

УДК 615.2/3.03:37

**КЛИНИЧЕСКАЯ ФАРМАКОЛОГИЯ БИОТРАНСФОРМАЦИИ
ЛЕКАРСТВЕННЫХ ПРЕПАРАТОВ В ОБРАЗОВАТЕЛЬНОМ
ПРОЦЕССЕ СТУДЕНТОВ****Саркисян К.Х., Сергиенко А.В., Ивашев М.Н., Куянцева А.М., Лысенко Т.А.,
Арлт А.В., Зацепина Е.Е., Савенко И.А.***ГБОУ ВПО «Пятигорская ГФА» Минздравсоцразвития России, Пятигорск, e-mail: ivashev@bk.ru*

В настоящей статье представлен материал, который отражает современные классификации и краткую характеристику лекарственных средств, подвергающихся биотрансформации в организме человека. Биотрансформация (метаболизм) – изменение химической структуры препаратов и их физико-химических свойств под действием ферментов организма с целью превращения липофильных веществ, которые легко реабсорбируются (обратно всасываются) в почечных канальцах, в гидрофильные полярные соединения, которые быстро выводятся почками (не реабсорбируются в почечных канальцах). Материал, представленный в статье, преподается на практических занятиях по клинической фармакологии для студентов Пятигорской государственной фармацевтической академии.

Ключевые слова: клиническая фармакология, образовательный процесс**CLINICAL PHARMACOLOGY OF METABOLISM MEDICINES
IN TRAINING OF STUDENTS****Sarkisyan K.H., Sergienko A.V., Ivashev M.N., Kuyantseva A.M., Lysenko T.A.,
Arlt A.V., Zatsepina E.E., Savenko I.A.***Pyatigorsk State Pharmaceutical Academy, Pyatigorsk, e-mail: ivashev@bk.ru*

The material which reflects modern classifications and the short characteristic of the medicines which are exposed to biotransformation in a human body is presented in the present article. Biotransformation (metabolism) – change of chemical structure of preparations and their physical and chemical properties under the influence of organism enzymes for the purpose of transformation of lipophilic substances which it is easy reabsorbed (are back soaked up) in kidney tubules, in hydrophilic polar connections which are quickly removed by kidneys (not reabsorbed in kidney tubules). The material presented in article, is taught on a practical training on clinical pharmacology for students of Pyatigorsk state pharmaceutical academy.

Keywords: clinical pharmacology, educational process

Лекарственные препараты, применяемые при различных патологических состояниях, в организме подвергаются трансформации, и в результате этих превращений (биотрансформации) может существенно изменяться как терапевтический эффект, так и токсичность [2, 4, 5, 6, 7, 8, 9], что следует учитывать, особенно при совместном назначении лекарственных средств (ЛС)

Биотрансформация (метаболизм) – изменение химической структуры ЛС и их физико-химических свойств под действием ферментов организма с целью превращения липофильных веществ, которые легко реабсорбируются (обратно всасываются) в почечных канальцах, в гидрофильные полярные соединения, которые быстро выводятся почками (не реабсорбируются в почечных канальцах).

Биотрансформация липофильных ЛС в основном происходит под влиянием ферментов печени, локализованных в мембране эндоплазматического ретикула гепатоцитов. Эти ферменты называются микросомальными, потому что они оказываются связанными с мелкими субклеточными фрагментами гладкого эндоплаз-

матического ретикула (микросомами), которые образуются при гомогенизации печёночной ткани или тканей других органов и могут быть выделены центрифугированием (осаждаются в так называемой «микросомальной» фракции). В конце 50-х годов была обнаружена универсальная гемсодержащая монооксигеназа – цитохром P450. Авторы открытия М. Клиггерберг и Д. Гарфинкель установили, что этот фермент по химической природе простетической группы может быть отнесен к цитохромам. Т. Омура и Р. Сато в 1964 г. обнаружили, что комплекс восстановленного гемопротейна с окисью углерода имеет характерный максимум при 450 нм, что и определило название фермента. В настоящее время известно более 150 различных P450, обнаруженных в животных, растениях, грибах, бактериях. Только у строго анаэробных бактерий гемопротейн отсутствует. Прокариоты содержат растворимый P450. Переход к эукариотическим системам сопровождается встраиванием P450 в мембрану, как в случае дрожжей и грибов. Все цитохромы P450 высших организмов – мембранные ферменты. P450 играют важную роль в окислении многочис-

ленных соединений, как эндогенных (стероиды, желчные кислоты, жирные кислоты, проста- гландины, лейкотриены, биогенные амины), так и экзогенных (лекарства, яды, продукты промышленного загрязнения, пестициды, канцерогены, мутагены и т.п.), последние называют ксенобиотиками.

