

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

© Коллектив авторов, 2009

И. Б. Гончаров¹, И. В. Ковачевич¹, Л. Г. Репенкова¹, С. Н. Кондратенко²,
А. К. Стародубцев²

ВЛИЯНИЕ АНТИОРТОСТАТИЧЕСКОЙ ГИПОКИНЕЗИИ НА ФАРМАКОКИНЕТИКУ АЦЕТАМИНОФЕНА И РАСПРЕДЕЛЕНИЕ ЕГО В СЛЮНЕ ЗДОРОВЫХ ДОБРОВОЛЬЦЕВ

¹ Государственный научный центр РФ Институт медико-биологических проблем
РАН, Москва, Россия;

² Московская медицинская академия им. И. М. Сеченова, Москва, Россия

Изучена фармакокинетика ацетаминофена у здоровых добровольцев после однократного перорального приема в дозе 625 мг в условиях обычной жизнедеятельности и в условиях антиортостатической гипокинезии. Установлена высокая достоверная корреляция между концентрациями ацетаминофена в плазме крови и слюне добровольцев, а также между фармакокинетическими параметрами, рассчитанными по динамике его распределения в плазме и слюне. В условиях гипокинезии обнаружена тенденция к превышению концентрации ацетаминофена в слюне добровольцев по сравнению с плазмой крови, а также к снижению времени достижения максимальной концентрации, относительной биодоступности, периода полуэлиминации и среднего времени удержания препарата в организме, увеличению общего клиренса.

Ключевые слова: ацетаминофен, фармакокинетика, плазма, слюна, антиортостатическая гипокинезия.

Воздействие факторов космического полета (КП) приводит к сложным изменениям деятельности многих органов и функциональных систем организма, перестройке течения основных процессов метаболизма, что, несомненно, может оказать существенное влияние на всасывание, распределение и выведение лекарственных средств, применяемых в условиях полета с лечебно-профилактическими целями.

В свою очередь изменения фармакокинетических параметров медикаментозных препаратов может трансформировать ожидаемое терапевтическое действие в отношении начала и продолжительности лечебного эффекта или вызывать нежелательные побочные реакции.

Изучение фармакокинетики лекарственных препаратов проводится путем частого фракционного забора и последующего анализа образцов крови, что ограничивает применение данного метода в условиях КП. В этом случае для оценки концентрации лекарственных препаратов альтернативными являются неинвазивные методы, основанные на заборе и анализе биологических жидкостей, в частности слюны. Известно, что в обычных условиях жизнедеятельности человека терапевтические концентрации препарата ацетаминофен при приеме внутрь могут быть определены в слюне, причем соотношение его содержания в слюне и плазме крови являются постоянными [1].

Целью настоящего исследования являлось определение корреляционной зависимости препарата ацетаминофен в биологических жидкостях (слюне и плазме крови) как в условиях обычной жизнедеятельности, так и в условиях, приближенных к КП (общепринятой модели КП — антиортостатической гипокинезии).

Экспериментальная часть

В фармакокинетическое исследование были включены 7 практически здоровых лиц (мужчины) в возрасте от 38 до 47 лет. Процедуры исследований были одобрены Комиссией ГНЦ РФ — Института медико-биологических проблем РАН по биомедицинской этике, и от каждого из участников было получено информированное согласие.

Исследование проводилось в 2 этапа: сначала добровольцы принимали однократно натошак таблетированный препарат ацетаминофена в дозе 625 мг в обычных условиях жизнедеятельности (фоновое исследование).

После чего был перерыв в течение 2 сут, затем добровольцы помещались в условия антиортостатической гипокинезии (АНОГ), при этом они находились в положении лежа с углом наклона головной части тела относительно горизонта — 8°.

