

Резорбцията на лекарствата е процес, по време на който те преминават от мястото на приложение до централния (плазмения) компартмент.

ЕНТЕРАЛНО ПРИЛОЖЕНИЕ. ❶ При буколингвално приложение лекарствата попадат във външните яремни вени, чрез което се избягва първоначалният им чернодробен пасаж (фиг. 4.2). Ефектът се проявява бързо – още в първите минути. *Сублингвално* (под езика) се прилага Nitroglycerin®. Някои лекарства се отпускат под форма на *дъвчащи таблетки* (chewing tablets), напр. Aspirin Protect®, Immunocomplex® и др. Те се сдъвкват за няколко минути, след което се поглъщат с чаша вода. По този начин се наблюдава бърз начален ефект, дължащ се на сублингвална резорбция, последван от продължителен ефект, свързан с резорбция в СЧТ. Тази апликация често се оказва полезна при овладяване на по-леки *хипертонични кризи* (в случай, че няма друга възможност), дори със сдъвкването и задържането под езика за няколко минути на обикновена таблетка *клонидин* или *нифедипин*. ❷ **Пероралното (респ. орално) приложение** на лекарствата е удобно за пациента. На деца до 7–8-годишна възраст поради проблеми с гълтането, се предписват само лекарства под форма на разтвори, суспензии или емулсии. Таблетните форми на дразнещите стомаха лекарства (НСПВЛ, ГКС, бифосфонати) се предписват с около 200–250 ml вода непосредствено след хранене в право или седнало положение. ▼ **Стомашна резорбция** се наблюдава при орално приложение на лекарствата. Липидоразтворимите лекарства се резорбират чрез пасивен транспорт, а аминокиселините и глюкозата – чрез активен. *Силните електролити* са в по-голямата си част дисоциирани и практически не се резорбират (напр. *аминогликозиди, тубокурарин, суксаметоний*). От лекарствата слаби киселини ацетилсалициловата киселина с pK_a 3,5 в стомаха е в близо 100 пъти по-голямо количество недисоциирана и преминава в посока към кръвта. Лекарствата слаби бази имат слаба стомашна резорбция, тъй като тяхната pK_b по стойност е много по-висока от pH на стомаха (около 1). Например хининът има pK 8,4 и броят на йонизираните му молекули в стомаха е много по-голям в сравнение с нейонизираните (а само нейонизираните молекули се резорбират). Кофеинът обаче поради това, че има pK_b 0,8, се отличава с висока стомашна резорбция. Резорбцията на празен стомах е по-добра, но поради улцерогенни и други НЛР на някои лекарства (ГКС, НСПВЛ) това условие е трудно изпълнимо. ▼ **Резорбцията в тънкото черво** се улеснява от добрата васкуларизация и голямата обща повърхност на вилите. pH на тяхната повърхност е 5,3–5,5, а в чревния лумен е 6–7. В дуоденума чрез активен транспорт се резорбират повечето захари, аминокиселини, витамин B_{12} , вода, натриеви и калциеви йони, феройони. Наличието на протеолитични ензими (трипсин в дуоденума и пепсин в стомаха) прави невъзможна резорбцията на полипептиди (инсулин, АКТХ, окситоцин) поради хидролитичното им разграждане. В йеюнума резорбцията на липидоразтворимите лекарства се улеснява от жлъчните соли. В илеума протича пасивна дифузия на комплекса витамин B_{12} – вътрешен фактор, а също на някои йони (K^+ , Cl^-) и мастноразтворими витамини. ▼ **Резорбцията на нивото на дебелото черво** е сравнително най-слаба. Тук е възможна резорбция на вода и натриеви йони по пътя на активния транспорт и на хлорни и калиеви йони чрез пасивен транспорт. При препаратата *Omnice Tocas®* (Tamsulosin – орално контролирана абсорбционна система) уроселективният α_{1A} -блокатор тамсулозин е включен в матрикс, представляващ гел, който съдържа своя собствена водна среда, осигуряваща му равномерна 24-часова резорбция дори на нивото на колона. ▼ Приложението на някои лекарства под формата на клизма (per clismam) или под формата на свещички (per rectum) се използва с *резорбтивна цел* при неспирни повръщания и или за *локално въздействие* при хемороиди, рагади, проктит, анални фисури, пролапс на ректалната лигавица. При резорбция на лекарството, приложено по тези начини, се заобикаля неговото първоначално

преминаване през черния дроб, тъй като то попада в долния хемороидален сплит и оттам – в долната празна вена.

