



Клінічна ФАРМАКОЛОГІЯ

НАВЧАЛЬНИЙ
ПОСІБНИК

За редакцією
професора **М.В. ХАЙТОВИЧА**
та професора **Г.В. ЗАЙЧЕНКО**

МЕДИЦИНА
WWW.MEDPUBLISH.COM.UA



КЛІНІЧНА ФАРМАКОЛОГІЯ

НАВЧАЛЬНИЙ ПОСІБНИК

За редакцією
професора **М.В. ХАЙТОВИЧА**
та професора **Г.В. ЗАЙЧЕНКО**

У навчальному посібнику представлено сучасні дані з клінічної фармакології лікарських засобів, які використовуються при лікуванні найбільш поширених захворювань.

- Викладено **основні принципи загальної клінічної фармакології** з урахуванням сучасних уявлень про **принципи фармакокінетики та фармакодинаміки**.
- Велику увагу приділено **несприятливим побічним реакціям на лікарські засоби, взаємодії лікарських засобів, фармакогенетиці**.
- Детально охарактеризовано **лікарські засоби, що впливають на серцево-судинну, дихальну, ендокринну, центральну нервову системи** та ін.
- Описано сучасні лікарські засоби, які використовують при **інфекційних захворюваннях**, представлено **основні інтервенції адміністрування антимікробних препаратів**.
- Посібник ілюстрований **схемами, таблицями**, містить **тестові завдання та задачі** для самостійного контролю рівня знань.

Для студентів медичних та стоматологічних факультетів закладів вищої медичної освіти. Книга буде корисною студентам фармацевтичних факультетів, у клінічній діяльності лікарям(фармацевтам)-інтернам, лікарям-практикам і фармацевтам.

 **МЕДИЦИНА**
WWW.MEDPUBLISH.COM.UA

ISBN 978-617-505-955-5



9 786175 059555 >



Клінічна ФАРМАКОЛОГІЯ

**НАВЧАЛЬНИЙ
ПОСІБНИК**

За редакцією
професора **М.В. ХАЙТОВИЧА**
та професора **Г.В. ЗАЙЧЕНКО**

РЕКОМЕНДОВАНО

вченою радою Національного медичного
університету імені О.О. Богомольця як навчальний
посібник для студентів медичних та стоматологічних
факультетів закладів вищої медичної освіти

Київ
ВСВ «Медицина»
2024

УДК 615.03
ББК 52.81я73
К49

Рекомендовано вченою радою Національного медичного університету імені О.О. Богомольця як навчальний посібник для студентів медичних та стоматологічних факультетів закладів вищої медичної освіти (протокол № 7 від 23 лютого 2022 р.)

Колектив авторів:

М.В. Хайтович, Г.В. Зайченко, І.О. Афанасьєва, Л.Л. Пінський,
В.О. Половинка, В.С. Потаскалова, І.М. Ситник, Н.О. Савельєва-Кулик,
О.А. Темірова

Рецензенти:

О.О. Яковлева, доктор медичних наук, професор, завідувач кафедри клінічної фармації та клінічної фармакології Вінницького національного медичного університету імені М.І. Пирогова;

І.І. Князькова, доктор медичних наук, професор, завідувач кафедри клінічної фармакології та внутрішньої медицини Харківського національного медичного університету

Клінічна фармакологія : навч. посіб. / М.В. Хайтович,
К49 Г.В. Зайченко, І.О. Афанасьєва та ін. ; за ред. М.В. Хайтовича та Г.В. Зайченко. — К. : ВСВ «Медицина», 2024. — 335 с.

ISBN 978-617-505-955-5

У навчальному посібнику представлено сучасні дані з клінічної фармакології лікарських засобів, які використовуються при лікуванні найбільш поширених захворювань. Викладено основні принципи загальної клінічної фармакології з урахуванням сучасних уявлень про принципи фармакокінетики та фармакодинаміки. Велику увагу приділено несприятливим побічним реакціям на лікарські засоби, взаємодії лікарських засобів, фармакогенетиці. Детально охарактеризовано лікарські засоби, що впливають на серцево-судинну, дихальну, ендокринну, центральну нервову системи та ін. Описано сучасні лікарські засоби, які використовують при інфекційних захворюваннях, представлено основні інтервенції адміністрування антимікробних препаратів. Посібник ілюстрований схемами, таблицями, містить тестові завдання та задачі для самостійного контролю рівня знань.

Для студентів медичних, фармацевтичних та стоматологічних факультетів закладів вищої медичної освіти. Книга буде корисною у клінічній діяльності лікарям(фармацевтам)-інтернам, лікарям-практикам і фармацевтам.