На 2-е сутки АНОГ добровольцы натошак повторно получали тот же препарат в той же дозе. После приема

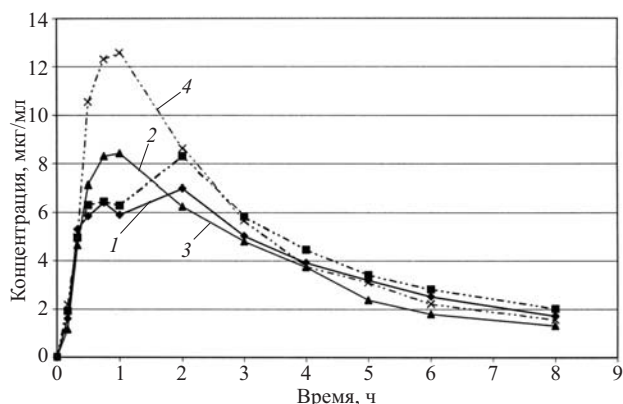


Рис. 1. Усредненные фармакокинетические кривые ацетаминофена: 1 – плазма фон; 2 – слюна фон; 3 – плазма АНОГ; 4 – слюна АНОГ.

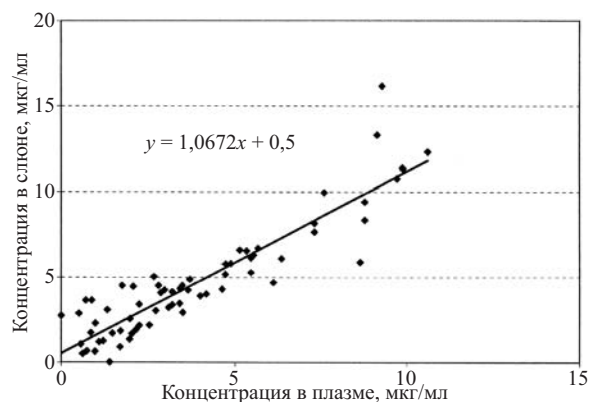


Рис. 2. График регрессионной зависимости концентрации ацетаминофена в слюне добровольцев от его концентрации в плазме крови после однократного перорального приема в дозе 625 мг в условиях обычной жизнедеятельности.

препарата добровольцы тщательно прополаскивали рот.

Кровь для анализа отбирали из кубитальной вены в гепаринизированные пробирки до и через 10, 20, 30, 45 мин, 1, 2, 3, 4, 5, 6 и 8 ч после приема препарата. Плазму крови отделяли центрифугированием и хранили при $-20\text{ }^{\circ}\text{C}$ до анализа. Слюну собирали в те же моменты времени и хранили при $-20\text{ }^{\circ}\text{C}$ до анализа.

Концентрацию ацетаминофена в плазме крови и слюне добровольцев определяли методом ВЭЖХ с УФ-спектрофотометрическим детектированием при длине волны 254 нм [2]. Предел детектирования препарата составлял 0,2 мкг/мл биожидкости, а коэффициент регрессии $r^2 = 0,9969$.

Полученные данные анализировали с помощью программы M-IND [3] 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_r , среднее время удерживания препарата в организме MRT , период полуэлиминации $T_{1/2}$ и объем распределения V_z .

Кроме того, рассчитывали относительную биодоступность f и отношение максимальных концентраций f^{II} ацетаминофена в условиях АНОГ по сравнению с обычными наземными условиями (по индивидуальным значениям $AUC_{0-\infty}$ и C_{\max} соответственно) [4].

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

Для изучения особенностей распределения ацетаминофена в слюне добровольцев рассчитывали также значения отношения концентрации ацетаминофена в слюне к таковым в плазме крови, проводили корреляционный анализ концентрации лекарственного средства в плазме крови и слюне, а также фармакокинетических параметров, рассчитанных по данным в плазме и слюне. Для этого рассчитывали параметрический показатель связи (коэффициент корреляции r), критерий достоверности (вероятность ошибки p), а также коэффициенты в уравнении линейной регрессии, которое имело вид $y = ax + b$, где x — данные, полученные по динамике распределения ацетаминофена в плазме крови добровольцев, y — данные, полученные по динамике распределения ацетаминофена в слюне добровольцев.

