

ОБЗОР

УДК 615.015:615.31:547.785.5

© Коллектив авторов

ФАРМАКОКИНЕТИКА НЕКОТОРЫХ ПРОИЗВОДНЫХ БЕНЗИМИДАЗОЛА

А.А. Спасов¹, Л.А. Смирнова¹, И.Н. Иёжица¹, С.А. Сергеева², А.А. Озеров¹

¹Волгоградская медицинская академия, 400066, г. Волгоград,
пл. Павших борцов 1, Тел.:(8442)-971534, Факс:(8442)-364174

²НИИ фармакологии РАМН, Москва

В данном обзоре обобщены фармакокинетические свойства лекарственных препаратов, производных бензимидазола с антипсихотической (пимозид), актопротекторной (бемитил, этомерзол), антиаритмической (мибефрадил, ритмидазол), противоязвенной (омепразол, гастрозол, пантопразол), противоаллергической (астемизол), урикозурической (иртемазол), антигельминтной (мебендазол, тиабендазол) видами активности. Отдельно рассматривается фармакокинетика производных бензимидазола (фенбендазол, оксафендазол, парбендазол, триклабендазол) применяемых в ветеринарии в качестве антигельминтных средств. Рассматриваются фармакокинетические свойства новых производных бензимидазола.

Ключевые слова: фармакокинетика, производные бензимидазола

Для многих препаратов - производных бензимидазола - характерна многокамерность и неоднозначность фармакокинетических моделей. Производные бензимидазола подвергаются сильному метаболизму в печени. Для лекарственных препаратов - производных бензимидазолов - наблюдается гепатодуоденальная циркуляция. Соединения этой группы плохо всасываются в желудочно-кишечном тракте (от 2 до 60%), но интенсивно распределяются в различных органах и тканях, проникая через биологические барьеры. Для производных бензимидазола имеются данные о связывании с белками и форменными элементами крови. Следует отметить, что чаще всего фармакокинетический профиль бензимидазолов линеен при низких дозах, а при высоких дозах линейность теряется. Фармакокинетическая модель для животных и человека практически всегда одинакова.

Впервые биологические свойства бензимидазола и его производных стали обсуждаться в литературе более века назад [1] и к настоящему моменту среди веществ этой химической группы обнаружены соединения, обладающие широким спектром фармакологической активности (табл. 1) [2].

Таблица 1. Виды фармакологической и биологической активности производных бензимидазола [43].

Вид активности	Название препарата, шифр	Химическое название
Холинолитическое действие Антагонизм к D ₂ рецепторам	Пимозид	1-(1-(4,4-Бис(4-фторфенил)бутил)-4-пиперидинил)-1,3-дигидро-2Н-бензимидазол-2-он
	Пимозид	см. выше
	Домперидон DAU 6215 (BIMU8)	5-Хлоро-1-[1-[3-(2,3-дигидро-2-оксо-1Н-бензимидазол-1-ил)пропил]-4-пиперидинил]-1,3-дигидро-2Н-бензимидазол-2-он (N-(Эндо-8-метил-8-азабицикло[3.2.1]окт-3-ил)-2,3-дигидро-2-оксо-1Н-бензимидазол-1-карбоксамид гидрохлорид
Антагонизм к 5-HT ₂ -рецепторам	DAU 6215 (BIMU8)	Эндо-N-(8-метил-8-азабицикло[3.2.1]окт-3-ил)-2,3-дигидро-3-этил-2-оксо-1Н-бензимидазол-1-карбоксамид гидрохлорид
	BIMU-1 YM060	(R)-5-[(1-Метил-3-индолил)карбонил]-4,5,6,7-тетрагидро-1Н-бензимидазол гидрохлорид
	YM114 (KAE-393)	(R)-5-[(2,3-Дигидро-1-индолил)карбонил]-4,5,6,7-тетрагидро-1Н-бензимидазол гидрохлорид
5-HT ₄ -рецепторам	DAU 6285	Эндо-6-метокси-8-метил-8-азабицикло[3.2.1]окт-3-ил-2,3-дигидро-2-оксо-1Н-бензимидазол-1-карбоксилат гидробромид
β-Адреномиметическая активность	CGP-12177A	4-[3-[(1,1-Диметилэтил)амино]-2-гидроксипропокси]-1,3-дигидро-2Н-бензимидазол-2-он гидрохлорид
α-Адреноблокирующая активность	Пимозид	см. выше
ГАМК-миметическое действие		Производные пиридо[1,2-а]бензимидазолов
Антагонизм к стриятумным нейрокинин-1-рецепторам	WIN 51708	17-β-Гидроксис-17-α-андростанол[3.2-b]пиримидол[1,2-а]бензимидазол гидрохлорид
Антигистаминная активность	Астемизол (Гисманал)	1-[(4-Фторфенил)метил]-N-[1-[2-(4-метоксифенил)этил]-4-пиперидинил]-1Н-бензимидазол-2-амин
	Мизоластин	2-[[[1-[(4-фторфенил)метил]-1Н-бензимидазол-2-ил]-4-пиперидинил]метиламино]-4(3Н)-пиримидинон
Ингибирование протонного насоса	Эмидастин	1-(2-Этоксизтил)-2-(4-метил-1-гомопиперазинил)бензимидазол дифумарат
	Омепразол	5-Метокси-2-[[[(4-метокси-3,5-диметил-2-пиридинил)метил]сульфинил]-1Н-бензимидазол
	Пантопрозол	5-диформетокси-2-((3,4-диметокси-2-пиридинилметил)-сульфенил)-1Н-бензимидазол
	Леминапрозол (NC-1300-O-3)	2-[[2-(Изобутилметиламино)бензил]сульфинил]-1Н-бензимидазол
	Лансопрозол	2-((3-метил-4(2,2,2-трифторэтокси)-2-пиридинилметил)-сульфенил)-1Н-бензимидазол
Антигипертензивное действие: Антагонизм к ангиотензиновым AT ₂ рецепторам	Рабепразол (E3810)	2-[4-(3-метоксипропокси)-3-метилпиридин-2-ил]метилсульфенил-1Н-бензимидазола натриевая соль
	TCV-116	1-[[[(циклогексилокси)карбонил]окси]этил-2-этокси-1-[[2'-(1Н-тетразол-5-ил)-бифенил-4-ил]метил]-1Н-бензимидазол-7-карбоксилат
	BIBR 277	4'-[(1,4'-Диметил-2'-пропил[2,6'-би-1Н-бензимидазол]-1'-ил)метил]-[1,1'-бифенил]-2-карбоксилат
	BIBS 39	4'-[(2-п-Бутил-6-циклогексиламинокарбониламинобензимидазол-1-ил)-метил]бифенилкарбоксилат
	BIBS 222	2-п-Бутил-1-[4-(6-карбокси-2,5-дихлорбензоиламино)бензил]-6-N-(метиламинокарбонил)-п-пентиламинобензимидазол
	CV-11194	2-Бутил-1-[[[2'-(1Н-тетразол-5-ил)бифенил-4-ил]метил]-1Н-бензимидазол-7-карбоксилат
	CV-11974	2-Этокси-1-[[[2'-(1Н-тетразол-5-ил)бифенил-4-ил]метил]-1Н-бензимидазол-7-карбоксилат

ФАРМАКОКИНЕТИКА ПРОИЗВОДНЫХ БЕНЗИМИДАЗОЛА

Вид активности	Название препарата, шифр	Химическое название
Спазмолитическое / прямое миотропное / действие	Дибазол (Тромесидан)	2-бензилбензимидазол
Антагонизм к Ca^{2+} каналам	Ro 40-5967	(1S,2S)-2-[2-[[3-(2-Бензимидазолил)пропил]метиламин]этил]-6-фтор-1,2,3,4-тетрагидро-1-изопропил-2-нафтил метоксиацетат дигидрохлорид
Активация Ca^{2+} -зависимых K^{+} каналов	NS-004 NS-1619	1-(5-Хлоро-2-гидроксифенил)-5-трифтомметил-1,3-дигидро-2-бензимидазол-2-он 1-(2'-Гидрокси-5'-трифтомметилфенил)-5-трифтомметил-2(3H)бензимидазолон
Антиагрегантное действие	Дибазол (Тромеседан)	см. выше
Антагонизм к рецепторам тромбоксана A_2	KW-3635	Натрий (Е)-11-[2-(5,6-диметил-1-бензимидазолил)этилиден]-6,11-дигидродибенз[b,e]-оксепин-2-карбоксилатмоногидрат
Анксиолитическое (транквилизирующее) действие	Этомерзол Бемитил	2-Этоксид-2-этилтиобензимидазола гидрохлорид 2-Этилтиобензимидазола гидробромид Производные пиридо[1,2-а]бензимидазола и 1-винил-2-бензимидазола
Нейролептическое действие	Домперидон Пимозид	см. выше см. выше
Противосудорожное действие	Дибазол	см. выше
Анальгетическая и противовоспалительная активности	Этонитазен WY-18251	Производные тиазоло[3,2-а]бензимидазола 2-Амино-1H-бензимидазол Производные 3-(1H-бензимидазол-2)пропановой кислоты 3-(p-Хлорфенил)тиазоло[3,2-а]бензимидазол-2-уксусной кислот
Антигельминтная активность	Мебендазол Медамин Оксафендазол Фенбендазол	5-Бензоил-2-метоксикарбониламинобензимидазол Метилловый эфир 2-бензимидазолкарбамиловой кислоты Метил-5[6]-(фенилсульфенил)бензимидазол-2-карбамат Метил-5[6]-(фенилтио)-1H-бензимидазол-2-ил карбамат Производные 3-(1H-бензимидазол-2)-2-пропеновая кислота Производные метил-5-(4-салицилоилпиперазин-1-ил)-бензимидазол-2-карбаматов
Антивирусная и противомикробная активность	Тиазолобензимидазол (NSC 625487)	1-(2,6-Дифторфенил)-1H,3H-тиазоло[3,4-а]бензимидазол
Фунгицидная активность		Производные 5-нитро-(бензимидазола) и 2-хлорметил-5H/метил бензимидазола
Противоопухолевая активность		Производные тиазоло[3,4-а]бензимидазола и бензимидазо[1,2-с]хиназолина
Адаптогенное и актопротекторное действие	Дибазол Бемитил Этомерзол	см. выше см. выше см. выше

В 40-х годах был осуществлен синтез 2-бензил-бензимидазола (дибазола) [3], снижающего тонус гладкой мускулатуры сосудов и внутренних органов. В настоящее время известен ряд соединений с выраженной антигипертензивной активностью, механизм действия которых связан с селективным антагонизмом в отношении ангиотензин II рецепторов. В настоящее время в медицинскую практику внедряется новый антиаритмический препарат мибефрадил - селективный блокатор Т-подтипа кальциевых каналов [4, 5]. На стадии

