

ФАРМАКОКИНЕТИКА

ОЦЕНКА ФАРМАКОКИНЕТИКИ И ЭФФЕКТИВНОСТИ ФЕНАЗЕПАМА у КРЫС ПРИ ТРАНСДЕРМАЛЬНОМ И ЭНТЕРАЛЬНОМ СПОСОБАХ ВВЕДЕНИЯ

В. П. Жердев¹, Т. А. Воронина¹, Т. Л. Гарибова¹, Г. Б. Колыванов¹,
А. А. Литвин¹, А. К. Сариев¹, В. Н. Тохмахчи², А. Е. Васильев²

Показано, что после нанесения крысам трансдермальной терапевтической системы фенаперкутен в плазме крови крыс наблюдаются очень низкие концентрации феназепама, несопоставимые (в пересчете на одинаковую дозу) с концентрациями препарата после внутривенного и энтерального введения. В то же время регистрируются выраженный анксиолитический и слабый седативный эффект при отсутствии побочного миорелаксантного эффекта. В плазме крови животных после нанесения фенаперкутена не определяется 3-оксифеназепам, который вызывает нежелательные побочные эффекты препарата. Постоянный уровень концентраций феназепама в плазме крови после нанесения фенаперкутена наблюдается 2 до 8 ч, что находится в соответствии с продолжительностью его анксиолитического действия.

Ключевые слова: феназепам, трансдермальные терапевтические системы, фармакокинетика, фармакодинамика

ВВЕДЕНИЕ

Ведущее место в медицинской практике среди анксиолитических лекарственных средств занимают препараты бензодиазепинового ряда, оказывающие быстрое и надежное анксиолитическое действие [1, 11, 12, 14]. В России получил широкое применение отечественный бензодиазепиновый анксиолитик феназепам [3, 4]. Однако наряду с высокой терапевтической эффективностью и низкой токсичностью бензодиазепиновые анксиолитики обладают рядом побочных эффектов, таких как утомляемость, мышечная слабость, атаксия, амнезия, возможность развития толерантности и лекарственной зависимости [1, 6, 15]. В связи с тем, что указанные недостатки существенно ограничивают сферу применения существующих лекарственных форм, производных 1,4-бензодиазепина в амбулаторных условиях, и, особенно, у пациентов, деятельность которых связана с работой, требующей повышенного внимания, целесообразны поиски препаратов с выраженной селективностью терапевтического действия, обладающих достаточным анксиолитическим эффектом при отсутствии или малой выраженности нежелательного седативного и миорелаксантного действия [9].

В НТЦ “Лекбиотех” (Россия) создана новая лекарственная форма феназепама — трансдермальная тера-

певтическая система (ТТС) фенаперкутен, с применением которой появляется возможность длительного поддержания минимальных эффективных стабильных концентраций феназепама в плазме крови и снижения выраженности при этом побочных эффектов за счет контролируемого высвобождения действующего начала [2].

Нами проведено фармакокинетическое изучение феназепама и определена его эффективность после нанесения крысам ТТС фенаперкутен в сравнении с введением препарата внутрь.

Фенаперкутен представляет многослойный пластырь прямоугольной формы, состоящий из полиэтилентерефталатной металлизированной подложки, полимерной матрицы с лекарственным веществом — феназепамом и защитной антиадгезионной бумаги, удаляемой перед применением.

МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

Исследования проводили на беспородных крысах-самцах массой 200 – 250 г. Группе из 6 животных феназепам вводили внутривенно в дозе 50 мг/кг, другой группе (6 крыс) — феназепам вводили внутрь в такой же дозе. При трансдермальном способе введения 7 животным на чисто выбритый участок кожи у основания хвоста наносили ТТС фенаперкутен площадью 3,5 см². Кровь брали из хвостовой вены крыс (0,05 – 0,2 мл) в дискретные интервалы времени в течение 24 ч.

