



# Лекция

## Пероральные лекарственные формы с модифицируемым высвобождением

М.В.Леонова

ГБОУ ВПО РНИМУ им. Н.И.Пирогова Минздрава России

**Л**екарственные формы (ЛФ) с модифицируемым высвобождением лекарственного вещества (ЛВ) – это молодая группа лекарственных средств (ЛС), характеризующихся измененным механизмом и характером высвобождения. В результате такие ЛФ представляют реальную возможность влиять на фармакокинетику ЛС, приводя к изменениям параметров эффективности и переносимости в соответствии с клиническими потребностями.

Для решения клинических задач ЛФ с модифицируемым высвобождением могут различаться в зависимости от степени управления процессом высвобождения: ЛФ с контролируемым высвобождением и пролонгированные (ретардные; от лат. *retardo* – замедляющий) формы. ЛФ с контролируемым высвобождением характеризуются удлинением времени поступления ЛВ по заданной скоростной программе, рассчитанной математически, вне зависимости от изменения условий высвобождения и полностью отвечают потребностям организма. Высвобождение ЛВ из такой формы может быть заранее прогнозируемо как по скорости высвобождения (рН, пища, моторика), так и по времени и месту высвобождения, что позволяет управлять процессом всасывания ЛВ. Если какое-либо условие не выполняется, то такие ЛФ относятся к пролонгированным или ретардным. Ретардные формы также характеризуются замедленной скоростью высвобождения ЛВ и направлены на обеспечение оптимальной концентрации ЛВ в плазме крови в течение длительного времени (табл. 1).

Для создания ЛФ с модифицируемым высвобождением используются разные технологии и методы: физические (добавление веществ, замедляющих всасывание, или мембран, действующих на основе диффузии или осмоса и т.п.), химические (модификация химического строения путем образования солей с определенными параметрами рас-

творимости, конъюгации с химическими группами – pro-drug), технологические (специальные системы доставки и высвобождения – пеллеты, микрогранулы или микрокапсулы, многослойные оболочки с заданными параметрами растворения и т.п.). Наивысшим технологическим достижением в создании пероральных ЛФ с модифицируемым высвобождением являются желудочно-кишечные терапевтические системы.

Строение ЛФ с модифицируемым высвобождением принципиально имеет 2 типа: 1) матричные формы, имеющие вид таблетки, содержащей биополимерный матрикс, в котором распределено ЛВ, обеспечивающее замедленное высвобождение; 2) резервуарные формы, содержа-

**Таблица 1. Названия пероральных ЛФ с замедленным высвобождением**

ER, XR	Extended release
SR	Sustained (slow) release
CR	Controlled release
CD	Controlled delivery
CC	Coat-core
LA	Long-acting
PA	Prolonged action
SL	Short-long form
XL	Extra-long
ZOK	Zero-order kinetics
OROS	Oral osmotic system
GITS	Gastro-intestinal therapeutic system
MUPS	Multi-unit pellet system



щие ядро из ЛВ и полимерную оболочку, свойства которой определяют замедленное высвобождение. Резервуаром может быть вся ЛФ, покрытая общей оболочкой, или микроформа (пеллеты, микрогранулы, микрокапсулы), покрытые отдельными оболочками, множество которых объединено в единую ЛФ.

ЛФ с модифицируемым высвобождением позволяют решать проблемы для разных ЛС:

- имеющих очень короткий период полувыведения ( $T_{1/2}$ ) и требующих многократного применения в сутки;
- имеющих очень большой  $T_{1/2}$  для устранения «пиковых» концентраций в крови;
- для препаратов с узким терапевтическим индексом с целью предупреждения развития высоких токсических концентраций в крови;
- для препаратов, чувствительных к разным факторам желудочно-кишечного тракта – ЖКТ (например, pH, пищи, скорость эвакуации из желудка), для обеспечения стабильности скорости высвобождения ЛВ и устранения вариабельности концентраций в крови.

Клиническое значение ЛФ с модифицируемым высвобождением определяется получением более стабильных и предсказуемых концентраций ЛВ в плазме крови в рамках «терапевтического коридора», что сопровождается стабильностью терапевтического эффекта в течение интервала дозирования, снижением развития концентрационнозависимых побочных эффектов, повышением приверженности больных терапии и эффективности в целом (см. рисунок).

