

КЛІНІЧНА ФАРМАКОЛОГІЯ

За редакцією О. М. Біловола



КЛІНІЧНА фармакологія

За редакцією О. М. Біловола



Вінниця
НОВА КНИГА
2021

*Затверджено вченою радою Харківського національного медичного університету
як підручник (протокол №5 від 18.06.2020 року)*

Автори:

**Біловол О. М., Базалєва І. В., Барало Р. П., Вакалюк І. І., Вірстюк Н. Г., Власова О. В.,
Восвідка О. С., Жамба А. О., Жилюк В. І., Златкіна В. В., Гльченко І. А., Князькова І. І.,
Кірієнко О. М., Коваленко О. Ю., Корнійчук В. І., Крайдашенко О. В., Кремзер О. О.,
Кресюн В. Й., Луценко Р. В., Макар Р. Д., Мамчур В. Й., Мерецький В. М., Немцова В. Д.,
Островська Г. Ю., Потаскалова В. С., Рішко В. Д., Рощупкін А. О., Сафонова О. В., Сви-
тозельський О. О., Стречень С. Б., Тверетінов О. Б., Урбанович А. М., Фадєєнко Г. Д., Хай-
тович М. В., Хухліна О. С., Чендей Т. В., Шманько В. В., Шманько О. В., Яковлева О. О.**

Рецензенти:

*Коваленко В. М. – академік НАМН України, доктор медичних наук, професор, віце-президент
НАМН України, директор ДУ ННЦ “Інститут кардіології імені академіка М. Д. Стражеска”
НАМН України. Заслужений діяч науки і техніки України, лауреат Державної премії України.*

*Безруков В. В. – академік НАМН України, доктор медичних наук, професор, директор ДУ
“Інститут геронтології імені Д. Ф. Чеботарьова НАМН України”, Заслужений діяч науки
і техніки України, лауреат Державної премії України в галузі науки і техніки, лауреат премії
імені М. Д. Стражеска НАН України.*

*Зупанець І. А. – доктор медичних наук, професор, завідувач кафедри клінічної фармакології
та клінічної фармації Національного фармацевтичного університету, Заслужений діяч науки
і техніки України.*

*За редакцією О. М. Біловола – академіка НАМН України, доктора медичних наук, професо-
ра, керівника Північно-Східного наукового центру МОЗ та НАМН України, професора кафедри
клінічної фармакології та внутрішньої медицини Харківського національного медичного універ-
ситету, Заслуженого діяча науки і техніки України, лауреата Державної премії України, Заслу-
женого лікаря України.*

Клінічна фармакологія : підручник / за ред. О. М. Біловола. –

К49 Вінниця : Нова Книга, 2021. – 544 с.

ISBN 978–966–382–873–2

Підручник складено відповідно до навчальної програми з клінічної фармакології для студентів стоматологічних факультетів вищих медичних навчальних закладів III–IV рівнів акредитації. У книзі доступно та наочно подана інформація з дисципліни “клінічна фармакологія”. Викладений матеріал базується на принципах доказовості та науковості. В тексті книг подана актуальна інформація про всі аспекти клінічної фармакології. Підручник детально та доступно описує всі механізми взаємодії лікарських засобів із мікро- та макроорганізмами. У підручнику описані групи лікарських засобів, які використовуються у клінічній практиці лікаря, та доповнені прикладами препаратів, актуальних на сьогодні в Україні. Висвітлені особливості певних груп лікарських засобів та їх взаємодія. Для зручності читачу окремо винесено таблиці з торговими назвами препаратів та їх аналогами. Книга стане в нагоді студентам вищих медичних навчальних закладів освіти, лікарям-інтернам та практикуючим лікарям.

УДК 615.03(075.8)

Зміст

Список скорочень	6
1. Загальна клінічна фармакологія	9
1.1. Клінічна фармакокінетика	9
1.2. Клінічна фармакодинаміка	23
1.3. Клінічна фармакогенетика	26
1.4. Особливості клінічної фармакології в дітей раннього віку	28
1.5. Особливості клінічної фармакології в осіб похилого віку	30
1.6. Особливості клінічної фармакології у вагітних	30
1.7. Особливості клінічної фармакології в період лактації	32
1.8. Особливості фармакокінетики лікарських засобів при патології печінки	33
1.9. Особливості дозування лікарських засобів при нирковій недостатності	33
1.10. Основні положення доказової медицини	34
1.11. Фармакоекономіка та фармакоепідеміологія	36
2. Взаємодія лікарських препаратів, види побічної дії, ускладнення медикаментозної терапії	41
2.1. Види побічної дії, ускладнення медикаментозної терапії	44
2.2. Клінічні прояви побічної дії лікарських засобів	52
3. Антиангіральні та антиішемічні лікарські засоби	62
3.1. Класифікація антиангіральних та антиішемічних лікарських засобів	62
3.2. Органічні нітрати	62
3.3. Нітроподібні сполуки	68
3.4. Бета-адреноблокатори (β -адреноблокатори)	79
3.5. Блокатори глюкагонових рецепторів	97
3.6. Препарати, які зумовлюють брадикардію	100
3.7. Вінцеворозширювальні засоби міотропної дії	102
3.8. Енергозабезпечувальні засоби	106
3.9. Електронакцептори	112
3.10. Антиоксиданти	114
3.11. Анаболічні засоби	118
4. Клініко-фармакологічна характеристика лікарських засобів, що впливають на судинний тонус	123
4.1. Антигіпертензивні засоби	123
4.2. Принципи комбінації антигіпертензивних препаратів	140
4.3. Лікарські засоби для купірування гіпертензивних кризів	142
4.4. Гіпертензивні засоби (антигіпотензивні)	144
5. Клінічна фармакологія лікарських засобів, що впливають на згортання крові (антитромбоцитарні ЛЗ, антикоагулянти, фібринолітики, коагулянти)	154
5.1. Антиагреганти	157

5.2. Антикоагулянти.	172
6. Клінічна фармакологія протизапальних засобів.	198
6.1. Нестероїдні протизапальні препарати.	198
6.2. Окремі групи препаратів.	206
6.3. Стероїдні протизапальні засоби.	226
7. Клініко-фармакологічна характеристика місцевих анестетиків та антисептиків.	234
7.1. Місцеві анестетики.	234
7.2. Клініко-фармакологічна характеристика антисептиків.	244
8. Клініко-фармакологічна характеристика антибактеріальних, протигрибкових та противірусних лікарських засобів.	262
8.1. Особливості застосування в стоматології.	262
8.2. Бета-лактамі антибіотики.	266
8.3. Макроліди.	276
8.4. Стрептограміни.	278
8.5. Аміноглікозиди.	279
8.6. Тетрацикліни.	281
8.7. Амфеніколи.	283
8.8. Лінкозаміди.	285
8.9. Глікопептиди.	286
8.10. Поліміксини.	287
8.11. Циклічні поліпептиди.	288
8.12. Оксазолідинони.	288
8.13. Фузидани.	290
8.14. Хінолони/фторхінолони.	291
8.15. Нітроїмідазоли.	293
8.16. Сультаніламідиди.	295
8.17. Нітрофурани.	297
8.18. Особливості та схеми вибору антибактеріальних препаратів при інфекційних процесах ротової порожнини, щелепно-лицевої ділянки, шиї.	298
8.19. Особливості вибору антибактеріальних препаратів при ускладненнях інфекційно-запальних процесів обличчя та шиї.	302
8.20. Антибіотикопрофілактика в стоматології та хірургії обличчя і шиї.	302
8.21. Протигрибкові лікарські засоби.	302
8.22. Противірусні лікарські засоби.	307
9. Клініко-фармакологічна характеристика протиалергійних лікарських засобів та імуномодуляторів.	315
9.1. Клініко-фармакологічна характеристика протиалергійних лікарських засобів.	315
9.2. Клініко-фармакологічна характеристика імуномодуляторів.	317
10. Клінічна фармакологія лікарських засобів для лікування захворювань органів травлення.	325
10.1. Лікарські засоби, які використовують при підвищеній секреторній функції слизової оболонки шлунка, порушенні її трофіки та регенерації.	325

