

Молекулярно-биологические проблемы создания лекарственных средств и изучение механизма их действия

© Коллектив авторов, 2004

В. Л. Белобородов¹, Е. М. Бугрий², М. А. Залеская¹, Н. А. Тюкавкина¹,
Н. В. Каверина³

КЛИНИЧЕСКАЯ ФАРМАКОКИНЕТИКА ЭТМОЗИНА И ЭТАЦИЗИНА ПРИ ИХ КОМБИНИРОВАННОМ ПРИМЕНЕНИИ

¹ Московская медицинская академия им. И. М. Сеченова;

² НИИ Кардиологии им. А. Л. Мясникова, КНПК МЗ РФ, Москва;

³ Институт Фармакологии РАМН, Москва

В рамках нового направления совершенствования фармакотерапии аритмий, а именно комбинированной терапии нарушений сердечного ритма, на основе этмозина и этацизина разработано новое антиаритмическое средство метацизин (патент РФ № 2076711 от 08.07.93), зарегистрированное под торговой маркой этмокор (свидетельство о регистрации № 191637 от 5.02.99).

Фармакологические исследования метацизина показали значительное увеличение интенсивности и длительности антиаритмического эффекта комбинированного средства по сравнению с отдельно взятыми препаратами этмозином и этацизином [1]. Выявлено оптимальное, с точки зрения проявления эффекта и ширины спектра антиаритмического действия, соотношение этмозина и этацизина, равное 6:1.

Исследование экспериментальной фармакокинетики метацизина у собак при данном соотношении компонентов [2] продемонстрировало увеличение в крови уровней концентраций этмозина и этацизина, вводимых в составе метацизина, что закономерно отражалось фармакокинетическими параметрами (увеличением площадей под фармакокинетической кривой, периодов полуэлиминации и среднего времени удержания и снижением общего клиренса) и свидетельствовало о конкуренции двух фармакологически активных веществ, особенно на стадиях распределения и элиминации.

Настоящее исследование направлено на выявление изменений в фармакокинетическом поведении этмозина и этацизина при их совместном поступлении в организм человека в соотношении, соответствующем препарату метацизин.

Экспериментальная часть

Фармакокинетические исследования этмозина и этацизина при их комбинированном назначении проведены у 8 больных с идиопатической формой частой желудочковой экстрасистолии (6 мужчин и 2 женщины). Средний возраст пациентов составил 39 ± 4 года (от 18 до 55 лет), средняя масса тела 73 ± 3 кг (от 56 до 91 кг). У больных не было органических нарушений

функций печени, почек и признаков сердечной недостаточности. У всех больных регистрировалась частая (до 20551 ± 5260 в сутки) желудочковая экстрасистолия высоких градаций. Трое больных оказались рефрактерны к предшествующей антиаритмической терапии индивидуальными препаратами. Этмозин и этацизин в соотношении 6:1 назначали в двух дозах: 300 мг этмозина и 50 мг этацизина и 150 мг этмозина и 25 мг этацизина соответственно (от 2,1 до 3,9 мг/кг этмозина и от 0,35 до 0,75 мг/кг этацизина). Кроме того, у трех из представленной группы больных проведено фармакокинетическое изучение этмозина и этацизина как отдельно взятых препаратов. Период между исследованиями индивидуальных препаратов и комбинации двух антиаритмических веществ составлял не менее трех дней с обязательным контрольным ЭКГ-мониторированием в течение 24 ч. Пробы крови отбирали до и через 0,25, 0,5, 1, 1,5, 2, 4, 6, 16 и 24 ч после приема. Перед началом терапии больные получали “плацебо” в течение 3–4 дней с последующим суточным ЭКГ-мониторированием.