УДК 615.03
ББК 52.81я73

© М.В. Хайтович, Г.В. Зайченко, І.О. Афанасьєва,
Л.Л. Пінський, В.О. Половинка, В.С. Потаскалова,
І.М. Ситник, Н.О. Савельєва-Кулик, О.А. Темірова, 2024

ISBN 978-617-505-955-5 © ВСВ «Медицина», оформлення, 2024

Зміст

	Вступ	5
Розділ 1	Загальна клінічна фармакологія	
	1.1. Клінічна фармакокінетика	6
	1.2. Клінічна фармакодинаміка	23
	1.3. Несприятливі побічні реакції на лікарські засоби	27
	1.4. Фармакогеноміка та фармакогенетика	29
	1.5. Взаємодія лікарських засобів	34
	Використана література та інші джерела	41
	Завдання для самоконтролю	42
Розділ 2	Лікарські засоби, що впливають на серцево-судинну систему	
	2.1. Лікарські засоби для лікування артеріальної гіпертензії	46
	2.2. Антиангінальні лікарські засоби	57
	2.3. Антиаритмічні лікарські засоби	67
	2.4. Сечогінні лікарські засоби	84
	2.5. Лікарські засоби для лікування дисліпідемії	94
	Використана література та інші джерела	104
	Завдання для самоконтролю	108
Розділ 3	Протизапальні лікарські засоби	
	3.1. Класифікація	111
	3.2. Лікарські засоби для лікування ревматоїдного артрити та подагри	112
	Використана література та інші джерела	124
	Завдання для самоконтролю	125
Розділ 4	Лікарські засоби, що впливають на дихальну систему	
	4.1. Класифікація	129
	4.2. Лікарські засоби для лікування бронхіальної астми і хронічного обструктивного захворювання легень	131
	Використана література та інші джерела	139
	Завдання для самоконтролю	140

Розділ 5 Лікарські засоби, що впливають на травну систему		
5.1.	Класифікація	144
5.2.	Лікарські засоби, що впливають на секреторну та моторну функції шлунка й кишок	146
	Використана література та інші джерела	154
	Завдання для самоконтролю	155
Розділ 6 Лікарські засоби, що впливають на центральну нервову систему		
6.1.	Антипсихотичні засоби (нейролептики)	159
6.2.	Антидепресанти	163
6.3.	Анксиолітики (седативно-снодійні засоби)	173
6.4.	Анестетики	178
	Використана література та інші джерела	187
	Завдання для самоконтролю	187
Розділ 7 Лікарські засоби, що впливають на ендокринну систему		
7.1.	Класифікація	191
7.2.	Лікарські засоби для лікування ендокринних захворювань	192
	Використана література та інші джерела	212
	Завдання для самоконтролю	213
Розділ 8 Лікарські засоби, які застосовують при анемії та розладах гемостазу		
8.1.	Лікарські засоби для лікування анемії	216
8.2.	Антикоагулянти	229
8.3.	Антиагреганти	238
8.4.	Тромболітики	244
8.5.	Лікарські засоби, які використовують при кровотечах	245
	Використана література та інші джерела	250
	Завдання для самоконтролю	251
Розділ 9 Лікарські засоби, які застосовують при інфекційних хворобах		
9.1.	Адміністрування антимікробних препаратів	255
9.2.	Антибактеріальні лікарські засоби	266
9.3.	Протигрибкові лікарські засоби	282
9.4.	Протитуберкульозні засоби	298
9.5.	Противірусні лікарські засоби	310
	Використана література та інші джерела	320
	Завдання для самоконтролю	323

ВСТУП

У сучасних умовах фармакотерапія має бути ефективною, безпечною та економічно обґрунтованою.

За останні десятиліття суттєво розширився арсенал лікарських засобів. Застосування протоколів і стандартів лікування поширених захворювань, які базуються на даних доказової медицини, в цілому підвищує ефективність лікування та продовжує тривалість життя. Проте водночас зростає поширеність хронічних захворювань, що призводить до мультиморбідності. Неконтрольоване застосування лікарських засобів часто поєднується із поліфармацією, що асоціюється зі збільшенням частоти побічних ефектів, додатковим економічним навантаженням від лікування, зниженням його ефективності. Тому для сучасного фахівця з охорони здоров'я так важливо вміти критично і персоналізовано здійснювати фармакотерапію.

У навчальному посібнику «Клінічна фармакологія» стисло висвітлено етапи та параметри фармакокінетики, принципи фармакодинаміки, фармакогенетики, взаємодії лікарських засобів. Підкреслено актуальність цих питань при виборі оптимальної дози лікарського засобу. Наведено сучасну характеристику основних лікарських засобів, які використовують при захворюваннях серцево-судинної, травної, дихальної, ендокринної та центральної нервової систем, системи крові. Описано сучасні протизапальні та протимікробні лікарські засоби. Представлено основні інтервенції адміністрування протимікробних препаратів.

Посібник проілюстрований таблицями, схемами та рисунками. Для полегшення запам'ятовування параметрів фармакокінетики лікарських засобів кожен розділ має таблицю з відповідною інформацією. Наведено тестові завдання та ситуаційні задачі для самопідготовки та контролю рівня знань.

Розраховано на студентів медичних та стоматологічних факультетів. Книга буде корисною також студентам фармацевтичних факультетів, у клінічній діяльності лікарям(фармацевтам)-інтернам, лікарям-практикам і фармацевтам.

