

**ВЛИЯНИЕ ГАСТРОДУОДЕНИТА НА АБСОРБЦИЮ ГЛИБЕНКЛАМИДА, ФУРОСЕМИДА, ЛАНСОПРАЗОЛА, ОМЕПРАЗОЛА И ТЕОФИЛЛИНА**

Московская Медицинская Академия им. И. М. Сеченова

В настоящее время достаточно хорошо изучены фармакокинетика и биодоступность различных лекарственных препаратов у больных с патологией отдельных органов. Однако эти данные по клиническому применению лекарственных средств не учитывают возможности сопутствующей патологии желудочно-кишечного тракта (ЖКТ), что существенно меняет фармакокинетику используемого лекарственного средства. Так, в эксперименте на животных и в исследованиях у больных установлено, что всасывание сульфаниламидных препаратов усиливается при воспалительных процессах слизистой оболочки пищеварительного тракта как инфекционной, так и неинфекционной природы [1].

При практическом применении фармакопрепаратов необходимо учитывать факторы, влияющие на индивидуальную фармакокинетику лекарственного средства, в частности, наличие у больных сопутствующего гастродуоденита.

*Материалы и методы*

В исследование было включено 109 пациентов: 67 мужчин и 42 женщины в возрасте от 20 до 47 лет. В контрольную группу были включены 54 практически здоровых лиц и 12 больных хроническим бронхитом (ХБ) без патологии желудочно-кишечного тракта. У здоровых лиц фармакокинетику препаратов изучали по решению Фармакологического комитета РФ и с одобрения Комитета по этике при Федеральном органе контроля качества, эффективности, безопасности лекарственных средств. Другую группу составили 43 больных гастродуоденитом (ГД).

Препарат Глибенкламид АД-5 (“АВД”, Германия) в дозе 5 мг принимали 12 здоровых добровольцев и 12 больных ГД. Препарат Лазикс (“Ноеchst”, Германия) в дозе 40 мг принимали 12 практически здоровых лиц и 12 больных ГД. У 6 больных ГД изучалась фармакокинетика двух препаратов: и Глибенкламида АД-5, и Лазикса.

Препарат Лансофед (“Мосхимфармпрепараты”, Россия) в дозе 30 мг принимали 12 здоровых добровольцев и 12 больных ГД. Препарат Омепразол-Акри (“Акрихин”, Россия) в дозе 20 мг принимали 18 здоровых добровольцев и 12 больных ГД. У 6 больных ГД изучалась фармакокинетика двух препаратов: и Лансофеда, и Омепразола-Акри.

Препарат Теопэк (“Мосхимфармпрепараты”, Россия) в дозе 300 мг принимали 12 больных ХБ и 7 больных ГД.

Кровь для анализа отбирали в гепаринизированные пробирки до приема препаратов и далее после приема таблеток Глибенкламид АД-5 через 0,5, 1, 1,5, 2, 3, 4, 6, 8, 10, 12 ч; после приема таблеток Лазикс — через 0,5, 1, 1,5, 2, 3, 4, 6, 8 ч (у больных ГД — еще и через 10 ч); после приема капсул Лансофед — через 0,5, 1,

1,5, 2, 2,5, 3, 4, 6, 8 ч (у больных ГД — еще и через 10 ч); после приема капсул Омепразол-Акри — через 0,5, 1, 1,5, 2, 2,5, 3, 4, 6 ч; после приема таблеток Теопэк — через 1, 2, 3, 4, 5, 6, 8, 10, 12, 24, 36 ч (у больных ГД — еще и через 48 ч).

Концентрацию глибенкламида, фуросемида, лансопразола, омепразола и теофиллина в плазме крови больных определяли методом ВЭЖХ со спектрофотометрическим детектированием [2–6].

Полученные данные распределения лекарственных средств в плазме крови пациентов анализировали с помощью программы M-IND [7] для персонального компьютера, рассчитывая модельно-независимые параметры: максимальную концентрацию  $C_{max}$ , время ее достижения  $T_{max}$ , площадь под кривой концентрация — время  $AUC_{0-\infty}$ , общий клиренс  $Cl$ , среднее время удерживания препарата в организме  $MRT$ , период полураспада  $T_{1/2}$  и объем распределения  $V_z$ . Также рассчитывали отношение максимальной концентрации к площади под фармакокинетической кривой  $C_{max}/AUC_{0-\infty}$  (как характеристику скорости всасывания), относительную степень всасывания  $f$  и отношение максимальных концентраций  $f^{rel}$  препаратов у больных ГД по сравнению с контрольной группой (по средним значениям  $AUC_{0-\infty}$  и  $C_{max}$  соответственно).

Статистическую обработку полученных результатов проводили с помощью программы “InStat” для персонального компьютера. Различия считались достоверными при  $p < 0,05$ .

*Результаты и их обсуждение*

В таблице представлены результаты расчетов фармакокинетических параметров препаратов Глибенкламид АД-5, Лазикс, Лансофед, Омепразол-Акри и Теопэк. Результаты приведены в виде среднего значения  $\pm$  стандартная ошибка среднего.