10.2. Клінічна фармакологія лікарських засобів, що впливають на моторну функцію травного тракту	348
10.3. Клінічна фармакологія лікарських засобів, що використовуються при порушенні моторної функції шлунка та кишечника	364
10.4. Клінічна фармакологія препаратів травних ферментів	383
10.5. Клінічна фармакологія лікарських засобів, які використовують при порушенні жовчовиділення.	389
10.6. Клінічна фармакологія гепатопротекторів.	395
10.7. Препарати, що застосовуються для лікування запальних захворювань кишечника	406
10.8. Клініко-фармакологічна характеристика препаратів, які застосовуються для лікування дисбіозу кишечника	417
11. Клініко-фармакологічна характеристика лікарських засобів, що впливають на метаболізм кісткової тканини та мінералізацію емалі.	423
11.1. Класифікація лікарських засобів, що впливають на метаболізм кісткової тканини та мінералізацію емалі	423
12. Клініко-фармакологічна характеристика вітамінних та ферментативних лікарських засобів, антиоксидантів	431
12.1. Загальне поняття про авітамінози; гіпо-та гіпервітамінози	434
12.2. Жиророзчинні вітаміни	438
12.3. Водорозчинні вітаміни	446
12.4. Ціанокобаламін (вітамін B ₁₂)	451
12.5. Вітаміноподібні сполуки	457
12.6. Антивітаміни	460
12.7. Ферментні лікарські засоби	461
12.8. Ферментативні процеси за типом реакцій основних класів ферментів. Одиниці виміру каталітичної активності ферментів. Механізм виникнення ензимопатій. Ензимодіагностика, ензимотерапія	471
12.9. Інгібітори ферментів. Антиоксиданти.	475
13. Клінічна фармакологія антиаритмічних ЛЗ	495
13.1. Клас I. Антиаритмічні (мембраностабілізуючі) засоби	495
13.2. Клас II. β-адреноблокуючі засоби	510
13.3. Клас III. Засоби, що збільшують тривалість ПД.	512
13.4. Клас IV. Блокатори повільних кальцієвих каналів.	518
13.5. Препарати інших груп, які застосовують при порушеннях ритму	518
13.6. Засоби, які використовують при порушеннях провідності міокарда	521
13.7. Особливості застосування в практиці лікаря-стоматолога	524
Антиангіральні та антишемічні лікарські засоби, що зареєстровані в Україні.	528
Приклади торгових назв лікарських засобів, що зареєстровані в Україні	530
Приклади торгових назв глюкокортикоїдів, що зареєстровані в Україні	532
Використовувані лікарські засоби з наданням фармакологічних назв	536
Список використаної літератури	538

Навчальне видання

**Біловол Олександр Миколайович
Базалєєва Ірина Вікторівна
Барало Раїса Петрівна та ін.**

Клінічна фармакологія

Підручник

За редакцією професора О. М. Біловола

Редактор *М. С. Судома*
Технічний редактор *В. О. Парфенюк*
Комп'ютерна верстка: *О. С. Парфенюк*
Коректор: *Л. Я. Шутова*

Підписано до друку 28.12.20. Формат 70×100/16. Папір офсетний.
Гарнітура Таймс. Друк офсетний. Ум. друк. арк. 46,67. Зам. № 2037.

ПП “Нова Книга”
21029, м. Вінниця, вул. М. Ващука, 20
Свідоцтво про внесення суб'єкта видавничої справи
до Державного реєстру видавців, виготівників
і розповсюджувачів видавничої продукції
ДК № 2646 від 11.10.2006 р.
(067) 6562650, (063) 5270178
E-mail: info@novaknyha.com.ua
www.nk.in.ua



1
ГЛАВА

1. Загальна клінічна фармакологія

Клінічна фармакологія – це наука про лікарські засоби та їх клінічне застосування.

Клінічна фармакологія акцентує увагу на раціональному застосуванні лікарських засобів (ЛЗ) в при лікуванні конкретного пацієнта.

Розділи клінічної фармакології: клінічна фармакодинаміка, клінічна фармакокінетика, взаємодія лікарських засобів, несприятлива побічна дія лікарських засобів, клінічна фармакогенетика, фармакоеконіміка, фармакоепідеміологія тощо.

Основні завдання клінічної фармакології: забезпечення ефективного та безпечного застосування лікарських засобів у клінічній діяльності; клінічні випробовування ліків і надання інформації про їх результати; поширення інформації про лікарські засоби через навчання медичного персоналу; організація роботи інформаційних служб та планування випуску нових лікарських засобів.

1.1. Клінічна фармакокінетика

Клінічна фармакокінетика – розділ клінічної фармакології, що вивчає процеси всмоктування, розподілу, метаболізму, та виведення лікарських засобів із організму або “як організм впливає на лікарський засіб”.

Параметри фармакокінетики

До основних параметрів фармакокінетики належать: площа під фармакокінетичною кривою; біодоступність; величина максимальної концентрації; час досягнення максимальної концентрації; об’єм розподілу; константа елімінації; загальний кліренс; період напіввиведення і рівноважна концентрація.

Площа під фармакокінетичною кривою (“концентрація – час”; *area under curve* –

AUC) у разі лінійної залежності пропорційна кількості лікарської речовини, що міститься в крові.

Біодоступність (F ; %) – частина дози препарату, що досягла системного кровотоку після його позасудинного введення. Біодоступність залежить від шляху введення лікарського засобу; при внутрішньовенній інфузії вона становить 100 %.

Біодоступність буває абсолютною і відносною, визначається як співвідношення значень *AUC*.

Абсолютна біодоступність при однакових дозах (D) розраховується за формулою:

$$F = \frac{AUC \text{ (позасудинно)}}{AUC \text{ (внутрішньовенно)}},$$

при різних дозах – за формулою:

$$F = \frac{AUC \text{ (позасудинно)} \times D \text{ (внутрішньовенно)}}{AUC \text{ (внутрішньовенно)} \times D \text{ (позасудинно)}}.$$

Якщо порівнюються два позасудинних шляхи введення, кажуть про відносну (**порівняльну**) біодоступність, або **біоеквівалентність**.

Вивчення біоеквівалентності дає змогу порівнювати різні лікарські препарати (різні лікарські форми препаратів, різних виробників). Два лікарських препарати біоеквівалентні, якщо їх фармакокінетичні параметри не мають статистично достовірних відмінностей і забезпечується однакова біодоступність лікарського засобу.