Концентрацию феназепама и его метаболита 3-оксифеназепама определяли в плазме крови газохрома-

¹ Лаборатория фармакокинетики (руководитель — проф. В. П. Жердев); лаборатория психофармакологии (руководитель — проф. Т. А. Воронина) ГУ НИИ фармакологии РАМН, Москва, 125315, ул. Балтийская, 8.

² НТЦ “Лекбиотех”, Москва, 117418, Научный проезд, 8.

тографическим методом с использованием электронозахватного детектора по методике, описанной в работе [13]. Чувствительность метода для феназепама составила 1 нг/мл, для 3-оксифеназепама — 3 нг/мл.

Фармакокинетические параметры феназепама после внутривенного введения рассчитывали в рамках двухкамерной модели. В остальных случаях пользовались модельно-независимым методом.

Скорость трансдермального переноса (J) лекарственного вещества (ЛВ) из ТТС рассчитывали по уравнению [10]:

$$J = C_{ss} \cdot V_{ss\beta} \cdot K_{el\beta} / S, \text{ где}$$

C_{ss} — концентрация ЛВ в стационарном состоянии, нг/мл; мкг/мл; $V_{ss\beta}$ — стационарный объем распределения в β -фазу после внутрисосудистого введения ЛВ, мл/кг; $K_{el\beta}$ — константа скорости элиминации ЛВ в β -фазу после внутрисосудистого введения препарата, ч^{-1} ; S — площадь аппликации на 1 кг массы тела $\text{см}^2/\text{кг}$.

Для определения величин $V_{ss\beta}$ и $K_{el\beta}$ феназепам крысам вводили внутривенно. Для расчета J использовали усредненные фармакокинетические параметры ($V_{ss\beta}$ — $104899,6 \pm 13136$ мг/кг; $K_{el\beta}$ — $0,039 \pm 0,004$ ч^{-1}). Для расчета абсолютной биодоступности феназепама после введения внутрь и трансдермального введения определяли усредненную площадь под фармакокинетической кривой (AUC) после внутрисосудистого введения феназепама (AUC — $13251,5 \pm 1215,9$ нг/мл · ч).

Анксиолитический эффект оценивали методом конфликтной ситуации, миорелаксантное действие — в тесте вращающегося стержня. В конфликтной ситуации регистрировали число наказуемых взятий воды несмотря на получение при этом болевого раздражения [5].

Таблица 1. Фармакокинетические параметры феназепама (I) и 3-оксифеназепама (II) у крыс после однократного введения препарата внутрь в дозе 50 мг/кг ($n = 6$)

Анализируемое вещество	Параметр	x	$\pm S_x$
I	AUC , нг/мл · ч	2216,7	246,1
		1223,3	213,4
I	MRT , ч	10,09	0,57
		8,63	0,59
I	C_{max} , нг/мл	254,2	35,9
		134,9	20,1
I	T_{max} , ч	2,75	0,83
		3,00	0,37
I	$T_{1/2el\beta}$, ч	7,54	0,47
		6,24	0,48
I	$K_{el\beta}$, ч^{-1}	0,094	0,006
		0,114	0,008

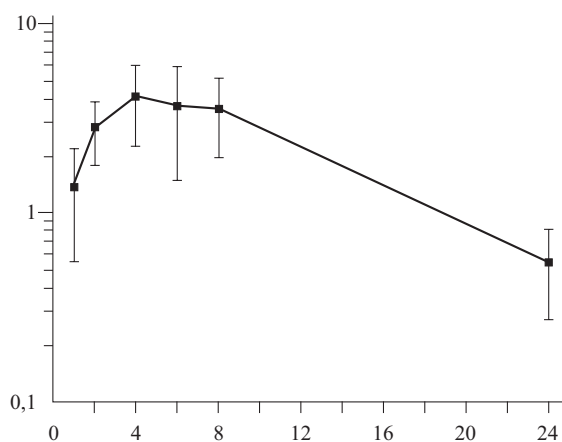


Рис. 1. Усредненные фармакокинетические кривые плазменных концентраций феназепама и 3-оксифеназепама у крыс после введения феназепама внутрь в дозе 50 мг/кг ($n = 6$; $x \pm S_x$). Здесь и на рис. 2: по оси абсцисс — время, ч, по оси ординат — концентрация, нг/мл.