Данные технологии направлены на изменение параметров всасывания ЛВ, при этом происходят изменения скорости достижения максимальной концентрации ( $T_{max}$ ), величины максимальной концентрации ( $C_{max}$ ) и  $T_{1/2}$ , а для форм с контролируемым высвобождением – создание кинетики «нулевого порядка». При оценке характеристик фармакокинетики ЛФ с модифицируемым высвобождением вводятся дополнительные параметры: остаточная концентрация в конце интервала дозирования ( $C_{min}$ ), время удержания концентрации более 75%  $C_{max}$ , процент флюктуации  $C_{max}/C_{min}$  и площадь под кривой «концентрация–время» (AUC), по которым определяют мощность и силу пролонгированной формы. ЛФ с замедленным высвобождением характеризуются увеличением времени удержания концентрации более 75%  $C_{max}$  (появление времени «плато»), снижением уровня  $C_{max}$  и уменьшением колебания  $C_{max}/C_{min}$  и AUC в течение интервала дозирования.

Фармакокинетический профиль ретардных форм должен обеспечивать времязависимый эффект ЛС в течение интервала дозирования для поддержания их терапевтического действия. Это важно для большинства ЛС с прямым

концентрационнозависимым эффектом: когда эффект зависит от концентрации препарата и изменяется вслед за ее колебаниями.

Проблема использования нитровазодилаторов (нитратов) связана с короткой продолжительностью действия вследствие их короткого  $T_{1/2}$ . Вместе с тем известно, что гемодинамические (антиишемический и антиангинальный) и побочные (головная боль) эффекты нитратов развиваются при достижении определенной концентрации в крови. Кроме того, толерантность к действию нитратов также имеет концентрационную зависимость и развивается при 24-часовом поддержании терапевтической концентрации (рекомендуется устраивать «свободные» от нитратов периоды времени в сутки). Таким образом, оптимальным пролонгированием эффектов нитратов считают до 16–18 ч.

Пероральные ЛФ изосорбида динитрата (ИСДН) модифицированного высвобождения представлены таблетками (Кардикет ретард, Изокет ретард) и капсулами (Изо Мак ретард, Изосорб ретард). Максимальная концентрация после приема ретардных форм ИСДН удерживается до 4 ч (для обычных таблеток – до 3 ч), а антиангинальный эффект развивается в среднем через 1 ч и продолжается при приеме капсул-ретард – до 4,5 ч, при приеме таблеток-ретард – до 7,1 ч. Для эффективной профилактики ангинозных приступов целесообразно двукратное асимметричное применение ретардных ЛФ ИСДН с интервалом 6 ч (в 8.00 и 14.00), что позволяет пролонгировать эффект до 14 ч.

Наибольшее клиническое значение в группе нитратов имеет изосорбида-5-мононитрат (ИС-5-МН), отличающийся фармакокинетическими преимуществами: высокой почти 100% биодоступностью и длительным  $T_{1/2}$  (около 4–5 ч), при этом минимальная эффективная концентрация ( $C > 100$  нг/мл) достигается через 30 мин и удерживается 10–13 ч, но продолжительность антиангинального эффекта составляет до 8 ч, что требует двукратного приема в день. Пероральные ЛФ ИС-5-МН модифицированного высвобождения имеют 2 типа: матриксный тип на основе растворимого гелеобразующего матрикса или нерастворимого матрикса и резервуарный тип на основе множественных пеллет (микросфер), оболочки которых контролируют высвобождение ЛВ (Эфокс Лонг, Оликард ретард, Моночинкве ретард). Ретардные формы ИС-5-МН на основе пеллет наиболее оптимально изменяют фармакокинетику: замедляют  $T_{max}$  до 3 ч и  $T_{1/2}$  до 5–7 ч, а эффективная концентрация ( $C > 100$  нг/мл) удерживается 17–19 ч при однократном приеме. В результате антиангинальный эффект наступает медленнее (в течение 1 ч), и продолжительность эффекта, несмотря на терапевтическую концентрацию, пролонгируется до 10–12 ч без развития толерантности при длительном применении (табл. 2).