Об’єм розподілу (V_d ; л або л/кг) – гіпотетичний об’єм рідини організму, необхідної для рівномірного розподілу всієї кількості лікарського засобу (уведеної дози) у концентрації, аналогічній початковій концентрації в плазмі крові.

При внутрішньовенному введенні:

$$Vd = D / C^0,$$

де C^0 – початкова концентрація лікарських засобів у крові.

Для деяких водорозчинних лікарських засобів показник об'єму розподілу може мати реальні значення відповідно об'єму крові, позаклітинної рідини або всієї водної фази організму. Наприклад, об'єм розподілу в межах 0,05 л/кг означає, що лікарський засіб майже повністю міститься в плазмі крові.

Вищі показники свідчать про його розподіл у додаткових просторах (компартаментах) – позаклітинному і внутрішньоклітинному, або про вибіркоче накопичення в певних тканинах чи зв'язування з еритроцитами.

Високі показники об'єму розподілу свідчать про те, що препарат швидко попадає в тканини. Так, для жиророзчинних лікарських засобів показник об'єму розподілу на 1–2 порядки може перевищувати реальний об'єм рідин організму, оскільки лікарська речовина вибірково накопичується в жировій або іншій тканині.

Об'єм розподілу використовується для розрахунку дози навантаження, щоб досягти цільової концентрації лікарського засобу (ЛЗ) в крові:

$$D = Vd \times C,$$

де C – цільова ефективна концентрація лікарського засобу в крові.

Константа швидкості елімінації (k_{el} ; л/год) характеризує швидкість елімінації (зникнення) ЛЗ з організму шляхом екскреції та біотрансформації.

Період напіввиведення ($T_{1/2}$) – важливий параметр фармакокінетики, що відповідає часу, необхідному для зниження концентрації лікарського засобу в плазмі крові на 50 %. Період напіввиведення розраховується за формулою:

$$T_{1/2} = 0,693 \times kel.$$

За один $T_{1/2}$ з організму виводиться 50 % ЛЗ, за два періоди – 75 %, за 3 періоди – 87,5 % тощо.

Рівноважна (Steady state) концентрація (C_{ss}). Якщо лікарський засіб вводиться в постійній дозі через фіксовані інтервали часу (менші, ніж час елімінації), то його концентрація в крові зростає. Настає час, коли в кожному інтервалі між прийомом чергової дози кількість ЛЗ, що всмоктується, дорівнює кількості, яка елімінується. Зазвичай C_{ss} досягається через 4–5 $T_{1/2}$ лікарського засобу.

Саме при досягненні C_{ss} у повному обсязі виявляється клінічний ефект препарату.

C_{ss} ЛЗ можна розрахувати за концентрацією цього ЛЗ після одноразового введення:

$$C_{ss} = 1,44 \times D \times T_{1/2} / Vd \times t,$$

де t – інтервал часу між прийомом лікарського засобу.

Дозу, необхідну для підтримання потрібної концентрації ЛЗ в крові, тобто підтримувальну дозу, розраховують за формулою:

$$D_{\text{підтр}} = V \times t / F,$$

де V – швидкість уведення лікарського засобу; t – інтервал часу між прийомом лікарського засобу; F – біодоступність лікарського засобу.

Загальний кліренс (Cl ; мл/хв або л/год) – об'єм плазми або крові, який повністю очищається від ЛЗ за одиницю часу. При внутрішньовенному введенні лікарських засобів кліренс розраховують за формулою:

$$Cl = D / AUC$$

де Cl – кліренс; D – доза; AUC – площа під фармакокінетичною кривою.

Кліренс використовують для розрахунку підтримувальної дози деяких лікарських засобів:

$$D_{\text{підтр}} = C_{\text{ss}} \times Cl \times t / F$$

де C_{ss} – цільова рівноважна концентрація;
 Cl – кліренс; t – дозовий інтервал;
 F – біодоступність.

Клінічне значення зазначених параметрів наведено в таблиці 1.1.

Шляхи введення лікарських засобів в організм

Ентеральний шлях передбачає введення лікарських засобів через різні ділянки травного тракту: під язик, за щоку, через рот, через ніс, у пряму кишку.

Найпоширенішим і доступним шляхом введення лікарських засобів є **пероральний (через рот)**. Всмоктування більшості лікарських засобів відбувається переважно у проксимальних відділах тонкої кишки, на інтенсивність всмоктування впливають:

- **особливості лікарських засобів:** жирочис водорозчинність, кислотні чи лужні властивості, тривалість розщеплення таблеток або капсули тощо;
- **стан травного тракту пацієнта:** рН шлунка і кишок, швидкість проходжен-

ня лікарських засобів травним трактом, інтенсивність його кровонаповнення, захворювання, ферментативна активність тощо;

- **взаємодія** лікарських засобів із їжею або іншими лікарськими засобами тощо;
- **метаболізм** у стінці кишок та під дією кишкової мікрофлори.

Потрібно враховувати, що при зниженні рН шлунка та кишечника краще всмоктуються слабкі кислоти (у кислому середовищі вони знаходяться в менш йонізованому стані), а підвищення рН полегшує всмоктування слабких основ і затримує всмоктування слабких кислот.

Уповільнене спорожнення шлунка збільшує час впливу хлоридної (соляної) кислоти на лікарські засоби, унаслідок цього зростає ризик його руйнування та зниження біодоступності. Навпаки, прискорена перистальтика шлунка і кишок посилює всмоктування лікарських засобів. Погіршення всмоктування деяких ЛЗ виникає при синдромі мальабсорбції.

Лікарські засоби, що всмоктуються із шлунка і кишечника, через систему ворітної вени потрапляють у печінку, де починають

Таблиця 1.1.

Клінічне значення параметрів фармакокінетики

Параметр	Клінічне значення
AUC	Для визначення біодоступності та біоеквівалентності ЛЗ
F	Для підбору дози при пероральному застосуванні
T_{max}	Для прогнозування часу, коли буде досягнутий максимальний фармакологічний ефект
Vd	Для створення ефективної концентрації лікарських засобів у плазмі крові
$T_{1/2}$	Для визначення часу, необхідного для досягнення рівноважної концентрації (4–5 $T_{1/2}$) лікарського засоба в разі його регулярного вживання, а також для оцінювання елімінації (менш точний, ніж кліренс)
Css	На фоні C_{ss} досягається повний клінічний ефект лікарських засобів
Cl	Для вибору підтримувальної дози, щоб досягти рівноважної концентрації у крові; залежить від функції органа виведення і швидкості доставки лікарських засобів до цього органа

інактивуватися її ферментами. Це так званий *ефект першого проходження* (досистемний метаболізм), інтенсивність якого залежить від швидкості кровообігу в печінці.

Частково метаболізм лікарських засобів відбувається вже в ентероцитах. Крім того, в ентероцитах на лікарські засоби можуть впливати транспортери, такі як глікопротеїн-Р, призводячи до “викиду” частини лікарських засобів у просвіт кишечника. Унаслідок цих процесів суттєво зменшується біодоступність деяких лікарських засобів.

