

# ФАРМАКОКИНЕТИКА

DOI: 10.30906/0869-2092-2022-85-7-23-31

## ОЦЕНКА ВЛИЯНИЯ ИНДИВИДУАЛЬНЫХ ХАРАКТЕРИСТИК ДОБРОВОЛЬЦЕВ И РЕЖИМОВ ВВЕДЕНИЯ НА ФАРМАКОКИНЕТИКУ ЯНТАРНОЙ КИСЛОТЫ В СОСТАВЕ РАЗНЫХ ЛЕКАРСТВЕННЫХ ПРЕПАРАТОВ

В. Б. Василюк<sup>1,2</sup>, А. Б. Верведа<sup>1,3</sup>, А. Л. Коваленко<sup>3</sup>,  
М. В. Фарапонова<sup>1</sup>, Г. И. Сыраева<sup>1,4</sup>

Проведен сравнительный анализ фармакокинетических параметров янтарной кислоты после внутривенного введения препаратов “Унифузол, раствор для инфузий 1,4 %”, “Реамберин, раствор для инфузий 1,5 %”, “Ремаксол раствор для инфузий”, “Цитофлавин, раствор для внутривенного введения” (ООО “НТФФ “ПОЛИСАН”, г. Санкт-Петербург) по результатам серии клинических исследований, осуществленных в 2017 – 2022 гг. Установлено, что двухкамерная модель является оптимальной для определения параметров фармакокинетики янтарной кислоты, получены значимые различия между исследуемыми препаратами по фармакокинетическим параметрам ( $C_{max}$ ,  $T_{max}$ ,  $AUC_{0-\infty}$ ,  $MRT$ ), что связано с особенностями содержания активных компонентов, дозой и режимом введения. При этом антропометрические и гендерно-возрастные особенности добровольцев не оказывали значимого влияния на большинство фармакокинетических параметров янтарной кислоты.

**Ключевые слова:** янтарная кислота; реамберин; ремаксол; унифузол; цитофлавин; фармакокинетика; возраст; антропометрические характеристики; здоровые добровольцы.

### ВВЕДЕНИЕ

Янтарная кислота (ЯК) широко применяется в различных областях клинической практики [2, 4, 9]. Такое многообразие использования ЯК обусловлено непосредственным участием сукцината в процессах тканевого дыхания и окислительного фосфорилирования. В России ЯК доступна в составе различных лекарственных препаратов (ЛП): мексидоле, реамберине, ремаксоле, цитофлавине, лимонтаре, когитуме и др. [14].

Каждый из ЛП, содержащий ЯК и применяемый в клинической практике, имеет определенные показания к применению, поэтому достаточно редко встречаются публикации, отражающие сравнительную эффективность различных ЛП с янтарной кислотой при разных патологических состояниях.

В отдельных исследованиях, посвященных эффективности сукцинатсодержащих ЛП преимущественно на доклиническом этапе, анализируются особенности фармакодинамики ЯК совместно с влиянием других активных компонентов. В частности, сравнительный доклинический анализ эффективности цитофлавина и реамберина для коррекции перекисного окисления липидов, индуцированных ультрафиолетовым облучением, свидетельствовал о преимуществах цитофлавина как в плане повышения физической выносливости лабораторных животных, так и в отношении нормализации прооксидантно-антиоксидантного равновесия в облучаемом организме, что обосновано дополнением ЯК в этом ЛП такими активными компонентами, как рибоксин, рибофлавин, никотинамид, потенцирующими действие экзогенного сукцината [13]. Гепатозащитная активность, оцениваемая по уровню биохимических показателей крови и структурных нарушений печени при моделировании повреждения печени противотуберкулезными ЛП, снижалась в ряду ремаксол — реамберин — адеметионин [15].

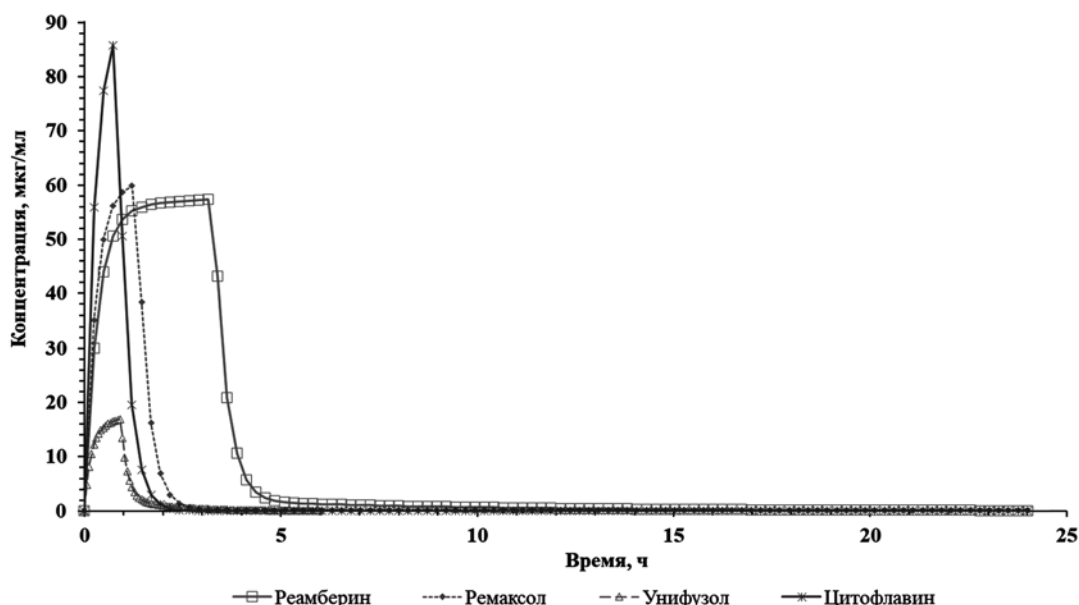
Особенности распределения, метаболизма и элиминации ЯК в составе различных ЛП также не нашли широкого отражения в доступных публикациях. Однако интенсивное развитие персонализации лекарственной терапии подразумевает всестороннюю оценку влияния различных факторов, влияющих как на фар-

<sup>1</sup> ООО “Научно-исследовательский центр Эко-безопасность”, Россия, 196143, Санкт-Петербург, проспект Юрия Гагарина, д. 65.

