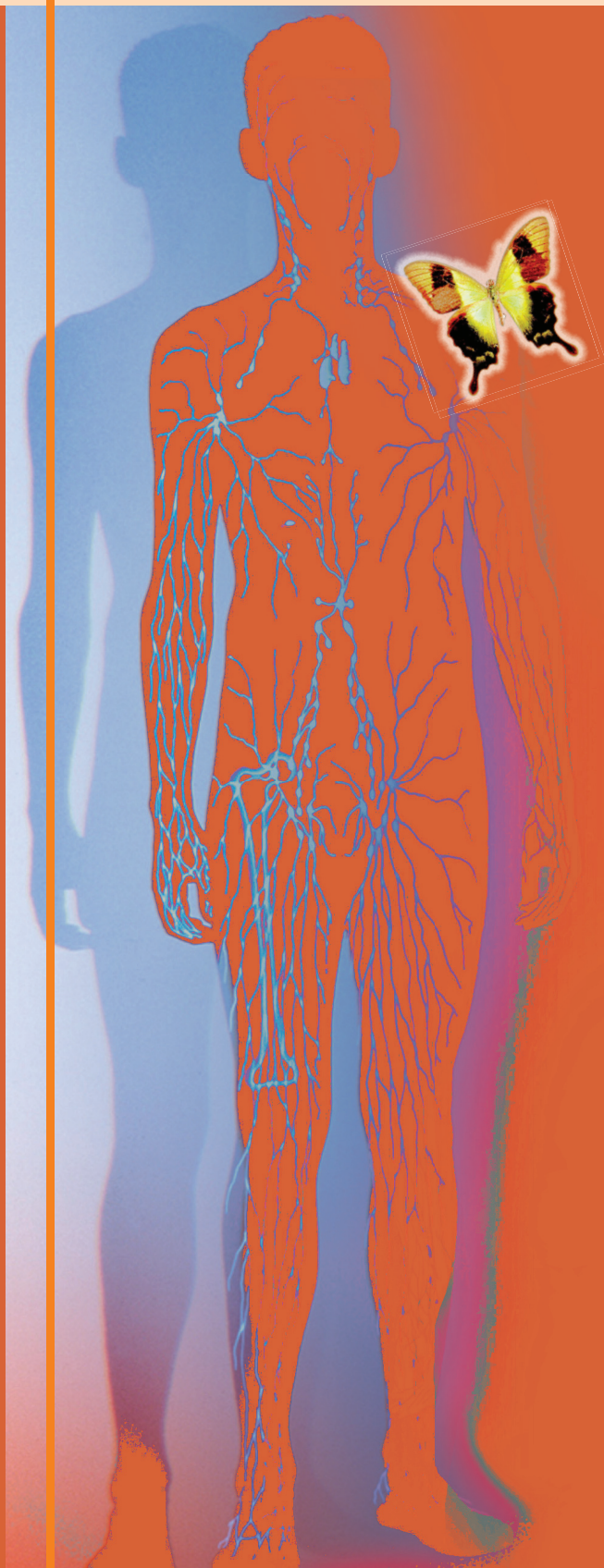


ФАРМАКОКИНЕТИКА *и* ДИНАМИКА





- Независимая научная организация в области изучения экономики программ здравоохранения
- Более 200 исследований в области оценки медицинских технологий
- Опубликовано около 210 научных работ в рецензируемых медицинских журналах
- Партнёры – 40 ведущих зарубежных и российских фармацевтических компаний

Основные направления научной деятельности

- разработка научно-методических основ фармакоэкономических, фармакоэпидемиологических исследований и оценки качества жизни
- развитие методологии проведения оценки медицинских технологий

ПОЛНЫЙ СПЕКТР УСЛУГ ПО ЭКОНОМИЧЕСКОЙ ОЦЕНКЕ

- фармакоэкономические исследования
- фармакоэпидемиологические исследования
- наблюдательные неинтервенционные исследования
- не прямые сравнительные исследования
- оценка технологий здравоохранения
- оценка качества жизни, связанного со здоровьем
- систематический литературный обзор и мета-анализ
- разработка математических моделей и локальная адаптация
- анализ больших баз данных
- создание мобильных приложений и интерактивных онлайн-презентаций
- формирование доказательной базы
- экспертиза и разработка клинико-экономического досье
- образовательные услуги
- информационно-консультационные услуги

ФАРМАКОКИНЕТИКА И ФАРМАКОДИНАМИКА

№1
2016



Издательство
ОКИ

Главный редактор

Жердев Владимир Павлович

д.м.н., профессор, заслуженный деятель науки РФ, Москва

Зам. главного редактора

Фирсов Александр Алексеевич

член-корр. РАН, д.б.н., профессор, Москва

Ответственный секретарь

Литвин Александр Алексеевич

д.б.н., Москва

Редакционная коллегия

Белолипецкая

Вера Геннадиевна
к.б.н., Москва

Белоусов Юрий Борисович

член-корр. РАН, д.м.н.,
профессор, Москва

Бондарева

Ирина Борисовна
д.б.н., Москва

Воронина

Татьяна Александровна

заслуженный деятель науки
РФ, д.м.н., профессор, Москва

Ковалёв Георгий Иванович

д.м.н., профессор, Москва

Кулмагамбетов

Ильяс Райханович

д.м.н., профессор, академик
НАН, Казахстан, Алматы

Мирзоян Рубен Симонович

заслуженный деятель науки
РФ, д.м.н., профессор, Москва

Насонов

Александр Сергеевич

к.б.н., Москва

Раменская

Галина Владиславовна

д.ф.н., профессор, Москва

Сариев Абрек Куангалиевич

д.м.н., профессор, Москва

Соколов

Андрей Владимирович

д.б.н., Москва

Спасов

Александр Алексеевич

академик РАН, д.м.н.,
профессор, Волгоград

Стародубцев

Алексей Константинович
д.м.н., профессор, Москва

Сычёв

Дмитрий Александрович
д.м.н., профессор, Москва

Тюренков

Иван Николаевич

член-корр. РАН, д.м.н.,
профессор, Волгоград

Чистяков

Виктор Владимирович

д.ф.н., профессор, Москва

Выпускающая группа

Белоусов

Дмитрий Юрьевич

Ответственный за выпуск
журнала,

генеральный директор
ООО «Издательство ОКИ»

+7 (910) 449-22-73

+7 (926) 568-17-35

e-mail: clinvest@mail.ru

сайт: www.izdat-oki.ru

Дизайн, верстка:

Design2pro.ru

Афанасьева

Елена Владимировна

Финансовый директор
ООО «Издательство ОКИ»,

подписка

+7 (916) 986-04-65

e-mail: eva88@list.ru

Подписано в печать 13.07.2016 г.

ООО «МЕДИАКОЛОР», www.mediacolor.ru

Адрес редакции: 125315, Москва, ул. Балтийская, 8 ФГБУ «НИИ фармакологии имени В.В. Закусова» РАН Тел./факс: +7 (495) 601-21-57; e-mail: zherdevpharm@mail.ru

Журнал «Фармакокинетика и Фармакодинамика» является приложением к журналу «Качественная клиническая практика». Журнал «Качественная клиническая практика» зарегистрирован Комитетом РФ по печати 28.05.2001 г. Свидетельство о регистрации средства массовой информации ПИ №77-9142. Авторские материалы не обязательно отражают точку зрения редакции. Редакция не несет ответственности за достоверность информации, содержащейся в рекламных материалах.

Сайты

www.PharmacoKinetics.ru

www.ClinVest.ru

www.Clinical-Pharmacy.ru

www.PharmacoGenetics-PharmacoGenomics.ru

Журналы

Фармакокинетика и Фармакодинамика

Качественная клиническая практика

Клиническая фармация

Фармакогенетика и Фармакогеномика

WEB-порталы

www.HealthEconomics.ru

www.Market-Access-Solutions.ru

www.Izdat-Oki.ru

Центр фармакоэкономических исследований

Market Access Solutions

Издательство ОКИ

СОДЕРЖАНИЕ

АКТУАЛЬНЫЕ ОБЗОРЫ

Влияние высокомолекулярных вспомогательных веществ на оптимизацию фармакокинетических свойств лекарственных препаратов

Бочков П.О., Колыванов Г.Б., Литвин А.А., Жердев В.П., Шевченко Р.В. 3

Факторы, влияющие на биологическую доступность лекарственных препаратов

Бочков П.О., Шевченко Р.В., Литвин А.А., Колыванов Г.Б., Жердев В.П. 12

Фармакокинетические взаимодействия лекарственных веществ, метаболизируемых изоферментом цитохрома P450 CYP2C9

Грибакина О.Г., Колыванов Г.Б., Литвин А.А., Виглинская А.О., Жердев В.П. 21

Перспективы использования «коктейльных» методов определения активности изоферментов цитохрома P450 in vivo с целью рационализации фармакотерапии

Егоренков Е.А., Смирнов В.В., Литвин А.А., Колыванов Г.Б., Раменская Г.В. 33

ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНАЯ ФАРМАКОКИНЕТИКА

Сравнительное исследование фармакокинетики и биораспределения карбазольного соединения CBL0100 в составе различных топических лекарственных форм на морских свинках

Еремич Н.В., Казей В.И., Кравцова О.Ю., Скрабелинская Е.И., Пурмаль А.В., Дурнев А.Д. 38

ЭФФЕКТИВНОСТЬ И БЕЗОПАСНОСТЬ ЛЕКАРСТВ

Применение препарата индигалплюс у пациентов с хроническим простатитом

Неймарк А.И., Неймарк Б.А., Ноздрачев Н.А. 44

КЛИНИЧЕСКАЯ ФАРМАКОКИНЕТИКА

Терапевтический лекарственный мониторинг метотрексата при применении его в высоких дозах для лечения остеосаркомы у детей

Стрижевская А.М., Головная Е.Г., Кулешова И.С., Дзампаев А.З., Байкова В.Н. 48

ПРОГРАММНОЕ ОБЕСПЕЧЕНИЕ

PharmSuitePro — автоматизированное рабочее место врача — клинического фармаколога

Цветов В.М. 54

ИНФОРМАЦИЯ ОТ КОМПАНИЙ

ДОРИПЕНЕМ — современный карбапенемовый антибиотик для эффективного безопасного и экономичного лечения нозокомиальных инфекций 56

Эффективное внедрение в практику результатов эпидемиологических, фармакометрических и клинических исследований 59

СОДЕРЖАНИЕ

PHARMACOKINETICS AND PHARMACODYNAMICS

№1
2016



Chief editor

Zherdev Vladimir

Ph.D., Professor, Honored Scientist of the Russian Federation, Moscow

Deputy chief editor

Firsov Alexander

Corresponding Member RAS, Ph.D., Professor, Moscow

Executive secretary

Litvin Alexander

Ph.D., Moscow

Editorial Board

Belolipetskaia Vera

Ph.D., Moscow

Belousov Yuri

Corresponding Member RAS,
Ph.D., Professor, Moscow

Bondareva Irina

Ph.D., Moscow

Voronin Tatiana

Honored Scientist RF, Ph.D.,
Professor, Moscow

Kovalev Georgy

Ph.D., Professor, Moscow

Kulmagambetov Ilyas

Ph.D., Professor, Academician
National Academy of Sciences,
Almaty, Kazakhstan

Mirzoyan Ruben

Honored Scientist RF, Ph.D.,
Professor, Moscow

Nasonov Alexander

Ph.D., Moscow

Ramenskaya Galina

Ph.D., Professor, Moscow

Sariev Abrek

Ph.D., Professor, Moscow

Sokolov Andrey

Ph.D., Moscow

Spasov Alexander

RAS, Ph.D., professor, Volgograd

Starodubtcev Alex

Ph.D., Professor, Moscow

Sychev Dmitry

Ph.D., Professor, Moscow

Tyurenkov Ivan

Corresponding Member PAS,
Ph.D., Professor, Volgograd

Chistyakov Viktor

Ph.D., Professor, Moscow

Graduate group

Belousov Dmitry

Responsible for this issue
CEO in LLC «Publishing OCL»
+7 (910) 449-22-73
e-mail: clinvest@mail.ru
Site: www.izdat-oki.ru

Design and layout:

Design2pro.ru

Afanasyeva Elena

Chief Financial Officer
LLC «Publishing OCL»
subscription
+7 (916) 986-04-65
e-mail: eva88@list.ru

Signed in print 13.07.2016

Typography: LCC «MEDIACOLOR», www.mediacolor.ru

Editorial address: 125315, Moscow, ul. Baltiyskay 8

FGBI «Institute of Pharmacology named after V.V. Zakusova» RAS
Tel. / Fax: +7 (495) 601-21-57; e-mail: zherdevpharm@mail.ru

Journal «Pharmacokinetics and Pharmacodynamics» is a supplement to the journal «Good Clinical Practice». Journal «Good Clinical Practice» registered by Russian Committee for Press 28.05.2001 Certificate of registration of mass media PI №77-9142. Copyright material does not necessarily reflect the views of the publisher. We take no responsibility for the accuracy of the information contained in promotional materials.

Sites

www.PharmacoKinetics.ru
www.ClinVest.ru
www.Clinical-Pharmacy.ru
www.PharmacoGenetics-PharmacoGenomics.ru

WEB-portals

www.HealthEconomics.ru
www.Market-Access-Solutions.ru
www.Izdat-OKI.ru

Journals

Pharmacokinetics and Pharmacodynamics
Good Clinical Practice
Clinical Pharmacy
Pharmacogenetics and Pharmacogenomics

Center of Pharmacoeconomics Research
Market Access Solutions
Publisher OCL

CONTENTS

CURRENT REVIEWS

- Effects of the high-molecular excipients on optimization of the pharmacokinetic properties of drugs
Bochkov P., Kolyvanov G., Litvin A., Zherdev V., Shevchenko R. 3
- Factors, effecting on drug bioavailability
Bochkov P., Shevchenko R., Litvin A., Kolyvanov G., Zherdev V. 12
- Pharmacokinetic interaction of drugs, the metabolisable cytochrome P450 isoenzyme CYP2C9
Gribakina, O.G., Kolyvanov G. B., Litvin A.A., Viglinskaya A.O., Zherdev V.P. 21
- Aspects of «Cocktail» cytochrome P450 activity determination methods application with the view of drug treatment rationalization
Egorenkov E., Smirnov V., Litvin A., Kolyvanov G., Ramenskaya G. 33

EXPERIMENTAL PHARMACOKINETICS

- Comparative study of the pharmacokinetics and biodistribution of various topical formulations of carbazole derivative CBL0100 in guinea pigs
Eremina N.V., Kazey V.I., Kravtsova O.Yu., Skrabelinskaya E.I., Purnal A.V., Durnev A.D. 38

EFFICACY AND SAFETY OF MEDICINES

- Using of Indigaplast by patients with chronic prostatitis
Neymark A.I., Neymark B.A., Nozdachev N.A. 44

CLINICAL PHARMACOKINETICS

- Therapeutic drug monitoring of methotrexate after its administration in high doses for osteosarcoma treatment in children
Strizhevskaya A.M., Golovnya E.G., Kuleshova I.S., Dzampaeva A.Z., Baykova V.N. 48

SOFTWARE

- PharmSuitePro — the automated workplace of clinical pharmacologist
Tcvetov V. M. 54

INFORMATION FROM THE COMPANY

- DORIPENEM — modern carbapenem antibiotic for the effective, safe and economical treatment of nosocomial infections 56
- Effective implementation in practice the results of epidemiological, pharmacometrics and clinical studies 59

CONTENTS

Влияние высокомолекулярных вспомогательных веществ на оптимизацию фармакокинетических свойств лекарственных препаратов

*Бочков П.О., Колыванов Г.Б., Литвин А.А., Жердев В.П., Шевченко Р.В.
ФГБНУ «НИИ фармакологии имени В.В. Закусова», г. Москва*

Резюме. В обзоре рассмотрено использование различных природных и синтетических вспомогательных веществ, как в оптимизации свойств лекарственных форм, так и при изготовлении различных систем доставки лекарственных препаратов. Приведена краткая характеристика вспомогательных веществ с точки зрения их влияния на физико-химические характеристики лекарственных форм.

Ключевые слова: вспомогательные вещества, модифицированное высвобождение, системы направленной доставки, фармакокинетика, биодоступность

Effects of the high-molecular excipients on optimization of the pharmacokinetic properties of drugs

Bochkov P., Kolyvanov G., Litvin A., Zherdev V., Shevchenko R.

FSBSI «Zakusov Institute of Pharmacology», Moscow

Abstract. Applying of different natural and synthetic excipients as in developing of drug forms as manufacturing various drug delivery systems was shown.

Keywords: excipients, modified release, drug delivery systems, pharmacokinetics, bioavailability

Автор, ответственный за переписку:

Жердев Владимир Павлович — д.м.н., профессор, заслуженный деятель наук РФ, зав. лабораторией фармакокинетики ФГБНУ «НИИ фармакологии имени В.В. Закусова», 125315, Москва, ул. Балтийская, 8; тел.: + 7 (495) 601-21-57; e-mail: zherdevpharm@mail.ru

Введение

Выбор конкретных веществ в процессе разработки новых лекарственных препаратов зависит от ряда физико-химических свойств рассматриваемых вариантов соединений [1, 2]. При этом растворимость активного ингредиента играет в подавляющем большинстве случаев определяющую роль. Наиболее распространённой стратегией в фармацевтической индустрии является выбор веществ или их модификаций, физико-химические свойства которых не являются ограничением для изготовления лекарственных форм (ЛФ) с обычным высвобождением. В случае если соединение не удовлетворяет названному критерию, наиболее распространённый подход заключается в использовании некоторой соли данного вещества.

Растворимость основного компонента лекарственного препарата оказывает неоднозначное влияние на свойства изготавливаемой ЛФ [3]. Так, исследователи с одной стороны, сталкиваются с необходимостью повышать растворимость с целью увеличения биологической доступности препарата, и в то же время контролировать профиль растворения для хорошо

растворимых веществ с тем, чтобы нивелировать резкие скачки концентраций препарата в системном кровотоке, а также увеличить время пребывания лекарственного вещества (ЛВ) в организме. Наличие в составе ЛФ высокомолекулярных вспомогательных веществ является одним из основных факторов, влияющих на степень и скорость всасывания препаратов из желудочно-кишечного тракта в системный кровоток [4, 5]. Известно, что вспомогательные вещества (ВВ), вводимые в состав ЛФ, могут взаимодействовать как между собой, так и непосредственно с ЛВ. Как следствие, такие взаимодействия сопровождаются изменением химических свойств, стабильности ЛФ, фармакокинетики, биотрансформации и фармакологической активности препарата [6, 7].

Высокомолекулярные соединения (ВМС) используются также в качестве носителей активного компонента в ЛФ с заданными свойствами для повышения биологической доступности (БД) и увеличения периода полувыведения препарата [8, 9].

Применение ВВ позволяет придать лекарственному веществу удобную для применения форму и влиять на биологическую доступность действующего вещества, являясь его носителем. Примером носителей

такого рода могут быть иониты, различные сорбенты, полимеры или циклодекстрины [10–13].

Используемые ВВ должны отвечать ряду требований. Данные соединения должны обеспечивать проявление надлежащего фармакологического действия ЛВ и особенностей его фармакокинетики. Используемые количества ВВ должны быть биологически безвредны, не оказывать токсического и аллергизирующего действия. Также, ВВ не должны взаимодействовать как с ЛВ, так и с упаковочными материалами [14, 15].

Значительная часть химических соединений, проявивших во время скрининга фармакологическую активность, имеют низкую растворимость в воде. В свою очередь, затруднение перехода ЛВ в раствор вызывает отсутствие корреляции дозы и фармакологического эффекта, а также снижает биологическую доступность ЛВ [16]. Такие подходы, как химическая модификация ЛВ, связывание ЛВ с магнитными носителями, заполнение липосом, получение твёрдых дисперсных систем, введение в рецептуру дополнительных веществ различной природы, ковалентное и нековалентное связывание с ВМС широко используются как для улучшения биофармацевтических свойств ЛВ, так и с целью понижения их токсичности и раздражающего действия [17, 18].

Современное получение ЛФ немислимо без использования большой группы ВВ органического и неорганического происхождения, как ионогенного, так и неионогенного характера. По своей природе ВВ могут быть как природными, так и синтетическими. Данные соединения могут существенно влиять на БД, продолжительность, интенсивность и характер действия лекарств [19]. Ведущее место в арсенале ВВ, позволяющих получать лекарства с заданными свойствами, принадлежит поверхностно-активным веществам (ПАВ) [20]. В зависимости от влияния на физико-химические характеристики и фармакокинетику ЛФ, ВВ можно разделить на несколько разных групп.

ВВ используются как для создания дисперсионных сред в жидких ЛФ, так и в качестве наполнителей для твёрдых ЛФ; а также в качестве основ для мазей и суппозиторий (вода, этанол, глицерин) [21]. Количество таких компонентов (в процентах) от общей массы лекарственной формы не нормируется.

К группе пролонгаторов относят ВВ, увеличивающие время нахождения ЛВ в организме. В случае быстрого выведения, либо разрушения ЛВ в организме возникает необходимость частого введения препарата, что может вызывать дополнительные сложности. Создание пролонгированных ЛФ может быть направлено, в том числе, на увеличение времени между повторным приёмом препарата за счёт длительного поддержания в крови терапевтических активных концентраций ЛВ. Пролонгирующим компонентам предъявляются дополнительные требования необходимости поддержания оптимального уровня ЛВ в

крови, а также отсутствие резких колебаний его концентрации [22].

Стабилизирующие ВВ (желатоза, производные метилцеллюлозы, твин 80, поливинилпирролидон, бентониты и др.) имеют большое значение для таких гетерогенных систем как эмульсии и суспензии, которые, в свою очередь, широко востребованы в изготовлении лекарственных препаратов из труднорастворимых и нерастворимых лекарственных средств. Необходимой также является стабилизация ЛВ как химических соединений различной природы. Дополнительно под стабилизацией может подразумеваться устойчивость лекарственных препаратов к микробной контаминации [23].

ВВ, улучшающие смачиваемость и водопроницаемость (ПВП, твин 80, другие ПАВ) — солюбилизаторы. ВВ данной группы применяются с целью увеличения растворимости труднорастворимых или практически нерастворимых ЛВ. Свойства и фармакологическая активность ЛВ определяются как особенностями их взаимодействия с рецепторами и ферментами, так и их водной растворимостью. Помимо взаимодействия с молекулами воды, растворимость ЛВ определяется также свойствами образующегося комплекса ЛВ–ВВ и, в этой связи, изменение растворимости может быть неоднозначным. Взаимодействие между составными частями ЛФ может носить как характер химических связей с энергией 40–140 ккал/моль (силы Ван-дер-Ваальса), так и характер электростатического притяжения, обусловленного полярностью и возникновением водородных мостиков с энергией порядка от 0,5 до 10 ккал/моль. Таким образом, смешанный характер взаимодействия между атомами, молекулами и ионами составных частей ЛФ обуславливает её новые физико-химические свойства. Это отражается в изменении растворимости, коэффициента диффузии, коэффициента липидно-водного распределения, и как следствие — в изменении проникающей способности действующего вещества через биологические мембраны [24]. Таким образом, введение солюбилизаторов в состав ЛФ изменяет БД лекарственного соединения [25]. Дополнительно использование солюбилизаторов может использоваться для уменьшения дозировки ЛВ за счёт более быстрого и полного всасывания препарата [26].

Поверхностно-активные вещества (ПАВ) — амфифильные молекулы, которые накапливаются в пространстве между гидрофобными и гидрофильными соединениями и снижают поверхностное натяжение. Из-за присутствия и гидрофильных, и гидрофобных областей, ПАВ обычно используются в качестве эмульгаторов, солюбилизаторов, детергентов и веществ, улучшающих смачивание. Различают ионные и неионогенные ПАВ. Увеличенная гидрофобность и отсутствие заряда делают неионогенные ПАВ менее токсичными для биологических мембран по срав-

нению с ионными. Кроме того, неионогенные ПАВ являются более эффективными солюбилизаторами нерастворимых в воде ЛВ [27, 28]. Ряд работ посвящён исследованию проницаемости биологических мембран под воздействием таких ПАВ, как: натрия лаурилсульфат [29], твин 80 [30], твин 20 [31], плюроник Р85 [32], плюроник L61 [33], кремофор EL [30], кремофор RH40 [34], лецитины и стеролы подобные фосфолипидам [24].

Помимо прочего, широкое применение в качестве солюбилизаторов находят β -циклодекстрины (БЦД) [35]. Хотя БЦД и являются гидрофильными (так же как их комплексы), их растворимость в воде относительно низкая. Причина этого факта связана с высокой энергией кристаллической решетки [36], а также с внутримолекулярными водородными связями, которые препятствуют взаимодействию с молекулами воды (сольватации). Для преодоления данного ограничения были синтезированы производные БЦД путём ввода заместителей в определённые положения глюкозных колец, что приводило к снижению количества внутримолекулярных водородных связей и, как следствие, к увеличению растворимости. Среди типичных примеров таких производных можно выделить метил-БЦД, гидроксипропил-БЦД и сульфобутиловый эфир БЦД [37]. Однако помимо высокой растворимости такая модификация БЦД может часто приводить к увеличению токсичности. Так, из приведённых выше производных БЦД наиболее безопасными являются гидроксипропил-БЦД и сульфобутиловый эфир БЦД [36]. Кроме того, было показано, что фармакокинетические параметры многих ЛВ практически не изменяются после их совместного парентерального введения с данными производными БЦД [38]. Общий механизм реакции комплексообразования включает экзотермическое взаимодействие между молекулами ЛВ с внутренней полостью циклодекстрина (ЦД) (что характеризуется отрицательным значением энтальпии) и замещение молекул воды во внутренней полости ЦД молекулой ЛВ (что характеризуется отрицательной энтропией). Кроме того, присутствие небольших количеств гидрофильных полимеров (таких как ПВП) или определённых солей (к примеру, натрия ацетата либо натриевой соли салициловой кислоты) вместе с БЦД, как было показано ранее, стабилизировало комплексы ЛВ—ЦД посредством увеличения эффективности взаимодействий ЛВ с ЦД либо формированием растворимых в воде комплексов ЛВ—ЦД [37]. Также было установлено, что гидрофильные полимеры могут вызывать состояние перенасыщенности раствора ЛВ [39]. С целью увеличения растворимости БЦД и использования для стабилизации комплексов ЛВ—ЦД, были синтезированы и изучены полимеры на основе декстранов с включёнными молекулами БЦД [38]. Такой подход позволил увеличить растворимость полученных комплексов по сравнению с БЦД, а также избежать сте-

рических затруднений при «раскрытии» молекул ЦД. Необходимо также упомянуть, что FDA разрешает применение декстрана в качестве пищевой добавки.

Корригенты (сиропы, полисахариды, эфирные масла) используются для возможности исправлять вкус, цвет и запах лекарственных средств. Данная группа веществ используется, в основном, в детской практике [40].

Стоит отметить, что чёткой принадлежности вещества к той или иной группе может не быть. Это связано с тем, что одно и то же вещество часто может использоваться в разных качествах [41].

В настоящее время в качестве ВВ часто используют ВМС как синтетического, так и природного происхождения. Полимеры природного происхождения образуют части животных клеток, белков, углеводов, нуклеиновых кислот и, в этой связи, широко используются при изготовлении различных ЛФ, в некоторых случаях играя ключевую роль в изменении скорости высвобождения ЛВ [42]. Примерами полимеров природного происхождения, которые находят применение, могут служить полисахариды, камеди, крахмал и др. [43]. Использование природных биodeградируемых полимеров остаётся актуальным ввиду их распространённости в окружающей среде, а также высокой биосовместимости и возможности простой химической модификации [44].

Большое внимание среди ЛФ уделяется так называемым системам направленной доставки на основе полимерных веществ. Использование подобных систем позволяет накапливать целевое ЛВ в заданном участке ткани, органа. Подобное избирательное накопление действующих веществ в очаге поражения позволяет устранить возможное нежелательное воздействие лекарственного средства на здоровые органы и ткани, повысить его эффективность, а также снизить расход препарата [45].

Полисахариды широко используются при создании систем направленной доставки лекарств в качестве полиэлектролитов, образующих многомерные слои на основе различных факторов взаимодействия, таких как гидратация, внутренний состав, распределение заряда, химическая модификация и пр. Есть два основных фактора, которые делают полисахариды как природного, так и синтетического происхождения важным материалом, используемым в бионанотехнологии: (1) гликозидные связи, которые могут быть легко разрушены гидролитическими ферментами и в этой связи являющиеся биodeградируемыми; (2) присутствие положительно заряженных аминогрупп (NH_3^+), отрицательно заряженных карбоксильных групп (COO^-), либо сульфитных групп (SO_3^{2-}). Наличие разноименно заряженных функциональных групп в составе полисахаридов придают им свойство самоорганизующихся полиэлектролитов в процессе формирования нано- или микрочастиц [46].

Примером полисахарида, используемого для создания систем направленного транспорта, является хитозан [47], представляющий собой положительно заряженный полисахарид. Широкое распространение хитозана обусловлено его высокой биосовместимостью, биodeградацией, невысокой токсичностью, а также доступностью и невысокой стоимостью [48]. К отличительным особенностям хитозана относят высокую плотность положительного заряда, обусловленную протонированием аминогрупп в его структурной цепи. Таким образом, принимая во внимание отрицательный заряд слизистых оболочек, созданы системы направленной доставки лекарств [49], основанные на мукоадгезивных свойствах хитозана.

В последнее десятилетие особый интерес представляют т.н. полиэлектролитные комплексы (ПЭК), образующиеся в результате электростатического взаимодействия разноименно заряженных природных биополимеров. С учётом специфики применения созданы разные ЛФ ПЭК на основе хитозана: наночастицы, микрочастицы, таблетки, гели, мембраны и проч. [50]. Описаны имплантируемые системы доставки лекарств в виде мембран на основе хитозана [51]. Отмечена их меньшая цитотоксичность и более низкая скорость деградации по сравнению с синтетическими материалами. Используются подобные системы доставки, изготовленные также на основе альгинатов [52], а также хитозан-альгинатных электролитных комплексов [53].

Альгинаты представляют собой природные водорастворимые линейные полисахариды, добываемые из бурых и морских водорослей. Как отмечают авторы [54], содержание альгинатов в водорослях может достигать до 40% сухой массы сырья. Альгинаты состоят из чередующихся 1–4 связанных остатков α -L-гулуруновой и β -D-маннуруновой кислот. Таким образом, за счёт карбоксильных кислотных групп молекулы альгинатов приобретают отрицательный заряд и способны электростатически взаимодействовать с различными положительно заряженными катионами, образуя гели [55]. Скорость высвобождения лекарственного средства подобных систем может быть изменена путём взаимодействия препарата с полимером, а также путём химической иммобилизации препарата в полимерной цепи с помощью реакционноспособных групп карбоновой кислоты [56]. Данные виды гелей обычно используют для инкапсулирования водорастворимых препаратов, белков и биоактивных факторов [57], например, бычьего метгемоглобина [58] и бычьего сывороточного альбумина [59]. Инкапсуляция белков и биологически активных факторов в ионно-сшитые альгинатные гели может в значительной степени повысить их эффективность и направленность действия, что было показано в обширном исследовании [60]. Описаны ПЭК альгинатов с хитозаном, используемые для создания нанотрубок, нано- и микрочастиц,

мазей/гидрогелей, нитей и проч. [61]. Используются такие ПЭК как для доставки низкомолекулярных соединений [62], так и для создания систем доставки макромолекул, таких как пептиды, белки и нуклеотиды [63]. Известны примеры инкапсулирования противоопухолевых [64], глазных [65], лёгочных [49], противовоспалительных лекарственных средств [66], а также антибиотиков в виде мазей [67]. Отмечается также, что ПЭК на основе хитозана и альгинатов при введении в их состав плуроников в качестве поверхностно-активных веществ, могут использоваться в качестве солюбилизаторов, когда целевое соединение плохо растворимо в воде [68]. Показано снижение уровня глюкозы у крыс, больных диабетом, при использовании капсул для перорального введения, изготовленных на основе липоинсулина, инкапсулированного в альгинат-хитозановую систему [69].

Пектин представляет собой широко распространённый природный полисахарид, который является основным составляющим компонентом клеточных стенок высших растений. Состав молекул пектина отличается в зависимости от источника, что в свою очередь влияет на его функциональные свойства [70], например, на желатирующую способность. Отличительным свойством пектина является возможность использовать его для создания систем направленной доставки лекарств в кишечнике [71]. Такое свойство пектина обусловлено его разрушением только под действием специфических пектинолитических ферментов. Однако ввиду высокой растворимости пектина для защиты приготовленных на его основе систем доставки лекарств при прохождении желудка и тонкого кишечника используют его различные модификации [72].

Для направленной доставки белков могут быть использованы системы на основе магнитных наночастиц, включённых в ПЭК полисахаридов. Отличительной особенностью таких систем доставки является стадия синтеза магнитных наночастиц, которая проводится непосредственно в матрице ПЭК. Помимо прочего, в случае использования таких систем отмечается возможность снижения их токсического эффекта по сравнению с другими магнитными наночастицами за счёт увеличения эффективности экскреции самих наночастиц [42]. Исследованы биоадгезивные свойства, а также эффективность направленной доставки систем на основе магнитных частиц, включённых в состав хитозан-альгинатных ПЭК [63, 73].

Каррагинан является природным линейным сульфатированным полисахаридом, добываемым из красных водорослей [74]. В зависимости от используемого сырья и методов экстракции, выделяют три основных типа: каппа(κ)-, иота(ι)- и лямбда(λ)-каррагинан, которые различаются по степени замещения сульфогрупп. Желатирующей способностью обладают только κ - и ι -каррагинан, первый из которых устой-

чивый и негибкий, а второй подвижный и эластичный. Принимая во внимание отрицательный заряд сульфогрупп, данный полисахарид вступает во взаимодействия с положительно заряженными молекулами, что в свою очередь может быть использовано для создания комбинированных материалов, например, на основе каррагинана и хитозана [75]. В фармацевтической промышленности каррагинаны используют в качестве желатирующих, стабилизирующих агентов, а также в качестве загустителей [41].

Другим полисахаридом, широко используемым для приготовления различных систем доставки лекарств, является гиалуроновая кислота [76]. Данное соединение представляет собой несulfатированный глюкозамингликан с повторяющимися блоками дисахарида, β -1,4-D-гиалуроновой кислоты - β -1,3-N-ацетил-D-глюкозамина. Гиалуроновая кислота входит в состав соединительных, эпителиальных, а также нейрональных тканей живых организмов [77]. Материалы, изготовленные на основе гиалуроновой кислоты, обладают ферментативной и коллоидной устойчивостью, низкой цитотоксичностью, варьируемыми размерами [78]. Гиалуроновая кислота также используется в морфогенезе, при лечении воспалений и заживлении ран [79]. Благодаря наличию в составе молекул гиалуроновой кислоты карбоксильных групп, данное соединение также широко используется для создания ПЭК с катионными биополимерами [80]. Описаны композитные полимерные плёнки на основе ПЭК хитозана с гиалуроновой кислотой [81]. Отмечена pH-зависимость высвобождения действующего вещества и низкая токсичность таких материалов. Разработан новый класс биологически совместимых и биodeградируемых композитных гидрогелей на основе водорастворимого хитозана и окисленной гиалуроновой кислоты либо альгинатов без добавления химически сшивающего агента [82]. Отмечена возможность использования гиалуроновой кислоты в сочетании с коллагеном для формирования полупроницающих сетей с последующим инкапсулированием фибробластов и хондроцитов для формирования кровеносных сосудов [83].

Ксантановая камедь представляет собой гетерополисахарид, вырабатываемый бактериями *Xanthomonas campestris*. Основная структурная цепь состоит из пяти повторяющихся углеводных остатков, двух β -D-глюкозных остатков, соединённых по первой и четвёртой позиции с основной цепью, двух маннозных остатков и глюкуроновой кислоты в боковой цепи [84]. Ксантановую камедь относят к природным анионным полиэлектролитам ввиду наличия остатков уксусной и пировиноградной кислот. С 1968 г. FDA (Управление по контролю пищевых продуктов и лекарственных препаратов, США) не ограничивает количественное использование ксантановой камеди в пищевой и фармацевтической промышленности. Это связано, прежде всего, с отсутствием токсичности и природ-

ным происхождением данного соединения. Известны примеры использования ксантановой камеди для приготовления таких систем с pH-зависимым высвобождением включённых в них веществ [85]. Также ксантановая камедь может быть использована для приготовления криогелей, которые используются, в частности, для инкапсулирования различных ферментов [86].

Другим примером экзополисахарида является геллановая камедь, которая вырабатывается бактериями *Pseudomonas elodeae* [87]. Структурная цепь геллановой камеди состоит из повторяющихся блоков глюкозы, глюкуроновой кислоты и рамнозы в соотношении 2:1:1. При растворении в воде приобретает отрицательный заряд. Ввиду биосовместимости и невысокой токсичности геллановая камедь используется как в пищевой (там же), так и тканевой инженерии [88]. Особенностью геллановой камеди является температурная зависимость её желатирующих свойств [89].

Гуммиарабик, или аравийская камедь, представляет собой сложный полисахарид, состоящий из смеси кальциевых, магниевых и калиевых солей полисахаридных кислот, структурная цепь которых состоит из 1, 3-связанных β -D-галактопиранозильных блоков с различными белками [90]. Как природный гликопротеин с высокой растворимостью и низкой вязкостью даже в высоких концентрациях, гуммиарабик является превосходным эмульгатором, а также используется для приготовления систем направленной доставки на основе ПЭК, ввиду его высокого отрицательного заряда в нейтральных и слабокислотных растворах [90].

Коллаген является одним из самых распространённых белков на земле [91]. Известны различные ЛФ на основе коллагена. Применяют коллаген как самостоятельное лекарственное средство (также в смеси с другими лекарственными веществами), так и в качестве вспомогательного вещества. Ввиду возможности создания материалов различной пространственной ориентации и формы на основе коллагена, его используют для создания таблетированных ЛФ, различных покрытий и вставок, частиц, в основах мазей и суппозиториях, в качестве эмульгатора и стабилизатора, а также при создании различных ЛФ направленной доставки. На основе коллагена *in vitro* созданы 3D — модели мембран, клеток и тканей, которые могут быть использованы для визуализации и изучения процессов жизнедеятельности организма и различных патологий [91].

Одним из наиболее доступных, возобновляемых и разносторонних природных полимеров является крахмал [92], который состоит из двух полисахаридов: амилозы (структура с неразветвлённой цепью, к которой остатки глюкозы присоединены в α -1,4-положениях) и амилопектина (разветвлённая структурная цепь, к которой остатки глюкозы присоединены в точках разветвления по α -1,6-положениям).

Крахмал используется как при создании твёрдых ЛФ, так и в качестве стабилизатора суспензий и эмульсий. На основе карбоксиметилкрахмала создана ЛФ мезаламина для его направленной доставки в кишечник [93]. Отличительной особенностью данной ЛФ является рН-устойчивость, невысокая стоимость сырья и простота изготовления. При использовании карбоксиметилкрахмала с высоким содержанием амилозы в качестве ВВ созданы таблетированные ЛФ с контролируемым высвобождением активного компонента [94].