Букальний і сублінгвальний спосіб застосування лікарських засобів сприяє його швидкому всмоктуванню (внаслідок добре розвиненої судинної сітки в слизовій оболонці порожнини рота); при цьому не виникає ефект першого проходження, оскільки кров із судин порожнини рота потрапляє в системний кровообіг, минаючи печінку. До переваг цього шляху належить також відсутність впливу на препарат соляної кислоти шлунка і моторики травного тракту. Сублінгвально традиційно застосовують нітрати.

Створюються спеціальні пролонговані букальні лікарські форми. Активна речовина при цьому пов’язана зі спеціальною основою, яка поступово розчиняється під дією слини, забезпечуючи тривале й рівномірне надходження ЛЗ в системний кровообіг.

Місцеве застосування ліків широко використовується в стоматології для лікування захворювань слизової оболонки порожнини рота і твердих тканин зуба.

Серед недоліків букального і сублінгвального шляхів уведення – неприємний смак препарату і необхідність тримати його в роті. Часте сублінгвальне застосування лікарських засобів може призвести до подразнення слизової оболонки порожнини рота, розвитку стоматиту.

Інтраназальним шляхом уводять деякі пептиди, наприклад, десмопресин або кальцитонін. Оскільки гідрофільні лікарські засоби погано дифундують через носовий епітелій, для підвищення біодоступності їх уводять разом із підсилювачами погли-

нання (промоторами), які здатні змінювати властивості слизу або послаблювати тісні міжклітинні контакти епітелію слизової оболонки носової порожнини.

Ректальним шляхом (у пряму кишку, *per rectum*) лікарські засоби вводять у формі супозиторіїв (свічок) або клізм (дорослим – об’ємом не більше ніж 50–100 мл).

При ректальному застосуванні лікарські засоби потрапляють у системний кровообіг, минаючи печінку (відсутній ефект першого проходження), у результаті чого їх біодоступність підвищується і це дає змогу вводити лікарські препарати не лише місцевої дії – анестетики, протизапальні, дезінфекційні, а й загальної дії – наприклад, жарознижуючі.

Серед недоліків – площа поверхні всмоктування менша, тому інколи абсорбція недостатня порівняно із пероральним шляхом. Крім того, можлива подразнювальна дія ЛЗ на слизову оболонку прямої кишки, а в дітей і осіб похилого віку можуть виникати труднощі щодо утримання препарату в кишці.

Інгаляційний шлях також є фізіологічним способом уведення лікарських засобів для інгаляційного наркозу, агоністів β_2 -адренорецепторів, інгаляційних глюкокортикоїдів. На швидкість всмоктування впливають об’єм дихання, площа активної поверхні альвеол, їх проникність, розчинність речовин у ліпідах, йонізація молекул лікарської речовини, інтенсивність кровообігу тощо. Також велике значення має розмір частинки аерозолі. Аерозольні частинки діаметром 2 мкм можуть досягти дрібних бронхів, тоді як частинки діаметром понад 20 мкм осідають у великих бронхах, потім виділяються назовні й проковтуються.

Щоб полегшити інгаляційне застосування нелетких розчинів, використовують спеціальні розпилювачі (інгалятори).

Парентеральний шлях – уведення лікарських засобів, минаючи травний тракт. Найпоширенішим є ін’єкційний: внутрішньовенний, підшкірний, внутрішньом’язовий тощо.

Лікарські засоби призначають парентерально, якщо вони руйнуються в кислому середовищі шлунка (наприклад, препарати пеніциліну); зазнають активного метаболізму при першому проходженні через печінку (наприклад, лідокаїн); за неможливості забезпечити прихильність пацієнта до терапії (деменція тощо); для прискорення дії.

Основним чинником, що визначає швидкість і повноту всмоктування лікарських засобів при парентеральному введенні, є розчинність його у воді при фізіологічних значеннях рН (такі препарати швидко розчиняються в міжклітинній рідині). Погано розчинні у воді лікарські засоби (наприклад, діазепам) або розчинні у воді лише при нефізіологічних значеннях рН (наприклад, фенітоїн, хлордіазепоксид) мають низьку біодоступність при *внутрішньом'язовому введенні*; всмоктування їх відбувається дуже повільно, його ступінь варіює.

Швидкість всмоктування лікарських засобів після внутрішньом'язової ін'єкції також залежить від інтенсивності кровообігу в місці ін'єкції. Наприклад, всмоктування може бути загальмованим при серцевій недостатності. Під шкіру і в м'язи не слід вводити лікарські засоби, які мають виражену місцевоподразливу дію, оскільки це може спричинити запальні реакції, утворення інфільтратів і навіть осередків.

Внутрішньовенне застосування дає можливість швидко створити в організмі максимальну концентрацію. Лікарські засоби розчиняють в ізотонічному розчині натрію хлориду або 5% розчині глюкози і вводять або у вигляді болюса (від гр. *bolos* – грудка) за 3–5 хв або краплинно (починають із 10–15 крапель за 1 хв і поступово збільшують швидкість; максимальна швидкість уведення – 80–100 крапель за 1 хв).

Внутрішньоартеріальне введення дає змогу створити в ділянці кровопостачання цієї артерії високу концентрацію лікарського засобу. Таким шляхом інколи застосовують протипухлинні засоби. Для зменшення їх загальної токсичної дії можна штучно сповільнити кровообіг (стискання

вен). В артерію вводять також рентгеноконтрастні речовини для уточнення локалізації пухлини, тромбу, аневризми та ін.

Лікарські засоби, які погано проникають крізь гематоенцефалічний бар'єр, можна вводити під оболони мозку – **субарахноїдальним, субдуральним** або **субоципітальним** шляхом. Так застосовують деякі антибіотики у випадках інфекційного ураження тканин і оболонок головного мозку.

Трансдермальний шлях. Всмоктування ЛЗ відбувається краще або через тонку шкіру (наприклад, за вушною раковиною), або через ділянки, які не зазнають постійного впливу факторів зовнішнього середовища. Зазвичай (але не завжди) втирання у шкіру мазей та лініментів сприяє глибокому проникненню лікарських речовин й усмоктуванню їх у кров. Серед мазевих основ ланолін, спермацет і свинячий жир забезпечують глибше проникнення лікарських засобів у шкіру, ніж вазелін, оскільки вони ближчі за складом до ліпідів організму.

У дітей, особливо першого року життя, шкіра має тонкий роговий шар, і всмоктування ЛЗ через неї відбувається так само легко, як і при вживанні всередину або при порушенні цілості шкіри, що може значно посилювати резорбтивну дію.

Кон'юнктивальний шлях традиційно використовують для місцевого впливу, проте через кон'юнктиву можуть проникати ЛЗ, призначені і для системної дії.

ЛЗ у порожнини тіла вводять нечасто. У черевну порожнину вводять, як правило, антибіотики під час хірургічних операцій. Уведення ЛЗ у суглобову або плевральну порожнину доцільне для ліквідації запальних процесів (артрит, плеврит).

На рисунку 1.1. представлено криві “Концентрація-час” лікарського засобу залежно від шляху введення в організм.