РОЗДІЛ 1

ЗАГАЛЬНА КЛІНІЧНА ФАРМАКОЛОГІЯ

1.1. Клінічна фармакокінетика

Клінічна фармакокінетика вивчає, «як організм впливає на лікарський засіб». Знання клінічної фармакокінетики лікарських засобів критично важливі для ефективної та безпечної фармакотерапії.

Шляхи введення лікарських засобів

Ентеральний шлях (*per os*) передбачає пероральне введення лікарських засобів, тобто через травний канал.

Перевагою перорального способу введення препаратів є те, що він найбільш зручний і прийнятний, оскільки не потрібно забезпечувати стерильність під час введення. Лікарський засіб поступово потрапляє в кровоносну систему, що дає змогу уникнути швидкого зростання його концентрації в крові та зменшує ризик побічних ефектів. Такий спосіб введення використовується як для місцевої, так і для системної дії лікарських засобів.

Недоліки перорального способу введення лікарських засобів: варіабельність швидкості всмоктування, подразнення слизової оболонки, значний метаболізм у печінці (ефект першого проходження), який може відбуватись до того, як лікарський засіб досягне місця дії, непридатність у надзвичайних ситуаціях (переважно з огляду на затримку початку дії), не підходить для пацієнтів у непритомному стані або з низькою прихильністю до лікування, обмеження щодо лікарських засобів, які руйнуються ферментами травного каналу (інсулін, гормони гіпофіза) або кислотністю шлунка (бензилпеніцилін).

Переваги **сублінгвального шляху** введення лікарських засобів: швидкість всмоктування та ефекту, наприклад, при застосуванні

1.1. Клінічна фармакокінетика

тригліцерату гліцерилу при стенокардії ефект можна припинити, виплюнувши препарат. *Недоліками* цього шляху введення є подразнення слизової оболонки ротової порожнини, надмірне слиновиділення та незручність при частому використанні.

Ректальний шлях введення лікарських засобів має свої *переваги*: лікарські засоби, які можуть спричиняти подразнення шлунка, вводяться у вигляді свічок (наприклад індометацин); підходить у випадку блювання, пошкодження чи хвороби ротової порожнини та стравоходу або коли пацієнт не може ковтати; застосовується для місцевого ефекту (наприклад, при проктиті або коліті та для евакуації з кишок). *Недоліками* ректального шляху введення лікарських засобів є ризик місцевого запалення та психологічний дискомфорт пацієнта.

Парентеральний шлях передбачає внутрішньовенні, внутрішньом'язові, підшкірні, внутрішньошкірні, внутрішньоартеріальні, внутрішньосуглобові, внутрішньочеревні, внутрішньосерцеві, інтра-текальні ін'єкції та введення препарату в кістковий мозок. Він має такі *переваги*: лікарський засіб швидше досягає місця дії, що важливо в екстрених випадках, особливо коли пацієнт у непритомному стані; лікарський засіб легше дозувати; підходить для лікарських засобів, які не всмоктуються із травного каналу або мають подразнювальну дію. *Недоліками* є необхідність забезпечення стерильності, більший ризик побічних ефектів і подразнення в місці ін'єкції.

Перевага інгаляційного шляху: лікарські засоби у вигляді газів або аерозолів можна швидко вводити або виводити. Його *недоліки*: для введення лікарських засобів потрібен спеціальний апарат; лікарський засіб не повинен викликати подразнення дихальних шляхів.

Перевага трансдермального шляху: висока локальна концентрація може бути досягнута без значних системних ефектів. *Недоліки*: може відбутися абсорбція, особливо при руйнуванні тканин, що призводить до системних порушень.

Етапи фармакокінетики

Виділяють чотири етапи фармакокінетики лікарського засобу: всмоктування (абсорбція), розподіл, метаболізм (біотрансформація), виведення (рис. 1.1).