Отмечается использование лецитинов, особенно фракций с высоким содержанием фосфатидилхолина как в качестве самостоятельных лекарственных средств, так и в качестве ВВ для создания различных ЛФ [93], таких как липосомы, мицеллы и эмульсии. Лецитины используют для повышения резорбции, в качестве солюбилизаторов, а также для снижения токсичности [95].

Также, в качестве ВВ при изготовлении различных ЛФ широко применяются синтетические полимеры: полипропиленгликоль (ПЭГ) и его сополимеры, полиакриловая кислота, поливиниловый спирт (ПВС), полиэтиленоксид различных молекулярных масс (ПЭО), поливинилпирролидон (ПВП), эфиры целлюлозы, твин-80 и другие. Среди эфиров целлюлозы карбоксиметилцеллюлоза и её натриевая и калиевая соли являются одними из наиболее востребованных в области биомедицинских приложений [96].

ПЭГ широко используется в качестве материала оболочек ввиду его биосовместимости и растворимости в воде. M.Oishi и соавт. [97] описали использование ПЭГилированного наногеля для доставки доксорубина. Данный наногель построен на основе сшитого, рН-зависимого полиаминного ядра со связанными цепями ПЭГ. При высоком или нейтральном значении рН ПЭГ-гель имеет компактную структуру. Однако при уменьшении рН наблюдалось увеличение объёма полимера с последующим высвобождением ЛВ. W.S.Shim и соавторы [98] синтезировали рН- и термозависимый блочный сополимер добавлением рН-зависимого олигомера сульфата к термозависимому блочному сополимеру на основе ПЭГ. При рН около 8,0 данный сульфатамид-модифицированный блочный сополимер в течение примерно 2 ч при температуре тела представляет

собой золь; в то же время при понижении уровня рН до физиологических значений порядка 7,4 и температуре около 37°C достаточно быстро (около 5 мин) образуется гель. В работе [99] описан синтез биосовместимых мицелл и везикул с рН-зависимой проницаемостью. Физико-химические и функциональные особенности дополняют потенциальную ценность кислоторасщепляемого полибутилакрилата, покрытого поли(ПЭГ-акрилатом), в качестве носителей для доставки гидрофобных ЛВ в места пониженной кислотности [100].

Авторы [101] синтезировали гидрогель на основе этил-2-ацетил-3-оксо-4-пентаноата (4-ацетил-ацетилэтилацетат) и акриловой кислоты. Отмечено, что температура объёмного фазового перехода находилась в диапазоне от 50 до 62°C в зависимости от условий синтеза, а критическое значение рН для подобного объёмного фазового изменения составило 9,5. На основе материалов такого класса синтезированы нанокапсулы для направленной доставки лекарств [102]. Авторы [103] синтезировали рН- и температурозависимый гидрогель, который можно использовать для доставки биоактивных молекул в область инфаркта миокарда, что было показано в модельных опытах на крысах. Такая система может улучшить терапевтические методы ангиогенеза за счёт предоставления пространственно-временной контролируемой доставки ангиогенного фактора роста. Также подобный материал был использован для направленной доставки фибробластного фактора роста к месту ишемического инфаркта в модельном эксперименте на животных. Показано улучшение ангиогенеза и увеличение терапевтического эффекта по отношению к сердечной функции и периферическому кровотоку в сравнении с введением солевого раствора [103].

Таким образом, основываясь на опубликованных данных, можно заключить, что существует обширный выбор вспомогательных веществ, используемых с целью создания ЛФ направленной доставки активного компонента с заданными свойствами. Выбор ВВ является одним из факторов, влияющих на биологическую доступность ЛВ. Также, потенциальная вариативность используемых материалов может быть дополнена широким спектром технологических приёмов изготовления ЛФ.

Литература

1. Zhang M.-Q., Wilkinson B. Drug discovery beyond the „rule-of-five“. Curr. Opin. Biotechnol. 2007; 18: 6: 478—488.
2. Vistoli G., Pedretti A., Testa B. Assessing drug-likeness — what are we missing? Drug Discovery Today. 2008; 13: 7—8: 285—294.
3. Di L., Fish P. V., Mano T. Bridging solubility between drug discovery and development. Drug Discovery Today. 2012; 17: 9: 486—495.
4. Kang H.C., Huh K.M., Bae Y.H. Polymeric nucleic acid carriers: current issues and novel design approaches. J. Controlled Release. 2012; 164: 3: 256-264.
5. Prakash S., Malhotra M., Shao W. et al. Polymeric nanohybrids and functionalized carbon nanotubes as drug delivery carriers for cancer therapy. Adv. Drug Deliver. Rev. 2011; 63: 14: 1340—1351.

6. Felber A.E., Bay?-Puxan N., Delevey G.F. et. al. The interactions of amphiphilic antisense oligonucleotides with serum proteins and their effects on in vitro silencing activity. *Biomaterials*. 2012; 33: 25: 5955—5965.
7. Yamashita F., Hashida M. Pharmacokinetic considerations for targeted drug delivery. *Adv. Drug Deliver. Rev.* 2013; 65: 1: 139—147.
8. Hunter A.C., Elsom J., Wibroe P.P., Moghimi S.M. Polymeric particulate technologies for oral drug delivery and targeting: a pathophysiological perspective. *Nanomedicine: Nanotechnology, Biol. Med.* 2012; 8: S5—S20.
9. Yousefi A., Storm G., Schiffelers R., Mastrobattista E. Trends in polymeric delivery of nucleic acids to tumors. *J. Controlled Release*. 2013; 170: 2: 209—218.
10. Chen M.-C., Mi F.-L., Liao Z.-X. et. al. Recent advances in chitosan-based nanoparticles for oral delivery of macromolecules. *Adv. Drug Delivery Rev.* 2013; 65: 6: 865—879.
11. Lalatsa A., Schätzlein A.G., Mazza M. et. al. Amphiphilic poly (l-amino acids) — new materials for drug delivery. *J. Controlled Release*. 2012; 161: 2: 523—536.
12. Li J., Huo M., Wang J., Zhou J. et. al. Redox-sensitive micelles self-assembled from amphiphilic hyaluronic acid-deoxycholic acid conjugates for targeted intracellular delivery of paclitaxel. *Biomater.* 2012; 33: 7: 2310—2320.
13. Mishra D., Kang H.C., Bae Y.H. Reconstitutible charged polymeric (PLGA) 2-b-PEI micelles for gene therapeutics delivery. *Biomater.* 2011; 32: 15: 3845—3854.
14. Chen M.-L. Lipid excipients and delivery systems for pharmaceutical development: a regulatory perspective. *Adv. Drug Delivery Rev.* 2008; 60: 6: 768—777.
15. Pilcer G., Amighi K. Formulation strategy and use of excipients in pulmonary drug delivery. *Int. J. Pharm.* 2010; 392: 1: 1—19.
16. Алексеев К.В., Тихонова Н.В., Блынская Е.В. и др. Технология повышения биологической и фармацевтической доступности лекарственных веществ. *Вестник новых медицинских технологий*. 2012; 9: 4: 43—47.
17. Lee C.H., Kim J.—H., Lee H.J. et. al. The generation of iPS cells using non-viral magnetic nanoparticlebased transfection. *Biomater.* 2011; 32: 28: 6683—6691.
18. Shirsand S.B., Ramani R.G., Swamy P.V. Novel co-processed superdisintegrants in the design of fast dissolving tablets. *Int. J. Pharma & Bio Sciences*. 2010; 1: 1: 1—12.
19. Hamid K.A., Katsumi H., Sakane T., Yamamoto A. The effects of common solubilizing agents on the intestinal membrane barrier functions and membrane toxicity in rats. *Int. J. Pharm.* 2009; 379: 1: 100—108.
20. Beig A., Miller J.M., Dahan A. Accounting for the solubility — permeability interplay in oral formulation development for poor water solubility drugs: the effect of PEG-400 on carbamazepine absorption. *Eur. J. Pharm. Biopharm.* 2012; 81: 2: 386—391.
21. Jannin V., Rodier J.-D., Musakhanian J. Polyoxylglycerides and glycerides: Effects of manufacturing parameters on API stability, excipient functionality and processing. *Int. J. Pharm.* 2014; 466: 1: 109—121.
22. Baki G., Bajdik J., Kelemen A., Pintye—H?di K. Formulation of a solid intravaginal matrix system to prolong the pH-decreasing effect of lactic acid. *J. Drug Delivery Sci. Technol.* 2009; 19: 2: 133—137.
23. Hu S.-G., Jou C.-H., Yang M. Protein adsorption, fibroblast activity and antibacterial properties of poly (3-hydroxybutyric acid-co-3-hydroxyvaleric acid) grafted with chitosan and chitoooligosaccharide after immobilized with hyaluronic acid. *Biomater.* 2003; 24: 16: 2685—2693.
24. Goole J., Lindley D.J., Roth W. et. al. The effects of excipients on transporter mediated absorption. *Int. J. Pharm.* 2010; 393: 1: 17—31.
25. Carrier R.L., Miller L.A., Ahmed I. The utility of cyclodextrins for enhancing oral bioavailability. *J. Controlled Release*. 2007; 123: 2: 78—99.
26. Sarode A.L., Wang P., Obara S., Worthen D.R. Supersaturation, nucleation, and crystal growth during single-and biphasic dissolution of amorphous solid dispersions: Polymer effects and implications for oral bioavailability enhancement of poorly water soluble drugs. *Eur. J. Pharm. Biopharm.* 2014; 86: 3: 351—360.
27. Bhatt D., Maheria K., Parikh J. Mixed system of ionic liquid and non-ionic surfactants in aqueous media: Surface and thermodynamic properties. *J. Chem. Thermodyn.* 2014; 74: 184—192.
28. Ouellet-Plamondon C.M., Stasiak J., Al—Tabbaa A. The effect of cationic, non-ionic and amphiphilic surfactants on the intercalation of bentonite. *Colloids Surf., A: Physicochem. Eng. Aspects*. 2014; 444: 330—337.
29. Rege B.D., Yu L.X., Hussain A.S., Polli J.E. Effect of common excipients on Caco-2 transport of low-permeability drugs. *J. Pharm. Sci.* 2001; 90: 11: 1776—1786.
30. Wagner D., Spahn-Langguth H., Hanafy A. et. al. Intestinal drug efflux: formulation and food effects. *Adv. Drug Deliver. Rev.* 2001; 50: S13—S31.
31. Yamagata T., Kusuvara H., Morishita M. et. al. Improvement of the oral drug absorption of topotecan through the inhibition of intestinal xenobiotic efflux transporter, breast cancer resistance protein, by excipients. *Drug Metab. Dispos.* 2007; 35: 7: 1142—1148.
32. Batrakova E.V., Li S., Li Y. et. al. Effect of pluronic P85 on ATPase activity of drug efflux transporters. *Pharm. Res.* 2004; 21: 12: 2226—2233.
33. Krylova O.O., Pohl P. Ionophoric activity of pluronic block copolymers. *Biochem.* 2004; 43: 12: 3696—3703.
34. Tayrouz Y. Pharmacokinetic and pharmaceutic interaction between digoxin and Cremophor RH40. *Clin. Pharmacol. Ther.* 2003; 73: 5: 397—405.
35. Challa R., Ahuja A., Ali J., Khar R.K. Cyclodextrins in drug delivery: an updated review. *Aaps Pharmscitech.* 2005; 6: 2: E329—E357.
36. Loftsson T., Brewster M.E. Pharmaceutical applications of cyclodextrins: basic science and product development. *J. Pharm. Pharmacol.* 2010; 62: 11: 1607—1621.
37. Brewster M. E., Vandecruys R., Peeters J. et. al. Comparative interaction of 2-hydroxypropyl- β -cyclodextrin and sulfobutylether- β -cyclodextrin with itraconazole: phase-solubility behavior and stabilization of supersaturated drug solutions. *Eur. J. Pharm. Sci.* 2008; 34: 2: 94—103.
38. Kurkov S.V., Madden D.E., Carr D., Loftsson T. The effect of parenterally administered cyclodextrins on the pharmacokinetics of coadministered drugs. *J. Pharm. Sci.* 2012; 101: 12: 4402—4408.

39. Di Cagno M., Luppi B. Drug «supersaturation» states induced by polymeric micelles and liposomes: A mechanistic investigation into permeability enhancements. *Eur. J. Pharm. Sci.* 2013; 48: 4: 775—780.
40. Suzuki H., Onishi H., Hisamatsu S. et. al. Acetaminophen-containing chewable tablets with suppressed bitterness and improved oral feeling. *Int. J. Pharm.* 2004; 278: 1: 51—61.
41. Yu G., Yang B., Ren W. et. al. A comparative analysis of four kinds of polysaccharides purified from *Furcellaria lumbricalis*. *J. Ocean Univ. China.* 2007; 6: 1: 16—20.
42. Dai S., Ravi P., Tam K.C. pH-Responsive polymers: synthesis, properties and applications. *Soft Matter.* 2008; 4: 3: 435—449.
43. Luo Y., Teng Z., Wang X., Wang Q. Development of carboxymethyl chitosan hydrogel beads in alcohol-aqueous binary solvent for nutrient delivery applications. *Food Hydrocolloids.* 2013; 31: 2: 332—339.
44. Sonia T.A., Sharma C.P. An overview of natural polymers for oral insulin delivery. *Drug Discovery Today.* 2012; 17: 13: 784—792.
45. Aryal M., Arvanitis C.D., Alexander P.M., McDannold N. Ultrasound-mediated blood—brain barrier disruption for targeted drug delivery in the central nervous system. *Adv. Drug Deliver. Rev.* 2014; 72: 94—109.
46. Raveendran S., Yoshida Y., Maekawa T., Kumar D.S. Pharmaceutically versatile sulfated polysaccharide based bionano platforms. *Nanomedicine: Nanotechnology, Biology and Medicine.* 2013; 9: 5: 605—626.
47. Jayakumar R., Prabakaran M., Sudheesh Kumar P.T. et. al. Biomaterials based on chitin and chitosan in wound dressing applications. *Biotechnol. Adv.* 2011; 29: 3: 322—337.
48. Kean T., Thanou M. Biodegradation, biodistribution and toxicity of chitosan. *Adv. Drug Deliver. Rev.* 2010; 62: 1: 3—11.
49. Elzatahry A.A., Mohy Eldin M.S., Soliman E.A., Hassan E.A. Evaluation of alginate—chitosan bioadhesive beads as a drug delivery system for the controlled release of theophylline. *J. Appl. Polym. Sci.* 2009; 111: 5: 2452—2459.
50. Boddohi S., Moore N., Johnson P.A., Kipper M.J. Polysaccharide-based polyelectrolyte complex nanoparticles from chitosan, heparin, and hyaluronan. *Biomacromolecules.* 2009; 10: 6: 1402—1409.
51. Mi F.-L., Tan Y.-C., Liang H.-C. et. al. In vitro evaluation of a chitosan membrane cross-linked with genipin. *J. Biomater. Sci., Polym. Ed.* 2001; 12: 8: 835—850.
52. Shi J., Liu X., Shang Y., Cao S. Biomineralized polysaccharide alginate membrane for multi-responsive controlled drug delivery. *J. Membrane Sci.* 2010; 352: 1: 262—270.
53. Chen T.W., Chang S.J., Niu G.C.-C., Hsu Y.T., Kuo S.M. Alginate-coated chitosan membrane for guided tissue regeneration. *J. Appl. Polym. Sci.* 2006; 102: 5: 4528—4534.
54. George M., Abraham T.E. Polyionic hydrocolloids for the intestinal delivery of protein drugs: alginate and chitosan — a review. *J. Controlled Release.* 2006; 114: 1: 1—14.
55. Luo Y., Wang Q. Recent development of chitosan-based polyelectrolyte complexes with natural polysaccharides for drug delivery. *Int. J. Biol. Macromol.* 2014; 64: 353—367.
56. Gong R., Li C., Zhu S. et. al. A novel pH-sensitive hydrogel based on dual crosslinked alginate/N- α -glutaric acid chitosan for oral delivery of protein. *Carbohydr. Polym.* 2011; 85: 4: 869—874.
57. Joshi A., Solanki S., Chaudhari R. et. al. Multifunctional alginate microspheres for biosensing, drug delivery and magnetic resonance imaging. *Acta Biomaterialia.* 2011; 7: 11: 3955—3963.
58. Ribeiro A. J., Silva C., Ferreira D., Veiga F. Chitosan-reinforced alginate microspheres obtained through the emulsification/internal gelation technique. *Eur. J. Pharm. Sci.* 2005; 25: 1: 31—40.
59. Vandenberg G.W., Drolet C., Scott S.L., de la Noë J. Factors affecting protein release from alginate—chitosan coacervate microcapsules during production and gastric/intestinal simulation. *J. Controlled Release.* 2001; 77: 3: 297—307.
60. Yang L., Liu H. Stimuli-responsive magnetic particles and their applications in biomedical field. *Powder Technol.* 2013; 240: 54—65.
61. Sæther H.V., Holme H.K., Maurstad G. et. al. Polyelectrolyte complex formation using alginate and chitosan. *Carbohydr. Polym.* 2008; 74: 4: 813—821.
62. Liu H.-J., Li P., Wei Q. Magnetic N-succinyl chitosan/alginate beads for carbamazepine delivery. *Drug Dev. Ind. Pharm.* 2010; 36: 11: 1286—1294.
63. Zhang Y., Wei W., Lv P. et. al. Preparation and evaluation of alginate—chitosan microspheres for oral delivery of insulin. *Eur. J. Pharm. Biopharm.* 2011; 77: 1: 11—19.
64. Tavakol M., Vashghani-Farahani E., Dolatabadi-Farahani T., Hashemi-Najafabadi S. Sulfasalazine release from alginate-N, O-carboxymethyl chitosan gel beads coated by chitosan. *Carbohydr. Polym.* 2009; 77: 2: 326—330.
65. Motwani S.K., Chopra S., Talegaonkar S. et. al. Chitosan—sodium alginate nanoparticles as submicroscopic reservoirs for ocular delivery: Formulation, optimisation and in vitro characterization. *Eur. J. Pharm. Biopharm.* 2008; 68: 3: 513—525.
66. Wong T.W., Chan L.W., Kho S.B., Sia Heng P.W. Design of controlled-release solid dosage forms of alginate and chitosan using microwave. *J. Controlled Release.* 2002; 84: 3: 99—114.
67. Zhao Q. S., Ji Q. X., Cheng X. J. et. al. Preparation of alginate coated chitosan hydrogel beads by thermosensitive internal gelation technique. *J. Sol—Gel Sci. Technol.* 2010; 54: 2: 232—237.
68. Das R.K., Kasoju N., Bora U. Encapsulation of curcumin in alginate-chitosan-pluronic composite nanoparticles for delivery to cancer cells. *Nanomedicine: Nanotechnology, Biology and Medicine.* 2010; 6: 1: 153—160.
69. El-Sherbiny I.M. Enhanced pH-responsive carrier system based on alginate and chemically modified carboxymethyl chitosan for oral delivery of protein drugs: preparation and in-vitro assessment. *Carbohydr. Polym.* 2010; 80: 4: 1125—1136.
70. Ridley B.L., O'Neill M.A., Mohnen D. Pectins: structure, biosynthesis, and oligogalacturonide-related signaling. *Phytochem.* 2001; 57: 6: 929—967.
71. Sinha R., Kumria R. Polysaccharides in colon-specific drug delivery. *Int. J. Pharm.* 2001; 224: 1: 19—38.
72. Sriamornsak P. Application of pectin in oral drug delivery. *Expert Opin. Drug Deliver.* 2011; 8: 8: 1009—1023.

73. Wittaya-areekul S., Kruenate J., Prahsarn C. Preparation and *in vitro* evaluation of mucoadhesive properties of alginate/chitosan microparticles containing prednisolone. *Int. J. Pharm.* 2006; 312: 1: 113—118.
74. Prajapati V.D., Maheriya P.M., Jani G.K., Solanki H.K. Carrageenan: a natural seaweed polysaccharide and its applications. *Carbohydr. Polym.* 2014; 105: 97—112.
75. Piyakulawat P., Praphairaksit N., Chantarasiri N., Muangsin N. Preparation and evaluation of chitosan/carrageenan beads for controlled release of sodium diclofenac. *Aaps PharmSciTech.* 2007; 8: 4: 120—130.
76. Amiji M.M. Synthesis of anionic poly (ethylene glycol) derivative for chitosan surface modification in blood-contacting applications. *Carbohydr. Polym.* 1997; 32: 3: 193—199.
77. Ekici S., Ilgin P., Butun S., Sahiner N. Hyaluronic acid hydrogel particles with tunable charges as potential drug delivery devices. *Carbohydr. Polym.* 2011; 84: 4: 1306—1313.
78. Xu X., Jha A.K., Harrington D.A. et. al. Hyaluronic acid-based hydrogels: from a natural polysaccharide to complex networks. *Soft Matter.* 2012; 8: 12: 3280—3294.
79. Pérez R.A., Won J.-E., Knowles J.C., Kim H.—W. Naturally and synthetic smart composite biomaterials for tissue regeneration. *Adv. Drug Deliver. Rev.* 2013; 65: 4: 471—496.
80. Contreras-Ruiz L., de la Fuente M., García-Vázquez C. et. al. Ocular tolerance to a topical formulation of hyaluronic acid and chitosan-based nanoparticles. *Cornea.* 2010; 29: 5: 550—558.
81. Manna U., Bharani S., Patil S. Layer-by-layer self-assembly of modified hyaluronic acid/chitosan based on hydrogen bonding. *Biomacromol.* 2009; 10: 9: 2632—2639.
82. Tan R., She Z., Wang M. et. al. Thermo-sensitive alginate-based injectable hydrogel for tissue engineering. *Carbohydr. Polym.* 2012; 87: 2: 1515—1521.
83. Ji C., Khademhosseini A., Dehghani F. Enhancing cell penetration and proliferation in chitosan hydrogels for tissue engineering applications. *Biomater.* 2011; 32: 36: 9719—9729.
84. García-Ochoa F., Santos V.E., Casas J.A., Gómez E. Xanthan gum: production, recovery, and properties. *Biotechnol. Adv.* 2000; 18: 7: 549—579.
85. Phaechamud T., Ritthidej G.C. Sustained-release from layered matrix system comprising chitosan and xanthan gum. *Drug Dev. Ind. Pharm.* 2007; 33: 6: 595—605.
86. Liu H., Nakagawa K., Kato D. et. al. Enzyme encapsulation in freeze-dried bionanocomposites prepared from chitosan and xanthan gum blend. *Mater. Chem. Phys.* 2011; 129: 1: 488—494.
87. Giavasis I., Harvey L.M., McNeil B. Gellan gum. *Crit. Rev. Biotechnol.* 2000; 20: 3: 177—211.
88. Silva-Correia J., Oliveira J.M., Caridade S.G. et. al. Gellan gum-based hydrogels for intervertebral disc tissue?engineering applications. *J. Tissue Eng. Regenerative Med.* 2011; 5: 6: e97—e107.
89. Prajapati V. D., Jani G.K., Zala B.S., Khutliwala T.A. An insight into the emerging exopolysaccharide gellan gum as a novel polymer. *Carbohydr. Polym.* 2013; 93: 2: 670—678.
90. Ali B.H., Ziada A., Blunden G. Biological effects of gum arabic: a review of some recent research. *Food Chem. Toxicol.* 2009; 47: 1: 1—8.
91. Parenteau—Bareil R., Gauvin R., Berthod F. Collagen-based biomaterials for tissue engineering applications. *Mater.* 2010; 3: 3: 1863—1887.
92. Assaad E., Mateescu M.A. The influence of protonation ratio on properties of carboxymethyl starch excipient at various substitution degrees: Structural insights and drug release kinetics. *Int. J. Pharm.* 2010; 394: 1: 75—84.
93. Friciu M.M., Canh Le T., Ispas-Szabo P., Mateescu M.A. Carboxymethyl starch and lecithin complex as matrix for targeted drug delivery: I. Monolithic Mesalamine forms for colon delivery. *Eur. J. Pharm. Biopharm.* 2013; 85: 3: 521—530.
94. Calinescu C., Nadeau É., Mulhbach J., Fairbrother J.M., Mateescu M.—A. Carboxymethyl high amylose starch for F4 fimbriae gastro-resistant oral formulation. *Int. J. Pharm.* 2007; 343: 1: 18—25.
95. Qureshi A.I., Cohen R.D. Mesalamine delivery systems: do they really make much difference? *Adv. Drug Deliver. Rev.* 2005; 57: 2: 281—302.
96. Siepmann J., Peppas N.A. Modeling of drug release from delivery systems based on hydroxypropyl methylcellulose (HPMC). *Adv. Drug Deliver. Rev.* 2012; 64: 163—174.
97. Oishi M., Hayashi H., Iijima M., Nagasaki Y. Endosomal release and intracellular delivery of anticancer drugs using pH-sensitive PEGylated nanogels. *J. Mater. Chem.* 2007; 17: 35: 3720—3725.
98. Shim W.S., Kim J.-H., Park H. et. al. Biodegradability and biocompatibility of a pH-and thermo-sensitive hydrogel formed from a sulfonamide-modified poly (ϵ -caprolactone-co-lactide)—poly (ethylene glycol)—poly (?-caprolactone-co-lactide) block copolymer. *Biomater.* 2006; 27: 30: 5178—5185.
99. Du J., Tang Y., Lewis A.L., Armes S.P. pH-sensitive biocompatible block copolymer vesicles for drug delivery. *J. Controlled Release.* 2011; 152: e16—e17.
100. Ho V.H.B., Slater N.K.H., Chen R. pH-responsive endosomolytic pseudo-peptides for drug delivery to multicellular spheroids tumour models. *Biomater.* 2011; 32: 11: 2953—2958.
101. Yuan C.-H., Lin S.—B., Liu B. et. al. Synthesis and characterization of poly (4-acetyl acryloyl ethyl acetate-co-acrylic acid) novel temperature/pH-sensitive hydrogels. *Sens. Actuators, B: Chem.* 2009; 140: 1: 155—161.
102. Mu B., Liu P. Temperature and pH dual responsive crosslinked polymeric nanocapsules via surface-initiated atom transfer radical polymerization. *React. Funct. Polym.* 2012; 72: 12: 983—989.
103. Garbern J.C., Minami E., Stayton P.S., Murry C.E. Delivery of basic fibroblast growth factor with a pH-responsive, injectable hydrogel to improve angiogenesis in infarcted myocardium. *Biomater.* 2011; 32: 9: 2407—2416.

Факторы, влияющие на биологическую доступность лекарственных препаратов

Бочков П.О., Шевченко Р.В., Литвин А.А., Колыванов Г.Б., Жердев В.П.

ФГБНУ «НИИ фармакологии имени В.В. Закусова», г. Москва

Резюме. Рассматривается влияние таких факторов, как вспомогательное вещество, тип и общий физико-химический характер лекарственной формы, некоторые технологические приемы производства лекарственных форм на биологическую доступность лекарственных препаратов. Влияние перечисленных факторов рассмотрено на примерах препаратов, используемых в медицинской практике.

Ключевые слова: фармакокинетика, биологическая доступность, вспомогательные вещества, системы контролируемого высвобождения препарата, твердые дисперсные системы

Factors, effecting on drug bioavailability

Bochkov P., Shevchenko R., Litvin A., Kolyvanov G., Zherdev V.

FSBSI «Zakusov Institute of Pharmacology», Moscow

Abstract. Effects such as excipients, type and general physico-chemical properties of drug form, some of technological manufacturing approaches of the drug forms on bioavailability were consider. Effects of the above-listed factors on the examples used in medical practice were demonstrated.

Keywords: pharmacokinetics, bioavailability, excipients, drug delivery systems, solid dispersion systems

Автор, ответственный за переписку:

Жердев Владимир Павлович — д.м.н., профессор, заслуженный деятель наук РФ, зав. лабораторией фармакокинетики ФГБНУ «НИИ фармакологии имени В.В. Закусова», 125315, Москва, ул. Балтийская, 8; тел.: + 7 (495) 601-21-57; e-mail: zherdevpharm@mail.ru

1. Влияние вспомогательных веществ

Вспомогательные вещества (ВВ), обладая определёнными физико-химическими свойствами и постоянно контактируя с лекарственным веществом (ЛВ), в зависимости от условий, могут оказывать различное влияние [1, 2]. Являясь неактивными с фармакологической точки зрения, ВВ так или иначе, воздействуют на систему «ЛВ—макроорганизм» [3]. Так, например, изучено ингибирование пропиленгликолем микросомального цитохрома Р450, а также приведены единичные исследования по изучению влияния поливинилпирролидона (ПВП) на иммобилизацию ферментов [4]. Изучена относительная биодоступность (БД) полимерных частиц тамоксифена на основе ПВП после перорального введения препарата крысам. Значение относительной БД лекарственной формы (ЛФ) на основе наночастиц тамоксифена составило 166%, также отмечено увеличение $C_{\max}$ этого ЛВ более чем в два раза [13].

На терапевтическую эффективность лекарств влияет взаимодействие как между ВВ и ЛВ, так и между основными компонентами лекарств и составными частями пищи, белками крови биологическими секретами и другими тканями организма, поскольку фармакологическое действие лекарственных препаратов обуславливается только действующим веществом. Образующиеся комплексы ЛВ—ВВ отличаются от самих субстанций растворимостью,

стабильностью, абсорбцией, размером частиц, скоростью растворения, способностью к диффузии и прохождению через биологические мембраны [5]. Увеличение растворимости может быть достигнуто в числе прочего увеличением удельной площади поверхности ЛВ, которая подвергается воздействию водной среды. Рядом авторов проведены исследования по определению эффективных количеств ВВ — дезинтегрантов, обеспечивающих распадаемость ЛФ, и их оптимального соотношения в ЛФ [8]. Установлено, что оптимальным количеством является содержание дезинтегранта около 10%, однако в некоторых случаях содержание данных ВВ может быть увеличено до 30% [9].

К основным типам взаимодействия между ЛВ и ВВ относят образование химических связей различной природы (сил Ван-дер-Ваальса, водородных и ковалентных связей), а также соединений включения (СВ) [5]. Так, широкое применение в области направленной доставки ЛВ находят циклодекстрины (ЦД) [6], которые представляют собой циклические олигополисахариды, состоящие из молекул глюкозы, соединённых α -(1-4)-гликозидными связями. Особенности строения ЦД заключается в образовании более гидрофобной центральной полости и гидрофильной внешней оболочки. Внутренний размер полости ЦД составляет 70–90 нм, что позволяет им образовывать комплексы включения с различными соединениями. По своему строению ЦД напоминают каликсарены,

циклофаны и краун-эфиры [7]. Стоит отметить, что при размещении «гостевой» молекулы в центральной полости ЦД ковалентной связи не образуется.

В ряде исследований показано повышение БД и ускорение процесса высвобождения ЛВ при введении в состав ЛФ ПВП [10]. Так, высвобождение *in vitro* бензнидазола и вальдекоксиба зависят от природы и количества ВВ, входящего в состав ЛФ [11, 12]. В результате проведенных исследований по изучению влияния ВВ (ПВП, ПЭГ) на процесс высвобождения бензнидазола установлено, что введение ПВП в состав ЛФ приводит к высвобождению в течение 1 ч 85% ЛВ, тогда как без добавления ПВП за 1 ч растворяется около 10 % бензнидазола.

В случае таблетированных ЛФ, полимеры могут быть использованы в качестве связующих веществ (например, ПВП, производные целлюлозы и др.). М.А. Момош и соавт. [17] исследовали влияние пяти связующих веществ (в т.ч. ПВП, желатина и производных целлюлозы), а также их концентраций (1, 2, 4 и 6%) на свойства таблетированных ЛФ. Установлено, что увеличение количества связующего вещества в таблетке приводит к увеличению ее массы и времени распадаемости. Наименьшее время распадаемости установлено при использовании ПВП в 1% концентрации, в то время как таблетки, содержащие 6% желатина, показали наибольшую устойчивость. В случае использования ПВП отмечается наибольшая степень высвобождения ЛВ за счёт высокой растворимости данного полимера в воде. Однако увеличение содержания ПВП в таблетке ведёт к уменьшению высвобождения препарата.

Изучено влияние ПВП на растворимость фелодипина и итраконазола, относящихся ко II классу биофармацевтической классификационной системы (БКС) [18]. Показано увеличение растворимости фелодипина. В то же время растворимость итраконазола при добавлении ПВП снизилась. Эти данные согласуются с результатами исследования фармакокинетики итраконазола на здоровых добровольцах после приёма препарата внутрь [19]. Установлено, что относительная БД таблеток итраконазола, полученных с ПВП, самая низкая по сравнению с другими экспериментальными прописями на основе ВМС. ПЭГ и твин 80, наряду с ПВП, также оказывают большое влияние на БД ЛВ [20, 21].

Исследовано влияние совместного использования ПЭГ-4000 и ПВП на растворение вальдекоксиба как в физических смесях, так и в составе полимерных частиц. Высвобождение препарата за 20 мин составило около 90% от исходного количества. Степень высвобождения препарата при отдельном использовании полимеров в качестве ВВ в том же соотношении составила около 80%. Авторы так же отмечают, что при отдельном использовании ПЭГ-4000 за 20 мин возможно высвобождение около 100% препарата, однако такая эффективность высвобождения

может быть достигнута лишь с увеличением соотношения полимер — вальдекоксиб до 10:1 [22].

Известно, что конъюгаты ПЭГ—ЛВ накапливаются в опухолевых новообразованиях. Подобный эффект наблюдается при пассивном накоплении липосом и макромолекулярных ЛВ ввиду отсутствия лимфатического дренажа в опухолевых новообразованиях, а также их повышенной васкуляризационной проницаемости [24].

Направленная доставка ЛВ опосредовано осуществляется его продолжительным пребыванием в кровяном русле. С целью создания пролонгированной ЛФ паклитаксела синтезированы наночастицы на основе хитозана, покрытые ПЭГ, при этом способные инкапсулировать различные гидрофобные ЛВ [25]. Использование подобных систем направленной доставки позволяет предотвратить фагоцитарный захват путём замедления процесса опсонизации белками крови [26], и как следствие происходит увеличение БД ЛВ. На различных линиях клеток рака также оценивали эффективность захвата и *in vitro* цитотоксичность полученных наночастиц. Полученные результаты дают основание предположить, что комбинированное покрытие на основе хитозана и ПЭГ возможно является значительным шагом на пути разработки длительно циркулирующих систем целенаправленной доставки ЛВ к опухоли.

Создание конъюгата ПЭГ—флоридзин позволило улучшить фармакологический эффект и снизить токсичность препарата по сравнению с немодифицированной субстанцией флоридзина [21]. Показано увеличение растворимости и эффективности направленной доставки амфотерицина В в виде его конъюгата с ПЭГ.

Проведено изучение конъюгата ПЭГ с налоксом в рамках I стадии клинических исследований. Установлено снижение побочных эффектов опиоидной терапии, а также активизация периферических опиоидных рецепторов. При этом выявлено отсутствие влияния препарата на ЦНС и его проникновения через ГЭБ [20].

Исследованы, покрытые ПЭГ, наночастицы паклитаксела на основе соевого фосфатидилхолина и глицероладиолеата, обладающих низкой токсичностью. Для наночастиц установлено двухфазное пролонгированное высвобождение ЛВ. Помимо эффекта пролонгации препарата по отношению к коммерчески доступной ЛФ установлено двукратное увеличение его БД [25].

Включение неорганических солей в состав таблетированных ЛФ (таких как карбонат или калия бикарбонат) препятствует желатированию, что, в свою очередь, сказывается на увеличении скорости растворения. Желатирование может не оказывать существенного влияния на распадаемость ЛФ, в случае, если таблетка распадается на мелкие фрагменты. Размер этих отдельных частиц и будет наиболее

важным фактором, определяющим растворение: с уменьшением размера частиц, увеличивается растворение [31].

Важным фактором при создании ЛФ на основе твёрдых дисперсных систем (ТДС) являются ВВ, включаемые в их состав. Часто, использование нескольких ВВ является более предпочтительным по сравнению с их использованием по отдельности [32]. Современные подходы в изготовлении материалов представляют значительный интерес ввиду возможности улучшения их физических свойств без внесения изменений в химический состав [33].

Получена ТДС карведиола на основе Soluplus®, которая в дальнейшем была использована для получения твёрдых ЛФ на основе маннитола и других полимерных ВВ (в т.ч. Pearlitol Flash®, Pharmaburst® и Ludiflash®) [34]. Основываясь на времени распадаемости (которое составило 36,5 с) и количестве вещества, высвобождающегося через 30 мин (94,46%), Pearlitol Flash® (в сочетании с крахмалом и маннитолом) был выбран в качестве наиболее подходящего наполнителя.

Выявлена зависимость между концентрацией ПЭГ-6000, используемого в качестве носителя ТДС, и свойствами ЛФ диазепама, полученной методом влажного гранулирования. Как и ожидалось, время распадаемости ЛФ возросло, однако, так же увеличилось и высвобождение препарата из-за увеличения его водной растворимости, как функции зависимости от возрастания концентрации ПЭГ-6000 [35].

Изучен эффект влияния ПВП и гидроксипропилметилцеллюлозы на процесс изготовления ТДС модельного вещества UC781. В случае использования ПВП установлено более быстрое высвобождение препарата, в то время как гидроксипропилметилцеллюлоза обеспечивала постепенное растворение за счёт образования желатированной матрицы. Время распадаемости таблеток в случае использования ПВП было меньше (3 мин 28 с) в сравнении с использованием гидроксипропилметилцеллюлозы, когда время распадаемости ЛФ в наиболее удачной композиции составило 9 мин 2 с [36].

При изготовлении таблетированных ЛФ на основе ТДС часто используют водорастворимые наполнители, такие как маннитол или лактоза для обеспечения хорошей смачиваемости в сочетании с микрокристаллической целлюлозой (МКЦ). Включение такого типа ВВ позволяет предотвратить образование желатированной матрицы, что в ряде случаев приводит к увеличению БД используемой ЛФ [37]. Так, получена ТДС ибипинабанта на основе ПВП. Было изучено влияние различных полимеров в качестве наполнителей (лактоза, маннитол и МКЦ) на физические характеристики полученных ЛФ. По результатам исследования полученных свойств ЛФ, МКЦ была выбрана в качестве наиболее подходя-

щего наполнителя, что также соответствует ее наибольшей практичности с точки зрения технологического процесса [38].

Большое число работ посвящено изучению влияния ВВ на БД и специфическую активность лекарственных препаратов [39–42]. Анализ приведённых данных свидетельствует о необходимости проведения исследований, направленных на выявление влияния ВВ не только на технологические свойства, но и на процессы всасывания и элиминации ЛВ. В связи с этим, использование ВВ представляется довольно сложной и весьма актуальной проблемой, требующей научно обоснованного подхода к выбору ВВ с целью повышения терапевтической активности лекарственных препаратов.

Образование СВ позволяет вводить ЛВ, которые при комнатной температуре являются жидкостями, в виде твёрдых ЛФ [48]. ЦД также используются для маскирования вкуса, запаха, цвета ЛВ [49]. Описано снижение кишечной токсичности доцетаксела при использовании его СВ с β -циклодекстрином (БЦД) [50]. СВ с БЦД получают различными методами: получением физической смеси, высаживанием, использованием высоких давлений и лиофильной сушкой [51]. В литературе достаточно полно отражено влияние образования СВ на повышение биодоступности ЛВ [52].