Результаты и их обсуждение

Динамика усредненных значений концентрации ацетаминофена в плазме крови и слюне добровольцев после приема таблетированного препарата в дозе

Фармакокинетические параметры ацетаминофена после однократного перорального приема в дозе 625 мг

Параметр	По концентрации в плазме крови		По концентрации в слюне	
	Фон ($n = 7$)	АНОГ ($n = 7$)	Фон ($n = 7$)	АНОГ ($n = 7$)
C_{\max} , мкг/мл	$9,79 \pm 0,80$	$10,12 \pm 1,46$	$10,52 \pm 1,55$	$14,61 \pm 2,54$
T_{\max} , ч	$1,19 \pm 0,29$	$0,86 \pm 0,07$	$1,33 \pm 0,30$	$0,86 \pm 0,07$
$AUC_{0-\infty}$, мкг · ч/мл	$42,12 \pm 4,99$	$36,02 \pm 4,80$	$46,89 \pm 9,06$	$47,18 \pm 6,73$
Cl_r , л/ч	$16,22 \pm 2,01$	$18,68 \pm 1,71$	$15,76 \pm 2,68$	$14,52 \pm 1,55$
$T_{1/2}$, ч	$3,90 \pm 0,71$	$2,90 \pm 0,24$	$3,86 \pm 0,48$	$2,98 \pm 0,33$
MRT , ч	$5,57 \pm 0,78$	$4,14 \pm 0,13$	$5,45 \pm 0,51$	$4,02 \pm 0,33$
V_z , л	$86,16 \pm 14,54$	$78,00 \pm 10,0$	$85,72 \pm 17,19$	$62,85 \pm 10,94$
f , %	—	$82,37 \pm 6,06$	—	—
f^{II} , %	—	$109,37 \pm 17,08$	—	—

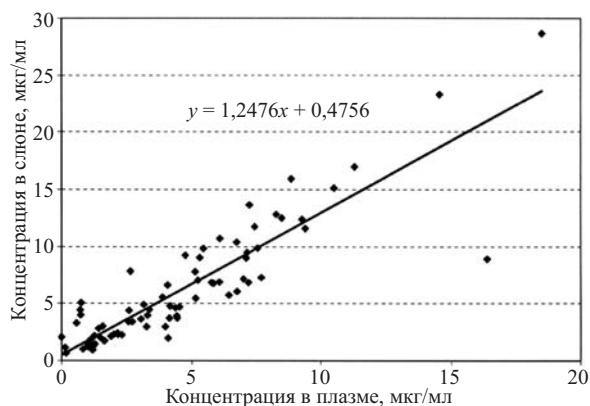


Рис. 3. График регрессионной зависимости концентрации ацетаминофена в слюне добровольцев от его концентрации в плазме крови после однократного перорального приема в дозе 625 мг в условиях антиортостатической гипокинезии.

625 мг в обычных наземных условиях (фон) и в условиях антиортостатической гипокинезии (АНОГ) представлена на рис. 1. Видно, что в условиях обычной жизнедеятельности регистрируются очень близкие значения концентраций ацетаминофена в плазме крови и слюне добровольцев практически во всех временных точках. И в плазме, и в слюне регистрируются 2 пика концентрации ацетаминофена — через 0,75 ч ($6,40 \pm 1,57$ и $6,45 \pm 1,09$ мкг/мл соответственно) и через 2 ч после приема препарата ($7,0 \pm 0,87$ и $8,29 \pm 1,87$ мкг/мл соответственно). На индивидуальных фармакокинетических кривых наблюдается 1 пик концентрации, время достижения которого в плазме варьирует от 0,33 до 2 ч, а в слюне — в интервале времени 0,5 – 2 ч. Сопоставление индивидуальных значений концентраций ацетаминофена в слюне и плазме показало, что концентрации в слюне незначительно превышают таковые в плазме, среднее значение этих отношений составляет 1,1036. Максимальные различия наблюдались во временных точках 0,17 и 2 ч (в 1,21 – 1,18 раза). Выявлена высокая степень линейной корреляции между индивидуальными значениями концентрации ацетаминофена в плазме крови и слюне здоровых добровольцев после приема препарата в условиях обычной жизнедеятельности ($r = 0,91$, $p < 0,001$, $n = 77$), график которой представлен на рис. 2.

