

В. В. Саликова, В. Е. Ноников, Ю. Б. Белоусов

ОСОБЕННОСТИ ФАРМАКОКИНЕТИКИ ПРОЛОНГИРОВАННЫХ ПРЕПАРАТОВ ТЕОФИЛЛИНА ТЕОПЭКА И ЭУФИЛОНГА У БОЛЬНЫХ ПОЖИЛОГО ВОЗРАСТА С ХРОНИЧЕСКИМИ ОБСТРУКТИВНЫМИ ЗАБОЛЕВАНИЯМИ ЛЕГКИХ

Москва

FEATURES OF PHARMACOKINETICS OF SUSTAINED DRUG PREPARATION OF THEOPEC AND EUPHYLONG IN ELDERLY PATIENTS WITH COPD

V. V. Salikova, V. E. Nonikov, Y. B. Belousov

summary

By means of the open randomized study design features of pharmacokinetics and pharmacodynamics of two sustained drug preparations of theophylline (TP) named as Theopec (T) (for double medication per day in 8⁰⁰ and 20⁰⁰ p.m.) and Euphylong (E) (for single medication in 20⁰⁰ p. m.) were investigated in 59 elderly patients with COPD (bronchial asthma, chronic obstructive bronchitis). After 9—10 days of treatment, the daily monitoring of TP concentration in blood serum revealed that the TP concentration at the background of both drugs administration was restricted by limits of the therapy during the whole period of medication. In the period from 2⁰⁰ to 8⁰⁰ p.m. the TP concentration was significantly greater in the E group than the one in the T group ($p < 0.01$). The parameter analysis of pharmacokinetics during the steady-state stage revealed that minimal TP concentrations were $6,75 \pm 0,46$ mkg/ml in the E group and $6,88 \pm 0,4$ mkg/ml in the T group, and maximal ones were $13,55 \pm 0,67$ mkg/ml and $12,5 \pm 0,79$ mkg/ml respectively. The time of the reachment of the maximal concentration $4,13 \pm 0,41$ hours for the E group and $13,6 \pm 0,66$ hours for the T one. During the night time, the TP concentration in blood serum after T medication was smaller, on average, on 14,7 % in comparison with the day time.

The parameters revealing the absorbtional velocity and intencity in the night (the average TP concentration in the time interval from 2⁰⁰ to 6⁰⁰ p. m. named as $C_{2^{00}-6^{00}}$, the square under the concentration curve in that time period, and the parameter (C_{av}) revealing the percent of $C_{2^{00}-6^{00}}$ exceed over the averaged daily concentration) were significantly greater in the E group ($p < 0.01$). The T group demonstrated the smaller range of TP concentration fluctuation in blood serum in comparison with the averaged TP concentration. The revealed features of pharmacokinetics are illustrated by dynamics of parameters of the respiratory function in the morning and evening time. The subjects medicated with E performed significantly greater values of the peak expiratory flow in 8⁰⁰ p.m. in comparison with T. That featuers of E in single dosage makes it more preferable for patients with "sleep" asthma.

резюме

В открытом рандомизированном исследовании были изучены особенности фармакокинетики и фармакодинамики двух пролонгированных препаратов теофиллина (ТФ) — Теопэка (Т) — препарат для двукратного приема в сутки (8⁰⁰ и 20⁰⁰) — и Эуфилонга (Э) — для однократного приема (20⁰⁰) — у 59 больных пожилого возраста с хроническими обструктивными заболеваниями легких (бронхиальная астма, хронический обструктивный бронхит). На 9—10-е сутки лечения суточный мониторинг концентрации ТФ в плазме крови показал, что концентрация ТФ на фоне приема обоих препаратов находилась в пределах терапевтических границ практически в течение всех суток. В период от 2⁰⁰ до 8⁰⁰ часов концентрация ТФ в группе Э была достоверно выше по сравнению с группой Т ($p < 0,01$). При анализе параметров фармакокинетики на стадии steady-state выявлено, что минимальные концентрации ТФ были $6,75 \pm 0,46$ мкг/мл в группе Э и $6,88 \pm 0,4$ мкг/мл в группе Т, максимальные — $13,55 \pm 0,67$ мкг/мл и $12,5 \pm 0,79$ мкг/мл соответственно. Время достижения максимальной концентрации ТФ было $4,13 \pm 0,41$ часа у Э и $13,6 \pm 0,66$ часа у Т. В ночное время, по сравнению с дневным, концентрации ТФ в сыворотке крови после приема Т была ниже в среднем на 14,7 %. Параметры, отражающие скорость и интенсивность абсорбции в ночное время (средняя концентрация ТФ в интервале от 2⁰⁰ до 6⁰⁰ ночи — $C_{2^{00}-6^{00}}$, площадь под кривой концентраций в этот же период времени и показатель, отражающий процент превышения $C_{2^{00}-6^{00}}$ над среднесуточной концентрацией C_{av}) были достоверно выше у Э ($p < 0,01$). В группе Т был выявлен меньший размах колебаний концентраций ТФ в плазме крови в сравнении со среднесуточной концентрацией ТФ. Выявленные особенности фармакокинетики иллюстрируются динамикой