Изучена возможность увеличения относительной БД ацикловира за счёт образования СВ с БЦД. Относительная БД ацикловира составляет 15–30% вследствие его низкой растворимости и/или механизма насыщаемого всасывания, которое происходит в малом кишечнике пассивно, с большими колебаниями и неполно. Ацикловир, его комплекс (1:1) с БЦД и смесь ацикловира с СВ (50:50) в виде водной суспензии вводили крысам-самцам внутрибрюшинно в дозах, эквивалентной дозе ацикловира 75 мг/кг. Когда ацикловир поступает в системный кровоток, 9–33% ЛВ связывается с белками плазмы крови независимо от достигаемой концентрации. Сравнение максимальной концентрации (C_{max}) ацикловира в плазме крови крыс после введения трёх прописей показало отсутствие статистически значимых различий между ацикловиром и комплексом, ацикловиром и смесью ацикловир/комплекс и комплексом ацикловира/комплекс смесь (тест Манна–Уитни). По скорости элиминации ацикловир и смесь не отличаются друг от друга (практически одинаковые константы скорости элиминации). При сравнении AUC_{0-280} трёх препаратов в тесте Фридмана, можно увидеть отсутствие статистически значимых различий между ацикловиром и комплексом. Однако существуют статистически достоверные различия между ацикловиром и смесью ацикловир/комплекс и между комплексом и смесью ацикловир/комплекс. Относительная биодоступность комплекс/ацикловир составила 1,21 и смесь/ацикловир — 1,51 [53].

2. Влияние технологических приемов получения лекарственных форм на биологическую доступность лекарственных препаратов

С целью повышения относительной БД противоопухолевого средства SKLB610 (принадлежащего ко II классу БКС) изучена возможность изготовления наносuspензии (НС). Установлено, что скорость растворения ЛВ сильно возросла в случае использования его НС в сравнении с оригинальным ЛВ. Изучение фармакокинетики на крысах после перорального введения показало повышение относительной БД НС SKLB610 в 2,6 раза по сравнению с исходным ЛВ [10]. Подобный подход реализован в работе [14] для повышения относительной БД труднорастворимого в воде фитохимического компонента хонокиола. Авторы отмечают более быстрое и в то же время равномерное высвобождение препарата из НС в опытах *in vitro*. Определение относительной БД препарата на крысах показало увеличение значения C_{max} в 3,94 раза, а также рост $AUC_{(0-t)}$ в 2,2 раза. В случае применения НС хонокиола отмечается также изменение распределения препарата в тканях.

Возросла скорость и степень растворения в случае НС бифендата, полученной методом микропсевдооживления с комбинированным осаждением. НС препарата продемонстрировали повышенную скорость растворения и более высокую растворимость при насыщении. Изучение относительной БД показало увеличение значения $AUC_{0-\infty}$ в 17,18 раза. При этом распределение ЛВ по тканям показало, что НС бифендата главным образом захватывалась ретикуло-эндотелиальной системой органов и особенно печенью [15].

Показано, что НС можно использовать для офтальмологической доставки ЛВ. Так, разработана НС гидрокортизола (ГК) с использованием микропсевдооживленного наноосаждения. Местную (глазную) БД НС ГК определяли на белых кроликах, используя в качестве контроля раствор ГК. Действие ГК поддерживалось на протяжении 9 ч после введения НС по сравнению с раствором ГК (5 ч). Осажденная и измельченная НС достигли сопоставимых значений AUC_{0-9} , которые превышали значение аналогичного параметра раствора ГК в 2 раза [16].

Для улучшения характеристик растворения и повышения БД труднорастворимого ЛВ — глимеперида были приготовлены нанокристаллические гранулы для перорального применения. Подробно изучены такие важные технологические переменные, как наличие стабилизаторов, влияние подводимой мощности и длительности обработки ультразвуком на средний размер частиц ЛВ и коэффициент полидисперсности. В опытах *in vitro* показано, что капсулы с нанокристаллическим глимеперидом быстрее растворялись по сравнению с коммерческим препаратом

и капсулами, содержащими микронизированное ЛВ. В исследованиях *in vivo* продемонстрировано значительное повышение БД капсул с нанокристаллическим глимеперидом по сравнению с коммерческим препаратом и микрокристаллическими капсулами, что может снизить риск побочных эффектов за счёт уменьшения либо дозы, либо частоты приёма препарата [23].

Для связывания ЛВ с полимерами применяют как целенаправленное присоединение, так и получение продуктов непосредственного взаимодействия полимеров с ЛВ. Продукты непосредственного взаимодействия ЛВ с водорастворимыми полимерами характеризуются меньшей прочностью, что облегчает высвобождение вещества в организме [54, 55]. Также, увеличение срока циркуляции ЛВ в кровяном русле возможно за счёт замедления его метаболизма, либо путём изменения характера микроциркуляции [25]. В качестве полимеров, пригодных для создания ЛВ такого типа используют ПВС, ПВП, полиэтиленоксиды, полиакриламид, декстран, производные целлюлозы и ЦД [56–58].

Альбендазол (АБА) очень трудно растворим в воде. АБА способен образовывать с гидроксипропил-β-циклодекстрином (ГП—БЦД) комплексы включения, которые способны увеличивать растворимость ЛВ в воде [59]. Между ГП—БЦД и лимонной кислотой существует синергическое действие. Комбинация ГП—БЦД (200 мМоль) и лимонной кислоты (50 мМоль) растворяет 1,5 мг АБА в 1 мл. На овцах проведена оценка раствора СВ и АБА с ГП—ЦД и суспензии АБА. Отмечено значительное увеличение относительной БД после введения раствора, содержащего комплекс АБА—ГП—ЦД. Определение проводили по концентрациям сульфоксида АБА в плазме крови животных. Площадь под кривой ($AUC_{0-\infty}$) раствора была на 37% выше аналогичного параметра для суспензии. Более того, C_{max} раствора была в 2 раза выше, чем у суспензии, а время достижения C_{max} сократилось.

Изучена относительная БД комплекса артемизинина с β- и γ-ЦД в сравнении с коммерчески доступной ЛФ препарата. Изучение проводили на 12 здоровых добровольцах по рандомизированной перекрестной схеме. Для $AUC_{0-\infty}$, C_{max} и T_{max} были установлены статистически достоверные различия в случае сравнения комплексов артемизинин—ЦД с коммерчески доступной ЛФ. Сравнение указанных выше фармакокинетических параметров показало, что относительная БД в случае использования комплексов артемизинина с β- и γ-ЦД выше. В то же время различий между фармакокинетическими параметрами комплексов с β- и γ-ЦД обнаружено не было [60].

Наиболее изученными и широко используемыми коллоидными носителями являются липосомы, представляющие собой замкнутые пузырьки, сформированные из фосфолипидных слоев. Липосомы

используют для направленной доставки веществ различной природы (как гидрофильных, так и липофильных). Направленная доставка с использованием липосом позволяет изменять как распределение включенных в них ЛВ в органах и тканях, так и эффективность их доставки к определённым органам и тканям [61, 62].

Описаны полимерные структуры, такие как гомополимеры [63], блочные сополимеры [64], микрогели, гидрогели [65], микро- и наночастицы [66], и полимерные щётки [67], а также перечислены их важные характеристики, которые определяют различное поведение данных структур в растворах. На основе таких контролируемых свойств построены различные рН-зависимые полимерные системы, используемые как для направленной доставки лекарств, так и в иных целях [68].

Вариативность синтеза полимерных материалов позволяет получать композиты, чувствительные сразу к нескольким факторам окружающей среды (рН, температура, воздействие магнитного поля). Авторы работы [67] синтезировали композит на основе рН-чувствительного мономера сульфаметазина метакрилата и амфифильного двухблочного сополимера D, L-лактид/ε-лактона, который при связывании с полиэтиленгликолем образует биodeградируемый и термочувствительный материал.

Липосомы и поликатионы являются двумя основными классами химических (невирусных) систем доставки гена, способных конденсировать ДНК с последующей направленной доставкой в определённые отделы клетки [80]. Конденсация отрицательно заряженных плазмидных ДНК с катионными полимерами или липидами уменьшает размер нескольких тысяч пар оснований плазмид в длину до наночастиц размером 100–200 нм в диаметре, а также предохраняет плазмидные ДНК от внеклеточной деградации и увеличивает клеточный захват плазмидной ДНК путём ионных взаимодействий [81]. Для увеличения эффективности трансфекции используются комбинированные системы липосом с рН-зависимыми полимерами для увеличения устойчивости в системном кровотоке [82].

В то же время, для большинства систем с контролируемым высвобождением ЛВ характерен выход большого количества действующего вещества прежде, чем скорость высвобождения успеет достигнуть устойчивого профиля. Данная особенность приводит к неэффективному расходу ЛВ, что, в свою очередь, снижает эффективность всей ЛФ [84]. С целью увеличения эффективности контролируемого высвобождения ЛВ используют ТДС. ТДС представляет собой дисперсию одного или нескольких активных ингредиентов в инертном носителе, находящегося в твердом состоянии. Использование ТДС в ряде случаев позволяет увеличить биодоступность ЛВ с низкой растворимостью в воде [85, 86].

Основным фактором, влияющим на особенность растворения ЛВ в случае использования ТДС, является выбор носителя [84]. При использовании водорастворимых носителей с целью увеличения эффективности всасывания, высвобождение ЛВ из ТДС происходит мгновенно. В то же время широко используется получение носителей методом соосаждения [87] на основе нерастворимых и набухающих в воде полимеров. В качестве инертных носителей используют этилцеллюлозу [56], гидроксипропилцеллюлозу [88], гидроксипропилметилцеллюлозу [89], различные полиакрилаты и метакрилаты [90], хитозан [91], ПВП [92], а также другие полимеры [93]. Повышение растворимости также достигается отсутствием агрегации и агломерации между частицами ЛВ в ТДС. Гомогенное распределение ингредиентов достигается использованием широкого спектра технологических приёмов.

Микроосаждение использовали для изготовления ТДС вемурафиниба. Ионогенный полимер (60%) и вемурафиниб (40%), который практически нерастворим в воде, растворяли в диметилацетамиде с последующим внесением этого раствора в холод, 0,01 н HCl, вызывающей осаждение. Такой вид соосаждения, контролируемого растворителем, привело к полностью аморфной твёрдой дисперсии вемурафиниба. ЛВ растворялось с умеренной скоростью. Проведена оценка относительной биодоступности порошка, полученного микроосаждением, и состава на основе микронизированной кристаллической формы. Биодоступность первого была значительно выше. Таким образом, появляется возможность производить таблетки из данной АТД после процесса сухого гранулирования [95].

Как уже было отмечено, использование ТДС на основе полимерных носителей имеет ряд преимуществ [19], позволяющих в совокупности увеличить скорость и эффективность растворения ЛВ, предотвращая его кристаллизацию в ЖКТ [96]. Помимо увеличения эффективности растворения, ТДС могут быть использованы для получения ЛФ с контролируемым высвобождением, что в ряде случаев позволяет создать пролонгированную ЛФ [97, 98].

Так, в частности, изучены свойства ЛФ на основе ТДС легко растворимого в воде метформина гидрохлорида. Для данного препарата характерно короткое время удерживания в системном кровотоке (от 1,5 до 4,5 ч), что вызывает необходимость частого приёма препарата и связанные с этим побочные эффекты со стороны ЖКТ, которые наблюдаются у 30% пациентов. Соотношения компонентов физической смеси ЛВ-полимер равные 1:4 и 1:5 установлены как наиболее оптимальные. Создание ЛФ на основе ТДС метформина гидрохлорида позволило увеличить его относительную БД, а также время удерживания препарата в организме до 10 ч [99].

Изучена возможность создания ЛФ трудно растворимого в воде исадипина на основе ТДС. Целью работы являлась не только необходимость улучшить растворимость ЛВ, но также создать ЛФ с контролируемым высвобождением препарата. Так, изготовление ЛФ на основе ТДС с использованием ПЭГ-6000 и ПЭО позволило повысить растворимость и создать ЛФ с контролируемым на протяжении 24 ч профилем высвобождения исадипина [100].

С целью снижения колебаний концентраций препарата в крови и повышения БД, предложен метод создания ЛФ нимоидипина на основе ТДС с высокой относительной БД и контролируемым высвобождением препарата. Оптимизация процесса приготовления ЛФ проведена на основе теста «Растворение» различных модельных прописей препарата. Для расчёта использована математическая модель кинетики нулевого порядка в интервале времени от 2 до 12 ч. Для разработанных прописей препарата отмечается снижение значений C_{max} с одновременным увеличением значений T_{max} . Значения относительной БД экспериментальных прописей по сравнению с референтным препаратом составили 67,0 и 121,1% [101].

3. Влияние физико-химических свойств вспомогательных веществ, входящих в лекарственные формы, на биодоступность

Увеличение растворимости не всегда однозначно согласуется с повышением степени всасывания ЛВ. Так, показано снижение степени всасывания ЛВ при увеличении его растворимости [27, 28]. Исследовано влияние ПЭГ-400 на эффективность всасывания ЛВ. Было установлено, что увеличение количества ПЭГ-400 однозначно уменьшает проницаемость мембран кишечника и как следствие, снижает эффективность всасывания ЛВ, несмотря на увеличение растворимости [29].

Изучено влияние размера цепи ПЭГ на проницаемость мембран и оральную биодоступность амфифильных ПЭГилированных наномицелл, содержащих транс-ретиноевую кислоту в качестве модельного ЛВ с разной эффективностью загрузки. Наиболее высокая проницаемость была установлена для наномицелл, изготовленных на основе ПЭГ-1000. Отмечается, что наномицеллы на основе ПЭГ-2000 и ПЭГ-5000 практически не всасываются, в то время как пероральная относительная БД наномицелл на основе ПЭГ-500 и ПЭГ-1000 была в 1,2 и 2 раза выше по сравнению с раствором препарата [30].

Важной задачей является определение БД ЛФ трудно растворимых ЛВ. К практически нерастворимым в воде соединениям относятся многие ЛВ. Плохая растворимость ЛВ в желудочно-кишечном тракте (ЖКТ) ограничивает его всасывание и снижает терапевтический эффект, что создает значительные сложности при разработке пероральных ЛФ [43]. Для практически нерастворимых в воде ЛВ скорость растворения

в ЖКТ практически полностью определяет скорость абсорбции вещества. В числе прочего, скорость растворения ЛВ может быть повышена микронизацией его частиц [44]. Однако уменьшение размера частиц не всегда ведёт к увеличению абсорбции за счёт скорости растворения ЛВ, так как наряду с уменьшением размера могут происходить конкурирующие процессы агломерации и агрегации частиц [45]. Возникновение процессов агломерации и агрегации обусловлено резким увеличением удельной площади поверхности и усилением Ван-дер-Ваальсового притяжения между неполярными молекулами [46].

Снижения влияния процессов агрегации и агломерации можно достигнуть применением таких технологических приёмов, как образование СВ, фиксация ЛВ на инертном полимерном носителе, использование коллоидных носителей, твёрдых дисперсных систем (включение ЛВ в полимерную матрицу — инкорпорирование). Характер технологических процессов, влияющий на степень дисперсности, растворимость и свойства ВВ, в совокупности определяет скорость высвобождения и всасывания ЛВ [47].

Одной из наиболее распространённых областей применения рН-зависимых полимеров является изготовление систем направленной доставки инсулина [69]. На основе ПЭО синтезирован материал, высвобождающий инкапсулированный инсулин в ответ на повышение уровня глюкозы в крови [70]. В работе [71] описаны рН-зависимые полимеры, содержащие сульфонамидные группировки, которые демонстрируют изменения в растворимости и набухании при изменении рН [72]. Различают катионные и анионные гидрогели. Катионные гидрогели используются для контролируемой доставки лекарственных средств в области с низким значением рН [73]. Анионные гидрогели имеют боковые карбоксильные группы и могут быть использованы для направленной доставки лекарственных средств в области с нейтральным и щелочным значением рН [74]. Поликатионные гидрогели также были использованы для направленной доставки лекарственного средства в желудок. Наиболее эффективными показали себя гидрогели на основе хитозана и ПЭГ [75]. Данный вид гидрогелей является подходящим для направленной доставки антибактериальных препаратов, таких как амоксициллин и метронидазол [76].

Анионные полиэлектролиты используются в разработке новых внутриклеточных систем доставки с использованием мембранного дестабилизирующего механизма [77]. Такие полимеры могут быть адаптированы для активного взаимодействия с фосфолипидными мембранами под внешним воздействием, например, подкислением окружающей среды. Такая модель была использована для увеличения эффективности цитоплазматической доставки различных биомолекул (таких как ДНК, белки), которые попадают в клетки путём эндоцитоза [78].

Внеклеточный уровень pH большинства опухолей находится в диапазоне 5,8–7,2. Данная особенность опухолевых клеток делает возможным синтез полимерных наноустройств для направленной доставки противоопухолевых средств. Контролируемое высвобождение лекарственных средств из таких систем может быть реализовано за счёт изменения pH путём включения pH-зависимых фрагментов в структуру полимера. Данный вид систем широко используется для направленной доставки лекарств [79].

Таким образом, анализ научной литературы позволяет заключить, что в распоряжении исследователей находится широкий набор факторов влияния на биологическую доступность лекарственных форм препаратов различных фармакологических групп. При этом важно подчеркнуть, что совокупность различных факторов зачастую даёт возможность более гибко решать задачу изготовления лекарственных форм с ожидаемыми фармакокинетическими характеристиками.

Литература

1. Aleeva G.N., Zhuravleva M.V., Khafiz'yanova R.K. The role of excipients in determining the pharmaceutical and therapeutic properties of medicinal agents (Review). *Pharm. Chem. J.* 2009; 43: 4: 230–234.
2. Koo O.M.Y. Excipients-Application Challenges and Examples of New Excipients in Advanced Drug Delivery Systems. *Am. Pharm. Rev.* 2011; 14: 2: 60.
3. Almeida H., Amaral M.H., Lobão P. Temperature and pH stimuli-responsive polymers and their applications in controlled and selfregulated drug delivery. *J. Appl. Pharm. Sci.* 2012; 2: 6: 1–10.
4. Shen L., Zhang X., Liu M., Wang Z. Transferring of red *Monascus* pigments from nonionic surfactant to hydrophobic ionic liquid by novel microemulsion extraction. *Sep. Purif. Technol.* 2014; 138: 34–40.
5. Vilar G., Tulla-Puche J., Albericio F. Polymers and drug delivery systems *Curr. Drug Deliver.* 2012; 9: 4: 367–394.
6. Vyas A., Saraf S., Saraf S. Cyclodextrin based novel drug delivery systems *J. Inclusion Phenom. Macrocyc. Chem.* 2008; 62: 1–2: 23–42.
7. Di Cagno M., Nielsen T.T., Larsen K.L., Kuntsche J., Bauer-Brandl A. β -Cyclodextrin-dextran polymers for the solubilization of poorly soluble drugs *Int. J. Pharm.* 2014; 468: 1: 258–263.
8. Sammour O.A., Hammad M.A., Zidan A.S., Mowafy A.G. QbD approach of rapid disintegrating tablets incorporating indomethacin solid dispersion. *Pharm. Dev. Technol.* 2011; 16: 3: 219–227.
9. Laitinen R., Suihko E., Bjorkqvist M., et al. Perphenazine solid dispersions for orally fast-disintegrating tablets: physical stability and formulation *Drug Dev. Ind. Pharm.* 2010; 36: 5: 601–613.
10. Huang Y., Luo X., You X., et al. The preparation and evaluation of water-soluble SKLB610 nanosuspensions with improved bioavailability. *AAPS PharmSciTech.* 2013; 14: 3: 1236–1243.
11. Lima Á.A.N., Soares-Sobrinho J.L., Silva J.L., et al. The use of solid dispersion systems in hydrophilic carriers to increase benzimidazole solubility *J. Pharm. Sci.* 2011; 100:6: 2443–2451.
12. Shah A., Serajuddin A.T.M. Conversion of solid dispersion prepared by acid–base interaction into free-flowing and tabletable powder by using Neusilin® US2. *Int. J. Pharm.* 2015; 484: 1: 172–180.
13. Kapse S.V., Gaikwad R.V., Samad A., Devarajan P.V., et al. Self nanoprecipitating preconcentrate of tamoxifen citrate for enhanced bioavailability. *Int. J. Pharm.* 2012; 429: 1: 104–112.
14. Han M., Yu X., Guo Y., et al. Honokiol nanosuspensions: Preparation, increased oral bioavailability and dramatically enhanced biodistribution in the cardio-cerebro-vascular system. *Colloids Surf., B: Biointerfaces.* 2014; 116: 114–120.
15. Liu Y., Zhang D., Duan C., et al. Studies on pharmacokinetics and tissue distribution of bifendate nanosuspensions for intravenous delivery *J. Microencapsulation.* 2012; 29: 2: 194–203.
16. Ali H.S.M., York P., Ali A.M.A., Blagden N. Hydrocortisone nanosuspensions for ophthalmic delivery: a comparative study between microfluidic nanoprecipitation and wet milling. *J. Controlled Release.* 2011; 149: 2: 175–181.
17. Momoh M.A., Brown S.A., Onunkwo G.C., et al. Effect of Hydrophilic and Hydrophobic Binders on the Physico-Chemical Properties of Sodium salicylate Tablet Formulation *J. Pharm. Res.* 2012; 5: 4: 2045–2048.
18. Sarode A.L., Wang P., Obara S., Worthen D.R. Supersaturation, nucleation, and crystal growth during single-and biphasic dissolution of amorphous solid dispersions: Polymer effects and implications for oral bioavailability enhancement of poorly water soluble drugs. *Eur. J. Pharm. Biopharm.* 2014; 86: 3: 351–360.
19. Six K., Daems T., Hoon J. de, et al. Clinical study of solid dispersions of itraconazole prepared by hot-stage extrusion. *Eur. J. Pharm. Sci.* 2005; 24: 2: 179–186.
20. Pasut G., Veronese F.M. PEG conjugates in clinical development or use as anticancer agents: an overview. *Adv. Drug Deliver. Rev.* 2009; 61: 13: 1177–1188.
21. Sanchis J., Canal F., Lucas R., Vicent M.J. Polymer-drug conjugates for novel molecular targets. *Nanomedicine.* 2010; 5: 6: 915–935.
22. Liu C., Desai K.G.H., Liu C. Enhancement of dissolution rate of valdecoxib using solid dispersions with polyethylene glycol 4000. *Drug Dev. Ind. Pharm.* 2005; 31: 1: 1–10.
23. Du B., Shen G., Wang D., et al. Development and characterization of glimepiride nanocrystal formulation and evaluation of its pharmacokinetic in rats. *Drug Deliver.* 2013; 20: 1: 25–33.
24. Kim S., Kim J.-H., Jeon O., et al. Engineered polymers for advanced drug delivery. *Eur. J. Pharm. Biopharm.* 2009; 71: 3: 420–430.
25. Parveen S., Sahoo S.K. Long circulating chitosan/PEG blended PLGA nanoparticle for tumor drug delivery. *Eur. J. Pharm.* 2011; 670: 2: 372–383.
26. Amiji M.M. Synthesis of anionic poly (ethylene glycol) derivative for chitosan surface modification in blood-contacting applications. *Carbohydr. Polym.* 1997; 32: 3: 193–199.
27. Dahan A., Miller J.M., Hoffman A. et al. The solubility–permeability interplay in using cyclodextrins as pharmaceutical solubilizers: mechanistic modeling and application to progesterone. *J. Pharm. Sci.* 2010; 99: 6: 2739–2749.
28. Miller J.M., Beig A., Krieg B.J., et al. The solubility–permeability interplay: mechanistic modeling and predictive application of the impact of micellar solubilization on intestinal permeation. *Molecular Pharmaceutics.* 2011; 8: 5: 1848–1856.
29. Beig A., Miller J.M., Dahan A. Accounting for the solubility – permeability interplay in oral formulation development for poor water solubility drugs: the effect of PEG-400 on carbamazepine absorption. *Eur. J. Pharm. Biopharm.* 2012; 81: 2: 386–391.

30. Li Z., Han X., Zhai Y., et al. Critical determinant of intestinal permeability and oral bioavailability of pegylated all trans-retinoic acid prodrug-based nanomicelles: Chain length of poly (ethylene glycol) corona. *Colloids Surf., B: Biointerfaces*. 2015; 130: 133–140.
31. Hughey J.R., Keen J.M., Miller D.A., et al. The use of inorganic salts to improve the dissolution characteristics of tablets containing Soluplus®-based solid dispersions. *Eur. J. Pharm. Sci.* 2013; 48: 4: 758–766.
32. Soh J.L.P., Grachet M., Whitlock M., Lukas T. Characterization, optimisation and process robustness of a co-processed mannitol for the development of orally disintegrating tablets. *Pharm. Dev. Tech.* 2013; 18: 1: 172–185.
33. Marwaha M., Sandhu D., Marwaha R.K. Coprocessing of excipients: a review on excipient development for improved tableting performance. *Int. J. Appl. Pharm.* 2010; 2: 3: 41–47.
34. Shamma R.N., Basha M. A novel polymeric solubilizer for optimization of Carvedilol solid dispersions: Formulation design and effect of method of preparation. *Powder Technol.* 2013; 237: 406–414.
35. Giri T.K., Jana P., Sa B. Rapidly disintegrating fast release tablets of diazepam using solid dispersion: development and evaluation. *J. Sci. Ind. Res.* 2008; 67: 6: 436–439.
36. Goddeeris C., Willems T., Van den Mooter G. Formulation of fast disintegrating tablets of ternary solid dispersions consisting of TPGS 1000 and HPMC 2910 or PVPVA 64 to improve the dissolution of the anti-HIV drug UC 781. *Eur. J. Pharm. Sci.* 2008; 34: 4: 293–302.
37. Dinunzio J.C., Schilling S.U., Coney A.W., et al. Use of highly compressible Ceolus™ microcrystalline cellulose for improved dosage form properties containing a hydrophilic solid dispersion. *Drug Dev. Ind. Pharm.* 2012; 38: 2: 180–189.
38. Leane M.M., Sinclair W., Qian F., et al. Formulation and process design for a solid dosage form containing a spray-dried amorphous dispersion of ibipinabant. *Pharm. Dev. Tech.* 2013; 18: 2: 359–366.
39. Fu Q., Sun J., Zhang D., et al. Nimodipine nanocrystals for oral bioavailability improvement: Preparation, characterization and pharmacokinetic studies. *Colloids Surf., B: Biointerfaces*. 2013; 109: 161–166.
40. Hong C., Dang Y., Lin G., et al. Effects of stabilizing agents on the development of myricetin nanosuspension and its characterization: An in vitro and in vivo evaluation. *Int. J. Pharm.* 2014; 477: 1: 251–260.
41. Ige P.P., Baria K., Gattani S.G. Fabrication of fenofibrate nanocrystals by probe sonication method for enhancement of dissolution rate and oral bioavailability. *Colloids Surf., B: Biointerfaces*. 2013; 108: 366–373.
42. Jiang T., Han N., Zhao B., et al. Enhanced dissolution rate and oral bioavailability of simvastatin nanocrystal prepared by sonoprecipitation. *Drug Dev. Ind. Pharm.* 2012; 38: 10: 1230–1239.
43. Di L., Fish P.V., Mano T. Bridging solubility between drug discovery and development. *Drug Discovery Today*. 2012; 17: 9: 486–495.
44. Varshosaz J., Talari R., Mostafavi S.A., Nokhodchi A. Dissolution enhancement of gliclazide using in situ micronization by solvent change method. *Powder Technol.* 2008; 187: 3: 222–230.
45. Kawabata Y., Wada K., Nakatani M., et al. Formulation design for poorly water-soluble drugs based on biopharmaceutics classification system: basic approaches and practical applications. *Int. J. Pharm.* 2011; 420: 1: 1–10.
46. Zeng N., Hu Q., Liu Z., et al. Preparation and characterization of paclitaxel-loaded DSPE-PEG-liquid crystalline nanoparticles (LCNPs) for improved bioavailability. *Int. J. Pharm.* 2012; 424: 1: 58–66.
47. Seedher N., Kanajia M. Co-solvent solubilization of some poorly-soluble antidiabetic drugs. *Pharm. Dev. Tech.* 2009; 14: 2: 185–192.
48. Tiwari G., Tiwari R., Rai K. Studies on development of controlled delivery of combination drug (s) to periodontal pocket. *Indian J. Dent. Res.* 2010; 21: 1: 72–83.
49. Asai K., Morishita M., Katsuta H., et al. The effects of water-soluble cyclodextrins on the histological integrity of the rat nasal mucosa. *Int. J. Pharm.* 2002; 246: 1: 25–35.
50. Del Valle E.M.M. Cyclodextrins and their uses: a review. *Process Biochem.* 2004; 39: 9: 1033–1046.
51. Carrier R.L., Miller L.A., Ahmed I. The utility of cyclodextrins for enhancing oral bioavailability. *J. Controlled Release*. 2007; 123: 2: 78–99.
52. Géczy J., Bruhwiler J., Scuv'e-Moreau J., et al. The inclusion of fluoxetine into γ -cyclodextrin increases its bioavailability: behavioural, electrophysiological and pharmacokinetic studies. *Psychopharm.* 2000; 151: 4: 328–334.
53. Luengo J., Aranguiz T., Sepulveda J., et al. Preliminary pharmacokinetic study of different preparations of acyclovir with β -cyclodextrin. *J. Pharm. Sci.* 2002; 91: 12: 2593–2598.
54. Berger J., Reist M., Mayer J.M., et al. Structure and interactions in covalently and ionically crosslinked chitosan hydrogels for biomedical applications. *Eur. J. Pharm. Biopharm.* 2004; 57: 1: 19–34.
55. Bhattarai N., Gunn J., Zhang M. Chitosan-based hydrogels for controlled, localized drug delivery. *Adv. Drug Deliver. Rev.* 2010; 62: 1: 83–99.
56. Desai J., Alexander K., Riga A. Characterization of polymeric dispersions of dimenhydrinate in ethyl cellulose for controlled release. *Int. J. Pharm.* 2006; 308: 1: 115–123.
57. Tanaka N., Imai K., Okimoto K., et al. Development of novel sustained-release system, disintegration-controlled matrix tablet (DCMT) with solid dispersion granules of nilvadipine (II): in vivo evaluation. *J. Controlled Release*. 2006; 112: 1: 51–56.
58. Tran H.T.T., Park J.B., Hong K.-H., et al. Preparation and characterization of pH-independent sustained release tablet containing solid dispersion granules of a poorly water-soluble drug. *Int. J. Pharm.* 2011; 415: 1: 83–88.
59. Evrard B., Chiap P., DeTullio P., et al. Oral bioavailability in sheep of albendazole from a suspension and from a solution containing hydroxypropyl- β -cyclodextrin. *J. Controlled Release*. 2002; 85: 1: 45–50.
60. Wong J.W., Yuen K.H. Improved oral bioavailability of artemisinin through inclusion complexation with β - and γ -cyclodextrins. *Int. J. Pharm.* 2001; 227: 1: 177–185.
61. Ferreira S.M.Z., Domingos G.P., Ferreira D. dos S., et al. Technetium-99m-labeled ceftizoxime loaded long-circulating and pH-sensitive liposomes used to identify osteomyelitis. *Bioorg. Med. Chem. Lett.* 2012; 22: 14: 4605–4608.
62. Li L., ten Hagen T.L.M., Hossann M., et al. Mild hyperthermia triggered doxorubicin release from optimized stealth thermosensitive liposomes improves intratumoral drug delivery and efficacy. *J. Controlled Release*. 2013; 168: 2: 142–150.
63. Tian H., Tang Z., Zhuang X., et al. Biodegradable synthetic polymers: preparation, functionalization and biomedical application. *Prog. Polym. Sci.* 2012; 37: 2: 237–280.
64. Yao J., Ruan Y., Zhai T., et al. ABC block copolymer as “smart” pH-responsive carrier for intracellular delivery of hydrophobic drugs. *Polymer*. 2011; 52: 15: 3396–3404.
65. Ramirez E., Burillo S.G., Barrera-Díaz C., et al. Use of pH-sensitive polymer hydrogels in lead removal from aqueous solution. *J. Hazard. Mater.* 2011; 192: 2: 432–439.
66. Yang L., Liu H. Stimuli-responsive magnetic particles and their applications in biomedical field. *Powder Technol.* 2013; 240: 54–65.
67. Lee H., Pietrasik J., Sheiko S.S., Matyjaszewski K. Stimuli-responsive molecular brushes. *Prog. Polym. Sci.* 2010; 35: 1: 24–44.

68. Brun-Graepi A.K.A.S., Richard C., Bessodes M., et al. Cell microcarriers and microcapsules of stimuli-responsive polymers. *J. Controlled Release*. 2011; 149: 3: 209–224.
69. Hu J., Liu S. Responsive polymers for detection and sensing applications: current status and future developments. *Macromolecules*. 2010; 43: 20: 8315–8330.
70. Chiappetta D.A., Sosnik A. Poly (ethylene oxide)—poly (propylene oxide) block copolymer micelles as drug delivery agents: improved hydrosolubility, stability and bioavailability of drugs. *Eur. J. Pharm. Biopharm.* 2007; 66: 3: 303–317.
71. Na K., Lee H., Hwang D.J. et al. pH-Sensitivity and pH-dependent structural change in polymeric nanoparticles of poly (vinyl sulfadimethoxine)—deoxycholic acid conjugate. *Eur. Polym. J.* 2006; 42: 10: 2581–2588.
72. Park M.-R., Seo B.-B., Song S.-C. Dual ionic interaction system based on polyelectrolyte complex and ionic, injectable, and thermosensitive hydrogel for sustained release of human growth hormone. *Biomater.* 2013; 34: 4: 1327–1336.
73. Risbud M.V., Hardikar A., Bhat S.V., Bhonde R.R. pH-sensitive freeze-dried chitosan—polyvinyl pyrrolidone hydrogels as controlled release system for antibiotic delivery. *J. Controlled Release*. 2000; 68: 1: 23–30.
74. Ghandehari H., Kopečková P., Kopecek J. In vitro degradation of pH-sensitive hydrogels containing aromatic azo bonds. *Biomater.* 1997; 18: 12: 861–872.
75. Shivakumar Hg, Gupta Nv, Satish Cs. Preparation and characterization of gelatin-poly (methacrylic acid) interpenetrating polymeric network hydrogels as a pH-sensitive delivery system for glipizide Indian *J. Pharm. Sci.* 2007; 69: 1: 64–68.
76. Gupta P., Vermani K., Garg S. Hydrogels: from controlled release to pH-responsive drug delivery. *Drug Discovery Today*. 2002; 7: 10: 569–579.
77. Wasungu L., Hoekstra D. Cationic lipids, lipoplexes and intracellular delivery of genes. *J. Controlled Release*. 2006; 116: 2: 255–264.
78. Gupta B., Levchenko T., Torchilin V. Intracellular delivery of large molecules and small particles by cell-penetrating proteins and peptides. *Adv. Drug Deliver. Rev.* 2005; 57: 4: 637–651.
79. Gil E.S. Stimuli-responsive polymers and their bioconjugates. *Prog. Polym. Sci.* 2004; 29: 12: 1173–1222.
80. Park H.-J., Yang F., Cho S.-W. Nonviral delivery of genetic medicine for therapeutic angiogenesis *Adv. Drug Deliver. Rev.* 2012; 64: 1: 40–52.
81. Green J.J., Langer R., Anderson D.G. A combinatorial polymer library approach yields insight into nonviral gene delivery. *Acc. Chem. Res.* 2008; 41: 6: 749–759.
82. Sakaguchi N., Kojima C., Harada A., Kono K. Preparation of pH-sensitive poly (glycidol) derivatives with varying hydrophobicities: their ability to sensitize stable liposomes to pH. *Bioconjugate Chem.* 2008; 19: 5: 1040–1048.
83. Lee C.H., Kim J.-H., Lee H.J., et al. The generation of iPS cells using non-viral magnetic nanoparticle-based transfection. *Biomater.* 2011; 32: 28: 6683–6691.
84. Giri T.K., Kumar K., Alexander A., et al. A novel and alternative approach to controlled release drug delivery system based on solid dispersion technique. *Bulletin of Faculty of Pharmacy, Cairo University*. 2012; 50: 2: 147–159.
85. Kim M.-S., Kim J.-S., Park H.J., et al. Enhanced bioavailability of sirolimus via preparation of solid dispersion nanoparticles using a supercritical antisolvent process. *Int. J. Nanomedicine*. 2011; 6: 2997.
86. Tung N.-T., Park C.-W., Oh T., et al. Formulation of solid dispersion of rebamipide evaluated in a rat model for improved bioavailability and efficacy. *J. Pharm. Pharmacol.* 2011; 63: 12: 1539–1547.
87. Kovačič B., Vrečer F., Planinšek O. Design of a drug delivery system with bimodal pH dependent release of a poorly soluble drug. *Die Pharmazie-Int. J. Pharm. Sci.* 2011; 66: 6: 465–466.
88. Ozeke T., Yuasa H., Kanaya Y. Application of the solid dispersion method to the controlled release of medicine. IX. Difference in the release of flurbiprofen from solid dispersions with poly (ethylene oxide) and hydroxypropylcellulose and the interaction between medicine and polymers. *Int. J. Pharm.* 1997; 155: 2: 209–217.
89. Swain S.K., Niranjan Patra Ch., Sruti J., Bhanoji Rao M.E. Design and evaluation of sustained release solid dispersions of verapamil hydrochloride. *Int. J. Pharm. Sci. Nanotechnol.* 2011; 3: 4: 1252–1262.
90. Huang J., Wigent R.J., Schwartz J.B. Nifedipine molecular dispersion in microparticles of ammonio methacrylate copolymer and ethylcellulose binary blends for controlled drug delivery: effect of matrix composition. *Drug Dev. Ind. Pharm.* 2006; 32: 10: 1185–1197.
91. Dangprasirt P., Pongwai S. Development of diclofenac sodium controlled release solid dispersion powders and capsules by freeze drying technique using ethylcellulose and chitosan as carriers. *Drug Dev. Ind. Pharm.* 1998; 24: 10: 947–953.
92. Verreck G., Decorte A., Heymans K., et al. The effect of pressurized carbon dioxide as a temporary plasticizer and foaming agent on the hot stage extrusion process and extrudate properties of solid dispersions of itraconazole with PVP-VA 64. *Eur. J. Pharm. Sci.* 2005; 26: 3: 349–358.
93. Ho H.-O., Chen C.-N., Sheu M.-T. Influence of pluronic F-68 on dissolution and bioavailability characteristics of multiple-layer pellets of nifedipine for controlled release delivery *J. Controlled Release*. 2000; 68: 3: 433–440.
94. Qureshi A.I., Cohen R.D. Mesalamine delivery systems: do they really make much difference? *Adv. Drug Deliver. Rev.* 2005; 57: 2: 281–302.
95. Shah N., Iyer R.M., Mair H.-J., et al. Improved human bioavailability of vemurafenib, a practically insoluble drug, using an amorphous polymer-stabilized solid dispersion prepared by a solvent-controlled coprecipitation process. *J. Pharm. Sci.* 2013; 102: 3: 967–981.
96. Augustijns P., Brewster M.E. Supersaturating drug delivery systems: fast is not necessarily good enough. *J. Pharm. Sci.* 2012; 101: 1: 7–9.
97. Shivakumar H.N., Desai B.G., Deshmukh G. Design and optimization of diclofenac sodium controlled release solid dispersions by response surface methodology. *Indian J. Pharm. Sci.* 2008; 70: 1: 22.
98. Tran P.H.-L., Tran T.T.-D., Park J.B., Lee B.-J. Controlled release systems containing solid dispersions: strategies and mechanisms. *Pharm. Res.* 2011; 28: 10: 2353–2378.
99. Tandale P., Joshi D., Gaud R.S. Formulation and Evaluation of Extended Release Solid Dispersions Containing Simvastatin. *Asian J. Biomed. Pharm. Sci.* 2011; 1: 3: 13–19.
100. Tran T.T.-D., Tran P.H.-L. Investigation of polyethylene oxide-based prolonged release solid dispersion containing isradipine. *J. Drug Deliver. Sci. Technol.* 2013; 23: 3: 269–274.
101. Liu X., Wang S., Chai L., et al. A two-step strategy to design high bioavailable controlled-release nimodipine tablets: The push—pull osmotic pump in combination with the micronization/solid dispersion techniques. *Int. J. Pharm.* 2014; 461: 1: 529–539.