РЕЗУЛЬТАТЫ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ

В результате исследования выявлены особенности фармакокинетики феназепама у крыс при энтеральном и трансдермальном введении. После введения внутрь феназепам определяется в плазме крови крыс в течение 24 ч. Фармакокинетические параметры препарата представлены в табл. 1. Абсолютная биодоступность феназепама составила 16,7%.

По-видимому, после введения внутрь феназепам полностью всасывается из желудочно-кишечного тракта крыс в порталный кровоток, затем подвергается “эффекту первого прохождения”, в результате чего в системный кровоток поступает в среднем 16,7% от введенной дозы. С этим эффектом, вероятно, и связаны столь низкие значения абсолютной биодоступности феназепама у крыс. Из литературных данных известно, что феназепам, подобно другим 1,4-бензодиазепинам, интенсивно метаболизируется в организме и только небольшая фракция от введенной дозы выводится в неизменном виде [8, 16]. Изучение биотрансформации феназепама показало, что ароматическое гидроксильное является основным путем метаболизма данного препарата [7].

Как видно из рис. 1 содержание феназепама в плазме крови крыс после его введения внутрь быстро нарастает и достигает максимума в среднем через 2,75 ч.

Таблица 2. Фармакокинетические параметры феназепама у крыс после нанесения ТТС фенаперкутен ($n = 7$)

Параметр	x	$\pm S_x$
C_{ss} , нг/мл	3,55	1,66
J , мкг/ч · см^2	0,723	0,338
C_{max} , нг/мл	4,55	2,21
T_{max} , ч	4,29	0,52
AUC , нг/мл · ч	62,91	29,15

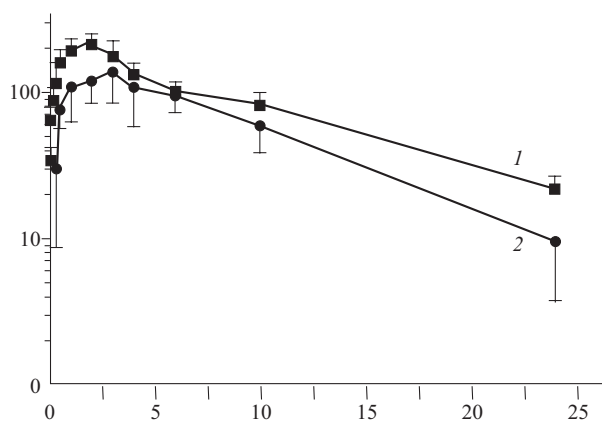


Рис. 2. Усредненный фармакокинетический профиль феназепама в плазме крови крыс после нанесения ТТС фенаперкутен. ($n = 7$; $x \pm S_x$).

1 — феназепам, 2 — метаболит. Остальные обозначения те же, что на рис. 1.

Затем наблюдается двухфазное снижение концентрации неизмененного препарата. Период полувыведения в медленной фазе составил $7,54 \pm 0,47$ ч. В плазме крови в значительном количестве обнаружен метаболит феназепама — 3-оксифеназепам. При этом фармакокинетический профиль метаболита повторяет форму кривой (рис. 1). 3-оксифеназепам регистрировался уже в первые временные интервалы после введения препарата, концентрация его достигала максимума в среднем через 3 ч. Период полувыведения метаболита ($6,24 \pm 0,48$ ч) лишь на 1 ч короче аналогичного параметра исходного соединения. Отношение AUC метаболита к AUC феназепама составило 55,2%. Очевидно, процесс C_3 -гидроксилирования после введения препарата внутрь протекает интенсивно. Среднее время удерживания (MRT) феназепама в организме крыс составило $10,09 \pm 0,57$ ч, MRT метаболита — $8,63 \pm 0,59$ ч.

Динамика изменения концентраций феназепама в плазме крови крыс после нанесения ТТС фенаперкутен представлена на рис. 2. Фармакокинетические параметры феназепама после нанесения ТТС представлены в табл. 2. Из табл. 2 видно, что феназепам быстро поступает в системный кровоток и уже через 2 ч его концентрация выходит на стационарный уровень.