завершения клинических испытаний находится антиаритмический препарат ритмидазол (патент №2068261), который является антагонистом кальция с одновременным действием на быстрый входящий натриевый и выходящий калиевый ток [6, 7]. Среди бензимидазольных производных обнаружен ряд соединений, эффективно угнетающих функцию протонного насоса париетальных клеток желудка и блокирующих тем самым заключительную стадию секреции соляной кислоты. Наиболее известные препараты этой группы относятся к производным пиридинил-2-метилсульфинил-2-бензимидазола - омепразол [8, 9], пантопразол [10, 11], лансопразол [10, 12], леминопразол [10], тимопразол [8], пикопразол [13]. Противоаллергическую активность проявляют блокаторы H_1 -гистаминовых рецепторов длительного действия - астемизол [14, 15], мизоластин [16 - 18], эмидастин [19, 20]. В последние годы активно изучается препарат с анальгезирующей активностью - этонитазен, который избирательно взаимодействует с μ -подтипом опиатных рецепторов [21, 22]. Анальгезирующая и противовоспалительная активность обнаружена также у производных 3-(1H-бензимидазол-2)пропановой кислоты [23] и 2-амино-1H-бензимидазола [24]. Некоторые производные бензимидазола обладают селективным противовоспалительным и жаропонижающим действием [25]. Так, противовоспалительная активность выявлена у иммуномодулятора WY-18251 (3-(*n*-хлорфенил)тиазоло[3,2-а]бензимидазол-2-уксусная кислота) [26, 27]. Конденсированное производное бензимидазола - диабенол - проявляет гипогликемические и антиагрегантные свойства (патент №2061481) [28, 29]. Гипогликемический эффект этого соединения связан с его влиянием на секрецию инсулина, увеличением утилизации глюкозы периферическими тканями и пролонгацией гипогликемического действия инсулина [30, 31]. Ряд производных имидазобензимидазола обладает выраженным антикальмодулиновым действием. Так, $N^{4,9}$ -производные имидазо(1,2)бензимидазола, 2,3,4,10-тетрагидропиримидо(1,2-а)-, пирроло(1,2-а)-, пиразоло(1,5-а)-, триазоло(2,3-а)- и триазино(1,5-а) бензимидазолы оказывают в разной степени ингибирующее действие на кальмодулин [32- 34]. У некоторых производных бензимидазола обнаружены различные по силе и типу действия: психостимулирующие, нейролептические, антидепрессантные, транквилизирующие, противосудорожные и снотворные свойства. Показано, что дибазол и 5,6-диметил-бензимидазол (димедазол, димезол) устраняют некоторые неврологические нарушения при экспериментальной травме головного мозга и могут быть использованы для профилактики болевого шока [35, 36]. Противосудорожные свойства обнаружены у дибазола [37], бензимидазола [38] и у тиазоло[3,2-а]бензимидазола [39]. По данным ряда авторов, анксиолитической активностью обладают производные пиридо[1,2-а]бензимидазолов, которые взаимодействуют с бензодиазепиновыми рецепторами, ассоциированными с ГАМК_A-рецепторами [40]. Ряд производных 2-аминобензимидазола - пропиламид N-2-(1-бутилбензимидазолил) сукцинамидной кислоты и бензиламид N-2-(1-бензилбензимидазолил) сукцинамидной кислоты угнетают поведенческую активность экспериментальных животных и увеличивают длительность этаналаового сна и проявляют другие свойства, характерные для аминазина [41]. Выраженными антипсихотическими свойствами обладает домперидон - избирательный антагонист D_4 -дофаминовых рецепторов [42, 43]. Антипсихотический препарат пимозид, имеющий в своей формуле

бензимидазольный фрагмент, по спектру фармакологического действия сходен с галоперидолом и в меньшей степени - с фенотиазинами [44 - 47].

Ряд производных бензимидазола проявляет способность не только повышать работоспособность при профилактическом приеме, но и ускоряет восстановление работоспособности после интенсивных физических нагрузок. Одним из первых таких препаратов был дибазол, который способен ускорять и усиливать различные процессы долговременной адаптации [36]. Позднее был синтезирован ряд новых производных 2-меркаптобензимидазола (бемитил и этомерзол), которые ускоряют восстановление работоспособности в осложненных условиях среды обитания и деятельности, и которые авторы выделили в новый фармакологический класс, названный актопротекторами [48 - 50].

Галоидопроизводные 5,6-диметил-бензимидазола обладают антибактериальным и противовирусным действием которое объясняется их конкуренцией с пуринами и последующим торможением синтеза нуклеиновых кислот и белка [51]. Производные пиримидо[1,6-а]бензимидазола представляют новый класс ингибиторов ДНК-гиразы и эффективны в качестве антибактериальных препаратов [52]. Установлено, что 1-(2,6-фторфенил)-1Н,3Н-тиазоло [3,4-а]бензимидазол (триазобензимидазол) обладает антивирусной активностью за счет ингибирования неядерной обратной транскриптазы [53]. Перспективными противоопухолевыми соединениями являются бензимидазо[1,2-с]хинозолины и тиазоло[3,4-а]бензимидазолы [54, 55]. Среди производных бензимидазола обнаружены корректоры мутагенного действия ксенобиотиков. В частности, бемитил оказывает антимуtagenное действие против диоксидина, фотрина и фопурина, уменьшая частоту хромосомных aberrаций в клетках костного мозга мышей и в культуре лимфоцитов периферической крови человека [56]. Бемитил, а также этомерзол проявляют антикластогенный эффект и по отношению к корпускулярным мутагенам [57].

В настоящее время в мировой ветеринарной и медицинской практике в качестве антигельминтных препаратов применяется более 20 производных бензимидазола: тиобендазол [58, 59], оксфендазол [60, 61], альбендазол [62, 63], фенбендазол [62], триклабендазол [64, 65], оксibenдазол, камбендазол, флубендазол [61], парбендазол [61], нокодазол [62], люксабендазол [67] и др.

Некоторые производные бензимидазола эффективно ингибируют один из ключевых ферментов монооксигеназной системы печени - цитохром Р450 [68]. В первую очередь, это относится к препаратам, угнетающим функцию протонного насоса (H^+/K^+ -АТФазы). Так, омепразол может замедлять элиминацию препаратов, метаболизирующихся путем окисления в печени (в частности, варфарина, диазепама и фенитоина) [69]. 2-этилбензимидазол является слабым ингибитором различных видов монооксигеназ, тогда как дибазол ведет себя как сильный ингибитор этих ферментов, проявляет определенную избирательность в отношении активности цитохрома Р448 (CYP1A) и значительно увеличивает продолжительность гексеналового сна [70]. В таблице 2 приведены обобщенные данные о влиянии лекарственных препаратов - производных бензимидазолов - на различные изоформы цитохрома Р450.

Чаще всего метаболизм бензимидазолов связан со следующими изоформами цитохрома Р450: CYP3A4, CYP2C19, CYP2C9, CYP2D6, CYP1A2, CYP1A1, CYP2C8, CYP2E1, CYP2B1 [71 - 79] (табл. 3).

Таблица 2. Влияние лекарственных препаратов, производных бензимидазолов - на изоформы цитохрома P450

Название препарата	Ингибирующее воздействие на изоформы цитохрома P450	Индукующее воздействие на изоформы цитохрома P450
Пимозид	CYP 2D6 [73]	
Омепразол, Рабепразол, Ланзопразол, Пантопразол	CYP 3A4, CYP 2C19[68, 71, 75]	CYP1A2, CYP 1A1[68, 71, 72, 74, 77]
Мефебрадил	CYP 3A4, CYP 2D6 [68, 101]	
Оксфендазол Тиабендазол Карбендазим Камбендазол		CYP 1A1, CYP 1A2 [72]

Таблица 3. Метаболизм изоформами цитохрома P450 лекарственных препаратов - производных бензимидазола

Название препарата	Метаболизм изоформами цитохрома P450
Пимозид	CYP 3A, CYP 1A2 [73]
Омепразол, Рабепразол, Ланзопразол, Пантопразол	CYP 3A4, CYP 2C19, CYP 2C9 [68]
Мефебрадил	CYP 3A4 [68, 101]
Астемизол	CYP 3A4 [14, 114]
Оксфендазол, Тиабендазол, Карбендазим, Камбендазол	CYP 1A2 [72]

Но основными изоформами цитохрома P450, принимающими участие в метаболизме бензимидазолов, являются CYP2C19 и CYP3A4 [80]. Причем производные бензимидазола способны индуцировать те же самые изоформы цитохрома P450 и, таким образом, воздействовать на свой собственный метаболизм и метаболизм других ксенобиотиков. Это необходимо учитывать при совместном назначении с ними других лекарственных препаратов. Следует отметить, что гидроксирование бензимидазолов коррелирует с метаболизмом таких маркеров ферментативной активности печени, связанной с метаболизмом ксенобиотиков, как S-мефнитоин и прогуанил [81, 82].

Обладая таким широким спектром фармакологической активности, производные бензимидазола представляются крайне перспективными как потенциальные лекарственные препараты. Обобщение имеющихся фармакокинетических данных представляет большой интерес с практической точки зрения и для клиницистов, и для экспериментаторов, так как позволит проводить эффективный скрининг, корректировать проведение экспериментов по изучению фармакодинамики и токсикологии, клинических испытаний и создание оптимальных схем фармакотерапии.

Фармакокинетические свойства лекарственных препаратов

Пимозид - 1-(1-(4,4-би(4-фторфенил)-4-пиперидинил)-1,3-дигидро-2H-бензимидазол)-2-он - относится к группе антипсихотических средств [46, 47, 83]. Точный механизм антипсихотического действия пимозида не установлен, хотя в ряде работ предполагается, что он может быть связан с антидофаминергическим действием. Предполагается, что пимозид является селективным антагонистом D₂-дофаминовых рецепторов [46, 47, 83]. Пимозид обладает также противорвотным действием, опосредованным через

хеморецепторы триггерной зоны, очевидно через блокаду соответствующих дофаминовых рецепторов.

Данные по экспериментальной и клинической фармакокинетики пимозиды в литературе относятся к 60-70-м годам. Поэтому они не соответствуют современным подходам к расчету и анализу фармакокинетических параметров. В работах Janssen Niemegeers и соавт. (1968) изучение экспериментальной фармакокинетики проводили на крысах самцах линии Вистар при подкожном введении. Количественное определение пимозиды и его метаболитов, меченных тритием, проводили в крови, печени и мозге. Максимальная концентрация препарата в крови (0,7% от введенной дозы) наблюдается в течение первых 8 часов после введения. В течение этого времени около 10% от введенной дозы содержится в печени и 0,1% - в мозге. Через 8 часов после инъекции содержание пимозиды в крови снижалось медленнее, чем в печени, но более быстро, чем в мозге. Содержание пимозиды в крови, печени и мозге зависит от дозы, но скорость элиминации от дозы не зависит [83].