Фармакокинетические взаимодействия лекарственных веществ, метаболизируемых изоферментом цитохрома P450 CYP2C9

Грибакина О.Г., Колыванов Г.Б., Литвин А.А., Виглинская А.О., Жердев В.П.

ФГБНУ «НИИ фармакологии имени В.В. Закусова», г. Москва

Резюме. Описана роль цитохрома P450 и его изоформы CYP2C9 в метаболизме лозартана. Представлены данные о фармакокинетике лозартана у лабораторных животных и человека. Описаны примеры межлекарственного взаимодействия субстратного маркера CYP2C9 — лозартана с различными лекарственными веществами. Приведены результаты исследования влияния афобазола, индуктора (рифампицина) и ингибитора (флуконазола) в эффективных дозах на фармакокинетику лозартана.

Ключевые слова: цитохром P450, CYP2C9, лозартан, фармакокинетика, метаболизм, межлекарственное взаимодействие, афобазол, рифампицин, флуконазол

Pharmacokinetic interaction of drugs, the metabolisable cytochrome P450 isoenzyme CYP2C9

Gribakina, O.G., Kolyvanov G. B., Litvin A.A., Viglinskaya A.O., Zherdev V.P.

FSBSI «Zakusov Institute of Pharmacology», Moscow

Abstract. The role of cytochrome P450 isoforms CYP2C9 and in the metabolism of losartan described. Losartan pharmacokinetics data in humans and laboratory animals are presented. Examples of drug-drug interactions of substrate marker losartan of CYP2C9 of with different drugs are given. The results of studies of the effects of afobazole, an inducer (rifampicin) and inhibitors (fluconazole) in effective doses on the pharmacokinetics of losartan.

Keywords: cytochrome P450, CYP2C9, losartan, pharmacokinetics, metabolism, drug-drug interaction, afobazole, rifampicin, fluconazole

Автор, ответственный за переписку:

Жердев Владимир Павлович — д.м.н., профессор, заслуженный деятель наук РФ, зав. лабораторией фармакокинетики ФГБНУ «НИИ фармакологии имени В.В. Закусова», 125315, Москва, ул. Балтийская, 8; тел.: + 7 (495) 601-21-57; e-mail: zherdevpharm@mail.ru

Введение

Изофермент CYP2C9, как составная часть суперсемейства цитохрома P450

Одной из наиболее важных метаболизирующих ферментных систем в организме человека является система цитохрома P450 (CYP), которая отвечает за окислительный метаболизм многочисленных эндогенных веществ и ксенобиотиков [24]. В мембранах печёночной эндоплазматической сети обнаружена группа ферментов, входящая в состав монооксигеназной системы и, из-за необычного максимума поглощения СО-соединения при 450 нм, названная цитохромами P-450.

Цитохром P450 — суперсемейство ферментов, которые катализируют метаболизм большого числа эндогенных и экзогенных соединений. Он играет основную роль в биотрансформации ксенобиотиков и катализирует 70–80% реакций, протекающих во всех стадиях лекарственного метаболизма [12].

Изоферменты цитохрома P450 играют важную роль в биосинтезе стероидов, эйкозаноидов и других физиологически важных промежуточных продуктов. С другой стороны, они также очень важны для метаболизма жирных кислот и других липофильных эндогенных субстратов и для большинства лекарств и ксенобиотиков. Каталитическая функция цитохрома P450 является уникальным средством для включения полярных групп в системы, таких трудных для окисления, как насыщенные углеводороды. Включение гидроксильных групп особенно важно для метаболизма и выведения липофильных соединений, не содержащих их, поскольку полярные группы обеспечивают последующие реакции конъюгирования. С другой стороны, интенсивность окисления ферментов цитохрома P450 нередко превращает неактивный субстрат в химически реактивный, токсический метаболит [29].

Лекарства и ксенобиотики у людей в первую очередь метаболизируются изоферментами семейств CYP1, CYP2, CYP3 и CYP4 цитохрома P450. В организме человека, CYP3A4 является наиболее распростра-

нённой изоформой, и составляет в печени от общего количества изоферментов цитохрома P450 около 30%, в то время как *CYP1A2* составляет примерно 13%, *CYP2A6* примерно 4%, *CYP2C9* — 20%, *CYP2D6* — приблизительно 2% и *CYP2E1* — примерно 7% [59, 67]. Около 90% метаболической активности зависит от 6 изоферментов: *CYP1A2*, *CYP3A4*, *CYP2C9*, *CYP2C19*, *CYP2D6* и *CYP2E1* [79].

Изоферменты цитохрома P450 широко распространены в живых организмах: от бактерий до млекопитающих. Эти изоферменты известны разнообразием катализируемых ими реакций и огромным количеством отличных друг от друга субстратов, на которые они воздействуют [16]. Микросомальная система окисления в клетках печени осуществляет важнейшие функции биотрансформации эндогенных соединений и ксенобиотиков [9, 13–26]. Доказано существование многочисленных изоформ цитохрома P-450 [61]. Одним из наиболее важных достижений является выявленный в человеческой популяции полиморфизм системы цитохрома P-450, определяющий особенности процессов окисления ксенобиотиков, в частности, лекарственных средств [50]. Цитохромы P-450 млекопитающих разделяются на два основных класса:

1. Микросомальные формы, которые окисляют эндогенные соединения, лекарства и другие ксенобиотики;
2. Микросомальные и митохондриальные стероидогенные цитохромы P-450, участвующие в катализе специфических реакций, приводящих к синтезу стероидов. Эта группа ферментов присутствует в специализированных тканях и не метаболизирует лекарства и другие чужеродные соединения [26].

Цитохромы P-450 образуют обширное надсемейство генов (1182 гена без учёта аллельных вариантов, 800 выделенных белков) [23]. Номенклатура цитохромов P-450 разработана в 1987 г. и до настоящего времени не претерпела существенных изменений [56].

Эта система базируется на гомологии их аминокислотных последовательностей. Все суперсемейство цитохромов подразделяется на семейства, подсемейства и индивидуальные цитохромы P-450. С 1991 г. цитохромы P-450 (и кодирующие их гены) стали именовать как CYPs; аббревиатура CYP сопровождается арабской цифрой, обозначающей номер семейства, далее пишется заглавная буква, обозначающая подсемейство и, наконец, снова следует арабская цифра, уже обозначающая индивидуальный член семейства. Два цитохрома, которые обнаруживают не менее 40% сходства по аминокислотной последовательности, принадлежат к одному семейству. Члены подсемейства характеризуются более высокой степенью гомологии аминокислотной последовательности — 55 и более %. Между собой отдельные члены суперсемейства цитохромов по аминокислотной последовательности отличаются на 3 и более процентов [8].

Изоферменты подсемейства CYP2C у крыс

У крыс подсемейство *CYP2C* включает ряд изоформ: *CYP2C6*, *CYP2C7*, *CYP2C11*, *CYP2C12*, *CYP2C13*, *CYP2C22* и *CYP2C23* [57].

Это подсемейство наиболее богато изоформами, которые участвуют в окислении дигидропиридинов и афлотоксина B1, а также в гидроксировании стероидов. Имеется половой диморфизм в экспрессии генов *CYP2C* у крыс. Иммунологические тесты показали, что экспрессия *CYP2C12* выше у самок, чем в печени взрослых самцов, но такие различия отсутствуют у неполовозрелых и старых крыс. Изоформа *CYP2C7*, которая окисляет ретиноевую кислоту, преобладает у самок [6, 53]. Изоформа *CYP2C11* преобладает у самцов, достигая в гепатоцитах печени 50% от общего количества CYP, а также синтезируется в малых количествах в экстрапечёночных тканях, таких как почки и кишечник [52].

Изофермент цитохрома P450 CYP2C9 у крыс

Некоторые авторы считают, что *CYP2C9* отсутствует у крыс [58, 71], в то же время существуют работы, в которых авторы определяют данный изофермент у крыс. Например, авторы *S. Zhang* и соавт. и *A. Soldner* и соавт. определяли *CYP2C9* в моче и плазме крови крыс. Первые по маркерному препарату толбутамид, а вторые по маркерному препарату лозартан [69, 87].

Наличие данного CYP у крыс продемонстрировали и другие авторы *Y. Liu* и соавт. определяли активность *CYP2C9* у крыс по маркерному препарату — толбутамид [45]. В работе *D. Lewis* показана гомологичность между некоторыми представителями подсемейства *CYP2C* крыс и людей. Так, *CYP2C8*, *CYP2C9* человека и *CYP2C13*, *CYP2C11* крыс гомологичны на 68 и 77%, соответственно [44].

Изоферменты подсемейства CYP2C у приматов

У обезьян подсемейство *CYP2C* представлено двумя изоформами, *CYP2C20* и *CYP2C43*. Эти изоформы экспрессируются в печени и демонстрируют совпадение между собой нуклеотидной и аминокислотной последовательности на 83 и 77%, соответственно. При сравнении изоформы *CYP2C43* с изоформами подсемейства *CYP2C* у человека установлено, что данная изоформа в большей степени совпадает с *CYP2C9* (95 и 92% в нуклеотидных и аминокислотных последовательностях, соответственно), а затем с *CYP2C19* (93 и 89%), с *CYP2C18* (86 и 80%) и с *CYP2C8* (84 и 78%). У обезьян *CYP2C43*, а не *CYP2C20*, метаболизирует S-мефенитоин, являющийся субстратом *CYP2C19* у человека. Напротив, *CYP2C43* не способен метаболизировать толбутамид, который является субстратом *CYP2C9* у человека. Поэтому, по всей видимости,

CYP2C43 у обезьян функционально связан с CYP2C19 человека, но не с CYP2C9, хотя N-терминальная последовательность (первые 18 остатков) совпали для CYP2C43 и CYP2C9 [48].

Изоферменты подсемейства CYP2C у человека

Существуют три основных представителя подсемейства CYP2C: CYP2C8, CYP2C9 и CYP2C19. Четвёртый представитель CYP2C18 был идентифицирован как копия мРНК, но по неизвестным причинам не эффективно транслируется в белок [47]. Все подсемейство CYP2C составляет около 30–40% от общего количества ферментов цитохрома P450 в печени, причём наиболее сильно выражена экспрессия у CYP2C9, затем у CYP2C8 и CYP2C19. Для трёх изоформ подсемейства CYP2C (CYP2C8, CYP2C9 и CYP2C19) выявлена высокая гомологичность — более 82% идентичных аминокислотных последовательностей [21, 22]. Наиболее важную функцию из изоформ подсемейства цитохрома P450 CYP2C играют CYP2C9 и CYP2C19. Подсемейство CYP2C отвечает за биотрансформацию около 16% лекарственных препаратов, представленных на мировом рынке [19]. Следовательно, изучение роли изоферментов подсемейства CYP2C в метаболизме ксенобиотиков занимает важное место при назначении лекарственных препаратов.

В человеческом организме основными изоформами подсемейства CYP2C являются CYP2C8 и CYP2C9, которые составляют 35 и 60% соответственно. Оставшиеся 5% составляют CYP2C18 — 4% и CYP2C19 — 1% [64]. Изоформы CYP2C8, CYP2C9 и CYP2C19 расположены, главным образом, в гепатоцитах печени, где на их долю приходится приблизительно 20% от общего содержания цитохрома P450 [86]. CYP2C8 обнаруживается в основном в гепатоцитах печени, но его мРНК была также обнаружена в почках, надпочечниках, мозге, матке, молочных железах, яичниках и двенадцатиперстной кишке [36]. CYP2C8 участвует в метаболизме ретинола и ретиноевой кислоты, арахидоновой кислоты, бензапирена и в окислении противоракового препарата паклитаксела [62].

CYP2C19 обнаружен в печени и двенадцатиперстной кишке и участвует в метаболизме S-мефенитоина, омепразола и других ингибиторов протонной помпы, некоторых трициклических антидепрессантов, таких как имипрамин, транквилизатора диазепам, некоторых барбитуратов и противомаларийных средств [7, 41]. Не было отмечено различий в изоформах подсемейства CYP2C у мужчин и женщин [63].

Изофермент цитохрома P450 CYP2C9 у человека

Изофермент CYP2C9 — белок, состоящий из 490 аминокислотных остатков. CYP2C9 находится в клетках различных органов, таких как: печень,

почки, предстательная железа, яичники и двенадцатиперстная кишка. Наибольшая метаболическая активность изофермента CYP2C9 наблюдается в гепатоцитах печени и клетках почек [79].

Следует отметить, что CYP2C9 стереоселективен и метаболизирует в основном S-стереоизомеры, например, S-варфарин и S-аценокумарол [75].

Изофермент CYP2C9 метаболизирует слабо кислые субстраты, имеющие водородную. Основными субстратами для CYP2C9 являются S-варфарин [88], толбутамид и многие нестероидные противовоспалительные препараты, такие как цефекоксиб, диклофенак, флурбипрофен, ибупрофен, индометацин, лорноксикам, мелоксикам, напроксен, пироксикам, супрофен, и теноксикам. Ингибиторами являются сульфаметоксазол, миконазол, флуконазол [89].

Фактически, первое сообщение о лекарственном взаимодействии с участием CYP2C9 было сделано в 1963 г., в котором описывалось одновременное применение сульфаметоксазола и толбутамида, приводящее к тяжёлой гипогликемии [15].

Генетический полиморфизм CYP2C9

Изоферменты обладают высоким полиморфизмом генов и ферментов, играющих ключевую роль в выведении большинства лекарств из организма человека. В настоящее время выявлено около 33 вариантов CYP2C9, расположенных в пределах кодирующей области [34, 77].

Аллели CYP2C9*2 и CYP2C9*3 присутствуют примерно у 25% представителей европеоидных расы, и менее распространены в негроидной и монголоидных расах [25].

При этом CYP2C9*4 аллель характерен только для японцев, а CYP2C9*5 и CYP2C9*6 аллели встречаются только среди афроамериканцев [66].

Некоторые аллели встречаются единично, преимущественно у жителей африканского континента. Имеются данные о «новых» аллелях CYP2C9*14 — CYP2C9*19, открытых у жителей Азии [17].

Определение полиморфизма изофермента цитохрома P450 CYP2C9 в различных этнических популяциях является важным для понимания различных клинических ответов на лекарственный препарат. В работе E. Varshney и соавт. исследователи определяли генетический полиморфизм CYP2C9 в Индийском национальном столичном округе и устанавливали соотношение фенотип-генотип. В результате проведённого исследования по генотипированию были обнаружены аллельные варианты CYP2C9 *1/*1, CYP2C9 *1/*2, CYP2C9 *2/*2. В то время как аллель CYP2C9 *3 не был обнаружен в исследовательской группе [74].

Исследования *in vitro* достоверно показали, что аллели *2 и *3 связаны со значимыми, но сильно колеблющимися падениями истинного клиренса в зависимости от отдельного субстрата [42]. Аллель *3

более сильно влияет на снижение клиренса, чем аллель *2 (до 90% для некоторых субстратов). Многочисленные исследования показали клиническую значимость полиморфизмов аллелей *2 и *3 для клиренса субстратных препаратов, назначенных перорально, и проявления нежелательных лекарственных реакций, таких как гипогликемия из-за приёма оральных противодиабетических препаратов, желудочно-кишечные кровотечения из-за приёма НПВС, и серьёзные кровотечения на фоне лечения варфарином [85].

Исследования *in vitro* показали, что ингибирование CYP2C9 зависит от генотипа. *V. Kumar и соавт.* сравнили степени ингибирования клиренсов флорбипрофена после перорального приёма с помощью прототипичного ингибитора флуконазолом у здоровых добровольцев с различными генотипами *1/*1, *1/*3 и *3/*3 [40].

Снижение кажущего клиренса флорбипрофена после совместного применения с флуконазолом зависело от дозы. Наблюдаемая степень межлекарственного взаимодействия снижалась вместе с метаболической активностью CYP2C9, вследствие большого количественного содержания аллелей CYP2C9*3 без изменения содержания аллелей *3/*3 у испытуемых. Эти результаты позволяют предположить, что вклад остаточной активности *3 аллеля (меньше 20–30%) в общий клиренс фторбипрофена слишком мал, чтобы ингибировать флуконазол.

Следует отметить, что лучше всего изучены однонуклеотидные полиморфизмы CYP2C9 — «медленные» аллельные варианты. У носителей аллельных вариантов CYP2C9*2 и CYP2C9*3 низкая активность CYP2C9, что приводит к снижению скорости биотрансформации ЛС, метаболизирующихся данным изоферментом и к повышению их концентрации в плазме крови. Гетерозиготные носители аллельных вариантов CYP2C9*1/*2, CYP2C9*1/*3 и гомозиготные носители аллельных вариантов CYP2C9*2/*2, CYP2C9*3/*3, CYP2C9*2/*3 — «медленные» метаболизаторы по CYP2C9. Именно у этой категории пациентов наиболее часто возникают НЛР при применении ЛС, метаболизирующихся CYP2C9, таких как непрямые антикоагулянты, НПВП, пероральные сахароснижающие ЛС (производные сульфонилмочевины). В связи с этим, для повышения безопасности терапии, пациентам, относящимся к «медленным» метаболизаторам по CYP2C9, необходимо либо выбрать другие ЛС, в метаболизме которого не принимает участие CYP2C9, либо назначить меньшую дозу ЛС — субстрата CYP2C9 [10, 20, 32, 90].

Есть данные о влиянии полиморфизма гена CYP2C9 на фармакокинетику лекарственных препаратов — субстратов CYP2C9. Наиболее хорошо изучено влияние аллельных вариантов CYP2C9*2 и CYP2C9*3. В литературе описаны случаи, в которых показано влияние полиморфизма гена CYP2C9

на фармакокинетику лозартана (оценивается соотношение лозартана и его активного метаболита). В своем исследовании *K. Sekino* и соавт. показали, что у добровольцев с генотипом CYP2C9*1/*3 отношение концентрации E-3174 к концентрации лозартана через 6 ч после приёма лозартана внутрь в дозе 25 мг/кг было достоверно меньше, чем у лиц с генотипом CYP2C9*1/*1 [65].

U. Yasar и соавт. в своей работе показали, что у гетерозиготных и гомозиготных носителей аллельных вариантов CYP2C9*2 и CYP2C9*3 (генотипы CYP2C9*1/*3, CYP2C9*1/*2, CYP2C9*3/*3 и CYP2C9*2/*2) после перорального приёма лозартана максимальная концентрация E-3174 оказалась статистически значимо ниже ($p < 0,05$), чем у лиц, не несущих данные аллельные варианты. Кроме того, у гомозиготных носителей аллельного варианта CYP2C9*3 количество E-3174 в моче, которую собирали в течение 8 ч после приёма лозартана в 40 раз ниже ($p > 0,01$), чем у гомозиготных лиц с генотипом CYP2C9*1. Из полученных данных авторы делают вывод, что носительство аллельных вариантов CYP2C9*2 и CYP2C9*3 приводит к нарушению образования активного метаболита лозартана за счёт снижения активности CYP2C9. К одним из недочётов данного исследования можно отнести то, что в нём принимали участие только здоровые добровольцы, поэтому авторам не удалось найти связь между выявленными различиями в метаболизме лозартана и его гипотензивным действием. Из этого следует, что клиническое значение влияния генетического полиморфизма CYP2C9 на фармакокинетику лозартана может быть продемонстрировано только в исследованиях на больных с артериальной гипертензией [82].

Взаимодействие лекарственных веществ — субстратов CYP2C9 с пищей, лекарственными и фитопрепаратами

Лекарственные вещества могут вступать во взаимодействие с пищей, что может существенно влиять на эффективность и безопасность фармакотерапии. Компоненты некоторых продуктов влияют на метаболизм ЛС. Особенно много работ, посвящённых фруктовым сокам, в том числе и по влиянию на активность CYP2C9 [5]. В некоторых исследованиях обнаружено, что клюквенный сок влияет на фармакокинетику варфарина. Имеются данные о возникновении опасных для жизни кровотечений при совместном применении варфарина с клюквенным соком. Причиной данного взаимодействия является то, что клюквенный сок ингибирует CYP2C9 — главный изофермент биотрансформации варфарина [28, 49]. Так, клюквенный сок, являясь ингибитором CYP2C9, повышает концентрацию варфарина в крови и это приводит к чрезмерной гипокоагуля-

ции и, как следствие, к кровотечениям [51]. В своей работе *D. Pham и A. Pham* сообщают, что, хотя приём клюквенного сока совместно с варфарином увеличивал значение показателя системы свёртывания крови, однако нельзя однозначно утверждать, что единственной причиной этого могло стать употребление клюквенного сока [60]. Таким образом, для полной оценки взаимодействия клюквенного сока и варфарина недостаточно данных, и в тоже время необходимо сообщать пациентам о возможном клиническом взаимодействии клюквенного сока и варфарина при их совместном приёме.

Есть также работы, посвященные и другим субстратам цитохрома CYP2C9. *K. Ushijima* и соавт. показали, что хоть клюквенный сок и угнетает метаболизм диклофенака, но только в случае *in vitro* и практически не влияет на его фармакокинетику у здоровых добровольцев [73].

Имеются данные, показывающие влияние других соков на изоформу CYP2C9. Так, *M. Nagata* и соавт. в опытах *in vivo* на крысах изучили влияние гранатового сока на активность CYP2C9. Исследование проводили в два этапа. На первом этапе на микросомах печени было показано, что гранатовый сок является мощным ингибитором CYP2C9. Кроме этого, авторы исследовали эффект гранатового сока на фармакокинетику толбутамида, являющимся субстратом CYP2C9, у крыс. В результате экспериментов сделан вывод, что гранатовый сок ингибировал всасывание толбутамида в кишечнике крыс, не влияя на его метаболизм в печени [55].

Также имеются данные по влиянию ананасового сока на активность CYP2C9 *in vitro*. В результате проведённого исследования *M. Hidaka* и соавт. обнаружили ингибирующий эффект ананасового сока на активность CYP2C9 *in vitro*, которую оценивали по фармакокинетики диклофенака и толбутамида. Ингибирующий эффект сока достигался за счёт торможения гидроксилирования диклофенака и толбутамида из-за цистеиновой протеазы — бромелаина, содержащейся в ананасовом соке [33].

В связи с этим возникает необходимость в повышении информирования врачей и пациентов об опасном влиянии фруктовых соков на концентрацию некоторых ЛС в крови при совместном их применении.

Помимо соков, на фармакокинетику препаратов могут влиять и компоненты пищи. Например, *G. Wang* и соавт. в своём исследовании оценили влияние соевого экстракта на фармакокинетику лозартана и его активного метаболита Е-3174. Было показано, что соевый экстракт является индуктором CYP2C9 и CYP3A4 *in vitro*.

Для определения фармакокинетического взаимодействия между лозартаном и соевым экстрактом *in vivo* исследование проводили на здоровых женщинах-добровольцах. Восемнадцать здоровых

китайских женщин-добровольцев принимали лозартан в дозе 50 мг с соевым экстрактом и без него. Концентрации в плазме крови лозартана и Е-3174 были определены с помощью жидкостной хроматографии с масс-спектрометрическим детектированием в течение 12 и 24 ч, соответственно. На 8-й день через 21 день исследования, после 7-дневного периода отмывки, каждый доброволец принимал две таблетки Генистеин Соевый комплекс 1000 мг внутрь после еды, дважды в день, в течение 14 дней. На 22-й день все добровольцы получали лозартан 50 мг, и снова отбирались образцы крови.

В результате величины метаболических отношений с приёмом и без приёма соевого экстракта составили $0,21 \pm 0,05$ и $0,23 \pm 0,05$, соответственно, где разница не была статистически значимой ($p=0,22$).

Из этого авторы делают вывод, что соевый экстракт не влияет на фармакокинетику лозартана [76].

Взаимодействие ЛС с лекарственными растениями, входящими в состав фитопрепаратов, в настоящий момент активно изучается. Лекарственные растения чаще всего применяются врачами у детей, пожилых людей, беременных женщин. Однако не всегда данные препараты назначаются лечащим врачом, часто пациент начинает приём самостоятельно. В связи с этим возрастает необходимость в клинических исследованиях, посвящённых изучению влияния лекарственных растений на фармакокинетику и фармакодинамику некоторых ЛС [30].

Взаимодействие ЛС с компонентами лекарственных растений может происходить на уровне всасывания, распределения, метаболизма и выведения. Но наибольшее значение имеет влияние компонентов на уровне всасывания и метаболизма ЛС. Фармакокинетическое взаимодействие ЛС с компонентами лекарственных растений может происходить по двум направлениям — индукция и ингибирования ферментов биотрансформации. Существует ряд работ, посвящённых данному виду взаимодействия.

В своём исследовании *Z. Wang* и соавт. продемонстрировали, что зверобой является мощным индуктором изофермента цитохрома P450 CYP3A4, при этом не оказывал никакого влияния на активность ферментов CYP1A2, CYP2C9 и CYP2D6 [78]. Однако в работе других авторов было показано, что гиперфорин, являющийся компонентом экстракта зверобоя, увеличивал активность CYP3A4 и CYP2C9, но также не оказывал никакого влияния на CYP1A2 и CYP2D6 [39].

J. Gorski и соавт. в своей работе показали способность эхинацеи ингибировать CYP1A2 и CYP2C9 в печени, CYP3A4 в стенке кишечника. Из этого авторы делают вывод о том, что эти свойства эхинацеи могут иметь клиническое значение при её совместном применении с ЛС — субстратами данных изоформ [27].

Маркерный препарат — субстрат изофермента CYP2C9-лозартан

Лозартан является первым пероральным антагонистом ангиотензивных рецепторов без свойств агониста [18].

После перорального приёма, лозартан быстро всасывается, достигая максимальной концентрации (C_{max}) через 1–2 ч. После приёма внутрь примерно 14% от дозы лозартана превращается в метаболит — лозартановую кислоту (Е-3174), который в 10–49 раз активнее, чем исходное соединение, и его период полувыведения колеблется от 6 до 9 часов [68].

Биодоступность лозартана составляет 35%, вероятно это связано с «эффектом первого прохождения через печень». Лозартан и его фармакологически активный метаболит Е-3174 имеют относительно небольшой объём распределения (V_d/F). Время полувыведения ($t_{1/2el}$) лозартана колеблется от 1,5 до 2,5 ч — это фаза, которая связана с распределением препарата в организме по внутренним органам. Затем наступает фаза элиминации, которая продолжается до 24 ч, для Е-3174 $t_{1/2el}$ от 6 до 9 ч [46].

Фармакокинетика и межлекарственные взаимодействия лозартана у крыс

В работе S. Yang и соавт. провели исследование, в котором оценили эффект тиклопидина на биодоступность и фармакокинетику лозартана у крыс, чтобы изучить потенциальное межлекарственное взаимодействие двух лекарственных препаратов. Из источников литературы известно, что обычно фармакокинетику лозартана у крыс изучают после его орального введения в дозах 3–10 мг/кг. Поэтому в данном исследовании была использована доза лозартана 9 мг/кг. Из данных литературы также известно, что фармакокинетика лозартана схожа у крыс и у людей. В обоих случаях в плазме крови был обнаружен метаболит Е-3174. Абсолютная биодоступность лозартана составляла 31,5–38,2% у крыс и 33% — у людей. Выведение с мочой лозартана в течение 24 ч после орального применения составляло примерно 0,3% от дозы у крыс и 5,0% — людей, что указывает на небольшой почечный клиренс относительно общего клиренса. Эти данные подтверждают, что крыса — подходящая модель для изучения фармакокинетики лозартана [81].

Тиклопидин (в дозе 10 мг/кг), введённый орально в сочетании с лозартаном, значительно увеличивал площадь под фармакокинетической кривой (AUC) последнего (до 65,0%), из чего следует, что тиклопидин может эффективно ингибировать метаболизм лозартана в кишечнике и/или печени. В то же время при совместном введении лозартана (в дозе 10 мг/кг) с тиклопидином AUC метаболита Е-3174 также значительно увеличилась (до 41,8%). Е-3174 выводится

почками (55% за счёт клиренса) и непочечным путём. Несмотря на то, что площадь под кривой метаболита после совместного применения с тиклопидином увеличилась, метаболическое отношение ($AUC_{E-3174}/AUC_{losartan}$) уменьшилось незначительно ($p > 0,05$) по сравнению с контрольной группой. После введения лозартана внутрь площадь под кривой метаболита была больше, чем у исходного соединения благодаря низкому значению клиренса метаболита [72]. Аналогичные результаты были получены ранее, где показано, что площадь под кривой и период полувыведения метаболита выше, чем у лозартана, как у крыс, так и у человека [46, 54]. Рекombинантные формы изоферментов CYP2C9 и CYP3A4 в эксперименте были подвержены ингибирующему эффекту тиклопидина. Тиклопидин оказывал ингибирующий эффект на CYP2C9 и CYP3A4 с IC_{50} 26,0 и 32,3 $\mu\text{mol/L}$, соответственно. Полученные результаты показали, что AUC лозартана значительно увеличилась после его введения внутрь совместно с тиклопидином в дозе 10 мг/кг. В то же время в опытах *in vitro* ингибирование лозартана тиклопидином было слабо выражено. Хотя эксперименты *in vitro* полезны для изучения ингибиторных механизмов, они ограничены, потому что условия проведения эксперимента могут не точно соответствовать условиям *in vivo*. Таким образом, могут происходить некоторые расхождения между данными *in vivo* и *in vitro*. В исследовании, в котором использовались микросомы печени человека и рекombинантные изоферменты человека, было показано что тиклопидин является мощным, конкурентным ингибитором CYP2C9 и CYP2D6, но слабым ингибитором CYP2C9 и CYP3A4 [37].

Вероятно, существуют некоторые различия в активности изоферментов CYP2C9 и CYP3A4 у крыс и у людей [11].

Белковая гомология между CYP2C9 и CYP3A4 у крыс и людей очень сходна: 73 и 77%, соответственно [43].

Например, $AUC_{losartan}$ значительно увеличивались, а AUC_{E-3174} уменьшалась в случае введения буколама, ингибитора CYP2C9 и у крыс, и у людей [38].

Полученные результаты подтверждают, что изоформы крыс с очень похожими ферментативными свойствами на CYP2C9 человека могли бы быть вовлечены в метаболический клиренс лозартана, хотя у крыс (по мнению некоторых авторов) нет изоформ CYPs ортологичных человеческому CYP2C9. Из этого авторы делают выводы, что значительное увеличение AUC лозартана после перорального, сочетанного введения лозартана и тиклопидина (10 мг/кг) может быть объяснено ингибированием метаболизма лозартана в результате влияния тиклопидина на подсемейства CYP2C и CYP3A в тонком кишечнике и/или в печени [83, 84].

D. Choi и соавт. изучали влияние мирочетина, который является антиоксидантом, на фармакокинетику

лозартана и его метаболита у крыс при совместном их применении. Оказалось, что при одновременном введении этих препаратов мироецетин на 20% снижает соотношение E-3174/ лозартан, ингибируя CYP2C9 [14].

Метаболизм, фармакокинетика и межлекарственные взаимодействия лозартана у людей

Метаболизм лозартана

Лозартан в основном метаболизируется изоферментами цитохрома P450 CYP3A4, CYP2C9 и CYP2C10. В целом, лозартан имеет благоприятный межлекарственный профиль (drug-drug interaction profile), о чем свидетельствует отсутствие клинически значимых взаимодействий между этим препаратом и рядом ингибиторов и индукторов системы изоферментов цитохрома P450. Лозартан не вступает в межлекарственное взаимодействие с гидрохлортиазидом, варфарином и дигоксином [68].

На рис. 1 представлена схема метаболизма лозартана, отражающая три основных направления: окисление, гидроксилирование и глюкуронирование.

Превращение лозартана в метаболит происходит через окисление спирта в карбоновую кислоту. Биотрансформация катализируется с помощью изоферментов цитохрома P450 CYP3A4 и CYP2C9 с образованием E-3179 (промежуточного альдегида). Кроме промежуточного альдегида также может образоваться гидроксилированный неактивный метаболит P1. Исследования *in vitro* с гомогинатом печени человека показали, что кроме образования основного активного метаболита E-3174, лозартан интенсивно метаболизируется, превращается в пять других неосновных метаболитов, которые обладают гораздо меньшей активностью, чем исходное соединение (M1, M2, M4, M5, M7) [70].

В исследованиях *in vitro* и *in vivo* показано, что лозартан метаболизируется до E-3174 с помощью CYP3A4 и CYP2C9. Ферменты, катализирующие эти реакции идентифицировали, изучая метаболизм каждого субстрата в присутствии: 1) ингибиторов селективных по отношению к определенным изоформам CYP, 2) рекомбинантных CYPs, выделенных из печени человека и 3) антител, специфичных к определенным изоформам. Характеристика изоферментов, отвечающих за метаболизм лозартана *in vitro*, предоставила инфор-

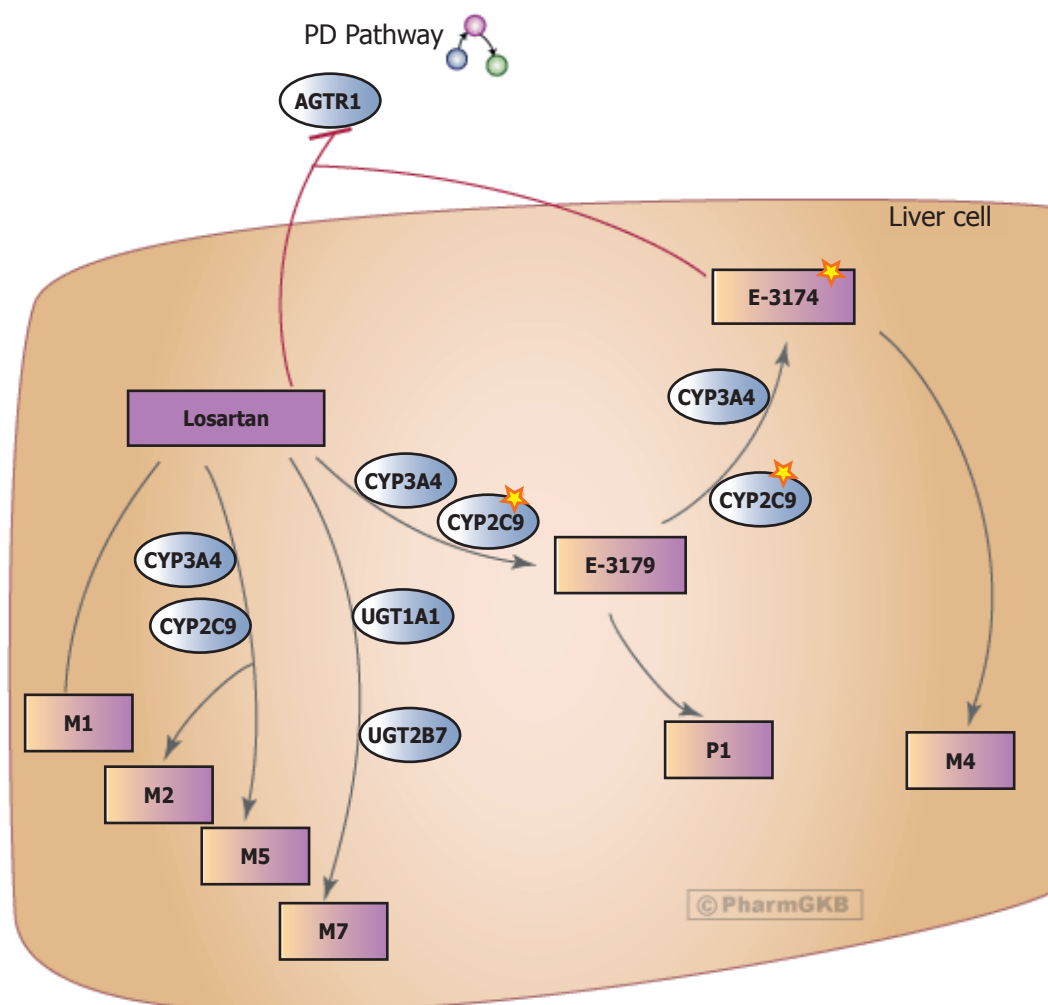


Рис. 1. Схема метаболизма лозартана у человека

мацию, необходимую для дизайна клинического исследования по оценке межлекарственных взаимодействий *in vivo* [70,84].

Фармакокинетика и межлекарственные взаимодействия лозартана

Фармакокинетика лозартана и метаболита Е-3174 линейна, доза-зависима и существенно не изменяется при повторных приемах. Нет никаких клинически значимых эффектов возраста, пола или расы на фармакокинетику лозартана. В то же время требуется корректировка доз у пациентов с умеренными нарушениями функции печени или почечной недостаточности. Лозартан и его метаболит не удаляются при гемодиализе.

Существует большое количество исследований, где описано влияние лекарственных препаратов на фармакокинетику лозартана (субстрат СYP2C9).

В 2007 г. *М. Kobayashi* и соавт. провели исследование, в котором оценили влияние буколома, ингибитора СYP2C9, на фармакокинетику лозартана и его метаболита Е-3174 на добровольцах. Исследование проводили в двух группах добровольцев. В первой группе добровольцы принимали перорально однократно лозартан в дозе 25 мг/кг, а во второй лозартан в дозе 25 мг/кг давали после многократного перорального приема буколома в дозе 300 мг в течение 7 дней. В результате в первой группе C_{max} и AUC лозартана были значительно ниже, чем в группе, где давали лозартан после приема буколома [38]. Это свидетельствует об ингибирующем эффекте буколома на данную изоформу.

У. Han и соавт. в своей работе показали влияние силимарина на фармакокинетику лозартана на добровольцах. Двенадцать здоровых мужчин с известным генотипом СYP2C9 (шесть СYP2C9*1/*1 и шесть СYP2C9*1/*3) были набраны в двухфазное рандомизированное перекрестное исследование. Фармакокинетику лозартана и Е-3174 изучали до и после 14-дневного применения 140 мг силимарина три раза в день. В результате AUC лозартана значительно увеличилась после 14-дневного приема силимарина добровольцами с генотипом СYP2C9 *1/*1, но не с генотипом СYP2C9 *1/*3. А площадь под фармакокинетической кривой метаболита Е-3174 значительно снизилась после предварительного приема силимарина в обоих случаях (СYP2C9*1/*1 и СYP2C9*1/*3). Метаболическое отношение (Е-3174/лозартан) значительно снизилось после 14-дневного приема силимарина у пациентов с СYP2C9*1/*1 генотипом ($p<0,05$), но не с генотипом СYP2C9*1/*3 ($p=0,065$). Авторы делают вывод о том, что метаболизм лозартана до Е-3174 ингибируется силимарином, а величина данного лекарственного взаимодействия у людей зависит от разных генотипов СYP2C9 [31].