Усредненная максимальная концентрация феназепама в плазме крови определяется через 4 ч и составляет $4,5 \pm 2,21$ нг/мл. Постоянный уровень концентраций ($3,55 \pm 1,66$ нг/мл) сохраняется в течение 8 ч. Через 24 ч уровень концентраций снижается в 6,6 раза. На основании полученных данных величина J составила $0,723 \pm 0,338$ мкг/ч · см². Среднее значение AUC феназепама после нанесения ТТС составило $62,91 \pm 29,15$ нг/мл · ч. Его абсолютная биодоступность после применения фенаперкутена (с учетом корректировки доз) составила 0,54%, а относительная (по отношению к энтеральному способу введения) — 3,2%. Низкие величины абсолютной и относительной биодоступности феназепама при его применении в виде фенаперкутена могут быть обусловлены, по крайней мере, двумя факторами: медленным высвобождением действующего вещества из лекарственной формы и неполным всасыванием феназепама из ТТС в системный кровоток.

На крысах проведено изучение специфической фармакологической активности феназепама после применения фенаперкутена. Установлено, что в применяемом количестве ($3,5$ см²), препарат обладает выраженным анксиолитическим эффектом, соответствующим действию субстанции феназепама, введенной внутрь в дозе 2,5 мг/кг (табл. 3).

Важным преимуществом ТТС перед субстанцией препарата, вводимой внутрь, является сохранение активности через 4 – 8 ч после нанесения лекарственной формы. Так, если после введения субстанции фармакологический эффект препарата через 4 ч резко снижался, то при использовании ТТС в это время отмечался максимальный эффект. Показано, что ТТС обладает менее выраженными седативными свойствами, чем субстанция феназепама в период регистрации максимального анксиолитического эффекта. При этом наблюдалось отсутствие миорелаксантного действия, которое отмечалось при введении субстанции в эквивалентных по анксиолитическому действию дозах.

При применении ТТС фенаперкутен ни в одной из биологических проб не был обнаружен 3-оксифеназепам. Известно, что этот метаболит обладает выраженной фармакологической активностью и по некоторым видам превосходит феназепам [4]. Можно полагать,

Таблица 3. Продолжительность анксиолитического эффекта ТТС фенаперкутен в условиях методики конфликтной ситуации (доза $3,5$ см²; $n = 7$; $\pm S_x$)

Объект исследования	Число наказуемых взятий воды и степень изменения эффекта					
	через 2 ч		через 4 ч		через 8 ч	
	Число взятий	Степень	Число взятий	Степень	Число взятий	Степень
Контроль (физраствор)	$10,8 \pm 3,2$	1	$9,0 \pm 1$	1	$16,3 \pm 4,2$	1
Субстанция (2,5 мг/кг)	$25,8 \pm 6,4^*$	2,38	$14,3 \pm 6,1$	1,58	$21,4 \pm 5,2$	1,31
ТТС ($3,5$ см ²)	$14,2 \pm 3,3$	1,31	$20,5 \pm 5,0^*$	2,27	$31,8 \pm 3,9^*$	1,96

Примечание. * – достоверные различия при $p < 0,05$.

что он наряду с неизменным препаратом может играть важную роль в проявлении фармакологической активности феназепама и вносить вклад в проявление миорелаксантного действия.

ВЫВОДЫ

1. Выявлены существенные различия в фармакокинетике феназепама у крыс после нанесения животным ТТС фенаперкутен в сравнении с введением феназепама внутрь, заключающиеся в более медленном всасывании феназепама, отсутствии пиковых концентраций действующего начала и установлении постоянного уровня содержания препарата в плазме крови на протяжении 8 ч.

2. При трансдермальном введении феназепама в отличие от энтерального активный метаболит не обнаружен во все исследуемые интервалы времени.