<sup>2</sup> ФГБОУ ВО Северо-Западный государственный медицинский университет имени И. И. Мечникова Минздрава РФ, Россия, 191015, Санкт-Петербург, ул. Кирочная, д. 41.

<sup>3</sup> ФГБУ Научно-клинический центр токсикологии имени академика С. Н. Голикова ФМБА РФ, Россия, 192019, Санкт-Петербург, ул. Бехтерева, д. 1.

<sup>4</sup> ФГБОУ ВО Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет имени академика И. П. Павлова Минздрава РФ, Россия, 197022, Санкт-Петербург, ул. Льва Толстого, д. 6 – 8.



**Рис. 1.** Модельные (двухкамерная модель) медианные значения концентрации янтарной кислоты в плазме крови добровольцев при однократном внутривенном введении реамберина (2000 мл, 10 мл/мин), ремаксоло (800 мл, 10,0 мл/мин), унифузола (250 мл, 4,5 мл/мин) и цитофлавина (40,0 мл в разведении до 200 мл, 4,0 мл/мин).

макодинамику, так и фармакокинетику используемых ЛП. Полученные данные будут способствовать повышению эффективности и безопасности применения отдельных ЛП на основе ЯК.

Целью настоящей работы явилось получение модельных фармакокинетических параметров (ФКП) ЯК и изучение возможного влияния на основные кинетические процессы других активных компонентов реамберина, ремаксоло, унифузола и цитофлавина.

## МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

Проведен сравнительный анализ ФКП ЯК после внутривенного введения ЛП “Унифузол, раствор для инфузий 1,4%”, “Реамберин, раствор для инфузий 1,5%”, “Ремаксол раствор для инфузий”, “Цитофлавин, раствор для внутривенного введения” (ООО “НТФФ “ПОЛИСАН”, г. Санкт-Петербург) по результатам отдельных клинических исследований, которые проводили на базе ООО “Научно-исследовательский центр Эко-безопасность” (г. Санкт-Петербург) в 2017 – 2022 гг. [5 – 8].

В анализ ФКП ЯК включены 73 здоровых добровольца мужского и женского пола в возрасте от 20 до 54 лет. Подробная характеристика гендерных и антропометрических данных добровольцев представлена ниже.

Определение содержания ЯК в плазме крови добровольцев проведено с использованием метода высокоэффективной жидкостной хроматографии и тандемной масс-спектрометрии (ВЭЖХ-МС/МС). Количественное определение ЯК в плазме крови осуществлялось согласно требованиям Руководства по экспертизе лекарственных средств [11] методом ВЭЖХ-МС/МС с

учетом того, что аналит является эндогенным соединением.

Фармакокинетику ЯК оценивали после внутривенного введения реамберина объемом 2000 мл со скоростью 10 мл/мин (доза ЯК 10,56 г, время введения 3,3 ч, точки забора крови — за 45 мин до начала введения, через 10, 15, 20, 25, 30, 35, 40, 45 мин, 1 ч, 1 ч 15 мин, 1 ч 30 мин, 1 ч 45 мин, 2 ч, 2 ч 30 мин, 3 ч, 3 ч 30 мин, 4, 5, 6, 9, 12 и 24 ч после начала введения), ремаксоло объемом 800 мл со скоростью 10,0 мл/мин (доза ЯК 4,224 г, время введения 1,33 ч, точки забора крови — за 45, 30, 15 мин до начала введения, через 15, 30, 45 мин, 1 ч, 1 ч 15 мин, 1 ч 30 мин, 1 ч 45 мин, 2 ч, 2 ч 20 мин, 2 ч 40 мин, 3 ч, 3 ч 30 мин, 4, 5, 6, 9, 12 и 24 ч после начала введения), унифузола объемом 250 мл со скоростью 4,5 мл/мин (доза ЯК 1,32 г, время введения 0,93 ч, точки забора крови — за 45 мин до начала введения, через 10, 20, 30, 45, 55, 75, 90, 105, 120, 150 мин; 3, 4, 5 и 6 ч после начала введения) и цитофлавина объемом 40,0 мл в разведении до 200 мл с 0,9% раствором натрия хлорида со скоростью 4,0 мл/мин (доза ЯК 4,0 г, время введения 0,83 ч, точки забора крови — за 45, 30, 15 мин до начала введения, через 10, 20, 30, 40, 50 мин, 1 ч, 1 ч 15 мин, 1 ч 30 мин, 1 ч 45 мин, 2 ч, 2 ч 20 мин, 2 ч 40 мин, 3 ч, 3 ч 30 мин, 4, 5, 6, 9, 12 и 24 ч после начала введения).

Для анализа фармакокинетических параметров (ФКП) ЯК по данным зависимости концентрации в плазме крови от времени в соответствии с рекомендациями директивных документов [10] устанавливали и рассчитывали следующие фармакокинетические показатели:  $C_{\max}$  — максимальная концентрация ЯК в плазме крови;  $T_{\max}$  — время достижения максималь-

