

Клиническая фармакокинетика ноопепта у больных с интеллектуально-мнестическими расстройствами

*В. П. Жердев, С. С. Бойко, Г. Г. Незнамов, Е. С. Телешова, И. А. Давыдова,
Р. У. Островская, Т. А. Гудашева*

Лаборатория фармакокинетики (руководитель — проф. В. П. Жердев), лаборатория
клинической психофармакологии (руководитель — проф. Г. Г. Незнамов)

Ноопепт — этиловый эфир фенилацетил-L-пролилглицина — пептидный аналог пирацетама разработан в ГУ НИИ фармакологии им. В. В. Закусова РАМН, в настоящее время находится на завершающем этапе клинического изучения. Результаты доклинического исследования показали, что помимо ноотропного эффекта ноопепт обладает нейротропным, антигипоксическим, противовоспалительным, иммунокорректирующим действием [3–6]. Неотъемлемым условием внедрения нового лекарственного препарата является изучение его фармакокинетики.

В результате ранее проведенных экспериментальных исследований с использованием метода ВЭЖХ было установлено, что период полувыведения ноопепта в плазме крови крыс независимо от способа введения составлял 25 мин [1]. Кроме того, показаны значительные межвидовые различия у животных и человека [2].

Целью данной работы явилось изучение клинической фармакокинетики ноопепта у больных с интеллектуально-мнестическими нарушениями посттравматического и цереброваскулярного генеза после однократного перорального приема тестовой дозы препарата 10 мг.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

Исследование клинической фармакокинетики ноопепта было проведено у 12 больных с нарушениями интеллектуально-мнестических функций травматического и цереброваскулярного генеза: у 6 пациентов (3 мужчин и 3 женщины, возраст 33–46 лет) с последствиями черепно-мозговых травм, и у 6 (женщины, возраст 44–68 лет) с сосудистыми заболеваниями. В день испытания больные через полчаса после легкого завтрака, получали препарат в дозе 10 мг (1 таблетка). Отбор образцов крови осуществляли из локтевой вены в объеме 10 мл в гепаринизированные пробирки до и через 15, 30 и 45 мин после приема ноопепта. Плазму получали центрифугированием при 3000 об/мин в течение 10 мин. Экстракцию ноопепта из плазмы крови проводили 10-кратным объемом хлороформа при встряхивании в течение 15 мин двукратно. Объединенные органические экстракты высушивали досуха под потоком воздуха. Сухие остатки растворяли в элюенте и хроматографировали с использованием элюента — ацетонитрил (206 нм): ортофосфат калия 0,1 М рН 3,2 (20:80). Хроматографический анализ проводили на компьютеризованной системе «Perkin Elmer» (США), оснащенной УФ-детектором с переменной длиной волны LC-290 и изократической помпой LC-250. Хроматографическое разделение

проводили на колонке Luna 5 C18(2) (250×4,6 мм, 5 мкм) с картриджем C18 (4 мм×3 мм) при длине волны 206 нм — максимуме поглощения пептидной связи при комнатной температуре. Объем инъецируемой в хроматографическую колонку анализируемой пробы был увеличен до 200 мкл. Время удержания ноопепта в этих условиях составило 15 мин. Предел чувствительности метода — 40 нг/мл. Количественное определение препарата проводили по данным абсолютной калибровки, построенной по площадям хроматографических пиков. Калибровочный график линейен в диапазоне концентраций 50–1000 нг/мл. Коэффициент корреляции для стандартных растворов ноопепта составил $r=0,99789$.

В связи с большим индивидуальным разбросом концентраций ноопепта в плазме больных и небольшой выборкой усреднение концентраций не проводилось и результаты представлены в виде индивидуальных кривых для каждого больного. Рассчитывались следующие фармакокинетические параметры: константа элиминации (K_{el}), период полувыведения ($T_{1/2}$), среднее время удержания ноопепта в неизменном виде в организме (MRT) и площадь под фармакокинетической кривой (AUC). Статистическую обработку рассчитанных параметров проводили с использованием программы «Statistica V. 6.0».

Нужно предупредить, что ограниченное число измерений позволяет лишь приблизительно оценить значения ФК параметров.