В условиях АНОГ усредненные фармакокинетические кривые идентичны, регистрируется 1 пик концентрации (через 1 ч после приема), однако в слюне наблюдаются более высокие уровни ацетаминофена по сравнению с плазмой: $12,56 \pm 1,23$ и $8,43 \pm 0,78$ мкг/мл соответственно. Анализ индивидуальных фармакокинетических кривых показал, что по сравнению с фоновым исследованием время достижения максимальной концентрации в плазме и слюне варьирует в значительно более узких пределах — от 0,5 до 1 ч. Сравнивая данные по динамике распределения ацетаминофена в плазме и слюне добровольцев в условиях гипокинезии, необходимо отметить, что концентрации в слюне выше, чем в плазме крови, причем

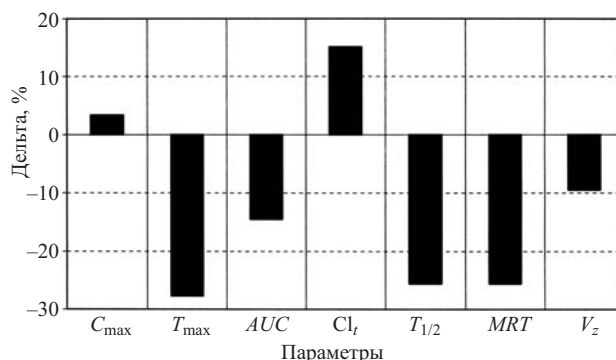


Рис. 4. Динамика изменения фармакокинетических параметров ацетаминофена в условиях антиортостатической гипокинезии.

эти различия значительно больше, чем в фоновом исследовании, хотя также статистически недостоверны. Наибольшие различия в значениях концентрации наблюдались в интервале времени 0,17 ч (в 1,89 раза), 0,5 – 2 ч (в 1,49 – 1,38 раза), а также 5 ч (в 1,31 раза). Среднее значение отношений концентраций ацетаминофена в слюне к плазме составляет 1,3382. Имеет место высокая степень линейной корреляции между индивидуальными значениями концентрации ацетаминофена в плазме крови и слюне здоровых добровольцев после приема препарата в условиях АНОГ ($r = 0,89$, $p < 0,001$, $n = 77$), что графически представлено на рис. 3.

Результаты расчетов фармакокинетических параметров ацетаминофена (в виде среднего значения \pm стандартная ошибка среднего) представлены в таблице. Из приведенных данных следует, что в условиях обычной жизнедеятельности значения фармакокинетических параметров ацетаминофена, рассчитанные по концентрации в плазме крови и слюне, практически совпадают. Корреляционный анализ индивидуальных значений фармакокинетических параметров, рассчитанных по данным в плазме и в слюне, выявил высокую достоверную линейную корреляцию для AUC ($r = 0,91$, $p < 0,01$), T_{max} ($r = 1,0$), Cl_t ($r = 0,97$, $p < 0,001$), V_z ($r = 0,75$, $p = 0,05$), линейную корреляционную связь средних размеров для C_{max} ($r = 0,60$, $p < 0,1$), $T_{1/2}$ ($r = 0,68$, $p < 0,1$), MRT ($r = 0,61$, $p < 0,1$).

В условиях АНОГ значения C_{max} и AUC , рассчитанные по концентрации в слюне, существенно выше, чем по плазме крови (на 44,4 и 31,0 $\Delta\%$ соответственно), Cl_t и V_z — умеренно ниже (на 22,3 и 19,4 $\Delta\%$ соответственно), а T_{max} , $T_{1/2}$ и MRT — практически совпадают. Выявленные различия статистически недостоверны. Установлена высокая достоверная линейная корреляция для C_{max} ($r = 0,94$, $p < 0,002$), AUC ($r = 0,94$, $p < 0,01$), T_{max} ($r = 1,0$), Cl_t ($r = 0,80$, $p < 0,05$), MRT ($r = 0,80$, $p < 0,05$), V_z ($r = 0,74$, $p = 0,05$), линейная корреляционная связь средних размеров для $T_{1/2}$ ($r = 0,60$, $p < 0,1$). Коэффициенты линейной регрессии для C_{max} составили: $a = 1,6312$, $b = -1,9001$; для AUC : $a = 1,3111$, $b = -0,0367$; для Cl_t : $a = 0,726$, $b = 0,959$; для V_z : $a = 0,8118$, $b = -0,4707$.

