

ФАРМАКОКИНЕТИКА

ЗАВИСИМОСТЬ ФАРМАКОКИНЕТИКИ КАПТОПРИЛА ОТ ТИПА АДАПТАЦИОННЫХ РЕАКЦИЙ ОРГАНИЗМА

В. В. Удут, В. А. Хазанов, Р. В. Гурто, Е. В. Бородулина, Ю. Е. Постникова¹

В рамках рандомизированного, сравнительного, двойного перекрестного изучения биоэквивалентности препарата каптоприл (ОАО “Асфарма”, г. Анжеро-Судженск) лекарственному средству капотен (“Bristol-Myers Squibb company”, производитель в России ОАО Химфармкомбинат “Акрхин”) изучена зависимость фармакокинетических профилей каптоприла при различных фазах адаптационных реакций организма. Показано, что максимальная биодоступность и пиковые концентрации каптоприла в плазме крови определяются при физиологически оптимальных реакциях тренировки и зоны спокойной активации, снижаясь при реакциях общего адаптационного синдрома по типу повышенной активации и перерактивации.

Ключевые слова: фармакокинетика, фармакокинетический профиль, капотен, каптоприл, фазы адаптационных реакций

ВВЕДЕНИЕ

Рядом исследований доказана зависимость фармакокинетики некоторых лекарственных средства от состояния системы энергопродукции [7, 8, 11]. Экспериментально установлена фазность формирования адаптивной реакции системы энергопродукции на нагрузку, в том числе на фармакологическую агрессию. Уже аксиоматично наличие параллелизма между адаптивными реакциями системы энергообеспечения гомеостаза и общими приспособительными реакциями организма. Действительно, каждая стадия неспецифического адаптивного ответа, наряду со специфическим комплексом изменений систем поддержания гомеостаза, характеризуется определенным уровнем энергизации и функционального состояния митохондрий.

Целью работы явился анализ фармакокинетических профилей (ФП) каптоприла при различных фазах адаптационных реакций организма.

МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

Исследование выполнено в рамках рандомизированного, сравнительного, двойного перекрестного изучения биоэквивалентности препарата каптоприл (ОАО “Асфарма”, г. Анжеро-Судженск) лекарственному средству капотен (“Bristol-Myers Squibb company”, производитель в России ОАО Химфармкомбинат “Акрхин”) с привлечением 18 здоровых добровольцев (9 мужчин и 9 женщин) в возрасте от 21 до 54 лет (средний возраст составил $38,5 \pm 4,9$), разбитых на 2 рав-

ные, сопоставимые по полу, возрасту и массе тела группы А и Б.

Исследование проводили согласно требованиям к проведению исследований по биоэквивалентности в Российской Федерации (2002).

Исследование потребовало двукратной госпитализации волонтеров с интервалом в 7 дней. В день его проведения после выполнения общего анализа крови, измерения уровня артериального давления и регистрации ЭКГ канюлировали кубитальную вену и осуществляли забор крови в количестве 10 мл для определения исходного уровня биохимических параметров. Далее все обследованные *per os* получали исследуемый препарат каптоприл (группа А) или капотен (группа Б) в дозе 25 мг. Кратность и время взятия проб крови в количестве 5 мл были идентичны для изучаемых препаратов: через 30 и 45 мин, 1, 2, 3, 4, 6 и 8 ч после приема препаратов.

Через 7 дней (период “отмывки”) план проведения исследования дублировался, но группа А получала капотен, а группа Б — каптоприл. Сыворотку отбирали в стерильные, герметично закрывающиеся одноразовые пластиковые пробирки и замораживали при -18°C . Анализ сыворотки на содержание каптоприла проводили не позже, чем на 2-е сутки.

В ходе исследования мониторировали состояние волонтеров (общее самочувствие, уровень артериального давления, наличие аллергических реакций).

Для оценки биоэквивалентности с помощью программы M-IND определяли: максимальную концентрацию (C_{\max}), время ее достижения (T_{\max}), период полуэлиминации препарата ($T_{1/2}$), площадь под фармакокинетической кривой (AUC), рассчитывали отношение C_{\max}/AUC . Относительную степень всасы-

¹ ГУ НИИ фармакологии ТНЦ СО РАМН, Томск, 634034, просп. Ленина, 3.