ПАРЕНТЕРАЛНО ПРИЛОЖЕНИЕ. ❶ Инжекционното приложение може да бъде болезнено. То обикновено изисква квалифициран персонал и стриктно спазване на правилата за асептика. ▼ Обикновено след **подкожно инжектиране** се получава платовиден максимум на концентрацията на лекарството. Обемът, който се въвежда, е 1 до 2 ml. Поради слабото оросяване на подкожната мастна тъкан съществува опасност от развитие на некроза. Добавянето на вазоконстриктори (адреналин, ефедрин, NA) към местните анестетици забавя резорбцията им и удължава техните ефекти. Използването на колоидни разтвори на инсулин с протамин и/или цинк води до получаване на депо-ефект. При 3Д и мултиплена склероза пациентите трябва да бъдат обучени как правилно да си инжектират подкожно съответния препарат. При шокови състояния подкожното инжектиране е неефективно поради силно намалено кръвоснабдяване. ▼ **Интрадермално** се въвежда туберкулинът (*тест на Манту*) за диагноза и диференциална диагноза на туберкулоза. ▼ При **мускулно инжектиране** (обикновено в горния външен квадрант на глутеусите, далеч от магистрални съдове и нерви) лекарствената резорбция е по-бърза в сравнение с подкожното инжектиране. МПК се достига бързо – след 15–30 min, което се дължи на големия обем кръвен ток в скелетните мускули. Мускулно се прилагат водни и маслени разтвори, емулсии и суспензии. При *неправилна инжекционна техника* са възможни увреждания на седалищните и други нерви, развитие на абсцеси (след инжектиране на метамизол, магнезиев сулфат), образуване на хематоми, запушване на кръвоносни съдове от кристалчета бензатин-бензилпеницилин. При пациенти с тежки сърдечни пороци (вродени или придобити), а също и с белези на сърдечно-белодробна декомпенсация мускулното инжектиране е слабо ефективно. ▼ При **венозното инжектиране** лекарството попада в общото кръвообращение и неговата бионаличност е 100%. То се използва при необходимост от бърз ефект, избягване на възможни НЛР при други начини на приложение и за парентерално хранене. При *бавно венозно струйно инжектиране* се постига най-бързо и най-сигурно висока плазмена концентрация на лекарството. Ефектът се проявява само след минути. ▼ Контролируем ефект се постига при **i.v. инфузия с инфузионни помпи**, осигуряващи дълготрайна и постоянна оптимална плазмена концентрация на лекарството. При многочасова *венозна инфузия* е необходимо въвеждането на катетър или смяна на вената. *Опасностите* при интравенозно въвеждане на лекарствата се изразяват в потискане на дихателния център (напр. при инжекционните общи анестетици), развитие на некроза при паравазално инжектиране (особено на хипертонични разтвори), непоносимост към лекарството, *in vitro* несъвместимост, резки отклонения в рН, дразнене на венозната интима с последващо развитие на склерозирание и тромбозирание (напр. флебитогенен ефект при тетрациклини), развитие на вътресъдова хемолиза при инжектиране на хипотонични разтвори, мастна емболия. ▼ **Интраартериалното инжектиране** се използва рядко (при периферни съдови спазми, лечение на някои тумори). ▼ Други видове инжектиране са **интратекално** (като допълнителна противомикробна терапия или за предизвикване на местна анестезия), **интракардиално** (като ultima ratio при асистолия), **интраартикуларно** (напр. ГКС като допълнителна терапия при артрити), **интраплеврално**, **интраокуларно**. ❷ Лекарствената резорбция при **приложение per inhalationem** е бърза във връзка с голямата площ (80–100 m²) на белодробните алвеоли и добрата васкуларизация на белия дроб. Чрез вдишване се прилагат газовите и летливите общи анестетици и някои антиастматични аерозоли. ❸ **Перкутанната резорбция** на лекарствата се осъществява пряко през епидермиса (трансепидермално) или непряко през космените фоликули, мастните и потните жлези (трансфоликуларно).