Количественный анализ этмозина и этацизина в сыворотке крови проводили методом ВЭЖХ по разработанной нами методике [3]. Образцы крови после образования кровавого сгустка центрифугировали в течение 5 мин при 2500 об/мин. Сыворотку отделяли и хранили до анализа замороженной при температуре -18 °С. Для проведения анализа к 1 мл сыворотки крови добавляли 20 мкл раствора хлорамина (внутренний стандарт) и 100 мкл 0,05 М раствора NaOH. Образцы экстрагировали 3 мл смеси диэтиловый эфир – хлороформ (90:10 об.%) и затем центрифугировали при 3000 об/мин. К отделенному слою экстрагента добавляли 100 мкл 0,05 М раствора фосфорной кислоты и проводили концентрирующую реэкстракцию в миксере “Eppendorf” в течение 2 мин. Образцы центрифугировали, органический слой отбрасывали, а 10 мкл водно-кислотного реэкстракта вводили в хроматограф. Анализ проводили на жидкостном хроматографе SP 8700 фирмы Spectra Physics (США) со сканирующим УФ-детектором SP 8400 и интегратором SP-4100. Колонка Zorbax CN (250 x 4,6 мм), подвижная фаза: ацетонитрил – фосфатный буфер pH 3,3 – триэтиламин

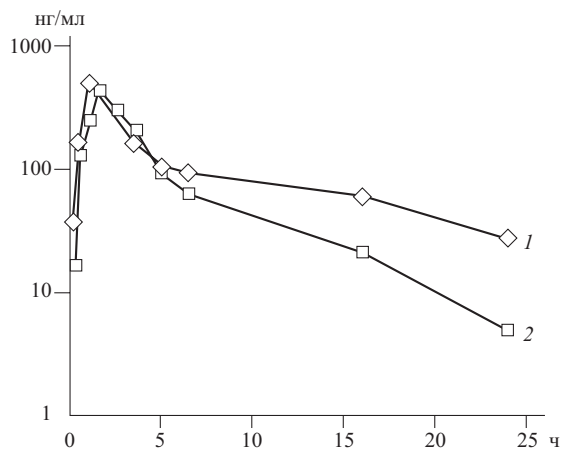


Рис. 1. Динамика концентрации этмозина в крови больного Б. Н. после однократного приема внутрь. Обозначения: 1 — этмозин в комбинации с этацизином; 2 — этмозин индивидуально. Ось абсцисс — время (ч), ось ординат — концентрация (нг/мл)

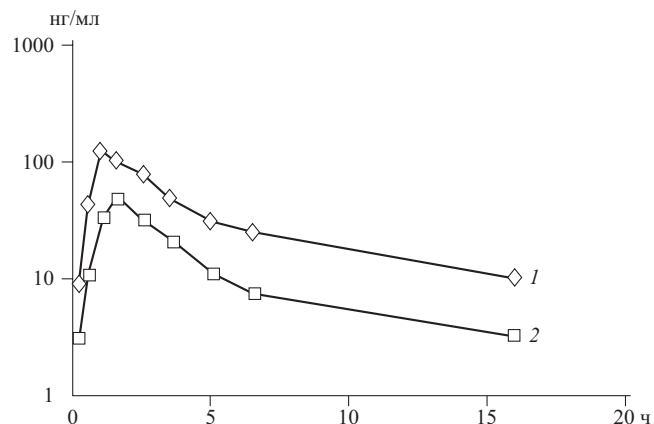


Рис. 2. Динамика концентрации этацизина в крови больного Б. Н. после однократного приема внутрь. Обозначения: 1 — этацизин в комбинации с этмозином; 2 — этацизин индивидуально. Ось абсцисс — время (ч), ось ординат — концентрация (нг/мл)

35:65:0,01 об.%. Аналитическая длина волны 233 нм. Нижний предел обнаружения этмозина и этацизина 5 нг/мл.

Фармакокинетический анализ проводился с использованием пакета программ M-ind [4], и АСКИД [5]. Определялись следующие фармакокинетические параметры: константы скорости абсорбции (всасывания) k_{01} , величины площадей под фармакокинетическими кривыми ($AUC_{0-\infty}$), время достижения максимальной концентрации (T_{max}), максимальные концентрации (C_{max}), период полуэлиминации ($T_{1/2\beta}$), общий клиренс (Cl_t), среднее время пребывания препарата в организме (MRT), стационарный объем распределения (V_{ss}), а также отношение C_{max}/AUC как характеристика скорости всасывания.

Фармакодинамические исследования комбинации этмозина и этацизина помимо клинического наблюдения объективизировались посредством непрерывного холтеровского ЭКГ-мониторирования при помощи портативного монитора Del Mar Avionics (США) с последующим ретроспективным анализом ЭКГ. За критерий эффективности проводимой антиаритмической терапии принималось снижение общего количества желудочковых экстрасистол на 70 % и более, парных — на 90 % и полное отсутствие пароксизмов желудочковой тахикардии и желудочковой экстрасистолии типа “R на T”.