вания оценивали по выраженному в процентах отношению AUC_t для исследуемого каптоприла к AUC_∞ контрольного капотена — показатель f' , а также определяли отношение их C_{\max} — показатель f'' . Рассчитывали: среднее арифметическое значение (Mean), стандартное отклонение среднего результата (SD), коэффициент вариации (CV). Дисперсионный анализ значений AUC_{0-t} , C_{\max} и C_{\max}/AUC_{0-t} проводили после их логарифмического преобразования. Для оценки эквивалентности фармакокинетических характеристик C_{\max}/AUC_t исследуемых препаратов применяли метод непараметрической статистики с использованием критерия Вилкоксона-Манна-Уитни, в частности, метод парных сравнений [1, 5, 6]. Расчет вели при принятой для медико-биологического эксперимента доверительной вероятности (P), равной 0,95. За нулевую гипотезу (H_0) принимали предположение о том, что генеральные параметры изучаемых величин не отличаются друг от друга.

Определение типов адаптационных реакций организма проводили по расчетному индексу соотношения лимфоцитов и сегментоядерных нейтрофилов периферической крови, характеризующему фазы общего адаптационного синдрома. Величина индекса $\leq 0,3$ расценивалась как стресс-реакция; от 0,3 до 0,49 — тренировка; от 0,5 до 0,68 — зона спокойной активации (ЗСА); 0,69–0,9 — зона повышенной активации (ЗПА); выше 0,9 — реакция переактивации [2, 3].

РЕЗУЛЬТАТЫ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ

На рис. 1 представлен интегральный ФП исследуемых препаратов в течение 8 ч наблюдения. Как видно из полученных результатов фармакокинетика препаратов идентична. Присутствие двух концентрационных пиков препаратов в сыворотке крови обусловлено их метаболическими превращениями.

Результаты дисперсионного анализа фармакокинетических параметров исследуемых препаратов представлены в таблице.

Полученные данные демонстрируют отсутствие достоверных различий в процессе всасывания действующего начала препаратов капотен и каптоприл. В пользу биоэквивалентности свидетельствуют результаты расчетов f' (относительная степень всасывания лекарственного вещества, определяемая отношением $AUC_t/T/AUC_R$) и f'' (относительная степень всасывания лекарственного вещества, определяемая отношением C_{\max} каптоприл / C_{\max} капотен). Среднее значение доверительного интервала f' составляет 93,76 % и находится в допустимом пределе 90 – 110 %, как и средняя величина — f'' , равная 90,14 % и находящаяся в допустимом пределе 85 – 115 %.

Зарегистрированная биоэквивалентность сравниваемых препаратов, судя по представленным материалам доклинического исследования, идентичности их

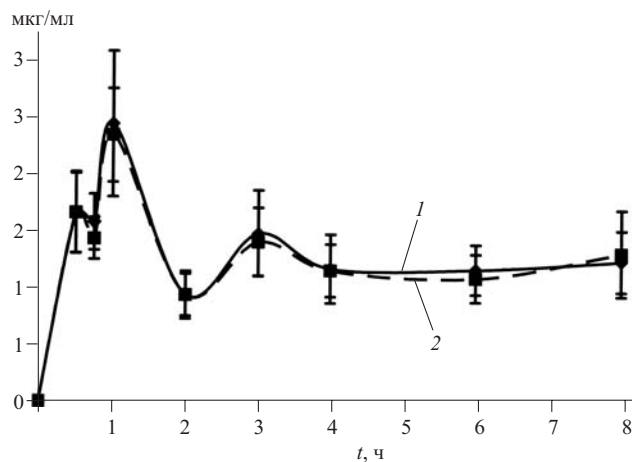


Рис. 1. Интегральный фармакокинетический профиль препаратов каптоприл (1) и капотен (2).

основных фармакокинетических параметров (AUC , C_{\max} , t_{\max}) и основных показателей биодоступности, а именно скорости и степени всасывания, позволила нам провести анализ зависимости их фармакокинетики от состояния адаптивных процессов, не разделяя на изучаемый каптоприл и эталонный капотен.