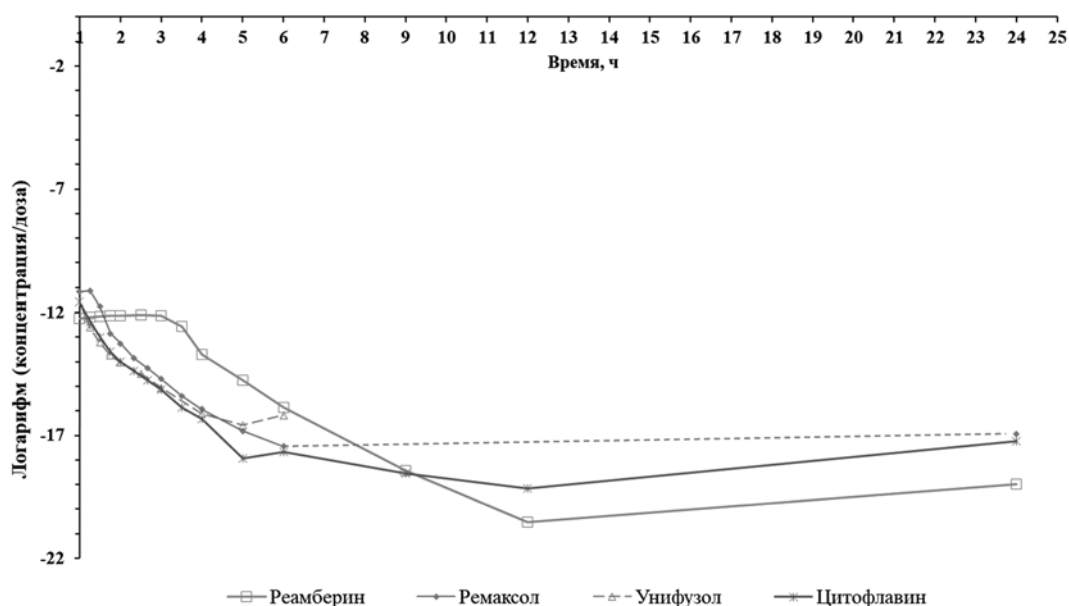


Рис. 2. Медианные значения концентрации янтарной кислоты (нормированной по дозе) в плазме крови добровольцев после введения реамберина, ремаксола, унифузола и цитофлавина.

ной концентрации;  $AUC_{0-\infty}$  — площадь под фармакокинетической кривой, начиная с нулевого значения времени до бесконечности;  $Cl$  — общий клиренс;  $V$  — гипотетический объем распределения;  $V_{ss}$  — стационарный объем распределения;  $t_{1/2}$  — период полувыведения;  $MRT$  — среднее время удерживания препарата в организме.

Математико-статистический анализ результатов осуществляли с использованием пакетов Microsoft Excel 2013, STATISTICA 13.0 и программы PKSolver [17].

Для расчета ФКП строили одно-, двух- и трехкамерные модели с применением программы PKSolver.

Для определения нормальности значений использовали критерий  $W$  Шапиро — Уилка. Нормально распределенные данные представлены в виде среднего арифметического значения ( $M$ ) и среднего квадратического отклонения ( $SD$ ): ( $M \pm SD$ ), асимметрично распределенные — медиана ( $Me$ ), минимальное ( $Min$ ) и максимальное ( $Max$ ) значения:  $Me (Min; Max)$ . Приводили общее количество добровольцев в каждой группе ( $N$ ).

Показатели качества фармакокинетических моделей — стандартная ошибка взвешенных остатков ( $SE$ ) и информационный критерий Акаике (Akaike's

information criterion, AIC), представлены в виде  $M$  и ошибки среднего арифметического значения ( $m$ ): ( $M \pm m$ ).

Для сравнения нескольких независимых выборок (препаратов) применяли ранговый анализ вариаций по Краскелу — Уоллису (Kruskal — Wallis ANOVA). В случае установления статистически значимых различий между всеми группами, для выявления различий между отдельными использовали апостериорный метод “Сравнение средних рангов для всех групп” (непараметрический Dunn test), учитывающий проблему множественных сравнений.

Оценку влияния различных факторов на ФКП проводили с использованием модуля GLM (Общие линейные модели) программы STATISTICA 10.0.

## РЕЗУЛЬТАТЫ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ

Основные антропометрические и возрастные характеристики добровольцев, которым вводили исследуемые ЛП, содержащие ЯК, представлены в табл. 1. Анализировали возраст, массу тела, рост и индекс массы тела (ИМТ) добровольцев.

Анализ данных табл. 1 показал, в целом, соизмеримость изучаемых показателей у добровольцев, получавших различные ЛП, что подтвердили результаты

Таблица 1. Антропометрические и возрастные характеристики добровольцев исследуемых групп ( $(M \pm SD)/Me (Min; Max)$ )

ЛП	N	Масса тела, кг	Возраст, лет	ИМТ	Рост, см
Реамберин	37	75,6 ± 7,2	26,0 (20,0; 38,0)	23,3 (22,4; 29,3)	177,4 ± 6,2
Ремаксол	12	77,7 ± 7,2	28,5 ± 7,1	24,4 ± 1,6	178,1 ± 5,3
Унифузол	12	69,5 ± 14,4	26,8 ± 7,0	22,7 (19,6; 29,1)	171,8 ± 12,1
Цитофлавин	12	69,5 ± 13,9	25,0 (22,0; 54,0)	23,3 ± 3,5	172,1 ± 7,2

оценки с применением Kruskal — Wallis ANOVA, установившие отсутствие статистически значимых различий между всеми группами.

В клинических исследованиях реамберина и ремаксоло принимали участие только добровольцы мужского пола. При введении унифузола и цитофлавина представители мужского и женского пола составили, соответственно, 6 (50 %) и 6 (50 %), а также 8 (67 %) и 4 (33 %) добровольцев.

В ходе предыдущих исследований характера распределения и выведения ЯК после введения препарата реамберина [1] было установлено, что метод статистических моментов (внемоделный подход) дает наименее достоверную характеристику кинетических процессов, а двухкамерная фармакокинетическая модель наилучшим образом соответствует динамике концентраций ЯК в крови здоровых добровольцев.

Для подтверждения полученной гипотезы на основе данных о концентрации ЯК в плазме крови добровольцев после введения четырех изучаемых препаратов с применением программы PKSolver были получены ФКП на основе одно-, двух- и трехкамерных моделей. Для оценки показателей качества построенных моделей использовали стандартную ошибку взвешенных остатков (SE) [17] и информационный критерий Акаике (AIC) — критерий выбора модели из класса пара-

метризованных моделей, зависящих от разного числа параметров [16]. Лучшая модель соответствует минимальному значению каждого из используемых показателей качества модели.