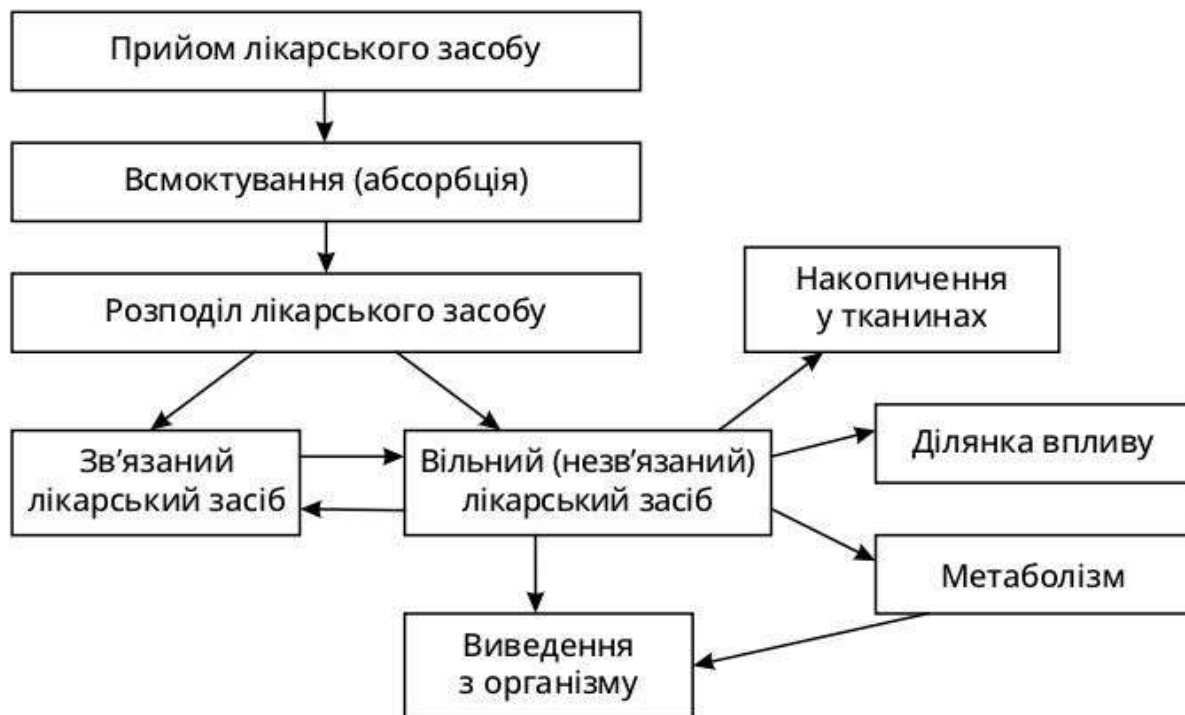


Рис. 1.1. Етапи фармакокінетики лікарського засобу

Абсорбція лікарських засобів

Абсорбція (всмоктування) — це процес проникнення (поглинання) лікарських засобів, тобто переміщення молекул лікарського засобу через різні клітинні бар'єри в організмі від місця введення до всмоктування у кров і лімфу. Розрізняють чотири основні механізми абсорбції лікарських засобів: пасивна дифузія, фільтрація, транспорт, опосередкований носієм (полегшена дифузія та активний транспорт), піноцитоз (рис. 1.2).

Пасивна дифузія — найважливіший механізм поглинання ліпофільних сполук, який полягає у проходженні молекул неіонізованої частини лікарського засобу шляхом дифузії через ліпідну мембрану. Пасивна дифузія залежить від розміру та заряду молекули, коефіцієнта розподілу «ліпіди — вода» і градієнта концентрації.

Закон дифузії Фіка: пасивний потік (F) неіонізованих молекул через ліпідну мембрану прямо пропорційний градієнту концентрації ($C_1 - C_2$), площі, на якій відбувається дифузія (A), і коефіцієнту проникності (P), обернено пропорційний товщині дифузійного шляху (T):

$$F \text{ (молекули за одиницю часу)} = (C_1 - C_2) \times A \times P/T.$$

Коефіцієнт проникності прямо пропорційний температурі, обернено пов'язаний з розміром молекули. Лише в неіонізованій формі лікарський засіб може значною мірою дифундувати через біологічні

1.1. Клінічна фармакокінетика

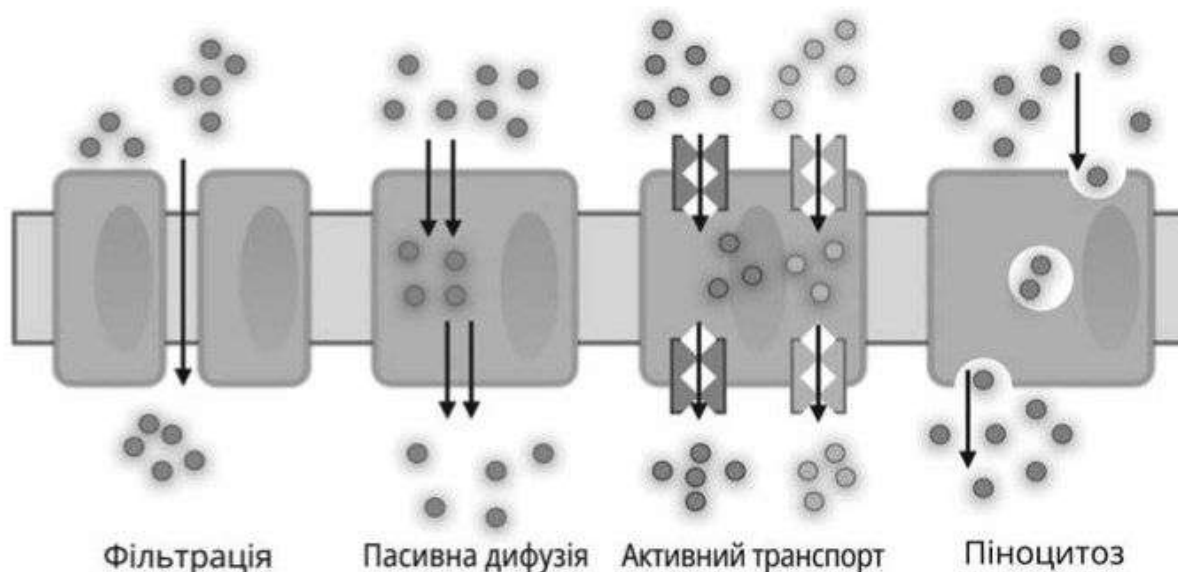


Рис. 1.2. Механізми всмоктування лікарських засобів

мембрани. Багато лікарських засобів є або слабкими кислотами, або слабкими основами (лугами).