Механізми всмоктування лікарських засобів

Всмоктування (абсорбція) – процес проникнення лікарських засобів із місця введення

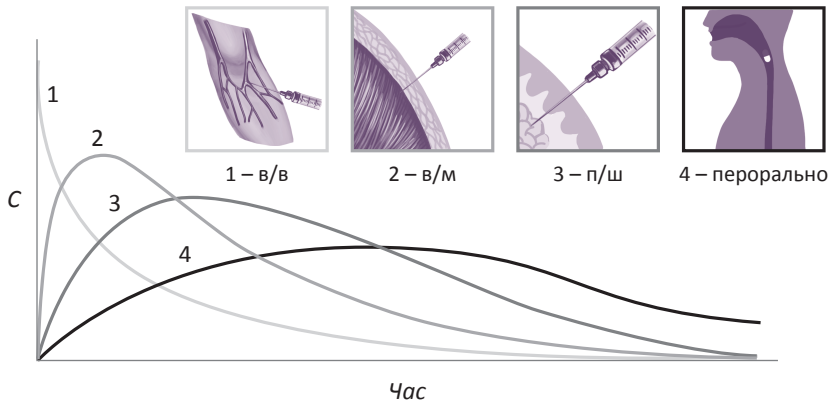


Рис. 1.1. Криві "Концентрація – час" лікарського засобу залежно від шляху введення в організм: *в/в – внутрішньовенно; в/м – внутрішньом'язово; п/ш – підшкірно*

в кровоносну і/або лімфатичну систему, що забезпечує загальну (резорбтивну) дію.

Внутрішньосудинний шлях уведення лікарських засобів позбавлений етапу абсорбції.

Всмоктування реалізується за допомогою пасивної або полегшеної дифузії, активного транспорту, фільтрації через пори і піноцитозу (рис. 1.2).

Дифузія – основний механізм абсорбції лікарських засобів, відбувається без затрат енергії за градієнтом концентрації.

Пасивна дифузія зумовлена тим, що концентрація ЛЗ на ділянці всмоктування у травному тракті більша, ніж концентрація вільного ЛЗ в системному кровообігу. Лікарський засіб спочатку проникає в риди-

ну на поверхні клітинної мембрани, потім розчиняється в її ліпідному шарі і, нарешті, потрапляє у водну фазу на внутрішньому боці мембрани.

Пасивної дифузії зазнають електроліти, що знаходяться в недисоційованому стані. Жиророзчинні ЛЗ всмоктуються швидше за водорозчинні.

Кількість речовини, що всмокталася, прямо пропорційна градієнту концентрації та коефіцієнту розподілу в середовищі "ліпіді – вода".

Полегшена дифузія нагадує пасивну (теж відбувається без затрат енергії і визначається градієнтом концентрації), але при цьому потрібен переносник. Полегшеної дифузії зазнають великі гідрофільні

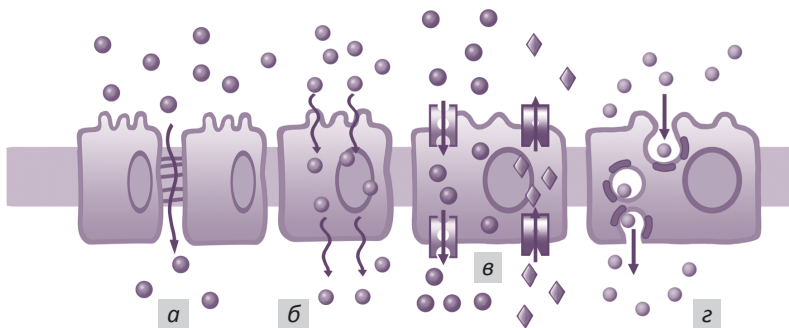


Рис. 1.2. Механізми всмоктування лікарських засобів у травному тракті [Katzung]: *а – фільтрація через пори; б – активний транспорт за допомогою спеціальних переносників; в – пасивна дифузія через ліпідні клітинні мембрани; г – піноцитоз*

молекули, розміри яких більші, ніж пори мембрани: стероїдні гормони (рецептор-опосередкована абсорбція) і вітамін В₁₂ (глікопротеїн-опосередкований кишковий транспорт). Кількість переносників, наявних у мембрані, може бути недостатньою і виникає *феномен насичення*, тому навіть при високій концентрації лікарських засобів швидкість абсорбції суттєво не зростає.

Активний транспорт передбачає енергетичні затрати для переміщення лікарських засобів через клітинну мембрану, часто проти градієнта концентрації. Цей механізм високоспецифічний і характерний для всмоктування амінокислот, глюкози, деяких вітамінів, солей жовчі, а також структурно подібних лікарських засобів (наприклад, метилдопа). Ступінь всмоктування лікарських засобів шляхом активного транспорту залежить від дози, оскільки можливий феномен насичення білків-переносників.

Фільтрація – проходження молекул ЛЗ через пори мембран. Оскільки розмір пор у середньому становить до 1 нм, крізь них можуть проходити лише невеликі сполуки. Фільтрація також залежить від гідрофільності, здатності до дисоціації лікарських засобів, співвідношення заряду молекул лікарських засобів і заряду пор, гідростатичного, осмотичного й онкотичного тиску. Шляхом фільтрації всмоктуються вода, деякі йони і невеликі гідрофільні молекули.

Піноцитоз – механізм всмоктування, що полягає у поглинанні частинок ЛЗ клітинною мембраною (нагадує фагоцитоз). ЛЗ разом із великими молекулами білкових або ліпофільних переносників (ліпосомами, краплями мікроемulsії) проходять через мембрану шляхом поглинання нею ЛЗ або комплексу ЛЗ з переносником. Мембрана охоплює молекулу або частинку ЛЗ, переривається і формує вкриту мембраною частинку, яка потім транспортується через бар'єр і вивільняється із протилежного боку.

У порожнині рота, шлунку, товстій, обоюдої і прямій кишках, а також на поверхні шкіри всмоктування відбувається переваж-

но шляхом пасивної дифузії і меншою мірою – фільтрації.

Розподіл лікарських засобів

Основним результатом процесу розподілу є попадання лікарського засобу в місце своєї дії (у біофазу).

Більшість лікарських засобів передусім потрапляють в органи і тканини, які інтенсивно постачаються кров'ю (печінка, нирки, головний мозок).

Треба враховувати, що після потрапляння в кровеносне русло або лімфатичні протоки лікарський засіб може зв'язуватись з білками плазми крові, переважно з альбумінами (у них велика площа поверхні і висока конформаційна лабільність), рідше – з α -глобулінами і ще рідше – з β - і γ -глобулінами. Зв'язаний із білком лікарський засіб не проходить крізь мембрани, не здатний потрапляти в тканини і не взаємодіє з рецепторами, ферментами, а отже, не виявляє специфічної активності. Тобто, ця фракція є своєрідним внутрішньосудинним депо, з якого речовина поступово вивільняється і переходить у вільну фракцію. Вільна і зв'язана фракції лікарського засобу перебувають у стані динамічної рівноваги. Кожна видалена з циркуляції молекула активного лікарського засобу компенсується за рахунок дисоціації комплексу "лікарський засіб – білок". Ця реакція дуже швидко ($T_{1/2}$ приблизно дорівнює 20 мс).