В плазме крови, а также в печени, кишечнике, легких, коже, слизистых оболочках и других тканях имеются немикросомальные ферменты, локализованные в цитозоле или митохондриях. Эти ферменты могут участвовать в метаболизме гидрофильных веществ.

Различают два основных вида метаболизма ЛС: – несинтетические реакции – метаболическая трансформация (окисление, восстановление, гидролиз); – синтетические реакции – конъюгация (ацелирование, метилирование, образование соединений с глюкуроновой кислотой, глицином и др.).

ЛС могут подвергаться или метаболической биотрансформации (при этом образуются вещества – метаболиты), или конъюгации (при этом образуются конъюгаты). Но большинство ЛС сначала метаболизируется при участии несинтетических реакций (метаболической трансформации) с образованием реакционноспособных метаболитов, которые затем вступают в реакции конъюгации. Метаболиты менее активны, чем исходные соединения, но иногда оказываются активнее (токичнее) исходных веществ. Конъюгаты обычно малоактивны.

К метаболической трансформации относятся следующие реакции: окисление, восстановление, гидролиз.

Окисление некоторых ЛС происходит под влиянием немикросомальных ферментов, которые локализованы в цитозоле или митохондриях. Для этих ферментов характерна субстратная специфичность, например, моноаминоксидаза типа А (МАО А) метаболизирует норадреналин, адреналин, серотонин, алкогольдегидрогеназа метаболизирует этиловый спирт до ацетальдегида.

Восстановление препаратов может происходить при участии микросомальных (хлорамфеникол) и немикросомальных ферментов (хлоралгидрат, налоксон).

Гидролиз ЛС осуществляется в основном немикросомальными ферментами (эстеразами, амидазами, фосфатазами) в плазме крови и тканях. При этом вследствие присоединения воды происходит разрыв эфирных, амидных и фосфатных связей в молекулах ЛС. Гидролизу подвергаются сложные эфиры – ацетилхолин, суксаметоний (гидролизуются при участии холинэстераз), амиды (прокаинамид), ацетилсалициловая кислота.

В процессе биосинтетических реакций (конъюгация) к функциональным группировкам молекул лекарственных веществ или их метаболитов присоединяются остатки эндогенных соединений (глюкуроновой кислоты, глутатиона, глицина, сульфаты и др.) или высокополярные химические группы (ацетильные, металльные группы). Эти реакции протекают при участии ферментов (в основном, трансфераз) печени, а также ферментов других тканей (легкие, почки). Локализуются ферменты в микросомах или в цитозольной фракции.

Наиболее общей реакцией является конъюгация с глюкуроновой кислотой. Присоединение остатков глюкуроновой кислоты (образование глюкуронидов) происходит при участии микросомального отдельного фермента глюкуронилтрансферазы, обладающей низкой субстратной специфичностью, вследствие чего очень многие ЛС (а также некоторые экзогенные соединения, такие как кортикостероиды и билирубин) вступают в реакцию конъюгации с глюкуроновой кислотой. В процессе конъюгации образуются высокополярные гидрофильные соединения, которые быстро выводятся почками (многие метаболиты также подвергаются конъюгации). Конъюгаты, как правило, менее активны и более токсичны, чем исходные ЛС.

Скорость биотрансформации ЛС зависит от многих факторов. В частности биотрансформация зависит от активности ферментов, метаболизирующих ЛС, зависит от пола, возраста, состояния организма, одновременного назначения других ЛС. У мужчин активность микросомальных ферментов выше, чем у женщин, так как синтез этих ферментов стимулируется мужскими половыми гормонами. Кроме того, вещества могут накапливаться в жировой ткани, которой у женщин от природы больше. Поэтому некоторые вещества метаболизируются быстрее у мужчин, чем у женщин.

В эмбриональном периоде отсутствует большинство ферментов метаболизма ЛС, у новорожденных в первый месяц жизни активность этих ферментов снижена и достигает достаточного уровня лишь через 1–6 месяцев (поэтому некоторые препараты могут назначаться как в меньших, так и в больших дозах, например диакарб). Гематоэнцефалический барьер не функционален, поэтому все лекарственные средства практически сразу попадают в головной и спинной мозг младенца со всеми вытекающими последствиями. Поэтому в первые недели жизни не рекомендуется назначать многие препараты: хлорамфеникол (левомицетин) вследствие недостаточной актив-

ности ферментов замедлены процессы его конъюгации и проявляются токсические эффекты.