показателей ФВД в утреннее и вечернее время. У лиц, получавших Э, наблюдались достоверно более высокие показатели пиковой скорости выдоха в 8⁰⁰ по сравнению с Т. Это особенность Э в однократном режиме делает предпочтительным его использование у больных с «ночной» астмой.

Начиная с 40-х годов теofilлин (ТФ) широко применяется в клинической практике для лечения больных с хроническими обструктивными заболеваниями легких [6]. Его бронходилатирующий эффект появляется уже при концентрации ТФ в сыворотке крови 5 мкг/мл и в дальнейшем увеличивается пропорционально увеличению логарифма концентрации ТФ [5, 7]. Оптимальным терапевтическим интервалом концентраций считаются пределы от 8 до 20 мкг/мл [4]. При концентрации ТФ свыше 20 мкг/мл значительно увеличивается риск возникновения серьезных побочных реакций [4, 5]. Проблему постоянного поддержания концентрации ТФ в сыворотке крови в пределах терапевтического окна частично решило появление пролонгированных препаратов ТФ: при уменьшении числа приемов лекарственных средств увеличилась надежность режима дозирования [8].

Однако дальнейшее клиническое изучение препаратов ТФ с замедленным высвобождением и разработка методов определения концентрации ТФ в биологических средах с исследованием фармакокинетических параметров выявили ряд новых проблем, которые в основном обусловлены высокой индивидуальной и межиндивидуальной вариабельностью в фармакокинетике пролонгированных препаратов ТФ. Взаимодействие различных факторов (как генетических особенностей биотрансформации лекарственных средств, так и средовых — особенности питания, курение, возраст, потребление алкоголя, различных лекарств, заболевания внутренних органов, циркадные ритмы и др.) может заметно влиять на уровень концентрации ТФ в сыворотке крови в процессе лечения [4, 9, 10]. В настоящее время проблема лечения хронических обструктивных заболеваний легких у больных пожилого возраста становится все более актуальной в связи с увеличением заболеваемости бронхиальной астмой у данного контингента и с процессом старения населения [3]. Немногочисленные исследования по фармакокинетике ТФ у этих больных противоречивы: есть сообщения об уменьшении степени всасывания и ускорении элиминации ТФ [8, 14].

С целью оптимизации лечения пролонгированными препаратами ТФ с учетом их фармакокинетических параметров (на стадии равновесных концентраций) у больных пожилого возраста с хроническими обструктивными заболеваниями легких проведено исследование по сравнительному изучению двух пролонгированных препаратов ТФ: теопэка (НПО «Биотехнология», Россия) — препарат 12-часового действия для двукратного приема в сутки и эуфилонга (фирма «Бик Гульден», Германия) — препарат 24-часового действия для однократного приема в сутки.

В исследование было включено 59 больных, 30 из которых получали эуфилонг (Э) и 29 — теопэк (Т). Т представлял собой таблетки, содержащие 300 мг ТФ, Э — капсулы, различающиеся по содержанию ТФ: основная доза — 375 мг и «минор» — капсулы по 250 мг ТФ для титрования дозы. Т назначался дважды в день в 8—00 и 20—00, Э — однократно в 20—00.

В исследование включались больные с обструктивными заболеваниями легких (бронхиальная астма и/или хронический обструктивный бронхит), соответствующие критериям включения в исследование и с учетом критериев исключения.