РЕЗУЛЬТАТЫ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ

Результаты исследования клинической фармакокинетики ноопепта представлены на 2 рисунках: 1 — кинетика препарата у пациентов с последствиями черепно-мозговых травм и 2 — кинетика препарата у пациентов с цереброваскулярными расстройствами. Из представленных на рисунках данных видно, что ноопепт быстро всасывается в желудочно-кишечном тракте и поступает в системный кровоток: величина C_{max} ноопепта достигается у 10 пациентов через 15 мин и только у 2 пациенток (по одной в каждой группе) уровень C_{max} достигается медленнее — через 30 мин после приема 1 таблетки препарата. Уровень C_{max} в плазме, в среднем составляющий $21,00 \pm 9,05$ нг/мл в группе пациентов с последствиями черепно-мозговых травм несколько ниже (статистически незначимо) по сравнению с величиной C_{max} в группе с сосудистыми нарушениями ($23,42 \pm 3,34$ нг/мл) и отличается большим индивидуальным разбросом. Различия фармакокинетики ноопепта отмечались и на фазе элиминации: уровень его концентраций в плазме крови в последний исследуемый интервал времени (45 мин после приема препарата) в первой группе больных был ниже предела чувствительности метода, в то время как во второй группе препарат еще обна-

руживался. На основании полученных данных рассчитаны фармакокинетические параметры ноопепта, которые представлены в таблице.

При анализе представленных в таблице данных видно, что в общей группе больных величина K_{el} составила $3,18 \pm 1,33$ ч⁻¹ и период полувыведения $0,27 \pm 0,20$ ч; причем в группе больных с сосудистой патологией K_{el} была меньше и обнаруживалась тенденция к увеличению периода полувыведения ($0,32 \pm 0,12$ ч) по сравнению с этим параметром у пациентов с последствиями черепно-мозговых травм ($0,22 \pm 0,11$ ч). Более медленная элиминация препарата у больных второй группы возможно была связана с тем, что пациенты этой группы были более старшего возраста. Кроме того, первая группа была неоднородна по половому признаку (№15, 19, 21 — женщины и №14, 18, 20 — мужчины), а вторая группа представлена только женщинами.

В величине MRT различия между группами имеют такую же направленность, как и величина $T_{1/2}$. Параметр, свидетельствующий об общем содержании препарата в плазме крови в различные интервалы времени после его введения — величина AUC в группе с сосудистой патологией, был несколько выше ($13,63 \pm 5,45$ нг×ч/мл), чем у больных с последствиями черепно-мозговых травм ($11,92 \pm 7,78$ нг×ч/мл), то есть по фармакокинетическим параметрам обнаруживалась тенденция к накоплению ноопепта у пациентов с сосудистой патологией.

Таблица

Фармакокинетические параметры ноопепта в плазме крови больных после приема препарата в дозе 10 мг

№/№	Возраст, лет	Масса, кг	Фармакокинетические параметры				
			C_{max} , нг/мл	K_{el} , ч ⁻¹	$T_{1/2}$, ч	MRT, ч	AUC, нг×ч/мл
Общая выборка							
	50,50±10,11	69,08±15,30	22,21±6,20	3,18±1,33	0,27±0,20	0,57±0,14	12,78±6,62
Группа I							
15	45	55	22,5	4,58	0,15	0,50	11,65
19	31	70	36,0	1,89	0,37	0,71	24,68
18	34	100	26,5	1,91	0,36	0,66	17,03
21	33	67	15,0	5,42	0,13	0,37	5,98
20	45	62	12,5	5,05	0,14	0,38	5,38
14	46	55	14,0	3,89	0,18	0,42	6,34
M±m	41,83±1,75	65,33±19,25	21,00±9,05	3,76±1,26	0,22±0,11	0,51±0,15	11,92±7,78
Группа II							
7	56	76	22,5	5,29	0,13	0,52	9,39
8	55	57	24,2	1,39	0,50	0,86	19,56
22	44	64	25,0	2,41	0,29	0,55	13,33
9	65	85	27,5	2,70	0,26	0,51	13,26
11	68	70	24,0	1,96	0,35	0,64	14,78
16	68	85	17,5	1,83	0,38	0,68	11,44
M±m	59,33±9,46	72,83±11,34	23,42± 3,34	2,60±1,04	0,32±0,12	0,63±0,13	13,63±5,45

Рис. 1.