Полученные результаты сравнительной оценки качества моделей (табл. 2) свидетельствовали о более низких значениях показателя SE и AIC, а, соответственно, о более высоком качестве двухкамерной модели для большинства ЛП, включая объединенную группу. Для ремаксолола и цитофлавина более качественная аппроксимация была получена для однокамерной модели, но с учетом сопоставимости результатов (в пределах ошибки) в качестве основной модели использовали двухкамерную.

Проведенные клинические исследования ЛП, содержащих ЯК, преследовали разные цели, поэтому дозы и параметры введения заметно различались. Анализ концентрационных кривых ЯК после введения анализируемых ЛП (рис. 1) показал, что фармакокинетический профиль имеет стандартный вид, характерный для внутривенного введения ЛП с постоянной скоростью в течение короткого промежутка времени [12]. Продолжительность стадии нарастания концентрации соответствовала периоду внутривенного введения с максимумом в точке ее окончания с последующим резким снижением в течение около 1 ч и далее —

Таблица 2. Параметры качества аппроксимации данных, полученных при обследовании добровольцев, в рамках одно-, двух- и трехкамерных моделей ( $M \pm m$ )

Модель	Все ЛП		Реамберин		Ремаксоло		Унифузол		Цитофлавин	
	SE	AIC	SE	AIC	SE	AIC	SE	AIC	SE	AIC
Однокамерная	4,24 ± 0,53	102,8 ± 4,4	5,44 ± 0,91	128,1 ± 4,1	3,67 ± 0,44	95,7 ± 5,4	1,96 ± 0,90	39,8 ± 4,7	3,21 ± 0,49	90,9 ± 6,0
Двухкамерная	3,81 ± 0,33	102,1 ± 4,6	4,42 ± 0,47	127,3 ± 3,5	4,27 ± 0,51	102,3 ± 5,6	1,88 ± 1,07	33,4 ± 6,0	3,4 ± 0,49	93,2 ± 6,4
Трехкамерная	3,99 ± 0,41	103,4 ± 4,7	4,65 ± 0,60	129,3 ± 3,7	4,31 ± 0,51	103,9 ± 5,7	2,38 ± 1,49	37,2 ± 6,0	3,25 ± 0,58	89,1 ± 9,8

Таблица 3. Фармакокинетические параметры янтарной кислоты после введения добровольцам исследуемых препаратов ( $Me$  (Min; Max))

ФКП	Уровень параметра для различных ЛП				<i>p</i> -значение <sup>1</sup>
	Реамберин	Ремаксоло	Унифузол	Цитофлавин	
$T_{max}$ , ч	3,3 (3,3; 3,3)	1,33 (1,33; 1,33)	0,92 (0,92; 0,92)	0,83 (0,83; 0,83)	< 0,0001*
$C_{max}$ , мкг/мл	58,2 (34,7; 97,6)	59,4 (39,2; 77,1)	17,4 (9,9; 41,9)	89,7 (11,5; 108,9)	< 0,0001*
$AUC_{0-\infty}$ , мкг · ч/мл	200,9 (114,8; 488,4)	91,2 (64,0; 152,9)	19,3 (9,9; 40,2)	95,1 (10,2; 623,4)	< 0,0001*
$V_1$ , л	17,3 (11,5; 41,4)	13,5 (5,3; 24,5)	8,8 (0,1; 27,4)	12,1 (4,5; 37,9)	0,004*
$V_2$ , л	21,1 (0,0; 825,3)	168,0 (1,5; 2187,7)	18,7 (0,0; 29,6)	92,6 (5,7; 3834,4)	0,007*
$V_{ss}$ , л	39,3 (11,5; 837,1)	177,6 (7,1; 2199,1)	30,6 (8,9; 53,1)	117,1 (17,8; 3855,1)	0,004*
$Cl_1$ , л/ч	52,5 (21,6; 91,9)	46,2 (27,6; 65,9)	68,8 (32,8; 133,3)	42,1 (6,4; 391,7)	0,010*
$Cl_2$ , л/ч	3,08 (0,00; 32,2)	6,99 (0,16; 43,52)	18,69 (0,00; 146)	7,85 (2,60; 62,10)	0,001*
$t_{1/2}$ , ч	0,22 (0,13; 0,83)	0,23 (0,07; 0,48)	0,11 (0,10; 0,19)	0,20 (0,01; 2,23)	< 0,0001*
$MRT$ , ч	0,76 (0,19; 20,67)	3,75 (0,12; 76,94)	0,39 (0,17; 0,59)	1,91 (0,36; 600,91)	< 0,0001*

<sup>1</sup> *p*-значение в Kruskal — Wallis ANOVA;

\* различия статистически значимы ( $p \leq 0,05$ ).

медленной фазой уменьшения концентрации на протяжении всего периода наблюдения до фоновых уровней. Уровень максимальной концентрации не был прямо пропорционален уровню дозы ЯК (реамберин — 10,56 г, ремаксол — 4,224 г, унифузол — 1,32 г, цитофлавин — 4,0 г), а являлся производной от дозы и основных параметров введения.

Обобщенные ФКП ЯК у добровольцев после однократного внутривенного введения реамберина, ремаксола, унифузола и цитофлавина, а также их сравнительная оценка представлены в табл. 3. В настоящем исследовании проведено сравнение между собой отдельных ФКП, полученных для каждого ЛП, с использованием непараметрического дисперсионного анализа. Выявление статистически значимых различий между всеми ЛП являлось основанием для установления отличий сочетания отдельных ЛП и, соответственно, возможного влияния на фармакокинетику ЯК факторов, характеризующих применение и исследуемые компоненты ЛП.

Анализ данных табл. 3 показал, что с применением Kruskal — Wallis ANOVA для всех ФКП выявлены высоко статистически значимые ( $p < 0,0001$ ) или статистически значимые различия ( $p \leq 0,05$ ) между всеми исследуемыми ЛП. Для установления различий между отдельными ЛП использовали непараметрический Dunn-тест.