Другими авторами было проведено исследование, в котором они оценивали эффект флувастатина —

ингибитора СYP2C9, на фармакокинетику лозартана. Лозартан метаболизируется двумя изоформами СYP2C9 и СYP3A4. Исследование взаимодействия с ингибиторами СYP3A4 не показало существенных изменений в фармакокинетике лозартана или его метаболита Е-3174. Авторы оценили изменения в фармакокинетике лозартана и Е-3174 при введении его отдельно и одновременно с флувастатином, ингибитором СYP2C9. Открытое, перекрестное исследование было проведено на 12 здоровых добровольцах, которые принимали только лозартан и лозартан в комбинации с флувастатином. Лозартан принимали в дозе 50 мг, флувастатин в дозе 40 мг. Авторы обнаружили, что флувастатин существенно не влияет на AUC_{0-24} или $t_{1/2el}$ лозартана и его метаболита Е-3174. Ингибирование метаболизма лозартана возможно связано как с СYP2C9, так и СYP3A4 [49].

Наиболее широко применяемым индуктором лозартана является рифампицин. *К. Williamson* и соавт. в своей работе оценили влияние рифампицина и эритромицина на фармакокинетику лозартана. На 10 здоровых добровольцах было изучено влияние ингибирования СYP3A4 и неспецифической индукции изоферментов цитохрома Р450 на фармакокинетику лозартана. Испытуемые подверглись трём однонедельным исследованиям. Каждое исследование было отделено от другого 6-дневным отмывочным периодом. В течение 1-й недели испытуемые получали однократно 50 мг лозартана (утром), в течение 2-й недели — 50 мг лозартана однократно и 500 мг эритромицина 4 раза в день, в течение 3-й недели — 50 мг лозартана однократно и 300 мг рифампицина дважды в день. На 8-й день каждого исследования в течение 32 ч у испытуемых отбирали пробы крови, определяли концентрации лозартана и Е-3174 и рассчитывали фармакокинетические параметры исследуемых веществ. Как показали проведенные исследования, рифампицин уменьшал AUC_{0-24} лозартана на 35% и AUC_{0-24} его метаболита Е-3174 на 40%. Клиренс (CL/F) лозартана увеличился на 44% ($p=0,0001$). Период полувыведения обоих соединений уменьшался на 50% ($p<0,005$). В то же время эритромицин не оказывал существенного влияния на AUC_{0-24} или $t_{1/2el}$ лозартана и его метаболита Е-3174. Авторы делают вывод, что рифампицин является мощным индуктором СYP2C9, метаболизирующего лозартан. Так как в случае приема эритромицина наблюдается минимальный ингибирующий эффект, авторы делают вывод, что СYP3A4 по-видимому играет незначительную роль в метаболизме лозартана до Е-3174. Поэтому необходимы дальнейшие исследования, чтобы определить вклад других изоферментов, в частности СYP2C9, на фармакокинетику лозартана [80].

Одним из наиболее сильных ингибиторов СYP2C9 является флуконазол.

Д. Kazierad и соавт. в своей работе показали влияние флуконазола на фармакокинетику эпросартана и лозартана. Исследование продолжалось 20 дней.

Шестнадцать здоровых мужчин (I группа) получали 300 мг эпросартана каждые 12 ч и шестнадцать здоровых мужчин (II группа) получали 100 мг лозартана каждые 24 ч во все дни исследования с 1-го до 20-го. Все 32 добровольца получали 200 мг флуконазола каждые 24 ч, начиная с 11 дня, вплоть до 20-й день. На 10-й и 20-й день у всех добровольцев в дискретные временные интервалы были отобраны образцы крови для измерения концентраций эпросартана, лозартана и E-3174. В результате не было обнаружено существенных различий в площадях под фармакокинетической кривой эпросартана при применении его самостоятельно и совместно с флуконазолом. Однако после одновременного приёма флуконазола и лозартана, AUC и $C_{\max}$ последнего были значительно увеличены на 66 и 30%, соответственно, по сравнению со значениями лозартана без приёма флуконазола. AUC и $C_{\max}$ для метаболита E-3174 были значительно снижены на 43 и 56%, соответственно, после приёма лозартана с флуконазолом. Авторы делают вывод о том, что флуконазол значительно увеличивает AUC лозартана и ингибирует образование его активного метаболита — E-3174. Но на фармакокинетику эпросартана флуконазол не оказывает никакого влияния [35].

В ФГБНУ «НИИ фармакологии имени В.В. Закусова» проводятся исследования по межлекарственному взаимодействию.

Авторами была воспроизведена с некоторыми модификациями методика количественного определения лозартана и его метаболита в моче и плазме крови крыс методом высокоэффективной жидкостной хроматографии со спектрофлуориметрическим детектированием. Хроматографический анализ проводили на жидкостном хроматографе фирмы «Beckman Coulter» (США), оснащённый помпой — «Beckman System Gold 127 Solvent Module» и спектро-флуориметрическим детектором RF-10AXL Shimadzu (Япония). Аналитическая колонка — Luna CN 5 мкм, 250×4,6 мм, детектирование проводили при значениях экстинкции (длина волны поглощения) 250 нм и эмиссии (длина волны возбуждения) 375 нм. Подвижная фаза — фосфатный буфер (рН 1,9): ацетонитрил (315:195); скорость потока подвижной фазы — 1,0 мл/мин. Хроматографический анализ проводили при комнатной температуре (22–24°C). Перед хроматографированием подвижную фазу дегазировали на ультразвуковой бане и фильтровали. В этих условиях время удерживания лозартана в среднем составило 7,7±0,3 мин, а его метаболита — 5,8±0,2 мин. Коэкстрактивные вещества не мешали определению [4].

Авторами впервые изучена фармакокинетика субстратного маркера CYP2C9 — лозартана и его метаболита E-3174 при комбинированном введении с афобазолом.

В настоящем исследовании изучено влияние двух основных факторов на активность изоферментов цитохрома P450 CYP2C9: 1. Влияние величин вводимых

доз афобазола на возможное проявление индуцирующего или ингибирующего эффектов (эффективная, доза 5 мг/кг и доза, превышающая эффективную в 5, 15, 20 и 25 раз) при одинаковой длительности субхронического введения. Установлено, что после введения афобазола в течение 4 суток (по 3 раза в сутки через каждые 3 ч) в эффективной, анксиолитической дозе 5 мг/кг ни ингибирующий, ни индуцирующий эффекты на изоформу CYP2C9 не выявлены. Пятикратное увеличение дозы афобазола до 25 мг/кг при его субхроническом введении в течение 4 суток позволило выявить умеренный индуцирующий эффект. По результатам мочевой экскреции установлено, что афобазол в дозе 25 мг/кг в течение 3 и 4 суток (по 3 раза в сутки через каждые 3 часа) оказывает умеренный индуцирующий эффект на изофермент CYP2C9. При сравнении метаболических отношений после 3- и 4-дневного введения статистически значимые различия не были выявлены [1].

Также проведены исследования, посвящённые изучению влияния афобазола на фармакокинетику субстратного маркера CYP2C9 — лозартана и его метаболита (E-3174) в плазме крови крыс после различных режимов дозирования анксиолитика в эксперименте (5 и 25 мг/кг). Сделан вывод, что афобазол в эффективной дозе — 5 мг/кг не вызывает индукцию изофермента CYP2C9. Увеличение дозы в 5 раз при прочих равных условиях эксперимента приводит к достоверному изменению фармакокинетических параметров (MRT, $t_{1/2el}$, $C_{\max}$, AUC_{0-τ}, CL/F), что указывает на индукцию афобазолом CYP2C9. Определены МО (E-3174/лозартан). После введения афобазола в течение 4 суток (трехкратно через каждые 3 ч) в эффективной, анксиолитической дозе 5 мг/кг ни ингибирующий, ни индуцирующий эффекты на изоформу CYP2C9 не выявлены. Увеличение дозы афобазола до 25 мг/кг в течение 4 суток после многократного введения препарата позволило выявить умеренный индуцирующий эффект. Значение МО на фоне 4-дневного введения афобазола в дозе 25 мг/кг превышает аналогичную величину в контроле в 7,2 раза, в то время как МО на фоне введения анксиолитика в дозе 5 мг/кг превышает аналогичную величину в контроле всего лишь в 1,2 раза [2].

В опытах на крысах изучено влияние афобазола, индуктора (рифампицина) и ингибитора (флуконазола) в эффективных дозах после субхронического перорального введения на метаболическое отношение препарата-маркера активности CYP2C9. Установлено, что афобазол не изменял МО соединения, метаболизируемого изучаемой изоформой цитохрома P450. После перорального введения стандартного индуктора и ингибитора выявлены статистически значимые разнонаправленные эффекты, демонстрирующие целесообразность применения комплекса отобранных соединений, маркера и модификаторов активности CYP2C9, для сравнительной оценки эффектов новых лекарств в опытах на крысах [3].

Литература

1. Грибакина О.Г., Колыванов Г.Б., Литвин А.А., и др. Фармакокинетическое взаимодействие афобазола с лозартаном — препаратом-субстратом цитохрома CYP2C9 в эксперименте // Экспер. и клин. фармакол. 2013; 76: 3: 35—37.
2. Грибакина О.Г., Колыванов Г.Б., Литвин А.А., и др. Оценка фармакокинетического взаимодействия афобазола с препаратом-субстратом изофермента цитохрома P450 CYP2C9 // Экспер. и клин. фармакол. 2015; 78: 12: 18—22.
3. Новицкая Я.Г., Грибакина О.Г., Литвин А.А. и др. In vivo оценка метаболического отношения маркеров CYP2C9 и CYP1A2 после введения афобазола в сравнении со стандартными индукторами и ингибиторами цитохромов // Экспериментальная и клиническая фармакология. 2013; 76: 11: 36—39.
4. Пронина, О.Г. (Грибакина), Колыванов Г.Б., Виглинская А.О., Жердев В.П. Количественное определение лозартана и его метаболита в моче крыс // Вестник Московского Университета. Сер. 2. Химия. 2012; 53: 2: 194—197.
5. Сычёв Д.А., Аникин Г.С., Александрова Е.К., и др. Фармакокинетическое взаимодействие лекарственных средств с фруктовыми соками. Клиническое значение // Клиническая фармакология и фармакоэкономика. 2008; 1: 2: 57—67.
6. Agrawa A.K., Shapiro B.H. Gender, age and dose effects of neonatally administered aspartate on the sexually dimorphic plasma growth hormone profiles regulating expression of the rat sex-dependent hepatic CYP isoforms // Drug Metab. Dispos. 1997; 25: 11: 1249—1256.
7. Andersson T., Regardh C.G., Lou Y.C. et al. Polymorphic hydroxylation of S-mephenytoin and omeprazole metabolism in Caucasian and Chinese subjects // Pharmacogenetics. 1992; 2: 1: 25—31.
8. Anzenbacher P., Anzenbacherov? E. Cytochromes P450 and metabolism of xenobiotics // CMLS, Cell. Mol. Life Sci. 2001; 58: 5—6: 737—747.
9. Archakov A.I., Bachmanova G.I. Cytochrome P450 and active oxygen // London-New York-Philadelphia: Taylor & Francis, 1990; 435.
10. Brockmüller J., Kirchheiner J., Meisel C., Roots I. Pharmacogenetic diagnostics of cytochrome P450 polymorphisms in clinical drug development and in drug treatment // Pharmacogenomics. 2000; 1: 2: 125—51.
11. Cao X., Gibbs S., Fang L., et al. Why is it challenging to predict intestinal drug absorption and oral bioavailability in human using rat model // Pharm Res. 2006; 23: 8: 1675—1686.
12. Chang G.W., Kam P.C. The physiological roles of cytochrome P450 isoenzymes // Anaesthesia. 1999; 54: 1: 42.
13. Chen T.L., Lin C.J., Liu C.C. Cytochrome P-450-dependent monooxygenase system and anesthetics // Acta Anaesthesiol. Sin. 1995; 33: 3: 185—194.
14. Choi D.H., Li C., Choi J.S. Effects of myricetin, an antioxidant, on the pharmacokinetics of losartan and its active metabolite, EXP-3174, in rats: possible role of cytochrome P450 3A4, cytochrome P450 2C9 and P-glycoprotein inhibition by myricetin // Journal of Pharmacy and Pharmacology. 2010; 62: 7: 908—914.
15. Christensen L.K., Hansen J.M., Kristensen M. Sulphaphenazole-induced hypoglycaemic attacks in tolbutamide-treated diabetics // Lancet. 1963; 2: 7321: 1298—1301.
16. Danielson P.B. The cytochrome P450 superfamily: biochemistry, evolution and drug metabolism in humans // Curr. Drug Metab. 2002; 3: 6: 561—597.
17. DeLozier T.C., Lee S.C., Coulter S.J., et al. Functional characterization of novel allelic variants of CYP2C9 recently discovered in southeast // J Pharmacol Exp Ther. 2005; 315: 3: 1085—90.
18. Dickstein K., Timmermans P., Segal R. Losartan: a selective angiotensin II type 1 (AT1) receptor antagonist for the treatment of heart failure // Expert Opin Investig Drugs. 1998; 7: 11: 1897—1914.
19. Doherty M.M., Charman W.N. The mucosa of the small intestine: how clinically relevant as an organ of drug metabolism // Clin. Pharmacokinet. 2002; 41: 4: 235—253.
20. Donner K.M., Hiltunen T.P., Suonsyrjä et al. CYP2C9 genotype modifies activity of the renin-angiotensin-aldosterone system in hypertensive men // J Hypertens. 2009; 27: 10: 2001—2009.
21. Ferguson S.S., LeCluyse E.L., Negishi M. et al. Regulation of human CYP2C9 by the constitutive androstane receptor: discovery of a new distal binding site // Mol Pharmacol. 2002; 62: 3: 737—746.
22. Ferguson S.S., Chen Y., LeCluyse E.L. et al. Human CYP2C8 is transcriptionally regulated by the nuclear receptors constitutive androstane receptor, pregnane X receptor, glucocorticoid receptor, and hepatic nuclear factor 4alpha // Mol Pharmacol. 2005; 68: 3: 747—757.
23. Fischer M., Knoll M., Sirim D. The Cytochrome P450 Engineering Database: A Navigation and Prediction Tool for the Cytochrome P450 Protein Family // Bioinformatics. 2007; 23: 15: 2015—2017.
24. Frye R.F. Probing the world of cytochrome P450 enzymes // Mol Interv. 2004; 4: 3: 157—162.
25. García-Martín E., Martínez C., Ladero J., Agúndez J. Interethnic and intraethnic variability of CYP2C8 and CYP2C9 polymorphisms in healthy individuals // Mol Diagn Ther. 2006; 10: 1: 29—40.
26. Gonzalez F.J., Matsunaga T., Nagata K. Debrisoquine 4-hydroxylase: characterization of a new P-450 gene subfamily, regulation, chromosome mapping, and molecular analysis of the DA rat polymorphism // DNA. 1987; 6: 2: 149—161.
27. Gorski J.C., Huang S.M., Pinto A., et al. The effect of echinacea (Echinacea purpurea root) on cytochrome P450 activity in vivo // Clin Pharmacol Ther. 2004; 75: 1: 89—100.
28. Grant P. Warfarin and cranberry juice: an interaction // J Heart Valve Dis. 2004; 13: 1: 25—26.
29. Guengerich, F.P. Human cytochrome P450 enzymes. Cytochrome P450: Structure, Mechanism, and Biochemistry // Kluwer Academic/Plenum Press, 2005; 377—531.
30. Gurley J., Gardner S.F., Hubbard M.A. et al. Cytochrome P450 phenotypic ratio for predicting herb-drug interaction in humans // Clinical pharmacology and therapeutics. 2002; 72: 3: 276—287.
31. Han Y., Guo D., Chen Y., et al. Effect of silymarin on the pharmacokinetics of losartan and its active metabolite E-3174 in healthy Chinese volunteers // Eur J Clin Pharmacol. 2009; 65: 6: 585—91.
32. He S.M., Zhou Z.W., Li X.T. et al. Clinical drugs undergoing polymorphic metabolism by human cytochrome P450 2C9 and the implication in drug development // Curr Med Chem. 2011; 18: 5: 667—713.

33. Hidaka M., Nagata M., Kawano Y. *et al.* Inhibitory effects of fruit juices on cytochrome P450 2C9 activity *in vitro* // *Biosci Biotechnol Biochem.* 2008; 72: 2: 406—11.
34. Ingelman-Sundberg, M, Daly A.K. and Nebert D.W. Home Page of the Human CytochromeP450 (CYP) Allele Nomenclature Committee, Available at. 2008. URL: <http://www.cypalleles.ki.se/>.
35. Kazierad D.J., Martin D.E., Blum R.A. *et al.* Effect of fluconazole on the pharmacokinetics of eprosartan and losartan in healthy male volunteers // *Clin Pharmacol Ther.* 1997; 62: 4: 417—25.
36. Klose T.S., Blaisdell J.A., Goldstein J.A. Gene structure of CYP2C8 and extrahepatic distribution of the human CYP2Cs // *J Biochem Mol Toxicol.* 1999; 13: 6: 289—295.
37. Ko J., Desta Z., Soukhova N. *et al.* In vitro inhibition of the cytochrome P450 (CYP450) system by the antiplatelet drug ticlopidine: potent effect on CYP2C19 and CYP2D6 // *Br J Clin Pharmacol.* 2000; 49: 4: 343—351.
38. Kobayashi M., Takagi M., Fukumoto K. *et al.* The effect of bucolome, a CYP2C9 inhibitor, on the pharmacokinetics of losartan // *Drug Metab Pharmacokinet.* 2008; 23: 2: 115—119.
39. Komoroski B.J., Zhang S., Cai H. *et al.* Induction and inhibition of cytochromes P450 by the St. John's wort constituent hyperforin in human hepatocyte cultures // *Drug Metab Dispos.* 2004; 32: 5: 512—518.
40. Kumar V., Brundage R.C., Oetting W.S. *et al.* Differential genotype dependent inhibition of CYP2C9 in humans // *Drug Metab Dispos.* 2008; 36: 1242—1248.
41. Lapple F., O. von Richter, Fromm M.F. *et al.* Differential expression and function of CYP2C isoforms in human intestine and liver // *Pharmacogenetics.* 2003; 13: 9: 565—575.
42. Lee C.R., Goldstein J., Pieper J. Cytochrome P450 2C9 polymorphisms: a comprehensive review of the in-vitro and human // *Pharmacogenetics.* 2002; 12: 3: 251—263.
43. Lewis D. Cytochrome P450. Substrate specificity and metabolism. In: *Cytochromes P450: structure, function, and mechanism* — Bristol: Taylor & Francis. 1996; 115—167.
44. Lewis D.F. Modi S., Dickins M. Structure-activity relationship for human cytochrome P450 substrates and inhibitors // *Drug Metab Rev.* 2002; 34: 1—2: 69—82.
45. Liu Y., Li X., Yang C. *et al.* UPLC-MS-MS method for simultaneous determination of caffeine, tolbutamide, metoprolol, and dapsone in rat plasma and its application to cytochrome P450 activity study in rats // *J Chromatogr Sci.* 2013; 51: 1: 26—32.
46. Lo M.W., Goldberg M.R., McCrear J.B. *et al.* Pharmacokinetics of losartan, an angiotensin II receptor antagonist, and its active metabolite EXP3174 in humans // *Clin Pharmacol Ther.* 1995; 58: 6: 641—649.
47. Lofgren S., Baldwin R.M., Hiratsuka M. *et al.* Generation of mice transgenic for human CYP2C18 and CYP2C19: characterization of the sexually dimorphic gene and enzyme expression // *Drug Metab Dispos.* 2008; 36: 5: 955—962.
48. Matsunaga T., Ohmori S., Ishida M. *et al.* Molecular cloning of monkey CYP2C43 cDNA and expression in yeast // *Drug Metab Pharmacokinet.* 2002; 17: 2: 117—124.
49. Meadowcroft A.M., Williamson K.M., Patterson J.H. *et al.* The effects of fluvastatin, a CYP2C9 inhibitor, on losartan pharmacokinetics in healthy volunteers // *J Clin Pharmacol.* 1999; 39: 4: 418—424.
50. Meyer U.A., Skoda R.C., Zanger U.M. The genetic polymorphism of debrisoquine/sparteine metabolism-molecular mechanisms // *Pharmacol Ther.* 1990; 46: 2: 297—308.
51. Mergenhagen K.A., Sherman O. Elevated International Normalized Ratio after concurrent ingestion of cranberry sauce and warfarin // *Am J Health Syst Pharm.* 2008; 65: 22: 2113—2116.
52. Morgan E.T. Hormonal and developmental regulation of expression of the hepatic microsomal steroid 16 alpha-hydroxylase cytochrome P-450 apoprotein in the rat [Text] / E.T. Morgan, C. MacGeoch, J.A. Gustafsson // *J Biol Chem.* 1985; 260: 22: 11895—8.
53. Mugford C.A., Kedderis G.L. Sex-dependent metabolism of xenobiotics // *Drug Metab Rev.* 1998; 30: 3: 441—498.
54. Munafo A., Christen Y., Nussberger J. *et al.* Drug concentration response relationships in normal volunteers after oral administration of losartan, an angiotensin II receptor antagonist // *Clin Pharmacol Ther.* 1992; 51: 5: 513—521.
55. Nagata M., Hidaka M., Sekiya H. Effects of Pomegranate Juice on Human Cytochrome P450 2C9 and Tolbutamide Pharmacokinetics in // *Drug metabolism and disposition.* 2007; 35: 2: 302—305.
56. Nebert D.W., Gonzalez F.J. P-450 Genes: structure, evolution, and regulation // *Ann. Rev. Biochem.* 1987; 56: 945—993.
57. Nedelcheva V., Gut I. P450 in the rat and man: methods of investigation, substratespecificities and relevance to cancer // *Xenobiotica.* 1994; 24: 12: 1151—1175.
58. Nelson D.R., Kamataki T., Waxman D.J. *et al.* The P450 superfamily: update on newsequences, gene mapping, accession numbers, early trivial names of enzymes and nomenclature // *DNA and Cell Biology.* 1993; 12: 1: 1—51.
59. Pascussi J.M., Gerbal-Chaloin S., Drocourt L. *et al.* The expression of CYP2B6, CYP2C9 and CYP3A4 genes: a tangle of networks of nuclear and steroid receptors // *Biochim Biophys Acta.* 2003; 1619: 3: 243—253.
60. Pham D.Q., Pham A.Q. Interaction potential between cranberry juice and warfarin // *Am J Health Syst Pharm.* 2007; 64: 5: 490—494.
61. Porter T.D., Coon M.J. Cytochrome P-450 multiplicity of isoforms, substrates, and catalytic and regulatory mechanisms // *J. Biol. Chem.* 1991; 266: 21: 13469—13472.
62. Rahman A., Korzekwa R., Grogan J. *et al.* Selective biotransformation of taxol to 6 alpha-hydroxytaxol by human cytochrome P450 2C8 // *Cancer Res.* 1994; 54: 21: 5543—5546.
63. Reid J., Kuffel M.J., Ruben S.L. *et al.* Rat and human liver cytochrome P-450 isoform metabolism of ecteinascidin743 does not predict gender-dependent toxicity in humans // *Clin Cancer Res.* 2002; 8: 9: 2952—2962.
64. Romkes M.B., Faletto J.A., Blaisdell J.L. *et al.* Cloning and expression of complementary DNAs for multiple members of the human cytochrome P450IIC subfamily // *Biochemistry.* 1991; 30: 13: 3247—3255.

65. Sekino K., Kubota T., Okada Y. *et al.* Effect of the single CYP2C9*3 allele on pharmacokinetics and pharmacodynamics of losartan in healthy Japanese subjects // *Eur J Clin Pharmacol.* 2003; 59: 8–9: 589–592.
66. Schwarz U.I. Clinical relevance of genetic polymorphisms in the human CYP2C9 gene // *Eur J Clin Invest.* 2003; 33: 2: 23–30.
67. Shimada T., Yamazaki M., Mimura Y. *et al.* Interindividual variations in human liver cytochrome P-450 enzymes involved in the oxidation of drugs, carcinogens and toxic chemicals: studies with liver microsomes of 30 Japanese and 30 Caucasians // *J. Pharmacol Exp Ther.* 1994; 270: 1: 414–423.
68. Sica D.A., Gehr T.W., Ghosh S. Clinical pharmacokinetics of losartan // *Clin Pharmacokinet.* 2005; 44: 8: 797–814.
69. Soldner A. HPLC assays to simultaneously determine the angiotensin-AT1 antagonist losartan as well as its main and active metabolite EXP 3174 in biological material of human and rats [Text] / A. Soldner, H. Spahn-Langguth, E. Mutschler // *J Pharm Biomed Anal.* 1998; 16: 5: 863–873.
70. Stearns R.A., Chakravarty P.K., Chen R., Chiu S.H. Biotransformation of losartan to its active carboxylic acid metabolite in human liver microsomes. Role of cytochrome P4502C and 3A subfamily // *Drug Metab Dispos.* 1995; 23: 2: 207–215.
71. Stearns R.A., Miller R.R., Doss G.A. *et al.* The metabolism of Dup 753, a nonpeptide angiotensin II receptor antagonist, by rat, monkey and human liver // *Drug Metab. Dispos.* 1992; 20: 2: 281–287.
72. Tamaki T., Nishiyama A., Kimura S. *et al.* EXP3174: the major active metabolite of losartan // *Cardiovasc Drug.* 1997; 15: 2: 122–136.
73. Ushijima K., Tsuruoka S., Tsuda H. *et al.* Cranberry juice suppressed the diclofenac metabolism by human liver microsomes, but not in healthy human subjects // *J Clin Pharmacol.* 2009; 68: 2: 194–200.
74. Varshney E., Saha N., Tandon M. *et al.* Genotype-phenotype correlation of cytochrome P450 2C9 polymorphism in Indian National Capital Region // *Eur J Drug Metab Pharmacokinet.* 2013; 38: 4: 275–281.
75. Verhoef T.I., Redekop W.K., Daly A.K. *et al.* Pharmacogenetic-guided dosing of coumarin anticoagulants: algorithms for warfarin, acenocoumarol and phenprocoumon // *Br J Clin Pharmacol.* 2014; 77: 4: 626–641.
76. Wang G., Xiao C.Q., Li Z. Effect of soy extract administration on losartan pharmacokinetics in healthy female volunteers // *Ann Pharmacother.* 2009; 43: 6: 1045–1049.
77. Wang, S.L. Huang J., Lai M.D., Tsai J.J. Detection of CYP2C9 polymorphism based on the polymerase chain reaction in Chinese // *Pharmacogenetics.* 1995; 5: 1: 37–42.
78. Wang Z., Gorski J.C., Hamman M.A. *et al.* The effects of St John's wort (*Hypericum perforatum*) on human cytochrome P450 activity // *Clin Pharmacol Ther.* 2001; 70: 4: 317–326.
79. Wijnen P.A., Buijsch R.A., Drent M. *et al.* Review article: the prevalence and clinical relevance of cytochrome P450 polymorphisms // *Aliment Pharmacol Ther.* 2007; 26: Suppl. 2: 211–219.
80. Williamson K.M., Patterson J.H., McQueen R.H. *et al.* Effects of erythromycin or rifampin on losartan pharmacokinetics in healthy // *Clin Pharmacol Ther.* 1998; 63: 3: 316–23.
81. Yang S., CHO Y., CHOI J. Effects of ticlopidine on pharmacokinetics of losartan and its main metabolite EXP-3174 in rats // *Acta Pharmacologica Sinica.* 2011; 32: 7: 967–972.
82. Yasar U., Dahl M.L., Christensen M., Eliasson E. Intra-individual variability in urinary losartan oxidation ratio, an in vivo marker of CYP2C9 activity // *J Clin Pharmacol.* 2002; 54: 2: 183–185.
83. Yoshitani T., Yagi H., Inotsume N. *et al.* Effect of experimental renal failure on the pharmacokinetics of losartan in rats // *Biol. Pharm. Bull.* 2002; 25: 8: 1077–1083.
84. Yun C.H., Lee H.S., Lee H. *et al.* Oxidation of the angiotensin II receptor antagonist losartan (DuP 753) in human liver microsomes. Role of cytochrome P4503A(4) in formation of the active metabolite EXP3174 // *Drug Metab Dispos.* 1995; 23: 2: 285–289.
85. Zanger U., Turpeinen M., Klein K., Schwab M. Functional pharmacogenetics/genomics of human cytochromes P450 involved in drug biotransformation // *Anal Bioanal Chem.* 2008; 392: 6: 1093–1108.
86. Zaphiropoulos P.G. Exon skipping and circular RNA formation in transcripts of the human cytochrome P-450 2C18 gene in epidermis and of the rat androgen binding protein gene in testis // *Mol Cell Biol.* 1997; 17: 2985–2993.
87. Zhang S., Song N., Li Q. *et al.* Liquid chromatography/tandem mass spectrometry method for simultaneous evaluation of activities of five cytochrome P450s using a five-drug cocktail and application to cytochrome P450 phenotyping studies in rats // *J Chromatogr B Analyt Technol Biomed Life Sci.* 2008; 871: 1: 78–89.
88. Zhang Z.Y., Kerr J., Wexler R.S. *et al.* Warfarin analog inhibition of human CYP2C9-catalyzed S-warfarin 7-hydroxylation // *Thromb Res.* 1997; 88: 389–398.
89. Zhou S.F., Zhou Z.W., Yang L.P. *et al.* Substrates, inducers, inhibitors and structure-activity relationships of human Cytochrome P450 2C9 and implications in drug development // *Curr Med Chem.* 2009; 16: 27: 3480–3675.
90. Zhou S.F., Zhou Z.W., Huang M. Polymorphisms of human cytochrome P450 2C9 and the functional relevance // *Toxicology.* 2010; 278: 2: 165–88.

Перспективы использования «коктейльных» методов определения активности изоферментов цитохрома P450 *in vivo* с целью рационализации фармакотерапии

Егоренков Е.А.^{1,2}, Смирнов В.В.^{1,2,4}, Литвин А.А.³, Колыванов Г.Б.³, Раменская Г.В.^{1,4}

¹ — ГБОУ ВПО «Первый МГМУ им. И.М. Сеченова» Минздрава России

² — ФГБУ «Государственный Научный Центр Институт Иммунологии» Федерального Медико-Биологического Агентства России, г. Москва

³ — ФГБНУ «НИИ фармакологии имени В.В. Закусова», г. Москва

⁴ — ФГБУ «НЦЭСМП» Минздрава России, г. Москва

Резюме. Под рациональной фармакотерапией подразумевается грамотное комбинирование лекарственных препаратов и корректировка их доз с целью минимизации риска развития нежелательных лекарственных реакций и достижения необходимого терапевтического эффекта. Одним из важнейших факторов, влияющих на эффективность действия лекарственных средств, является активность системы метаболизма. В данной статье проведён обзор перспективного «коктейльного» метода определения активности ферментов биотрансформации *in vivo*.

Ключевые слова: цитохром P450, CYP, «коктейльный» метод, персонализированная медицина, рациональная фармакотерапия

Aspects of «Cocktail» cytochrome P450 activity determination methods application with the view of drug treatment rationalization

Egorenkov E.^{1,2}, Smirnov V.^{1,2,4}, Litvin A.³, Kolyvanov G.³, Ramenskaya G.^{1,4}

¹ — I.M. Sechenov First Moscow State Medical University

² — National Research Center Institute of Immunology Federal Medical Biological Agency of Russia

³ — FSBSI «Zakusov Institute of Pharmacology», Moscow

⁴ — FSBI «Scientific Centre for Expert Evaluation of Medical Products» of the Ministry of Health of the Russian Federation, Moscow

Abstract. Rational pharmacotherapy is understood as intelligent drug combination and dosage adjustment for the purpose of drug adverse events development risk minimization and achievement of suitable therapeutical effect. One of the main factors affecting on drug potency is activity of biotransformation system. In this work, a review of promising “cocktail” method of biotransformation enzymes activity determination *in vivo* is given.

Keywords: cytochrome P450, CYP, «cocktail» approach, personalized medicine, rational pharmacotherapy

Автор, ответственный за переписку:

Редакция журнала — ФГБНУ «НИИ фармакологии имени В.В. Закусова», 125315, Москва, ул. Балтийская, 8; тел.: + 7 (495) 601-21-57; e-mail: zherdevpharm@mail.ru

Введение

Проблема возникновения нежелательных лекарственных явлений является одной из наиболее серьёзных с момента становления фармакотерапии. С целью обезопасить пациента от риска возникновения подобных явлений, следует правильно комбинировать лекарственные препараты и своевременно корректировать их дозу. Основным фактором, влияющим на эффективность лекарственных препаратов и развитие нежелательных лекарственных явлений, является активность системы метаболизма человека. В частности, к возникновению таких реакций ведёт межлекарственное взаимодействие, проявляющееся

при совместном приёме препаратов, которые могут перекрёстно влиять на активность отдельных ферментов системы метаболизма, первая (несинтетическая) фаза которой в основном представлена системой изоферментов цитохрома P450. Система цитохрома P450 (CYP) играет важнейшую роль в метаболизме как ксенобиотиков, так и эндогенных веществ. В недавнем времени был доказан значительный вклад этой системы в метаболизм канцерогенных веществ. Помимо этого, на активность системы CYP могут влиять и другие факторы: пол, возраст, сопутствующие заболевания, пищевой рацион, общее состояние организма и прочие факторы. Существует два основных метода определения активности изоферментов

цитохрома P450 *in vivo*: генотипирование и фенотипирование. Генотипический метод предполагает метод определения активности того или иного фермента метаболизма ЛС на основании изучения его гена методом полимеразной цепной реакции (ПЦР) [1]. С помощью данного метода можно выявить мутантные аллели, производящие изоферменты с измененной активностью, и, таким образом, составить «ферментный портрет» человека на основании его генетической информации. Однако этот метод имеет ряд недостатков; в частности, генотипирование предоставляет данные об активности изоферментов лишь по генотипической информации, таким образом, абсолютно не учитывая условия окружающей среды, воздействующие на испытуемого [2, 3]. Фенотипический метод, в свою очередь, полностью учитывает воздействия окружающей среды на организм, и возможно получить данные о реальной активности метаболизма в данный момент времени. Метод заключается в прямом определении активности того или иного фермента метаболизма лекарственных средств по фармакокинетике его специфического субстрата («маркерного» субстрата) и его метаболита [1]. К маркерному субстрату предъявляется ряд требований: он должен метаболизироваться преимущественно одним из изоферментов CYP; субстрат должен метаболизироваться преимущественно с образованием только одного специфического метаболита; он должен быть безопасен для испытуемого (в идеале, это должно быть эндогенное вещество); субстрат и его метаболит должен содержаться в биожидкостях (кровь, моча) в достаточной концентрации для количественного определения выбранным аналитическим методом.

Одним из самых современных и перспективных аналитических методов, используемых для количественного определения концентрации субстратов-маркёров и их метаболитов в биожидкостях организма при фенотипировании, является метод высокоэффективной жидкостной хроматографии с tandemной масс-спектрометрией. Данный метод отличается наибольшей специфичностью, точностью, чувствительностью и воспроизводимостью по сравнению с другими аналитическими методами.

Существует множество методик определения активности различных изоферментов CYP *in vivo*, использующих различные вещества в качестве субстратов-маркёров. Рассмотрим их достоинства и недостатки с точки зрения перспективности использования в рутинной клинической практике с целью определения активности системы CYP у пациентов.

Основные изоферменты цитохрома P450

Цитохром P-450 имеет множество изоформ — изоферментов, которых на данный момент выделено более 1000. Изоферменты цитохрома P-450 по классификации Nebert (1987) принято разделять по бли-

зости (гомологии) нуклеотид/аминокислотной последовательности на семейства, а последние, в свою очередь, на подсемейства. Изоферменты цитохрома P-450 с идентичностью аминокислотного состава более 40% объединены в семейства, которых выделено 36, из них 12 обнаружены у млекопитающих [1].

У каждого из изоферментов CYP своя специфическая функция в метаболических процессах и свой специфический субстрат. Несмотря на всё изобилие изоферментов, лишь несколько из них делают основной вклад в метаболизм ксенобиотиков; это изоферменты CYP1A2, CYP2E1, CYP3A4, CYP2C9, CYP2C19 и CYP2D6 (рис. 1).

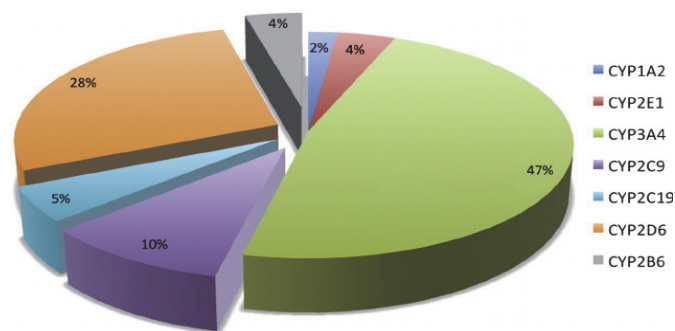


Рис. 1. Процентное соотношение метаболизируемых ксенобиотиков основными изоферментами цитохрома P450 [4].

CYP1A2 метаболизирует порядка 2–8% известных лекарственных средств и участвует в метаболической активации проканцерогенных ариламинов и гетероциклических аминов, образующихся при термической обработке пищи [5]. Является главным изоферментом метаболизма производных ксантина (теофиллин, кофеин). В качестве «маркерных субстратов» для фенотипирования CYP1A2 в основном используются фенацетин, кофеин и ксантин [1, 6].

CYP2C9 метаболизирует около 10–15% известных лекарственных средств. Основными субстратами данного изофермента являются многие нестероидные противовоспалительные препараты, в том числе селективные ингибиторы циклооксигеназы-2, антагонистов ангиотензиновых рецепторов, пероральных гипогликемических препаратов (производных сульфонилмочевины), непрямых антикоагулянтов (варфарин, аценокумарол) и др. Следует отметить, что CYP2C9 имеет «стереоселективность» и метаболизирует в основном S-варфарин и S-аценокумарол, в то время как R-варфарин и R-аценокумарол метаболизируются другими изоферментами цитохрома P450 (CYP1A2, CYP3A4) [1, 6, 7].

CYP3A4 метаболизирует большинство известных лекарственных веществ — от 30 до 40%, в том числе блокаторы медленных кальцевых каналов, макролидные антибиотики, ингибиторы ГМГ-КоА-редуктазы. CYP3A4 также катализирует реакцию 6-β-гидроксилирования эндогенных стероидов, в том числе тестостерона, прогестерона, кортизола. Маркерными субстра-

тами для определения активности CYP3A4 являются эритромицин, нифедипин, лидокаин, кортизол [1, 6].

