

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

DOI: 10.30906/0023-1134-2018-52-6-3-6
© Коллектив авторов, 2018

С. Н. Кондратенко¹, И. В. Ковачевич², Л. Г. Репенкова²

ВЛИЯНИЕ АНТИОРТОСТАТИЧЕСКОЙ ГИПОКИНЕЗИИ НА ФАРМАКОКИНЕТИКУ И БИОДОСТУПНОСТЬ ПРОПРАНОЛОЛА

¹ ГБОУ ВПО Первый Московский государственный медицинский университет им. И. М. Сеченова Министерства здравоохранения Российской Федерации, Россия, Москва, ул. Трубецкая, д. 8, стр. 2; e-mail: snko@mail.ru

² Государственный научный центр Российской Федерации — Институт медико-биологических проблем РАН, Россия, Москва, Хорошевское шоссе, д. 76А

Изучена фармакокинетика пропранолола у здоровых добровольцев после однократного перорального приема в дозе 80 мг в условиях обычной жизнедеятельности, на 2 сутки антиортостатической гипокинезии и на 1 сутки после окончания пребывания добровольцев в условиях гипокинезии. В условиях антиортостатической гипокинезии обнаружена тенденция к уменьшению максимальной концентрации пропранолола (-6%), площади под фармакокинетической кривой (-13%), периода полуэлиминации (-15%), среднего времени удерживания в организме (-17%) и объема распределения (-8%), а также к увеличению общего клиренса ($+13\%$), отношения максимальных концентраций ($125 \pm 23\%$) и относительной скорости всасывания препарата ($158 \pm 48\%$).

Ключевые слова: пропранолол; фармакокинетика; биодоступность; антиортостатическая гипокинезия.

Воздействие различных факторов космического полета приводит к изменениям в деятельности многих функциональных систем организма человека, что может вызывать перестройку основных процессов всасывания, распределения, биотрансформации и элиминации лекарственных средств из организма [1–4]. Эти изменения фармакокинетики могут существенно повлиять на биодоступность лекарственных средств, применяемых в условиях полета с лечебно-профилактическими целями, что потребует внесения коррекции в схемы их применения.

В ходе пилотируемых полетов могут возникать различные нарушения сердечного ритма. Поэтому представляется актуальным изучение особенностей фармакокинетики и относительной биодоступности различных сердечно-сосудистых препаратов, в том числе лекарственных средств из группы бета-адреноблокаторов, в процессе их апробации в условиях, моделирующих воздействие некоторых факторов космического полета.

Экспериментальная часть

Фармакокинетическое исследование проводили при участии 8 практически здоровых лиц (мужчины) в возрасте от 26 до 48 лет, в антропометрических показателях которых не было обнаружено выраженных различий, с использованием одной из моделей, воспроизводящей некоторые эффекты микрогравитации — 7-суточной антиортостатической гипокинезии (АНОГ)

с углом наклона — 8° . Все добровольцы были ознакомлены с методикой проведения исследования, и от каждого из участников получено информированное согласие.

Исследование проводилось в 3 последовательных этапа: I — сначала в условиях обычного двигательного режима (“фоновое исследование” — фон); II — затем на 2 сут АНОГ и III — на 1 сут после окончания пребывания добровольцев в условиях АНОГ (“период восстановления” — ПВ). Между окончанием I и началом II этапа исследования был сделан перерыв в течение 7 сут.

За 5 дней до начала и на протяжении всего исследования запрещали прием каких-либо лекарственных препаратов, витаминов и биологически активных добавок, за исключением испытуемого препарата.

На всех 3 этапах исследование проводили по стандартному протоколу: утром, после установки в кубитальную вену тefлоновой браунюли, отбирали исходную пробу крови. Затем добровольцы принимали однократно натощак пропранолол (анаприлин, производство РФ) в разовой дозе 80 мг строго в одно и то же время, препарат запивали 100 мл кипяченой воды комнатной температуры. Стандартный завтрак добровольцы получали через 1 ч после приема препарата.

Кровь для анализа отбирали из кубитальной вены в гепаринизированные пробирки до и через 0,33, 0,75, 1, 2, 3, 5 и 8 ч после приема препарата. Плазму крови от-

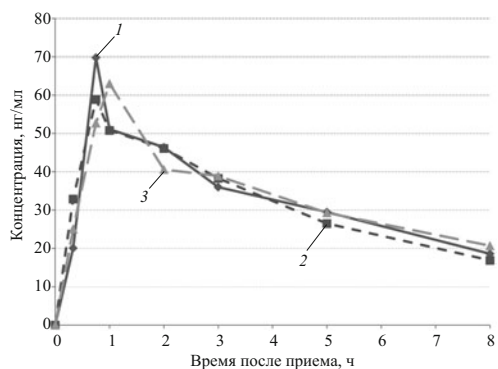


Рис. 1. Усредненные фармакокинетические кривые пропранолола: в фоне (1); АНОГ (2); ПВ (3).