Для гипотензивных препаратов необходимо времязависимое гипотензивное действие в течение 24 ч. Только 24-часовой контроль за уровнем артериального давления (АД) обеспечивает защиту органов-мишеней артериальной гипертензии (АГ), а наличие «остаточного» эффекта в конце интервала дозирования (в ранние утренние часы) предупреждает развитие сердечно-сосудистых осложнений (инфаркты миокарда, инсульты, внезапная смерть). Такой эффект могут обеспечивать только препараты пролонгированного действия или ретардные ЛФ. Для решения таких задач создано целое поколение антагонистов кальция (АК) с контролируемым или пролонгированным высвобождением. Недостатками АК I поколения (нифедипин, дилтиазем, верапамил) являются фармакокинетические особенности: значительная индивидуальная вариация

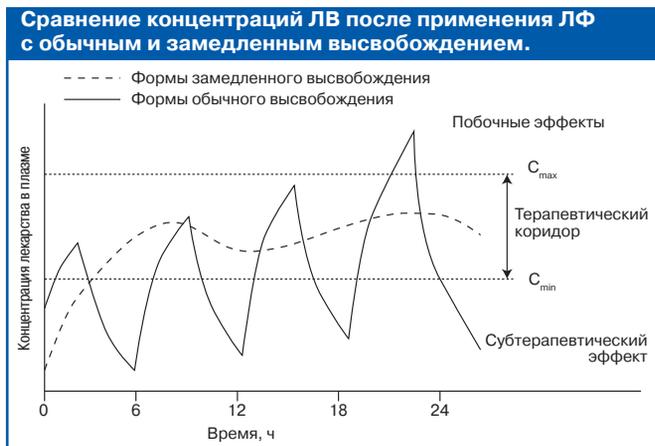




Таблица 2. Фармакодинамические параметры антиангинального эффекта ЛФ нитратов с модифицированным высвобождением

ЛФ	Доза, мг	Начало действия	Время максимального эффекта	Продолжительность эффекта, ч
Депозитивные таблетки/капсулы (форте) нитроглицерина	6,5–19,5	20–30 мин	45–90 мин	4–6
Ретардные таблетки/капсулы ИСДН	40	1 ч	2–2,5 ч	5–8
Ретардные таблетки ИС-5-МН	40	1 ч	2–4 ч	10–14
Капсулы с системой пеллет ИС-5-МН	50	20–30 мин	3–6 ч	10–16

Таблица 3. Характеристика ЛФ АК модифицированного высвобождения

ЛФ	Характеристика	Препараты	Названия
Таблетки с замедленным высвобождением (SR/ER, ретард)	Матриксный тип; длительность действия 12–24 ч	Верапамил Дилтиазем Нифедипин	Изоптин SR (Abbott) Дилтиазем Ланнахер (Lannacher) Коринфар ретард (AWD) Кордафлекс ретард (Egis) Кордипин ретард (KRKA)
Таблетки рапид-ретард (SL)	Матриксная система с двухфазным высвобождением; длительность действия 12 ч	Нифедипин	Адалат SL (Bayer AG)
Таблетки с модифицированным высвобождением	Матриксный тип; длительность действия 24 ч	Нифедипин	Кордипин XL (KRKA)
Таблетки с контролируемым высвобождением	Двухслойные системы; длительность действия 24 ч	Нифедипин Фелодипин	Адалат CC (Bayer AG) Плендил ER (AstraZeneca)
Таблетки с контролируемым высвобождением	Система множественных пеллет; длительность действия 24 ч	Нифедипин	Нифекард XL (Lek)
Желудочно-кишечные терапевтические системы (ГИТС)	Система осмотического действия; длительность действия 24 ч	Нифедипин	ОСМО-Адалат (Bayer AG)