Динамика изменения фармакокинетических параметров ацетаминофена (по плазме крови) в условиях АНОГ, выраженная в Δ % по сравнению с обычными условиями жизнедеятельности, представлена на рис. 4. В условиях гипокинезии наблюдается тенденция к увеличению скорости всасывания и общего клиренса ацетаминофена, снижению относительной биодоступности, периода полуэлиминации и среднего времени удержания препарата в организме, однако выявленные различия статистически недостоверны. По-видимому, именно этими изменениями в процессах всасывания и элиминации ацетаминофена в условиях АНОГ обусловлено существенное превышение концентрации ацетаминофена в слюне добровольцев по сравнению с плазмой крови.

Необходимо отметить, что полученные нами данные не совсем согласуются с литературными. Так, в исследовании влияния режима двигательной активности на фармакокинетику ацетаминофена [5] было установлено, что во время сна и при резком ограничении двигательной активности во время постельного режима фармакокинетические параметры препарата изменялись незначительно, за исключением показателя *MRT*, который снижался. По-видимому, выявленные особенности обусловлены не только ограничением двигательной активности, но и изменениями гемодинамики в условиях АНОГ, а также нивелирующим влиянием ацетаминофена на клубочковую фильтрацию в состоянии АНОГ.

Таким образом, проведенное фармакокинетическое исследование показало, что существует высокая до-

стоверная корреляция между концентрациями ацетаминофена в плазме крови и слюне добровольцев, а также между фармакокинетическими параметрами, рассчитанными по динамике его концентрации в плазме крови и слюне, как в условиях обычной жизнедеятельности, так и в условиях антиортостатической гипокинезии. Это позволяет использовать слюну в фармакокинетических исследованиях ацетаминофена, однако необходимо учитывать, что в условиях гипокинезии концентрации препарата в слюне существенно превышает его концентрации в плазме крови.

В условиях антиортостатической гипокинезии обнаружена тенденция к уменьшению времени достижения максимальной концентрации, снижению относительной биодоступности, периода полуэлиминации и среднего времени удержания в организме, а также к увеличению общего клиренса препарата.

ЛИТЕРАТУРА

1. L. Putcha, N. M. Cintron, J. M. Vanderploeg, et al., *World conference on Clin. Pharmacol. and Therapeutics (Abstract)*, Stockholm (1986).
2. S. E. O'Connell and F. J. Zurzola, *J. Pharm. Sci.*, **71**, 1291 – 1294 (1982).
3. А. А. Агафонов, В. К. Пиотровский, *Хим.-фарм. журн.*, **25**(10), 16 – 19 (1991).
4. И. Б. Бондарева, В. Б. Герасимов, А. П. Дрожжин и др., *Проведение качественных исследований биоэквивалентности лекарственных средств*, Методические указания, Москва (2004).
5. R. H. Rumble, *Clin. Pharmacokinet.*, **20**, 167 – 173 (1991).

Поступила 27.05.08

EFFECT OF ANTIORTHOSTATIC HYPOKINESIA ON THE PHARMACOKINETICS OF ACETAMINOPHEN AND ITS DISTRIBUTION IN SALIVA OF HEALTHY VOLUNTEERS

I. B. Goncharov¹, I. V. Kovachevich¹, L. G. Repenkova¹, S. N. Kondratenko², and A. K. Starodubtsev²

¹ Institute of Medico-Biological Problems, Russian Academy of Sciences, Moscow, Russia;

² Sechenov Medical Academy, Moscow, Russia

The pharmacokinetics of acetaminophen in a group of healthy volunteers after a single peroral administration in a dose of 625 mg has been studied under normal and antiorthostatic hypokinesia (head-down bed rest) conditions. High reliable correlation has been established between the concentrations of acetaminophen in the blood plasma and saliva of volunteers and also between the pharmacokinetic parameters calculated from the dynamics of drug distribution in plasma and saliva. Under the conditions of head-down bed rest, the tendency to increase in the concentration of acetaminophen in the saliva in comparison to that in the blood plasma of volunteers, to decrease in the time of attaining the maximum drug concentration, the relative bioavailability, the time of half-elimination, and the average time of retention in an organism, and to increase in the general clearance has been observed.

Key words: acetaminophen, pharmacokinetics, plasma, saliva, head-down bed rest condition.