деляли центрифугированием и хранили при $-20\text{ }^{\circ}\text{C}$ до анализа.

Концентрацию пропранолола в плазме крови добровольцев определяли методом ВЭЖХ с флуориметрическим детектированием [5] при длине волны возбуждения 276 нм, длине волны эмиссии 340 нм. Изолирование пропранолола из плазмы крови осуществляли методом жидкофазной экстракции с использованием в качестве экстрагента смеси диэтилового эфира и дихлорметана (4:1, v/v), реэкстрагента — разбавленного раствора серной кислоты. Количественное определение проводили методом внутреннего стандарта с использованием празозина гидрохлорида. Предел детектирования пропранолола составлял 5 нг/мл плазмы, а коэффициент регрессии $r^2 = 0,9978$.

Полученные данные анализировали с помощью программы M-IND [6] для персонального компьютера, рассчитывая модельно-независимые параметры: максимальную концентрацию C_{\max} , время её достижения T_{\max} , площадь под кривой концентрация — время AUC_{0-t} и $AUC_{0-\infty}$, общий клиренс Cl , среднее время удерживания препарата в организме MRT , период полужизни $T_{1/2}$ и объём распределения V_z , отношение максимальной концентрации к площади под фар-

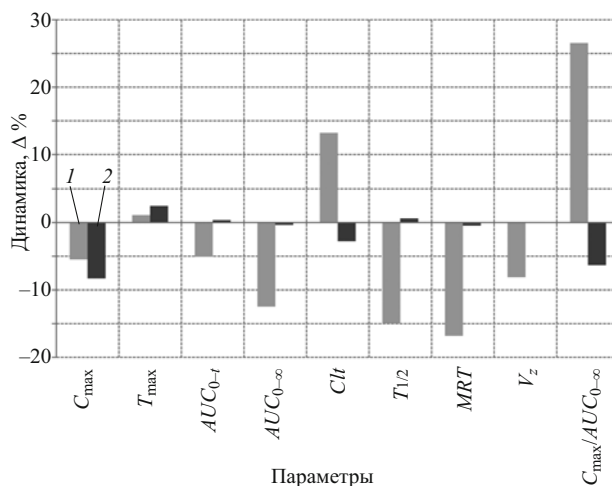


Рис. 2. Динамика изменения фармакокинетических параметров пропранолола в условиях АНОГ (1) и ПВ (2).

макокинетической кривой $C_{\max}/AUC_{0-\infty}$ (как характеристику скорости всасывания [7]).

Кроме того, рассчитывали относительную биодоступность f , относительную степень всасывания f^t , отношение максимальных концентраций f^H и относительную скорость всасывания пропранолола в условиях АНОГ и ПВ по сравнению с обычными условиями жизнедеятельности (по индивидуальным значениям $AUC_{0-\infty}$, AUC_{0-t} , C_{\max} и $C_{\max}/AUC_{0-\infty}$, соответственно) [7].

Статистическую обработку полученных результатов проводили с помощью программы “InStat” для персонального компьютера. Достоверность различий оценивали методом парной параметрической и непараметрической статистики при 5 % уровне значимости.

Результаты и их обсуждение

Динамика усредненных значений концентрации пропранолола в плазме крови добровольцев после приема препарата в дозе 80 мг в условиях обычной

Фармакокинетические параметры пропранолола после однократного перорального приема в дозе 80 мг

Параметр	Фон	АНОГ	ПВ
C_{\max} , нг/мл	70,9 ± 15,4	67,0 ± 6,2	65,0 ± 6,6
T_{\max} , ч	0,91 ± 0,16	0,92 ± 0,17	0,93 ± 0,05
AUC_{0-t} , нг · ч/мл	268,1 ± 37,7	254,5 ± 28,2	269,1 ± 28,3
$AUC_{0-\infty}$, нг · ч/мл	448,9 ± 64,8	392,9 ± 51,3	447,3 ± 55,1
Cl , л/ч	206,4 ± 30,2	233,7 ± 35,6	200,7 ± 31,5
$T_{1/2}$, ч	5,9 ± 0,6	5,0 ± 0,6	5,9 ± 0,6
MRT , ч	8,6 ± 0,9	7,2 ± 0,8	8,6 ± 0,8
V_z , л	1630,6 ± 197,6	1498,4 ± 146,8	1630,7 ± 222,5
$C_{\max}/AUC_{0-\infty}$, 1/ч	0,1600 ± 0,0296	0,2024 ± 0,0459	0,1498 ± 0,0119
f , %	-	95,21 ± 13,10	111,71 ± 10,46
f^t , %	-	100,86 ± 10,11	113,08 ± 11,35
f^H , %	-	124,92 ± 22,85	119,76 ± 19,02
Относительная скорость всасывания, %	-	157,85 ± 47,52	109,98 ± 19,05

жизнедеятельности на 2 сут пребывания добровольцев в условиях АНОГ и на 1 сут после окончания пребывания добровольцев в условиях гипокинезии представлена на рис. 1.

