	Знижене	
Лізиноприл	Сповільнене	
Цилазаприл	Знижене	
Раміприл	Знижене	Сповільнення утворення активного метаболіту
Трамадол	Знижене	
Лозартан	Знижене	
Клопідогрель	Знижене	
Кодеїн	Знижене	

**Таблиця 4.** Несумісність лікарських засобів при їх застосуванні в інфузійних розчинах (Белоусов Ю.Б., Гуревич К.Г., 2005, зі змінами)

Лікарський засіб	Несумісність	Причина
Тіопентал натрію	Суксаметоній	Утворення осаду
Інсулін	Протамін	Зниження активності інсуліну
Гепарин	Симпатоміметичні аміни	Утворення осаду
	Тетрацикліни	Утворення осаду
	Аміноглікозиди	Утворення осаду
	Гідрокортизон	Інактивація гепарину
Канаміцин	Гідрокортизон	Інактивація канаміцину
Пеніциліни	Гідрокортизон	Інактивація пеніцилінів
	Тетрацикліни	Утворення осаду
	Гентаміцини	Інактивація гентаміцину
Тетрацикліни	Пеніциліни	Утворення осаду
	Сульфаніламід	Утворення осаду
	Гідрокортизон	Утворення осаду
	Солі кальцію	Утворення осаду
	Цефалоспорины	Утворення осаду
	Натрію гідрокарбонат	Утворення осаду
Новокаїнамід	Фуросемід	Утворення осаду
Тіаміну бромід	Фуросемід	Утворення осаду
Вітамін В <sub>12</sub>	Вітаміни С, В <sub>6</sub> , РР, В <sub>8</sub> , В <sub>1</sub> , В <sub>2</sub>	Руйнування вітамінів

фуросеміду, що супроводжується підвищенням рівня його порогового ефекту. Інші причини, які сприяють розвитку толерантності до діуретиків, представлено у табл. 2.

При серцевій недостатності може змінюватися фармакокінетика і знижуватись ефективність лікарських засобів, що належать до групи проліків (prodrugs) та набувають фармакологічної активності в результаті метаболічних перетворень (табл. 3) (Белоусов Ю.Б., Гуревич К.Г., 2005; Яковлева О.О. та співавт., 2011).

Ще один патологічний процес, що може істотно вплинути на фармакокінетику лікарських засобів, — ожиріння. Відомо, що понад 30% мешканців Землі мають надмірну масу тіла. При застосуванні у таких пацієнтів високо ліпідорозчинних лікарських засобів їх розподіл змінюється, відбувається накопичення препарату в жировій тканині, тому концентрація лікарських засобів у ділянці специфічних рецепторів може знижуватись із суттєвим зменшенням чи втратою фармакологічної активності лікарських засобів. У таких випадках необхідна корекція дозування або ж, як у разі застосування тіопенталу натрію — повторне введення препарату.

Зниження ефективності фармакотерапії може бути результатом фармацевтичної, фармакокінетичної та фармакодинамічної взаємодії лікарських засобів при їх комбінованому застосуванні, особливо — при поліпрагмазії.

У табл. 4 наведено приклади несумісності деяких лікарських засобів при їх застосуванні в інфузійних розчинах.

У деяких випадках зниження фармакотерапевтичної активності лікарських засобів зумовлене його сорбцією на поверхні системи для внутрішньовенної інфузії, виготовленої з полівінілхлориду. Це явище описане для нітрогліцерину, ізосорбїду динітрату, ізосорбїду-5-мононітрату, діазепаму, лоразепаму, мідазоламу, інсуліну, інтерферонів, аміназину, німодипіну, амідарону, хлорметіазолу, хлорохіну сульфату, тіопенталу натрію, пропופолу, дипразину (Weir S.J. et al., 1985; Martens H.J. et al., 1990; Seifi A. et al., 2004; Thompson C. et al., 2012; Рэнкі П.Дж. і соавт., 2014).

Взаємодія між лікарськими засобами може відбуватися на етапі всмоктування у шлунково-кишковому тракті, що також у деяких випадках супроводжується зменшенням вираженості фармакологічного ефекту (Белоусов Ю.Б., Гуревич К.Г., 2005) (табл. 5, 6). При цьому між лікарськими засобами можлива хімічна чи фізико-хімічна взаємодія, порушення дії препарату внаслідок зміни рН шлунка. Зокрема, сукральфат не комбінують з антацидними засобами, інгібіторами Н<sup>+</sup>/К<sup>+</sup>-АТФази чи з Н<sub>2</sub>-гістаміноблокаторами, оскільки при зсуві рН у лужний бік суттєво зменшується його захисна дія. Якщо лікарський засіб всмоктується у кишечнику повільно (наприклад дігоксин), то його одночасне застосування із прокінетиками чи проносними препаратами може істотно знизити його ефективність (Самура Б.А. (ред.), 2009). Деякі ліки конкурують за транспортні системи тонкої кишки. Абсорбція і, відповідно, ефек-