По този начин под формата на унгвент, паста и др. се резорбират липофилните вещества (хормони, мастно разтворими витамини). Перкутанно се резорбират бързо и редица токсични вещества – инсектициди, хербициди, фенолни деривати, органични разтворители. При увредена кожа (напр. след изгаряне) перкутанната резорбция се увеличава. Важна роля играе вехикулумът. Включването на *диметилсулфоксид* при унгвентите, кремове и пастите улеснява резорбцията на активните съставки. През последните години се въвеждат *лекарствени форми с контролирано освобождаване*. От групата на пластирите към тях се отнасят *трансдермалните терапевтични системи* (напр. Deponit® TTS, Nitroderm® TTS, Climara®, Estraderm®). С тях се постига равномерна перкутанна резорбция и продължителен ефект. ➔ При **урогенитално приложение** (в уретрата, пикочния мехур, вагината) и при интактна лигавица лекарствената резорбция е слаба, но при увредена е възможна резорбция.

ЯВЛЕНИЯ ПРИ МНОГОКРАТНО ПРИЛАГАНЕ НА ЛЕКАРСТВАТА

Промените, които настъпват с лекарствата в организма, водят до обратимост в техните действия и ефекти. За да се получи и поддържа терапевтичен ефект е необходимо тяхното многократно прилагане. Многократното прилагане води до промяна на тяхното действие, поради адаптивни механизми в организма към тях. Могат да се развият нежелани и токсични реакции под действието на редица ендогенни и екзогенни фактори.

Кумулацията е явление, при което се засилват лекарствените ефекти в резултат на натрупване на лекарствени вещества в организма. То се наблюдава при лекарства с дълъг плазмен полуживот, както и при смущения в процесите на елиминиране. Ако последващото пролагане на л-вото се прилага на интервал по-малък от полуживота му, то настъпва натрупване в организма, усиление на ефекта и токсичността му. Напр. Сърдечно-активни гликозиди.

Привикването (толерантността) е явление, което се изразява в намаляване на ефектите на лекарствата при многократното им прилагане. Това налага увеличаване на дозата, за да се получи началният терапевтичен ефект.

Толерантността представлява компенсаторна реакция на организма спрямо действията на лекарствата, които в една или друга степен променят хомеостазата на вътрешната среда и може да се дължи на адаптационни механизми на фармакокинетично, и/ли фармакодинамично ниво.

Лекарствената зависимост (пристрастяване) е физическо и/или психическо (емоционално) състояние, което се формира в резултат на взаимодействие между организма и някои лекарства или други вещества. В основата на зависимостта стои непреодолимото желание или принуда за периодично приемане на лекарството за изживяване на неговите желани психически ефекти или за избягване на неприятните симптоми, породени от неговата липса.

Лекарствената зависимост се развива след многократно приемане на вещества с потискащо или възбуждащо действие върху ЦНС, общото за които е способността да предизвикват състояние на еуфория (премахване на болката, подобряване на настроението и самочувствието, затваряне в собствен комфортен и изолиран свят). Задължително условие е създаването на *психическа (емоционална) зависимост*, която се проявява най-рано и се изразява с развитие на емоционален дистрес при отнемане на лекарството. При лекарства, потискащи ЦНС, се развива и физическа зависимост, която се изразява чрез т. нар. *абстинентен синдром* - болестно състояние, проявяващо се в зависимост от вида на използвания наркотик с умерени до тежки невро-вегетативни реакции от страна на сърдечно-съдовата система, гърчове, депресивни състояния, висока степен на раздразнителност и други, в някои случаи несъвместими с живота. Механизмите на лекарствената зависимост все още не са напълно изяснени, но има достатъчно данни да се смята, че става дума за дълбоки морфо-функционални промени, при което наркоти-кът става необходим за някои нормални метаболитни реакции в организма. Зависимост може да се развие главно по отношение на лекарства, действащи на ЦНС (опиоидни аналгетици, кокаин, амфетамини, барбитурати, общи анестетици, бензодиазепини, LSD), а така също и към алкохол, тютюн, органични разтворители и др. Съществуват следните типове зависимост:

Морфинов тип: Налице е тежка психическа и тежка физическа зависимост, бързо развитие на толеранс с кръстосан толеранс към сродни вещества, тежък абстинентен синдром,

Барбитуров тип: Характеризира се с тежка психическа и много тежка физическа зависимост, бързо развитие на толеранс, кръстосан толеранс с алкохол, хлоралхидрат и бензодиазепини. ° *Амфетаминов тип:* Протича с тежка психическа зависимост и психотични реакции.