Ступінь іонізації слабкої кислоти або слабкої основи визначається рК препарату та рН середовища за **рівнянням Гендерсона — Гассельбальха**.

Для слабкої кислоти А:



$$pH = pK + \log[A^-]/[HA] \text{ і } \log[HA]/[HA] = pH - pK,$$

де HA — концентрація протонованої або неіонізованої форми кислоти, а A^- — концентрація іонізованої або непротонованої форми.

Для слабкої основи В:



$$pH = pK + \log[B]/[BH^+] \text{ і } \log[B]/[BH^+] = pH - pK,$$

де BH^+ — концентрація протонованої форми основи, а B — концентрація непротонованої форми.

У випадку, якщо рК лікарського засобу дорівнює рН навколишнього середовища, відбувається 50%-ва іонізація, тобто буде однакова кількість іонізованих і неіонізованих форм. Нижчий рК характеризує сильнішу кислоту, а вищий рК відповідає сильнішій основі.

Лікарські засоби з різними значеннями рК дифундують через мембрану з різною швидкістю. рН біологічної рідини, в якій розчинений лікарський засіб, впливає на ступінь іонізації і, отже, на швидкість його дифузії.

Слабкі кислоти накопичуються переважно в рідині з вищим рН, а слабкі основи — в рідині з нижчим рН, тобто лікарський засіб накопичується в рідинному середовищі, в якому він найбільш іонізований, тому слабкі кислоти всмоктуються, наприклад, у шлунку (рН від 1 до 2) і накопичуються у плазмі крові (рН від 7,4).

Фільтрація — проходження молекул (наприклад, води, іонів та деяких полярних і неполярних молекул з низькою молекулярною масою) через пори або канали (наприклад у клубочках) мембрани.

Активний транспорт, як і *полегшена дифузія*, забезпечує переміщення лікарського засобу через мембрану з використанням білка-транспортера. Спеціальні транспортні молекули переносять великі або нерозчинні в ліпідах речовини (амінокислоти, пептиди, глюкозу), необхідні для функціонування клітини. Цей процес може бути *насиченим*.

Якщо *полегшена дифузія* — це рух, який керується градієнтом концентрації, для якого не потрібна енергія, то активний транспорт — це рух проти градієнта концентрації (активний процес), який потребує енергії, що генерується Na^+/K^+ -АТФазою.

При *піноцитозі* молекула лікарського засобу поглинається клітинною мембраною, а в самій клітині новоутворені бульбашки відщеплюються від мембрани. Лікарський засіб вивільняється при розпаді мембрани везикули. За допомогою *екзоцитозу* препарат видаляється з клітини.

Ступінь абсорбції суттєво впливає на такі важливі параметри фармакокінетики лікарського засобу, як *площа під кривою концентрації лікарського засобу в крові з часом* та *біодоступність*.

Площа під кривою (AUC) концентрації лікарського засобу в крові з часом пропорційна дозі та ступеню біодоступності лікарського засобу, якщо він виводиться елімінацією першого порядку.

Біодоступність — це відсоток лікарського засобу, який надходить у системний кровообіг. При внутрішньовенному введенні біодоступність вважається рівною одиниці або 100 %. При пероральному введенні біодоступність може бути меншою за 100 % (так, лише 70 % дози дигоксину та 14 % дози аторвастатину досягає системного кровообігу).

Зменшення біодоступності відбувається внаслідок *пресистемного метаболізму* з двох основних причин — неповна абсорбція в кишках та ефект першого проходження через печінку. Інші фактори, що впливають на біодоступність, — розчинність лікарського засобу, хімічна нестабільність, характер складу препарату та особливості харчування.