**Таблиця 5.** Приклади зниження ефективності як результат взаємодії лікарських засобів на етапі всмоктування у шлунково-кишковому тракті (Белоусов Ю.Б., Гуревич К.Г., 2005, зі змінами)

Препарат 1	Препарат 2	Результат взаємодії
Тетрацикліни	Препарати заліза	Грипінена всмоктування 1
Фторхінолони	Солі кальцію	Утворення нерозчинних комплексів з 1
	Алюміній-, магніймісні антациди	Зниження абсорбції 1
Н <sub>2</sub> -гістаміноблокатори	Антацидні засоби	Зниження абсорбції 1
Триметоприм	Холестирамін	
Кліндаміцин		Зниження абсорбції 1
Цефалексин		
Тетрациклін		
Тироксин		

**Таблиця 6.** Результати взаємодії з лікарськими засобами, які знижують кислотність шлункового вмісту (Белоусов Ю.Б., Гуревич К.Г., 2005, зі змінами)

Препарат 1	Препарат 2	Результати взаємодії
Антациди	Слабкі кислоти (саліцилати, барбітурати, кислота налдіксова, антибактеріальні та антидіабетичні)	Зниження всмоктування препаратів 2
Інгібітори протонної помпи	антибактеріальні та антидіабетичні	
Н <sub>2</sub> -гістаміноблокатори	сульфаніламід, індометацин, непрямі антикоагулянти, клофібрат)	
Антациди	Сукральфат	Порушення утворення захисної плівки, зменшення ефекту препарату 2
Інгібітори протонної помпи		Зниження всмоктування препаратів 2
Н <sub>2</sub> -гістаміноблокатори	Кетоконазол	
Адсорбенти	Лансопрозол	
	Серцеві глікозиди	
	Тетрацикліни	
	Гормони щитоподібної залози	
	Фенітоїн	
	Фторхінолони	

**Таблиця 7.** Взаємодія гормональних контрацептивів з іншими лікарськими засобами (Белоусов Ю.Б., Гуревич К.Г., 2005; Дрогозов С.М. і соавт., 2010)

Препарат 1, з яким взаємодіє контрацептив	Результат взаємодії
Трициклічні антидепресанти, глюкокортикостероїди, непрямі антикоагулянти	Зниження ефективності препарату 1
Антигіпертензивні засоби	Зниження ефективності препарату 1 за рахунок підвищення активності реніну
Протидіабетичні препарати	Зниження ефективності препарату 1
Антибіотики	Зниження активності контрацептивів (пригнічення кишкової мікрофлори)
Індуктори цитохрому Р450 (барбітурати, карбамазепін, рифампіцин, рифабутин, фелбамат, гризеофульвін, звіробій)	Зниження активності контрацептивів (прискорення їх метаболізму)
Інгібітори ВІЛ-протеази (ритонавір), нуклеозидні інгібітори зворотної транскриптази (невірапін)	Зниження активності контрацептивів (прискорення їх метаболізму)

тивність лікарських засобів може знижуватися також внаслідок розвитку дисбактеріозу.

У деяких випадках несприятливі наслідки взаємодії лікарських засобів при їх комбінованому застосуванні мають особливе, життєво важливе значення. Зокрема, зменшення гіпоглікемічної дії інсуліну може відбутися під впливом симпатоміметиків, естрогенів, глюкокортикостероїдів, глюкагону, дифеніну, бензотіаїдазінних діуретиків, солей літію (Белоусов Ю.Б., Гуревич К.Г., 2005; Дрогозов С.М. і соавт., 2010). У табл. 7 представлені результати взаємодії гормональних контрацептивів з іншими лікарськими засобами, що супроводжується зниженням їх ефективності і, відповідно, зростанням імовірності виникнення незапланованої вагітності (це особливо небажано у тому разі, якщо жінка хворіє на туберкульоз або ВІЛ-інфікована, що потребує тривалого застосування препаратів, які можуть зашкодити майбутній дитині).

Взаємодія лікарських засобів може відбуватися на етапі їх метаболізму. При цьому під впливом індукторів мікросомальної ферментної системи гепатоцитів прискорюється біотрансформація і зменшується фармакологічна активність тих лікарських засобів, метаболізм яких насамперед здійснюється системою цитохрому P450 (Арчаков А.И., 1983; Бажора Ю.І., 2003; Коржов В.И. і соавт., 2007; Яковлева О.О. та співавт., 2011).