CYP2D6 катализирует метаболизм 18–28% лекарственных веществ, в том числе нейролептики, антидепрессанты, β -адреноблокаторы. CYP2D6 также метаболизирует некоторые наркотики: кокаин, MDMA. Для некоторых ЛС окисление CYP2D6 является «дополнительным» путём метаболизма. Например, основным ферментом метаболизма дилтиазема является CYP3A4, в то время как CYP2D6 катализирует «дополнительный» путь метаболизма препарата N-деметидезацетилирование [1, 6, 7].

«Коктейльные» методы: основные условия перспективного использования

Для разработки перспективного «коктейльного» метода необходим правильный подбор веществ субстратов, не влияющих перекрёстно на активность других изоферментов. Более того, подобранные субстраты должны быть безопасны и не подвергать пациентов риску различных нежелательных лекарственных явлений. Кроме того, в основе «коктейльного» метода лежит совместное количественное определение нескольких пар веществ, что требует точного, селективного и воспроизводимого метода количественного определения исследуемых веществ. С учётом перспективы использования метода в клинической практике необходимо, чтобы аналитический метод был максимально прост и быстр для возможности его рутинного использования в лаборатории. Ниже приведены описанные в литературе «коктейльные» методы, используемые для определения активности основных изоферментов CYP *in vivo*.

Одной из самых ранних работ, описывающих «коктейльный» метод фенотипирования, является работа Bing Zhu и соавторов, опубликованная в 2001 г. [8]. В данной работе перед авторами стояла задача провести разработку и валидацию «коктейльного» метода для определения активности изоферментов CYP1A2, CYP2E1, CYP2C19, CYP2D6 и CYP3A4. Исследование проводилось на 14 здоровых, некурящих добровольцах, принявших «коктейль», состоящий из 100 мг кофеина, 200 мг хлорзоксазона, 100 мг мефенитоина, 100 мг метопролола и 7,5 мг мидазолама. В качестве биообъектов использовалась плазма, и моча. Плазму использовали для определения активности изоферментов CYP3A, CYP2E1 и CYP1A2, мочу — для изоферментов CYP2D6 и CYP2C19. Количественное определение исследуемых веществ проводилось методом обратной фазной ВЭЖХ с использованием УФ-детектора.

Используемый для определения активности CYP2E1 центральный миорелаксант хлорзоксон в основном входит в состав «коктейлей» для определения активности ферментов метаболизма *in vitro* [9, 10]. Используемая в «коктейле» дозировка хло-

роксазона близка к минимальной терапевтической (250 мг), что делает данный «коктейль» небезопасным для пациента. Более того, начиная с 2008 г. официально не зарегистрировано ни одного препарата, содержащего данное лекарственное вещество. Метопролол, использующийся для определения активности CYP2D6, применяется уже в терапевтической дозе, что может привести к развитию нежелательных явлений. К тому же, недостатком данной методики является большой объём работы, связанный с пробоподготовкой и хроматографическим разделением, что не позволит использовать её в рутинной лабораторной практике.

Затем «коктейльный» метод стал набирать популярность среди учёных, как метод определения активности ферментов метаболизма *in vivo*. В 2003 г. был описан «коктейль» Karolinska, состоящий из кофеина 100 мг (CYP1A2), лозартана 25 мг (CYP2C9), омепразола 20 мг (CYP2C19), дебризохина 10 мг (CYP2D6) и хинина 250 мг (CYP3A4) [11]. При определении активности CYP2C9 с помощью лозартана необходимо учитывать, что лозартан также метаболизируется изоферментом CYP3A4 [12], что необходимо иметь в виду при расчёте активности соответствующих изоферментов. Омепразол в данном «коктейле» применяется в терапевтической дозе, что ставит под сомнение безопасность использования данного метода. Комбинация дебризохина и хинина может привести к нежелательным лекарственным явлениям со стороны сердечно-сосудистой системы, что также делает этот «коктейль» небезопасным для использования в клинической практике.

В том же году был описан коктейль Cooperstown 5+1, позволяющий с помощью кофеина, декстрометорфана, омепразола, мидазолама и S-варфарина определять активность изоферментов CYP1A2, CYP2D6, CYP2C19, CYP3A4 и CYP2C9 соответственно [13]. Использование данного коктейля затруднительно ввиду ограниченного оборота препаратов декстрометорфана на территории РФ.

Затем, в 2004 г. была опубликована статья, в которой Yin и соавторы предложили использовать комбинацию кофеина (CYP1A2), толбутамида (CYP2C9), омепразола (CYP2C19), дебризокина (CYP2D6) и мидазолама (CYP3A) с целью определения активности соответствующих изоферментов *in vivo* [14]. Затем в 2006 г. был описан «коктейль» Pittsburgh, состоящий из кофеина, мефенитоина, хлорзоксазона и флурбипрофена для определения активности изоферментов CYP1A2, CYP2C19, CYP2D6, CYP2E1 и CYP2C9 соответственно [15]. Наконец, в 2008 г. была опубликована одна из самых популярных «коктейльных» методик определения активности изоферментов CYP под названием Inje, содержащей 93 мг кофеина (CYP1A2), 20 мг омепразола (CYP2C19), 30 мг декстрометорфана (CYP2D6), 30 мг лозартана (CYP2C9) и 2 мг мидазолама (CYP3A4) [16].

К общим недостаткам этих методов можно отнести несовместное извлечение исследуемых веществ как из плазмы, так и из мочи; затрудненная многоэтапная подготовка; использование достаточно высоких доз лекарственных веществ-маркеров (в некоторых случаях граничащих с терапевтическими), а также их относительная небезопасность. В качестве метода количественного определения в данных методиках в основном использовался метод ВЭЖХ-УФ; также некоторые методы использовали ВЭЖХ-МС.

В 2012 г. *Kyung-Suk Oh и соавт.* описали созданный ими «коктейль» для определения активности *in vivo* изоферментов CYP1A2, CYP2C9, CYP2C19, CYP2D6 и CYP3A, в состав которого входят 10 мг кофеина, 2 мг лозартана, 200 мкг омепразола, 2 мг декстрометорфана и 100 мг мидазолама. [17].

Описанный в данной статье метод пригоден для использования в клинической практике по нескольким причинам. Используемые дозировки препаратов в 10–100 раз ниже их терапевтических доз. Извлечение и количественное определение исследуемых веществ производится совместно в одной пробе, что в разы сокращает время и затраты на исследование. К недостаткам метода можно отнести инвазивность метода (используется плазма крови) и использование относительно небезопасных сильнодействующих веществ (например, декстрометорфан, оборот которого, к тому же, ограничен на территории РФ).

Использование состава «коктейля», приведенного выше, встречается неоднократно в описанных исследованиях определения активности изоферментов цитохрома P450. К примеру, несколько раньше, в 2009 г., *Ghassabian и соавт.* использовали такой же коктейль для определения активности метаболизма у больных шизофренией. Следует отметить, что лекарственные вещества применялись в другой дозе, а именно — 100 мг кофеина, 20 мг омепразола, 25 мг лозартана, 30 мг

декстрометорфана и 2 мг мидазолама [18]. К недостаткам метода можно отнести сравнительно высокие концентрации используемых субстратов (например, доза мидазолама составляет 0,4 от терапевтической), сравнительно долгая пробоподготовка с использованием твёрдофазной экстракции и использование относительно небезопасных препаратов.

Заключение

Описанные выше «коктейльные» методы определения активности основных изоферментов цитохрома P450 позволяют достаточно точно определить активность соответствующих изоферментов, однако всё же имеют ряд недостатков. Для того, чтобы было возможно использовать подобный метод в рутинной клинической практике для определения активности метаболизма у каждого конкретного пациента с целью коррекции дозировок назначаемых препаратов и рационализации фармакотерапии, используемый метод должен быть быстр, точен и безопасен для пациента. Таким образом, основными характеристиками «коктейльного» метода для введения в клиническую практику являются сравнительно быстрая пробоподготовка в один этап (извлечение всех исследуемых веществ из биообъекта в одну пробу), совместное хроматографическое разделение и количественный анализ исследуемых веществ (использование высокоточных и чувствительных методов, каким является ВЭЖХ-МС/МС) и преимущественное использование мочи в качестве биообъектов и эндогенных соединений в качестве субстратов (например, известны методики определения активности CYP3A4 с использованием в качестве субстрата-маркера кортизола и его метаболита 6- β -гидроксикортизола [19, 20, 21], использование эндогенного пинолина в качестве субстрата-маркера изофермента CYP2D6 [22, 23] и др.).

Литература

1. Кукес В.Г. Метаболизм лекарственных средств: клинко-фармакологические аспекты. М.: Издательство «Реафарм», 2004; 144.
2. Середин С.Б. Лекции по фармакогенетике. М.: МИА. 2004; 303.
3. Сычёв Д.А. Клиническая фармакогенетика. Клиническая фармакология под ред. Академика РАМН, проф. Кукеса В.Г. М.:ГЕОТАР-МЕД, 2004; 156.
4. Virginie Y. Martiny, Maria Miteva. Advances in Molecular Modeling of Human Cytochrome P450 Polymorphism // Journal of Molecular Biology. 2013; 7: 207(21).
5. Cornelis M.C., El-Sohemy A., Kabagambe E.K., Campos H. Coffee, CYP1A2 genotype, and risk of myocardial infarction // Journal of American Medical Association. 2006; 295 (10): 1135(41).
6. Handbook of drug metabolism, Second Edition / Ed. by Paul G. Pearson and Larry C. Wienkers — Florida: CRC Press. 2008; 675.
7. Lewis D.F.V., Dickins M., Eddershaw P.J., Tarbit M.H., Goldfard P.S. Cytochrome P450 Substrate Specificities, Substrate structural Templates and Enzyme Active Site Geometries // Drug metabolism and drug interactions. 1999; 15: 151.
8. Zhu B., Ou-Yang D.S., Chen X.P., Huang S.L., Tan Z.R., He N., Zhou H.H. Assessment of cytochrome P450 activity by a five-drug cocktail approach // Journal of Clinical Pharmacy and Therapeutics. 2001; 70 (5): 61.
9. Yamamura Y., Koyama N., Umehara K. Comprehensive kinetic analysis and influence of reaction components for chlorzoxazone 6-hydroxylation in human liver microsomes with CYP antibodies. // Xenobiotica. 2015; 45 (4): 353—60.
10. Peng Y., Wu H., Zhang X. et al. A comprehensive assay for nine major cytochrome P450 enzymes activities with 16 probe reactions on human liver microsomes by a single LC/MS/MS run to support reliable in vitro inhibitory drug-drug interaction evaluation. // Xenobiotica. 2015; 45 (11): 961—77

11. Christensen M., Andersson K., Dalen P., et al. The Karolinska cocktail for phenotyping of five human cytochrome P450 enzymes // *Journal of Clinical Pharmacy and Therapeutics*. 2003; 73: 517–528.
12. Lo M.W., Goldberg M.R., McCrea J.B. et al. Pharmacokinetics of losartan, an angiotensin II receptor antagonist, and its active metabolite EXP3174 in humans. // *Clinical pharmacology and therapeutics*. 1995; 58 (6): 641–9.
13. Chainuvati S., Nafziger A.N., Leeder J.S., et al. Combined phenotypic assessment of cytochrome P450 1A2, 2C9, 2C19, 2D6, and 3A, N-acetyltransferase-2, and xanthine oxidase activities with the “Coopers- town 5 + 1 cocktail” // *Journal of Clinical Pharmacy and Therapeutics*. 2003; 74: 437–447.
14. Yin O.Q., Lam S.S., Lo C.M., et al. Rapid determination of five probe drugs and their metabolites in human plasma and urine by liquid chromatography/tandem mass spectrometry: application to cytochrome P450 phenotyping studies // *Rapid Communications in Mass Spectrometry*. 2004; 18: 2921–2933.
15. Zgheib N.K., Frye R.F., Tracy T.S., et al. Validation of incorporating flurbiprofen into the Pittsburgh cocktail // *Journal of Clinical Pharmacy and Therapeutics*. 2006; 80: 257–263.
16. Ryu J.Y., Song I.S., Sunwoo Y.E., et al. Development of the “Inje cocktail” for high-throughput evaluation of five human cytochrome P450 isoforms in vivo // *Journal of Clinical Pharmacy and Therapeutics*. 2007; 82: 531–540.
17. Oh K.S., Park S.J., Shinde D.D., Shin J.G., Kim D.H. High-sensitivity liquid chromatography-tandem mass spectrometry for the simultaneous determination of five drugs and their cytochrome P450-specific probe metabolites in human plasma // *Journal of Chromatography B, Analytical technologies in the biomedical and life sciences*. 2012; 1: 56–64.
18. Ghassabian S., Chetty M., Tattam B.N., Chem M.C., Glen J., Rahme J., Stankovic Z., Ramzan I., Murray M., McLachlan A.J. A high-throughput assay using liquid chromatography-tandem mass spectrometry for simultaneous in vivo phenotyping of 5 major cytochrome p450 enzymes in patients // *Therapeutic Drug Monitoring*. 2009; 31 (2): 239–46.
19. Tanaka S., Uchida S., Inui N., Takeuchi K., Watanabe H., Namiki N. Simultaneous LC-MS/MS analysis of the plasma concentrations of a cocktail of 5 cytochrome P450 substrate drugs and their metabolites. *Biol Pharm Bull*. 2014; 37 (1): 18–25.
20. Смирнов В.В. Разработка методики определения кортизола и 6-бета-гидрокортизола в моче с целью установления активности изофермента СYP 3A4. диссертация на соискание ученой степени кандидата фармацевтических наук М.: ГОУВПО «Московская медицинская академия». 2011.; 95.
21. Смирнов В.В., Савченко А.Ю., Раменская Г.В. Разработка и валидация методики количественного определения эндогенного кортизола и 6-β-гидрокортизола в моче с целью определения активности изофермента СYP 3A4 // *Биомедицина*. 2010; 1: 4: 56–60.
22. Отделёнов В.А., Смирнов В.В., Дмитриев А.В., Поройков В.В., Шумянцева В.В., Красных Л.М., Сычёв Д.А., Кулес В.Г. Влияние этилметилгидроксипиридина малата на активность СYP3A4: комплексный подход к оценке влияния на систему биотрансформации лекарственных средств // *Лекарственные препараты и рациональная фармакотерапия*. 2013; 3: 30–36.
23. Абдрашитов Р.Х., Гильдеева Г.Н., Г.В. Раменская Г.В., Смирнов В.В. Обзор существующих методик оценки активности СYP2D6 с применением экзогенных и эндогенных маркеров // *Фармакокинетика и фармакодинамика*. 2015; 1: 4–11.
24. Сычёв Д.А., Застрожин М.С., Смирнов В.В., Савченко Л.М., Брюн Е.А., Гущина Ю.Ш., Сорокин А.С., Агузаров А.Д. Ассоциация активности изофермента СYP2D6 с профилем эффективности и безопасности галоперидола у пациентов, страдающих патологическим влечением к алкоголю // *Вестник РГМУ*. 2015; 4: 32–36.

Сравнительное исследование фармакокинетики и биораспределения карбазольного соединения CBL0100 в составе различных топических лекарственных форм на морских свинках

Еремина Н.В.^{1, 4}, Казей В.И.¹, Кравцова О.Ю.², Скрабелинская Е.И.², Пурмаль А.В.³, Дурнев А.Д.⁴

¹ — Общество с ограниченной ответственностью «Панацела Лабс»

² — Общество с ограниченной ответственностью «Лаборатория Биоскрининга»

³ — Кливленд БиоЛабс, Инк

⁴ — ФГБНУ «НИИ Фармакологии им. В.В. Закусова»

Резюме. Экспериментальный препарат CBL0100 разрабатывается в качестве противогрибкового средства для местного применения. Для оценки влияния состава лекарственной формы на трансдермальное всасывание было проведено сравнительное исследование его фармакокинетики и биораспределения после однократного нанесения на кожу морских свинок. В исследовании использовали две различные прописи CBL0100 (прототипы готовых лекарственных форм для топических аппликаций) — крема на эмульсионной (ЭМ) и полиэтиленгликолевой (ПЭГ) основах с содержанием активного вещества 1, 0,2 и 0,02% по массе. Концентрацию активного вещества в плазме крови и гомогенатах органов и тканей животных определяли методом ВЭЖХ-МС/МС. В предварительном эксперименте по изучению распределения CBL0100 между плазмой и клеточными компонентами крови *in vitro* установлено, что исследуемое соединение преимущественно обнаруживается в клеточной фракции крови, что, судя по форме фармакокинетических кривых, влияет на скорость его элиминации из плазмы. Показано, что после однократного нанесения крема CBL0100 проникает в системный кровоток и интенсивно распределяется в селезёнку, печень, почки и лёгкие морских свинок. В то же время его содержание в мышечной ткани и сердце незначительно; в мозг CBL0100 проникает умеренно. Установлено, что пропись на ЭМ основе обеспечивает повышенную по сравнению с ПЭГ основой биодоступность CBL0100.

Ключевые слова: CBL0100, карбазольные соединения, фармакокинетика, биораспределение

Comparative study of the pharmacokinetics and biodistribution of various topical formulations of carbazole derivative CBL0100 in guinea pigs

Eremina N.V.^{1, 4}, Kazey V.I.¹, Kravtsova O.Y.², Skrabelinskaya E.I.², Purmal A.V.³, Durnev A.D.⁴

¹ — Panacela Labs LLC

² — Bioscreening Laboratory Co. Ltd

³ — Cleveland BioLabs, Inc.

⁴ — FSBSI «Zakusov Institute of Pharmacology»

Abstract. An experimental drug CBL0100 is developed as an antifungal agent for topical application. In order to assess the effect of composition of the formulation on transdermal absorption, a comparative absorption study of its pharmacokinetics and biodistribution after a single topical application on the guinea pigs' skin. Two different formulations of CBL0100 (prototypes of final dosage forms for topical applications) — cream emulsion and polyethylene glycol vehicles with a content of active substance 1, 0,2 and 0,02% mass. in each of these formulations were used in the study. CBL0100 concentration in blood plasma and homogenates of organs and tissues of animals was analyzed by HPLC — MS/MS. During the preliminary blood-to-plasma partitioning *in vitro* experiment it was determined that CBL0100 is found mostly in the cell fraction of the blood, which, based upon the pharmacokinetic curves shape affects elimination from plasma. It was revealed that after a single topical application active compound enters the systemic circulation and intensively distributed into the spleen, liver, kidneys and lungs of guinea pigs. At the same time, its content in the muscular tissue and the heart is negligible; CBL0100 moderately penetrates into the brain. In general, it was shown that the emulsion composition provides improved bioavailability of CBL0100 compared to the polyethylene glycol composition.

Keywords: CBL0100, carbazole compounds, pharmacokinetics, biodistribution

Автор, ответственный за переписку:

Еремина Наталья Вахитовна — младший научный сотрудник ФГБНУ «НИИ Фармакологии им. В.В. Закусова»; адрес: г. Москва, 125315, ул. Балтийская, 8; e-mail: neremina@panacelalabs.com, тел. +7 (915) 224-52-87

Введение

Разработка новых противогрибковых препаратов является актуальной по причине роста заболеваемости различными микозами [1] и появлением резистентных штаммов патогенных грибов [2].

В исследованиях, проведенных ранее [3], была отобрана группа соединений карбазольного ряда, обладающих противогрибковой активностью *in vitro*, из которой был выбран лекарственный кандидат CBL0100, наиболее активный в отношении ряда патогенов (*Microsporium canis*, *Trichophyton rubrum*, *Trichophyton mentagrophytes*, *Trichophyton tonsurans*, *Candida albicans*). В ходе дальнейшей разработки препарата была подтверждена эффективность CBL0100 на *in vivo* модели [4].

Целью настоящего исследования являлось изучение фармакокинетики и биораспределения CBL0100 после его однократного нанесения на кожу морских свинок в виде различных формуляций и в разных дозах.

Методы исследования

Дизайн эксперимента

Эксперимент был проведен в соответствии с действующим Руководством по проведению доклинических исследований лекарственных средств [5].

В работе были использованы образцы двух экспериментальных мягких лекарственных форм с активным веществом 6-(2-(N,N-диэтиламино)этил)-1,2,10,11-тетрагидро-6Н-бис(циклопента[с]карбазол)-3,9-диона гидрохлорид (CBL0100) в концентрациях 1%, 0,2% и 0,02% по массе, которые были разработаны и произведены компанией ЗАО «Ретиноиды». Активная субстанция CBL0100 была наработана компанией АО «Фарм-Синтез».

На левом боку каждого животного (морские свинки — самцы, питомник «Андреевка» ФГБУ «Научный центр биомедицинских технологий» ФМБА России, масса 300–350 г, возраст 6–9 нед) выбривали шерсть на квадратном участке кожи площадью 5×5 см и осторожно скарифицировали острым скальпелем кожу для имитации пораженной грибом поверхности. Перед нанесением препарата животное обездвигивали путём фиксации в рестрейнере. Шпателем наносили по 1 г соответствующей композиции исследуемого препарата, затем аккуратно распределяли по поверхности скарифицированной кожи и слегка втирали, после чего во избежание слизывания препаратов животным надевали защитный воротничок и помещали в индивидуальные клетки, в которых они находились до окончания эксперимента.

Отбор проб крови в объёме 0,5 мл осуществляли из ретроорбитального синуса через 2, 6, 12 и 24 ч после нанесения препарата. Кровь отбирали в пробирки, содержащие 100 мкл 5% раствора K_3 ЭДТА, и центрифугировали 10 мин при 11 180 g для получения плазмы.

После взятия последних проб крови животных подвергали эвтаназии углекислым газом и производили отбор органов (сердце, селезёнка, печень, почки, лёгкие, головной мозг) и тканей (кожа и мышцы в месте нанесения препарата). Перед забором кожи её тщательно несколько раз протирали ватным тампоном, смоченным 70% этиловым спиртом, для предотвращения загрязнения проб остатками препарата.

Определение концентрации CBL0100 в крови и тканях морских свинок и расчёт фармакокинетических параметров

Для определения фармакокинетических параметров препаратов была разработана и валидирована методика количественного определения CBL0100 в плазме крови и гомогенатах органов и тканей морских свинок на ВЭЖХ системе Agilent 1260 (США), совмещенной с трехквadrupольным масс-спектрометром API 3200 QTrap (Applied Biosystems / MDS SCIEX, США) [6, 7]. Масс-спектрометрическое определение проводили после ионизации в электроспрее (положительный режим) в режиме MRM (MRM-переход для CBL0100 375,3/100,2).

Приготовление растворов. Методом последовательных двукратных разведений стокового раствора CBL0100 с концентрацией 1 мг/мл готовили водные растворы субстанции с концентрациями от 100 000 до 48,8 нг/мл. Раствор с концентрацией 12 500 нг/мл использовали для приготовления спайка для создания стандарта пригодности системы, остальные растворы добавляли к интактному биоматериалу для приготовления калибровочных проб. Растворы с концентрациями 5 000 и 500 нг/мл использовали для приготовления спайков только на плазме, а также в качестве образцов контроля качества. Рабочий раствор внутреннего стандарта (IS, субстанция BAS27844359, ООО «ННТ», Россия) был приготовлен с концентрацией 100 нг/мл в ацетонитриле, содержащем 0,1% трифторуксусной кислоты (99%, Acros Organics).

Приготовление гомогенатов тканей и органов. Часть органа или мышцы массой 400–500 мг помещали в пробирку, добавляли 2-кратный по отношению к объёму пробы (предполагали, что 1 мг ткани имеет объём 1 мл) объём трис буфера (состав: 10 mM трис (гидроксиметил) аминометан гидрохлорид (Panreac) pH 7,4, 150 mM NaCl (Panreac), 1% тритон X-100 (Panreac)) и гомогенизировали в течение 2 мин. Для приготовления гомогената кожи мелко нарезанные кусочки кожи гомогенизировали, затем образовавшуюся взвесь протирали пестиком через мелкое сито. Полученные гомогенаты хранили при -40°C до анализа.

Приготовление образцов. Для экспериментальных проб аликвоты биоматериала морской свинки (плазма крови или гомогенат органа) объёмом 100 мкл помещали в лунки 96-луночного планшета (объём лунки 1 мл).

Стандарты для калибровки и контроля качества (подтверждение специфичности методики) создавали путём добавления к аликвотам объёмом 90 мкл интактного биоматериала 10 мкл аликвот стандартных растворов соответствующих концентраций. Для контрольных проб в соответствующие лунки добавляли 10 мкл воды.

Для определения связывания соединения CBL0100 с клеточными компонентами крови две аликвоты пулированной крови объёмом 1,5 мл, полученной из сердца двух интактных морских свинок, помещали в пластиковые центрифужные пробирки, содержащие 100 мкл 5% ЭДТА. Из одной 1,5 мл аликвоты пулированной крови центрифугированием при 11180 g в течение 10 мин получали плазму — «А». Аликвоты интактной крови и полученной плазмы «А» (270 мкл) переносили в чистые центрифужные пробирки, добавляли по 30 мкл водного раствора CBL0100 с концентрацией 33,3 мкг/мл (конечная концентрация 3,33 мкг/мл), перемешивали на вортексе и инкубировали в течение 20 мин при 37°C. После инкубации образцы плазмы «А» отставляли, а образцы крови центрифугировали при 11 180 g в течение 10 мин для получения плазмы «Б».

Далее в каждую лунку добавляли 400 мкл охлажденного рабочего раствора IS (для гомогената кожи добавляли 100 мкл осаждающего агента). Содержимое планшетов встряхивали на платформе шейкера в течение 10 мин, далее центрифугировали плату в течение 15 мин при 4°C и 3600 об/мин, отбирали 120 мкл супернатанта в соответствующие лунки новой 96-луночной платы (объём лунки 0,5 мл), разбавляли водой в два раза и помещали в автосэмплер системы ВЭЖХ-МС/МС для анализа.

Хроматографический анализ. Для хроматографического разделения была использована хроматографическая колонка Luna C18 (2), 3 мкм, 20×4.0 мм (Phenomenex, США) в градиентном режиме элюирования со скоростью потока подвижной фазы 1 мл/мин и температурой разделения 22°C. В качестве подвижной фазы использовали растворы 0,1% муравьиной кислоты (99%, Acros Organics) в деионизированной воде (Millipore, Bedford, MA, США; элюент А) или ацетонитриле (HPLC grade, Honeywell, Burdick&Jackson; элюент В). Время анализа составляло 3,5 мин, время удерживания основного аналита — 1,6 мин. Для регистрации и обработки данных использовали программное обеспечение Analyst software (version 1.6.1) (Applied Biosystems/MDS SCIEX, США).

Фармакокинетические параметры ($AUC_{(0 \rightarrow \infty)}$, $AUC_{(0 \rightarrow t)}$, T_{max} , C_{max} , k_{el} , $T_{1/2}$, Cl) рассчитывали на основании данных концентрация — время непараметрическим методом интегральных статистических моментов (программа Phoenix WinNonlin 6.2.1.51, Pharsight Corp., USA). Статистическая обработка данных выполнена с помощью программного обеспечения Microsoft Office Excel 2011.

Результаты и обсуждение

В результате изучения специфичности разработанной хроматографической методики количественного определения при анализе проб интактного биоматериала (отдельно для плазмы и каждого органа) и спайков с CBL0100 было показано, что компоненты биологического материала и пик IS не интерферируют с пиком CBL0100 (ни по времени удерживания, ни по величине сигнала). Анализ калибровочных проб позволил выявить линейные зависимости с характеристиками, представленными в табл. 1. Градуировочные кривые описываются уравнением:

$$S1/S2 = k \cdot C1/C2 + b,$$

где: $S1/S2$ — отношение площадей хроматографических пиков, в counts, CBL0100 и внутреннего стандарта — IS; $C1/C2$ — отношение концентраций CBL0100 и IS, нг/мл; k и b — коэффициенты).

Отклонение расчётной концентрации от теоретической для калибровочных проб (валидационный параметр правильность — ассигасу) составляло менее 15%.

Разработанная методика количественного определения CBL0100 была использована для анализа проб плазмы, органов и тканей, полученных от лабораторных животных.

В результате исследования связывания соединения CBL0100 с клеточными компонентами крови выявлено, что после 20-минутной инкубации до 92,5% внесенного в цельную кровь CBL0100 до концентрации 3,33 мкг/мл связывается с клеточными компонентами крови, а в плазме детектируется лишь малая его часть (7,5%). Таким образом, коэффициент распределения кровь/плазма (λ) соединения CBL0100 составляет 0,075, что свидетельствует о крайне невысокой концентрации соединения, не связанного с форменными элементами крови.

На основании усредненных (статистически обработанных) данных зависимости концентрации CBL0100 в плазме животных от времени после однократной подкожной аппликации препаратов CBL0100 построены фармакокинетические кривые, представленные на рис. 1, а также рассчитаны основные фармакокинетические параметры, приведённые в табл. 2.

Как видно из табл. 2, максимальные значения концентраций CBL0100 наблюдаются через 12 ч после однократного подкожного нанесения препаратов на ЭМ- и ПЭГ-основах с концентрацией 2% (8,9 и 18,3 мг/животное соответственно). Для препаратов с концентрациями 0,2% и 1% такой корреляции не наблюдается: значения T_{max} составляют 12 и 2 ч для низкоконтентрированных (C_{max} соответственно 8,8 и 22,4 мг/животное) и 6 и 12 ч для высококонцентрированных мазей (C_{max} соответственно 145,8 и 248,8 мг/животное).

Таблица 1

Характеристики калибровочных кривых, полученных при валидации методики количественного определения CBL0100 в органах и тканях морских свинок методом ВЭЖХ/МС/МС

Ткань/ Орган	Параметр			
	диапазон линейности, нг/мл	уравнение регрессии	коэффициент корреляции r	LLOQ, нг/мл
Сердце	9,8–1250	$y = 85,7 \cdot x - 683$	0,9929	9,8
Почки	9,8–2500	$y = 78 \cdot x - 1320$	0,9964	9,8
Легкие	19,5–2500	$y = 41,4 \cdot x - 547$	0,9976	19,5
Печень	19,5–5000	$y = 81 \cdot x - 1110$	0,9977	19,5
Селезёнка	39,1–2500	$y = 42,9 \cdot x - 521$	0,9970	39,1

Примечание: LLOQ – нижний предел количественного определения применяемой методики (чувствительность методики).

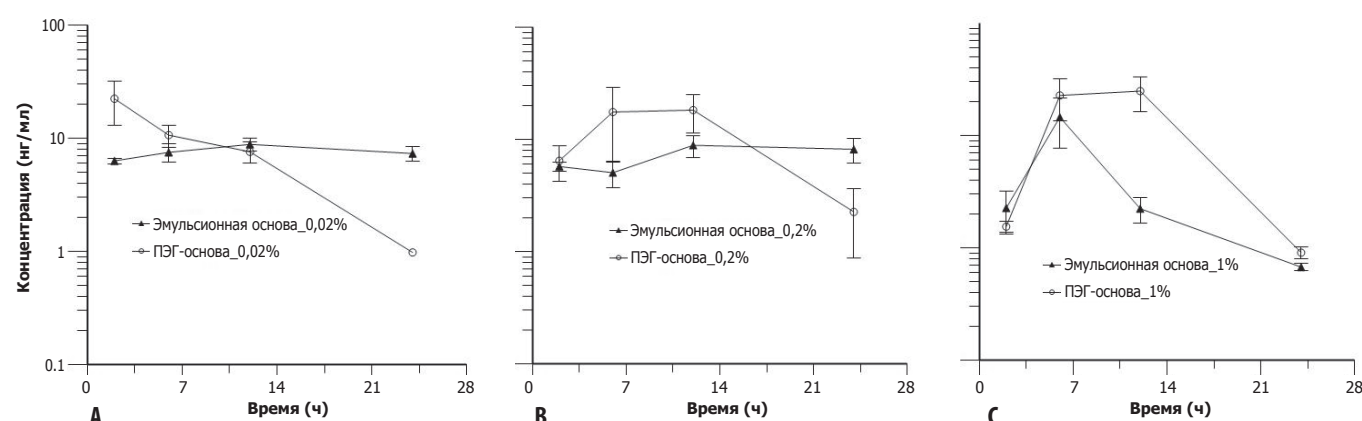


Рис. 1. Фармакокинетические кривые усредненных концентраций CBL0100 в плазме крови морских свинок после однократного кожного применения двух разных мазей (на ЭМ — и ПЭГ-основах) в полулогарифмических координатах (n=5, Mean±SE): А — в дозе 0,2 мг/животное (0,02% CBL0100 в мази); В — в дозе 2 мг/животное (0,2% CBL0100 в мази); С — в дозе 10 мг/животное (1% CBL0100 в мази)

Таблица 2

Значения основных фармакокинетических параметров CBL0100 в плазме крови морских свинок после однократного кожного применения мази на ЭМ- и ПЭГ-основах в разных дозах

Параметр	Единица измерения	Доза нанесенного CBL0100 (ЭМ-основа), мг/животное			Доза нанесенного CBL0100 (ПЭГ-основа), мг/животное		
		0,2	2	10	0,2	2	10
AUC_{0-24}	ч·нг/мл	180,2	171,5	1038,1	194,9	285,5	3479,6
$AUC_{0-\infty}$	ч·нг/мл	-	-	1080,0	202,0	-	-
T_{max}	ч	12,0	12,0	6,0	2,0	12,0	12,0
C_{max}	нг/мл	8,8	8,9	145,8	22,4	18,3	248,8
k_{el}	1/ч	-	-	0,161	0,138	-	-
$T_{1/2}$	ч	-	-	4,3	5,0	-	-
CI	мл/ч	-	-	9258,9	989,9	-	-

Примечание: «-» — невозможно определить параметр, так как фаза элиминации не выявлена.

Сравнивая попарно величины площадей под фармакокинетическими кривыми (AUC_{0-24}) для мазевых композиций аналогичных концентраций можно заметить, что суммарная концентрация CBL0100 в плазме крови в течение первых 24 ч наблюдения выше для ПЭГ-основы, чем для ЭМ-основы.

Следует отметить, что для обеих основ наблюдаются отклонения от линейной дозовой фармакокинетической зависимости, что коррелируется с ранее выявленным связыванием с форменными элементами крови.

Исследование распределения CBL0100 в тканях и органах. Результаты определения концентраций CBL0100 в органах морских свинок через 24 ч после кожного нанесения представлены на рис. 2, 3. Данные о содержании CBL0100 в мышечной ткани и сердце экспериментальных животных представлены в табл. 3.

Стоит отметить, что независимо от состава лекарственной формы, через 24 ч после однократного нанесения мази на скарифицированную кожу морских свинок наибольшее количество активной субстан-

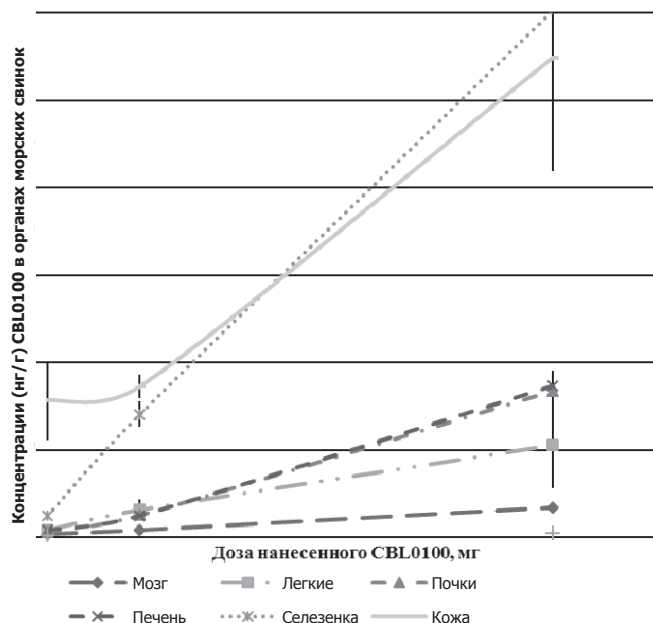


Рис. 2. Концентрации CBL0100 в органах морских свинок после однократного кожного применения мази на ЭМ-основе в разных дозах

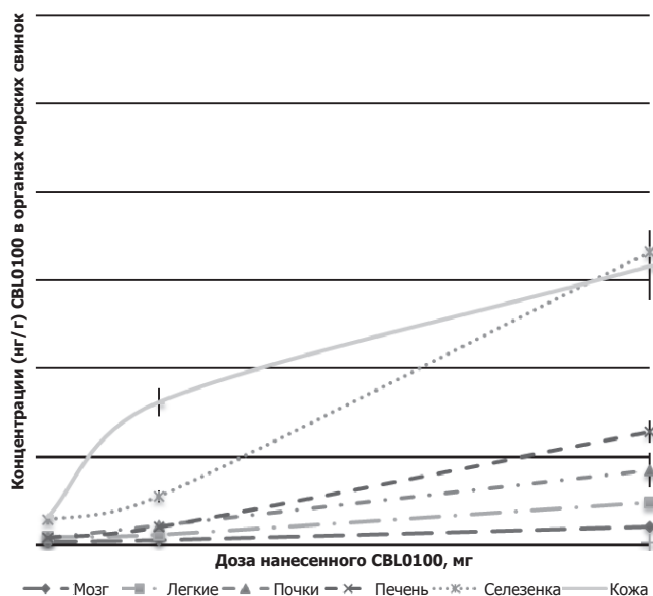


Рис. 3. Концентрации CBL0100 в органах морских свинок после однократного кожного применения мази на ПЭГ-основе в разных дозах.

ции обнаруживается в коже и селезенке, что, с одной стороны, говорит о накоплении препарата в месте введения, а с другой стороны, о значительном проникновении в системный кровоток. Депонирование CBL0100 в селезенке согласуется с результатами *in vitro* эксперимента по распределению между кровью и плазмой, а именно с тем, что при попадании в кровь вещество связывается (или проникает) в клеточные элементы крови и проникает в селезенку.

Таблица 3

Концентрации (в нг/г) CBL0100 в мышечной ткани и сердце морских свинок после однократного кожного применения мазей на ЭМ- и ПЭГ-основах

Орган/ткань	ЭМ-основа		ПЭГ-основа	
	среднее	SD	среднее	SD
0,02% CBL0100 (0,2 мг вещества/животное)				
Сердце	38,4	-	51,0	-
Мышца	29,9	-	BQL	-
0,2% CBL0100 (2 мг вещества/животное)				
Сердце	50,8	15,2	47,3	18,3
Мышца	BQL	-	BQL	-
1% CBL0100 (10 мг вещества/животное)				
Сердце	46,5	8,0	33,2	4,9
Мышца	43,0	12,0	30,8	1,0

Примечание: BQL — ниже предела количественного определения.

Обсуждение

В результате проведенных работ была разработана биоаналитическая методика с применением ВЭЖХ-МС/МС для количественного определения CBL0100 в различных биопрепаратах. Разработанная методика позволила провести аналитическую часть сравнительного исследования фармакокинетики и количественно определить CBL0100 в плазме крови, сердце, лёгких, печени, почках, селезенке и коже после однократного кожного применения двух различных кремовых композиций препарата на эмульсионной и полиэтиленгликолевой основах в дозах 10, 2 и 0,2 мг/животное.