1.1. Клінічна фармакокінетика

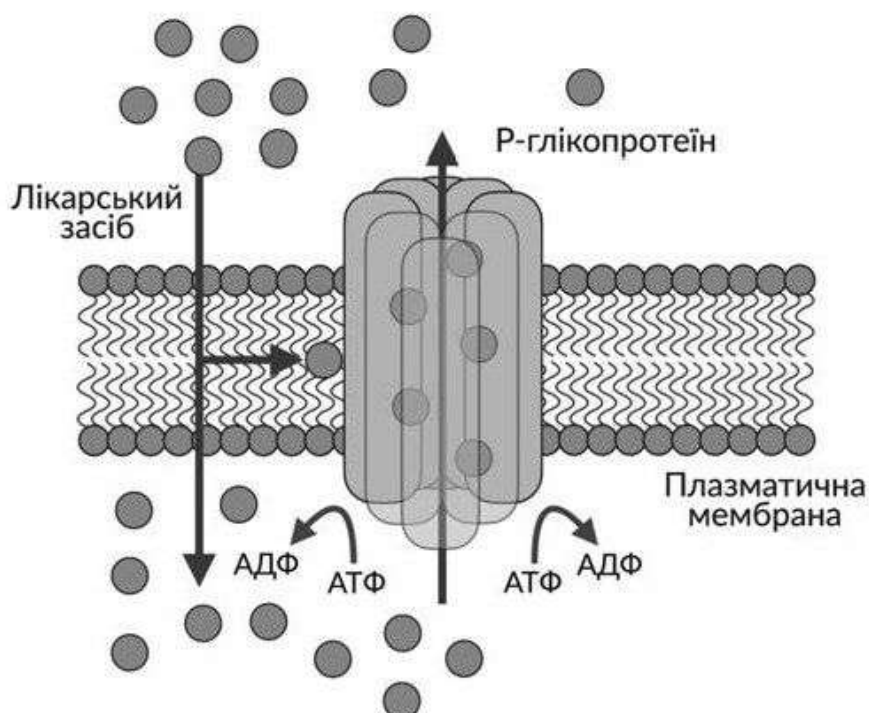


Рис. 1.3. Механізми «ефлюксу» лікарських засобів під впливом Р-глікопротеїну

Деякі лікарські засоби (наприклад аторвастатин) частково метаболізуються ізоферментом СYP3A4 вже у стінці кишок. Після всмоктування в кишках лікарський засіб потрапляє в печінку через систему ворітної вени. Печінка може частково його метаболізувати і виводити з жовчю, після чого він може знову потрапити в кишки (ентерогепатична рециркуляція).

Вплив першого проходження через печінку може значно знизити біодоступність лікарського засобу (наприклад ніфедипіну), чого можна уникнути, застосовуючи сублінгвальні таблетки або парентеральний шлях введення.

Лікарські засоби (наприклад дигоксин) можуть частково «виштовхнутись» з ентероцитів Р-глікопротеїном. Цей транспортер використовує енергію АТФ і активно «викидає» дигоксин з ентероциту назад у просвіт кишок (рис. 1.3). Зниження активності Р-глікопротеїну, наприклад під дією верапамілу, може спричинити істотне збільшення біодоступності дигоксину.

У наш час відомо про більш ніж 400 транспортерів лікарських засобів (рис. 1.4). *ABC* (АТФ-зв'язувальні касети) — це велике сімейство транспортерів лікарських засобів, пов'язаних з АТФ, включно з Р-глікопротеїном (кодується геном *MDR1*), який вперше був виявлений у резистентних до лікарських засобів неопластичних