Активность ферментов печени снижается в старческом возрасте, вследствие чего уменьшается скорость метаболизма многих ЛС (лицам старше 60 лет такие препараты назначают в меньших дозах). При заболеваниях печени снижается активность микросомальных ферментов, замедляется биотрансформация некоторых ЛС и происходит усиление и удлинение их действия. У утомленных и ослабленных больных обезвреживание ЛС происходит медленнее [1, 3, 10].

Под действием некоторых ЛС (фенобарбитал, рифампицин, карбамазепин, гризеофульвин) может происходить индукция (увеличение скорости синтеза) микросомальных ферментов печени. В результате при одновременном назначении с индукторами микросомальных ферментов других препаратов (например, глюкокортикоидов, пероральных контрацептивов) повышается скорость метаболизма последних и снижается их действие. В некоторых случаях может увеличиваться скорость метаболизма самого индуктора, вследствие чего уменьшаются его фармакологические эффекты (карбамазепин).

Некоторые ЛС (циметидин, хлорамфеникол, кетоконазол, этанол) снижают активность метаболизирующих ферментов. Например, циметидин является ингибитором микросомального окисления и, замедляя метаболизм варфарина, может усилить его антикоагулянтный эффект и спровоцировать кровотечение. Известны вещества (фуранокумарины), содержащиеся в грейпфрутовом соке, которые угнетают метаболизм таких препаратов как: циклоспорин, мидазолам, алпразолам чем усиливают их действие. При одновременном применении ЛС с индукторами или ингибиторами метаболизма необходимо корректировать назначаемые дозы этих веществ.

Скорость метаболизма некоторых ЛС определяется генетическими факторами. Появился раздел фармакологии – фармакогенетика, одной из задач которого является изучение патологии ферментов лекарственного метаболизма. Изменение активности ферментов часто является следствием мутации гена, контролирующего синтез данного фермента. Нарушение структуры и функции фермента называют энзимопатией

(ферментопатией). При энзимопатиях активность фермента может быть повышена, и в этом случае процесс метаболизма ЛС ускоряется и их действие снижается. И наоборот, активность ферментов может быть снижена, вследствие чего разрушение ЛС будет происходить медленнее и действие их будет усиливаться вплоть до появления токсических эффектов.

Список литературы

1. Влияние ГАМК и пирacetама на мозговое кровообращение и нейрогенные механизмы его регуляции / М.Н. Ивашев [и др.] // Фармакология и токсикология. – 1984. – № 6. – С. 40–43.
2. Ивашев, М.Н. Клиническая фармация – дисциплина для повышения качества образования провизоров / М.Н. Ивашев, А.В. Сергиенко // Международный журнал экспериментального образования. – 2013. – № 1. – С. 140–141.
3. Исследование роли нейро- гуморальных систем в патогенезе экспериментальной хронической сердечной недостаточности / С.Ф. Дугин, Е.А. Городецкая, М.Н. Ивашев, А.Н. Крутиков // Информационный бюллетень РФФИ. – 1994. – Т. 2. – № 4. – С. 292.
4. Клиническая фармакология лекарственных средств, для терапии ВИЧ – инфекции в образовательном процессе / А.В. Арльт [и др.] // Международный журнал экспериментального образования. – 2012. – № 8. – С. 43–47.
5. Клиническая фармакология противоязвенных препаратов в образовательном процессе студентов / Е.Е. Зацепина [и др.] // Международный журнал экспериментального образования. – 2012. – № 8. – С. 48–49.
6. Клиническая фармакология пероральных сахароснижающих лекарственных средств в обучении студентов фармацевтических вузов / А.В. Сергиенко [и др.] // Международный журнал экспериментального образования. – 2012. – № 10. – С. 17–20.
7. Клиническая фармакология противоэпилептических средств в образовательном процессе студентов / Т.А. Лысенко [и др.] // Международный журнал экспериментального образования. – 2012. – № 12–1. – С. 19–22.
8. Клиническая фармакология антиаритмических лекарственных средств в обучении студентов / М.Н. Ивашев [и др.] // Международный журнал экспериментального образования. – 2013. – № 1. – С. 67–70.
9. Пути совершенствования преподавания клинической фармакологии / М.Н. Ивашев [и др.] // Международный журнал экспериментального образования. – 2012. – № 8. – С. 82–84.
10. Сулейманов С.Ш. Юридические и этические аспекты применения лекарственных средств // Проблемы стандартизации в здравоохранении. – 2007. – № 9. – С. 13–19.