

## ИЗУЧЕНИЕ ФАРМАКОКИНЕТИЧЕСКИХ И ФАРМАКОДИНАМИЧЕСКИХ ЭФФЕКТОВ ИСРАДИПИНА У БОЛЬНЫХ АРТЕРИАЛЬНОЙ ГИПЕРТЕНЗИЕЙ

Л. И. Светый<sup>1</sup>, С. Н. Алехин<sup>2</sup>

Установлено, что регулярный прием исрадипина приводит к росту средних величин  $C_{\max}$  на 21,7 % и  $AUC$  на 21,8 %, что способствует возрастанию фармакодинамических эффектов, однако кумуляции не происходит ( $Cl$ ,  $T_{1/2}$  и  $T_{\max}$  достоверно не меняются). Максимум гемодинамического эффекта исрадипина после однократного приема внутрь в дозе 5 мг совпадает со временем достижения максимальной концентрации в крови. Прослеживается достоверная корреляционная связь между гипотензивным эффектом, ОПСС и концентрацией исрадипина в плазме крови.

**Ключевые слова:** артериальная гипертензия, исрадипин, центральная гемодинамика, гипотензивный эффект, концентрация исрадипина в плазме крови

### ВВЕДЕНИЕ

Для лечения артериальной гипертензии (АГ) широко применяют блокаторы “медленных” кальциевых каналов (БМКК) [2 – 4, 9]. Кроме гипотензивного действия, БМКК обладают антиангинальным, кардиопротекторным и рядом других положительных свойств. Изучение связи между дозой препаратов, их концентрацией в плазме крови и величиной клинического эффекта помогает оптимизировать проводимую терапию [2, 3, 6, 7]. С этой целью провели исследование по изучению фармакокинетики исрадипина и сопоставление фармакодинамического эффекта исрадипина с концентрацией препарата в сыворотке крови больных с АГ после однократного приема препарата внутрь и в условиях курсового лечения.

### МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

В исследование было включено 17 больных артериальной гипертензией (АГ) I и II степени повышения АД (ВОЗ/МОАГ/ДАГ 1, 1999) [1, 5], из них 7 женщин (средний возраст  $49,1 \pm 1,6$  лет) и 10 мужчин (средний возраст  $52,3 \pm 1,8$  лет). Обязательным условием включения пациентов в группы явилось их согласие на проведение исследования. Проведено изучение фармакокинетики исрадипина (ломира) фирмы “Sandoz” (Швейцария) и сопоставление фармакодинамического эффекта исрадипина с концентрацией препарата в сыворотке крови больных с АГ после его однократного приема и на фоне курсового лечения. Для фармакокинетических исследований были отобраны пациенты без патологии печени, почек и желудочно-кишечного тракта.

В период предварительной диагностики, занимавшей 5 – 7 дней, больным не проводили медикаментоз-

ную антигипертензивную терапию. Артериальное давление измеряли трехкратно в положении сидя, на правой руке. При оценке артериального давления учитывали средний результат трех измерений с интервалом 5 – 7 мин.

17 больных, принимавших участие в исследовании, были разделены на две группы. Одна группа принимала исрадипин в дозе 5 мг два раза в сутки, другая принимала исрадипин в дозе 2,5 мг два раза в сутки. В день исследования до приема и через 0,5, 1, 1,5, 2, 4, 6, 8, 10 ч после приема препарата проводили оценку показателей центральной гемодинамики.

Показатели центральной гемодинамики определяли с помощью секторальной (двухкамерной) и одномерной эхокардиографии (ЭХОКГ) на аппарате фирмы “Toshiba” модели SSH-40A (Япония).

Спустя 2 – 3 мин после регистрации показателей центральной гемодинамики у больных брали пробы крови из локтевой вены до и через 0,5; 1; 1,5; 2; 4; 6; 8 и 10 ч после приема препарата. Изучение фармакодинамического действия и фармакокинетически исрадипина проводили в “остром тесте” перед длительной терапией и на фоне регулярного приема в течение 4 недель.

Концентрацию исрадипина в плазме крови определяли с помощью разработанной оригинальной методики высокоэффективной жидкостной хроматографии.