Представленные данные свидетельствуют о том, что на фармакокинетику изученных лекарственных препаратов оказывает существенное влияние воспалительный процесс слизистой оболочки желудочно-кишечного тракта, поскольку фармакокинетические параметры этих препаратов у больных гастродуоденитом статистически достоверно отличаются от таковых у практически здоровых лиц.

После приема Глибенкламида АД-5 у больных ГД отмечено резкое снижение  $C_{max}$  и  $AUC_{0-\infty}$  при одновременном отчетливом увеличении  $V_z$ ,  $Cl$  и  $MRT$ . Это свидетельствует о значительном снижении степени абсорбции глибенкламида из ЖКТ у больных ГД, что также подтверждается значениями относительной степени всасывания глибенкламида у больных ГД по сравнению с практически здоровыми лицами (ниже в 2,11 раза). Кроме того,  $T_{max}$  статистически достоверно выше у больных ГД, а среднее значение отношения  $C_{max}/AUC_{0-\infty}$  — существенно ниже. Следовательно,

**Фармакокинетические параметры Глибенкламида АД-5, Лазикса, Лансофед, Омепразола-Акри, Теопэка**

Параметры	Глибенкламид АД-5, 5 мг		Лазикс, 40 мг		Лансофед, 30 мг		Омепразол-Акри, 20 мг		Теопэк, 300 мг	
	Здоровые лица (n = 12)	Больные ГД (n = 12)	Здоровые лица (n = 12)	Больные ГД (n = 12)	Здоровые лица (n = 12)	Больные ГД (n = 12)	Здоровые лица (n = 18)	Больные ГД (n = 12)	Больные ХБ (n = 12)	Больные ГД (n = 7)
$C_{max}$	169 ± 12 нг/мл	56 ± 4*	941 ± 49 нг/мл	1184 ± 44*	1082 ± 42 нг/мл	1184 ± 152 нг/мл	489 ± 50 нг/мл	588 ± 60 нг/мл	3,79 ± 0,51 мкг/мл	7,79 ± 1,04* мкг/мл
$T_{max}$ , ч	2,13 ± 0,1	2,92 ± 0,2 *	1,5 ± 0,1	1,8 ± 0,2	2,0 ± 0,1	1,9 ± 0,1	1,72 ± 0,07	1,63 ± 0,11	5,57 ± 0,48	4,7 ± 0,4*
$AUC_{0-\infty}$	727 ± 46 нг · ч/мл	344 ± 28*	1938 ± 99 нг · ч/мл	4481 ± 140*	2714 ± 219 нг · ч/мл	4194 ± 369*	944 ± 79 нг · ч/мл	1179 ± 89*	91,3 ± 9,6 мкг · ч/мл	282,3 ± 48,2* мкг · ч/мл
$Cl_t$ , л/ч	7,2 ± 0,4	16,0 ± 1,8*	21,4 ± 1,3	9,0 ± 0,3*	12,4 ± 1,7	8,0 ± 0,9*	23,7 ± 1,8	18,2 ± 1,5 *	3,34 ± 0,45	1,81 ± 0,43*
$T_{1/2}$ , ч	2,49 ± 0,1	3,03 ± 0,3	1,2 ± 0,1	4,4 ± 0,3*	1,5 ± 0,2	2,7 ± 0,4*	1,0 ± 0,04	1,2 ± 0,2	11,8 ± 1,1	21,8 ± 2,0*
$MRT$ , ч	4,93 ± 0,2	5,93 ± 0,3*	2,4 ± 0,1	5,4 ± 0,2*	3,2 ± 0,1	4,5 ± 0,4*	2,4 ± 0,1	2,5 ± 0,2	9,0 ± 1,2	32,5 ± 2,7*
$V_z$ , л	25,6 ± 1,6	64,5 ± 4,3*	37,5 ± 6,0	57,3 ± 4,0*	24,8 ± 2,9	29,8 ± 4,8	34,9 ± 3,5	31,3 ± 6,7	38,9 ± 6,5	55,4 ± 13,3
$C_{max}/AUC_{0-\infty}$ $1/\text{ч}$	0,239 ± 0,05	0,167 ± 0,01*	0,495 ± 0,02	0,267 ± 0,01*	0,436 ± 0,05	0,289 ± 0,03*	0,512 ± 0,021	0,493 ± 0,031	0,042 ± 0,003	0,028 ± 0,004*
$f_s$ , %	–	47,4	–	231,2	–	154,5	–	124,9	–	309,2
$f^I$ , %	–	33,2	–	125,8	–	109,4	–	120,2	–	205,5

\* Статистически достоверные различия по сравнению с контрольной группой

скорость абсорбции глибенкламида через воспаленные мембраны также снижена.