Відомо близько 300 лікарських засобів та інших хімічних сполук, що здатні підвищувати активність цієї системи (Скакун Н.П., 1981; Чекман И.С. і соавт., 1996; Самура Б.А. (ред.), 2009). Незважаючи на широку субстратну специфічність різних ізоформ цитохрому P450, деякі ліки переважно метаболізуються певною ізоформою цього ферменту. Зокрема, понад 50% відомих лікарських засобів метаболізуються ізоформою цитохрому P450 3A4. Активуєчий вплив індукторів ферментів мікросом також має певну вибірковість (табл. 8).

Потужну стимулювальну дію на ферменти мікросом можуть зумовлювати офіційні препарати з виробом, які ефективні при депресії легкої та середньої тяжкості, чи настої з цієї рослини, які часто використовують для самолікування при порушенні функції органів травлення (Ташенова А.И., 2010; Посохова К.А., 2017). Звіробій підвищує активність цитохромів P450 3A4, P450 2E1 та P450 2C19. Водночас він підвищує активність Р-глікопротеїну (захисного чинника, що сприяє транспорту лікарських засобів у просвіт кишечника, жовчні протоки, каналці нирок, капіляри мозку та інших органів через ендотелій гістогематичних бар'єрів). Субстратами цитохрому P450 3A4 і Р-глікопротеїну є протипухлинні засоби (іринотекан, іманініб, вінкристин, доцетаксел, паклітаксел, фінастерид, тамоксифен), серцеві глікозиди (дигоксин), бета-блокатори (талінолол), антигістамінні засоби, імунодепресанти (циклоспорин, такролімус), непрямі антикоагулянти (варфарин, фенпрокумон, феніндіон, аценокумарол), гормональні контрацептиви, блокатори кальцієвих каналів (верапаміл, ніфедипін), антиретровірусні препарати (індинавір, ламівудин, невірапін), бензодіазепіни (альпразолам, мідазолам, буспірон), статини, кларитроміцин, левофлоксацин, кетоконазол (Ташенова А.И., 2010). При комбінуванні препаратів з виробом з цими лікарськими засобами їх метаболізм та виведення з органів-мішеней може відбуватись інтенсивніше, а ефективність суттєво знижуватись. Індуктивний вплив на Р-глікопротеїн також проявляють рифампіцин, дексаметазон, морфін, ретиноїди, фенобарбітал, фенотіазини та ін. При їх комбінуванні з ліками — субстратами Р-глікопротеїну знижується ефективна концентрація останніх в органах-мішенях (Ташенова А.И., 2010).

На противагу індуктивному впливові, інгібітори цитохрому P450 можуть знижувати ефективність лікарських засобів, які належать до проліків (табл. 9).

Ще один фактор, що може впливати на ефективність фармакотерапії, це ступінь реабсорбції ліків у ниркових каналцях залежно від рН сечі (табл. 10). Цей процес може пригнічуватися для ліків — слабких кислот при лужній реакції сечі та навпаки.

Зниження ефективності лікарських засобів може статися з причини неврахування циркадних змін деяких фармакокінетичних процесів (Еде М.С.М., 1973). На етапі всмоктування — це добові коливання рН шлункового соку, активності абсорбції у тонкому кишечнику. Під час розподілу лікарських засобів — це ступінь зв'язування з білками крові, інтенсивність кровообігу, властивості клітинних рецепторів. Метаболізм та елімінація лікарських засобів також можуть змінюватися протягом доби. Зокрема, відбуваються зміни активності цитохрому P450, рН сечі, ниркового та печінкового кліренсу. Так,

сечогінні лікарські засоби діють інтенсивніше при застосуванні зранку. Ефективність антидепресантів змінюється залежно від часу доби (Белоусов Ю.Б., Гуревич К.Г., 2005; Иванов А.М. і соавт., 2010б). Встановлено, що пароксетин, піпофезен, тетриндол, флуоксетин ефективніші при їх застосуванні зранку чи вдень. Доксепін, міансерин, міртазапін, триміпрамін, флувоксамін доцільніше застосовувати ввечері. А ефективність альпразоламу, амітриптиліну, іміпраміну, кломіпраміну, мапротиліну, мілнаципраму, моклобеміду, приліндолу, сертраліну, тіанептину, тазодону, циталопраму не залежить від часу доби.