Видно, что усредненные фармакокинетические кривые пропранолола идентичны. На всех этапах исследования препарат быстро всасывался из желудочно-кишечного тракта в системный кровоток. Через 20 мин после приема пропранолол регистрировался в плазме крови добровольцев — в среднем (20 ± 4), (33 ± 10) и (25 ± 8) нг/мл соответственно в фоне, АНОГ и ПВ; пик концентрации в плазме — (70 ± 16), (59 ± 7) и (63 ± 6) нг/мл соответственно — достигался через 0,75 – 1 ч после приема. Затем препарат постепенно выводился из организма добровольцев и через 8 ч еще обнаруживался в плазме — (19 ± 4), (17 ± 4) и (21 ± 3) нг/мл соответственно.

Анализируя индивидуальные фармакокинетические кривые, можно отметить, что максимальные уровни пропранолола в плазме регистрировались в фоне в интервале времени 0,75 – 2 ч, в АНОГ – 0,33 – 2 ч, в ПВ – 0,75 – 1 ч и варьировали в пределах 31 – 164, 38 – 89 и 32 – 82 нг/мл соответственно. При этом в фоне у 1 добровольца наблюдалось 3 пика концентрации, в АНОГ — у 3 добровольцев и в ПВ — у 2 добровольцев зарегистрировано по 2 пика концентрации. Имел место умеренный разброс индивидуальных значений концентрации пропранолола в плазме добровольцев, коэффициент вариации составил в фоне: 35 – 64 %, в АНОГ — 25 – 83 %, в ПВ — 24 – 81 %.

Результаты расчетов параметров фармакокинетики и относительной биодоступности пропранолола (в виде среднего значения \pm стандартная ошибка среднего) представлены в таблице, а динамика изменения средних значений фармакокинетических параметров пропранолола в условиях АНОГ и ПВ, выраженная в $\Delta\%$ по сравнению с обычными условиями жизнедеятельности, приведена на рис. 2.

Из представленных данных следует, что в условиях АНОГ наблюдается тенденция к снижению значений максимальной концентрации ($-5,5 \Delta\%$), площади под фармакокинетической кривой ($-5,1$ и $-12,5 \Delta\%$), периода полуэлиминации ($-15,0 \Delta\%$), среднего времени удерживания препарата ($-16,8 \Delta\%$), объема его распределения в организме ($-8,1 \Delta\%$) и увеличению общего клиренса ($+13,2 \Delta\%$) и скорости всасывания ($+26,6 \Delta\%$) препарата. Как и в фоне, в АНОГ имел место умеренный разброс индивидуальных значений фармакокинетических параметров (28 – 62 и 26 – 64 % соответственно).

Выявленная в АНОГ тенденция изменения фармакокинетики пропранолола в ПВ нивелируется, достигая значений, аналогичных в фоне, за исключением максимальной концентрации, которая в период восстановления еще незначительно снижается (до $-8,3 \Delta\%$). Коэффициент вариации фармакокинетических параметров в ПВ составил 13 – 42 %.

В условиях АНОГ относительная биодоступность ($95,2 \pm 13,1$) % и относительная степень всасывания

($100,9 \pm 10,1$) % пропранолола практически не отличаются от фона, а в ПВ — несколько выше: ($111,7 \pm 10,5$) и ($113,1 \pm 11,4$) % соответственно. При этом отношение максимальных концентраций в АНОГ значительно выше ($124,9 \pm 22,9$) % по сравнению с фоном, а в ПВ наблюдается динамика к незначительному снижению — ($119,8 \pm 19,0$) %. Относительная скорость всасывания пропранолола в условиях АНОГ значительно возрастает по сравнению с фоном — ($157,9 \pm 47,5$) %, в ПВ наблюдается тенденция приближения к фоновым значениям — ($110,0 \pm 19,1$) %. Индивидуальный разброс значений параметров относительной биодоступности пропранолола в АНОГ и ПВ был умеренным (28 – 52 и 25 – 42 % соответственно), за исключением относительной скорости всасывания в АНОГ, где коэффициент вариации значительно выше (85 %).