После приема Лазикса у больных ГД наблюдались более высокие значения  $C_{max}$ , отмечалось резкое увеличение  $AUC_{0-\infty}$  по сравнению со здоровыми добровольцами,  $Cl_t$  значительно снижен, а  $T_{1/2}$  и  $MRT$  удлиняются с одновременным увеличением  $V_z$ . Среднее значение отношения  $C_{max}/AUC_{0-\infty}$  значительно ниже у больных ГД, а  $T_{max}$  у здоровых лиц и больных ГД достоверно не отличается. Это свидетельствует о значительном увеличении степени всасывания фуросемида через воспаленные слизистые оболочки ЖКТ. Относительная степень всасывания фуросемида у больных ГД по сравнению со здоровыми добровольцами выше в 2,31 раза.

После приема Лансофед у больных ГД наблюдались более высокие значения  $AUC_{0-\infty}$  по сравнению со здоровыми лицами,  $Cl_t$  несколько снижен, а  $T_{1/2}$  и  $MRT$  удлиняются без изменения  $V_z$ . Среднее значение отношения  $C_{max}/AUC_{0-\infty}$  значительно ниже у больных ГД, а  $T_{max}$  у здоровых лиц и больных ГД достоверно не отличается. Относительная степень всасывания лансопразола у больных ГД по сравнению со здоровыми добровольцами выше в 1,55 раза. Это свидетельствует о более полной абсорбции лансопразола через воспаленные слизистые оболочки ЖКТ. Отметим, что аналогичная тенденция изменения параметров фармакокинетики по указанному воспалительному типу ранее была выявлена другими исследователями [8] у пациентов с рефлюкс-эзофагитом, принимавших лансопризол также в дозе 30 мг.

У больных ГД после приема Омепразола-Акри отмечено увеличение  $C_{max}$ ,  $AUC_{0-\infty}$  и снижение  $Cl_t$  препарата по сравнению со здоровыми добровольцами. Это свидетельствует об увеличении степени абсорбции омепразола у больных ГД, что также подтверждается значениями относительной степени всасывания препарата у этих пациентов по сравнению с практически здоровыми лицами (выше в 1,25 раза).

У больных ГД по сравнению с контрольной группой после приема Теопэка значительно возрастают  $C_{max}$  и  $AUC_{0-\infty}$ , существенно снижается  $Cl_t$ , резко увеличиваются  $T_{1/2}$ ,  $MRT$  и  $V_z$ . Среднее значение отноше-

ния  $C_{max}/AUC_{0-\infty}$  и  $T_{max}$  значительно ниже у больных ГД. Относительная степень всасывания препарата у больных ГД по сравнению с пациентами контрольной группы выше в 3,09 раза. Полученные данные свидетельствуют о значительном усилении абсорбции теофиллина у больных ГД после приема Теопэка.

По сравнению со здоровыми добровольцами наличие у больных сопутствующего гастродуоденита оказывает различное влияние на абсорбцию лекарственных средств с различной химической структурой. Параметры фармакокинетики и относительной биодоступности свидетельствуют о резком ухудшении абсорбции глибенкламида у больных ГД, о значительном увеличении степени абсорбции фуросемида, лансопразола и омепразола у больных ГД, о резком увеличении степени и скорости абсорбции теофиллина у больных ГД. На основании чего можно заключить, что проницаемость препаратов через воспаленные мембраны зависит от физико-химических свойств лекарственных средств. При назначении глибенкламида и теофиллина больным с сопутствующим гастродуоденитом требуется коррекция режима дозирования.

**ЛИТЕРАТУРА**

1. В. А. Макаров, А. Н. Кудрин, В. П. Черных и др., *Фармакология сульфаниламидных и сульфамидных препаратов: фармакокинетика, фармакодинамика, химиотерапия*, Здоровье, Киев (1982), с. 143.
2. С. Н. Кондратенко, А. К. Стародубцев, Е. К. Буравлева, *Матер. Междунар. Конф. "Клиническая фармакология — 25 лет"*, Москва (1997), с. 35.
3. В. Б. Носков, И. Б. Гончаров, И. В. Ковачевич и др., *Эксперим. и клинич. фармакол.*, № 4, 29 – 33 (1998).
4. С. Н. Кондратенко, А. К. Стародубцев, Н. Г. Подъячева, С. Ю. Сереброва, *Ведом. Науч. центра экспертизы и гос. контроля лек. средств МЗ России*, № 4, 90 – 92 (2001).
5. С. Н. Кондратенко, А. К. Стародубцев, Г. А. Белякова и др., *Хим.-фарм. журнал*, **36**(10), 49 – 50 (2002).
6. Б. Е. Кушкенбаева, А. П. Арзамасцев, Е. Т. Гнеушев и др., *Хим.-фарм. журн.*, **22**(4), 501 – 503 (1988).
7. А. А. Агафонов, В. К. Пиотровский, *Хим.-фарм. журн.*, **25**(10), 16 – 19 (1991).
8. M. L. Barclay, E. J. Begg, R. A. Robson, et al., *Pharmacol. Ther.*, **9**(13), 1215 – 1219 (1999).

Поступила 02.12.02