На особливу увагу заслуговує зниження чи відсутність ефективності антиінфекційних лікарських засобів (антибактеріальних, антимікобактеріальних, протівірусних, протигрибкових тощо). На жаль, ця проблема набула світового масштабу і на сьогодні знаходиться у зоні нагляду Всесвітньої організації охорони здоров'я (ВООЗ). Випадки смерті від гострих респіраторних інфекцій, захворювань, що супроводжуються діареєю, кору, СНІДу, малярії та туберкульозу становлять понад 85% смертності від інфекцій в усьому світі. Разом з тим стійкість до препаратів першого ряду у більшості патогенних мікроорганізмів, що спричинюють ці захворювання, коливається від нуля до майже 100%. У деяких випадках стійкість інфекційних збудників до лікарських засобів другого і третього ряду впливає на результати лікування, суттєво зменшуючи їх. Окрім того, людству загрожують такі глобальні проблеми, як висока резистентність збудників нозокоміальних інфекцій (особливо представників родини *Enterobacteriaceae* — продуцентів бета-лактамаз розширеного спектра дії), стійкість до протівірусних препаратів, зростання резистентності до лікарських засобів, що використовують при заданих паразитарних захворюваннях.

Таблиця 8. Субстрати та індуктори певних ізоформ цитохрому P450 (Яковлева О.О. та співавт., 2011; Воловикова О.Н., Михайлова Е.И., 2012)

Ізоформа цитохрому P450	Індуктори	Субстрати
3A4	Барбітурати, карбамазепін, ампренавір, ритонавір, ефавіренз, дексаметазон, фенітоїн, піоглітазон, рифампіцин, рифабутин, звіробій	Аміодарон, аторвастатин, ловастатин, карбамазепін, цизаприд, кларитроміцин, еритроміцин, циклоспорин, антагоністи Са дигідропіридинового ряду, дилтіазем, естрогени, прогестерон, інгібітори протеази
1A2	Рифампіцин, ритонавір, нікотин, капуста брокколи, капуста брюсельська, м'ясо, смажене на грилі	ВІЛ, рифампіцин, симвастатин, тестостерон Кофеїн, клозапін, оланзапін, галоперидол, варфарин, пропранолол, теофілін, трициклічні антидепресанти, зилеутон
2C9	Рифампіцин	Амітриптилін, диклофенак, флувастатин, ібупрофен, ірбесартан, лозартан, напроксен, піроксикам, фенітоїн, варфарин, вальпроєва кислота

Таблиця 9. Вплив інгібіторів ферментів мікросом на фармакокінетику деяких проліків (Белоусов Ю.Б., Гуревич К.Г., 2005; Журавлева М.В. і соавт., 2015; Комаров А.Л., 2015, зі змінами)

Препарат 1	Інгібітори цитохрому P450	Метаболізм 1
Еналаприл	Омепразол	Сповільнення утворення активного метаболіту
Лізиноприл	Флуконазол	
Цилазаприл	Кетоконазол	
Раміприл	Вориконазол	
Трамадол	Флуоксетин	
Лозартан	Флувоксамін	
Клопідогрель	та ін.	
Кодеїн		
Спіронолактон		
Азатіопрін		
Примідон		
Тамоксифен		

Таблиця 10. Лікарські засоби, реабсорбція яких у каналцях нирок пригнічується при певному рН сечі

Кисла реакція сечі	Лужна реакція сечі
Кодеїн	Барбітурати
Морфін	Саліцилати
Новокаїн	Сульфаніламід
Хінін	Нітрофуран
Хлорохіні	Амінокислоти
Амфетамін	Налідиксова кислота
Іміпрамін	
Цефалоспорины	

У цих умовах Глобальна стратегія ВООЗ щодо стримування стійкості до протимікробних препаратів складається з низки заходів, що сприятимуть уповільненню виникнення і обмеженню поширення стійких штамів мікроорганізмів шляхом:

- впровадження заходів, що сприятимуть зниженню захворюваності й поширення інфекцій;
- поліпшення доступу до необхідних протимікробних препаратів;
- забезпечення раціонального застосування протимікробних препаратів;
- посилення систем охорони здоров'я та їх здатності до контролю за поширенням резистентності;
- зміцнення регулювання і законодавства;
- підтримка створення відповідних нових лікарських засобів і вакцин (World Health Organization, 2001).

За статистикою антибіотики становлять 25% усіх лікарських засобів, які застосовують в Україні. При цьому у кожному другому випадку їх призначають невідрядно чи приймають без рекомендації лікаря. За вітчизняними даними 2011–2012 рр., рівень стійкості мікроорганізмів до найсучасніших антибіотиків, хоча й істотно коливається залежно від області, міста, конкретного лікувального закладу, але у багатьох випадках перевищує 25–50%, нерідко сягаючи 100% (Karlson B. et al., 1986; Фещенко Ю.І. та співавт., 2010; Лазоришинець В.В. та співавт., 2011; Марієвський В.Ф. та співавт., 2011; Оліупук О.В. et al., 2016). Встановлено, що (70,70±0,76)% штамів умовно-патогенних мікроорганізмів (УПМ) — збудників післяопераційних гнійно-запальних інфекцій — резистентні щонайменше до двох антимікробних препаратів. Кількість штамів УПМ, резистентних до двох і більше класів антимікробних препаратів (мультирезистентні штамів мікроорганізмів), становить у середньому (34,40±0,09)% (Салманов А.Г., 2015).