При назначении пимозиды внутрь у людей в дозах от 6 до 24 мг препарат медленно всасывается в желудочно-кишечном тракте на 40-50% [44, 46, 84]. Максимальная концентрация в крови пимозиды и его основного метаболита приходится на 6-8 часов и составляет 18-19 нг/мл. Были отмечены индивидуальные отличия фармакокинетических параметров и зависимость их от дозы [85]. Основываясь на фармакокинетическом профиле пимозиды и его метаболитов, можно предположить, что у препарата имеется выраженный эффект первого прохождения через печень. Пимозид интенсивно метаболизируется главным образом путем N-деалкилирования. Идентифицированы два его главных метаболита: 1-(4-пиридил)-2-бензимидазолинон и 4,4-бис(4-фторфенил) масляная кислота. Антипсихотические эффекты этих метаболитов не изучены. Пимозид и его метаболиты выводятся в основном через почки. У людей, страдающих психическими расстройствами, период полувыведения препарата составляет приблизительно 55 часов. Хотя существуют ярко выраженные индивидуальные различия (почти в 13 раз) фармакинетических параметров (C_{max} , AUC). Природа этих различий не совсем понятна, потому что имеется мало данных о корреляции между концентрацией препарата в крови и фармакологическими эффектами. Влияние пищи, других лекарственных препаратов и различных патологий на всасывание, распределение, метаболизм и выведение пимозиды не известно [47].

Бемитил - 2-этилтиобензимидазола гидробромид - относится к новой группе актопротекторных препаратов, ускоряющих восстановление работоспособности в осложненных условиях среды обитания и деятельности. В основе механизма действия бемитила лежит активация синтеза РНК в результате взаимодействия препарата с геномом, благодаря определенному структурному сходству производных бензимидазола с пуриновыми основаниями нуклеиновых кислот. Препарат также обладает антигипоксической активностью [2, 86].

Фармакокинетика препарата изучалась в эксперименте у крыс-самцов при внутривенном (доза 50 мг/кг) и внутрижелудочном (доза 10 мг/кг) введении. Установлено, что при введении внутрь препарат быстро всасывается в кровь. Он обнаруживается в кровотоке через 15 минут после введения, достигая максимальной концентрации через 1 час. Характер элиминации бемитила из крови двухфазный, причем период полувыведения в α -фазе составляет 1,11 часа,

в β -фазе – 1,86 часа. Кинетика элиминации бемитила из крови при внутривенном введении также была биэкспоненциальной. При экстракции бемитила из цельной гемолизированной крови его содержание было выше в 2-2,5 раза по сравнению с плазмой крови, что свидетельствовало о связывании бемитила мембранами форменных элементов крови. Как при внутривенном, так и при внутрижелудочном введении отмечается большая величина объема распределения. Величина константы переноса препарата из центральной камеры в периферическую значительно превышает величину константы, характеризующей обратный процесс, что свидетельствует об интенсивном распределении бемитила во внутренние органы и ткани. Существенное различие в величинах AUC при разных путях введения указывает на то, что препарат подвергается интенсивному эффекту “первого прохождения” через печень. Абсолютная биодоступность составляет 31%. При изучении экскреции бемитила обнаружено, что он выводится через почки в неизменном состоянии в течение 4-х суток [87].

Изучение клинической фармакокинетики бемитила при пероральном введении проводили у 19 больных обоего пола в возрасте от 19 до 50 лет с неврозами и неврозоподобными состояниями. Препарат быстро всасывался из желудочно-кишечного тракта в кровь со средним периодом полуабсорбции 0,45 часа после приема. Максимальная концентрация колеблется от 0,82 до 6,6 мкг/мл, составляя в среднем 4% от введенной дозы. Характер выведения бемитила у большинства больных двухфазный. Через 2 часа фаза всасывания сменяется фазой быстрого снижения концентрации препарата в крови, связанной с его распределением по органам и тканями, продолжающейся 4-6 часов, а затем фазой медленного снижения уровня препарата в крови. Отмечены существенные индивидуальные различия во всех фазах кинетики бемитила [88]. Имеются значительные индивидуальные различия во всех фармакокинетических параметрах бемитила после его однократного приема. Значения величины AUC колеблются от 20,861 до 153,519 мкг/мл в час. Существенные различия в скорости элиминации препарата в крови больных могут быть в определенной степени связаны с различиями в микросомальных ферментах печени, осуществляющих метаболизм лекарственных веществ. Терапевтический эффект бемитила более всего коррелировал с площадью под фармакокинетической кривой, т.е. величиной биодоступности препарата, причем коэффициент корреляции достоверно увеличивался в группе больных находящихся на монотерапии [89, 90].

Имеются данные о способности бемитила проникать через гематоэнцефалический барьер. В тканях мозга он накапливается в концентрациях более высоких, чем в плазме крови. Это позволяет высказать предположение о связи его антигипоксической активности с выраженным влиянием на метаболизм мозга. Не исключается его накопление в структурах мозга больных с черепно-мозговой травмой, хотя концентрации его в спинномозговой жидкости ниже, чем в плазме крови [91].

Этомерзол - (5-этоксигидро-2-этилмеркаптобензимидазола гидрохлорид, 5-этоксигидро-2-этилмеркаптобензимидазола гидрохлорид, 5-этоксигидро-2-этилмеркаптобензимидазола гидрохлорид, 5-этоксигидро-2-этилмеркаптобензимидазола гидрохлорид). Основным фармакологическим свойством этого препарата является повышение устойчивости организма к гипотоксическим воздействиям всех видов. Препарат эффективен при расстройствах мозгового и мезентерального кровообращения. Этомерзол эффективен также в периоде

восстановления после различных гипоксических воздействий, включая геморрагический шок и отравления различными веществами [92-94].

При пероральном введении этомерзола крысам в дозе 40 мг/кг препарат быстро всасывается из желудочно-кишечного тракта $k_{abs} = 4,73 \text{ ч}^{-1}$, период полуабсорбции $t_{1/2}^{abs} = 0,146 \text{ ч}$. Время достижения максимальной концентрации этомерзола ($C_{max} = 3,04 \text{ мкг/мл}$) в плазме крови крыс составляет 0,5 ч, период полувыведения - 2,43 ч. Этомерзол интенсивно распределяется в органах и тканях ($V_d = 24,39 \text{ л}$). Биодоступность субстанции этомерзола у крыс составляет 19,12% [91, 95]. Анализируя полученные экспериментальные данные, необходимо отметить, что этомерзол в весьма незначительных количествах выводится из организма крыс в неизмененном виде. В течение семи суток у животных выделилось с мочой 0,208% введенной дозы этомерзола, а период полувыведения составил 12 часов. Основное количество этомерзола выделяется в первые сутки - 85,58% от общего количества экскретированного с мочой препарата. Экскреция препарата с калом при пероральном введении происходит несколько более интенсивно, чем с мочой. За весь период наблюдения с калом выделяется 0,228% введенной дозы этомерзола, период полувыведения - 12 часов. Основное количество этомерзола (99,1% от общего количества экскретированного с калом препарата) выделяется в первые сутки. Экскреция этомерзола с калом и высокое содержание препарата в печени дают возможность предположить, что значительная часть препарата, выведенного с желчью, поступает в гепатодуоденальный круг. В результате количество препарата, экскретированного с калом, невелико. Общее количество неизмененного этомерзола, экскретированного с мочой и калом крыс за 7 суток после однократного введения, составляет 0,436% введенной дозы, причем в первые сутки выводится 92,66% от общего количества экскретированного с мочой и калом этомерзола [91].

Фармакокинетические свойства этомерзола при различных экспериментальных патологиях представлены в работах Аксенова [96]. Фармакокинетика этомерзола у крыс в условиях острой гипобарической гипоксии (ОГБГ) значительно модифицируется и характеризуется понижением концентрации препарата в крови по сравнению с уровнем этомерзола в крови крыс, находящихся в нормальных условиях. Отмечается более интенсивное поступление этомерзола в органы и ткани в условиях ОГБГ, объем распределения возрастает в 3-4 раза по сравнению с контролем. В условиях интоксикации различными ядами выявлены нарушения процессов всасывания, распределения, биотрансформации и выведения этомерзола, а их выраженность и направленность зависят от вида и токсического агента, вызвавшего отравление. Фармакокинетика этомерзола у людей с отравлениями карбофосом различной степени тяжести значительно модифицируется, что выражается в замедлении абсорбции, снижении k_a и увеличении $T_{1/2}$ (при этом более выраженные изменения наблюдались при тяжелых отравлениях [96]).

Ритмидазол - N1-производное имидазо(1,2-а)бензимидазола, обладающее антиаритмической активностью (патент №2068261). Изучению его фармакологических эффектов посвящена серия работ [97-99].

Фармакокинетику ритмидазола изучали у крыс-самцов при внутрибрюшинном введении в дозе 10 мг/кг. В опытах оценивали динамика содержания препарата в крови, распределение по органам и тканям и выведение через почки и желудочно-кишечный тракт. В результате исследований

установлено, что ритмидазол начинает определяться в крови через 15 минут, достигая максимальной концентрации 2,3 мкг/мл через 1 час. Этот уровень удерживается в течение 30 минут, а затем происходит резкое снижение концентрации ко 2 часу. Через 3 часа ритмидазол в крови не определяется. Период полувыведения составил 1,5 часа; константа элиминации – 0,03 час⁻¹; кажущийся клиренс – 1,1 л/час; среднее время пребывания в организме молекулы препарата – 0,9 час. В сердце ритмидазол обнаруживается с 45й минуты после введения, максимальная концентрация достигается к первому часу – 1,92 мкг/мл и затем медленно снижается, ко второму часу продолжая оставаться достаточно высокой (1,264 мкг/мл) до 5 часа. В печени максимальная концентрация ритмидазола (0,848 мкг/мл) определяется к 3 часу, плавно снижаясь к 5 часу. Оценка интенсивности проникновения ритмидазола в сердце и печень производилась по коэффициенту тканевой доступности (f), который составляет для сердца 3,05, для печени – 1,2. Из полученных данных видно, что концентрация ритмидазола в плазме выше концентрации в тех органах, где он определяется то есть, препарат в основном находится в плазме крови. Выведение происходит через почки и кишечник в течение 1,5 суток в неизмененном виде. Почечный клиренс – 0,38 л/час, внепочечный клиренс – 0,77 л/час [100].

Исследование клинической фармакокинетики ритмидазола проводилось у 9 здоровых мужчин - добровольцев в возрасте 24-38 лет. После введения ритмидазол через минуту определяется в концентрации 2,6 мкг/мл, затем удерживается на плато до 60-ой минуты, резко снижаясь ко 2-ому часу, и, более медленно снижаясь к 3 часу. Фармакокинетическая кривая имеет вид 3-х камерной модели. Площадь под кривой "концентрация- время" составила 271,5 (мкг/мл)/час, коэффициент элиминации – 0,015, время удерживания одной молекулы препарата в крови – 1,18 час период полувыведения – 1,77 часа. Общий клиренс Cl – 66,3 л/час, общий объем распределения (Vd) - 73,7 л. Существует прямая корреляция между фармакокинетической кривой и кривой "время-фармакологический эффект". Для человека и животных фармакокинетическая модель совпадает [100].

Мибефрадил - бензимидазольное производное тетралола - блокатор кальциевых каналов Т-типа сосудов пролонгированного действия для лечения гипертонии, ишемической болезни сердца и некоторых видов аритмии [76].