Клінічний ефект лікарського засобу корелює з концентрацією в крові його вільної фракції. У результаті ослаблення зв'язку лікарського засобу з білками плазми концентрація вільної фракції підвищується. Це має практичне значення, якщо препарат (фенітоїн, варфарин, пропранолол, фуросемід тощо) зв'язується з білками більше ніж на 90%. Зменшення кількості зв'язаної з білками фракції препарату з 98% до 96% (наприклад, при гіпопротеїнемії внаслідок порушення біосинтезу альбумінів у гепатоцитах при гепатиті чи при білковому голодуванні; внаслідок втрати альбумінів з сечею

при нефротичному синдромі) зумовлює підвищення концентрації його вільної фракції в крові у 2 рази і, відповідно, посилення його фармакологічної дії, тому це може бути підставою для зменшення дози або кратності введення препарату.

Проходячи через печінку, легені, нирки, мозок, лікарський засіб може зв'язуватися з білками тканин. У разі зменшення концентрації вільної форми лікарського засобу в плазмі крові нижче відповідного рівня, змінюється напрямок процесу розподілу ЛЗ, тобто він повертається із тканин у кров.

Якщо спорідненість лікарського засобу до білків і жирів тканин вища, ніж спорідненість до білків плазми, концентрація його в плазмі буде низькою, а в тканинах – високою. Натрію тіопентал зв'язується з білками плазми на 75 %, але після потрапляння в головний мозок або жирову тканину активніше зв'язується із жировою тканиною, і концентрація його активної фракції підвищується за рахунок дисоціації з білками плазми. Тому може настати період, коли препарат знаходиться лише в головному мозку або в жировій тканині. Якщо у пацієнта ожиріння, лікарський засіб депонується у великій кількості у ліпоцитах.

Об'єм розподілу в межах 0,05 л/кг означає, що лікарський засіб майже повністю міститься в плазмі крові. Якщо препарат активно зв'язується (наприклад, жировою тканиною), його концентрація в крові майже миттєво може стати дуже низькою, а об'єм розподілу досягне декількох сотень літрів, перевищивши реальний об'єм рідин організму. Саме тому його називають уявним об'ємом розподілу (табл. 1.2).

Тканина щитоподібної залози накопичує сполуки йоду і міді, кісткова тканина, у тому числі зуби, – тетрациклін (зуби в цьому випадку, особливо в дітей, можуть набути жовтого забарвлення). Диклофенак натрію має високу спорідненість до білків синовіальної рідини, тому через 12 год після вживання майже повністю накопичується в тканині ураженого суглоба. Цефалоспорины добре зв'язуються із білками

Таблиця 1.2.

Об'єм розподілу деяких лікарських засобів

Лікарський засіб	Об'єм розподілу, л
Гепарин	5
Саліцилати	9
Гентаміцин	18
Фуросемід	21
Амоксицилін	28
Атенолол	77
Діазепам	80
Дигоксин	420
Аміодарон	400

інтерстиціальної рідини, де (наприклад, в асцитичній рідині) створюються високі концентрації цих препаратів.

Інколи місце накопичення лікарського засобу і місце дії не співпадають (серцеві глікозиди накопичуються в надниркових залозах, а основний ефект їх полягає в дії на міокард), оскільки дія пов'язана із впливом на певні молекулярні мішені (рецептори тощо).

Істотну роль у розподілі лікарських засобів в органах і тканинах відіграють різні біологічні бар'єри, у тому числі гематоенцефалічний та плацентарний.

Ендотеліальні клітини капілярів головного мозку з'єднані безперервними щільними контактами, так що лікарський засіб може проходити крізь клітини, але не між ними. Інший компонент гематоенцефалічного бар'єра – клітини глії, прилегли до зовнішньої поверхні капілярів. У судинних сплетеннях шлуночків мозку бар'єр утворений епітеліальними клітинами, які також з'єднані між собою щільними контактами.

Проникність гематоенцефалічного бар'єра для вільних нейонізованих молекул лікарських засобів тим вища, чим більша їх розчинність у жирах. У разі підвищення йонізації проникнення гальмується чи припиняється.

У головному мозку та деяких інших органах (наприклад, в яєчках) наявний транспортний білок глікопротеїн-Р, він переносить лікарський засіб з ендотеліальних клітин назад у кров, перешкоджаючи проникненню у ЦНС.

Проникність гематоенцефалічного бар'єра в різних ділянках головного мозку неоднакова. У ділянці шишкоподібного тіла, задньої частки гіпофіза він легкопроникний. У дитячому віці, коли гематоенцефалічний бар'єр недостатньо розвинутий, проникність його набагато вища, ніж у дорослих. Проникність гематоенцефалічного бар'єра може підвищуватися при запаленні (менінгіт, енцефаліт).

Проникнення лікарських речовин крізь **плацентарний бар'єр** здійснюється шляхом дифузії, піноцитозу й активного транспорту і залежить від розмірів та конфігурації молекул лікарських засобів. Для лікарських засобів з малою молекулярною масою плацента легкопроникна; зі збільшенням молекулярної маси проходження утруднене або майже неможливе. На проникність лікарських засобів через плацентарний бар'єр впливають також їх розчинність у ліпідах, ступінь йонізації, здатність зв'язуватися із білками плазми крові, активність ферментів плаценти, здатних біотрансформувати (окиснювати) ЛЗ, а також термін вагітності (до 32–35-го тижня вагітності проникність плаценти зростає), загальний стан організму (ендокринний дисбаланс, захворювання, що супроводжуються гіпоксією, токсикоз вагітних та інші патологічні стани теж сприяють підвищенню проникності).

У плода рН крові трохи нижчий, ніж у матері (7,0–7,2 і 7,4 відповідно), тому препарати слабкі основи можуть вибірково накопичуватися в крові плода.

Метаболізм лікарських засобів

Метаболізм (біотрансформація) – загальне поняття, що означає зміни (фізико-хімічні, біохімічні), яких зазнають лікарські засоби

в організмі. У результаті біотрансформації знижується їх розчинність у жирах і підвищується розчинність у воді, а також змінюється фармакологічна активність. У результаті метаболізму утворюються гідрофільні сполуки, які екскретуються нирками.

Лікарські речовини зазнають біотрансформації в різних органах і тканинах організму, але найактивніше – у печінці. Біотрансформація відбувається також у легенях, нирках, стінці кишки тощо.

Зміна фармакологічної активності ЛЗ у результаті метаболізму може відбуватись за такими напрямками: фармакологічно активна речовина перетворюється на неактивну (характерно для більшості лікарських засобів); фармакологічно активна речовина на першому етапі метаболізму перетворюється на іншу активну речовину (ацетилсаліцилова кислота перетворюється на саліцилову кислоту, діазепам – на оксазепам тощо); фармакологічно неактивні речовини (проліки) перетворюються на активні (еналаприл гідролізується в печінці під впливом карбоксиестераз до активного еналаприлату, азатіоприн перетворюється у меркаптопурин).

Деякі лікарські речовини виділяються з організму різними шляхами (нирками, легенями, через травний тракт) у незмінному вигляді.

Розрізняють такі основні фази біотрансформації лікарських засобів (рис. 1.3) в організмі: фаза I (мікросомальне окиснення, немікросомальне окиснення); фаза II (реакції кон'югації утворення парних сполук з метаболітами організму). Метаболізм лікарських засобів може відбуватися виключно в I або II фазі, одночасно в обох (одна частина лікарських засобів у I, інші у II) або послідовно в кожній.