Усвідомлення актуальності проблеми стійкості мікроорганізмів стало важливим поштовхом до розпочато у 2010 р. вивчення рівня споживання протимікробних лікарських засобів в Україні та удосконалення системи епідагляду за антибіотикорезистентністю.

У разі ВЕ антимікробного лікарського засобу без спеціальних додаткових досліджень важко зробити висновок — що це: наслідок неналежної якості лікарського засобу чи результат резистентності мікроорганізмів. Допомогти вирішенню цього питання можечасно зроблене визначення чутливості мікроорганізмів, виділених від даного пацієнта (забір матеріалу для дослідження проводиться обов'язково до першого призначення антиінфекційного агента!). З іншого боку, особливого значення набуває регулярний моніторинг випадків ВЕ антимікробних лікарських засобів (фахівцями з медичною та фармацевтичною освітою), оскільки дозволяє зробити висновок про рівень резистентності збудників інфекційних процесів, про тенденції її прогресуючого зростання у закладах охорони здоров'я України та розробити заходи з її мінімізації.

Ще один важливий аспект, який необхідно враховувати при оцінці ефективності деяких груп лікарських засобів, це ймовірність її зниження під впливом компонентів їжі (Белоусов Ю.Б., Гуревич К.Г., 2005; Зборовський А.Б. и соавт., 2008). Так, при прийомі непрямих антикоагулянтів, зокрема варфарину, не слід вживати продукти, що містять велику кількість вітаміну К, а саме: яловичу печінку, зелені овочі (всі види капусти, шпинат, петрушку, кріп, спаржу, салати, огірки, зелену цибулю), горіхи (особливо грецькі), чорнослив, бобові, кабачки тощо, оскільки вітамін К протидіє розвитку ефекту цих препаратів, що супроводжується зростанням ризику утворення тромбів (Lee M. et al., 1981; Kempin S.J., 1983; Karlson B. et al., 1986; Pedersen F.M. et al., 1991; Посохова К.А., 2017).

Прискорити біотрансформацію варфарину і, відповідно, знизити його ефективність можуть соя та продукти з неї, що активують ферменти мікросомальної системи печінки (Sambria-Kieley J.A., 2002). Слід зауважити, що сьогодні в Україні соя та соєве молоко нерідко використовуються як компонент різноманітних готових виробів харчування, з них виробляють сир тофу, кефір, бульйон, йогурти, молочні коктейлі, а також використовують для приготування випічки. Тому пацієнтам, які приймають непрямі антикоагулянти, необхідно зважати на цей факт і проявляти обережність при споживанні продуктів такого типу.

Такі напої, як фанта, пепсі-кола, містять значну кількість іонів кальцію, заліза, що утворюють нерозчинні комплекси з антибіотиками групи тетрациклінів, макролідів, фторхінолонів, що призводить до зниження їх антибактеріальної активності. Танін, що міститься

**Таблиця 11.** Результати взаємодії деяких лікарських засобів і компонентів тютюнового диму (Белоусов Ю.Б., Гуревич К.Г., 2005)

Препарат	Результат взаємодії
Іміпрамін, клоніпрамін, флувоксамін, тразодон, дезіпрамін, тріміпрамін, меколетин	Зростання швидкості метаболізму, зниження ефективності
Галоперидол, хлорпроксен, клозапін, оланзепін, альпразолам, лоразепам, оксазепам, діазепам	Підвищення кліренсу, зниження ефективності
Теофілін, кофеїн, метопролол, нітрати, естрадіол, пропранолол	Зниження концентрації препаратів в крові, зменшення ефективності
Гепарин	Зростання швидкості метаболізму, зменшення антикоагулянтної дії
Блокатори бета-адренорецепторів	Зменшення ефективності впливу препаратів на серцевий ритм