Критерии включения: мужчины или женщины старше 60 лет, которые имели признаки хронического обструктивного бронхита или бронхиальной астмы.

Критерии исключения: одновременное получение бронхолитиков других групп за исключением ситуационного приема бета-адреномиметиков для купирования приступов затрудненного дыхания, указания в анамнезе на эпилепсию и судорожные приступы, побочные эффекты на прием ТФ в прошлом, наличие таких сопутствующих заболеваний, как тахисистолическая аритмия, недавний инфаркт миокарда, гипертрофическая кардиомиопатия, тяжелая артериальная гипертензия, гипертиреоз, серьезные нарушения функции печени, почек, повышение уровня креатинина более 200 ммоль/л, язва желудка или двенадцатиперстной кишки.

В период исследования исключался прием препаратов, которые способны изменять фармакокинетику или фармакодинамику ТФ (например, бета-адреноблокаторы, эритромицин или тетрациклин и др.), а также пищевых ксантинов.

При соответствии больного указанным выше критериям и наличии информированного письменного согласия пациента на участие в исследовании назначалась начальная доза препаратов, которая определялась с учетом массы больного, возраста, фактора курения из расчета в среднем 9—10 мг ТФ в сутки на 1 кг массы больного. Выбор препарата ТФ осуществлялся методом компьютерной рулетки. В дальнейшем доза пролонгированных препаратов ТФ корректировалась в зависимости от концентрации ТФ в плазме крови, клинической эффективности, наличия побочных эффектов.

Характеристика больных. В группу Т включено 29 больных (18 мужчин и 11 женщин), средний возраст $68,67 \pm 1,51$ года, средняя масса $77,10 \pm 2,37$ кг, средний рост $174,00 \pm 1,47$ см. Бронхиальная астма была диагностирована у 15 больных, хронический обструктивный бронхит — у 14. В группу Э было включено 30 больных

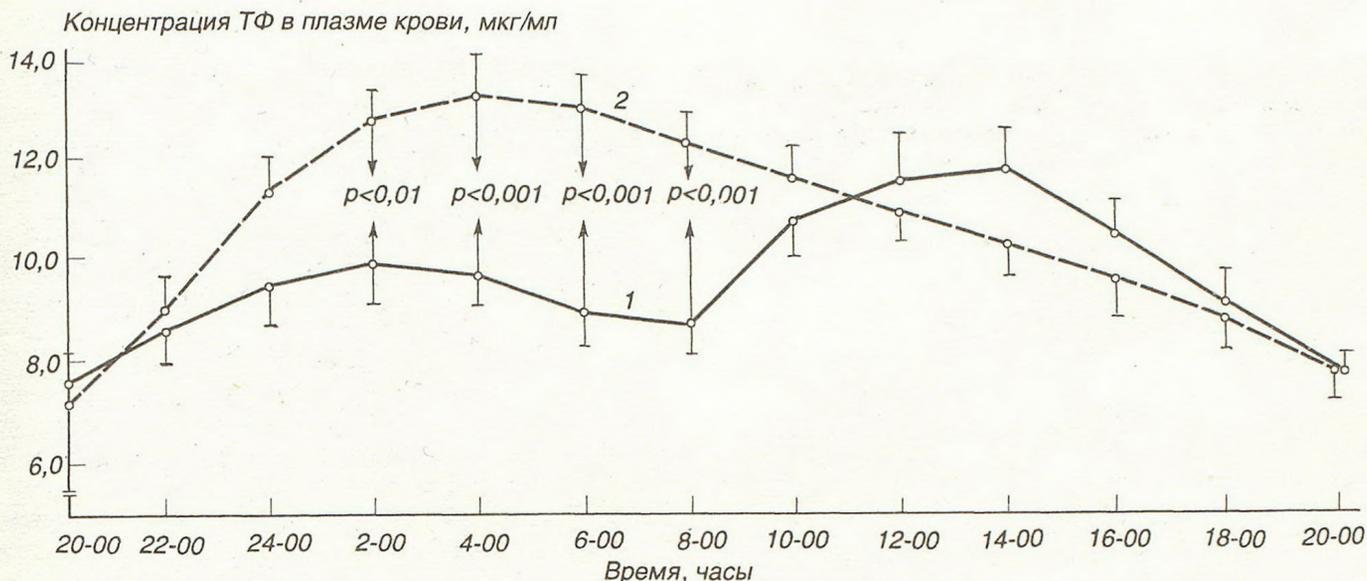


Рис. 1. Концентрация ТФ в плазме крови на фоне приема Теоэка и Эуфилонга у больных пожилого возраста с хроническими обструктивными заболеваниями легких (192—216-е часы приема пролонгированных препаратов ТФ) ($M \pm m$)