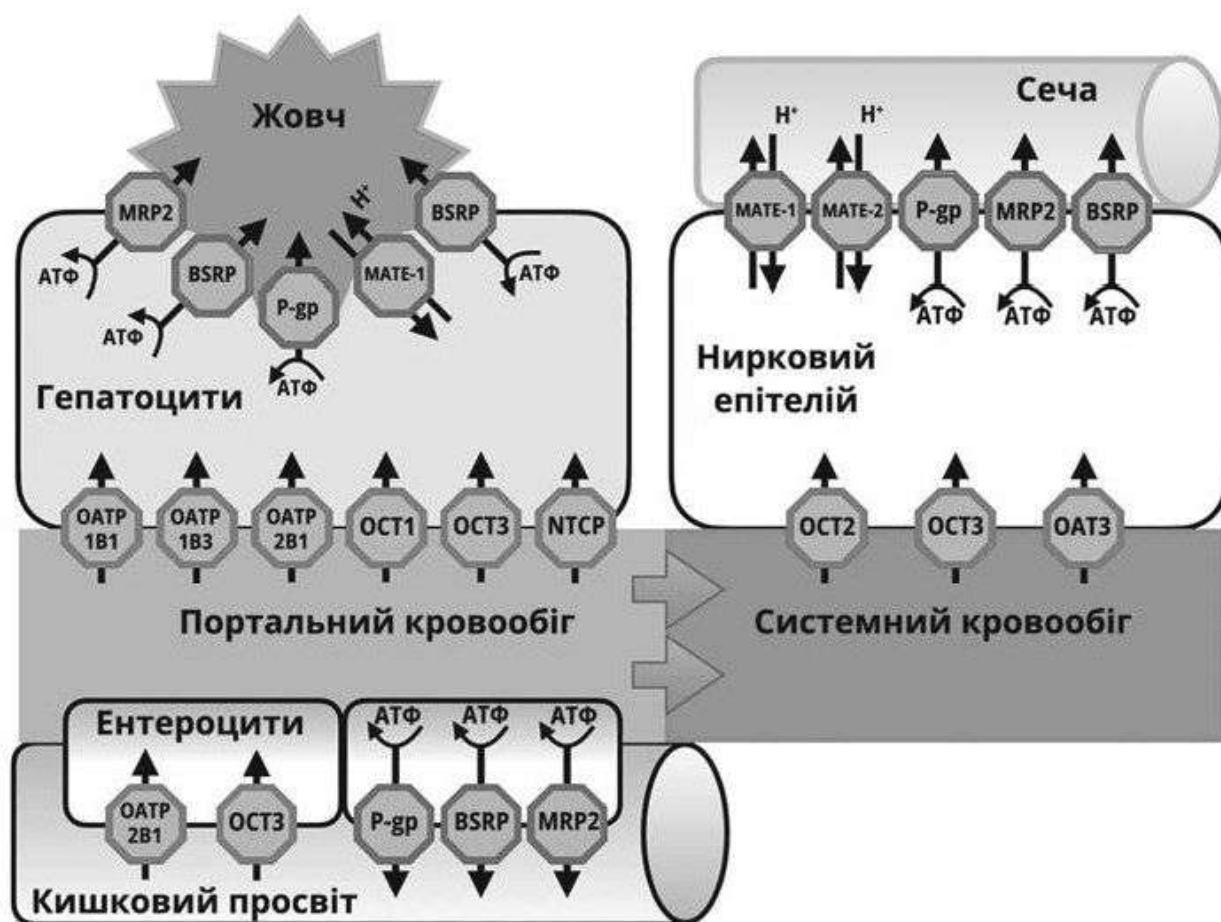


Рис. 1.4. Транспортери лікарських засобів

клітинах, але вони також містяться на апікальній поверхні ентероцитів, гепатоцитів, клітин гематоенцефалічного бар'єра та гематотестикулярного бар'єра, епітеліальних клітин ниркових каналців. Транспортери цього сімейства відіграють важливу роль у виведенні деяких лікарських засобів або їх метаболітів із сечею та жовчю. Сімейство розчинних носіїв (SLC) використовує іонні градієнти і відіграє важливу роль у поглинанні нейромедіаторів.

Розподіл лікарських засобів

Розподіл лікарського засобу визначає місце його поширення після всмоктування, наприклад, обмежується плазмою, лише позаклітинною та внутрішньоклітинною рідиною або певними органами, такими як мозок чи плацента.

Фактори, що впливають на розподіл:

- фізичні та хімічні характеристики лікарського засобу, молекулярна маса, наприклад, розподіл високомолекулярного декстрану в основному обмежений плазмою;

1.1. Клінічна фармакокінетика

- *іонізація*, наприклад, неіонізовані препарати легко переміщуються через більшість біологічних мембран, включно з гематоенцефалічним бар'єром;
- *проникність капілярів* (у різних тканинах вона сильно варіює). Наприклад, у мозку клітини ендотелію капілярів безперервні і не мають щілинних з'єднань, а тому лише ліпофільні (неіонізовані) лікарські засоби можуть проходити через гематоенцефалічний бар'єр. У печінці та селезінці значна частина базальної мембрани оголена великими розривними капілярами (її можуть перетинати великі білки плазми);
- *кровообіг*: постачання крові до мозку, печінки та нирок більше, ніж до скелетних м'язів та жирової тканини. Більше лікарських засобів доставляється до ділянок із більшим кровопостачанням;
- *зв'язування лікарських засобів із білками плазми*: деякі лікарські засоби можуть зворотно зв'язуватися з різними білками плазми, наприклад, альбуміном і глобуліном. Зв'язані й вільні фракції лікарських засобів досягають рівноваги. Лише вільні лікарські засоби виявляють біологічну дію, зв'язані залишаються у судинному просторі, не розпадаються та не виводяться;
- *тканинна спорідненість*: деякі лікарські засоби накопичуються у певних тканинах, що мають специфічні лікарські рецептори, наприклад, йод у щитоподібній залозі чи хлорохін у печінці.

Важливими параметрами фармакокінетики лікарських засобів, які відображають їх розподіл, є *відсоток зв'язку із білками плазми крові* (важливо проводити терапевтичний моніторинг лікарських засобів, які більше ніж на 90 % зв'язуються із білками плазми) та *об'єм розподілу*.

Об'єм розподілу (Vd) — це гіпотетичний об'єм рідини організму, необхідний для рівномірного розподілу всієї уведеної дози у концентрації, аналогічній початковій концентрації у плазмі крові. Цей показник визначається за формулою

$$Vd = D/C_0,$$

де D — доза навантаження; C_0 — концентрація в крові одразу після введення лікарського засобу.

Можна вважати, що об'єм розподілу — це кількісна оцінка тканинної локалізації лікарського засобу, оскільки значний Vd (наприклад 400 л для аміодарону) може свідчити про високу ліпофільність лікарського засобу та здатність швидко переходити із системного

кровообігу в тканини. Лікарські засоби, які повністю затримуються в судинному руслі, мають малий Vd (наприклад 5 л у гепарину).