Фармакокинетика ноопепта у больных с посттравматическими нарушениями после однократного приема препарата в дозе 10 мг

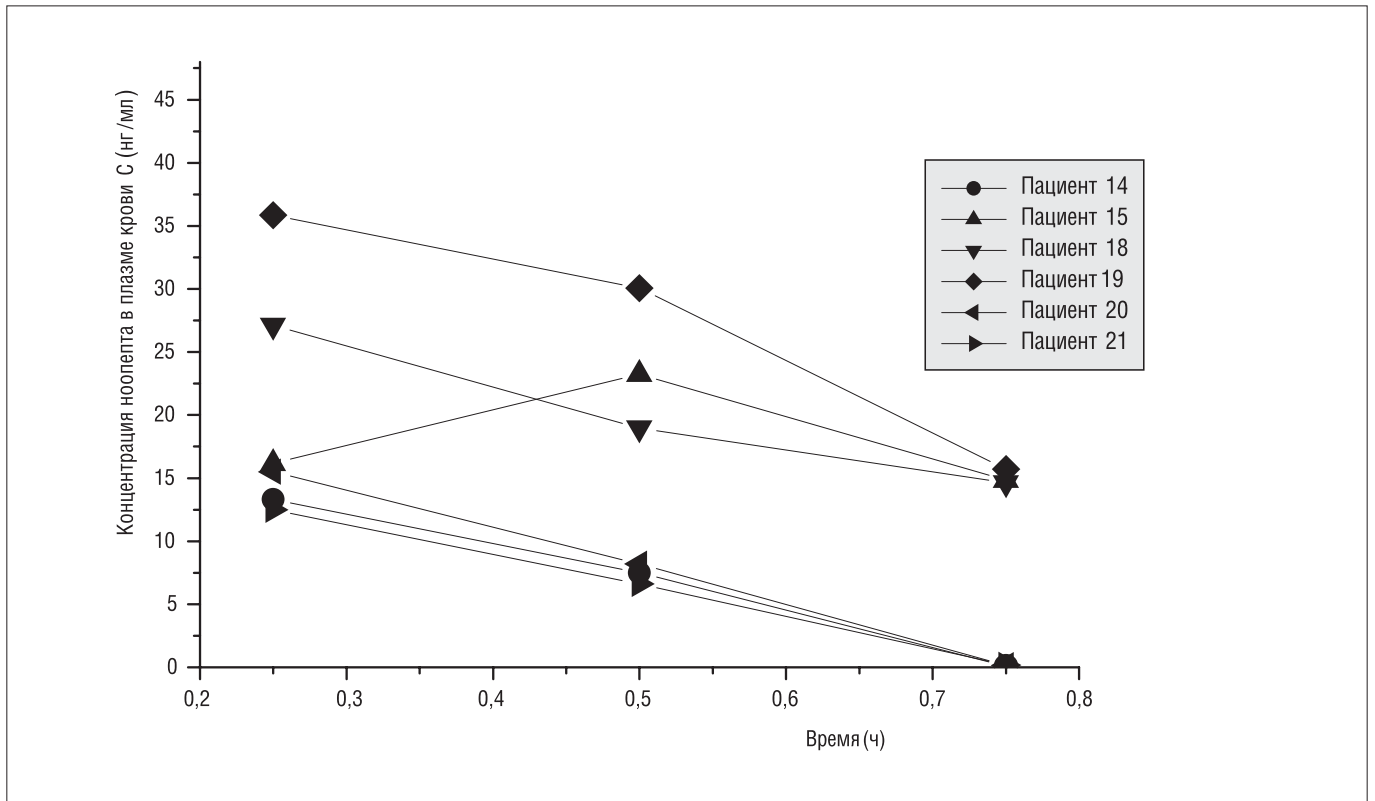
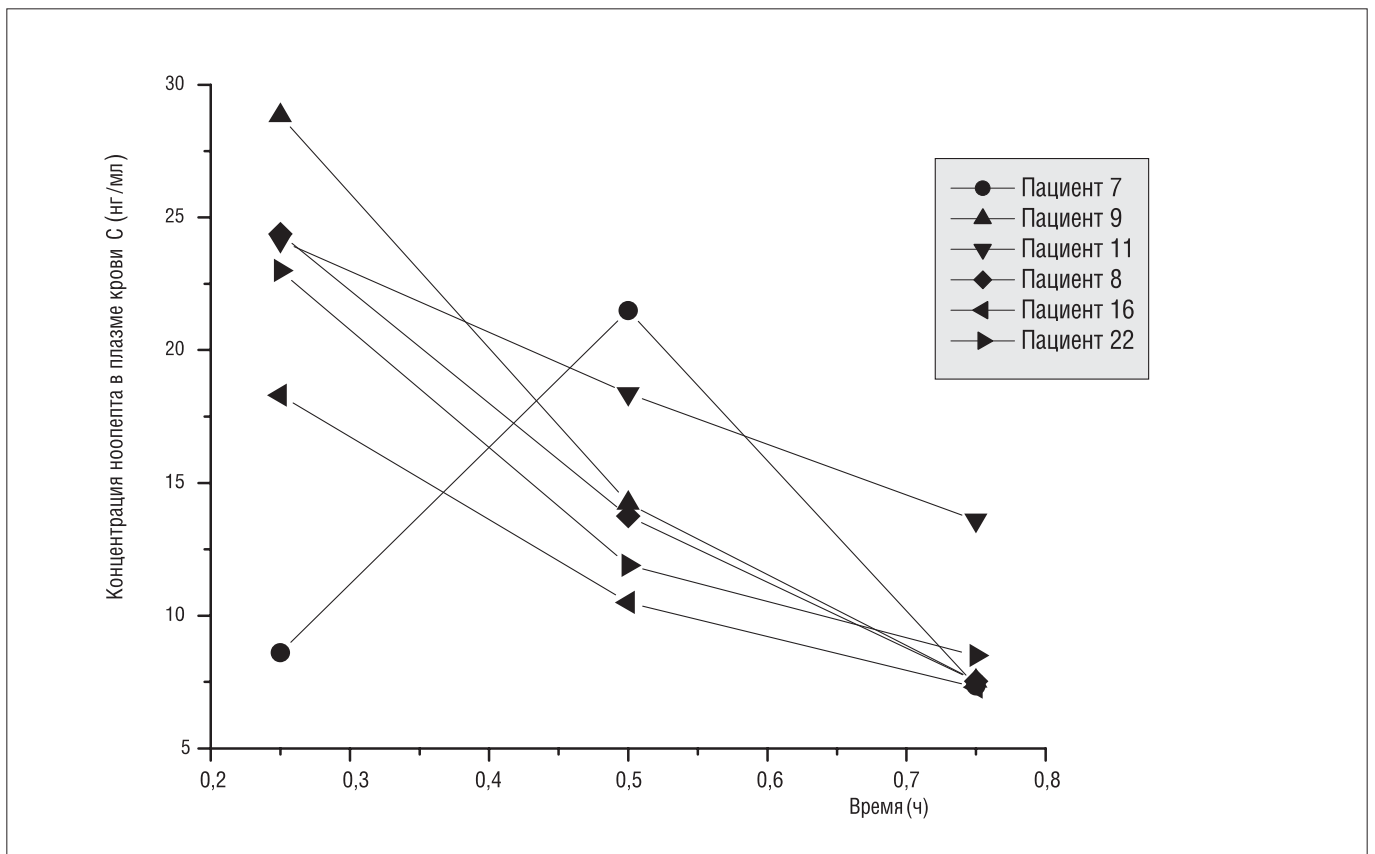