Объем собираемой крови составлял 6 – 8 мл. Центрифугирование гепаринизированной крови проводили в течение 5 мин при скорости вращения 1500 об. в мин. Отделенную плазму переносили в герметически закрываемую пробирку и хранили в замороженном состоянии при температуре  $-20^{\circ}\text{C}$  до анализа.

Анализ осуществляли следующим образом. К 1 мл плазмы, содержащей исрадипин, добавляли 100 мкл 2 М NaOH и наносили на колонку “Extrelut”. Элюирование осуществляли 6 мл хлороформа. После упаривания досуха под вакуумом с помощью роторного испарителя сухой остаток растворяли в 120 мкл подвижной фазы и 100 мкл наносили на хроматографическую ко-

<sup>1</sup> Кафедра клинической фармакологии (зав. — акад. РАМН В. Г. Кулес) ММА им. И. М. Сеченова, Москва, 1119881, ул. Б. Пироговская, 2/6.

<sup>2</sup> Кафедра клинической фармакологии на базе ГКБ № 23, Москва, 109204, ул. Яузская, 11, кор. 5.

лонку “Ultrasphere” ODS (4,6 × 250 мм) с размером частиц сорбента 5 мкм. Подвижная фаза состояла из смеси ацетонитрила и дистиллированной воды, содержащей 1,5 % триэтиламина и 1,5 % хлорной кислоты, в объемном соотношении 1:1. Скорость потока подвижной фазы составляла 1,5 мл/мин. Детектирование осуществляли с помощью УФ-спектрофотометрического детектора на длине волны 325 нм. Количественный анализ проводили методом абсолютной калибровки. Калибровку осуществляли следующим образом. К 1 мл плазмы, не содержащей исрадипина, добавляли такой объем стандартного раствора исрадипина, чтобы конечная его концентрация в плазме составляла 1; 2,5; 5; 7,5; 10; 12,5; 15 и 20 нг/мл. Далее поступали согласно описанной выше методике. Калибровочная кривая в указанном диапазоне концентраций была линейной.

Для расчета фармакокинетических параметров использовали программу M-IND, разработанную в лаборатории фармакокинетики Института профилактической медицины. Статистическую обработку проводили с помощью пакета “Statgraf” на персональном компьютере “Apricot-XD” (Великобритания). Итоговую статистическую обработку результатов проводили с использованием методов вариационной статистики и корреляционного анализа. Различия считали достоверными при  $p < 0,05$ .

## РЕЗУЛЬТАТЫ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ

Динамика концентрации исрадипина в плазме крови испытуемых после однократного приема 2,5 и 5 мг и на фоне курсового назначения представлена на рисунке, а фармакокинетические параметры — в табл. 1 и 2. Из представленных данных видно, что при применении исрадипина в дозе 5 мг при разовом и курсовом назначении (через 4 недели) после очередной дозы препарата выявлено увеличение средних величин  $C_{\max}$  на 21,7 % и  $AUC$  на 21,8 % ( $p < 0,05$ ), что приводит к возрастанию фармакодинамических эффектов, однако кумуляции при этом не происходит ( $Cl_r$ ,  $T_{1/2}$  и  $T_{\max}$  до-

стоверно не меняются). При сравнении значения  $C_{\max}$  при разовом и курсовом приеме исрадипина в дозе 2,5 мг отмечено статистически достоверное изменение величины на 31,1 % ( $p < 0,01$ ).

При лечении исрадипином в дозе 5 мг величина равновесной концентрации достигается через 7 дней и находится в пределах от  $2 \pm 0,22$  до  $5 \pm 0,7$  нг/мл.

При сопоставлении фармакокинетических параметров у 2-х групп больных, получавших исрадипин в разовой дозе 2,5 и 5 мг, отмечено, что общая направленность одинакова, так как показатели  $T_{\max}$ ,  $Cl_r$ ,  $V_d$ ,  $MRT$  достоверно не изменялись. Величины  $C_{\max}$ ,  $T_{1/2}$ , и  $AUC$  достоверно отличались соответственно на - 71,1 %, - 23,7 %, - 61,9 % при  $p < 0,01$  (табл. 1 и 2).