1 — группа теопэка, 2 — группа эуфилонга.

(16 мужчин и 14 женщин) средний возраст $64,29 \pm 1,59$ года, средняя масса $78,14 \pm 1,79$ кг, средний рост $169,21 \pm 1,45$ см. Бронхиальная астма была диагностирована у 19 больных, хронический обструктивный бронхит — у 10.

При исследовании легочной вентиляции анализу были подвергнуты следующие параметры ФВД: ЖЕЛ, ФЖЕЛ, ОФВ₁, пиковая скорость выдоха, по кривой «поток-объем» рассчитывались моментные объемные скорости, соответствующие уровню выхода 25—50—75 % форсированной жизненной емкости легких (ФЖЕЛ) — МОС₂₅, МОС₅₀ и МОС₇₅. Перечисленные показатели определялись на автоспироанализаторе CSA-800 («Фукуда», Япония) и кардиореспираторном комплексе EDV-100 («Эрих Егер», Германия). Бронхиальное сопротивление (Raw) измерялось методом кратковременного прерывания потока воздуха при спокойном дыхании на аппарате «Бронхоскрин» («Эрих Егер», Германия). Для проверки правильности выполнения проб с форсированным дыханием и выбора лучшей попытки (в автоматизированном или ручном режиме) проводился качественный анализ кривых «поток — объем» по общепринятым критериям. Исследование параметров ФВД проводилось дважды в сутки в 8—00 и 20—00 исходно и на 5, 10, 15, 20, 90-е сутки лечения.

Изучение концентрации ТФ в плазме крови производилось путем забора проб крови в 8 часов утра на 5-е и 10-е сутки лечения и последующим определением концентрации радиоиммунным методом (реактивы «Теофиллин РИА—МАТ», фирма «Бик Сангтек», Германия). На 9—10-е сутки лечения (192—216-е часы приема пролонгированных препаратов ТФ) проводился суточный мониторинг концентрации ТФ в сыворотке крови с

забором проб крови через каждые 2 часа в течение суток (с 20—00 9-го дня и до 20—00 10-го дня лечения). Это исследование проводилось у 31 больного из вышеуказанной всей группы (16 получали Т, 15 — Э). Статистическому анализу подверглись следующие фармакокинетические показатели для стадии steady — state [4, 12]: характеристики степени абсорбции (максимальная концентрация — C_{max} , минимальная концентрация — C_{min} , площадь под кривой на steady — state стадии — AUC_{ss} , средняя концентрация — $C_{av} = AUC_{ss}/24$ час); характеристика скорости абсорбции, время достижения C_{max} — T_{max} , процент отклонения концентрации от C_{av} (peak-to-trough fluctuation) — $\%PTF = 100(C_{max} - C_{min})/C_{av}$, процент колебаний концентрации — $\%swing = 100 \cdot (C_{max} - C_{min})/C_{min}$, процент уменьшения C_{max} (residue) — $\%RES_{max} = 100 C_{min}/C_{max}$, процент уменьшения C_{av} — $\%RES_{av} = 100 C_{min}/C_{av}$, процент флюктуации AUC — $\%AUCF = 100(AUC_{над} C_{av} + AUC_{под} C_{av})/AUC_{ss}$; характеристика пролонгированного препарата ТФ (время «плато», во время которого концентрация ТФ удерживается в интервале от $0,75 C_{max}$ до $C_{max} - T_{75\%} C_{max}$); хронотерапевтические характеристики (соотношение средней концентрации с 2—00 до 6—00 $C_{av_{2-00-6-00}}$ и среднесуточной концентрации C_{av}) — $\%nocturnal\ excess = 100(C_{av_{2-00-6-00}} - C_{av})/C_{av}$.