большая концентрация в плазме крови, что объясняется низкой биодоступностью (менее 40%), высоким пресистемным метаболизмом и влиянием пищи; короткий  $T_{max}$  (0,5–2 ч); значительное колебание  $C_{max}/C_{min}$  в течение суток с наличием резких «пиков» и «спадов»; короткий период  $T_{1/2}$  (2–3 ч), что делает их эффект кратковременным с резко выраженной вазодилатацией, неблагоприятно влияющей на «стрессорные» системы организма и приводит к развитию концентрационнозависимых побочных эффектов и плохой переносимости (тахикардия, головная боль, покраснение кожи и даже провокация стенокардии). Для повышения эффективности и переносимости АК созданы ЛФ пролонгированного действия, имеющие улучшенные параметры фармакокинетики: матриксные и резервуарные формы, формы с двухфазным высвобождением ЛВ (типа «rapid-retard»), имеющие фракцию быстрого высвобождения (около 20–25%) для быстрого наступления эффекта, и фракцию замедленного высвобождения для пролонгирования эффекта, лекарственные терапевтические системы с контролируемым высвобождением ЛВ (основаны на расширении осмотически действующего вещества после попадания в ЖКТ и выдавливании молекул ЛВ через отверстие в оболочке таблетки заданного диаметра); табл. 3.

Ретардные формы АК имеют увеличенный  $T_{max}$  до 4–7 ч и  $T_{1/2}$  до 5–8 ч, уменьшение  $C_{max}$  в 1,5–2 раза и увеличение AUC. В результате изменений фармакокинетики уменьшаются колебания  $C_{max}/C_{min}$  в течение интервала дозирования и увеличиваются продолжительность и стабильность гипотензивного эффекта (индекс  $trough/peak > 50\%$ ) при снижении кратности приема до 1–2 раз в сутки и частоты побочных эффектов в 2 раза.

Наибольшую клиническую значимость ЛФ АК с модифицированным высвобождением получили после доказательства их благоприятной отдаленной эффективности и улучшения прогноза у пациентов с АГ и ишемической болезнью сердца (ИБС), прежде всего они относятся к ЛФ нифедипина. При использовании ретардных ЛФ нифедипина наблюдалось уменьшение риска развития сердечно-сосудистых

исходов, смертности и прогрессирования стенокардии (относительный риск 0,3–0,78), в то время как при использовании короткодействующих ЛФ нифедипина отмечалось многократное увеличение относительного риска сердечно-сосудистых исходов. Доказательства благоприятного влияния на прогноз пациентов с АГ и ИБС были получены и для нифедипина ГИТС в двух крупных исследованиях – INSIGHT и ACTION. В этих исследованиях сравнивалась сердечно-сосудистая заболеваемость и смертность у пациентов с АГ и ИБС при использовании нифедипина ГИТС (ОСМО-Адалат) в дозах 30–60 мг с контрольной группой (стандартная терапия), и не было выявлено достоверных различий по частоте комбинированной точки, а у больных с ИБС наблюдался дополнительный клинический эффект в виде уменьшения частоты случаев обострения стенокардии, потребности в проведении реваскуляризации, развития хронической сердечной недостаточности (ХСН).

Среди тиазидоподобных диуретиков, применяющихся для лечения АГ, особое место занимает индапамид. Была создана ретардная ЛФ препарата, содержащая пониженную дозу с замедленным высвобождением (Арифон ретард 1,5 мг). Необходимость такой ЛФ была обусловлена новыми данными о механизме действия индапамида: наряду с натрийуретическим действием, характерным для всех тиазидных диуретиков, у него выявлено дополнительное прямое вазодилатирующее действие. Таблетка Арифона ретард основана на гидрофильном матриксе, в котором с помощью грануляции равномерно распределено ЛВ, что обеспечивает эффект замедленного высвобождения 70% индапамида на протяжении около 16 ч. Контролируемое замедленное высвобождение индапамида способствует длительному равномерному гипотензивному эффекту. Показатель  $T/p$  ( $trough-peak$  ratio) в течение 24 ч для Арифона ретард составляет 89% для систолического АД и 85% для диастолического АД и сохраняется более 50% через 32 ч, что имеет важное практическое значение для больных АГ в случае пропуска доз.

