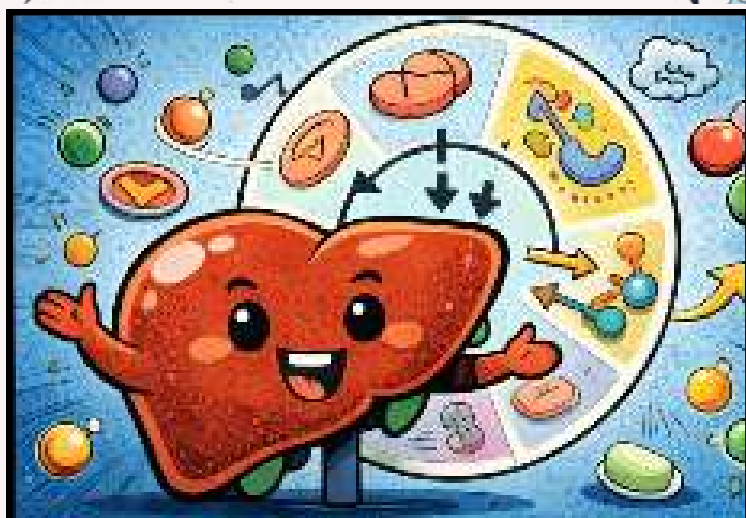


ПЕЧІНКА ТА МЕТАБОЛІЗМ ЛІКАРСЬКИХ ЗАСОБІВ



ЗМІНА ТОКСИЧНОСТІ ЛЗ

Після біотрансформації токсичність метаболітів зменшується. Але у деяких випадках речовини стають більш токсичними.

В процесі біотрансформації фенацетину утворюється більш токсична сполука фенетидин, а хімічні перетворення метронідазолу та нітрофурантоїну супроводжуються утворенням токсичних проміжних продуктів метаболічного відновлення нітрогруп.



ЯК МЕТАБОЛІЗМ ВПЛИВАЄ НА ВЛАСТИВОСТІ ЛЗ

Але у деяких випадках метаболіти стають більш активними, або взагалі набувають своєї активної форми, перетворюючись з проліків в активну сполуку.

Наприклад деякі препарати інгібіторів АПФ, зокрема еналаприл, гідролізується в організмі з утворенням активної речовини - еналаприлата, а НПЗЗ (фенілбутазон та ацетилсаліцилова кислота) метаболізуються із утворенням більш активних сполук: оксифенбутазону та саліцилової кислоти.

ФАЗИ МЕТАБОЛІЧНОЇ ТРАНСФОРМАЦІЇ ЛЗ

- ◆ Фаза I (метаболічна трансформація)
- ◆ Фаза II (кон'югація)



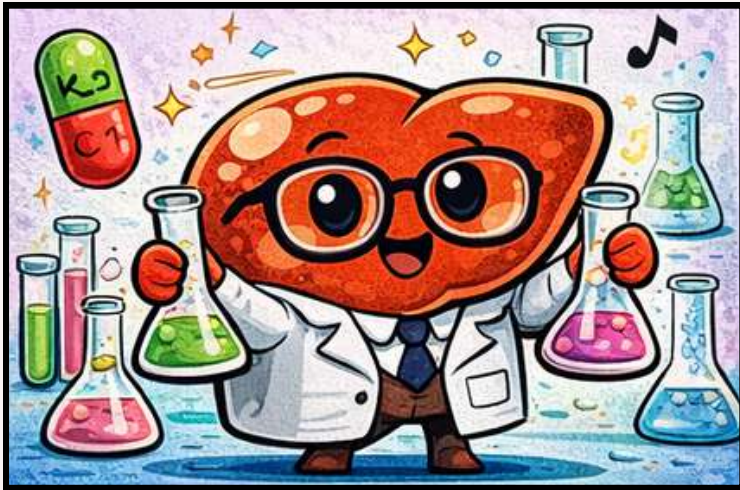
Більшість ЛЗ метаболізуються в печінці під впливом поліферментної системи мікосомальних оксидаз, основними компонентами якої є цитохром Р-450-редуктаза та цитохром Р-450-гемопротейн. До інших компонентів цієї системи також відносять нікотинамідні коферменти, флавопротеїди, цитохром В5 та інші ферменти.

ЛІКАРСЬКІ ЗАСОБИ ЗДАТНІ ВПЛИВАТИ НА АКТИВНІСТЬ МІКРОСОМАЛЬНИХ ФЕРМЕНТІВ ПЕЧІНКИ:

АКТИВУЮТЬ ФЕРМЕНТИ

Такими індукторами є деякі барбітурати (фенобарбітал), НПЗЗ (фенілбутазон), антигістамінні (димедрол, хлоропірамін), пероральні цукрознижуючі (глютетимід) засоби тощо

Як наслідок прискорюється метаболізм ЛЗ, зменшуючи їх концентрацію та вираженість ефекту.



КОНКУРЕНЦІЯ ЗА ДІЛЯНКИ ЗВ'ЯЗУВАННЯ

Метаболізм препаратів, які мають меншу афінність до ферменту, пригнічується, що призводить до збільшення $T_{1/2}$, частоти побічних ефектів та підвищення токсичності.

Наприклад, токсичність парацетамолу збільшується на тлі прийому етанолу або ізоніазиду, а «сусідство» циклоспорину із еритроміцином або кетоконазолом знижує швидкість його метаболізму.



ПРИГНІЧУЮТЬ ФЕРМЕНТИ

Такими інгібіторами можуть бути циметидин, хлорамфенікол, кетоконазол, кодеїн, АБ тетрациклінового ряду, макроліди, метронідазол та інші

Ліки-інгібітори ферментів підвищують концентрацію ЛЗ, що застосовуються одночасно з ними, посилюючи терапевтичний вплив і ризик токсичності

АКТИВНІСТЬ МЕТАБОЛІЗМУ – ІНДИВІДУАЛЬНА РИСА!

Крім впливу самих ЛЗ, або їх комбінації, на активність метаболізму також впливають:

- ♦ стать (у чоловіків активність мікросомальних ферментів більш висока)
- ♦ вік (зниження активності у немовлят та літніх людей потребує корекції дози ЛЗ)
- ♦ загальний стан організму (характер харчування, генетичні чинники, стан ферментних систем, вагітність, наявність супутніх захворювань)