Начальная доза Т составила $600,00 \pm 0,00$ мг/сут, Э — $692,3 \pm 20,02$ мг/сут. На этом фоне на 5-е сутки лечения в 8—00 концентрация ТФ в сыворотке крови составила $10,2 \pm 0,17$ мкг/мл в группе Т и $10,92 \pm 0,42$ мкг/мл в группе Э. Таким образом, концентрация ТФ в плазме крови в обеих груп-

Таблица

Фармакокинетические параметры пролонгированных препаратов ТФ для стадии steady-state у пожилых больных с хроническими obstructивными заболеваниями легких ($M \pm m$)

Параметры	Теопэк	Эуфилонг	Досто- верность различий
C_{max} , мкг/мл	$12,50 \pm 0,79$	$13,55 \pm 0,67$	
C_{min} , мкг/мл	$6,88 \pm 0,40$	$6,75 \pm 0,46$	
AUC_{ss} , мкг/мл/час	$232,79 \pm 13,78$	$257,27 \pm 13,62$	
C_{av} , мкг/мл	$9,70 \pm 0,57$	$10,72 \pm 0,56$	
T_{max} , час	$13,60 \pm 0,66$	$4,13 \pm 0,41$	
RTF, %	$57,35 \pm 3,22$	$64,08 \pm 4,72$	
Swing, %	$82,40 \pm 6,11$	$114,59 \pm 20,68$	
RESmax, %	$55,79 \pm 1,92$	$50,10 \pm 2,76$	
RESav, %	$71,39 \pm 1,94$	$62,99 \pm 3,02$	$p < 0,05$
AUCF, %	$12,54 \pm 1,07$	$14,93 \pm 1,22$	
$T75\% C_{max}$, час	$15,33 \pm 1,14$	$14,63 \pm 0,89$	
$C_{av_{2-00-6-00}}$	$9,49 \pm 0,64$	$12,91 \pm 0,66$	$p < 0,001$
$AUC_{2-00-6-00}$	$37,96 \pm 2,57$	$51,63 \pm 2,65$	$p < 0,001$
nocturnal excess, %	$-2,45 \pm 2,77$	$20,79 \pm 2,51$	$p < 0,001$

пах находилась в пределах терапевтической (8—20 мкг/мл), однако с учетом недостаточной клинической эффективности в группе Т доза препарата была увеличена в среднем до $715,39 \pm 23,18$ мг/сут, в группе Э — до $769,23 \pm 33,39$ мг/сут. Данные средние поддерживающие дозы препаратов больные получали в период от 5 до 10-го дня лечения.

Изучение параметров фармакокинетики на стадии равновесных концентраций проводилось на фоне приема скорректированных доз препаратов. На рис. 1 представлены средние значения концентрации ТФ в период от 192 до 216 часов

приема Э и Т (24-часовой период времени). Хорошо видно, что практически в течение всех суток концентрации ТФ находилась в пределах терапевтической. При этом необходимо отметить, что имелись достоверные различия между кривыми в период от 2—00 до 8—00 часов исследуемых суток.

Фармакокинетические параметры, отражающие среднесуточные показатели степени и скорости абсорбции ТФ из пролонгированных лекарственных форм, сходны за исключением процента уменьшения C_{av} (таблица), который достоверно ($p < 0,05$) меньше в группе Э по сравнению с группой Т. Параметры, отражающие хронотерапевтические характеристики (средняя концентрация ТФ в интервале от 2 до 6 часов ночи — $C_{2-00-6-00}$, площадь под кривой концентраций в этот же период времени и показатель, отражающий процент превышения $C_{2-00-6-00}$ над среднесуточной концентрацией C_{av}), с высокой достоверностью ($p < 0,001$) больше в группе Э по сравнению с группой Т.