Результаты и их обсуждение

Типичные кривые динамики концентраций этмозина и этацизина при их комбинированном и раздельном приеме представлены на примере одного больного на рис. 1 и 2. И этмозин и этацизин сравнительно быстро всасываются из ЖКТ, концентрация этмозина в сыворотке крови достигает максимума через 1 – 1,5 ч и этацизина — через 2 – 2,5 ч после комбинированного приема препаратов. Затем в течение нескольких часов концентрация каждого из компонентов остается высо-

кой, происходит медленное снижение концентрации вплоть до 6 – 16 ч с момента приема. Через 24 ч этмозин определяется в сыворотке крови у всех больных, этацизин — у большинства больных (т.е. их концентрация превышает порог чувствительности методики 10 нг/мл). Уровень концентраций этмозина и этацизина при их приеме в виде индивидуальных препаратов во всем временном интервале ниже, чем при комбинированном применении. В сыворотке крови 5 из 8 больных наблюдается моно-N-дезэтилированный метаболит этацизина в сопоставимых с этацизином концентрациях. В крови 2 больных данный метаболит не обнаружен, а еще у одного больного его максимальные концентрации лишь незначительно превышают порог чувствительности методики. Динамика концентраций метаболита подвержена значительной индивидуальной вариабельности.

Результаты фармакокинетического исследования этмозина и этацизина при их комбинированном однократном приеме внутрь представлены в табл. 1. Фармакокинетические параметры этмозина и этацизина как индивидуальных препаратов получены для 3 из исследуемой группы больных с целью сопоставления с известными из предыдущих исследований данными. Полученные средние значения для этмозина (табл. 1) в основном совпадают с литературными данными (C_{max} — 360 – 690 нг/мл; T_{max} — 1,16 – 1,78 ч; AUC — 1100 – 1890 нг · ч/мл) [6 – 8], за исключением несколько большей величины периода полуэлиминации $T_{1/2\beta}$ (в настоящем исследовании 4,9 ч, литературные данные от 1,3 до 4,3 ч) и несколько меньшей величины общего клиренса (литературные данные $38,2 \pm 10,7$ мл/мин · кг, в настоящем исследовании значения клиренса находятся в интервале 17,3 – 22,4 мл/мин · кг). Фармакокинетические параметры этацизина после его приема индивидуально также не отличаются резко от полученных ранее при изучении этого препарата у больных ИБС [9, 10].

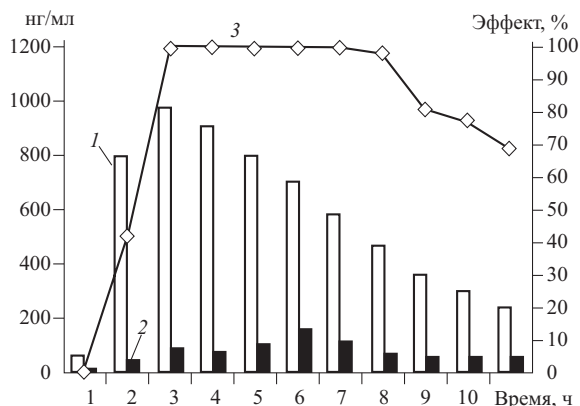


Рис. 3. Взаимосвязь “концентрация – эффект” на примере больного Р. Б. Обозначения: 1 — уровни концентраций этмозина; 2 — уровни концентраций этацизина; 3 — кривая антиаритмического эффекта. Ось абсцисс — время (ч), левая ось ординат — концентрация (нг/мл), правая ось ординат — величина антиаритмического эффекта в %.