Эффективность и безопасность Арифона ретард была показана в нескольких крупных клинических исследова-



ниях, передавших весь спектр терапевтических эффектов, в том числе влияние на органы-мишени АГ (регресс гипертрофии левого желудочка, уменьшение микроальбуминурии, профилактика повторных инсультов) у пожилых пациентов с АГ (исследование HUYVET).

$\beta$ -Адреноблокатор метопролол широко используется в лечении АГ, ИБС и ХСН. Преимуществами метопролола являются его высокая  $\beta_1$ -селективность и липофильность, а к недостаткам относятся низкая абсорбция в ЖКТ и короткий  $T_{1/2}$  (2–3 ч). Вследствие низкой растворимости в воде пероральные ЛФ метопролола представлены солями. Обычные таблетки метопролола с немедленным высвобождением содержат хорошо растворимую соль винной кислоты – тартрат (растворимость в воде составляет более 700 мг/мл), которая превращает липофильную молекулу метопролола в хорошо растворимое в воде основание. Позже появились две другие соли метопролола – сукцинат и фумарат (растворимость в воде составляет около 200 мг/мл). Для повышения эффективности и переносимости терапия метопрололом в лечении сердечно-сосудистых заболеваний с возможностью однократного приема в сутки привела к разработке ЛФ с замедленным высвобождением матричного типа с использованием тартратной соли (Эгилон Ретард) и ЛФ с контролируемым высвобождением на основе системы множественных пеллет CR/XL (Беталок ЗОК), в которых содержится метопролола сукцинат. Для ретардных форм метопролола происходят следующие изменения фармакокинетики: снижение  $C_{max}$  в 2–3 раза, увеличение  $T_{max}$  более 3 ч, что обеспечивает постепенное наступление и менее резко выраженное гемодинамическое действие, это делает эффект стабильным и продолжительным. Однако именно форма Беталок ЗОК обеспечивает контролируемое высвобождение в течение 20 ч (кинетика «нулевого порядка») и эффективность в течение 24 ч при однократном приеме. Преимущества в эффективности данной ЛФ метопролола по влиянию на прогноз пациентов с ИБС и ХСН были доказаны в целом ряде крупных клинических исследований (RESOLVD, METAFER, MERIT-HF, APSIS, IMAGE).

К ЛФ с модифицируемым высвобождением относятся формы с отсроченным высвобождением (delayed release). Механизм высвобождения в этих случаях основан на использовании оболочек, позволяющих осуществлять защиту ЛВ от воздействия желудочного сока и целенаправленную доставку к месту действия. Микрочастицы ЛВ покрывают полимерной оболочкой, свойства которой (толщина, размер пор) определяют время, место и скорость высвобождения. Данная технология модификации высвобождения используется для лекарственных препаратов желудочно-кишечной группы: ингибиторов протонной помпы (ИПП), пищеварительных ферментов, месалазина.

ИПП являются основным классом препаратов для лечения кислотозависимых заболеваний ЖКТ и антихеликобактерной эрадикационной терапии. По физико-химическим свойствам ИПП относятся к слабым основаниям, поэтому нестабильны под действием соляной кислоты при приеме внутрь. Кроме того, вследствие особенностей механизма действия полный антисекреторный эффект развивается через 3–5 дней при том, что продолжительность эрадикационной терапии составляет не более 10 дней. Для повышения устойчивости при кислом pH, биодоступности и клинической эффективности ИПП используются кислотоустойчивые кишечнорастворимые оболочки, а для улучшения смешивания с химусом – системы пеллет (MUPS). MUPS представляет множество пеллет (микрокапсул), покрытых кишечнорастворимой оболочкой, объединенных обычной желатиновой оболочкой в единую ЛФ.