Значения  $T_{\max}$  полностью соответствовали длительности периода введения ЛП и установленные статистически значимые различия связаны только с отличиями в продолжительности введения, что может свидетельствовать об отсутствии влияния других факторов на анализируемый параметр.

Уровень  $C_{\max}$ , как дозозависимого показателя, различался в соответствии со значениями введенного количества ЯК, но не прямо пропорционально (рис. 1). Так, медианное значение анализируемого параметра после введения реамберина — максимальное количество ЯК (10,56 г) — составило 58,2 мкг/мл, что было более чем в 1,5 меньше, чем после введения цитофла-

вина (4,0 г). Статистически значимые различия ( $p < 0,0001$ ) с применением Dunn-теста установлены только между унифузолом (1,32 г) в сравнении с остальными 3 ЛП. Отсутствие прямой зависимости между дозой и  $C_{\max}$  при использовании различных компонентов на основе ЯК и способов их применения обуславливает целесообразность учета совокупности различных факторов, а не автоматический пересчет доз при принятии решения об использовании конкретного ЛП для достижения максимальной концентрации в крови.

Параметр, свидетельствующий об общем содержании ЛП в плазме крови в различные интервалы времени после его введения —  $AUC_{0-\infty}$ , имел более отчетливую, но не прямо пропорциональную зависимость от дозы ЯК, составляя для реамберина (10,56 г), ремаксола (4,224 г), цитофлавина (4,0 г) и унифузола (1,32 г), соответственно, 200,9 (114,8; 488,4), 91,2 (64,0; 152,9), 95,1 (10,2; 623,4) и 19,3 (9,9; 40,2) мкг · ч/мл. Дополнительно проведенный анализ параметра  $AUC_{0-\infty}/\text{доза}$  показал отсутствие значимых различий между всеми изучаемыми ЛП. Представленные результаты позволяют сделать заключение о значимости данных по исходной дозе ЯК для оценки ее средней концентрации в крови независимо от используемого ЛП.

Значительно менее выраженные отличия между различными ЛП установлены для показателя гипотетический объем распределения, являющимся коэффициентом пропорциональности между дозой ЛП и его начальной концентрацией в плазме крови (центральной камере —  $V_1$ ). Полученные данные могут свидетельствовать об отсутствии выраженного влияния различных факторов на процессы распределения ЯК в центральной камере.

В отличие от сопоставимых уровней распределения ЯК в плазме крови ( $V_1$ ), для анализируемых ЛП установлены выраженные отличия значений гипотетического объема распределения в периферическую камеру. Так, уровень  $V_2$  для ремаксола был статистически значимо выше, по сравнению с аналогичным показате-

Таблица 4. Влияние факторов введения (доза, время, объем и скорость) ЛС на основные фармакокинетические параметры янтарной кислоты после введения добровольцам реамберина, ремаксола, унифузола и цитофлавина с использованием модуля GLM

ФКП	Факторы							
	Доза		Время введения		Объем введения		Скорость введения	
	$F^1$	$p^2$	$F^1$	$p^2$	$F^1$	$p^2$	$F^1$	$p^2$
$C_{\max}$	7,6	< 0,0001*	1,8	< 0,0001*	2,2	< 0,0001*	2,3	< 0,0001*
$AUC_{0-\infty}$	54,7	< 0,0001*	41,4	< 0,0001*	41,2	< 0,0001*	20,5	< 0,0001*
$V_{ss}$	2,1	0,148	4,6	0,035*	4,1	0,046*	1,7	0,196
$Cl_1$	2,6	0,111	2,8	0,099	3,5	0,065	0,6	0,412
$t_{1/2}$	0,9	0,355	1,9	0,167	2,0	0,160	2,0	0,160
$MRT$	0,6	0,453	0,1	0,803	0,1	0,789	0,1	0,878

<sup>1</sup> F-статистика;

<sup>2</sup> p-значение;

\* различия статистически значимы ( $p \leq 0,05$ ).

лем для унифузола и реамберина в 9 ( $p = 0,029$ ) и 8 ( $p = 0,030$ ) раз по медиане, соответственно. Отсутствие дозовой зависимости и даже существенное более высокие уровни показателя у ЛП с более низким содержанием ЯК могут свидетельствовать о значимом влиянии ряда анализируемых факторов на процессы перераспределения ЯК из плазмы крови.

Уровень стационарного объема распределения ( $V_{ss}$ ), характеризующего распределение ЛП при квазистационарном состоянии равновесия между камерами, соответствовал характеристикам для  $V_2$  по наличию статистически значимых различий между отдельными ЛП. Величину параметра для реамберина и унифузола можно охарактеризовать как малую, меньше объема всей жидкости в организме человека (около 43 л) [3], что может указывать на достаточно быстрое установление равновесного распределения ЯК после введения ЛП. Напротив, для ремаксолола и цитофлавина аналогичные значения можно оценить, как средние (от объема всей жидкости в организме до 5 л/кг), что может свидетельствовать о более медленном наступлении равновесия между центральной и периферической камерами. Полученные данные являются подтверждением ранее сделанного вывода о возможном влиянии компонентов ЛП на процессы распределения ЯК в органах и тканях.

Значения параметра общий клиренс ЯК из центральной камеры ( $Cl_1$ ) после введения всех изучаемых ЛП был существенно выше скорости клубочковой фильтрации (около 12 л/ч у человека), что может свидетельствовать о превалирующей роли других механизмов, включая биотрансформацию, в элиминации ЯК из организма. Необходимо отметить сопоставимость анализируемого параметра для всех ЛП. Статистически значимые различия установлены только между унифузолом (68,8 л) и цитофлавином (42,1 л), что свидетельствует об отсутствии влияния на анализируемый показатель фактора дозы. Вклад клиренса из периферической камеры ( $Cl_2$ ) в общий клиренс составил для реамберина, ремаксолола, унифузола и цитофла-

вина, соответственно, 6, 13, 21 и 16 %, что является свидетельством преобладания вклада клиренса из центральной камеры в общий клиренс для всех изучаемых ЛП.