Улучшение показателей ФВД отмечалось у больных в обеих группах уже к 5-му дню терапии с устойчивой положительной тенденцией на всем курсе лечения. Выявлено, что в группе больных, принимавших Э, прирост показателей ФВД в 8—00 был достоверно больше, чем в эти же часы у больных в группе Т. На рис. 2 представлена динамика пиковой скорости выдоха в 8—00 и 20—00 на курсе лечения. Видно, что исходно обе группы больных имели меньшие показатели утром в сравнении с вечерами. В дальнейшем, наряду с увеличением значения пиковой скорости выдоха (как в 8—00, так и 20—00), произошло исчезновение раз-

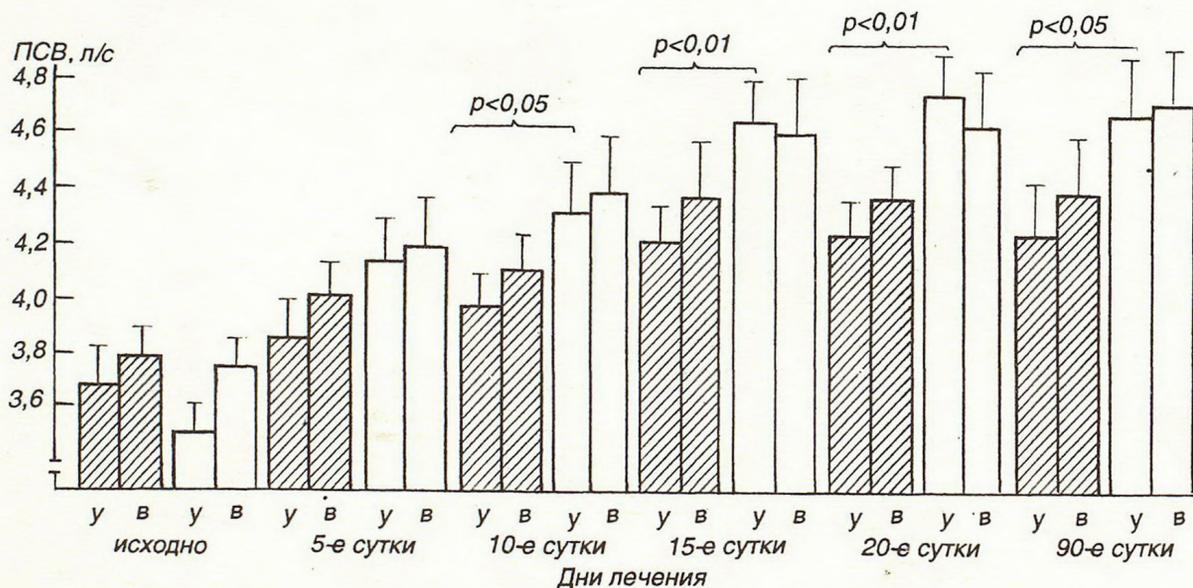


Рис. 2. Динамика и временная структура пиковой скорости выдоха (ПСВ) на фоне лечения пролонгированными препаратами теопиллина ($M \pm m$).

у — утренние измерения в 8-00, в — вечерние измерения в 20-00. Столбики с косой штриховкой — группа теопэка, светлые столбики — группа эуфилонга.

ницы этой величины в утренних и вечерних измерениях в группе Э, в то время как в группе Т сохранилась прежняя структура с меньшими значениями пиковой скорости выдоха в утренние часы по сравнению с вечерними. При этом имелись достоверно более высокие значения пиковой скорости выдоха в 8—00 в группе Э по сравнению с группой Т.

В последнее время появились работы по изучению хронотерапии бронхиальной астмы, поскольку существуют данные о вариабельности в течение суток бронхиальной проходимости и гиперреактивности бронхов. Выяснено, что уровень бронхиальной обструкции возрастает в ночные и ранние утренние часы [1, 4], а М. Turner—Warwick et al. показали, что из обследованных ими 7661 больных с бронхиальной астмой 39 % просыпаются от удушья каждую ночь, 64 % — дважды в неделю и 74 % — раз в неделю [13].