Большую клиническую значимость представляют ЛФ с модифицируемым высвобождением пищеварительных ферментов (липазы, амилазы, протеазы), которые должны обеспечивать устойчивость к действию соляной кислоты при попадании в желудок (оптимум действия ферментов при pH 4–7), быструю доставку в проксимальный отдел двенадцатиперстной кишки и большую площадь контакта с химусом для воспроизведения физиологического процесса пищеварения. Для решения таких задач используются кислотоустойчивые кишечнорастворимые оболочки и микрокапсулирование с диаметром капсул менее 2 мм для быстрого прохождения через привратник; высвобождение ферментов из микрогранул должно осуществляться за 30–45 мин. Наилучшими характеристиками обладают препараты Креон, содержащий микросферы диаметром около 1 мм, и Панцитрат, содержащий микрокапсулы. Использование кишечнорастворимой оболочки микрочастиц обеспечивает высвобождение ферментов при pH не менее 4–5, что эффективно защищает до 98% ферментов и способствует уменьшению дозы.

ЛФ месалазина могут быть примером технологий, обеспечивающих целенаправленную доставку. Особенностью действия месалазина – препарата для лечения неспецифических воспалительных заболеваний кишечника, является местный эффект непосредственно на слизистую оболочку поврежденного участка кишки, при этом всосавшийся препарат является причиной нежелательных эффектов. Проблемы доставки месалазина к месту действия связаны с преждевременным всасыванием в верхних отделах ЖКТ до достижения своего места действия. Возможны 3 пути решения: использование кишечнорастворимых оболочек, растворимых при разных значениях pH (pH в кишечнике колеблется от 5 до 8), ЛФ с замедленным высвобождением на протяжении разных отделов тонкой кишки (Пентаса) или пролекарства, которые освобождают активный месалазин после расщепления бактериальными ферментами в толстой кишке (олсалазин, балсалазид). Такие технологии позволяют управлять процессом доставки месалазина к разным отделам кишечника и являются основой дифференцированного выбора с учетом локализации воспалительного процесса.

В последние годы технологии модифицированного высвобождения стали использоваться при создании ЛФ антибиотиков (АБ). Поводом послужили исследования по изучению фармакодинамики АБ, взаимосвязи фармакодинамики и фармакокинетики и выявлению предикторов эффективности АБ. Пероральные ЛФ с модифицированным высвобождением АБ направлены на оптимизацию режимов антибиотикотерапии: изменяются фармакокинетические свойства АБ, которые важны для обеспечения их фармакодинамики, существенным образом удается повысить комплаентность пациентов, уменьшить количество нежелательных эффектов и добиться лучших терапевтических результатов.

Одной из технологий пероральных ЛФ АБ модифицированного высвобождения является «Солютаб», обеспечивающая равномерную дисперсию и растворение микрочастиц ЛВ (табл. 4).

Таблица 4. ЛФ АБ, изготовленных по технологии «Солютаб»

Торговое название ЛФ	Активное вещество
Флемоксин Солютаб	Амоксициллин
Флемоклаб Солютаб	Амоксициллин/клавуланат
Юнидокс Солютаб	Доксициклин
Аципен Солютаб	К-пенициллин-V
Вильпрафен Солютаб	Джозамицин



Изменения фармакокинетики быстрорастворимых ЛФ направлены на повышение абсорбции и биодоступности препарата при приеме внутрь в соответствии с «окном всасывания». После приема цельной или растворенной таблетки с технологией «Солютаб» начинается контролируемое высвобождение препарата: через 10–30 с микрочастицы таблетки равномерно распределяются в желудке и начинают высвобождение ЛВ. Преимущества таких ЛФ: большая площадь поверхности всасывания в верхних отделах ЖКТ, стабильная полнота всасывания, минимальная остаточная доза в кишечнике (уменьшение воздействия на микрофлору кишечника), возможность применения без запивания и др.

Главное место занимают Флемоксин Солютаб и Флемоклав Солютаб, широко применяющиеся в амбулаторном лечении инфекций нижних и верхних дыхательных путей, мочевых инфекций и инфекций другой локализации. Использование этих ЛФ позволяет не только повысить эффективность, но и улучшить переносимость, а также снизить частоту нежелательных реакций со стороны ЖКТ (в частности, диареи). Частота диареи зависит от вариабельности всасывания амоксициллина и клавуланата и связана с их прямым токсическим действием на слизистую оболочку ЖКТ и кишечную микрофлору. Более быстрое и полное всасывание обоих компонентов обеспечивает не только мощный антибиотический эффект, но и значительно уменьшает долю амоксициллина в кишечнике, следовательно, сводит к минимуму его негативное действие на микрофлору кишечника.