Подобно уровню общего клиренса, значения  $t_{1/2}$ , также характеризующее процессы выведения ЯК из организма, существенно не различались между отдельными ЛП. Исключение составил только уровень показателя для унифузола, который был статистически значимо ниже в сравнении с реамбериним и ремаксололом на 50 % ( $p = 0,001$ ) и 52 % ( $p = 0,002$ ), соответственно. В целом, величину параметра для всех ЛП следует охарактеризовать как малую [3], свидетельствующую о высокой скорости выведения ЯК.

Значения среднего времени удержания ЯК ( $MRT$ ) колебались в более широком диапазоне, чем период полувыведения, так как оно является суммарной характеристикой процессов распределения, метаболизма и элиминации ЯК из организма добровольцев. Принимая во внимание, что наибольшие различия в представленных кинетических процессах между ЛП установлены по уровню распределения (величина  $V_{ss}$  для реамберина и унифузола характеризовалась как малая, а для ремаксолола и цитофлавина — как средняя), аналогичные соотношения установлены и для показателя  $MRT$ . Уровень анализируемого параметра для унифузола был статистически значимо ниже в сравнении с ремаксололом и цитофлавином в 9,6 ( $p < 0,0001$ ) и 4,9 ( $p = 0,006$ ) раз, соответственно. Значения  $MRT$  для реамберина также были значительно меньше, по сравнению с ремаксололом и цитофлавином, не достигая, однако, уровня статистической значимости. Представленные данные подтверждают необходимость анализа отличий ФКП, характеризующих распределение ЯК.

Анализ ФКП ЯК на основе данных проведенных клинических исследований показал, что однозначно оценить ее возможные особенности, связанные с содержанием разных компонентов в анализируемых ЛП, представляет определенные сложности, так как задачи проведенных клинических исследований не предпола-

Таблица 5. Влияние антропометрических и гендерно-возрастных характеристик на основные фармакокинетические параметры янтарной кислоты после введения добровольцам реамберина, ремаксолола, унифузола и цитофлавина с использованием модуля GLM

ФКП	Факторы									
	Масса тела		Возраст		ИМТ		Рост		Пол <sup>3</sup>	
	$F^1$	$p^2$	$F^1$	$p^2$	$F^1$	$p^2$	$F^1$	$p^2$	$F^1$	$p^2$
$C_{max}$	4,1	0,048*	0,3	0,570	3,0	0,086	1,7	0,197	4,6	0,044*
$AUC_{0-\infty}$	0,1	0,832	0,5	0,500	0,6	0,431	1,9	0,171	0,2	0,683
$V_{ss}$	0,1	0,713	1,7	0,200	0,3	0,556	0,1	0,914	0,1	0,714
$Cl_1$	1,6	0,209	0,8	0,364	1,9	0,167	0,3	0,614	0,3	0,577
$t_{1/2}$	0,1	0,965	0,3	0,574	1,6	0,216	2,3	0,134	1,0	0,336
$MRT$	0,1	0,981	2,1	0,153	0,7	0,408	1,0	0,313	1,2	0,217

<sup>1</sup> F-статистика;

<sup>2</sup> p-значение;

<sup>3</sup> оценка по данным после введения унифузола и цитофлавина;

\* различия статистически значимы ( $p \leq 0,05$ ).

гали стандартизацию по основным факторам, влияющим на фармакокинетические параметры. Однако, несмотря на невозможность проведения “чистого” исследования, получение данных об отсутствии влияния факторов введения при установленных статистически значимых различиях по отдельным ФКП может являться свидетельством наличия особенностей кинетики ЯК.

Нормирование концентрации ЯК в плазме относительно дозы для изучаемых ЛС (рис. 2) не привело к совмещению как отдельных участков фармакокинетической кривой, так и концентрационной кривой в целом, что свидетельствовало о возможном влиянии на уровень ФКП не только дозы, но и других факторов, к основным из которых следует отнести время, объем и скорость введения. Наиболее выраженные отличия, особенно на первичных участках нормированной по дозе концентрационной кривой, отмечены для реамберина.

Для оценки возможного влияния на ФКП отдельных факторов применяли модуль GLM (Общие линейные модели) программы STATISTICA 10.0. Модуль GLM предоставляет различные модели для анализа планов дисперсионного анализа с непрерывными и категориальными предикторами. В качестве зависимых переменных выступали отдельные ФКП, в качестве непрерывных предикторов факторы — доза, время введения, объем введения и скорость введения. В табл. 4 приведены значения  $F$ -статистики и  $p$ , характеризующие влияние каждого из анализируемых факторов на ФКП реамберина, ремаксоло, унифузола и цитофлавина. В случае установления статистически значимого влияния любого из факторов дополнительно проводили непараметрический Dunn-тест для установления статистической значимости влияния составных элементов анализируемого фактора.

Анализ данных табл. 4 показал, что на уровень  $C_{\max}$  значимое влияние ( $p < 0,0001$ ) оказывали все анализируемые факторы. С использованием непараметрического Dunn-теста было установлено, что статистически значимо от всех остальных величин отличались только уровни, сопровождавшие введение унифузола. С учетом данных табл. 3 можно предположить, что на уровень анализируемого показателя для ЯК не оказывают влияния особенности состава реамберина, ремаксоло и цитофлавина.

На уровень  $AUC_{0-\infty}$  также значимое влияние ( $p < 0,0001$ ) оказывали все анализируемые факторы. Дополнительный анализ с применением Dunn-теста показал, что статистически значимо от всех остальных величин отличались только уровни, сопровождавшие введение реамберина. Принимая во внимание данные табл. 3, можно заключить, что на уровень анализируемого показателя для ЯК не оказывают существенного влияния особенности состава ремаксоло, унифузола и цитофлавина.