Біотрансформація лікарських засобів

Біотрансформація (метаболізм) — це процес хімічної зміни лікарських засобів в організмі. Завдяки біотрансформації ліпофільні лікарські засоби стають більш полярними і, відповідно, легше виводяться з організму.

Деякі лікарські засоби, що вводяться перорально (клоназепам, хлорпромазин, пеніцилін, інсулін, катехоламіни та ін.), метаболізуються кишковими мікроорганізмами, соляною кислотою у шлунку і травними ферментами у травному каналі більше, ніж у печінці.

Легені, нирки та надниркові залози також можуть метаболізувати лікарські засоби.

Реакції I фази перетворюють препарат у печінці на більш полярний метаболіт шляхом окиснення, відновлення або гідролізу. Ці метаболіти переважно є неактивними, але іноді, навпаки (наприклад еналаприл або клопідогрель), неактивний попередник (проліки) шляхом біотрансформації перетворюється на активний лікарський засіб.

Деякі продукти I фази не виводяться з організму, але зв'язуються з ендogenousними субстратами, такими як глюкоуронова кислота, сірчана кислота тощо, утворюючи високополярний кон'югат. Такі синтетичні реакції є ознаками *II фази метаболізму*.

Окиснення означає додавання кисню або видалення з лікарського засобу водню. Оксидазна мікосомальна система змішаної функції спричиняє окиснення лікарських засобів окисними ферментами їх метаболізму (НАДФН — цитохром P450 редуктаза або цитохром P450), розташованими у ліпофільних мембранах гладкого ендоплазматичного ретикулулу печінки та інших тканин.

У печінці людини виявлено численні ізоформи P450 (табл. 1.1). CYP2D6, CYP2E1, CYP1A2, CYP2C9 і CYP3A4 є найважливішими ізоферментами, які становлять відповідно приблизно 5, 10, 15, 20 і 30 % від загальної кількості P450. Разом вони метаболізують більшість лікарських засобів. Лише ізоформа CYP3A4 метаболізує більш ніж 50 % їх.

Деякі лікарські засоби індукують (підвищують) активність певних ізоферментів цитохрому P450, прискорюючи метаболізм і, зазвичай, знижуючи фармакологічну дію їхніх субстратів. У разі утворення реактивних метаболітів індукція цього процесу може підвищити їх

1.1. Клінічна фармакокінетика

токсичність. Індукторами метаболізму лікарських засобів є: рифампіцин, ізоніазид, стероїди, деякі протисудомні засоби (такі як карбамазепін), звіробій, а також тривале вживання помірних доз етанолу. Поліциклічні ароматичні вуглеводні тютюнового диму індукують CYP1A2 та прискорюють метаболізм його субстратів — теофіліну, кофеїну та клозапіну. Хрестоцвіті овочі й омепразол мають подібну індукувальну дію.

Циметидин, кетоконазол, флуоксетин, аміодарон, еритроміцин, цiproфлосаксин та надмірне введення етанолу пригнічують активність CYP. Циметидин і кетоконазол міцно зв'язуються з гемовим залізом CYP і значно уповільнюють метаболізм лікарських засобів — субстратів біотрансформації, а також деяких ендогенних субстратів (наприклад тестостерону) шляхом конкурентного пригнічення. Еритроміцин метаболізується CYP, і його метаболіти інактивують CYP. Інші інактиватори білкових фрагментів або гема включають спіронолактон, фуранокумарини грейпфрута, селегілін, тиклопідин, клопідогрель та ритонавір.

Немікросомне (незалежне від цитохрому P450) *окиснення* — це окиснення лікарських засобів розчинними ферментами, що містяться в цитозолі або мітохондріях клітин (наприклад, ксантиноксидаза перетворює гіпоксантин на ксантин; естерази метаболізують ацетилхолін, прокаїн тощо).

Реакції II фази (кон'югації) — це реакції сполучення або кон'югації лікарських засобів чи метаболітів I фази з ендогенною речовиною (наприклад глюкуроною кислотою) з утворенням кон'югатів лікарських засобів (табл. 1.2). До прикладу, так може метаболізуватися амітриптилін. Кон'югація каталізується різними трансферазами, розташованими в мікросомах або цитозолі. Кон'югати — це полярні молекули. Вони часто малоактивні й легко виводяться з організму. Наприклад, глюкуронізації зазнають ацетамінофен, діазепам, дигоксин; ацетилювання — сульфаніламід, ізоніазид; глутатіонової кон'югації — етакринова кислота; гліцинової кон'югації — саліцилова кислота; сульфатної кон'югації — ацетамінофен, метилдопа; метилювання — дофамін, адреналін, гістамін.

Фактори, що впливають на біотрансформацію:

- поліморфізм генів ферментів CYP2D6 та CYP2C19, які метаболізують ізоніазид, варфарин, клопідогрель;
- взаємодія лікарських засобів: певні лікарські засоби можуть стимулювати або пригнічувати метаболізм інших лікарських засобів;