у великій кількості у свіжозавареному міцному чаї, зменшує швидкість і ступінь всмоктування атропіну, кодеїну, морфіну, папаверину, платифіліну, аміназину, галоперидолу, пероральних контрацептивів. Молоко знижує biodоступність тетрациклінів, цефалоспоринов, фторхінолонів, деяких антиретровірусних препаратів (нелфінавіру). Зниження антипаркінсонічної активності леводопи можливе у разі її комбінування з продуктами, що містять вітамін В<sub>6</sub> (авокадо, боби, яловича та свиняча печінка, горох, тунець, соя тощо). Їжа, багата на клітковину, може порушити всмоктування серцевих глікозидів, антидепресантів. При запиванні лужною мінеральною водою лікарських засобів із кислотостійким покриттям відбувається руйнування захисної оболонки і, відповідно, зниження ефективності. При вживанні продуктів, що олужнюють сечу (овочі, фрукти, молоко), зростає нирковий кліренс лікарських засобів — слабких кислот (саліцилатів, барбітуратів). Надмірне вживання харчової солі призводить до зниження ефективності препаратів літію, бромідів внаслідок збільшення їх виділення з сечею (Белоусов Ю.Б., Гуревич К.Г., 2005; Зборовський А.Б. и соавт., 2008).

Фармакокінетика лікарських засобів залежить від впливу алкогону та кратності його вживання (Скакун Н.П., 1985). Як відомо, одноразовий прийом цього токсичного агента пригнічує активність ферментів мікросом зі зростанням ризику проявів токсичності лікарських засобів при поєднаному їх застосуванні. Проте в алкоголіків відбувається наростання активності печінкової системи метаболізму, що призводить до прискорення біотрансформації лікарських засобів. Ось чому в цих осіб у період тверезості можлива толерантність до протисудомних препаратів, гепарину та непрямих антикоагулянтів, протидіабетичних лікарських засобів, діуретиків, серцевих глікозидів, нітратів, засобів для наркозу, місцевих анестетиків амідної групи.

Негативний вплив на ефективність лікарських засобів мають і продукти тютюнового диму, які здатні індукувати цитохром P450 1A2 (табл. 11).

Крім того, нікотин за рахунок стимуляції Н-холінорецепторів різної локалізації (симпатичних гангліїв, мозкового шару надниркових залоз) спричиняє зростання артеріального тиску, тому у курців може суттєво знижуватись ефективність антигіпертензивної фармакотерапії.

Зважаючи на те що проблема ВЕ лікарських засобів може виникнути з багатьох причин, на думку авторів, у її вирішенні суттєву роль відіграють дві ключові фігури — лікар і пацієнт, а особливого значення набуває процес комунікації між ними. З одного боку, здатність уникнути ВЕ лікарських засобів залежить від знань лікаря про лікарські засоби, від того, що йому відомо про пацієнта, а також — від його бажання та вміння лікувати та донести до пацієнта інформацію про лікарський засіб, особливості його застосування, несприятливі наслідки лікування та шляхи їх уникнення чи мінімізації. З іншого боку, запобігти ВЕ препаратів можна за певної позиції пацієнта щодо застосування лікарських засобів, його здатності усвідомлювати отриману від лікаря інформацію, прихильності до виконання його рекомендацій та унеможливлення намагань самотужки лікуватися чи коригувати призначену фармакотерапію. Надзвичайно важливим є державний підхід до вивчення та вирішення проблеми ВЕ антимікробних лікарських засобів. Сподіваємося, що поєднання зусиль усіх учасників процесу лікування (за наявності існуючих знань та доказів щодо ефективності та безпеки застосування лікарських засобів) допоможе вирішенню проблеми ВЕ лікарських засобів.

### Список використаної літератури

Арчаков А.И. (1983) Оксигеназы биологических мембран. 37-е Баховское чтение. Наука, Москва, 56 с.

**Бажора Ю.І.** (2003) Фармакогенетика: досягнення і перспективи. Друк, Одеса, 140 с.

**Барышева В.О., Кетова Г.Г.** (2016) Персонализована медицина: реалізація фармакогенетики в практиці. Неперервне медичнське образование и наука, 11(1): 4–7.

**Белоусов Ю.Б., Гуревич К.Г.** (2005) Клиническая фармакокинетика. Практика дозирования лекарств: Спец. выпуск серии «Рациональная фармакотерапия». Литтерра, Москва, 288 с.

**Боброва О.П., Шнайдер Н.А., Зырянов С.К.** (2017) Молекулярная диагностика полиморфизма генов биотрансформации опиоидных анальгетиков и ее роль в изучении модификационной изменчивости обезболивания в клинической онкологии. В кн.: Молекулярная диагностика, Т. 1. Фармакогенетика и фармакогеномика, с. 519–520.

**Воловикова О.Н., Михайлова Е.И.** (2012) Роль фармакогенетики в развитии персонализированной медицины при заболеваниях внутренних органов (обзор литературы). Проблемы здоровья и экологии, 2(32): 13–18.

**Дрогозов С.М., Гудзенко А.П., Бутко Я.А., Дрогозов В.В.** (2010) Побочное действие лекарств: Учебник-справочник. СИМ, Харьков, 480 с.