В данном исследовании показано, что оба препарата (и Э в однократном режиме дозирования в сутки, и Т в двукратном режиме дозирования в сутки) создают терапевтическую концентрацию ТФ в плазме крови практически в течение всех суток, минимальные концентрации ТФ были $6,75 \pm 0,46$ мкг/мл в группе Э и $6,88 \pm 0,40$ мкг/мл в группе Т, максимальные — $13,55 \pm 0,67$ мкг/мл и $12,50 \pm 0,79$ мкг/мл соответственно. При этом время достижения максимальной концентрации ТФ было $4,13 \pm 0,41$ час у Э и $13,60 \pm 0,66$ час у Т. В ночное время концентрация ТФ в сыворотке крови после приема Т была ниже в среднем на 14,7 %, что соответствует результатам других исследований, где указывается, что максимальная концентрация ТФ в плазме крови ночью при двукратном режиме дозирования составляет около 75 %, от таковой днем, что может быть обусловлено циркадными особенностями всасывания препаратов [9, 10]. Э в однократном вечернем режиме дозирования создает максимальную концентрацию ТФ именно в ночное время. Это подтверждено при обсчете параметров фармакокинетики на стадии равновесных концентраций, где параметры, отражающие скорость и интенсивность абсорбции в ночное время (средняя концентрация ТФ в интервале от 2 до 6 часов ночи — $C_{2-00-6-00}$, площадь под кривой концентраций в этот же период времени и показатель, отражающий процент превышения $C_{2-00-6-00}$ над среднесуточной концентрацией C_{av}) достоверно выше у Э ($p < 0,001$). Показатель RES_{av} выше в группе Т. Это сви-

детельствует о меньшем размахе колебаний концентраций ТФ в сравнении со среднесуточной концентрацией ТФ, что связано, вероятно, с двукратным режимом дозирования [11].

Выявленные особенности фармакокинетики хорошо иллюстрирует динамика показателей ФВД в утреннее и вечернее время. Именно у лиц, получавших Э, наблюдались достоверно более высокие показатели пиковой скорости выдоха в 8—00 по сравнению с Т (см. рис. 2).

Выводы

1. Теопэк в двукратном режиме дозирования и эуфилонг в однократном режиме дозирования у больных пожилого возраста с обструктивными заболеваниями легких создают терапевтическую концентрацию ТФ в плазме крови практически в течение всех суток.

2. Эуфилонг позволяет добиться более высоких концентраций ТФ в ночные и ранние утренние часы, что проявляется улучшением показателей ФВД в это время, в связи с этим эуфилонг может быть рекомендован у больных с «ночной» астмой.

ЛИТЕРАТУРА

1. Замотаев И. П., Максимова Л. Н. // Клин. мед.— 1985.— № 6.— С. 84—86.
2. Цой А. Н., Гнеушев Б. П., Боговский Б. П. и др. // Фармакол. и токсикол.— 1987.— № 1.— С. 89—91.
3. Чучалин А. Г. // Тер. арх.— 1989.— № 3.— С. 3—8.
4. D'Alonzo G. E., Smolensky M. H., Feldman S. // Am. Rev. Respir. Dis.— 1990.— Vol. 142.— P. 84—90.
5. Hendeles L., Jafrate R. P., Weinberger M. // Clin. Pharmacokinet.— 1984.— Vol. 9.— P. 95—135.
6. Herman G. R., Aynesnorth M. B., Martin J. // J. Lab. Clin. Med.— 1937.— Vol. 23.— P. 135—148.
7. Mitenko P. A., Ogilvie R. I. // N. Engl. J. Med.— 1973.— Vol. 289.— P. 600—608.
8. Rodgers A., Woodhouse K. W., Bateman D. N. // Brit. J. Clin. Pharmacol.— 1988.— Vol. 25, N 4.— P. 523—524.
9. Regazzi M. B., Rondanelli R., Vida E. et al. // Eur. J. Clin. Pharmacol.— 1987.— Vol. 33, N 3.— P. 243—247.
10. Reed R. C., Schwartz H. J. // Ther. Drug Monit.— 1986.— Vol. 8.— P. 155—160.
11. Schmidlin O., Vozeh S., Kellr B. // Eur. J. Clin. Pharmacol.— 1990.— Vol. 39.— P. 253—256.
12. Staundinger H. W., Steinijans A. // Clin. Pharmacol.— 1990.— Vol. 6.— P. 136—147.
13. Turner—Warwick M. // Am. J. Med.— 1988.— Vol. 85, Suppl. 1B.— P. 6—8.
14. Willian Y. W., Dutt A. K., De Soyze N. // Clin. Pharmacol. Ther.— 1985.— Vol. 37, N 4.— P. 472—478.

Поступила 20.01.93