Было установлено, что при кожном нанесении CBL0100 интенсивно проникает в системный кровоток и распределяется в сильно васкуляризованные органы морских свинок — селезенку, печень, почки и лёгкие, что коррелирует с данными по распределению соединения между кровью и плазмой. Концентрация CBL0100 достигает максимальных значений в коже и селезенке, в то же время его содержание в слабо васкуляризированной мышечной ткани незначительно. В мозг, через гематоэнцефалический барьер, CBL0100 проникает умеренно. При этом, учитывая, что кожное применение противогрибкового препарата предполагает его незначительную системную абсорбцию, концентрация CBL0100 в селезенке, которая находится на уровне содержания CBL0100 в коже, крайне высока.

В эксперименте *in vitro* было выявлено, что CBL0100 преимущественно распределяется в клеточный компонент крови и крайне медленно высвобождается при достижении равновесной концентрации с плазмой. Это может быть одной из причин медленной элиминации соединения из системного кровотока животных (фармакокинетические параметры,

характеризующие стадию выведения исследуемого соединения, не рассчитаны для 0,02% и 0,2% мазей на ЭМ-основе и 0,2% и 1% мазей на ПЭГ-основе в связи с тем, что не была выявлена фаза элиминации). В дальнейших исследованиях представляется целесообразным изучить пробы биоматериала в более удаленные от момента введения CBL0100 временные интервалы.

В целом было показано, что эмульсионная композиция способствует более высокой трансдермальной проницаемости CBL0100. Таким образом, в рамках разработки лекарственного препарата для лечения топических микозов крем на полиэтиленгликолевой основе позволяет сохранить эффективность антимикотика при меньшем системном воздействии.

Литература

1. Иванова М.А., Огрызенко Е.В., Бендриковская И.А., Мельниченко Н.Е., Ялхорова Р.М. Динамика заболеваемости дерматомикозами в Российской Федерации в 2003-2007 гг // Клиническая дерматология и венерология. 2009; 2: 26—31.
2. Разнатовский К.И., Родионов А.Н., Котрехова Л.П. Дерматомикозы. СПб.: МАПО, 2003; 158.
3. Еремина Н.В., Жанатаев А.К., Чайка З.В., Васильева Н.В., Елинов Н.П., Богомолова Т.С. и др. Скрининг противогрибковой активности карбазол-замещенных соединений и оценка генотоксичности молекул-лидеров. Проблемы медицинской микологии. 2013; 15: 3: 42—47.
4. Еремина Н.В., Казей В.И., Чурин А.А., et. al. Пилотные исследования эффективности и острой токсичности двух лекарственных композиций инновационного препарата CBL0100 для лечения микозов. Проблемы медицинской микологии. 2014; 16: 1: 23—28.
5. Миронов А.Н. Руководство по проведению доклинических исследований лекарственных средств. Часть первая. / Под редакцией А.Н.Миронова. М.: Гриф и К, 2012; 988.
6. Валидация аналитических методик для производителей лекарств: типовое руководство предприятия по производству лекарственных средств / Под редакцией В.В.Береговых. М.: Литтерра, 2008; 132.
7. Раменская Г.В., Шохин И.Е., Савченко А.Ю., Давыдова К.С., Кукес В.Г. Обзор требований к валидации биоаналитических методик. Ремедиум. 2011; 12: 60—63.

Применение препарата индигалплюс у пациентов с хроническим простатитом

Неймарк А.И., Неймарк Б.А., Ноздрачев Н.А.

Кафедра урологии и нефрологии ГБОУ ВПО

Алтайский государственный медицинский университет, г. Барнаул

Резюме. Изучена эффективность и безопасность препарата индигалплюс у 25 пациентов с хроническим простатитом. Доказано, что применение препарата положительно влияет на основные субъективные и объективные признаки хронического простатита. Улучшает мочеиспускание, уменьшает болевой синдром, умеренно уменьшает объём предстательной железы, улучшает сексуально-эякуляторные показатели и повышает уровень качества жизни.

Ключевые слова: индигалплюс, хронический простатит

Using of Indigaplus by patients with chronic prostatitis

Neymark A.I., Neymark B.A., Nozdrachev N.A.

Altai State Medical University Department of Urology and Nephrology, Barnaul, Russia

Abstract. Efficiency and safety of Indigaplus in 25 patients with chronic prostatitis were studied. Drug administration makes positive impact upon the basic symptoms and signs of chronic prostatitis were proved. It enhances micturition, decreases pain syndrome, moderately decreases the volume of prostatic gland, enhances sexual-ejaculatory parameters and increases quality of life level.

Key words: Indigaplus, chronic prostatitis.

Автор, ответственный за переписку:

Ноздрачев Николай Александрович — к.м.н., ассистент кафедры. Кафедра урологии и нефрологии ГБОУ ВПО АГМУ, г. Барнаул.
e-mail: nozdrachevuro@mail.ru

Введение

Данные о распространённости хронического простатита в разных странах свидетельствуют о нарастании и омоложении поражаемого контингента, включающего в основном социально и репродуктивно активных мужчин. Отечественные авторы показывают широкий диапазон заболеваемости — от 8 до 35% мужчин в возрасте 20–45 лет [1–4]. Примерно такой же уровень патологии отмечают и за рубежом [5, 6]. Множество осложнений этого заболевания приводит к самым нежелательным последствиям: снижение потенции, болевой синдром, препятствующий повседневной деятельности пациентов, дизурия и, наконец, возможность обострения воспалительного процесса, проявляющаяся в резком усилении экссудативной реакции, вплоть до абсцедирования. Данные осложнения могут развиваться также после проведённого лечения. Вместе с тем, вовремя предпринятые лечебные мероприятия, позволяют добиться положительного терапевтического эффекта и избежать рецидива заболевания. До настоящего времени нет чёткого алгоритма лечения больных с хроническим простатитом. Поэтому поиск более совершенных методов лечения больных с данной патологией является одной из актуальных проблем урологии.

Препараты, содержащие фитокомпоненты, в настоящее время широко используются для лечения

пациентов с хроническим простатитом [7]. Индигалплюс является представителем группы препаратов, рекомендованных для лечения заболеваний предстательной железы, в том числе и хронического простатита. Препарат содержит: экстракт пальмы сабаль, экстракт семейства крестоцветных, экстракт зелёного чая. Активные вещества индигалплюс обладают антипролиферативным, антиоксидантным, противовоспалительным и антиэкссудативным действием. Индигалплюс тормозит патологический рост кровеносных сосудов, сопровождающий клеточную гиперпролиферацию. Механизм противовоспалительного и антиэкссудативного действия индигалплюса обусловлен выраженной антиоксидантной активностью его компонентов, их способностью ингибировать синтез провоспалительных цитокинов, ферментов и факторов транскрипции, а также присущей им антибактериальной активностью.

Нами изучено применение препарата индигалплюс у пациентов с хроническим простатитом находящемся в фазе ремиссии. При планировании исследования были поставлены следующие цели:

1. Оценка эффективности лекарственного препарата индигалплюс в лечении хронического простатита.
2. Переносимость и безопасность препарата индигалплюс на основе анализа зарегистрированных нежелательных явлений.

Материалы и методы

В исследовании приняли участие 25 мужчин в возрасте 18–60 лет, находящиеся на амбулаторном лечении с диагностированным хроническим простатитом, которые имели: наличие боли в области малого таза/промежности, органах мочеполовой системы в течение 3 мес (и более) при отсутствии признаков воспаления в секрете предстательной железы (число лейкоцитов <10 в поле зрения при микроскопическом исследовании).

В исследование не включались пациенты, у которых на момент визита рандомизации имелись следующие критерии исключения:

- необходимость в срочном оперативном вмешательстве или применении любого другого вида лечения с целью предотвращения прогрессирования заболевания и нанесения вреда здоровью пациента;
- перенесенные оперативные вмешательства в области шейки мочевого пузыря, предстательной железы или малого таза;
- пациенты, у которых в анамнезе отмечены: нейрогенные дисфункции мочевого пузыря, склероз шейки мочевого пузыря, стриктура уретры, ДГПЖ (объём простаты >35 см³), камень/камни мочевого пузыря, рак мочевого пузыря или простаты, дивертикулы мочевого пузыря, другие заболевания мочевого пузыря, потребовавшие лечения;
- наличие сопутствующих заболеваний в стадии декомпенсации, которые могут повлиять на проведение исследования;
- наличие мочевой инфекции;
- повышение концентрации PSA в сыворотке крови более 4 нг/мл;
- острый простатит;
- неспособность адекватно отвечать на вопросы исследователя, заполнять необходимые документы и принимать исследуемый препарат;
- гиперчувствительность к любому из компонентов исследуемого препарата;
- участие пациента в других клинических исследованиях в течение последнего месяца или в настоящее время;

В качестве терапии пациенты получали препарат индигалплюс капсулы, 2 капсулы 2 раза в сутки в течение 90 дней. Ни один из пациентов включенных в исследование, ранее не получал терапию индигалплюс.

В процессе исследования выполнялся комплекс физикальных, инструментальных и клиничко-лабораторных методов обследования. Изучался анамнез заболевания, производилась оценка симптомов хронического простатита с помощью общепринятых шкал.

Оценка значимости различий средних значений в независимых выборках определялась с использованием t-критерия Стьюдента (для количественных признаков при нормальном распределении данных и равенстве дисперсий) непараметрических критериев Манна–Уитни, двухвыборочного критерия Колмогорова–Смирнова (для количественных показателей при распределении, отличном от нормального или различных дисперсиях), относительных частот по критерию хи-квадрат с поправкой Йетса (для качественных признаков). Разницу между средними значениями показателей считали значимой при $p < 0,05$.

Центральные тенденции и рассеяния количественных признаков, имеющих приближенно нормальное распределение описывали средним значением (M) и средним квадратичным отклонением (s) в формате $M \pm s$. Центральные тенденции и дисперсии количественных признаков, не имеющих приближенно нормального распределения, описывали медианой и интерквартильным размахом (25-й и 75-й перцентили) [8].

Результаты исследования

Средний возраст участников исследования (медиана и интерквартильный размах) составил в опытной группе 35 лет (от 24 до 59 лет). Распределение участников по возрасту представлено на гистограмме (рис. 1).

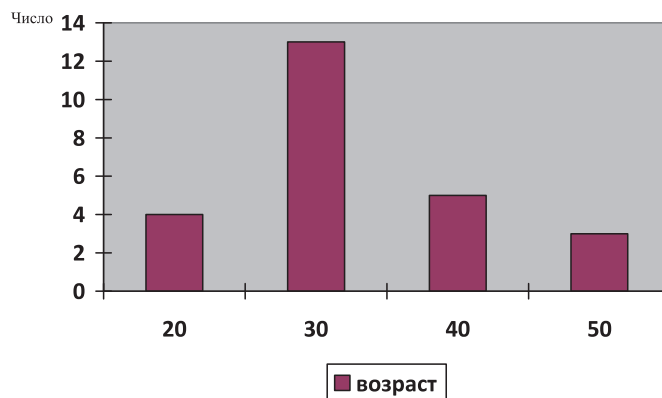


Рис. 1. Распределение наблюдаемых пациентов по возрасту

На момент включения в исследование 5 добровольцев имели клинически значимые перенесенные заболевания (ишемическая болезнь сердца, хронический гастрит, язвенная болезнь желудка, мочекаменная болезнь и хронический гайморит).

В ходе исследования клинически значимых отклонений показателей общего анализа крови и мочи не выявлено. Методом ПЦР ни у одного из пациентов, включенных в исследование, инфекций, передаваемых половым путём не выявлено. При проведении микроскопического и бактериологического исследования пред- и пост-массажной порций мочи, секрета предстательной железы признаков активного воспаления ни у одного из пациентов, включенных в исследование не выявлено.

Для оценки терапевтического эффекта проводимой терапии использовались данные пальцевого ректального исследования предстательной железы. На фоне проводимой терапии отмечена динамика пальпаторных изменений предстательной железы. Количество пациентов со сглаженностью срединной бороздки, свидетельствующей об отёке ткани простаты, через 30 дней приёма препарата на 20% (5 человек), через 60 дней — ещё на 12%, что составило 32% к концу наблюдения.

Данные трансректального УЗИ простаты являлось одним из параметров эффективности, используемых для оценки терапевтического эффекта терапии и степени выраженности воспалительного процесса в предстательной железе. Величины объёма простаты представлены в табл. 1.

Таблица 1
Динамика значений объёма простаты по данным ТРУЗИ

	Визит 1	Визит 2 (30 дней)	Визит 3 (60 дней)
Минимальный и максимальный объём простаты, см ³	18,4–34,7	14,1–27,6	13,7–26,3
Средний объём простаты и стандартное отклонение, см ³	27,8±8,56	21,3±6,43	20,51±4,24
<i>p</i>	<0,05	<0,05	<0,05

На фоне приёма препарата индигалплюс было достигнуто незначительное, но статистически достоверное снижение среднего значения объёма предстательной железы на 4,3 см³ через 30 дней и на 4,7 см³ через 90 дней лечения. Данные изменения можно объяснить уменьшением или исчезновением отёка ткани органа и нормализации микроциркуляции ткани предстательной железы.

Одним из объективных параметров оценки симптомов хронического простатита является шкала NIH-CPSI. При оценке выраженности симптомов хронического простатита и тазовых болей по шкале NIH-CPSI выявлены статистически значимые ($p<0,05$) различия по показателю «боль» на фоне лечения (рис. 2).

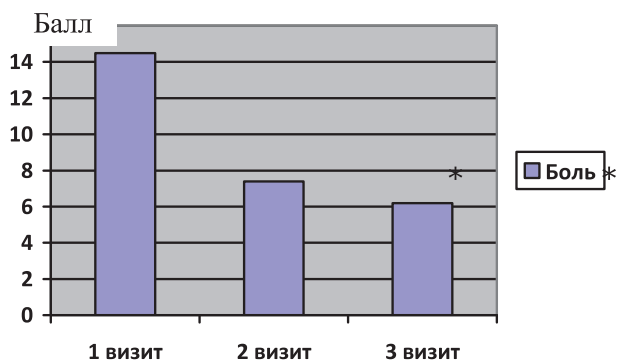


Рис. 2. Динамика значений показателя «боль» шкалы NIH-CPSI на фоне терапии (* — достоверность различий по сравнению с показателем визита 1 при $p<0,05$)

Одним из параметров эффективности терапии, используемом при статистическом анализе данных исследования для оценки степени выраженности obstructивной и ирритативной симптоматики, являлась сумма баллов по шкале IPSS. Результаты проведенного анкетирования приведены в табл. 2.

Таблица 2
Динамика средних значений суммарного балла по шкале IPSS

Количество баллов	Визит 1	Визит 2	Визит 3
Минимальное и максимальное значения	8–19	5,2–16	4,9–15
Среднее арифметическое и стандартное отклонение	13,54±6,2	5,2±1,9	5,1±2,2
<i>p</i>	<0,05	<0,05	<0,05

Подтверждением субъективных параметров мочеиспускания является оценка суммарного балла по шкале IPSS и шкале NIH-CPSI. Среднее значение по показателю «расстройство мочеиспускания» шкалы NIH-CPSI на фоне лечения снизилось и сохранялось на достигнутом уровне через 90 дней лечения.

Сексуально-эякуляторные нарушения оценивались с помощью шкалы эректильной функции IIEF-5 (рис. 3).

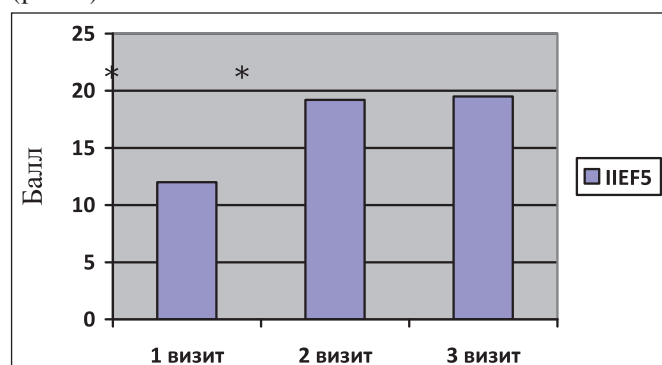


Рис. 3. Динамика сексуально-эякуляторных показателей шкалы IIEF-5 (* — достоверность различий по сравнению с показателем визита 1 при $p<0,05$)

Сексуальные расстройства до лечения выявлены у 21 (84%) из 25 мужчин. Через 30 дней лечения улучшения сексуально-эякуляторной функции зафиксировано у 17 пациентов, через 60 дней у 19 пациентов.

Немаловажную роль играет и оценка пациентом качества жизни. Динамика средних значений оценки пациентом качества жизни при анкетировании по шкале IPSS-Q приведена в табл. 3.

Таблица 3
Динамика средних значений оценки пациентом качества жизни

Количество баллов	Визит 1	Визит 2	Визит 3
Минимальное и максимальное значения	2–5	1–5	0–3
Среднее арифметическое и стандартное отклонение	4,5±1,5	3,5±1	2,5±0,8
<i>p</i>	<0,05	<0,05	<0,05

У пациентов на фоне терапии выявлено достоверное снижение среднего значения оценки качества жизни от визита 1 к визиту 2 и 3.

Заключение

Основной целью терапии хронического простатита является достижение максимально длительного безрецидивного периода. Этиопатогенетическая терапия в нашем исследовании показала хороший результат. Приём препарата индигалплюс у паци-

ентов с хроническим простатитом привёл к: улучшению мочеиспускания, уменьшению болевого синдрома, умеренному уменьшению объёма предстательной железы, улучшению сексуально-эякуляторных показателей и повышению уровня качества жизни. Переносимость препарата индигалплюс оценена как хорошая, ни в одном случае не зарегистрирован значимый побочный эффект. Считаем целесообразным применение препарата индигалплюс в лечении больных хроническим простатитом.

Литература

1. Тиктинский О.Л. Андрология. Л. 1990.
2. Лопаткин Н.А. Руководство по урологии. М.: 1998; 2.
3. Лоран О.Б., Сегал А.С. Хронический простатит. Материалы X Российского съезда урологов. М.: 2002; 209—222.
4. Азизов А.П. Мужские сексуальные проблемы и простатит. // Материалы конференции «Социальные и клинические проблемы сексологии и сексопатологии», М.: 2003; 10—11.
5. Krieger J.N. et al. Epidemiology of prostatitis new evidence for a world — wide problem. // W. J.Urology. 2003; 21: 70—74.
6. Cheah P.Y. et al. Chronic prostatitis: symptom survey with follow — up clinical evaluation. // Urology. 2003; 61 (2): 60—64.
7. Кульчаев Е.В., Бреусов А.А. Профилактика рецидивов хронического бактериального простатита. Урология. 2014; 4: 60-62.
8. Реброва О.Ю. Статистический анализ медицинских данных. Применение пакета прикладных программ STATISTIC.

Терапевтический лекарственный мониторинг метотрексата при применении его в высоких дозах для лечения остеосаркомы у детей

Стрижевская А.М., Головня Е.Г., Кулешова И.С., Дзампаев А.З., Байкова В.Н.

ФГБНУ «Российский онкологический научный центр им. Н.Н. Блохина», г. Москва

Резюме. В детской онкологии высокие дозы метотрексата (ВД Мtx) используются для лечения остеосаркомы (ОС), острого лимфобластного лейкоза и ряда других опухолей. В связи с высокой интра- и экстраиндивидуальной изменчивостью фармакокинетики Мtx необходимо проводить мониторинг его концентрации в сыворотке крови. Самым опасным явлением при терапии ВД Мtx является т.н. «отсроченная экскреция Мtx», «замедленное выведение Мtx». Их развитие многофакторное и непредсказуемое. В данной работе, имея большой фактический материал, была поставлена задача проанализировать фармакокинетику ВД Мtx при остеосаркоме у детей, выявить ее особенности, установить, однотипно ли протекают нарушения выведения Мtx, провести их количественный анализ.

Ключевые слова: дети, высокие дозы метотрексата, онкология, терапевтический лекарственный мониторинг, токсикокинетика, токсичность

Therapeutic drug monitoring of methotrexate after its administration in high doses for osteosarcoma treatment in children

Strizhevskaya A.M., Golovnya E.G., Kuleshova I.S., Dzampaeva A.Z., Baykova V.N.

FSBSI «RONC N.N. Blokhina» Moscow

Abstract. In children oncology high doses of methotrexate (HD Mtx) use for treatment of osteosarcoma, acute lymphoblastic leukemia and many others tumors. Due to high intra- and interindividual Mtx pharmacokinetic variability it is essential perform monitoring its concentration in the saliva. The most dangerous phenomena in the case of HD Mtx are so-termed "delayed Mtx excretion", "prolonged Mtx excretion". Their development is multifactorial and unpredictable. Having big actual material we set task: analyze pharmacokinetics HD Mtx in case of osteosarcoma in children, determine its peculiarities, elucidate whether similar or not proceed disorders of Mtx excretion, perform their quantification.

Keywords: children, high doses of Methotrexate, oncology, therapeutic drug monitoring, toxicokinetics, toxicity

Автор, ответственный за переписку:

Стрижевская Александра Михайловна — научный сотрудник экспресс-лаборатории ЦКЛО НИИ КО ФГБНУ «РОНЦ им. Н.Н. Блохина», г. Москва, Каширское шоссе, д. 23, тел.: +7 (915) 432-78-79, e-mail: Strizhevsky@yandex.ru

Введение

В современной онкологии индивидуализация терапии стала необходимым условием для качественного лечения больного и гарантией реализации принципа — не навреди. У пациентов с онкологическими заболеваниями развитие патологического процесса может приводить к развитию непредсказуемых побочных эффектов, лекарственных взаимодействий. Более того, многие противоопухолевые препараты обладают нелинейной фармакокинетикой. Без поддержания необходимой для получения эффекта дозы и контроля за возможностью развития передозировки невозможно проведение множества онкологических протоколов. Действенным инструментом реализации такой персонализированной лекарственной терапии является терапевтический лекарственный мониторинг (ТЛМ) [16].

Терапевтическим лекарственным мониторингом называется определение концентрации препарата согласно заранее описанному протоколу, основанному

на токсикокинетических параметрах лекарственных препаратов (ЛП) [1, 2].

ТЛМ позволяет проводить определение правильного режима применения и дозировки лекарства; выявление наиболее эффективной концентрации ЛП для достижения успешного лечения; предупреждение развития токсических эффектов; контроль происходящих изменений в каждый период лечения с возможностью менять дозировку препаратов в зависимости от состояния пациентов; изучение взаимозависимости различных факторов при назначенной терапии [1].

ТЛМ основан на определении концентрации ЛП, его метаболитов или других биологически активных веществ в плазме крови или других тканях организма в различные промежутки времени после введения в организм в целях установления соответствия её терапевтическому диапазону и выработки рекомендаций по коррекции режима дозирования [2]. Дети, страдающие злокачественными опухолями, особенно нуждаются в ТЛМ. Существует множество факторов,

определяющих возрастные особенности фармакокинетики, что требует корректировки режима дозирования с учётом возрастных особенностей организма.

Применение ВД Мtx (более 1 г/м²) стало возможным после того, как был создан режим применения препарата, получивший название «высокодозная терапия Мtx под защитой (rescue) лейковорина». Однозначного перевода слова rescue в качестве медицинского термина в русском языке нет. Дословно этот термин означает спасение, т.е. преодоление токсичности посредством введения антидота Мtx — лейковорина [12]. При таком режиме лечения обязательно применение ТЛМ. В связи с высокой интра- и экстраиндивидуальной изменчивостью фармакокинетики Мtx необходимо проводить мониторинг его концентрации в сыворотке крови. ТЛМ Мtx необходим в первую очередь для расчёта точной дозы лейковорина, назначаемого внутривенно струйно каждые 6 ч.

В детской онкологии ВД Мtx используются для лечения ОС, ОЛЛ и ряда других опухолей. Функция ВД Мtx обеспечивается за счёт изменения механизма проникновения в клетку Мtx путём многократного увеличения концентрации — в 100 раз выше максимальной разовой дозы препарата. При этом усиливается не только его терапевтический, но и токсический эффект [5, 9].

Самым опасным явлением при терапии ВД Мtx является т.н. «отсроченная экскреция Мtx», «замедленное выведение Мtx». Развитие этой патологии многофакторное и непредсказуемое [4]. Точно установлено, что причинами развития тяжёлых форм нарушений элиминации Мtx являются: отёки — экстра- и интрастициальные [12], применение несовместимых ЛП [6, 7, 25], генетические особенности пациента [15, 19, 21], сопутствующие заболевания [8], неадекватный режим введения [24]. Они развиваются скоротечно, иногда в первые 24 ч протекают бессимптомно, и характеризуются развитием острой почечной недостаточности. Как у взрослых, так и у детей для спасения пациента требовалось использование экстренных мер — гемодиализ, гемофильтрация, применения антидота самого Мtx — карбоксипептидазы G2 (фермента, непосредственно разрушающего Мtx) [4].

При замедленном выведении Мtx и проявлениях его токсичности (тошнота, рвота, задержка мочи, гиперемия кожи и слизистых, головные боли, расстройства со стороны ЦНС, нарушение выведения Мtx, повышение уровня трансаминаз, билирубина, мочевины, креатинина на 50% и более по сравнению с исходными значениями) дозу лейковорина повышают и проводят форсированный алкалический диурез до 4,5 л/м² [1].

В данной работе мы, имея большой фактический материал, поставили перед собой задачу проанализировать фармакокинетику ВД Мtx при остеосаркоме у детей, выявить её особенности, установить, однотипно ли протекают нарушения выведения Мtx, провести их количественный анализ.

Материалы и методы

В настоящую исследовательскую работу был включены данные о 246 детях в возрасте от 5 до 16 лет с ОС (средний возраст 12,2 лет), которые находились на лечении в НИИ ДОГ ФГБУ «РОНЦ им. Н.Н. Блохина» РАМН с 2006 по 2013 гг. Они получали лечение согласно протоколу комплексной химиотерапии ОС «ОС-2006», разработанному и утвержденному в НИИ ДОГ. Соотношение пациентов по полу составило 1,03:1 (мальчиков — 125, девочек — 121). Всего проведено 1137 курсов ВД Мtx. Больным было проведено от 1 до 8 курсов ВД Мtx, в дозе 8 или 12 г/м², вводимых за 4 ч инфузии на фоне щелочной прегидратации. Лейковорин назначался внутривенно, через каждые 6 ч, начиная с 24-го часа от начала инфузии Мtx. При замедленном выведении Мtx лейковорин рассчитывали по формуле: лейковорин (мг) = [Мtx] × масса тела пациента (кг).

Кровь из вены забиралась на 0-; 4-; 24-; 42-; 48-; 72-й ч и далее до полного выведения Мtx, в вакуумные пробирки марки Sarstedt, тип «monovette®» объёмом 7,5 мл. Кровь центрифугировали в течение 10 мин при 3000 оборотах на центрифуге Elmi CM 6M. ТЛМ Мtx проводили методом флуоресцентно-поляризационного иммунно-анализа (ФПИА) на анализаторе TdxFlx («Abbott», США). ФПИА — гомогенный конкурентный метод иммунного анализа, основанный на двух принципах: конкурентного связывания белков и флуоресцентной поляризации. В случаях осложненного выведения Мtx кровь забиралась чаще. Рассчитаны фармакокинетические показатели Мtx: площадь под фармакокинетической кривой, клиренс метотрексата, период полувыведения и общее время выведения.

Результаты и обсуждение

Метотрексат относится к группе антиметаболитов — антагонистов фолиевой кислоты. В дозах менее 20 мг/м² быстро всасывается с помощью транспортной системы, с максимальной концентрацией 0,3–2,2 ммоль/л, и периодом полувыведения 4–6 ч, основная часть выведения приходится на почечную экскрецию. Высокие дозы Мtx, более 1,0 г/м², применяемые под защитой лейковорина, позволяют обойти возникающую резистентность к лечению. Как для низких, так и для высоких доз Мtx характерна высокая вариабельность фармакокинетики. При терапии больных ОС ВД Мtx (8; 12 г/м²) происходит изменение фармакокинетических и фармакодинамических показателей. При получении ВД Мtx больными детьми ОС было выявлено **нормальное и замедленное выведение Мtx**.

Полученные результаты представлены в табл. 1. В качестве нормального выведения были приняты следующие концентрации на ключевых часах ТЛМ Мtx: на 4-й час — менее 1800 мкмоль/л; на 24-й час — менее 10 мкмоль/л; на 42-й час — менее 1,0 мкмоль/л; на 48-й час — менее 0,3 мкмоль/л; на 72-й час — менее 0,1 мкмоль/л; на 96-й час — менее 0,02 мкмоль/л.

Таблица 1
Фармакокинетические характеристики Мtx при применении его в ВД для лечения ОС

Параметр	Нормальное выведение	Замедленное выведение
Доза, г/м ²	8; 12	8; 12
Площадь поверхности тела, м ²	1,58±0,21	1,57±0,22
Общая средняя доза, г	18,96±5,2	19,96±6,2
Концентрация метотрексата в крови, мкмоль/л	4-й ч	1109±283*
	24-й ч	4,67±0,95*
	42-й ч	0,38±0,16*
	48-й ч	0,23±0,04*
	72-й ч	0,07±0,03*
	96-й ч	0,03±0,01*
Общее время выведения (T _{total})	96±24*	208±120*
Площадь под кривой (^{tx} AUC)	11791±500	16611±10231
Клиренс Мtx (CL _{mtx})	3,7±1,3	2,5±1,5
Период полувыведения (t _{1/2})	7,7±0,7*	11,5±10,7*

Примечание: * — статистическая достоверность между группами (p<0,05).

Нормальное выведение Мtx характеризуется тем, что после достижения максимальной концентрации

на 4-й ч, оно подчиняется экспоненциальной зависимости и может быть описано уравнением вида:

$$C = C_{\max} e^{-kt}$$

где: $C_{\max}$ — максимальная концентрация вещества, k — константа элиминации вещества, t — время от начала введения) (рис. 2А, Б).

Для наглядности и удобства воспроизведения от максимальных концентраций до минимальных ось ординат на графиках представлена в виде логарифмической шкалы (см. рис. 2Б). Тип нормальной фармакокинетики наблюдался при 1050 курсах выведения ВД Мtx.

Как следует из табл. 1, при нормальном выведении Мtx концентрация на ключевых часах ТЛМ не превышала данных литературы. Общее время выведения Мtx составило 96±24 ч, площадь под фармакокинетической кривой Мtx (^{tx}AUC) — 11791±500 мкмоль/л×ч⁻¹. ^{tx}AUC характеризует общее количество воздействовавшего на организм препарата и время контакта с ним, CL_{mtx} — скорость очищения организма от препарата.

В табл. 2 представлены изменения концентрации Мtx у пациентов с ОС на различных курсах проведения высокодозного лечения. Пациентам было проведено от 1 до 8 курсов ВД Мtx.

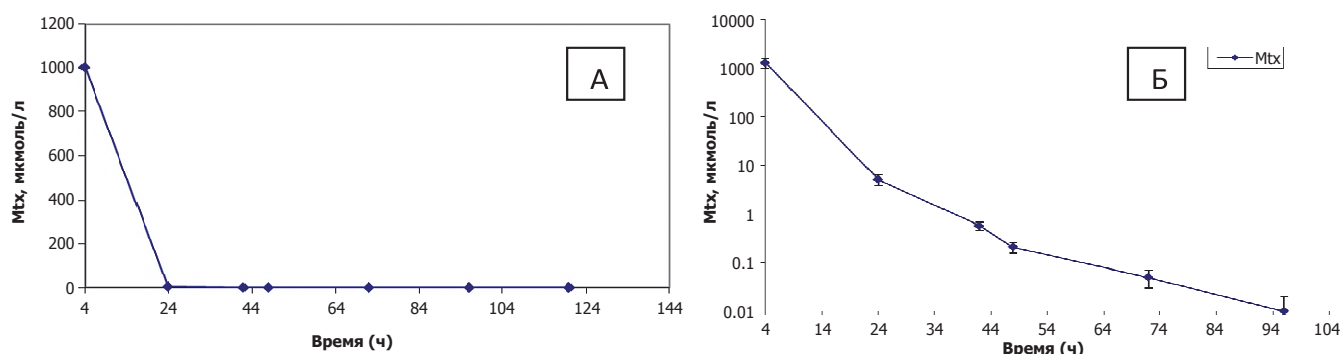


Рис. 2. Кривые нормального выведения Мtx: А — нормальное выведение Мtx на одном курс; Б — нормальное выведение Мtx, логарифмическая кривая

Таблица 2
Концентрация Мtx в зависимости от курса терапии ВД Мtx у больных с нормальным выведением Мtx

Номер курса	Концентрация метотрексата в сыворотке крови, мкмоль/л					
	время от начала введения метотрексата					
	4-й ч	24-й ч	42-й ч	48-й ч	72-й ч	96-й ч
1-й	1340±230	4,53±0,46	0,45±0,11	0,27±0,01	0,06±0,01	0,02±0,003
2-й	1230±130	5,26±0,16	0,52±0,01	0,29±0,02	0,07±0,01	0,03±0,006
3-й	1331±323	4,96±1,07	0,50±0,11	0,26±0,03	0,09±0,01	0,03±0,006
4-й	1290±450	4,57±0,45	0,31±0,03	0,24±0,04	0,06±0,002	0,02±0,002
5-й	990±170	3,24±0,10	0,27±0,03	0,21±0,04	0,07±0,018	0,03±0,001
6-й	1040±412	3,66±0,03	0,24±0,01	0,14±0,01	0,04±0,008	0,02±0,002
7-й	880±300	4,17±0,35	0,23±0,02	0,15±0,01	0,04±0,003	0,02±0,002
8-й	770±258*	3,36±0,21	0,53±0,10	0,11±0,02	0,02±0,003	0,01±0,003

Примечание: * — статистическая достоверность между 1 и 8 курсами ВД Мtx (p<0,05).

Как следует из таблицы, наблюдалось некоторое понижение концентрации Mtx на ключевых часах от курса к курсу, но статистически достоверная разница была выявлена только между 1- и 8-м курсами ВД Mtx.

При подсчёте площади под фармакокинетической кривой ($MtxAUC$) на разных курсах ВД Mtx статистически достоверной разницы также не было отмечено между курсами.

Клиренс Mtx (CL_{mtx}) при нормальном выведении составил $3,7 \pm 1,3 \text{ л} \times \text{ч}^{-1}$, период полувыведения ($t_{1/2}$) $7,7 \pm 0,7 \text{ ч}$. Однако при изучении выведения Mtx важнее учитывать общее время его выведения (T_{total}), а не $t_{1/2}$, т.к. оно лучше характеризует происходящие в организме нарушения.

Вторую группу пациентов представляли пациенты с замедленным выведением Mtx (см. табл. 1), где было отмечено повышение концентрации Mtx в среднем на каждом из определяемых часов, увеличение T_{total} (до 360 ч), периода полувыведения и $MtxAUC$, а также снижение CL_{mtx} . Замедленное выведение выявлено при 87 курсах ВД Mtx, что составило 7,6% от всех исследуемых курсов ВД Mtx. По всем измеряемым параметрам — концентрации выведения Mtx по часам выведения, T_{total} , периоду полувыведения, $MtxAUC$, CL_{mtx} , $t_{1/2}$, — по-

лучены статистически достоверные различия между нормальным и замедленным выведением Mtx. Как следует из табл. 1, при замедленном выведении Mtx получен большой количественный разброс показателей. Учитывая разнонаправленный характер нарушений выведения Mtx, возникла необходимость их систематизации, и все пациенты с изменённой, замедленной фармакокинетикой препарата были условно разделены на 3 подгруппы, в которых были посчитаны выше-названные фармакокинетические показатели.

В 1-ю подгруппу (табл. 4) отнесены задержки выведения Mtx у пациентов, описываемые в литературе словом «жёсткие», острые. Они характеризуются быстро нарастающей концентрацией Mtx, начиная с 4-го часа инфузии.

Происходят коренные изменения в фармакокинетике Mtx: она перестаёт подчиняться уравнению первого порядка; характерны резкие увеличения концентрации Mtx и затем фактически отсутствие выведения Mtx в течение длительного времени, что графически выражается как возникновение дополнительных пиков и плато (см. рис 3).

Общее время выведения составляло в среднем 360 ч, $t_{1/2} = 23,0 \pm 7,1 \text{ ч}$, $CL_{mtx} = 1,2 \pm 0,4 \text{ л} \times \text{ч}^{-1}$, $MtxAUC = 27231 \pm 6214$

Таблица 3

Значения площади под кривой на разных курсах ВД Mtx

Площадь под кривой	Номер курса ТЛМ ВД метотрексата							
	1-й	2-й	3-й	4-й	5-й	6-й	7-й	8-й
	12891 $\pm$ 523	11692 $\pm$ 610	12781 $\pm$ 534	11989 $\pm$ 470	12678 $\pm$ 497	11639 $\pm$ 617	11595 $\pm$ 568	11789 $\pm$ 612
$p < 0,05$ с 1-м курсом	—	0,0027	0,0031	0,043	0,0045	0,025	0,0067	0,067

Таблица 4

Фармакокинетические характеристики подгрупп замедленного выведения метотрексата

Параметр		Замедленное выведение метотрексата			Нормальное выведение метотрексата
		подгруппа 1	подгруппа 2	подгруппа 3	
Концентрация метотрексата в крови (мкмоль/л) через	4 ч	1730 $\pm$ 260	1500 $\pm$ 340	1360 $\pm$ 312	1300 $\pm$ 210
	24 ч	430 $\pm$ 230	36,3 $\pm$ 5,1	6,63 $\pm$ 4,5	4,67 $\pm$ 0,95
	42 ч	260,0 $\pm$ 100,2	10,0 $\pm$ 6,7	0,58 $\pm$ 0,34	0,38 $\pm$ 0,16
	48 ч	70,0 $\pm$ 10,1	1,26 $\pm$ 0,6	0,44 $\pm$ 0,07	0,23 $\pm$ 0,04
	72 ч	14,1 $\pm$ 2,0	0,42 $\pm$ 0,05	0,15 $\pm$ 0,05	0,07 $\pm$ 0,03
	96 ч	7,1 $\pm$ 4,2	0,25 $\pm$ 0,02	0,06 $\pm$ 0,04	0,03 $\pm$ 0,01
	120 ч	0,45 $\pm$ 0,25	0,16 $\pm$ 0,01	0,03 $\pm$ 0,01	—
	144 ч	0,24 $\pm$ 0,11	0,11 $\pm$ 0,01	0,02 $\pm$ 0,02	—
	192 ч	0,14 $\pm$ 0,10	0,06 $\pm$ 0,01	—	—
	240 ч	0,04 $\pm$ 0,02	0,03 $\pm$ 0,01	—	—
	360 ч	0,02 $\pm$ 0,01	0,01 $\pm$ 0,01	—	—
$AUC, \text{мкмоль/л}^{-1} \times \text{ч}^{-1}$		27231 $\pm$ 6214*	15695 $\pm$ 275*	13908 $\pm$ 311*	11791 $\pm$ 500
$CL_{mtx}, \text{л} \times \text{м}^{-2} \times \text{ч}^{-1}$		1,2 $\pm$ 0,4*	2,5 $\pm$ 0,2*	3,0 $\pm$ 0,2	3,7 $\pm$ 0,3
$t_{1/2}, \text{ч}$		23,0 $\pm$ 7,1*	10,8 $\pm$ 2,7	9,6 $\pm$ 2,1	7,7 $\pm$ 1,5

Примечание: * — статистически достоверные различия.