При комбинированном приеме этмозина и этацизина на этапе всасывания не отмечено взаимного влияния ни того, ни другого лекарственного вещества (табл. 1). Среднее значение константы абсорбции этмозина в составе метаэтизина ($0,97 \text{ ч}^{-1}$) практически совпадает с таковым для этмозина индивидуально ($1,1 \text{ ч}^{-1}$) и достоверно не различается. Время достижения максимальной концентрации и интегральный параметр C_{max}/AUC , который рассматривают как одну из наиболее надежных характеристик скорости всасывания [11], также достоверно не отличаются для этмозина как компонента при комбинированном введении и индивидуального препарата. В то же время параметры, характеризующие длительность нахождения лекарственного вещества в организме имеют существенные отличия. Площадь под фармакокинетической кривой для этмозина при комбинированном введении в 1,6 раза больше чем при индивидуальном. Период полупелиминации и среднее время удержания увеличива-

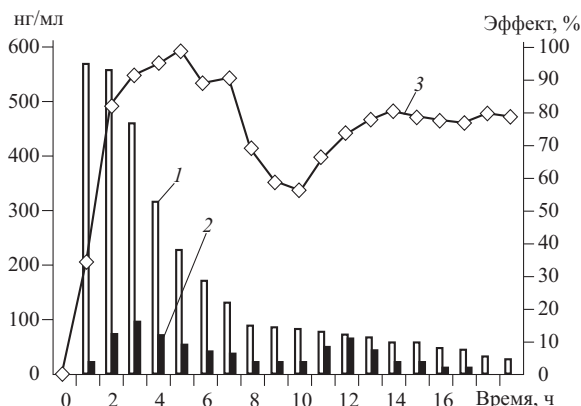


Рис. 4. Взаимосвязь “концентрация – эффект” на примере больного С. С. Обозначения: 1 — уровни концентраций этмозина; 2 — уровни концентраций этацизина; 3 — кривая антиаритмического эффекта. Ось абсцисс — время (ч), левая ось ординат — концентрация (нг/мл), правая ось ординат — величина антиаритмического эффекта в %.

ются примерно в полтора раза, а общий клиренс соответственно уменьшается.

Еще более отчетливые изменения наблюдаются для другого компонента — этацизина. Последний при комбинированном приеме несколько медленнее всасывается из ЖКТ (T_{max} в 1,3 раза больше, чем для индивидуального препарата). По сравнению с этмозином в еще большей степени увеличивается площадь под фармакокинетической кривой (в 2,9 раза), и примерно во столько же раз замедляется общий клиренс. Учитывая, что при комбинированном введении содержание этацизина в 6 раз меньше этмозина, можно предположить, что этмозин оказывает более серьезную конкуренцию этацизину при взаимодействии с метаболизирующими ферментами, снижая скорость метаболизма и скорость элиминации этацизина. В целом, можно заключить, что при комбинированном приеме двух антиаритмических веществ каждый из них характеризуется большей длительностью функционирования в организме. В табл. 1 представлены также фармакокине-

Фармакокинетическая характеристика этмозина и этацизина при однократном комбинированном и раздельном приеме внутрь

Этмозин и этацизин в комбинации и индивидуально	Фармакокинетические параметры									
	$K_{01}, \text{ч}^{-1}$	$C_{\text{max}}, \text{нг/мл}$	$T_{\text{max}}, \text{ч}$	$AUC, \text{нг} \cdot \text{ч/мл}$	C_{max}/AUC	$T_{1/2\beta}, \text{ч}$	$V_{\text{ss}}, \text{л}$	$MRT, \text{ч}$	$Cl_r, \text{л/ч}$	
Этмозин в комбинации (n = 8)	$0,97 \pm 0,28$	486 ± 150	$1,4 \pm 0,3$	2973 ± 1420	$0,18 \pm 0,03$	$7,21 \pm 1,54$	$10,27 \pm 4,6$	$8,9 \pm 1,5$	$18,1 \pm 1,3$	
Этмозин индивидуально (n = 3)	1,1	427	1,6	1810	0,23	4,9	7,81	6,06	20,2	
Этацизин в комбинации (n = 8)	$0,41 \pm 0,14$	93 ± 26	$2,1 \pm 0,7$	532 ± 131	$0,16 \pm 0,03$	$5,35 \pm 0,87$	$8,24 \pm 3,7$	$7,98 \pm 0,9$	$16,9 \pm 4,2$	
Этацизин индивидуально (n = 3)	0,49	47	1,7	185	0,25	4,63	16,1	6,59	41,9	
Моно-N-дезэтилированный этацизин (n = 5)	$1,31 \pm 0,75$	101 ± 43	$1,2 \pm 0,3$	353 ± 177	$0,27 \pm 0,04$	$2,72 \pm 0,74$	$7,36 \pm 4,1$	$4,56 \pm 1,0$	$26,8 \pm 9,3$	

ческие параметры фармакологически активного моно-N-деэтилированного метаболита этацизина, который может вносить вклад в реализацию антиаритмического эффекта.