Динамика артериального давления в зависимости от концентрации исрадипина в плазме крови больных при разовом приеме 2,5 и 5 мг в течение 10 ч приведена на рисунке. У больных при приеме исрадипина в дозе 5 мг АД начинало снижаться уже через 0,5 ч, максимальное понижение АД отмечено через  $1,6 \pm 1,11$  ч, затем АД постепенно повышалось, возвращаясь к исходному уровню через 10 ч (рисунок, а). Сопоставляя время наступления гипотензивного эффекта с динамикой концентрации препарата в плазме крови можно полагать, что начало гипотензивного эффекта совпадает с величиной концентрации  $4 \pm 54$  нг/мл, максимальное гипотензивное действие соответствует величине максимальной концентрации  $7,8 \pm 0,89$  нг/мл. Начало “ускользания” гипотензивного эффекта совпадало со снижением концентрации ниже уровня 5 нг/мл (рисунок, а). Динамические изменения УО и МО не коррелировали с изменениями концентраций препарата в плазме крови. На фоне разового и курсового приема исрадипина ЧСС достоверно практически не меняется.

Отмечается высокая корреляционная связь между средней концентрацией исрадипина в крови и средними процентными изменениями АД<sub>ср</sub> (при разовом приеме коэффициент корреляции  $r = 0,9$ , при курсовом приеме  $r = 0,96$ ),  $p < 0,001$  (рисунок, а). Аналогичная связь отмечена между средней концентрацией исрадипина в крови и средним процентным уменьшением ОПСС ( $r = 0,85$  и  $r = 0,90$ ) при  $p < 0,001$ .

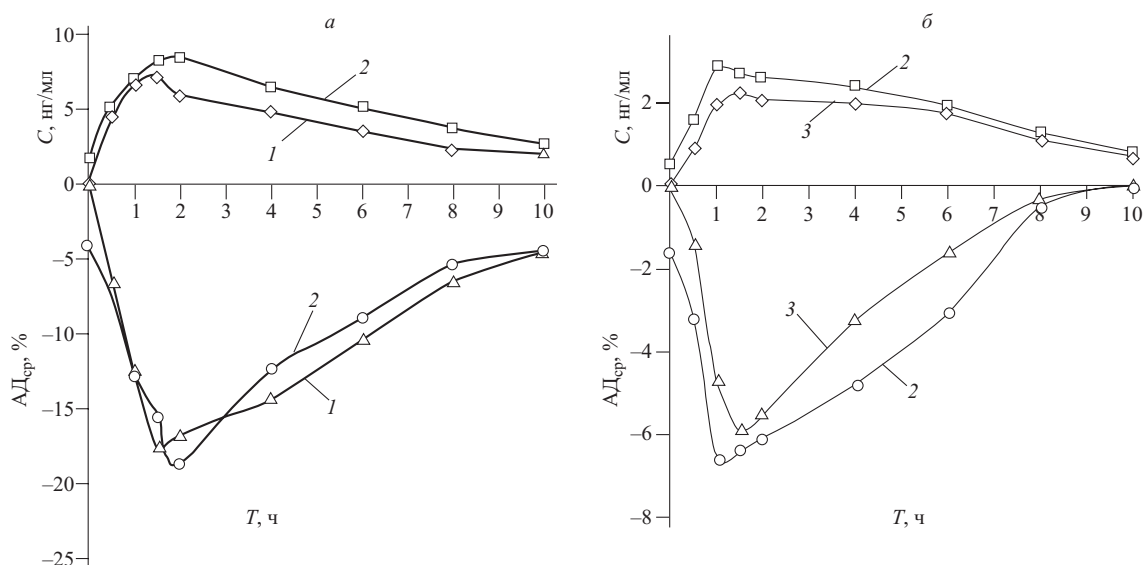
Таблица 1. Основные фармакокинетические параметры исрадипина (5 мг) при разовом и курсовом приеме