У мужчин - добровольцев при внутривенном введении в диапазоне доз от 2,5 до 80 мг фармакокинетика линейна. В дозе 40 мг при внутривенном введении общий клиренс составляет 241 ± 76 мл/мин, период полувыведения - 15 часов, а общий объем распределения - 213 литров [101]. Для мибефрадила определены два основных пути метаболизма. Первый путь - гидролиз, катализируемый эстеразой, второй путь - окисление, связанное с цитохромом P450 3A4. Окисление другими формами цитохрома незначительно. Концентрация в крови метаболитов выше, чем неизмененного препарата. Гидролизированный метаболит активен и проявляет 10% фармакодинамического действия неизмененного препарата. Мибефрадил ингибирует систему цитохрома P450, а именно его изоформы CYP450 3A4 и CYP450 2D6. Таким образом, мибефрадил ингибирует свой собственный метаболизм. Так при увеличении дозы до 320 мг эффект первого прохождения значительно снижается [4, 102].

При пероральном однократном введении мибефрадила (таблетки 100, 150 и 250 мг) эффект первого прохождения через печень высок. Абсолютная

биодоступность прямо пропорционально зависит от вводимой дозы, что также связано с ингибированием собственного метаболизма. Максимальная концентрация в крови достигается через 2-4 часа после введения. При пероральном введении (как однократном, так и курсовом) фармакокинетика нелинейна. При курсовом введении происходит снижение клиренса и увеличение периода полувыведения. Мибефрадил связывается с белками крови практически полностью (на 99,5%), причем основная часть связана с α_1 -кислым гликопротеином, и только от 2 до 15% связано с сывороточным альбумином [101]. Фармакокинетические параметры мибефрадила практически не зависят от таких патологий, как цирроз печени, холестаз и нефропатии. Влияние сердечно-сосудистых заболеваний на фармакокинетику мибефрадила не достаточно изучено [101].

Омепразол - 5-метокси-2-[[[4-метокси-3,5-диметил-2-пиридинил) метил]сульфинил]-1Н-бензимидазол - представитель принципиально нового типа противоязвенных препаратов, угнетающих функцию протонного насоса (H^+ -, K^+ -АТФазы). Сам омепразол, являясь слабым основанием, при нейтральной pH неэффективен, однако в кислой среде канальцев париетальных клеток он превращается в активный метаболит сульфенамид, который необратимо ингибирует мембранную H^+ - K^+ -АТФазу, соединяясь с ней за счет дисульфидного мостика [8, 9]. Превращение омепразола в сульфенамид происходит быстро (через 2-4 мин). Сульфенамид, являющийся катионом, абсорбции не подвергается.

Изучение фармакокинетических параметров проводилось на 15 добровольцах, у 6 из которых был слабый метаболизм и у 9 - сильный метаболизм S-мефонитона, введенного в дозе 20 мг. Неизменный препарат и его метаболиты определялись в крови и моче в течение 7 дней. Площадь под фармакокинетической кривой составляет для людей со слабым метаболизмом S-мефонитона - 6,3, а для людей с сильным метаболизмом S-мефонитона - 4,4 мкг/мл час. Выведение препарата происходило с мочой [69].

Омепразол в капсулах пролонгированного действия с кишечнорастворимой оболочкой быстро всасывается в желудочно-кишечном тракте. Максимальная концентрация достигается в течение 0,5 - 3,5 часа. Пик плазменной концентрации омепразола и площадь под фармакокинетической кривой (AUC) приблизительно пропорциональны в дозах до 40 мг. При более высоких дозах из-за насыщения печеночных ферментов происходит нарушение линейной зависимости фармакокинетических параметров. Абсолютная биодоступность (по сравнению с внутривенным введением) 30 - 40% в дозах от 20 до 40 мг, что связано в большей степени с пресистемным метаболизмом. У здоровых лиц период полувыведения в плазме составляет 0,5-1 час, общий клиренс составляет 500-600 мл/мин. Связывание с белками составляет 95%. Биодоступность данной лекарственной формы при повторном назначении несколько увеличивается. При пероральном однократном введении раствора омепразола очень небольшое количество неизменного препарата выводится с мочой. Большая часть (около 77%) выводится с мочой в виде шести метаболитов, два из которых было идентифицировано как гидроксидомепразол и карбоксильная кислота. Остальная часть препарата выводится с калом. Это подтверждает то, что значительная часть метаболитов омепразола экскретируется с желчью. Три метаболита были идентифицированы в плазме - сульфидные и сульфоновые метаболиты

омепразола, а также гидроксидомепразол. Эти метаболиты практически не проявляют антисекреторной активности. У пациентов с хроническими заболеваниями печени биодоступность увеличивалась приблизительно в 2 раза, что связано со снижением эффекта первого прохождения через печень. Период полувыведения увеличивается до 3 часов, плазменный клиренс составляет 70 мл/мин. У пациентов с хронической почечной недостаточностью не обнаружено отклонений в фармакокинетических параметрах, хотя и наблюдалось незначительное увеличение биодоступности. Так как основная часть омепразола и его метаболитов выделяется с мочой, возможно, что их выведение заменяется пропорционально снижению креатининового клиренса. Коэффициент элиминации омепразола снижается с возрастом, а биодоступность увеличивается. Так, например, у пожилых лиц, однократно принимавших омепразол в дозе 40 мг, биодоступность составляла 76%, а у молодых - 58%. Около 70% введенной от дозы выводится с мочой в виде метаболитов. Не измененного препарата в моче не содержалось. Плазменный клиренс омепразола составлял 250 мл/мин (т.е. половину от такового у молодых). Период полувыведения составляет 1 час (т.е. в 2 раза больше, чем у молодых). При совместном назначении омепразола в дозе 40 мг с кларитромицином в дозе 500 мг через каждые 8 часов взрослым здоровым мужчинам отмечалось, что максимальная концентрация C_{max} увеличивались на 30%, AUC - на 89%, а $T_{1/2}$ - на 34%. Увеличение плазменной концентрации омепразола связано с увеличением внутрижелудочной pH (pH 5,2 при введении омепразола и pH 5,7 при введении омепразола с кларитромицином) [69].

Гастрозол — 5-метокси-2-[[[4-метокси-3,5-диметил-2-пиридил)метил]сульфинил]бензимидазол — отечественный аналог препарата омепразола (новая лекарственная форма) [103]. Препарат липофилен, легко проникает в париетальные клетки слизистой оболочки желудка, концентрируется в них и оказывает цитопротекторное действие; защищает слизистую оболочку желудка и двенадцатиперстной кишки. Применяют омепразол при тяжело протекающих пептических язвах, не поддающихся лечению другими противоязвенными средствами.

Изучение клинической фармакокинетики гастрозола проводили на 12 здоровых добровольцах в возрасте от 20 до 38 лет. В течение 4 ч после приема препарата пациенты воздерживались от приема жидкости и пищи. Гастрозол по 0,02 г, изготовленный АО "Ай Си Эн Октябрь" Санкт-Петербург (Россия), давали однократно по две капсулы (доза 40 мг) внутрижелудочно. В результате было установлено, что фармакокинетическая кривая имеет вид однокамерной модели. Константа элиминации составила 0,227, а константа абсорбции - 0,695. Период полубсорбции составил около 1 ч, период полувыведения - 3,6 часа, максимальная концентрация в крови - 1,18 мкг/мл; время достижения максимальной концентрации было приблизительно 2,5 часа. Таким образом, биодоступность капсул гастрозола достаточно высокая. Процессы всасывания, распределения, метаболизма и выведения практически не отличаются от препарата омепразол [103].

Пантопразол - 5-дифторметокси-2-((3,4-диметокси-2-пирединилметил)-сульфинил)-1Н-бензимидазол - ингибитор секреции желудочного сока, который по своим фармакодинамическим свойствам сходен с омепразолом [104, 105]. Фармакокинетику изучали на 12 здоровых добровольцах при внутривенном и пероральном введении в дозе 40 мг. Количественное определение препарата осуществляли методом ВЭЖХ с ультрафиолетовым детектором при длине волны

290 нм [106]. При внутривенном введении общий клиренс составил 0,13 л/ч на 1 кг массы тела, период полувыведения – 1,9 часа. Стационарный объем распределения – 0,17 л/кг. Отмечено наибольшее содержание препарата во внеклеточной жидкости. При пероральном введении отмечено быстрое достижение максимальной концентрации в крови. Абсолютная биодоступность составляет 77% [107]. Пантопразол имеет линейный фармакокинетический профиль с высокой биодоступностью [108, 109]. Имеются различия в фармакокинетических параметрах у больных с патологиями печени и почек. Параметры так же зависят от возраста и приема пищи [110]. Установлено, что пантопразол может взаимодействовать с цитохромом Р450 и изменять фармакокинетику препаратов, комбинируемых с ним (дигоксина, варфарина, диазепама и фенитоина). Так же, изменяя рН желудочного сока, пантопразол может влиять на всасывание других препаратов [111].

Астемизол - 1-[[[(4-фторфенил)метил]]-N-[[1-[[2-(4-метоксифенил) этил]]-4-пиперидинил]]-1Н-бензимидазол-2-амин соединение ряда пиперидиниламинобензимидазола. Препарат обладает селективной Н₁-гистаминоблокирующей активностью и поэтому проявляет выраженную длительную противоаллергическую активность [14, 112, 113]. Высокая биодоступность астемизола (60%) не зависит от дозы и приема пищи. Главный метаболит - десметиластемизол - создает в плазме высокие концентрации и, обладая более длительным периодом полувыведения, чем астемизол, проявляет также антигистаминную активность. При хроническом применении астемизола наличие неизмененного препарата и его метаболита в периферической крови обеспечивает фармакологический эффект [114]. При назначении внутрь в дозе 10 мг/кг максимум эффекта достигается к 9-12 дням после введения [115]. Астемизол практически не проникает через гемато-энцефалический барьер [116].

Всасывание астемизола (таблетки по 10 мг) снижается на 60% при приеме пищи. При однократном введении астемизол быстро всасывается в ЖКТ. Максимальная концентрация в плазме неизмененного астемизола достигается в течение 1 часа. Так как для препарата ярко выражены эффект первого прохождения через печень и тканевый метаболизм, концентрация неизмененного препарата в крови быстро снижается. Период полувыведения неизмененного астемизола приблизительно составляет одни сутки. Выведение астемизола и его фармакологически активных гидроксилированных метаболитов (главным образом десметиластемизола) имеет двухфазный период полуэлиминации, где первая фаза – фаза разрушения с периодом полуэлиминации 20 часов, вторая фаза – фаза выведения с периодом полуэлиминации от 7 до 11 суток. Фармакокинетика астемизола зависит от дозы в диапазоне от 10 до 30 мг [112].

При курсовом введении постоянная концентрация астемизола и его фармакологически активных метаболитов достигается в течение 4-8 недель. При этом концентрация метаболитов значительно выше, чем концентрация неизмененного астемизола. Разрушение астемизола и его метаболитов происходит двухфазно: первая фаза длится 7-9 дней (при этом содержание в плазме снижается на 75%), вторая окончательная фаза продолжается 19 дней. Первая фаза зависит от достижения постоянной плазменной концентрации астемизола и его метаболитов. Так, постоянной концентрации в крови астемизол достигает через 6-9 дней. Период полувыведения неизмененного астемизола составляет 1,5-2 дня [14, 117].