Необходимо отметить, что значения фармакокинетических параметров пропранолола в фоне аналогичны литературным данным [5, 8, 9], а выявленная динамика изменения фармакокинетики пропранолола в условиях АНОГ согласуется с данными, полученными нами ранее для ацетаминофена [10]. При этом выявленные различия в фармакокинетике пропранолола в условиях АНОГ и ПВ статистически недостоверны.

Таким образом, изучение фармакокинетики пропранолола в обычных условиях жизнедеятельности, на 2 сут АНОГ и по ее окончании показало, что в условиях АНОГ наблюдается тенденция к уменьшению максимальной концентрации пропранолола, площади под фармакокинетической кривой, периода полуэлиминации, среднего времени удерживания препарата в организме и объема его распределения, а также к увеличению общего клиренса, отношения максимальных концентраций и относительной скорости всасывания препарата.

На 1 сут после окончания пребывания добровольцев в условиях антиортостатической гипокинезии эти изменения фармакокинетики пропранолола нивелируются, за исключением максимальной концентрации (которая в период восстановления незначительно снижается), относительной степени всасывания и относительной биодоступности, которые в этих условиях несколько повышаются.

Полученные данные позволяют рекомендовать пропранолол при проведении рациональной фармакотерапии острых заболеваний сердечно-сосудистой системы в условиях пилотируемых космических полетов.

ЛИТЕРАТУРА

1. A. I. Grigoriev, *Advan. in Space Biology and Medicine*, S. L. Bonting (ed.), Vol. 2, London (1992), pp. 1 – 42.
2. L. Putcha, N. M. Cintron, J. M. Vanderploeg, *Ann. Sci. Meet. Of Aerosp. Med. Assoc.*, Wash. (1989).
3. И. В. Ковачевич, С. Н. Кондратенко, А. К. Стародубцев, Л. Г. Репенкова, *Хим.-фарм. журн.*, **43**(3), 8 – 11 (2009); *Pharm. Chem. J.*, **43**(3), 130 – 133 (2009).
4. N. M. Cintron, H. W. Lane, C. S. Leach, *Physiologist*, **33**(1), 16 – 19 (1990).
5. Т. В. Сапрыгина, Ю. Р. Петросян, А. Б. Казарян, В. Г. Кукес, *Хим.-фарм. журн.*, **23**(9), 1143 – 1146 (1989).

6. А. А. Агафонов, В. К. Пиотровский, *Хим.-фарм. журн.*, **25**(10), 16 – 19 (1991).
7. И. Б. Бондарева, С. В. Буданов, Н. Д. Бунятян и др., *Оценка биоэквивалентности лекарственных средств*, Методические указания, Москва (2008), с. 19.
8. Л. Е. Холодов, В. П. Яковлев, *Клиническая фармакокинетика*, Москва (1985).
9. T. Walle, T. C. Tagan, K. Walle, et al., *Clin. Pharmacol. Ther.*, **30**(6), 790 – 795 (1981).
10. И. Б. Гончаров, И. В. Ковачевич, Л. Г. Репенкова и др., *Хим.-фарм. журн.*, **43**(5), 3 – 6 (2009); *Pharm. Chem. J.*, **43**(5), 235 – 238 (2009).

Поступила 20.06.16

EFFECT OF ANTIORTHOSTATIC HYPOKINESIA ON THE PHARMACOKINETICS AND BIOAVAILABILITY OF PROPRANOLOL

S. N. Kondratenko¹, I. V. Kovachevich², and L. G. Repenkova²

¹ I. M. Sechenov First Moscow State Medical University, Moscow, 119991 Russia

² Institute of Biomedical Problems, Russian Academy of Sciences, State Research Center of the Russian Federation, Moscow, 123007 Russia

The pharmacokinetics of propranolol has been studied in a group of healthy volunteers after single peroral administration in a dose of 80 mg under normal conditions, on the 2nd day of antiorthostatic hypokinesia (head-down bed rest conditions), and after termination of the stay under these conditions. Under the conditions of head-down bed rest, the tendency to decrease in the maximum propranolol concentration (– 6 D%), area under pharmacokinetic curve (–13 D%), time of half-elimination (–15 D%), average time of retention in the organism (–17 D%), and distribution volume (–8 D%), and to increase in the total clearance (+13 D%), the ratio of maximum concentrations (125 + 23%), and the relative rate of drug absorption (158 + 48%) were observed.

Keywords: propranolol; pharmacokinetics; bioavailability; antiorthostatic hypokinesia; head-down bed rest condition.