Кокаинов тип: Налице е изразена психическа зависимост и толеранс.

Алкохолен тип (алкохолизъм): Тежка психическа и физическа зависимост, сравнително бавно формиране на толеранс, кръстосан толеранс с барбитурати.

Никотинов тип (табакизъм): Характерни са силната емоционална (психическа) зависимост, слабо изразена физическа зависимост, толеранс.

Зависимост към хашиш и марихуана: Подчертана психическа зависимост и толеранс при липса на физическа зависимост.

Зависимост към LSD (лизергамиден тип). Изразена психическа зависимост и толеранс, липса на физическа зависимост.

Лекарствената алергия е една от най-често срещаните се реакции на организма при многократното прилагане на лекарствата. Преди всичко това са медикаментите с белтъчна структура, както и тези, съдържащи аминни, карбоксилни, хидроксид-, нитро- и халогенни групи. Това се отнася до локалните анестетици от групата на естерите, орални антиди- абетични средства, пеницилини, цефалоспорици, антиепилептици средства, сулфонамиди и др.

Според класификацията на Gell и Coombs лекарствената алергия се разделя на четири типа:

Тип I (анафилактичен). Медиатори на този тип алергия се явяват имуноглобулините от серия Е. Характеризира се с реакции като анафилактичен шок, уртикария, алергични екземи, пристъпи на бронхиална астма, оток на Квинке, сенна хрема и др. Анафилактични реакции са типични за пеницилините, йодните рентгеноконтрастни вещества. Уртикария се наблюдава при пеницилини, стрептомицин, сулфонамиди, аспирин, инсулин, барбитурати и др.

Тип II (цитотоксичен). Характерни са хемолитичната анемия, агранулоцитозата, левкопенията, тромбоцитопеничната пурпура. Наблюдава се при пеницилини, цефалоспорици, сулфонамиди, хинидин, фенацетин и др.

Тип III (имунокомплексен). При този тип лекарствена алергия се развиват серумна болест, васкулит, фотоалергия. Лекарства, които предизвикват такива прояви, са серумите, ваксините, пеницилини и сулфонамиди. Серумната болест се развива след 4 до 14 дни от приемането на нов препарат. Манифестира се с треска, уртикарии, лимфаденопатия, полиартрит, остър гломерулонефрит и пр.

Тип IV (свръхчувствителност от забавен тип). Медиатори се от определени кръвни клетки и се характеризира с алергичен контактен дерматит, фиксиран медикаментозен еритем. Може да се предизвика от сулфонамиди (бисептол), манинил, хидрохлоротиазид, цитостатици и др.

Много лекарства могат да предизвикат кожни обриви. Често те се предшества от треска с повишена температура, известна като „медикаментозна треска“. Медикаментозните кожни обриви се отнасят към късния тип алергични реакции и най-често се предизвикват от пеницилини, алопуринол, златни соли и др. По-рядко кожни обриви могат да се наблюдават при лечение и контакт с еритромицин, хлорамфеникол, стрептомицин, сулфонамиди, нестероидни противовъзпалителни лекарства и др. Медицинският персонал, който ежедневно се намира в допир с медикаменти, водещи до контактен дерматит и други алергични реакции, трябва да взема необходимите предпазни мерки като работа с ръкавици, носене на предпазни очила и пр.

ЯВЛЕНИЯ ПРИ КОМБИНИРАНО ПРИЛАГАНЕ НА ЛЕКАРСТВАТА

В съвременната фармакотерапия използването на *комбинации от лекарства* е широко разпространен метод в сравнение с монотерапията. При това трябва да се прави разлика между *комбинираната лекарствена терапия*, основана на научно доказани взаимодействия между съставките на комбинацията и организма, и *полипрагмазията*, която се базира на емпиричния опит и не рядко на интуицията на лекуващия. С комбинирането на лекарствата най-често се цели увеличаване или удължаване на терапевтичния ефект, лечение на съпътстващи заболявания или на различни симптоми на основното заболяване, избягване или предотвратяване на странични и токсични ефекти и др.