В клинических исследованиях на добровольцах было показано, что препарат полностью метаболизируется в печени и выводится через кишечник. Индивидуальные различия фармакокинетических параметров могут быть более выражены у лиц с заболеваниями печени. Хотя следует отметить, что фармакокинетика у больных с печеночной и почечной патологией не изучалась. Совместное назначение астемизола и эритромицина противопоказано, так как эритромицин индуцирует систему цитохрома P450, принимающую участие в метаболизме астемизола. Так, например, сообщалось о госпитализации нескольких пациентов, которым совместно назначали эритромицин и астемизол с симптомами Torsades De Pointes ("Пирует"), связанными с возникновением пароксизмов полиморфной желудочковой тахикардии, характеризующейся постепенным увеличением амплитуды и формы комплекса QRS. В каждом случае интервал QT увеличивался на 650 мсек. Имеются данные, что при совместном применении астемизола и кетоназола (и его аналога итраконазола) возможно развитие гипокалиемии. Имеются фармакокинетические данные, что при совместном применении этих препаратов кетоназол значительно ингибирует метаболизм астемизола, что приводит к увеличению плазменного уровня астемизола и десметиластемизола. Эти данные предполагают, что кардиоваскулярные изменения связаны с увеличением концентрации астемизола и его метаболитов. По тем же самым соображениям не рекомендуется принимать астемизол совместно с препаратами, введение которых приводит к увеличению интервала QT на электрокардиограмме (пробукол, некоторые антиаритмики, трициклические антидепрессанты, фенотиазиновые производные, блокаторы кальциевых каналов – бепридил, терфенадин) [14, 112].

В исследованиях *in vitro* неизмененный астемизол (100 нг/мл) связывается с сывороточным альбумином на 96,7% и только 2-3% обнаружено несвязанного препарата. В крови человека 61,5% астемизола связывается с белками плазмы, а 36,2% - с форменными элементами крови. Концентрация астемизола в плазме соответствует концентрации в крови. Связывание метаболитов астемизола с белками и форменными элементами крови не изучалось [112].

Иртемасол – 5-[(1H-имидазол-1-ил)фенилметил]-2-метил-бензимидазол – новый урикозурический препарат. Фармакокинетику и фармакодинамику препарата изучали у 12 здоровых добровольцев, используя диапазон доз 6,25-37,5 мг (при приеме перорально два раза в день в течение 7 дней). Плазменный уровень мочевой кислоты уменьшался в течение 1-2 дней при более высоких дозах и в течение 2-3 дней – при более низких дозах. Среднее уменьшение концентрации мочевой кислоты было на 20,4% в дозе 6,25 мг, на 22,7% в дозе 12,5 мг, на 42,0% в дозе 25 мг и на 45,7% в дозе 37,5 мг. Иртемасол при пероральном введении в течение нескольких минут всасывается в желудочно-кишечном тракте. Период полувыведения составляет от 1 до 6 часов. Первые два дня после введения иртемасола поддерживалась его постоянная концентрация в плазме крови. Выведение препарата происходит через почки. Через два дня после окончания введения препарата он не обнаруживается в крови и моче [118].

Мебендазол (5-бензоил-2-метоксикарбониламинобензимидазол) является высокоэффективным противоглистным средством, действующим на различные виды гельминтов. Предполагается, что препарат селективно и необратимо нарушает захват глюкозы гельминтами, вызывает дегенеративные изменения в кишечнике нематод и всасывательных клетках цистод. Принципиальным анти-

гельминтным действием препаратов, по всей видимости, является дегенерация цитоплазматических микротрубочек внутри интестинальных и всасывательных клеток паразита, которая приводит к нарушению передвижения органелл. У препарата обнаружены выраженные иммуномодулирующие свойства [119].

При пероральном введении крупному рогатому скоту мебендазол плохо всасывается в желудочно-кишечном тракте. Всего от 2 до 10% от дозы попадает в кровь. (Так, в дозе 40 мг/кг максимальная концентрация в крови поддерживается в течение от 0,5 до 2 часов и составляет 80 мг/мл. В дозе 10 мг/кг максимальная концентрация удерживалась от 1,5 до 7,5 часов и составляла от 20 до 500 мг/мл.) Мебендазол хорошо связывается с белками крови. Период полувыведения составляет от 2,8 до 9 часов. В печени препарат декарбоксилируется с образованием неактивного метаболита. Всосавшаяся часть дозы выводится через почки за 24-48 часов в неизмененном виде или в виде декарбоксилированного метаболита. Не всосавшаяся часть препарата выводится через кишечник в неизмененном виде. При сравнительном изучении фармакокинетических параметров мебендазола у мышей при внутримышечном и пероральном введении установлено замедление процессов всасывания и выведения препарата при внутримышечном введении: $t_{1/2}^{abc}$ в/м = 5,9 ч; $t_{1/2}^{abc}$ п/о = 1,8 ч; $t_{1/2}^{el}$ в/м = 1 47 ч; $t_{1/2}^{el}$ п/о = 68 ч. Максимальная концентрация мебендазола после внутримышечного введения также выше C_{max} после перорального введения; о возрастании биодоступности мебендазола можно судить по более чем двукратному увеличению площади под фармакокинетической кривой (AUC). При внутримышечном введении мебендазол более интенсивно поступал в органы и ткани по сравнению с пероральным: уровень препарата в легких, селезенке, мышцах в 1,5-2, а в печени - в 2,5 раза выше, чем после перорального введения. Результаты фармакокинетического исследования показали, что увеличение эффективности лечения при использовании внутримышечного способа введения связано со значительным возрастанием биодоступности препарата. Недостаточная эффективность лечения мебендазолом при пероральном способе введения связана с его низкой биодоступностью по причине крайне плохой растворимости, а также значительной биотрансформацией препарата в печени [120].

При сравнительном исследовании клинической фармакокинетики таблеток мебендазола и суспензии препарата в подсолнечном масле установлено значительное повышение биодоступности суспензии мебендазола. Концентрация мебендазола в плазме крови людей после применения суспензии на 48-79% выше уровня препарата после применения таблеток [120].

При курсовом введении мебендазола (жевательные таблетки «Вермокс» по 100 мг) два раза в день по 1 таблетке концентрация препарата и его 2-амино-метаболитов в плазме не превышает 30 - 90 мг/мл соответственно. Все метаболиты обладают антигельминтной активностью. У человека приблизительно 2% от введенной дозы выводится с мочой, а остаток с калом в виде неизмененного препарата и его метаболитов [119, 120].

Тиабендазол - 2-(4-тиазолил)-1Н-бензимидазол - антигельминтный препарат, аналогичный по механизму действия мебендазолу [121].

Тиабендазол у животных быстро всасывается в желудочно-кишечном тракте при пероральном введении и хорошо всасывается при введении через кожу. Максимальная концентрация в плазме крови достигается через 1-2 часа

после перорального введения, через 8 часов препарат в плазме не определяется. Препарат медленно метаболизируется в печени с образованием гидроксилатов и конъюгатов серной и глюкуроновой кислот. Неизмененный препарат и его метаболиты выводятся через почки и кишечник. Примерно 90% дозы выводится с мочой за 48 часов в виде конъюгатов 5-гидрокситиабендазола с серной и глюкуроновой кислотами и примерно 5% выводится через кишечник в неизмененном виде. Практически полная экскреция тиабендазола проходит за первые 24 часа [121]. Тиабендазол может конкурировать за метаболические пути в печени с другими препаратами (например, с теофиллином), способствуя повышению концентрации этих соединений в плазме до потенциально токсического уровня. Поэтому при совместном использовании тиабендазола с производными ксантина необходимо контролировать концентрацию этих соединений в плазме. У мужчин тиабендазол быстро всасывается и пик плазменной концентрации наблюдается через 1-2 часа после приема пероральной суспензии. Он почти полностью метаболизируется до 5-гидроксиметаболита, который выводится с мочой в виде глюкуроновых и сульфатных конъюгатов. В течение 48 часов около 5% от введенной дозы выводится с калом, а 90% - с мочой. Большая часть тиабендазола выводится в течение первых 24 часов [122].

Фармакокинетические свойства антигельминтных препаратов - производных бензимидазолов, используемых в ветеринарной практике

Фенбендазол - метил 5[6]-(фенилтио)-1Н-бензимидазол-2-ил карбамат. При изучении распределения и накопления фенбендазола в органах и тканях свиней установлено, что в мышечной и жировой тканях и почках уровень концентрации препарата составляет 50 мг/г, а в тканях печени - 500 мг/г. В органах и тканях определяется неизмененный препарат, тогда как его основной сульфон-метаболит в мышечной, жировой и почечной тканях не обнаруживается, а в печени его концентрация значительно ниже. Выведение препарата происходит в течение 72 часов [123]. Фармакокинетические параметры фенбендазола изучали при интравенном введении крупному рогатому скоту в дозе 7,5 мг/кг при трех различных диетах, состоящих из 100% пшеницы, 100% люцерны и смеси пшеницы с люцерной. В результате проведенных исследований установлено, что ни видовая принадлежность крупного рогатого скота, ни диета на фармакокинетические параметры фенбендазола не влияют [124]. При лечении естественных нематозных инфекций у коров установлено, что фенбендазол проникает с материнским молоком в кровь и ткани телят [125]. Содержание фенбендазола в молоке составляет 1,67 мкг/мл при введении в дозе 5 мг/кг. Наиболее высокий уровень концентрации определяется с 24 по 48 часов после введения. Затем концентрация резко падает, но фенбендазол еще определяется в течение 5 суток в концентрациях 10-20 мг/мл. На 6-е сутки фенбендазол в молоке не определяется. В молоке содержится преимущественно неизмененный фенбендазол, а концентрации его сульфоксид- и сульфон-метаболитов незначительны. Установлено, что фенбендазол равномерно содержится как в жировой, так и в водной фазах молока [126].

Фенбендазол используют также в качестве антигельминтного средства и для лечения различных видов рыб [127,128].

Оксафендазол - метил-5[6]-(фенилсульфинил)бензимидазол-2-карбамат - антигельминтный препарат, близкий по активности и фармакокинетическим свойствам фенбендазолу. Фармакокинетику лекарственной формы "Synanthic"

(суспензия в арахисовом масле) изучали у мериносов при интаруминальном введении в дозе 5 мг/кг [129]. Оксафендазол плохо всасывается (в течение трех часов после введения овцам препарат обнаруживается в содержимом желудочно-кишечного тракта). Плохим всасыванием обусловлены фармакокинетические свойства препарата. Кинетика оценивалась при суточной дозе 400 и 800 г, которая давалась с кормом, состоящим пополам из люцерны и пшеничной мякоти. С увеличением дозы биодоступность и метаболизм в пищеварительном тракте и крови снижались. Собственно эти фармакокинетические особенности способствуют развитию противоглистного эффекта [130, 131]. Ускорение прохождения препарата через пищеварительный тракт снижало его эффективность [132]. Фармакокинетика и эффективность изучались у ангорских коз в сравнении с овцами-мериносами. Площадь под фармакокинетической кривой возрастает с увеличением дозы. Площадь под фармакокинетической кривой ниже у ангорских коз (13,5 мкг/мл/час), чем у мериносов (22,2 мкг/мл/час). Элиминация препарата из плазмы происходила быстрее у коз, чем у мериносов [133].