Реакції I фази. У ході реакцій I фази (несинтетичних) із лікарських засобів утворюються більш гідрофільні сполуки унаслідок приєднання або звільнення активних функціональних груп ("злом" молекули лікарського засобу). Переважно у I фазі відбувається реакція мікросомального окиснення

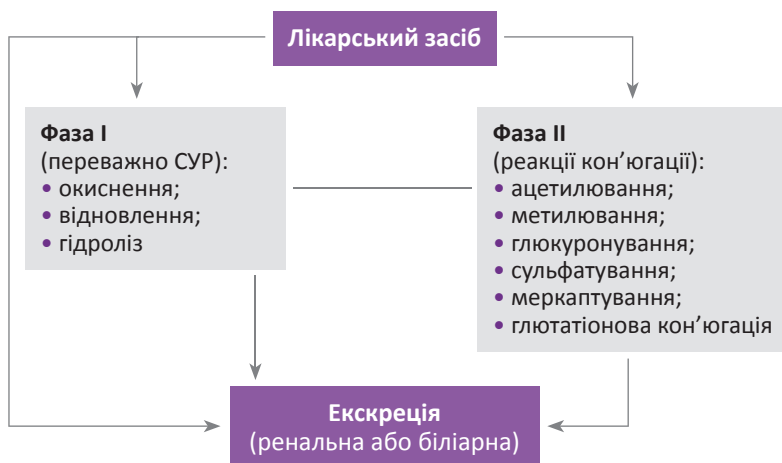


Рис. 1.3. Реакції біотрансформації лікарських засобів [Ritter]

(гідроксилювання: включення одного атома кисню в субстрат, а іншого – у воду) за участю системи ізоферментів цитохрому P-450 (CYP). За ідентичністю амінокислотного складу (Nebert, 1987) ізоферменти CYP підрозділяють на 17 сімейств (позначають арабськими цифрами), а сімейства – на 39 підродин (позначають латинськими літерами). Окремі ізоферменти мають такий вигляд: арабська цифра, що позначає сі-

мейство; латинська буква, що позначає підродину; арабська цифра, що відповідає ізоферменту. У метаболізмі ЛЗ беруть участь ізоферменти сімейств 1–3, із них основними є 1A2, 2A6, 2D6, 2C9, 2C19, 2E1, 3A4 (табл. 1.3).

Біотрансформація лікарських засобів шляхом немікросомального окиснення відбувається за допомогою таких основних реакцій: гідролізу (ацетилхолін, новока-

Таблиця 1.3.

Лікарські засоби, які є субстратами ізоферментів цитохрому P-450

Ізофермент цитохрому P-450	Лікарські засоби
CYP1A2	Ропівакаїн, теofilін, клозапін тощо
CYP2C9	Лозартан, варфарин, фенітоїн, диклофенак, ібупрофен, напроксен
CYP2C19	Амітриптилін, циталопрам, кломіпрамін, іміпрамін, пароксетин, діазепам, циклофосфамід, омепразол
CYP2D6	Кодеїн, трамадол, лідокаїн, амітриптилін, циталопрам, кломіпрамін, дезипрамін, іміпрамін, пароксетин, галоперидол, клозапін, рисперидон, карведилол, метопролол, пропранолол
CYP2E1	Парацетамол, ізофлуран, севофлуран, енфлуран, галотан, етанол
CYP3A4	Фентаніл, лідокаїн, кларитроміцин, еритроміцин, варфарин, карбамазепін, галоперидол, алпразолам, мідазолам, діазепам, амлодипін, дилтіазем, фелодипін, ніфедипін, верапаміл, аторвастатин, гідрокортизон, метилпреднізолон, ідинавір, нелфінавір, ритонавір, циклоспорин, силденафіл, естрадіол, прогестерон

їн, атропін); окисного дезамінування (ка-техоламіни) – окиснюються моноаміно-оксидазами мітохондрій до відповідних альдегідів; окиснення спиртів – каталізуються ферментами розчинної фракції (цитозолу) клітини: алкогольдегідрогеназою, ксантинооксидазою (окиснення спирту етилового до ацетальдегіду).

Реакції II фази – реакції кон'югації (комплексотворення, з'єднання) – це біосинтетичні процеси, в яких лікарські засоби чи їхні метаболіти взаємодіють із метаболітами організму (ендогенними субстратами), такими як глюкуронова кислота, гліцин, сульфати, глутатіон тощо, й формують полярні, добре розчинні у воді кон'югати (комплекси), які легко виводяться нирками або із жовчю. У результаті реакцій ксенобіотики зазвичай повністю втрачають біологічну активність, проте можливе утворення активних метаболітів і канцерогенів.

Для входження в реакцію II фази молекула лікарського засобу має містити хімічно активний радикал (спочатку – тоді реакція кон'югації може здійснюватися, минаючи реакції I фази або утворитися в реакціях I фази).

Ацетилювання еволюційно належить до одного з ранніх механізмів адаптації. Цим шляхом відбувається біотрансформація багатьох лікарських засобів (наприклад, сульфаніламідних препаратів), побутових і промислових отрут.

Зв'язок і взаємодію реакцій I і II фаз метаболізму можна прослідкувати на прикладі метаболізму парацетамолу. Так, 80–90 % парацетамолу вступає в реакції глюкуронування і сульфатування з утворенням нетоксичних метаболітів, які швидко виводяться нирками; 10–17 % дози окиснюється *CYP2E1* і *CYP1A2* з утворенням N-ацетилбензохіноніміну. Останній з'єднується з глутатіоном з утворенням неактивної сполуки і виводиться нирками. У разі підвищення дози парацетамолу утворюється більше N-ацетилбензохіноніміну. З'єднуючись із нуклеофільними групами білків гепатоцитів, він спричинює некроз тканини печінки.

Тому для лікування отруєння парацетамолом у перші 10–12 год ефективно застосовувати N-ацетилцистеїн, який поповнює запаси глутатіону в печінці.

Гепатотоксична дія парацетамолу посилюється при хронічному зловживанні спиртними напоями (алкоголь виснажує запаси глутатіону в печінці, а також індукує *CYP2E1*, активуючи утворення N-ацетилбензохіноніміну).

У стінці кишки відбуваються реакції I і II фаз метаболізму, що може відігравати важливу роль в ефекті першого проходження, наприклад, ніфедипіну, мідазоламу, верапамілу. Із ферментів, що беруть участь в I фазі метаболізму у стінці кишки, переважно містяться ізоферменти цитохрому P-450. Близько 70 % усіх ізоферментів цитохрому P-450 становить *CYP3A4*. Із ферментів II фази метаболізму лікарських засобів у стінці кишок найбільше вивчені УДФ-глюкуронілтрансфераза і сульфотрансфераза.

Виведення лікарських засобів з організму

Завершальним етапом взаємодії лікарської речовини з організмом є виведення (екскреція, елімінація) її або її метаболітів різними органами й тканинами: нирками, печінкою, легеньями, слизовою оболонкою травного тракту, слизовими, потовими, грудними (під час лактації) залозами тощо (табл. 1.4).

Виведення нирками. Нирки – основний орган екскреції лікарських засобів та їхніх метаболітів, що потрапляють у сечу шляхом клубочкової фільтрації (пасивний процес), канальцевої секреції (активний процес) та реабсорбції (рис. 1.4).