Лекарствените взаимодействия могат да се осъществяват *in vivo* (в организма на човека) и *in vitro* (в спринцовката, банката за инфузия, официнална- та микстура и др. например инактивирането на бензилпеницилина при смесване с витамин С в една спринцовка).

Лекарствените взаимодействия могат да се осъществяват на фармакокинетично и фармакодинамично ниво.

Взаимодействията на нивото на стомашно-чревната резорбция се осъществяват при промяна в рН на средата, чрез абсорбиране на едно лекарство от друго или чрез образуване на трудно резорбиращи се комплекси. Тетрациклиновите антибиотици образуват трудно разтворими хелатни комплекси с дву- и тривалентни йони, съдържащи се в млякото и млечните продукти, в различни антиацидни препарати като калциев карбонат, алуминиев хидроокис, натриев хидрогенкарбонат или препарати на желязото при едновременно приемане. Ако това е необходимо по терапевтични съображения, интервалът на назначаване между тях не трябва да бъде по-малък от три часа.

Взаимодействията на лекарствата на ниво разпределение се осъществяват главно по отношение на свързването им с плазмените белтъци. При едновременно прилагане те могат да се конкурират за свързващите места на плазмените протеини, като лекарството с по-голям афинитет ще измести другото лекарство от белтъчния комплекс и ще повиши неговата плазмена концентрация, а оттук и неговия фармакологичен ефект. Така например някои лекарства като аспирин, фенилбутазон, сулфонамиди могат да изместят от плазмените протеини кумариновите антикоагуланти и сулфанилурейните антидиабетични средства и да доведат съответно до хеморагин и хипогликемични състояния.

Взаимодействията на лекарствата на ниво метаболизъм се осъществява, по механизмите на ензимната *индукция* и *инхибиция*. Голям брой лекарства са *ензимни индуктори* - фенобарбитал, фенитоин, фенилбутазон, рифампицин и др. По механизма на ензимната индукция те могат да засилят метаболизма на естрогените, гестагените, оралните контрацептивни средства, глюкокортикоидите, кумариновите анти-коагуланти и др. и да намалят техните ефекти.

Други лекарства представляват *ензимни инхибитори*. Те забавят метаболизма на едновременно прилаганите с тях медикаменти, което води до удължаване на плазмения им полуживот, усилване на фармакологичните ефекти, но и до увеличаване на токсичността. Това се наблюдава при едновременното прилагане на метронидазол, хлорамфеникол и циметидин с кумаринови антикоагуланти.

Взаимодействията на лекарствата на ниво екскреция се изразява в повишаване или потискане на екскрецията на други лекарства. Например натриевият хидрокарбонат повишава екскрецията на барбитуратите, салицилатите.

ФАРМАКОДИНАМИЧНИТЕ лекарствени взаимодействия се реализират по различни механизми, като крайният изход от тях може да бъде *синергизъм*, *потенциране* и *антагонизъм*.

Синергизмът представлява такъв тип взаимодействие, при което отделните съставки на комбинацията действат еднопосочно и крайният ефект от комбинацията е равен на сумата от ефектите на отделните лекарства, приложени в същата дозировка или крайният ефект от комбинацията е по-голям от сбора на ефектите на нейните съставки, приложени поотделно в еднакви дози. Такъв е случаят например с химиотерапевтиката бисептол.

Потенцирането е явление, при което ефектите на дадено лекарство се усилват при едновременното му прилагане с друго лекарство (вещество), което дадено самостоятелно не предизвиква такива ефекти. Типичен пример за потенциално е препаратът *огментин* (амоксиклав).

Лекарственият **антагонизъм** се изразява в намаляване или пълно премахване на ефектите на лекарствата в резултат на тяхното взаимодействие. Той може да бъде конкурентен и неконкурентен. Т.напр. конкурентен антагонизъм се наблюдава между атропин и пилокарпин, тъй като те се конкурират за едни и същи рецептори и взаимно отслабват ефектите си.