Проводимые параллельно фармакодинамические исследования показали, что комбинация этмозина и этацизина обуславливает более высокую антиаритмическую эффективность и длительность действия по сравнению с препаратами, вводимыми в той же дозе отдельно. Поддавались лечению больные, резистентные к предшествующей терапии другими антиаритмическими препаратами. При высоком клиническом эффекте в подавлении желудочковой экстрасистолии (90–100 %) электрокардиографические параметры оставались в пределах допустимых значений. Выявлена взаимосвязь “концентрация – эффект” для этмозина и этацизина при их комбинированном применении. Рис. 3 и 4 иллюстрируют зависимость “концентрация – эффект” на примере двух больных. Развитие эффекта (выраженное в уменьшении частоты экстрасистол в час вплоть до их исчезновения) происходит вслед за повышением уровней концентраций этмозина и этацизина и достигает максимума с небольшой задержкой после достижения максимальных концентраций этмозина и этацизина. Рецидивы экстрасистолии появляются и нарастают, когда концентрация этмозина становится ниже 300 нг/мл, а этацизина ниже 50 нг/мл. Разная скорость абсорбции и элиминации этмозина и этацизина способствуют пролонгированию эффекта. О наличии взаимосвязи между уровнями концентраций компонентов метацизина и антиаритмическим эффектом свидетельствует и тот примечательный факт, что повторный подъем концентрации этацизина через 10–12 ч после введения (рис. 4) вызвал закономерное увеличение эффекта.

Таким образом, показано, что комбинированный прием этмозина и этацизина в соотношении 6:1 обеспечивает антиаритмический эффект при желудочковой

экстрасистолии высоких градаций, не оказывая при этом серьезного побочного действия на гемодинамику и проводящую систему сердца. Уровни концентрации этмозина и этацизина в крови больных при их совместном введении во всех случаях выше, чем для индивидуальных препаратов. Динамика концентраций закономерно отражается фармакокинетическими параметрами (увеличением $AUC_{0-\infty}$, $T_{1/2\beta}$, MRT и снижением Cl_r), что свидетельствует о более длительной циркуляции этмозина и этацизина в организме при их совместном введении. Результаты фармакокинетических и фармакодинамических исследований указывают на взаимосвязь между концентрациями этмозина и этацизина в крови и антиаритмическим эффектом.

ЛИТЕРАТУРА

1. Н. В. Каверина, Г. Г. Чичканов, Е. М. Бугрий и др., *Эксперим. и клин. фармакол.*, **61**(2), 33–36 (1998).
2. В. Л. Белобородов, А. П. Родионов, М. Б. Вититнова и др., *Хим.-фарм. журн.*, **35**(6), 5–9 (2001).
3. В. Л. Белобородов, М. А. Залеская, Н. А. Тюкавкина, *Хим.-фарм. журн.*, **34**(12), 41–44 (2000).
4. А. А. Агафонов, В. К. Пиотровский, *Хим.-фарм. журн.*, **25**(10), 16–19 (1991).
5. Л. Е. Холодов, В. В. Дорохов, *Фармакол. и токсикол.*, № 4, 65–69 (1984).
6. В. К. Пиотровский, Н. Н. Ромина, И. М. Меркулова и др., *Хим.-фарм. журн.*, **17**(8), 912–916 (1983).
7. R. L. Woosley, J. Morganroth, R. N. Fogoros, et. al., *Am. J. Cardiol.*, **60**, 35F–39F (1987).
8. H. L. Kennedy, A. J. Wood, and R. T. MacFarland, *Am. J. Cardiol.*, **60**, 79F–82F (1987).
9. В. Л. Белобородов, А. В. Климов, Н. А. Тюкавкина и др., *Фармакол. и токсикол.*, № 5, 32–36 (1986).
10. Е. Т. Гнеушев, Е. Л. Пономаренко, А. П. Курапов, В. Г. Кукес, *Фармакол. и токсикол.*, № 2, 52–54 (1984).
11. L. Endrenyi, S. Fritsch, and Y. Wei, *International Biomedical Conference 15-th*, Budapest (1990), p. 90.

Поступила 15.04.03.