Парбендазол - метил 5[6]-бутил-2бензимидазол карбамат. Исследования препарата проводили на овцах при интаруминальном введении в дозах 18,9 и 4,5 мг/кг. При совместном введении парбендазола и оксафендазола наблюдалось уменьшение экскреции оксафендазола и его метаболитов с желчью в течение 72 часов после введения. Экскреция через почки и кишечник не изменялась. Присутствие парбендазола немного замедляло печеночный метаболизм, но улучшало выведение оксафендазола и его метаболитов с желчью [134].

Триклабендазол - 6-хлор-5-[дихлорфенокси]-2-метилтио-бензимидазол [135]. Фармакокинетическую триклабендазола изучали на верблюдах и овцах при пероральном введении в дозе 10 мг/кг. В крови триклабендазол в неизменном виде не определялся из-за высокого эффекта первого прохождения через печень. Плазменные концентрации были в 2 раза ниже у верблюдов, чем у овец [136]. Сравнительное изучение фармакокинетики при интаруминальном введении в двух дозах у буйволов и коров показало, что плазменные концентрации, площади под фармакокинетическими кривыми и биодоступность обоих активных метаболитов сульфоксид- и сульфон-триклабендазола были значительно ниже у буйволов, чем у коров в обеих дозах. Рекомендуемые дозы были не эффективны для буйволов [137]. Экскреция триклабендазола в дозе 12 мг/кг с молоком определялась у 25 коров. Максимальная концентрация главного метаболита - сульфон-триклабендазол в молоке составила 1,415 мг/л. Примерно 1,5% введенного триклабендазола было выведено в виде данного метаболита с молоком [138].

Фармакокинетические исследования триклабендазола при внутривенном и пероральном введении также были проведены на кроликах. В плазме крови обнаруживались два метаболита - сульфоксид и сульфон производные триклабендазола. Фармакокинетическая кривая имеет вид двухкамерной модели. Оба метаболита имеют большой период полувыведения 16,86 часа и 13 часов соответственно. Средние пиковые концентрации составляют 12,41 мкг/мл и 9,5 мкг/мл, приходящиеся на 7,5 и 9,5 часов, соответственно. Площадь под фармакокинетической кривой - 240 мг/л/ч для сульфоксида, что несколько ниже, чем для сульфона (185 мг/л/ч [139]).

Фармакокинетические свойства биологически активных соединений.

Тиазолбензимидазол - 1- (2,6-дифторфенил)-1Н, 3Н-тиазоло [3,4-α] бензимидазол с антивирусным действием. Фармакокинетику изучали методом ВЭЖХ. Препарат, введенный мышам внутривенно в дозе 50 мг/кг, не связывался с белками крови. Фармакокинетическая кривая описывалась 2-х камерной моделью. Концентрация в печени была выше, чем в крови и других органах. Экскреция происходит с мочой, причем в неизмененном виде выводилось менее 2%. Активный метаболит гидроксипропил-β-циклодекстрин составил 40% от введенной дозы. Плохая растворимость и обширный метаболизм уменьшает потенциальную возможность клинического применения данного препарата [140].

РУ-353 - N₁-производное имидазобензимидазола, проявляющее антиаритмическую активность. Механизм действия связан с удлинением потенциала действия за счет блокады калиевых каналов сердца [141-143].

Эксперименты были выполнены на белых беспородных крысах-самцах при внутрибрюшинном введении в дозе 1,7 мг/кг. Соединение РУ-353 через полчаса после введения достигает максимальной концентрации в крови (20,47 мкг/мл). Через 3 часа после введения препарат в крови практически не определяется. Через 2 часа наблюдается максимальная концентрация в сердце - органе потенциального действия. Соединение РУ-353 при внутрибрюшинном введении выводится через почки (83%) и в меньшей мере с калом (17%) за 72 часа. При пероральном введении низкая биодоступность соединения РУ-353 объясняется плохой всасываемостью в желудочно-кишечном тракте. Пик концентрации в плазме крови крыс отмечен через 45 минут, составляя 0,36 мкг/мл, что в 56,6 раз ниже, чем при внутрибрюшинном введении. Абсолютная биодоступность - 1,9%. Фармакокинетические кривые при однократном пероральном и внутрибрюшинном введении имеют различный вид. Для соединения РУ-353 характерна прямая корреляция между кривой "концентрация - время" и развитием фармакологических эффектов при изучении порога фибрилляций желудочков сердца [144-146].

При изучении токсикокинетики РУ-353 при однократном внутрибрюшинном введении в токсической дозе (6,0 мг/кг) оно обнаруживается сразу после введения. Максимум концентрации изучаемого соединения приходится на 30-ю минуту (8 мкг/мл). К 5-му часу препарат в крови не обнаруживается. Полученная кинетическая кривая имеет вид двухкамерной модели. Содержание исследуемого вещества отмечается в печени, почках и сердце. В селезенке, мышцах и сальнике содержание РУ-353 обнаружено не было. Экскреция наблюдается через почки (63,42%) и кишечник (31,13%) через 172 часа. На прочие пути выведения приходится 5,45% [144-146].

Диабенол - N₉-производное имидазобензимидазола с гипогликемической и антиагрегантной активностью [28-31].

Диабенол всасывается в желудочно-кишечном тракте, попадает в кровь, достигая максимальной концентрации через 2 часа после введения. Снижение концентрации происходит к 3 часу, а для лекарственной формы - к 5 часу. Через 2 часа после введения диабенола, когда достигается его максимальная концентрация в крови, начинается элиминация этого препарата через почки. Максимальная концентрация диабенола в моче наблюдается через 5 часов, когда в крови он уже не определяется. Препарат выводится с мочой через 12 часов после введения его субстанции и через 24 часа после введения лекарственной формы. Некоторые различия фармакокинетических кривых субстанции и

ФАРМАКОКИНЕТИКА ПРОИЗВОДНЫХ БЕНЗИМИДАЗОЛА

лекарственной формы диабенола в крови и моче можно объяснить составом самой лекарственной формы, наличием в ней связывающих веществ, которые могут пролонгировать действие препарата. Поэтому лекарственная форма диабенола способствует более длительному нахождению максимальной концентрации препарата в крови. Так, максимальная концентрация в крови при введении его субстанции определяется в одной точке, тогда как фармакокинетическая кривая диабенола в крови, введенного в лекарственной форме, выходит на небольшое плато и около часа наблюдается максимум концентрации. Различие фармакокинетических параметров субстанции и лекарственной формы диабенола не меняют фармакокинетическую модель. Общее время нахождения препарата в крови для субстанции составляет 2,04 часа и для лекарственной формы – 2,33 часа [147, 148].

При проведении токсикокинетических исследований было установлено, что препарат диабенол в токсической дозе 250 мг/кг всасывается в кровь примерно через час после поступления в организм, достигая максимума ко 2-му часу после введения. Снижение концентрации препарата происходит к 5-му часу. Через 2 часа после введения диабенола по достижении максимальной концентрации в крови начинается его элиминация через почки. При этом максимум приходится на 4 час. Через 12 часов после введения диабенол в моче не определяется. На основании приведенных данных можно сказать, что при изучении токсикокинетики препарата диабенол, несмотря на различие в некоторых параметрах, фармакокинетическая модель не изменилась [148].

Таблица 4. Всасывание, распределение, выведение и метаболизм лекарственных препаратов - производных бензимидазола

Структура	Абс. биодоступность	Кол-во метаболитов	Выведение	Проницаемость через ГЭБ	Связывание с сыворот. альбумином	Связывание с форм. элементами	Гепатодуоденальная циркул.	Прониц. через лакт. барьер
2-меркаптозамещенные								
Триклабендазол		2						+
Паитгопразол	77%							
Этомерзол	20%		Моча	+			+	
Бемитил	31%		моча	+	+	+	+	+
Омепразол	30-40%	6	моча		95%			
2-аминозамещенные								
Фенбендазол		+	моча					+
Оксафендазол	Низкая	+	моча, кал					+
Парбендазол	Низкая	+	моча, кал					+
Астемизол	60%	полностью	кал		61,5%	36,2		
Мебендазол	2-10%	+	моча 2%, кал 98%		98%			+
2-карбонилзамещенные								
Иртемазол	Высокая		моча					
Тиабендазол		3	моча-90%, кал-5%					
2-оксизамещенные								
Пимозид	40-50%	+	моча	+				
Трициклические производные								
Тиазолбензимидазол	Низкая	3	моча		-			
Ритмидазол	67%	+	кал	+	+		+	
РУ-353	1-2%		моча, кал					
Диабенол	Высокая	+	моча		+	+		

Обозначения: + имеются в литературе упоминания без конкретных цифр, - имеются в литературе данные об отсутствии эффекта, пустая ячейка - данные в литературе не найдены

ЗАКЛЮЧЕНИЕ. На основании представленных в настоящем обзоре данных, можно сделать вывод, что для многих препаратов - производных бензимидазола - характерна многокамерность фармакокинетических моделей. Производные бензимидазола подвергаются сильному метаболизму в печени в результате чего образуются как активные, так и неактивные метаболиты. Пути метаболизма различны и охватывают практически весь спектр известной биотрансформации лекарственных веществ и других ксенобиотиков.

Следует заметить, что для лекарственных препаратов - производных бензимидазолов - наблюдается гепатодуоденальная циркуляция и повторное всасывание как неизмененного препарата, так и его метаболитов в кишечнике. Чем, скорее всего, и объясняется сложность и неоднозначность фармакокинетического моделирования.

Для многих производных бензимидазола наблюдается довольно низкая абсолютная биодоступность при пероральном введении (от 2 до 60%). Это, скорее всего, зависит для некоторых препаратов от низкой абсорбции или от сильного метаболизма. Следует отметить, что для многих бензимидазолов наблюдаются высокие объёмы распределения, в десятки раз превышающие физиологические объёмы изучаемых биологических объектов, что характеризует интенсивность распределения бензимидазолов в различные органы и ткани и проницаемость через биологические барьеры. Для производных бензимидазола имеются данные о сильном связывании с белками и форменными элементами крови (табл. 4).

Следует отметить, что чаще всего фармакокинетический профиль бензимидазолов линеен при низких дозах, а при высоких дозах линейность теряется. Фармакокинетическая модель для животных и человека практически всегда одинакова.

ЛИТЕРАТУРА

1. *Hobrecker F.* (1872) *Ber. Dtsch. chem. Ges.*, Berlin, 5, 920-924.
2. *Спасов А.А., Иёжича И.Н., Бугаева Л.И., Анисимова В.А.* (1999) *Хим.-фарм. ж.*, **33**, №5, 6-17.
3. *Порай-Кошиц Б.А., Гинзбург Щ.Ф., Эфрос Л.С.* (1947) *Ж. общ. химии*, **17** (10), 1768-1774.
4. *Brogden RN, Markham A.* (1997) *Drugs*, **54**(5), 774-793
5. *Welker HA.* (1998) *J. Pharm Pharmacol*, **50**(9), 983-987.
6. *Ковалев Г.В., Гофман С.М., Ивановская С.В. и др.* (1973) *Фармакол. и токсикол.*, **3**, 232-237.
7. *Симонов А.М., Белоус А.А., Анисимова В.А., Ивановская С.В.* (1969) *Хим.-фарм. жур.*, 7-10.
8. *Howden C.W.* (1991) *Clin. Pharmacokinet.*, **20**, 38-49.
9. *McTavish D., Buckley M.M.T, and Heel R.C.* (1991) *Drugs*, **42**, 138-170.
10. *Sachs G., J.M. Shin, C. Briving, et al.* (1995) *Ann. Rev. Pharmacol. Toxicol.*, **35**, 277-305.
11. *Witzel L., H. Gutz, W Huttemann, et al.* (1995) *Aliment. Pharmacol. Ther.*, **9**(1), 19-24.