На распределение ЯК ( $V_{ss}$ ) значимое влияние на уровне граничных значений оказали только время введения и объем введения ( $p$ -значения, соответственно, 0,035 и 0,046), а доза и скорость введения существенно не влияли на анализируемый показатель. Дополнительный анализ с применением Dunn-теста показал, что статистически значимо от всех остальных величин отличались только уровни, сопровождавшие введение ремаксоло. Учитывая данные табл. 3 можно прийти к заключению, что на уровень анализируемого показателя для ЯК не оказывают влияния особенности состава реамберина, унифузола и цитофлавина.

На ФКП, связанные преимущественно с процессами элиминации ЯК —  $Cl_1$ ,  $t_{1/2}$  и  $MRT$ , анализируемые факторы, характеризующие дозовую нагрузку и введение ЛП, не оказывали статистически значимого воздействия. Принимая во внимание данные табл. 3, можно заключить, что на уровень представленных ФКП, учитывая их дозозависимый характер, не оказывают существенного влияния особенности состава всех исследуемых ЛП.

Одной из задач настоящего исследования являлась оценка возможного влияния антропометрических и гендерно-возрастных характеристик на ФКП ЯК на основе объединенных данных по всем 4 ЛП. В качестве зависимых переменных модуля GLM выступали отдельные ФКП, в качестве непрерывных предикторов факторы — масса тела, возраст, ИМТ и рост. Приведены значения  $F$ -статистики и  $p$ , характеризующие влияние каждого из анализируемых факторов на ФКП реамберина, ремаксоло, унифузола и цитофлавина. Результаты дисперсионного анализа показали (табл. 5), что ни один из анализируемых факторов не оказал статистически значимого влияния на уровень основных ФКП, за исключением  $C_{\max}$ .

Оценка данных табл. 5 свидетельствует о том, что уровень максимальной концентрации ЯК статистически значимо зависел от массы тела добровольцев ( $p = 0,048$ ) в объединенной по всем ЛП группе и пола (унифузол и цитофлавин, в исследовании которых принимали участие разнополые добровольцы). Дополнительный анализ показал, что статистически значимое влияние на уровень  $C_{\max}$  установлено только для добровольцев, которым вводили унифузол. Полученные данные позволяют предположить, что вариабельность изученных антропометрических и гендерно-возрастных характеристик не оказывает существенного влияния на ФКП ЯК в составе рассмотренных препаратов.

## ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Анализ данных по динамике концентрации ЯК при введении реамберина, ремаксоло, унифузола и цитофлавина показал, что оптимальной моделью для характеристики фармакокинетических параметров активного компонента представленных ЛП является двухкамерная модель при более низких по качеству и

сопоставимых показателях одно- и трехкамерных моделей.

Статистически значимые различия между исследуемыми ЛП были установлены для всех анализируемых ФКП, однако последующий анализ показал, что они были связаны не только с отличиями в дозе ЯК, но и с параметрами введения. Результаты анализа дозозависимых параметров —  $C_{\max}$  и  $AUC_{0-\infty}$  свидетельствовали о выраженном влиянии на их уровень других факторов. Медианный уровень  $C_{\max}$  после введения реамберина (10,56 г) составил 58,2 мкг/мл и был более, чем в 1,5 ниже, чем после введения цитофлавина (4,0 г), что свидетельствовало об отсутствии прямой зависимости между дозой и анализируемым показателем. Площадь под фармакокинетической кривой имела более отчетливую, но не прямо пропорциональную зависимость от дозы ЯК, составляя для реамберина (10,56 г), ремаксола (4,224 г), цитофлавина (4,0 г) и унифузол (1,32 г), соответственно, 200,9 (114,8; 488,4), 91,2 (64,0; 152,9), 95,1 (10,2; 623,4) и 19,3 (9,9; 40,2) мкг · ч/мл. Полученные данные позволяют считать целесообразным анализ совокупности различных факторов, а не автоматический пересчет доз при принятии решения об использовании конкретного ЛП для достижения максимальной и прогнозировании средней концентрации ЯК в крови.

Уровень стационарного объема распределения не зависел от дозы ЯК и характеризовался для реамберина (39,3 л) и унифузола (30,6 л), как малый, свидетельствующий о быстром наступлении равновесия между центральной и периферической камерами, а для ремаксола (177,6 л) и цитофлавина (117,1 л), как средний, что могло указывать на более низкую скорость распределения и преобладающее распределение в периферической камере.

Параметры выведения ЯК (общий клиренс и период полувыведения) аналогично процессам распределения не зависели от дозы, были сопоставимы для различных ЛП и характеризовались быстрой элиминацией из организма за счет различных механизмов, включая биотрансформацию.

Факторы, связанные с введением ЛП (время, объем и скорость) оказывали статистически значимое влияние на отдельные ФКП анализируемых ЛП. Так, параметры введения унифузола значимо влияли на уровень  $C_{\max}$ , реамберина — на величину  $AUC_{0-\infty}$ , ремаксола — на характер распределения ЯК.

Антропометрические и гендерно-возрастные особенности добровольцев не оказали значимого влияния на большинство ФКП ЯК независимо от принимаемого ЛП. Статистически значимые различия установлены только для показателя  $C_{\max}$  по фактору масса тела для всех ЛП и пол — для унифузола.

Получение данных об отсутствии влияния факторов введения и дозы при установленных статистически значимых различиях по отдельным ФКП принималось в качестве свидетельства наличия особенностей кинетики

ЯК в составе различных ЛП. Результаты проведенного анализа не позволили сделать вывод о возможном влиянии активных компонентов изучаемых ЛП на большинство кинетических процессов ЯК за исключением распределения, значимо различающегося между реамберин и унифузолом, с одной стороны, и ремаксолом с цитофлавином, с другой.