Процес клубочкової фільтрації має вибірковий характер: він запобігає фільтрації білків плазми (у тому числі альбуміну) і сприяє підтриманню осмотичного градієнта плазми. Клубочкову фільтрацію обмежують форма і розмір молекул, їх електричний заряд. Щохвилини клубочкової фільтрації

Таблиця 1.4.

Основні шляхи та механізми виведення лікарських засобів

Шляхи виведення	Механізми виведення	Лікарський засіб
Із сечею	Клубочкова фільтрація, активна канальцева секреція	Більшість лікарських засобів, не зв'язаних із білками
Із жовчю	Активний транспорт, пасивна дифузія, піноцитоз	Пеніциліни, тетрацикліни тощо
З калом	Пасивна дифузія, жовчна секреція без реабсорбції	Доксициклін
Зі слиною	Пасивна дифузія, активний транспорт	Пеніциліни, сульфаніламід, саліцилати, бензодіазепіни
Через легені	Пасивна дифузія	Інгаляційні анестетики, етанол тощо
З потом	Пасивна дифузія	Деякі сульфаніламід
Із грудним молоком	Пасивна дифузія, активний транспорт	Антикоагулянти, антибіотики, тиреостатики, літій, карбамазепін

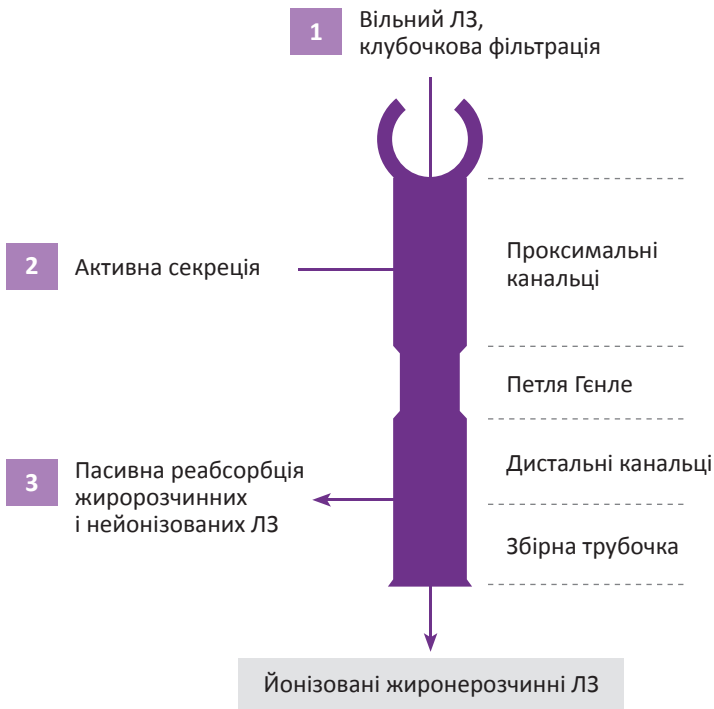


Рис. 1.4. Механізми елімінації лікарських засобів нирками [Ritter J. M. et al.]

знає приблизно 130 мл плазми (190 л на добу), що і визначає основну роль нирок в екскреції лікарських засобів. За допо-

могою цього процесу виводяться будь-які лікарські препарати, не зв'язані з білками плазми крові або форменими елементами.

Швидкість клубочкової фільтрації (ШКФ) заряджених молекул зазвичай нижча, ніж нейтральних, навіть при схожій молекулярній масі. Найбільших обмежень у процесі фільтрації зазнають негативно заряджені молекули (аніони), що, можливо, зумовлено електростатичною взаємодією молекул фільтрату і негативно заряджених стінок клубочкових капілярів. Переважно за рахунок клубочкової фільтрації з організму видаляються такі лікарські засоби, як дигоксин, гентаміцин, прокаїнамід, метотрекат.

ШКФ оцінюють за показниками кліренсу креатиніну. Кліренс препаратів (Cl), які елімінуються з організму лише завдяки фільтрації, дорівнює добутку ШКФ на частку препарату, яка знаходиться в плазмі у незв'язаному вигляді (ff):

$$Cl = ff \times \text{ШКФ}.$$

Порушення клубочкової фільтрації можливе внаслідок розладів мікроциркуляції в нирках (колапс, шок, гломерулонефрит тощо).

Фактори, що впливають на ШКФ, можуть змінювати кліренс лікарських засобів. Оскільки більшість лікарських засобів хоча б частково зв'язані з білками плазми, швидкість їх ультрафільтрації нижча за теоретичну ШКФ. Чим міцніший зв'язок лікарської речовини з білками плазми, тим більший $T_{1/2}$.

У результаті активної секреції лікарські засоби потрапляють у просвіт ниркових каналців проти градієнта концентрації. У цих процесах беруть участь специфічні переносники, які є ферментними системами мембранного транспорту і локалізовані переважно в проксимальних відділах каналців нефрона, що потребує витрат енергії. Шляхом каналцевої секреції з організму виводяться органічні основи (допамін, хінідин), кислоти (фуросемід, пеніцилін), амінокислоти. Зв'язування з білками плазми крові йонізованих слабких органічних кислот або основ суттєво не впливає на швидкість їх секреції. У разі патологічних

змін ниркової паренхіми, які призводять до порушення енергетичних процесів, можливі розлади каналцевої секреції.

У процесі виділення речовин з організму деяка їх частина зазнає зворотного всмоктування, тобто каналцевої реабсорбції. Процес реабсорбції відбувається в дистальних відділах звивистих ниркових каналців, як правило, за допомогою простої дифузії за градієнтом концентрації.

Краще реабсорбуються нейонізовані й добре розчинні в жирах лікарські засоби. Нейонізовані ліпофільні форми лікарських засобів, які є слабкими основами або кислотами, дифундують із ниркових каналців назад у кров, що зумовлює зниження їх концентрації в сечі до значень, відповідних вмісту незв'язаних форм у плазмі крові.

Можливість впливу зміни рН на швидкість елімінації лікарських засобів із сечі використовують у медичній практиці при лікуванні отруєнь. Так, прискорення виведення барбітуратів (слабких кислот) можна досягти призначенням гідрокарбонатів. Екскрецію основ можна підвищити шляхом підкислення сечі в разі використання кислих солей (амонію хлорид).

Якщо реакція сечі лужна, підвищується реабсорбція основ (наприклад, деяких ненаркотичних анальгетиків, антигістамінних препаратів), що спричиняє зниження їх екскреції.

Деякі ЛЗ здатні змінювати рН крові і сечі, що необхідно враховувати при їх одночасному призначенні. Наприклад, амонію хлорид, аскорбінова кислота, ацетилсаліцилова кислота та інші саліцилати зумовлюють закиснення сечі. Олушення сечі відбувається при використанні антацидів, натрію гідрокарбонату, тіазидних діуретиків.

Крім того, існують специфічні транспортні системи, які переносять з ультрафільтрату назад у кров амінокислоти, глюкозу, аскорбінову і сечову кислоти та деякі інші, у тому числі і лікарські засоби.

При нирковій недостатності дози багатьох лікарських засобів потрібно знижувати, що пов'язано з перерахованими нижче