Рис. 2.

Фармакокинетика ноопепта у больных с цереброваскулярными расстройствами после однократного приема препарата в дозе 10 мг



Далее у всех этих больных после тестовой дозы ноопепт назначался в курсовой дозе 15 мг (5 мг×3 раза в сутки) в течение 28 дней и было установлено, что эта доза является терапевтически эффективной. При изучении терапевтического действия ноопепта было установлено, что у больных с посттравматическими и сосудистыми поражениями головного мозга ноопепт уменьшал проявления церебральных и когнитивных нарушений (память, внимание, интеллектуальную продуктивность), вегетативных дисфункций, расстройства сна, то есть клинический эффект ноопепта проявлялся в сочетании ноотропного, анксиолитического, стимулирующего действия и вегетостабилизирующего действия [7]. Таким образом, на основании полученных результатов был определен диапазон прогностических эффективных концентраций ноопепта (по C_{max}) в плазме крови пациентов с когнитивными нарушениями после однократного приема тестовой дозы препарата (10 мг), который составил 12,5–36,0 нг/мл для последующей курсовой терапии с дозированием препарата 15 мг/сут. Установленное «терапевтическое окно» по максимальной концентрации ноопепта может быть в дальнейшем скорректировано и использовано для проведения лекарственного мониторинга ноопептом.