У соматически здоровых волонтеров из 36 случаев изучения ФП лишь в одном присутствовала реакция по типу стрессорной, в 12 случаях — тренировка, 10 — ЗСА, 7 — ЗПА и 6 — переактивация. Это позволило разделить обследованных на подгруппы по принадлежности к определенной фазе общего адаптационного синдрома. Как видно из данных, демонстрирующих ФП каптоприла в сформированных подгруппах, присутствие оцененных адаптивных реакций заметно сказывается на процессах всасывания, метаболизма и элиминации препарата из кровеносного русла (рис. 2). Результаты изучения ФП в подгруппах свидетельствуют в пользу того, что C_{\max} препарата в присутствии реакции тренировки, ЗСА и ЗПА, хотя и достигается к первому часу исследования, но, сообразно энергозатратности фаз ОАС, имеет выраженный градиент понижения. Элементы повышения сывороточной концентрации каптоприла на 3-м часу наблюдения при реакциях тренировки, ЗСА и переактивации принадлежат, по всей видимости, его метаболическим превращениям. В случаях присутствия реакции ЗПА концентрационный пик, относимый к оцениваемым метаболитам препарата, сдвигается на четвертый час исследования.

Среднее значение относительной степени всасывания препаратов каптоприл и капотен

Показатель	Среднее	Стандартное отклонение	Доверительный интервал	Норма, %
f'	193,06	202,97	93,76	90 – 100
f''	181,58	195,13	90,14	85 – 115

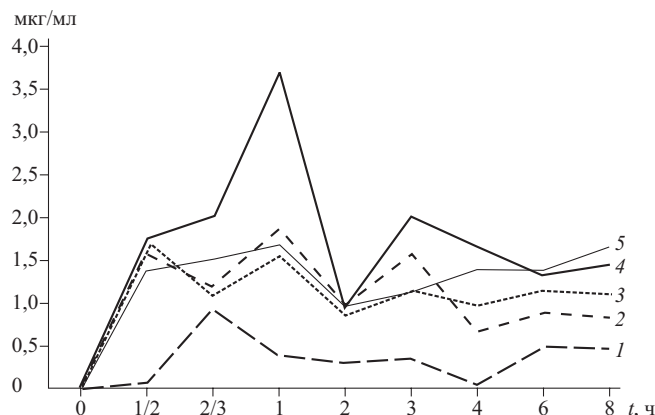


Рис. 2. Фармакокинетический профиль каптоприла в зависимости от фаз общего адаптационного синдрома.

1 — стресс, 2 — ЗСА, 3 — переактивация, 4 — тренировка, 5 — ЗПА.

При реакции переактивации C_{\max} определяется между 30 – 45-й минутами от приема препарата, по величине практически совпадая с зарегистрированным к 3 часу наблюдения пиком концентрации метаболитов.

Несмотря на то что в исследовании присутствовал лишь один случай изучения фармакокинетического профиля каптоприла у волонтера с наличием стрессорной реакции, мы сочли возможным продемонстрировать полученные результаты на рис. 3. Как видно из приведенных данных, при реакции по типу “стресс”, C_{\max} препарата в сыворотке крови достигается на 45-й мин исследования, явно запаздывая по отношению к таковой в группе с реакциями по типу переактивации и опережая появление максимальной концентрации препарата при физиологически оптимальных реакциях (тренировка, ЗСА и ЗПА). При этом имеет место и минимальная концентрация оцениваемого препарата в сыворотке крови по отношению ко всем случаям с другими вариантами адаптационных реакций. Именно у этого волонтера отношение C_{\max} к абсолютным значениям концентрационного пика на третьем часу наблюдения, несмотря на минимальные концентрации определяемого вещества, превышало данные, полученные в анализируемых и сравниваемых подгруппах.

Формирование подгрупп, основанное на присутствию у волонтеров определенных фаз общего адаптационного синдрома, позволило получить информацию о зависимости ФП от типа адаптационных реакций. Последние представляют собой интегративную характеристику состояния нейроиммуноэндокринного гомеостаза, наглядно демонстрируя градиент изменения в состоянии вегетативного обеспечения функций: от эутонии и некоторого преобладания парасимпатических влияний при реакции “тренировка”, через сбалансированность симпто-парасимпатического тонуса при ЗСА, к умеренной симпатикотонии при ЗПА и гиперсимпатикотонии при реакциях переактивации и стресса [2 – 4]. Одним из вероятных объяснений заре-

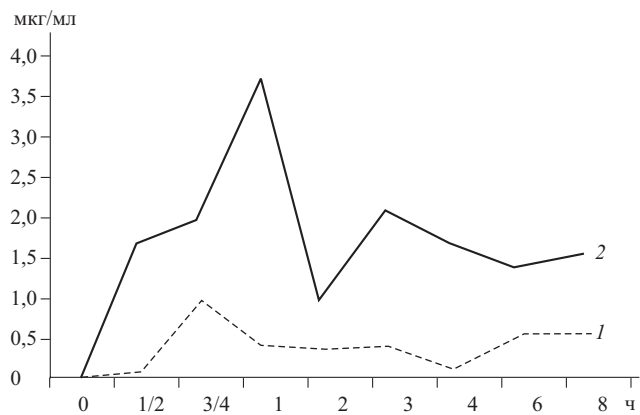


Рис. 3. Фармакокинетический профиль каптоприла при адаптационных реакциях стресса (1) и тренировки (2).