**Журавлева М.В., Кукес В.Г., Прокофьев А.Б. и др.** (2015) Эффективность и безопасность применения лекарственных средств: значение и возможности клинической фармакологии. Ведомости Научного центра экспертизы средств медицинского применения, 2: 20–24.

**Зборовский А.Б., Тюренков И.Н., Белоусов Ю.Б. и др.** (2008) Неблагоприятные побочные эффекты лекарственных средств. Медицинское информационное агентство, Москва, 656 с.

**Иванов А.М., Камилова Т.А., Довгополюк А.Б., Абриталин Е.Ю.** (2010а) Фармакогенетика в психиатрии: антидепрессанты. Вест. Рос. воен.-мед. акад., 2: 201–210.

**Иванов А.М., Камилова Т.А., Довгополюк А.Б., Абриталин Е.Ю.** (2010б) Фармакогенетика в психиатрии: нейролептики. Вест. Рос. воен.-мед. акад., 3: 238–245.

**Комаров А.Л.** (2015) Оценка чувствительности к клопидогрелу: современное состояние проблемы. Атеротромбоз, 2: 95–106.

**Коржов В.И., Жадан В.Н., Коржов М.В.** (2007) Роль системы глутатиона в процессах детоксикации и антиоксидантной защиты. Журн. АМН України, 13(1): 3–19.

**Кравченко І.А.** (2005) Фармакогеноміка з основами фармакогенетики: Навч. пос. Астропринт, Одеса, 144 с.

**Лазоршинець В.В., Хобзей М.К., Марієвський В.Ф. та ін.** (2011) Антибіотикорезистентність клінічних штамів *Enterobacter spp.* в хірургічних стаціонарах України в 2010 р. Ліки України, 1(5): 34–38.

**Марієвський В.Ф., Салманов А.Г., Хобзей Н.К., Зозуля І.С.** (2011) Антибіотикорезистентність клінічних штамів *Enterococcus faecalis* у хірургічних стаціонарах України в 2010р. Укр. мед. часоп., 3(83): 119–122.

**Матвеева О., Яйченя В.** (2014) Отсутствие эффективности лекарственного средства или медицинская ошибка? Медична газета України «Ваше здоров'я», с. 7–8.

**Махарин О.А., Макляков Ю.С., Женило В.М.** (2012) Полиморфизм генов системы детоксикации ксенобиотиков и его роль в биотрансформации внутривенных анестетиков. Биомедицина, 1(1–3): 98–107.

**Мельник А.А.** (2016) Применение фармакогенотипирования и дозирование некоторых препаратов в урологии и нефрологии. Почки, 1(15): 96–104.

**Панчишин Ю.М., Якубенко Ю.П.** (2011) Статини: плюси та мінуси. Рац. фармакотер., 1(18): 47–56.

**Посохова К.А.** (2017) Як харчуватися при лікуванні варфарином. Рац. фармакотер., 2(43): 12–17.

**Рэнки П.Дж., Рэнки Р.Г., Джон Э., Рэнки Г.Н.** (2014) Влияние упаковки на стабильность лекарственных препаратов. Фармац. технол. упак., 6(244): 62–65.

**Садвакас А.С.** (2014) Pharmacogenetics of drug transporters. Наука 21 века: вопросы, гипотезы, ответы, 4: 55–60.

**Салманов А.Г.** (2015) Антимікробна резистентність та інфекції, асоційовані з медичною допомогою в Україні. Епідеміологічний звіт мультицентрового дослідження (2010–2014 рр.). Апшрар Медіа груп, Київ, 452 с.

**Самура Б.А. (ред.)** (2009) Загальна фармакокінетика. ТДМУ, Тернопіль, 356 с.

**Сидоренко І.А., Галаєва Я.Ю., Налетов С.В., Конышева Н.В.** (2017) Фармакогенетика и фармакотерапия: общие вопросы. Ун-тетская клиника, 12(1): 89–93.

**Скакун Н.П.** (1981) Клиническая фармакогенетика. Здоров'я, Київ, 200 с.

**Скакун Н.П., Саратиков А.С., Олейник А.Н., Венгеровский А.И.** (1985) Этнический алкоголь (фармакокинетика, взаимодействие с лекарствами, гепатотоксичность). Изд-во Томск. ун-та, Томск, 135 с.

**Сычев Д.А., Игнатьев И.В., Емельянов Н.В. и др.** (2009) Фармакогенетическое тестирование: первые шаги в реальной клинической практике и проблемы стандартизации. Проблемы стандартизации в здравоохранении, 1: 43–55.

**Ташенова А.И.** (2010) Транспортная система гликопротеина-P и фармакокинетика лекарственных средств. Биомедицина, 1(4): 24–32.