3. Различия в фармакокинетике и метаболизме феназепама при разных путях введения препарата согласуются с данными исследования фармакодинамики: что при нанесении крысам ТТС фенаперкутен, по сравнению с введением феназепама внутрь отмечается увеличение продолжительности анксиолитического эффекта при снижении седативного и отсутствии миорелаксантного действия.

ЛИТЕРАТУРА

1. Ю. А. Александровский, *Пограничные психические расстройства*, Медицина, Москва (2000).

2. А. Е. Васильев, Н. А. Платэ, М. М. Фильштейн и др., Патент № 14592215 РФ, *Бюл. откр.*, 20.11.95.
3. Т. А. Воронина, *Автореф. дис. докт. мед. наук*, Москва (1979).
4. Т. А. Воронина, Ю. И. Вихляев, Л. Н. Неробкова и др., *Феназепама*, А. В. Богатский (ред.), Наукова Думка, Киев (1982), сс. 87 – 169.
5. Т. А. Воронина, С. Б. Середенин, *Руководство по экспериментальному (доклиническому) изучению новых фармакологических веществ*, Москва (2000), сс. 126 – 131.
6. Т. Д. Гарибова, В. П. Жердев, Т. А. Воронина и др., *Экспер. и клин. фармакол.*, № 6, 48 – 50 (1993).
7. В. П. Жердев, А. Л. Экономов, А. П. Родионов и др., *Хим.-фарм. ж.*, № 7, 11 – 15 (1979).
8. В. П. Жердев, А. Л. Экономов, *Фармакол. и токсикол.*, № 3, 32 – 36 (1983).
9. Г. Г. Незнамов, И. С. Морозов, В. Г. Барчуков, и др., *Экспер. и клин. фармакол.*, № 4, 17 – 21 (1997).
10. В. К. Пиотровский, С. В. Благодатских, В. А. Шор и др., *Фармакол. и токсикол.*, № 1, 7 – 10 (1991).
11. С. Б. Середенин, Т. А. Воронина, *Экспер. и клин. фармакол.*, **55**(1), 6 – 12 (1998).
12. А. Б. Смулевич, С. Б. Иванов, М. Ю. Дробышев, *Ж. невропатол. и психиатрии*, **98**(8), 4 – 13 (1998).
13. А. Л. Экономов, В. П. Жердев. *Хим.-фарм. ж.*, **8**, 97 – 100 (1980).
14. P. Brunci, T. Vial, and J. L. Evreux, *Lyon Pharm.*, **41**(6), 513 – 516 (1990).
15. S. Salzman, V. Goldenberg, and J. Bruce, *J. Clin. Psychiatry*, **62**(3), 149 – 152(2001).
16. R. Schutz, *Benzodiazepines. A handbook. Basic data, analytical methods, pharmacokinetics and comprehensive literature*, Springer Verlag, Berlin, Heidelberg, New York (1987).

Поступила 11.03.02

A COMPARATIVE STUDY OF THE PHARMACOKINETICS AND EFFICACY OF FENAZEPAM UPON TRANSDERMAL AND ENTERAL ADMINISTRATION

V. P. Zherdev, T. A. Voronina, T. L. Garibova, G. B. Kolyvanov, A. A. Litvin, A. K. Sariev, V. N. Tokhmakhchi, and A. E. Vasil'ev

Laboratory of Pharmacokinetics and Laboratory of Clinical Psychopharmacology, Institute of Pharmacology, Russian Academy of Medical Sciences, Baltiiskaya Str., 8, Moscow, 125315 Russia

The concentration of fenazepam in the blood plasma of rats upon application of the transdermal therapeutic system (TTS) fenapercuten was very low, incomparable to the drug concentration (recalculated to equal input doses) upon intravenous or enteral administration. Nevertheless, the TTS exhibited a pronounced anxiolytic and weak sedative action in the absence of any side myorelaxant effect. The agent responsible for adverse side effects (3-hydroxyfenazepam) was not determined in the blood plasma upon the TTS application. A steady-state concentration of fenazepam in the blood plasma of rats was observed between 2nd and 8th hours upon fenapercuten application, which agrees with the duration of anxiolytic action of the parent drug.