## ЛИТЕРАТУРА

1. В. Б. Василюк, А. Б. Верведа, А. Л. Коваленко и др., *Эксперим. и клин. фармакол.*, **85**(2), 26 – 35 (2022); doi: 10.30906/0869-2092-2022-85-2-26-35
2. Л. Ю. Ильченко, Р. С. Осканова, И. Г. Федоров, *Терапия*, **2**, 72 – 79 (2015).
3. И. И. Мирошниченко, *Основы фармакокинетики*, Москва (2002).
4. Л. А. Носаль, Н. В. Симонова, В. А. Доровских и др., *Дальневосточный медицинский журнал*, **1**, 59 – 65 (2020).
5. *Отчет о результатах клинического исследования по теме: “Открытое рандомизированное исследование по оценке безопасности и переносимости препарата унифузол (раствор для инф. 1,4 %, производства ООО “НТФФ “ПОЛИСАН”, Россия) при разноразной скорости введения здоровым добровольцам и изучению фармакокинетических параметров. I фаза”*, Санкт-Петербург (2017).
6. *Отчет о результатах клинического исследования по теме: “Открытое, рандомизированное исследование безопасности, переносимости препарата реамберин, 1,5 %, раствор для инфузий (ООО “НТФФ “ПОЛИСАН”) при однократном внутривенном инфузионном введении препарата в различных дозировках и с различной скоростью здоровым добровольцам, и фармакокинетики препарата реамберин, 1,5 %, раствор для инфузий (ООО “НТФФ “ПОЛИСАН”) при однократном внутривенном инфузионном введении препарата объемом 2000 мл со скоростью 10 мл/мин у здоровых добровольцев”*, Санкт-Петербург (2019).
7. *Отчет о результатах клинического исследования по теме: “Открытое нерандомизированное трехэтапное последовательное исследование безопасности, переносимости и фармакокинетики препарата Ремаксол (REMAXOL) раствор для инфузий (ООО “НТФФ “ПОЛИСАН”) при однократном внутривенном инфузионном введении с различной скоростью здоровым добровольцам”*, Санкт-Петербург (2021).
8. *Отчет о результатах клинического исследования по теме: “Открытое рандомизированное трехэтапное последовательное исследование безопасности, переносимости и фармакокинетики препарата Цитофлавин (CYTOFLAVIN), раствор для внутривенного введения (ООО “НТФФ “ПОЛИСАН”) при однократном внутривенном инфузионном введении при разных режимах дозирования”*, Санкт-Петербург (2022).
9. М. В. Путилина, Н. В. Теплова, К. И. Баирова и др., *Ж. неврол. и психиатр. им. С. С. Корсакова*, **121**(10), 39 – 45 (2021); doi: 10.17116/jnevro202112110139
10. *Руководство по проведению доклинических исследований лекарственных средств*, А. Н. Миронов (ред.), Москва (2012).
11. *Руководство по экспертизе лекарственных средств*, Том I, Гриф и К, Москва (2019).
12. В. И. Сергиенко, Р. Джеллифф, И. Б. Бондарева, *Прикладная фармакокинетика: основные положения и клиническое применение*, РАМН, Москва (2003), сс. 14 – 19.



13. Н. В. Симонова, В. А. Доровских, М. А. Котельникова и др., *Бюл. физиологии и патологии дыхания*, № 76, 80 – 86 (2020); doi: 10.36604 / 1998-5029-2020-76-80-86
14. А. В. Смирнов, О. Б. Нестерова, Р. В. Голубев, *Нефрология*, **18**(4), 12 – 24 (2014).
15. Д. С. Суханов, Т. И. Виноградова, Н. В. Заболотных и др., *Антибиот. и химиотер.*, **56**(1 – 2), 13 – 17 (2011).
16. T. M. Ludden, S. L. Beal, L. B. Sheiner, *J. Pharmacokinet. Biopharm.*, **22**, 431 – 445 (1994).
17. Z. Yong, H. Meirong, Z. Jianping, et al., *Computer Methods and Programs in Biomedicine*, **99**, 306 – 314 (2010); doi: 10.1016 / j.cmpb.2010.01.007

Поступила 02.06.22

## EVALUATION OF THE INFLUENCE OF INDIVIDUAL CHARACTERISTICS OF VOLUNTEERS AND ADMINISTRATION REGIMENS ON THE PHARMACOKINETICS OF SUCCINIC ACID IN THE COMPOSITION OF VARIOUS DRUGS

V. B. Vasilyuk<sup>1,2</sup>, A. B. Verveda<sup>1,3</sup>, A. L. Kovalenko<sup>3</sup>, M. V. Farapontova<sup>1</sup>, and G. I. Syrayeva<sup>1,4</sup>

<sup>1</sup> ECOSAFETY Research Center Ltd., Yuri Gagarin prosp. 65, St. Petersburg, 196143 Russia

<sup>2</sup> I. I. Mechnikov North-Western State Medical University, Ministry of Health of the Russian Federation, ul. Kirochnaya 41, St. Petersburg, 191015 Russia

<sup>3</sup> S. N. Golikov Scientific-Clinical Center for Toxicology, Federal Biomedical Agency of the Russian Federation, ul. Bekhtereva 1, St. Petersburg, 192019 Russia

<sup>4</sup> I. P. Pavlov First St. Petersburg State Medical University, Ministry of Health of the Russian Federation, ul. L'va Tolstogo 6 – 8, St. Petersburg, 197022 Russia

Comparative analysis of the pharmacokinetic parameters of succinic acid after intravenous administration of (i) Unifuzol, 1.4 % solution for infusion; (ii) Reamberin, 1.5 % solution for infusion; (iii) Remaxol, solution for infusion; and (iv) Cytoflavin, solution for intravenous administration (POLYSAN LLC, St. Petersburg, Russia) has been performed based on the results of a series of clinical trials in 2017 – 2022. It is established that the two-chamber model is optimal for determining the parameters of the pharmacokinetics of succinic acid. Significant differences between investigated preparations has been revealed in terms of the main pharmacokinetic parameters (C<sub>max</sub>, T<sub>max</sub>, AUC<sub>0–</sub>, MRT), which is related to features of the content of active components, dose, and administration regimen. It is concluded that neither the anthropometric parameters, nor the gender and age of volunteers have any significant influence on most of the parameters of succinic acid pharmacokinetics.

**Keywords:** succinic acid; Reamberin; Remaxol; Unifuzol; Cytoflavin; pharmacokinetics; age; gender, anthropometric characteristics; healthy volunteers.