Полученные ранее на доклиническом этапе исследований результаты по изучению фармакокинетики ноопепта в эксперименте у крыс после его однократного перорального введения [2] с учетом средней эффективной дозы на разных моделях обучения [4] позволили рассчитать среднюю эффективную концентрацию препарата (по C_{max}) у животных, которая составила $12,20 \pm 0,8$ нг/мл. Сопоставляя экспериментальные и клинические данные, можно утверждать, что, несмотря на существенные различия в величинах эффективных доз ноопепта у животных и человека (более чем в 5 раз), его средние максимальные концентрации при этом в плазме крови отличаются незначительно, что указывает на принципиальную возможность

сопоставления данных экспериментальной и клинической фармакокинетики не только для ноопепта, но и, по-видимому, для других фармакологически активных соединений пептидной природы, что представляется крайне важным для клинических исследований с учетом данных экспериментальной фармакокинетики.

ВЫВОДЫ

1. Ноопепт быстро всасывается после приема тестовой дозы препарата у больных с нарушениями интеллектуально-мнестических функций травматического и сосудистого генеза и определяется в плазме крови пациентов в течение 45 мин после приема.
2. Фармакокинетические параметры ноопепта отличаются значительной индивидуальной вариабельностью и при сравнении по группам: величины $T_{1/2}$, MRT в группе пациентов с сосудистой патологией свидетельствуют о более медленной элиминации препарата у этих больных, чем в группе с последствиями черепно-мозговых травм, что может иметь значение при курсовом применении препарата, особенно у пациентов старшего возраста.
3. Результаты комплексного исследования фармакокинетики и психофармакологического эффекта ноопепта позволили установить эффективную дозу, режим курсового применения и диапазон эффективных концентраций препарата по C_{max} .
4. Сопоставление клинических и ранее полученных экспериментальных данных фармакокинетики и фармакодинамики ноопепта показало, что несмотря на значительные различия в эффективных дозах у животных и человека, не наблюдается существенных различий в их эффективных концентрациях, что играет важную роль при проведении клинических исследований препаратов пептидной природы с учетом данных их доклинической фармакокинетики.

ЛИТЕРАТУРА

1. Бойко С. С., Коротков С. А., Мирзоев Т. Х., Гудашева, Островская Р. У., Жердев В. П., Воронина Т. А. Фармакокинетика и ноотропный эффект дипептида ГВС-111 при разных путях введения. Тез. докл. VII Российского национального конгресса «Человек и лекарство», М.: 2000; 46
2. Бойко С. С., Коротков С. А., Жердев В. П., Гудашева Т. А., Островская Р. У., Воронина Т. А. Межвидовые различия фармакокинетики ноопепта. Эксп и клин фарм 2004; 67:1, 40-43
3. Коваленко Л. П. Особенности оценки иммунотоксических и иммунофармакологических свойств различных групп фармакотерапевтических веществ. Дисс. докт. биол. наук, М.: 2003.
4. Островская Р. У., Гудашева Т. А., Воронина Т. А., Трофимов С. С., Бойко С. С., Жердев В. П., Середенин С. Б. ГВС-111-новый замещенный ацилпролил-дипептид с ноотропными свойствами. Международный сборник научных трудов IV научно-практ. конф. по созданию и апробированию новых лекарственных средств. Лекарства-человеку, т. VI, М.: 1997; 295-304.
5. Середенин С. Б., Гудашева Т. А., Островская Р. У., Воронина Т. А. Патент РФ № 2119496, US Patent № 5439930.
6. Ostrovskaya R. U., Romanova G. A., Barskov I. V. et al. Memory restoring and neuroprotective effects of prolylcontaining dipeptide GVS-111 in photochemical stroke model Behav. Pharmacol 1999;10: 5: 549-553.
7. Teleshova E. S., Davydova I. A., Clinical pharmacological study of the novel peptide nootropic drug noopept. European Neuropsychopharmacology 2005; 15: Supp 2: 222. Abstracts of the 8 ECNP Regional Meeting, Moscow.