Пероральные ЛФ АБ замедленного высвобождения направлены на обеспечение более удобных режимов антибиотикотерапии и повышение комплаентности больных, в том числе к выполнению длительности курса. Такие ЛФ были разработаны для новых макролидов: кларитромицин ER для однократного приема в сутки и азитромицин ER в виде однократной курсовой дозы.

Для кларитромицина основным предиктором антибактериальной эффективности является время удержания концентрации, превышающей минимальную ингибирующую концентрацию (MIC), не менее 50% интервала дозирования. Именно поэтому важна длительность удержания концентрации, превышающей MIC, в сутки. Следовательно, обычная форма кларитромицина требует двукратного приема в сутки. Ретардная форма кларитромицина (Клацид CR) при однократном приеме обеспечивает необходимый уровень концентрации в течение 24 ч: благодаря замедленному высвобождению концентрация кларитромицина в плазме крови образует «плато» в интервале 3–12 ч после приема препарата, а уровень  $C_{\max}$  и  $AUC_{24}$  препарата и его метаболита соответствует двукратному приему обычной формы кларитромицина. Ретардная форма кларитромицина терапевтически эквивалентна обычной форме, а частота некомплаентности была в 2 раза меньшей, чем при приеме обычной формы (5,9% против 13,9% соответственно).

Азитромицин отличается наибольшим  $T_{1/2}$  среди макролидов (более 50 ч) и других АБ, а также уникальной способностью длительно накапливаться в тканях и очаге инфекции на уровне субингибиторных концентраций от 14 до 20 дней. Кроме того, для азитромицина предиктором антибактериальной эффективности являются уровень максимальной концентрации в плазме крови ( $C_{\max}/MIC$ ) и AUC ( $AUC/MIC$ ), что послужило предпосылкой к разработке новой ЛФ модифицируемого высвобождения в однократной «нагрузочной» курсовой дозе – Зетамакс ретард. ЛФ Зетамакс ретард представлена микросферами, содержащими ЛВ и покрытыми оболочками с заданным размером пор. Благодаря свойствам оболочек микросфер высвобождение ЛВ происходит отсроченно в ЖКТ – спустя 6 ч после приема внутрь, когда микросферы достигают дистальных отделов тонкого кишечника (в илеоцекальном отделе), где препарат минимально контактирует с мотилиновыми рецепторами стенки кишки, что уменьшает местное раздражающее действие и предупреждает прокинетирующий эффект на ЖКТ (развитие диареи, диспепсических расстройств). Далее после всасывания азитромицин целенаправленно доставляется нейтрофилами крови в очаг инфекции уже в первые сутки. Однократный прием препарата Зетамакс ретард характеризуется значительными изменениями фармакокинетики: двукратным увеличением  $C_{\max}$  и трехкратным увеличением  $AUC_{24}$ , а полное удержание концентрации соответствует значению 3- и 5-дневного курса приема 1,5 г азитромицина. В результате ЛФ азитромицина ER эквивалентна по терапевтической эффективности и переносимости обычной форме.

Таким образом, новые технологии и системы высвобождения пероральных ЛФ в настоящее время характеризуются наибольшим многообразием. Для дифференцированного выбора пероральных ЛФ и правильного режима их назначения необходимо знание особенностей ее строения и кинетики высвобождения, а также изменений фармакокинетики, связанных с модификацией ЛФ. Важно понимать особенности режима назначения и приема ЛФ с модифицированным высвобождением: их нельзя крошить, растворять, рассасывать в полости рта, а также делить дозу (если нет особых указаний или разделительной риски). ЛФ с модифицированным высвобождением кардиоваскулярных препаратов используются только для длительной поддерживающей терапии сердечно-сосудистых заболеваний, они не применяются в неотложных ситуациях, так как не оказывают быстрого эффекта. При рациональном применении ЛФ с модифицированным высвобождением можно добиться оптимизации фармакотерапии с улучшением результатов лечения при хорошей переносимости и более высокой комплаентности пациентов.

*Список использованной литературы находится в редакции.*

— \* —