мкмоль/л¹×ч⁻¹. За время нашего наблюдения было 4 подобных случая — 0,35% от общего числа курсов: в 2 из них для спасения пациента потребовалось применение гемофильтрации, в 2-х других — дополнительным назначением альбумина и скорректированной дозы лейковорина. Данный вид замедленного выведения может быть связан с генетическими особенностями организма.

Во 2-ю подгруппу замедленного выведения Mtx (табл. 4) были отнесены курсы ВД Mtx, где на всех ключевых часах значение концентрации Mtx выше, чем для группы нормы ($p=0,035$), однако фармакокинетическая кривая выведения Mtx соответствует экспоненте.

Общее время выведения Mtx увеличено до 240 ± 24 ч, т.е. на 96 ± 24 ч больше нормального выведения (рис. 4А), $t_{1/2} = 10,8 \pm 2,7$ ч, $MtxAUC = 15695 \pm 275$ мкмоль/л¹×ч⁻¹, $Cl_{mtx} = 2,5 \pm 0,2$ л×ч⁻¹. В их число вошли 23 курса ВД Mtx, всего 2% от общего числа курсов. Для этих пациентов характерно развитие сильной гепатотоксичности; не возникает острой почечной токсичности и не требуется гемодиализа или других мер срочной детоксикации Mtx, достаточно только коррекции дозы лейковорина по формуле: лейковорин (мг) = [Mtx] × масса тела пациента (кг). Развитие данной ситуации на 1-й курсе ВД Mtx не является показанием к отмене дальнейшей терапии, однако она должна проводить-

ся с большой осторожностью. Требуется установление причин развития нарушения выведения Mtx (воспаление, отёки, инфекции и т.п.).

К 3-й подгруппе замедленного выведения Mtx (см. табл. 4) отнесены пациенты, у которых наблюдались повышения концентрации Mtx на каком-то из часов ТЛМ относительно стандартных для мониторинга значений. Таких выделили 60 курсов, что составляет 5,2% от всех изученных курсов ВД Mtx. Для них характерна следующая картина: — на каком-то из часов ТЛМ концентрация Mtx укладывается в принятые в протоколе значения, в то время, как все остальные выше ($p=0,22$) (рис. 4Б). Время выведения также увеличено — 144 ± 24 ч, $t_{1/2} = 9,6 \pm 2,1$ ч, $MtxAUC = 13908 \pm 311$ мкмоль/л¹×ч⁻¹, $Cl_{mtx} = 3,0 \pm 0,2$ л×ч⁻¹. Причиной данных нарушений выведения Mtx могут быть некоторые отклонения проведения гидратации и защелачивания мочи, что несёт значительную опасность для почечной функции. Между всеми подгруппами относительно нормального выведения Mtx, а также относительно друг друга, определена статистически достоверная разница.

Рассчитанные значения $MtxAUC$ характеризуют как степень фармакологического эффекта, так и степень токсичности, возрастающие пропорционально друг другу (см. табл. 4). У 1-й подгруппы замедленного

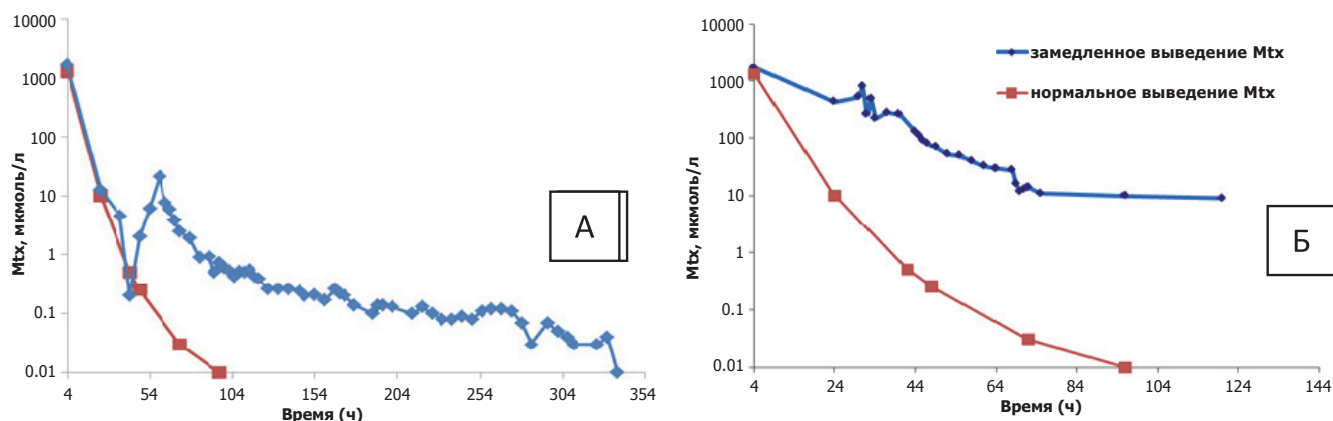


Рис. 3. Кривые выведения Mtx: (А) у пациента М.Е., осложненного отёком инфекционного генеза. (Б) у пациента А.Б., применение гемофильтрации

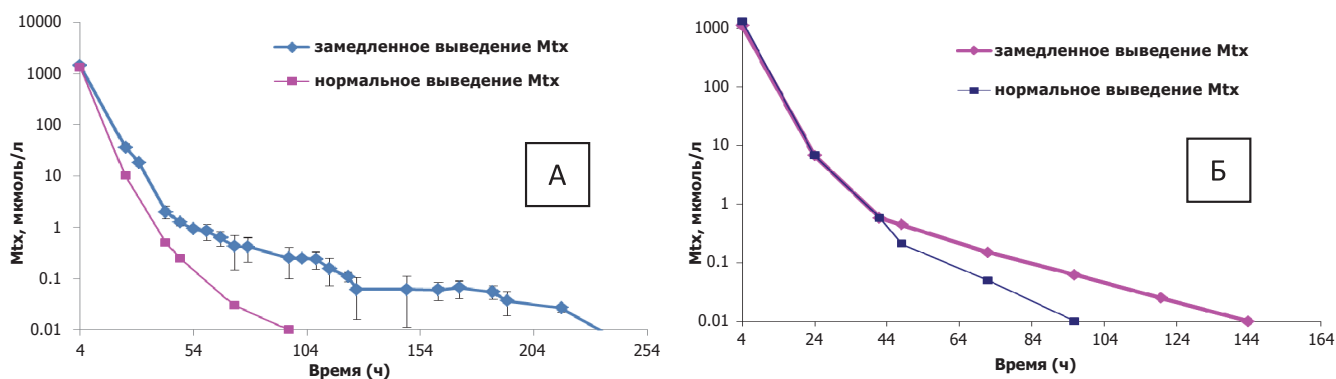


Рис. 4А. Кривые выведения Mtx у пациентов с увеличенным временем и концентрацией на ключевых часах (подгруппа 2). 4Б. Кривая выведения Mtx для пациента, отнесённого к 3 подгруппе

выведения $M_{tx}AUC$ возрастает в 2–4 раза относительно нормального выведения, в 1,5 раза — во второй подгруппе задержек, и в 1,2 — в третьей, что говорит о том, что даже самое незначительное нарушение выведения M_{tx} оказывает токсический эффект.

Полученные значения AUC позволили рассчитать клиренс M_{tx} ($Cl_{M_{tx}}$). В 3-й подгруппе $Cl_{M_{tx}}$ снижен в 1,2 раза, во 2-й — в 1,5 раз, а в 1-й — в 3 раза, однако следует учитывать, что для лечения пациентов 1-й подгруппы применялась гемофильтрация, а значит, $Cl_{M_{tx}}$ был бы ещё ниже. С помощью $Cl_{M_{tx}}$ можно вычислить $t_{1/2}$, характеризующий время, за которое концентрация вещества в плазме должна снизиться вдвое. В нашем исследовании для нормального выведения M_{tx} объём распределения был равен $Vd = 36,6$ л

Чем ниже $Cl_{M_{tx}}$, тем сильнее увеличивается $t_{1/2}$ — в 3; 1,5 и 1,2 раза относительно нормы для 1-й, 2-й, 3-й подгрупп соответственно. Анализ причин замедленного выведения показал, что ими являются состояние пациента, правильность проведения процедуры и получаемой сопроводительной терапии, генетических особенностей.

Все три типа замедленного выведения M_{tx} чаще всего наблюдались у пациентов женского пола, ко-

эффициент корреляции составил 0,75 ($p=0,041$). Часто связывают снижение элиминации M_{tx} с возрастом — как с младшим возрастом пациентов (до 6 лет), так и старшим (больше 16). Однако у нас такой зависимости не выявлено. Замедленное выведение M_{tx} у пациентов старшего возраста связано с изменением обмена M_{tx} у взрослых. Также не было выявлено взаимосвязи между стадией заболевания и развитием замедленного выведения M_{tx} (локализованная — 75%, диссеминированная — 35%, у 4 достоверно развились метастазы в лёгких уже после завершения лечения).

Приведенные нами примеры и рассчитанные фармакокинетические показатели, как увеличение (в разы) площади под кривой, так и снижение клиренса M_{tx} показывают, что даже самое незначительное нарушение выведения метотрексата потенцирует его токсичность, а тщательный ТЛМ необходим на всех ключевых часах. Несмотря на достигнутые успехи в прогнозировании индивидуальной кинетики, непредвиденные реакции пациента на препарат, клиническая нестабильность, а также лекарственное взаимодействие позволяют сделать вывод, что применение ТЛМ и в будущем будет оставаться мощным средством повышения эффективности терапии.

Литература

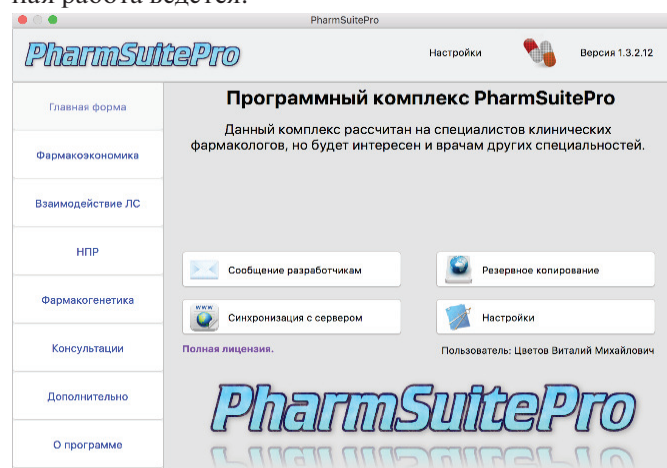
1. Копосов П.В., Ковалев В.И., Ковалев Д.В. Профилактика и лечение осложнений химиотерапии злокачественных опухолей у детей: современные подходы. Руководство для врачей. М.: ООО «Клевер Принт», 2002; 73—78.
2. Соколов А.В. Терапевтический лекарственный мониторинг. Качественная клиническая практика. 2002; 1: 78—88.
3. Bacci G., Ferrari S., Longhi A. et al. Delayed methotrexate clearance in osteosarcoma patients treated with multiagent regimens of neoadjuvant chemotherapy. *Oncol. Rep.* 2003; 10: 4: 851—857.
4. Buchen S., Ngampolo D., Melton R.G. et al. Carboxypeptidase G2 rescue in patients with methotrexate intoxication and renal failure. *Br. J. Cancer.* 2005; 92: 480—487.
5. Crews K.R., Liu T., Rodriguez-Galindo C. et al. High-dose methotrexate pharmacokinetics and outcome of children and young adults with osteosarcoma. *Cancer.* 2004; 100: 8: 1724—1733.
6. Dalle J.H., Auvrignon A., Vassal G. et al. Interaction between methotrexate and ciprofloxacin. *J. Pediatr Hematol Oncol.* 2002; 24: 4: 321—322.
7. Dalle J.H., Auvrignon A., Vassal G. et al. Methotrexate-ciprofloxacin interaction: report of two cases of severe intoxication. *Arch. Pediatr.* 2001; 8: 10: 1078—1081.
8. Distel L., Neubauer S., Varon R., et al. Fatal toxicity following radio- and chemotherapy of medulloblastoma in a child with unrecognized Nijmegen breakage syndrome. *Med. Pediatr. Oncol.* 2003; 41: 1: 44—48.
9. Frei E., Jaffe N., Gero M. et al. Adjuvant Chemotherapy of Osteogenic Sarcoma: Progress and Perspectives. *J. Nat. Cancer Inst.* 1978; 60: 1: 3—10.
10. Holmboe L. et al. High dose methotrexate chemotherapy: pharmacokinetics, folate and toxicity in osteosarcoma patients. *British Journal of Clinical. Br J Clin Pharmacol.* 2011; 73: 1: 106—114.
11. Jaffe N., Gorlick R. High-Dose Methotrexate in Osteosarcoma: Let the Questions Surcease—Time for Final Acceptance. *J. of Clin. Onc.* 2008; 28: 27: 4365—4366.
12. Kang Min Lee et al. Two Pediatric Osteosarcoma Cases with Delayed Methotrexate Excretion: Its Clinical Course and Management. *Cancer Res Treat.* 2011; 43: 1: 67—70.
13. Koomdee N., Hongeng S., Apibal S., et al. Association between polymorphisms of dihydrofolate reductase and gamma glutamyl hydrolase genes and toxicity of high dose methotrexate in children with acute lymphoblastic leukemia. *Asian Pac J Cancer Prev.* 2012; 13: 7: 3461—3464.
14. Lennard L. Therapeutic drug monitoring of antimetabolic cytotoxic drugs. *Brit. J. Clin. Pharmacol.* 1999; 47: 2: 131—143.
15. Levêque D. et al. Pharmacokinetic drug—drug interactions with methotrexate in oncology. *Expert Rev. Clin. Pharmacol.* 2011; 4: 6: 743—750.
16. Lingg R.M., Hempel G., Rois M.G. et al. Effects and interaction of 7-hydroxy methotrexate and methotrexate in leukaemic cells ex vivo measured by the thymidylate synthase inhibition assay. 2003; 65: 345—378.
17. Mahadeo K.M., Dhall G., Panigrahy A., Lastra C., Ettinger L.J. Subacute methotrexate neurotoxicity and cerebral venous sinus thrombosis in a 12-year-old with acute lymphoblastic leukemia and methylenetetrahydrofolate reductase (MTHFR) C677T polymorphism: homocysteine-mediated methotrexate neurotoxicity via direct endothelial injury. *Pediatr Hematol Oncol.* 2010; 27: 1: 46—52.
18. Mittal R., Mottl H., Nemec J. Acute transient cerebral toxicity associated with administration of high-dose methotrexate. *Med Princ Pract.* 2005; 14: 3: 202—204.
19. Müller J., Kralovánzsky J., Adleff V., et al. Toxic encephalopathy and delayed MTX clearance after high-dose methotrexate therapy in a child homozygous for the MTHFR C677T polymorphism. *Anticancer Res.* 2008; 28: 5B: 3051—3054.
20. Reid T., Yuen A., Catolico M., Carlson R.W. Impact of omeprazole on the plasma clearance of methotrexate. *Cancer Chemother Pharmacol.* 1993; 33: 1: 82—84.
21. Saland J.M., Leavey P.J., Bash R.O. et al. Effective removal of methotrexate by high-flux hemodialysis. *Pediatr Nephrol.* 2002; 17: 10: 825—829.
22. Santucci R., Levêque D., Herbrecht R. Cola beverage and delayed elimination of methotrexate. *Br J Clin Pharmacol.* 2010; 70: 5: 762—764.
23. Santucci R., Levêque D., Lescoute A., Kemmel V., Herbrecht R. Delayed elimination of methotrexate associated with co-administration of proton pump inhibitors. *Anticancer Res.* 2010; 30: 3807—3810.
24. Yamamoto K., Sawada Y., Matsushita Y., Moriwaki K., Bessho F., Iga T. Delayed elimination of methotrexate associated with piperacillin administration. *Ann. Pharmacother.* 1997; 31: 1261—1262.
25. Zarychanski R., Włodarczyk K., Ariano R., Bow E. Pharmacokinetic interaction between methotrexate and piperacillin/tazobactam resulting in prolonged toxic concentrations of methotrexate. *J. Antimicrob. Chemother.* 2006; 58: 228—230.

PharmSuitePro — автоматизированное рабочее место врача — клинического фармаколога

Цветов В.М.

ФГБУ Федеральный центр сердечно-сосудистой хирургии, г. Челябинск

В настоящий момент появилась новая версия программы «PharmSuitePro — автоматизированное рабочее место врача — клинического фармаколога». Она может использоваться в разных операционных системах семейства Windows и Os X (Mac). Полностью поддерживаются Windows совместимые компьютеры начиная с Windows 7 (и новее) как 32-битной, так и 64-битной архитектуры. В настоящий момент доступны не все модули программы, но полномасштабная работа ведётся.



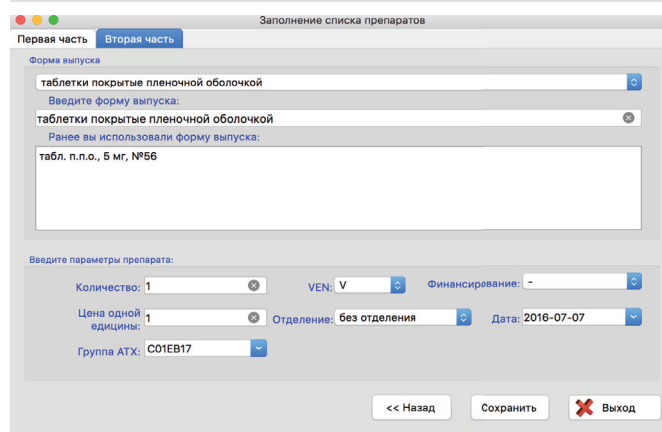
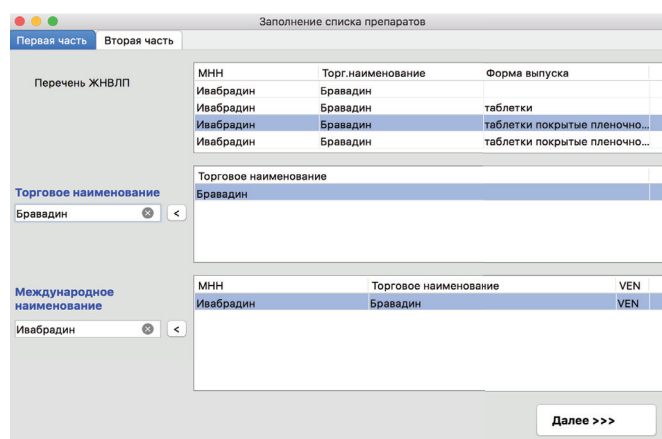
Модули программы

1) Раздел фармакоэкономика, ABC/VEN анализ

Наполнение информацией данного модуля возможно, как в ручном режиме, так и путём импорта Excel файла. При использовании ручного режима подключены справочники лекарственных препаратов Государственного реестра РФ.

Модуль позволяет абсолютно гибко подойти к анализу данных. Существуют абсолютно независимые фильтры по отделениям, источнику финансирования, времени потребления товара. Результаты анализа возможно экспортировать в Excel, причём при экспорте, наличие программы MS Excel на компьютере не требуется.

Файл возможно открыть в любой совместимой программе. В результате импорта, помимо ранжированного списка будут доступны три таблицы соотношения ABC к VEN группам. Анализ можно проводить отдельно по международным наименованиям, по торговым и с учётом форм выпуска. Скоро будет



Анализ

Период анализа: 2016-01-01 — 2016-07-07

Отделения: [Выбор]

Источники финансирования: [Выбор]

Анализ по МНН | Анализ по торговым наименованиям | Анализ с учётом форм выпуска | Анализ по АТХ группам

Анализ | Экспорт в Excel

id	Международное наименование	Сумма	VEN	ABC	Отделение	Ист.финанс...	Дата
1	Нитраты	585 559,92	V	A	Эндоскопическое отд.	ФОМС	2014-10-31
2	Гепарин натрия	454 902,16	V	A	Опер. хирургия	ФОМС	2014-06-30
3	Иммуноглобулин человека нормальный	454 358,18	V	A	ДКО	ФОМС	2014-10-31
4	Июгексол	282 922,20	V	A	Ангиограф кабинет	ФОМС	2014-06-30
5	Эноксапарин натрия	219 974,17	V	A	Сосудистая хирургия	ФОМС	2014-10-31
6	Эноксапарин натрия	195 522,81	V	A	Терапевтическое отд.	ФОМС	2014-10-31
7	Триметеридин	196 946,35	V	A	Сосудистая хирургия	ФОМС	2014-06-30
8	Цифтриаксон	150 797,85	V	A	Терапевтическое отд.	ФОМС	2014-10-31
9	Этанол	145 011,60	V	A	Эндоскопическое отд.	ФОМС	2014-10-31
10	Аллергены бактерий	143 564,00	V	A	Детск. поликлиника	ФОМС	2014-10-31
11	ЖЕЛЕЗА (III) ГИДРОКСИД ДЕКСТРАН	140 811,31	V	A	Общая хирургия	ФОМС	2014-10-31
12	Адренионин	128 633,09	V	A	Гастроотделение	ФОМС	2014-06-30
13	Карбетацион	111 627,68	V	A	Акушерское	ФОМС	2014-10-31
14	Декстроза	104 525,71	V	A	Терапевтическое отд.	ФОМС	2014-10-31
15	Меропенем	99 382,80	V	A	Рентген	ФОМС	2014-10-31
16	Бупивакаин	97 253,38	V	A	Анестезиология	ФОМС	2014-10-31
17	Декстран	93 374,16	V	A	Дневной стационар	ФОМС	2014-10-31
18	Амоксициллин+клавулановая кислота	93 023,67	V	A	Педиатр. отделение	ФОМС	2014-10-31

доступен ABC анализ по АТХ группам. Это очень инновационный анализ, который даёт полную картину расхода препаратов в разрезе фармакотерапевтических групп.

2) Модуль фармакогенетика

В нем вы найдёте материалы по персонализированному подбору лекарственных препаратов с учётом генетических особенностей пациента. Тестов немного, но они будут пополняться.

Куратор проекта и этого модуля — профессор Сычев Дмитрий Алексеевич (г. Москва).

Доступны следующие фармакогенетические алгоритмы:

- оральные антикоагулянты;
- ингибиторы протонной помпы;
- антипсихотические средства (нейролептики);
- статины;
- противосудорожная терапия (карбамазепин).

Данный раздел имеет не только подробную общую информацию о фармакогенетике, но и по каждому алгоритму подробнейшую информацию, такую как:

- показания для проведения теста;
- возможности фармакогенетического тестирования;
- аллельные варианты (полиморфизмы), которые необходимо определять;
- регуляторный статус теста за рубежом и в РФ;
- ссылки на литературу по каждому разделу.

После выбора теста и аллельного варианта, программа покажет полную интерпретацию полученного варианта полиморфизма.

Её возможно сохранить в локальную базу и распечатать или экспортировать в pdf-формат.

3) Консультации врача — клинического фармаколога

Раз в год, врач должен отчитываться годовым отчётом (приложение 3, 494 приказа).

Данный модуль позволяет это делать в автоматическом режиме. В процессе работы, врач заполняет специальную форму в программе, выбирая режим ра-

боты. Есть два основных режима. Это карта экспертной оценки и протокол консультации. На основании этих данных возможно сгенерировать учётную форму 313/у или отчётную форму №71.

Это значительно облегчает работу при формировании годового отчёта.

4) Модуль регистрации и обновления

Пользователи, скачавшие программу, могут без регистрации её запустить только 60 раз. Программа бесплатная, но требует персонифицированной регистрации с указанием ФИО пользователя, региона, места работы, специальности, телефона и электронной почты. На электронную почту высылается код подтверждения электронной почты. Далее, после регистрации, администратором программы, на сервере, осуществляется активация копии программы. После повторной синхронизации с сетью Интернет, происходит активация программы. После синхронизации, происходит и обновление всех модулей, самой программы и баз данных. Поэтому рекомендуется синхронизироваться не реже 1 раза в 2 недели. Это позволяет держать программу в актуальном состоянии.

Официальный сайт программы: <http://pharmsuite.ru>

Администратор PharmSuitePro

Цветов Виталий Михайлович,

к.м.н., врач — клинический фармаколог ФГБУ ФЦССХ, г. Челябинск

ДОРИПЕНЕМ — современный карбапенемовый антибиотик для эффективного безопасного и экономичного лечения нозокомиальных инфекций

Нозокомиальные инфекции (НКИ) развиваются у пациентов в ходе оказания медицинской помощи с частотой 2,5–14,8% [1, 2] и представляют собой грозную проблему, приводя к высоким показателям смертности и значительной стоимости оказываемых медицинских услуг. Возбудители НКИ хорошо изучены, но борьба с ними затруднена по причине множественной резистентности патогенной микрофлоры к существующим антибактериальным препаратам. Поэтому поиск новых антибиотиков для лечения НКИ является одной из приоритетных задач здравоохранения.

НКИ диагностируют у пациентов через 48 ч после госпитализации [3]. К наиболее распространённым НКИ относят осложнённые интраабдоминальные инфекции, инфекции мочевыводящих путей (в том числе, катетер-ассоциированные), на долю которых в структуре НКИ приходится 8–35% [4], а также нозокомиальные пневмонии (НП), в том числе, пневмонии, связанные с искусственной вентиляцией лёгких (НП-ИВЛ), диагностируемые с частотой 8–28% при ИВЛ [4, 5].

В США каждый год из 2 млн пациентов с НКИ умирают 90 тыс человек [4]. При НП-ИВЛ частота случаев смерти достигает 24–76% [5]. Эти данные обусловлены тем, что для современного этапа характерна мультирезистентность (множественная устойчивость) патогенных микроорганизмов к антибактериальным препаратам, находящимся в обращении [6].

При назначении лечения НКИ руководствуются правилом 4D [6]: drug (лекарство), dose (доза), duration (длительность), de-escalation (деэскалационная стратегия). Антибактериальная терапия НП подразумевает раннюю и адекватную эмпирическую терапию с адекватными дозами и длительностью, и де-эскалацию, основанную на результатах посева (микробиологической информации о возбудителе) и ответа на терапию [7, 8].

Не удивительно, что НКИ у пациентов приводят к удлинению периода их госпитализации и росту расходов на их лечение [6]. В Германии каждый год терапия НКИ обходится в 2,4 млрд € [4]. В США и странах Европы стоимость одного эпизода НП, обусловленного мультирезистентными к антибиотикам штаммами возбудителей, может составлять от \$10 тыс до \$40 тыс [7].

Неадекватная антимикробная терапия является наиболее значимым фактором риска смертности [6]. Если стартовая эмпирическая терапия НКИ неадекватна, то показатели смертности пациентов повышаются в 1,5–3,0 раза [6].

В течение более 20 лет для проведения стартовой эмпирической и этиотропной терапии НКИ у различных категорий пациентов используют карбапенемы (бета-лактамы антибиотиков), активные в отношении большинства грамположительных и грамотрицательных аэробных и анаэробных бактерий, в том числе, мультирезистентных [9, 10]. Поэтому для медицины важно появление перспективных (с точки зрения эффективности, безопасности и экономичности лечения) препаратов этой группы.

К таким препаратам можно отнести **ДОРИПЕНЕМ** (Дорипрекс®) — оригинальный синтетический карбапенемовый антибиотик широкого спектра действия для лечения таких тяжёлых НКИ, как внутрибольничная (нозокомиальная) пневмония, включая НП-ИВЛ; осложнённые интраабдоминальные инфекции; инфекции мочевыводящей системы, в том числе осложнённый и неосложнённый пиелонефрит и случаи с сопутствующей бактериемией [10].

К настоящему времени проведены крупные рандомизированные исследования эффективности и безопасности **ДОРИПЕНЕМА** [11]. Этот препарат устойчив к гидролизу со стороны большинства бета-лактамаз (включая пенициллиназы и цефалоспорины), вырабатываемых микроорганизмами, и оказывает бактерицидное действие посредством ингибирования синтеза пенициллин-связывающих белков в клеточной стенке бактерий, что приводит к их последующей гибели [12]. **ДОРИПЕНЕМ** занимает важное место в группе карбапенемов по своему фармакологическому профилю, эффективности и безопасности для лечения нозокомиальной пневмонии, осложнённых интраабдоминальных инфекций, осложнённых инфекций мочевыводящей системы [10–12].

ДОРИПЕНЕМ можно вводить только внутривенно [13]. Высокая стабильность раствора **ДОРИПЕНЕМА** (12 ч) при комнатной температуре после разведения позволяет пролонгировать время инфузий при лечении нозокомиальной пневмонии до 4 ч [13].

Указанный эффект может привести к воздействию даже на штаммы со сниженной чувствительностью к карбапенемам [10].

Благодаря своему фармакологическому профилю ДОРИПЕНЕМ активен в отношении метициллиночувствительных стафилококков, пневмококков (пенициллинорезистентных), микроорганизмов семейства *Enterobacteriaceae*, *Bacteroides* spp., *Prevotella* spp., *Clostridium* spp. [14, 15], бактерий, продуцирующих β -лактамазы широкого спектра: *Escherichia coli*, *Klebsiella pneumoniae*, *Proteus mirabilis* [13, 16].

ДОРИПЕНЕМ в 2–4 раза превосходит имипенем и меропенем по степени активности в отношении синегнойной палочки (*Pseudomonas aeruginosa*) *in vitro* [13, 17], а также обладает минимальным показателем индукции мультирезистентных штаммов этого микроорганизма [18–21]. В США указанные штаммы *P. aeruginosa* регистрируют в 36% случаев среди всех возбудителей НП-ИВЛ [22].

Согласно результатам мета-анализа X. Qu и соавт. (2015), ДОРИПЕНЕМ обладает низким сродством к рецепторам гамма-аминомасляной кислоты (ГАМК) в центральной нервной системе [11], поэтому ДОРИПЕНЕМ, в отличие от других карбапенемов, обладает низким потенциалом индукции эпилептических приступов [11, 23, 24].

ДОРИПЕНЕМ в организме человека не ингибирует основные изоферменты системы цитохрома P450 печени, вероятно, не взаимодействует с препаратами, которые метаболизируются указанными ферментами печени [13].

Курс лечения ДОРИПЕНЕМОМ в дозе 500 мг (1000 мг — при НП-ИВЛ) составляет от 5 до 14 дней (см. Инструкцию по применению) в виде в/в инфузии, как правило, в течение 1 ч каждые 8 ч (при нозокомиальной пневмонии возможна инфузия продолжительностью 4 ч) [13].

Согласно фармакоэкономической оценке, применение ДОРИПЕНЕМА позволяет уменьшить затраты на госпитализацию пациентов на 9,2% и сократить расходы на закупку основных антибактериальных препаратов в 1,4–1,9 раза [6].

Таким образом, ДОРИПЕНЕМ — это высокоэффективный карбапенемовый антибиотик с выраженной антибактериальной активностью в отношении *Pseudomonas aeruginosa*, с благоприятными фармакологическими параметрами, профилем безопасности [10] и приемлемой стоимостью лечения, незаменимый для эмпирической терапии НКИ в условиях стационара.

Полная информация о препарате в инструкции по применению.

Противопоказания: гиперчувствительность к дорипенему или к другим карбапенемам, а также бета-лактамам антибиотикам. Детский возраст до 18 лет.

Побочное действие: очень часто или часто головная боль, флебит, тошнота, диарея, зуд, сыпь, повышение активности печеночных ферментов, кандидоз слизистой оболочки полости рта, вагинальный кандидоз.

Полный перечень побочных эффектов содержится в инструкции по применению.

Литература

1. Ahoyo T.A. et al. Prevalence of nosocomial infections and anti-infective therapy in Benin: results of the first nationwide survey in 2012. Antimicrobial resistance and infection control. 2014; 3: 1: 1.
2. Petersen M.H. et al. Incidence and prevalence of hospital-acquired infections in a cohort of patients admitted to medical departments. Dan Med Bull. 2010; 57: 11: A4210.
3. Inweregbu K., Dave J., Pittard A. Nosocomial infections. Continuing Education in Anaesthesia, Critical Care & Pain. 2005; 5: 1: 14–17.
4. Guggenbichler J.P. et al. Incidence and clinical implication of nosocomial infections associated with implantable biomaterials-catheters, ventilator-associated pneumonia, urinary tract infections. GMS Krankenhaushygiene interdisziplinär. 2011; 6: 1.
5. Chastre J., Fagon J. Y. Ventilator-associated pneumonia // American journal of respiratory and critical care medicine. 2002; 165: 7: 867–903.
6. Белоусов Ю.Б., Зырянов С.К., Штейнберг Л.Л. Карбапенемы (имипенем, меропенем, дорипенем) в лечении нозокомиальной пневмонии: современное состояние проблемы. Фарматека 2011; 15: 228.
7. Белоусов Ю.Б., Зырянов С.К., Штейнберг Л.Л. Фармакоэкономические аспекты применения различных карбапенемов (имипенем/циластатин, меропенем, дорипенем) в лечении нозокомиальной пневмонии. Земский врач. 2013; 1.
8. Черный В.И., Колесников А.Н., Лунова А.Г., Каспарова О.В., Бойцун И.Н., Кузнецова Е.А., Гавриш М.Н. Новые направления деэскалационной антибактериальной терапии в медицине критических состояний и проблема MRSA-инфекций в отделениях интенсивной терапии. Новости медицины и фармации. Антимикробная терапия 2010; 343.
9. Галкин Д.В. Карбапенемы через 20 лет после открытия: современные микробиологические и клинические аспекты. Клин микробиол антимикроб химиотер 2007; 9: 2.
10. Стецюк О.У. и соавт. Новый карбапенемный антибиотик дорипенем: перспективы применения в клинической практике. Клин микробиол антимикроб химиотер 2008; 10: 3: 245–259.
11. Qu X. Y., Hu T. T., Zhou W. A meta-analysis of efficacy and safety of doripenem for treating bacterial infections. Brazilian Journal of Infectious Diseases. 2015; 19: 2: 156–162.
12. Богомолова Н.С., Кузнецова С.М., Никода В.В. Дорипенем: микробиологические особенности и клинические аспекты применения у больных нозокомиальной инфекцией (обзор литературы). Фарматека. 2015; 14: 8–18.
13. Инструкция по применению лекарственного препарата для медицинского применения Дорипрекс® (Doriprex®)

14. *Wexler H.M. et al.* In vitro activities of doripenem and comparator agents against 364 anaerobic clinical isolates. *Antimicrobial agents and chemotherapy*. 2005; 49: 10: 4413-4417.
15. *Fritsche T.R., Stilwell M.G., Jones R.N.* Antimicrobial activity of doripenem (S-4661): a global surveillance report (2003). *Clinical microbiology and infection*. 2005; 11; 12: 974-984.
16. *Tsuji M. et al.* In vitro and in vivo antibacterial activities of S-4661, a new carbapenem. *Antimicrobial agents and chemotherapy*. 1998; 42: 1: 94-99.
17. *Pillar C.M. et al.* In vitro activity of doripenem, a carbapenem for the treatment of challenging infections caused by gram-negative bacteria, against recent clinical isolates from the United States. *Antimicrobial agents and chemotherapy*. 2008; 52: 12: 4388-4399.
18. Advisory Committee Briefing Book. JNJ-38174942 (Doripenem). NDA 22-171.
19. *Mushtaq S., Ge Y., Livermore D.M.* Comparative activities of doripenem versus isolates, mutants, and transconjugants of Enterobacteriaceae and Acinetobacter spp. with characterized β -lactamases. *Antimicrobial agents and chemotherapy*. 2004; 48: 4: 1313-1319.
20. *Sakyo S. et al.* Potency of carbapenems for the prevention of carbapenem-resistant mutants of *Pseudomonas aeruginosa*. *The Journal of antibiotics*. 2006; 59: 4: 220-228.
21. *Tanimoto K. et al.* Fluoroquinolone enhances the mutation frequency for meropenem-selected carbapenem resistance in *Pseudomonas aeruginosa*, but use of the high-potency drug doripenem inhibits mutant formation. *Antimicrobial Agents and Chemotherapy*. 2008; 52: 10: 3795-3800.
22. *Петухова И.Н., Дмитриева Н.В.* Роль дорипенема в лечении тяжелых госпитальных инфекций. Эффективная фармакотерапия. 2014; 37: 12-19.
23. *Chastre J. et al.* Efficacy and safety of intravenous infusion of doripenem versus imipenem in ventilator-associated pneumonia: A multicenter, randomized study. *Critical care medicine*. 2008; 36: 4: 1089-1096.
24. *Horiuchi M. et al.* Absence of convulsive liability of doripenem, a new carbapenem antibiotic, in comparison with β -lactam antibiotics. *Toxicology*. 2006; 222: 1: 114-124.

ООО «Такеда Фармасьютикалс»
 119048 Москва, ул. Усачева, 2, стр.1,
 тел. +7(495)9335511
 факс +7(495)5021625
www.takeda.com.ru

Эффективное внедрение в практику результатов эпидемиологических, фармакометрических и клинических исследований



Научно-исследовательская лаборатория «ЭСКУЛАБ» предлагает полный цикл аналитических услуг по разработке лекарственных препаратов для их регистрации в регуляторных органах и вывода на рынок

Миссия

Эффективно используя результаты научных исследований с применением методов математического моделирования и стандартов доказательной медицины, повышать качество разработки лекарств

Фокус

- Поддержка при разработке дизайна клинических исследований с использованием методов биостатистики и математического моделирования для расширения зарегистрированных показаний и выведения персонифицированных дозовых режимов
- Обеспечение автоматизированного контроля за проведением клинических исследований с регулярной промежуточной оценкой достижения плановых показателей и построения прогноза без нарушения принципов ослепления
- Открытие новых свойств препаратов и показаний к их применению при анализе результатов проведенных клинических и фармакометрических исследований
- Прогнозирование эффектов воздействия препаратов на организм человека при проведении математической симуляции различных дозовых режимов на больших выборках, имитированных с учетом индивидуальных особенностей реальных пациентов и сопутствующих клинических факторов
- Поддержка при подготовке досье препаратов для их подачи в регуляторные органы

Наши возможности

- Проведение эпидемиологических исследований
- Подготовка систематических обзоров с мета-анализом по эффективности и безопасности лекарственных препаратов, медицинского оборудования и методов лечения
- Проведение лабораторных исследований
- Анализ результатов клинических и фармакометрических исследований



Мы всегда рады сотрудничеству!

Контакты: www.sqlab.ru ssosh.sqlab@gmail.com +7(916)063-25-45



Маркет Аксесс Солюшенс — это комплекс услуг по продвижению лекарственных средств, медицинского оборудования и медицинских технологий



Миссия:

Выявляя и продвигая новые медицинские технологии, повышать качество оказания медицинской помощи и эффективность системы здравоохранения

Фокус:

- Формирование уникального восприятия ценности продукта
- Позиционирование продукта на рынке
- Определение целевых областей применения
- Эффективное взаимодействие PR

Наши услуги:

- Анализ рынка и системы здравоохранения
- Маркетинговые исследования
- Разработка стратегии
- Регуляторные задачи
- Клинические исследования
- Оценка медицинских технологий
- Определение ценовой политики и целевого финансирования
- Построение эффективных бизнес-процессов для фармацевтических компаний



Мы всегда рады сотрудничеству:

☎ +7 (495) 664-32-70

✉ info@marketaccess.ru

🌐 www.Market-Access-Solutions.ru