Параметры	Разовый прием	Курс	%
$T_{\max}$ , ч	$1,61 \pm 0,11$	$1,81 \pm 0,09$	+ 12,4
$C_{\max}$ , нг/мл	$7,8 \pm 0,89$	$9,5 \pm 0,10$	+ 21,7*
$T_{1/2}$ , ч	$3,96 \pm 0,3$	$4,56 \pm 0,43$	+ 15,1
$AUC$ , нг · ч/мл	$48,12 \pm 5,46$	$58,64 \pm 6,18$	+ 21,8*
$Cl_r$ , л/ч	$119,1 \pm 12,7$	$102,2 \pm 12,3$	- 14,1
$V_d$ , л	$673,0 \pm 79,7$	$684,2 \pm 82,1$	+ 1,6
$MRT$ , ч	$6,18 \pm 0,42$	-	-

**Примечание.** Здесь и в табл. 2: \* - изменения достоверны ( $p < 0,05$ ).  $T_{\max}$  — время наступления максимальной концентрации препарата в плазме крови,  $C_{\max}$  — максимальная концентрация препарата в плазме крови,  $T_{1/2}$  — период полувыведения препарата,  $AUC$  — площадь под фармакокинетической кривой концентрация — время,  $Cl_r$  — общий клиренс,  $V_d$  — объем распределения,  $MRT$  — время удержания препарата в плазме крови.

Таблица 2. Основные фармакокинетические параметры исрадипина (2,5 мг) при разовом и курсовом приеме

Параметры	Разовый прием	Курс	%
$T_{\max}$ , ч	$1,75 \pm 0,25$	$1,55 \pm 0,25$	- 11,4
$C_{\max}$ , нг/мл	$2,25 \pm 0,15$	$2,95 \pm 0,18$	+ 31,1*
$T_{1/2}$ , ч	$3,02 \pm 0,44$	$3,32 \pm 0,38$	+ 9,9
$AUC$ , нг · ч/мл	$18,32 \pm 0,91$	$20,04 \pm 1,68$	+ 9,38
$Cl_r$ , л/ч	$136,8 \pm 6,8$	$124,8 \pm 6,25$	- 8,8
$V_d$ , л	$592,1 \pm 58,6$	$596,1 \pm 48,7$	+ 0,67
$MRT$ , ч	$5,92 \pm 0,44$	-	-



Изменение АД при приеме 5 мг (а) и 2,5 мг (б) исрадипина в зависимости от его концентрации: 1 – разовая доза 5 мг, 2 – курсовой прием, 3 – разовая доза 2, 5 мг.

При приеме исрадипина в дозе 2,5 мг некоторые изменения показателей центральной гемодинамики (УО, МО, ОПСС, АД) были более чем в два раза меньше изменений центральной гемодинамики при приеме исрадипина в дозе 5 мг. Такая разница получена и при изменениях фармакокинетики при этих дозах. Из этого следует, что исрадипин имеет дозозависимый эффект.

Исрадипин в дозе 2,5 мг при разовом и курсовом приеме оказывает более слабый клинический эффект, чем при приеме 5 мг. Изменение показателей центральной гемодинамики, которые были статистически недостоверны, не превышали 10 % от исходного уровня, и уже к 6 – 8 ч достигали исходного уровня.

Несмотря на слабый фармакодинамический эффект дозы 2,5 мг, как и при дозе 5 мг отмечается такая же достоверная корреляционная связь между средней концентрацией исрадипина в крови и процентными изменениями АДср ( $r = 0,89$  и  $r = 0,87$ ), и ОПСС ( $r = 0,90$  и  $r = 0,94$ ) при  $p < 0,001$ .

При курсовой терапии у некоторых больных отмечался подъем АД. При сопоставлении у этих больных гипотензивного эффекта и концентрации исрадипина в плазме крови отмечено, что эти подъемы АД происходили в те часы, когда концентрация препарата была ниже 5 нг/мл.

В связи с этим дополнительно 7 больным изменили дозировку: прием препарата осуществлялся через 6 ч 3 раза в сутки. При двукратном приеме препарата эффективная концентрация удерживается только в течение 6 ч, после чего АД значительно повышается. При трехкратном приеме исрадипина отмечалось увеличение концентрации препарата в плазме крови и стабилизация гипотензивного эффекта.

На рисунке проанализированы кривые динамического изменения АД и концентрации препарата в плаз-

ме крови при разных дозах с целью определения оптимальной дозы исрадипина.