12. Takimoto T., K. Ido, Y. Taniguchi, et al. (1995) J. Clin. Gastroenterol., **20**, 2, 121-124.
13. Massoomi F., J. Savage, and C.J. Destache, (1993) Pharmacotherapy, **13**, 46- 59.
14. Janssen. (1991), Hismanal (astemizole) clinical monograph. Piscataway, NJ.
15. Richards D.M., R.N. Brogden, T.M. Heel, et al. (1984) Drugs, **28**, 38-61.
16. Benavides J, Schoemaker H, Dana C, et al. (1995) Arzneimittelforschung, **45**(5) 551-558.
17. Patat A, M.C. Perault, B. Vandel, et al. (1995) Br.J.Clin.Pharmacol., **39**(1), 31-38.
18. Patat A, Gram LF, Dubruc C, et al. (1994) Int.Clin.Psychopharmacol, **9**(2), 101-108.
19. Sharif N.A., S.X. Su, Yanni J.M. (1994) J.Ocul.Pharmacol., **10**(4), 653-664.
20. Yanni J., Stephens D., Parnell D., et al. (1994) J.Ocul.Pharmacol., **10**(4), 665-675.
21. Elmer G.I., Pieper J.O., Goldberg S.R, George F.R. (1995) Psychopharmacology. Berl., **117**(1), 23-31.
22. Hyyatia P., Sinclair J.D. (1993) Psychopharmacology.Berl., **111**(4), 409-414.
23. Kuzmierkiewicz W., Fox H., Hac E. (1985) Pharmazie, **40**(4), 462-464.
24. Taniguchi K., Shigenaga S., et al. (1993) Chem.Pharm.Bull.Tokyo., **41**(2), 301-309.
25. Dieter Geratz J., Pryzwansky K.B., Schwab J.H., et al. (1993) Am. J. Pathol., **142**(4), 1227-1237.
26. Gilman S.C., Carlson R.P., Chang J., et al. (1986) Agents Actions, **17**(1), 53-59.
27. Gilman S.C., Carlson R.P., Daiels J.F., et al. (1987) Int.J.Immunopharmac., **9**(1), 9-16.
28. Дудченко Г.П., Гаврилова Е.С., Спасов А.А. и др. (1995) Тезисы 1-го съезда Российского общества фармакологов, Волгоград, Москва.
29. Спасов А.А., Дудченко Г.П., Турчаева А.Ф. и др. (1995) Вестник Волгоградской медицинской академии N1, с. 33-36.
30. Дудченко Г.П., Спасов А.А., Анисимова В.А. и др. (1995) Тезисы 1-го съезда Российского научного общества фармакологов, Волгоград, Москва.
31. Дудченко Г.П., Турчаева А.Ф., Гаврилова Е.С. и др. (1995) Тез. докладов II Российского национального конгресса "Человек и лекарство", Москва.
32. Сибирякова Т.Б., Бакумов П.А., Ларионов Н.П., Спасов А.А. (1996) Тез. докл. Российской научной конф.: "Создание лекарственных средств", 26-30 октября 1996 г., Москва, с.171-172.
33. Сибирякова Т.Б., Турчаева А.Ф., Беседина Э.В. (1995) Актуальные вопросы медицины, 49-ая научная сессия, Волгоград, с. 79-80.
34. Спасов А.А., Анисимова В.А., Кучерявенко А.Ф. и др. (1995) Тез. III Российский национальный конгресс "Человек и лекарство", Москва.
35. Лазарев Н.В., Розин М.А. (1951) Сов. медицина, **4**, 24-26.
36. Розин М.А. (1951) Фармакология патологических процессов, Наука, Ленинград, с.269-290.
37. Зильберт Ю.Ю. (1953) Труды VII научной конф. слушателей военно - морск. мед. академии, Ленинград, 190.
38. Михельсон М.Я., Савинский Я.П. (1955) Фармакол. и токсикол., **3**, 28.
39. Sigh J.M., (1969), J.Med.Chem., **12**, 962.
40. Maryanoff B.E., W. Ho, D. McComsey, et al. (1995) J.Med.Chem., **38**(1), 16-20.

41. Авдеева Е.В. (1995) Тез. 1-го съезда Российского научного общества фармакологов, 9-13 октября 1995 г, Волгоград, Москва, с.7.
42. Agid Y. (1981) *Rev.Neurol.*, **137**(1), 49-51.
43. Bercovici J. (1981) *Nouv Presse Med.*, **10**(29), 2421-2425.
44. *Lemmon Company*. (1988). Orap (pimozide) prescribing information. Sellersville, PA
45. *McNeil Pharmaceutical*. (1986) In: *Compendium of pharmaceuticals and specialties 1986*. 26th ed. Toronto, Ontario: Canadian Pharmaceutical Association; 546.
46. *McNeil Pharmaceutical* (1984) Orap (pimozide) tablets hospital formulary information. Sprin House PA.
47. Pinder R.M., R.N. Brogden, P.R. Sawyer, et al. (1976) *Drugs.*, **12**, 1-40.
48. Бобков Ю.Г., Виноградов В.М., Катков В.Ф. и др. (1984) Фармакологическая коррекция утомления. - М.
49. Бобков Ю.Г., Виноградов В.М. (1982) Фармакологическая регуляция процессов утомления. Медицина, М., С. 7-33.
50. Смирнов А.В., (1984) Фармакологические средства повышения работоспособности, Из-во Военно-медицинской академии им. А.В.Кирова, Ленинград, с.31-35.
51. Tamm, R. Bablanian, M. Nemes et al. (1961) *J. Exp. Med.*, **113** (4), 625-655.
52. Hubschwerlen, P. Pflieger, J.L. Specklin, et al. (1992) *J. Med. Chem.*, **35**(8), 1385-1392.
53. Buckheit R., Hollingshead M., Germany Decker J, et al. (1993) *Antiviral.Res.*, **21**(3), 247-265.
54. Brana M., Castellano J., Keilhauer G., et al. (1994) *Anticancer.Drug.Des.*, **9**(6), 527-538
55. Chimirri, S. Grasso, A.M. Montforte, et al. (1994), *Farmaco*, **49**(5), 337-344.
56. Середенин С.Б., Дурнев А.Д. (1992), Фармакологическая защита генома. Москва, ВИНТИ.
57. Даугель-Дауге Н.О., Дурнев А.Д., Кулакова А.В. и др. (1995) *РАМН*, №1, 29-38.
58. Lyons E.T., Drudge J.H., Tolliver S.C., Stamper S. (1993) *Am.J.Vet.Res.*, **54**(3), 406-410.
59. Tolliver S.C., Lyons E.T., Drudge J.H., et al. (1993) *Am. J. Vet. Res.*, **54**(6), 908-913.
60. Landuyt, Debackere M., Vercruysse J., McKellar Q. (1995) *J. Vet. Pharmacol. Ther.*, **18**(3), 180-186.
61. Surin J. (1995) *Southeast.Asian.J.Trop.Med. Public.Health.*, **26**(1), 128-134.
62. Lanusse C.E., Gascon L.H., Prichard R.K. (1995) *J.Vet.Pharmacol.Ther.*, **18**(3), 196-203.
63. Morgan U.M., Reynoldson J.A., R.C. Thompson. (1993) *Antimicrob. Agents. Chemother.*, **37**(2), 328-331.
64. Mahato S.N., Harrison L.J., Hammond J.A. (1994) *Vet.Rec.*, **135**(24), 579-580.
65. Stitt A, Fairweather I, Mackender R. (1995) *Int. J. Parasitol.*, **25**(4), 421-429.
66. Lyons E., Drudge J., Tolliver S., et al. (1994) *Vet.Parasitol.*, **52**(3-4), 271-277.
67. Stoitsova S.R., Gorchilova L.N. (1994) *J.Helminthol.*, **68**(1), 73-80.
68. Corsini A., Bellosta S., Baetta R. (1999) *Pharm. Ther.*, **84**, 413-428.
69. Yasuda S, Horai Y, Tomono Y., et al. (1995) *Clin.Pharmacol.Ther*, **58**(2), 143-154.

70. Приходько А.З., Асташкин Е.И. (1992) Хим.-фарм. ж., №3, 23-25.
71. Aoyama N., Tanigawara Y., Kita T, et al. (1999) J. Gastroenterol., **34**, 11, 80-83.
72. Backlund M., Weidolf L., Ingelman-Sundberg M. (1999) Eur. J. Biochem., **261**(1), 66-71.
73. Desta Z., Kerbusch T., Flockhart D. (1999) Clin. Pharmacol. Ther., **65**(1), 10-20.
74. Kleeberg U., Frotschl R., Krusekopf S., et al. (1999) Drug Metab. Rev., **31**(2), 381-392.
75. Lasker J., Wester M., Aramsombatdee E., Raucy J. (1998) Arch. Biochem. Biophys., **353**(1), 16-28.
76. Mihara K., Svensson US., Tybring G., Hai TN., et al. (1999) Fundam. Clin. Pharmacol., **13**(6), 671-675
77. Shih H., Pickwell GV., Guenette DK., et. al. (1999) Hum. Exp. Toxicol., **18**(2), 95-105.
78. Tassaneeyakul W, Vannaprasaht S, Yamazoe Y. (2000) Br. J. Clin. Pharmacol., **49**(2), 139-144.
79. Venkatakrishnan K., Greenblatt DJ., von Moltke LL., et al. (1998) J Clin Pharmacol, **38**(2), 112-121.
80. Venkatakrishnan K., von Moltke L.L., Duan S.X, et al. (1998) J. Pharm. Pharmacol., **50**(3), 265-274.
81. Kortunay S., Basci N.E., Bozkurt A., et al. (1997) Eur. J. Clin. Pharmacol., **53**(3-4), 261-264.
82. Tanaka M., Ohkubo T., Otani K., et al. (1997) Clin. Pharmacol. Ther., **62**(6), 619-628.
83. Janssen P.A.J., Niemegeers C.J.E., Schellekens K.H.L., et al. (1968) Arzneimittel-Forsch. **18**, 261-279.
84. Baro F., Brugmans J., Heykants JJP. (1972) Clin. Ter., **63**, 239-249.
85. McCreadie R., Heykants J., Chalmers A. Et. al. (1979) Br. J. Clin. Pharmacol., **7**, 533-534
86. Морозов И.С. (ред.) (1987) Методические рекомендации по применению бемитила в психиатрической практике, М.
87. Бойко С.С., Бобков Ю.Г., Жердев В.П., Дворянинов А.А. (1987), Фармакология и токсикология, **50**, №5, 54-56.
88. Бойко С.С., Бобков Ю.Г., Незнамов Г.Г., Серебрякова Т.В. (1986), Фармакология и токсикология, **49**, №5, 17-19.
89. Бойко С.С., Жердев В.П., Елькин А.И. и др. (1987) Тез. докл. II Всесоюзн. конф. по фармакокинетике "Фармакокинетические исследования при создании и применении лекарственных средств", Каунас, Т.І, с.127-130.
90. Бойко С.С., Жердев В.П., Незнамов Г.Г. (1991) Фармакология и токсикология, **54**, №2, 64-66.
91. Бойко С.С., Бобков Ю.Г., Доброхотова Т.А. и др. (1987) Фармакология и токсикология, **50**, №3, 79-81.
92. Лосев А.С., Навасардян М.Р., Сергеева С.А., Красных М.Н. (1996) Тез. докл. I Росс. конгр. по патофизиологии с международным участием "Патофизиология органов и систем. Типовые патологические процессы (экспериментальные и клинические аспекты)", М., с.121.
93. Мышкин В. А., Сергеева С. А., Алехин Е.К. (1997) Тез. докл. IV Российского конгресса "Человек и лекарство" М., с.278.