гистрированного феномена градиента снижения биодоступности и пиковых концентраций препарата в плазме крови, от реакции “тренировка”, через реакции ЗСА и ЗПА, к реакциям переактивации и стресса, может явиться усиление симпатических влияний при этих фазах общего адаптационного синдрома с присутствием им снижением моторики желудочно-кишечного тракта и явлениями тканевой гипоперфузии [4, 7 – 11].

ВЫВОДЫ

1. У здоровых лиц выявлена зависимость ряда характеристик фармакокинетического профиля каптоприла от состояния компенсаторно-приспособительных реакций и характеризующей их фазности общего адаптационного синдрома.
2. Максимальная биодоступность и пиковые концентрации каптоприла в плазме крови определяются при физиологически оптимальных реакциях тренировки и зоны спокойной активации, снижаясь при реакциях общего адаптационного синдрома по типу повышенной активации и переактивации.

ЛИТЕРАТУРА

1. Ю. Б. Белоусов, К. Г. Гуревич, *Клиническая фармакокинетика. Практика дозирования лекарств*, Издательство: ЛИТТЕРРА (2005).
2. Л. Х. Гаркави, Е. Б. Квакина, Т. С. Кузьменко, *Антистрессорные реакции и активационная терапия*, ИМЕДИС, Москва (1998).
3. Л. Х. Гаркави, Е. Б. Квакина, Т. С. Кузьменко, А. И. Шихлярова, *Антистрессорные реакции и активационная терапия. Реакция активации как путь к здоровью через процессы саморегуляции*, Филантроп, Екатеринбург (2003).
4. *Дизрегуляторная патология*, Г. Н. Крыжановский (ред.), Медицина, Москва (2002).
5. В. Г. Кукес, *Клин. лаб. диагностика*, № 3, 25 – 32 (1998).
6. В. Г. Кукес, *Клиническая фармакология*, ГЭОТАР МЕДИЦИНА, Москва (1999).
7. Г. А. Попова, Е. В. Бородулина, В. В. Удут, *Бюл. Сибирской медицины*, Приложение 1, № 1, 36 – 37 (2005).
8. *Регуляторы энергетического обмена. Клинико-фармакологические аспекты*, В. А. Хазанов (ред.), Изд-во Том. ун-та, Томск (2004).

9. В. В. Удут, Е. В. Бородулина, С. А. Грибов и др., *Бюл. экпер. биол.*, Приложение № 2, 50 – 55 (2003).
10. В. В. Удут, Е. В. Бородулина, Г. А. Попова, В. Г. Соловьева, *Сиб. онкол. ж.*, № 1, 16 – 22 (2005).
11. В. А. Хазанов, Р. В. Гурто, А. Ю. Диш, *Актуальные проблемы экспериментальной и клинической фармакологии*, Изд-во Том. ун-та, Томск (2002), сс. 159 – 162.

Поступила 04.09.06

DEPENDENCE OF THE PHARMACOKINETICS OF CAPTOPRIL ON THE TYPE OF ADAPTATION REACTIONS IN THE ORGANISM

V. V. Udut, V. A. Khazanov, R. V. Gurto, E. V. Borodulina, and Yu. E. Postnikova

Institute of Pharmacology, Tomsk Scientific Center, Siberian Division, Russian Academy of Medical Sciences, pr. Lenina 3, Tomsk, 634028, Russia

The dependence of the pharmacokinetic profiles (PhP) of captopril in the phase of adaptation reactions in the organism has been studied within the framework of randomized, comparative, double cross research of bioequivalency of captopril (Aspharma Co, Anzhero-Sudzhensk) and capoten (Bristol Myers Squibb Co.; official Russian producer, Akrikhin KhimFarmKombinat). It is established that the maximum bioaccessibility and high concentration of captopril in the blood plasma is determined on the background of physiologically optimum reactions of training and in the zone of quiet activation. These characteristics decrease during the reactions of general adaptation syndrome according to the type of increased activation and reactivation.