**Фещенко Ю.І., Гуменюк М.І., Денисов О.С.** (2010) Антибіотикорезистентність мікроорганізмів. Стан проблеми та шляхи її вирішення. Укр. хіміотер. журн., 23(1–2): 4–10.

**Чекман И.С., Посохова Е.А., Береговая Е.Г.** (1996) Микросомальная ферментная система организма. Киев–Запорожье, 80 с.

**Яковлева О.О., Коновалова Н.В., Косован А.І. та ін.** (2011) Клиническая фармакогенетика: Навч. посіб. Нова книга, Вінниця, 160 с.

**Cambria-Kielty J.A.** (2002) Effect of soy milk on warfarin efficacy. Ann. Pharmacother., 36(12): 1893–1896.

**Ede M.C.M.** (1973) Circadian rhythms of drug effectiveness and toxicity. Clin. Pharm. Therap., 14(6): 925–935.

**Food and Drug Administration US** (2016) Table of pharmacogenomic biomarkers in drug labeling [2015-07-29]. <http://www.fda.gov/Drugs/ScienceResearch/ResearchAreas/Pharmacogenetics/ucm083378.htm>

**Hider S.L., Bruce I.N., Thomson W.** (2007) The pharmacogenetics of methotrexate. Rheumatology, 46(10): 1520–1524.

**Karlson B., Leijð B., Hellström K.** (1986) On the influence of vitamin K-rich vegetables and wine on the effectiveness of warfarin treatment. J. Inter. Med., 220(4): 347–350.

**Kempin S.J.** (1983) Warfarin resistance caused by broccoli. New Engl. J. Med., 308(20): 1229–1230.

**Lee M., Schwartz R.N., Shariff R.** (1981) Warfarin resistance and vitamin K. Ann. Inter. Med., 94(1): 140–141.

**Martens H.J., De Goede P.N., Van Loenen A.C.** (1990) Sorption of various drugs in polyvinyl chloride, glass, and polyethylene-lined infusion containers. Am. J. Health-Syst. Pharm., 47(2): 369–373.

**Oliynyk O.V., Titov I.I., Pereviznyk B.** (2016) Epidemiology of severe sepsis caused by severe craniocerebral trauma in Western Ukraine. Hospital surgery, 1(1): 44–50.

**Pedersen F.M., Hamberg O., Hess K., Ovesen L.** (1991) The effect of dietary vitamin K on warfarin-induced anticoagulation. J. Intern. Med., 229(6): 517–520.

**Seifi A., Mowla A., Vaziri M.M. et al.** (2004) Insulin adsorbance to polyvinylchloride (PVC) surfaces of fluid container and infusion-set. Mid. East J. Anaesthesiol., 17(5): 975–981.

**Thompson C., Vital-Carona J., Faustino E.V.S.** (2012) The effect of tubing dwell time on insulin adsorption during intravenous insulin infusions. Diabet. Technol. Therapeut., 14(10): 912–916.

**Weir S.J., Myers V.A., Bengtson K.D., Ueda C.T.** (1985) Sorption of amiodarone to polyvinyl chloride infusion bags and administration sets. Am. J. Health-Syst. Pharm., 42(12): 2679–2683.

**World Health Organization** (2001) WHO global strategy for containment of antimicrobial resistance: executive summary (WHO/CDS/CSR/DRS/2001.2).

## Влияние индивидуальных особенностей организма, патологических процессов, комбинированного применения лекарственных средств на их эффективность

Е.А. Посохова, Е.В. Матвеева

**Резюме.** Анализируются причины снижения (отсутствия) эффективности лекарственных средств: генетически обусловленные особенности пациента, влияние коморбидных патологических процессов, последствия взаимодействия лекарственных средств при их комбинированном применении, их взаимодействие с пищевыми продуктами, влияние табакокурения, резистентность инфекционного возбудителя к антимикробному препарату.

**Ключевые слова:** лекарственные средства, отсутствие эффективности.

## Impact of individual characteristics of an organism, pathological processes, and combined administration of medicinal products on their efficacy

K.A. Posokhova, O.V. Matvieieva

**Summary.** The causes for the decrease (absence) of effectiveness of medicinal products are analyzed: genetically determined characteristics of a patient, effects of comorbid pathological processes, consequences of drug interaction in their combined use, their interaction with food products, effects of smoking, infectious agents' resistance to antimicrobial drugs.

**Key words:** medicines, lack of effectiveness.

### Адреса для листування:

Посохова Катерина Андріївна  
E-mail: kposokhova@gmail.com  
Матвеева Олена Валеріївна  
E-mail: matveeva@dec.gov.ua

Одержано 14.05.2018