94. *Питкевич Э.С.* (1997) Экспериментальное обоснование применения антигипоксантов в терапии острых нарушений мезентерального кровообращения. Автореф. дисс. докт. мед. Наук, Купавна.
95. *Бойко С.С., Бобков Ю.Г.* (1988) Экспериментальная и клиническая фармакокинетика, М., с.60-68.
96. *Аксенов И.В.*, (1996), Применение актопротекторов в комплексном лечении острых экзогенных отравлений карбофосом, дихлорэтаном и этиленгликолем (клинико-экспериментальное исследование), Автореф. дисс. канд. мед. наук., С.Петербург.
97. *Панченко Т.И., Тихонов В.П., Кириллов О.В. и др.* (1997) Мат. межд. конф."Клин. фарм. - 25 лет". М., с.76-77.
98. *Тихонов В.П., Спасов А.А., Кириллов О.В. и др.* (1997) Тез. доклада 4 Российского Национального конгресса "Человек и лекарство", М., с. 43.
99. *Федоткина Л.К., Лежанкина Н.Ю., Костина И.Я., Спасов А.А.* (1995) Вестник мордовского университета, №3, с.57-59.
100. *Шабашева И.Г., Смирнова Л.А., Спасов А.А., Петров В.И.* (1997) Тез. доклада 4 Российского Национального конгресса "Человек и лекарство", М.
101. *Horst A Welker, Hugh Wiltshire, Roy Bullingham F.* (1998) Clin. Pharmacokinet, **35**(6), 405-423.
102. *Backman J.T., Wang J.S., Wen X., et al.* (1999) Clin. Pharmacol. Ther., **66**(4), 401-407.
103. *Нукифорова О.В., Чистяков В.В., Шух Е.В., Арзамасцев А.П.* (1999) Хим.-фарм. ж., №3, 3-5.
104. *Plein K., Hots J., Wurzer H., et al.* (2000), Eur. J. Gastroenterol. Hepatol., **12**(4), 425-432.
105. *Wilson B.V., Knudsen T.* (1996) Ugeskr. Laeger, **158**(12), 1695-1697.
106. *Tanaka M., Yamazaki H.* (1996) Anal. Chem., **68**(9), 1513-1516.
107. *Pue M.A., Laroche J., Meineke I., de Mey C.* (1993) Eur. J. Clin. Pharmacol., **44**(6), 575-578.
108. *Bliesath H., Huber R., Hartmann M., et al.* (1994) Int. J. Clin. Pharmacol. Ther., **32**(1), 44-50.
109. *Kromer W.* (1995) Digestion., **56**(6), 443-454.
110. *Benet L., Zech K.* (1994) Aliment-Pharmacol-Ther., **8**, Suppl 1, 25-32.
111. *Hartmann-M., Huber-R., Bliesath-H., et al.* (1995) Int. J. Clin. Pharmacol. Ther., **33**(9), 481-485.
112. *Kaiser HB.* (1990) J. Allerg. Clin. Immunol., **86**(6 Pt 2), 1000-1003.
113. *Rosenzweig P., Thebault J.J., Caplain H., et al.* (1992) Ann. Allergy., **69**(2), 135-139.
114. *Levron J., Gillardin J., Sabbah A.* (1990) Allerg. Immunol. Paris., **22**(6), 233-241.
115. *Woodward J.K.* (1990) J. Allergy. Clin. Immunol, **86**(4 Pt 2), 606-612.
116. *Janssens M.M.* (1993) Clin. Rev. Allergy, **11**, 35-63.
117. *Simons F.E.* (1990) J. Allergy. Clin. Immunol, **86**(6 Pt 2), 995-999.
118. *Kamilli I., Gresser U., Zollner N.,* (1991) Z. Rheumatol., **50**(1), 23-28.
119. *Miller J.* (1980) Transplant. Proc., **12**, №2, 300-303.
120. *Лурье А.А.* (1988) Оптимизация химиотерапии паразитных болезней человека на основе фармакокинетики, Автореф. дисс. докт. биол. наук., М.
121. *Pedini M., Bistocchi G.A., De Meo G., et al.* (1991) Farmaco, **46**(3), 509-520

122. *Du Souich P., Besner J., Clozel J., et al.* (2000) *G. Clin. Pharmacol. Ther.*, **67**(3), 249-257.
123. *Capece B., Perez B., Castells E., et al.* (1999) *J. AOAC Int.*, **82**(5), 1007-1016
124. *Knox M.R., Steel J.W.* (1997) *Vet. Res. Commun.*, **21**(1), 37-43.
125. *Barker S., Claxton M., Kappel L.* (1997), *J. Vet. Pharmacol. Ther.*, **20**(2), 163-165.
126. *Kappel L., Barker S.* (1996) *J. Vet. Pharmacol. Ther.*, **19**(6), 416-22.
127. *Kitzman J.V., Holley-J.H., Huber-W.G., et al.* (1990) *Vet. Res. Commun.*, **14**(3): 217-226.
128. *Sorensen LK., Hansen H.* (1998) *Analyst*, **123**(12):2559-2562.
129. *Ali D.N., Chick-BF.* (1992) *Int. J. Parasitol.*, **22**(4): 541-543.
130. *Ali D.N., Hennessy D.R.* (1993) *Int. J. Parasitol.*, **23**(4): 477-484.
131. *Hennessy D.R., Ali D.N., Tremain S.A.* (1994) *Int. J. Parasitol.*, **24**(3), 327-333.
132. *Ali D.N., Hennessy D.R.* (1995) *Int. J. Parasitol.*, **25**(1): 63-70.
133. *Sangster N.C., Rickard J.M., Hennessy D.R., et al.* (1991) *Res. Vet. Sci.*, **51**(3): 258-263.
134. *Hennessy D.R., Steel J.W., Prichard R.K., Lacey E.* (1992) *J. Vet. Pharmacol. Ther.*, **15**(1): 10-18.
135. *Lipkowitz K., McCracken R O.* (1991) *J. Parasitol.*, **77**(6): 998-1005.
136. *Oukessou M., Toutain P.L., Galtier P., Alvinerie M.* (1991) *Rev. Elev. Med. Vet. Pays. Trop.*, **44**(4), 447-452.
137. *Sanyal P. K.* (1995) *J. Vet. Pharmacol. Ther.*, **18**(5), 370-374.
138. *Counotte G.H., Reimink A., Redder B., Hasselt H.* (1990) *Tijdschr Diergeneesk.*, **115**(19), 875-881.
139. *Alvarez Bujidos M., Ortiz A., Negro A, et al.* (1993) *Comp. Biochem. Physiol. C.*, **106**(3), 805-808.
140. *Dareer S.M., Tillery K.F., Rose L.M., et al.* (1993) *Drug. Metab. Dispos.*, **21**(2), 231-235.
141. *Спасов А.А., Гурова Н.А., Попова Т.И., Паперно А.А.* (1996) Тез. докладов 3-го Российского национального конгресса "Человек и лекарство", - Москва.
142. *Спасов А.А., Гурова Н.А., Смирнова Л.А. и др.* (1995) Тез. Докл. 2-го Междун. славянского конгресса по электростимуляции и клинической электрофизиологии сердца, Санкт-Петербург, с. 223.
143. *Спасов А.А., Гурова Н.А., Смирнова Л.А. и др.* (1995) Тез. докладов 1-го Съезда Российского научного общества фармакологов, Волгоград, С. 129-130.
144. *Гурова Н.А., Смирнова Л.А.* (1995) Новые материалы и методы в медицине: Тез. доклада 15 конференции молодых ученых, Волгоград, С. 24-26.
145. *Гурова Н.А., Смирнова Л.А.* (1997) Диагностика, консервативное и хирургическое лечение атеросклероза, коронарной болезни сердца, артериальных гипертензий: Тезисы Всероссийской научно-практической конференции, Саратов.
146. *Гурова Н.А., Смирнова Л.А., Поротиков В.И. и др.* (1995) Тез. докл. 2 Росс. нац. конгр. "Человек и лекарство", Москва, С. 71.
147. *Абрамов О.К., Смирнова Л.А., Гаврилова Е.С.* (1993) "Кровь и лимфа", Волгоград.

148. Гаврилова Е.С., Смирнова Л.А., Абрамов О.К., Дудченко Г.П. (1994) Тезисы докладов 49-й научной сессии "Актуальные вопросы медицины" Волгоград, С.20.

Поступила 16.10.00.

PHARMACOKINETIC OF BENZIMIDAZOLE DERIVATIVES.

A.A. Spasov¹, L.A. Smirnova¹, I.N. Iezhitsa¹, S.A. Sergeeva², A.A. Ozerov¹.

¹ Research Institute of Pharmacology, Volgograd Medical Academy., 1Pavshikh Bortsov sq., Volgograd, 400066 Russia; fax (442)97-15-34; tel.: (442) 36-4174

² Institute of Pharmacology, Russian Academy of Medical Sciences., Moscow, 125315 Russia

Pharmacokinetic properties of benzimidazole derivatives drug possessing antipsychotic, actoprotector, antiarrhythmic, antiulcerogenic, antiallergic, uricosuric, anthelmintic activities have been summarised. Pharmacokinetics of benzimidazole derivatives used in veterinary practice as anthelmintic drugs is also considered.

Benzimidazoles derivatives are characterised by multicompartment and ambiguous pharmacokinetic models. The derivatives of benzimidazoles are subjected to the first pass metabolism in the liver, and, therefore, they are converted to both active, and inactive metabolites. It is necessary to take into account for coadministration of benzimidazoles with other drugs. Hepatoduodenal circulation and repeated adsorption of unchanged drug and its metabolites in the gut is observed for benzimidazole. Many derivatives of benzimidazoles are characterised by rather low absolute bioavailability during peroral intake (from 2 up to 60 %). Benzimidazole derivative may bind to proteins and cell elements of blood. More often pharmacokinetic profile of benzimidazoles is linear for low doses, however, at high doses the linearity is lost. For animals and men pharmacokinetic models are always nearly identical.

Key words: pharmacokinetics, benzimidazole derivatives