При приеме 2,5 мг исрадипина через  $1,75 \pm 0,25$  ч на фоне  $C_{max}$ , равном  $2,25 \pm 0,15$  нг/мл, отмечается статистически недостоверное снижение АД на 6 %, эта концентрация является неэффективной и не вызывает стабильного снижения АД. Статистически значимое снижение АД на 17,9 % ( $p < 0,05$ ) отмечено при приеме 5 мг исрадипина через  $1,61 \pm 0,11$  ч на фоне  $C_{max}$  равном  $7,8 \pm 0,89$  нг/мл.

При приеме 5 мг исрадипина более выраженный гипотензивный эффект удерживался в течение 6 ч, что соответствует концентрации препарата в плазме в пределах 5,2 – 5 нг/мл (рисунок, а). Следовательно, для удержания АД на достигнутом уровне, т.е. на терапевтическом уровне активности необходимо, чтобы концентрация препарата в плазме крови составляла приблизительно 5 нг/мл. Поэтому можно было прогнозировать лучший клинический эффект при трехкратном применении, что подтверждено в наших исследованиях.

## ВЫВОДЫ

1. Регулярный прием исрадипина приводит к росту средних величин  $C_{max}$  на 21,7 % и  $AUC$  21,8 %, что способствует возрастанию фармакодинамических эффектов, однако кумуляции при этом не происходит ( $Cl_r$ ,  $T_{1/2}$  и  $T_{max}$  достоверно не меняются). Максимум гемодинамического эффекта исрадипина после однократного приема внутрь в дозе 5 мг совпадает со временем достижения максимальной концентрации в крови.

2. Прослеживается достоверная корреляционная связь между гипотензивным эффектом, ОПСС и концентрацией исрадипина в плазме крови.

## ЛИТЕРАТУРА

1. Клинические рекомендации. Профилактика, диагностика и лечение первичной артериальной гипертензии в Российской Федерации. *Клин. фармакол. и тер.*, № 3, 5 – 30 (2000).
2. В. Г. Кукес, *Клин. фармакол.*, ГЭОТАР Медицина, Москва (2000).
3. В. И. Метелица, *Справочник по клинической фармакологии сердечно-сосудистых лекарственных средств*, Медицина, Москва (1996).
4. Л. И. Ольбинская Л. И., Т. Е. Морозова, О. А. Варганова, *Кардиология*, № 3, 33 – 36 (1994).
5. Б. А. Сидоренко, Д. В. Преображенский, М. К. Пересыпко, *Consilium Medicum.*, № 3, 12 – 15 (2000).
6. Б. А. Сидоренко, Д. В. Преображенский, *Антагонисты кальция*, АОЗТ “Информатик”, Москва (1999).
7. R. P. Hof and U. T. Ruegg, *Amer. J. Med.*, **84**(3B), 363 – 382 (1988).
8. K. Luomanmaki and J. Inkovaara, *J. Cardiovasc. Pharmacol.*, **20**, 296 – 303 (1992).
9. Y. Yodfat, D. Bar-On, and M. Amir, *J. Hum. Hypertens*, **10**, 1117 – 1122 (1994).

Поступила 04.03.02

## PHARMACOKINETICS AND PHARMACODYNAMICS OF ISRADIPINE IN PATIENTS WITH ARTERIAL HYPERTENSION

L. I. Svetiy<sup>1</sup>, S. N. Alekhin<sup>2</sup>

<sup>1</sup> Clinical Pharmacology Department, Sechenov Medical Academy, ul. Bol'shaya Pirogovskaya 13, Moscow, 119881 Russia

<sup>2</sup> Clinical Pharmacology Department, City Clinical Hospital No. 23, ul. Yauzskaya 11/5, Moscow, 109204 Russia

It was established that a regular administration of isradipine is accompanied by an increase in the mean values of  $C_{\max}$  (by 21.7 %) and  $AUC$  (by 21.8 %), which leads to extension of the pharmacodynamics effects without cumulation (the values of  $Cl_v$ ,  $T_{1/2}$ , and  $T_{\max}$  remain unchanged). The maximum hemodynamic effect of isradipine upon a single administration in a single dose of 5 mg coincides with the time or reaching the maximum drug concentration in the blood ( $T_{\max}$ ). There is a reliable correlation between the hypotensive effect, the peripheral vascular resistance, and the concentration of isradipine.