ЛИТЕРАТУРА

1. *Винницкий Л. И.* Основные механизмы действия трентала (пентоксифиллина) на микроциркуляцию // Пат. физиол.— 1979.— № 8.— С. 69—70.
2. *Домникова Н. П., Сидорова Л. Д., Логвиненко А. С.* Выявление и коррекция нарушений сосудисто-тромбоцитарного гемостаза при бронхиальной астме // Этиология, патогенез, клиника, лечение и профилактика бронхиальной астмы.— Л., 1989.— С. 149—152.
3. *Жданов В. Ф., Амосов В. И., Лапекин С. В., Булаев Е. А.* О влиянии беротека и антагониста кальция пердипина на функцию внешнего дыхания и кровообращения у больных бронхиальной астмой и предастмой по данным рентгенопневмополиграфии и перфузионной сцинтиграфии легких // Лечение, неотложная помощь, профилактика неспецифических заболеваний легких. Вопросы реабилитации и организации пульмонологической помощи.— Саратов, 1988.— С. 44—45.
4. *Жданов В. Ф., Амосов В. И., Синицина Т. М., Ярцева Е. Э.* Особенности легочной микроциркуляции и функции внешнего дыхания у больных бронхиальной астмой с системной артериальной гипертензией // Тер. арх.— 1991.— № 10.— С. 144—146.
5. *Квасов В. Т., Турашвили Г. А., Литвинова В. П.* и др. // Оптимизация ведения больных и вопросы клинической фармакологии.— М., 1978.— С. 164—165.
6. *Мухарлямов Н. М., Сатбеков Ж. С., Сучков В. В.* Системная артериальная гипертония у больных хроническими обструктивными заболеваниями легких // Кардиология.— 1974.— № 12.— С. 55—61.
7. *Панфилов Ю. А., Гельфер Л. Ф.* Клинико-патогенетическое обоснование применения трентала у больных хроническим обструктивным бронхитом с дыхательной недостаточностью // Новые методы диагностики и реабилитации больных неспецифическими заболеваниями легких.— М.; Барнаул, 1985.— С. 97—98.
8. *Турашвили Г. А.* Вязкость крови у больных хронической ишемической болезнью сердца с недостаточностью кровообращения и ее медикаментозная коррекция // Этиология, патогенез и лечение сердечной недостаточности.— Оренбург, 1978.— С. 210—211.
9. *Федоров Н. А., Ермильченко Г. В., Винницкий Л. И.* и др. Клинические и экспериментальные данные об участии цГМФ в механизме действия трентала // Клиническое значение препарата трентал.— М., 1977.— С. 24—27.
10. *Шереметьев Ю. А., Штыхно Ю. М., Удовиченко В. И., Левин Г. Я.* Влияние ацетилсалициловой кислоты и пентоксифиллина (трентала) на внутрисосудистую агрегацию эритроцитов, стимулированную арахидоновой кислотой // Бюл. экспер. биол.— 1980.— № 9.— С. 276—279.
11. *Gaspar H.* New aspects of the pathogenesis of atherosclerosis: possible approaches to prevention and treatment // Curr. Med. Res. Opin.— 1981.— Vol. 7, N 3.— P. 142—155.
12. *Hess H., Franke J., Jauch M.* Medikamentose Verbesserung der Fliesseigenschaften des Blutes. Ein wirksames Prinzip zur Behandlung von arteriellen Durchblutungsstörungen // Fortschr. Med.— 1973.— Bd. 91.— S. 743.
13. *Traumann K. J.* Therapie der chronischen peripheren arteriellen Verschlusskrankheit mit Pentoxifyllin // Med. Klin.— 1976.— Bd 71.— S. 465.

Поступила 02.01.92

© КОЛЛЕКТИВ АВТОРОВ, 1992

УДК 616.248-085.234

Ю. Б. Белоусов, М. Г. Абакаров, Л. Е. Холодов, Ю. Ю. Бородин, П. А. Татаринов

ФАРМАКОКИНЕТИКА МОДИФИКАЦИЙ ТЕОПЭКА У БОЛЬНЫХ БРОНХИАЛЬНОЙ АСТМОЙ

Кафедра клинической фармакологии Российского государственного медицинского университета имени Н. И. Пирогова

THEOPAEC MODIFICATIONS PHARMACOKINETICS IN ASTHMA PATIENTS

Yu. B. Belousov, M. G. Abakarov, L. E. Kholodov, Yu. Yu. Borodin, P. A. Tatarinov

Summary

Clinical pharmacokinetics of single dose theopaec modifications (TM) was studied in asthma patients. Optimal dosage schedules were calculated.

It was shown that doses and tablet cover structures were quite similar in TM. Pharmacokinetic differencies of TM concerned only processes of absorbtion. The bioviolability of theophylline in TM was equal and high (nearly 100 %).

Dose and regimen schedules of TM in asthma patients are given. Pharmacokinetic profile monitoring of theophylline is recomended.

Резюме

Изучена клиническая фармакокинетика различных модификаций теопэка после однократного приема и рассчитаны их оптимальные схемы дозирования у больных бронхиальной астмой.

Показано, что фармакокинетические параметры модификаций теопэка по дозам и составу оболочки (таблетки покрытые оболочкой из метилцеллюлозы или из комплексного полимерного носителя) сопоставимы, а различия касаются преимущественно процессов всасывания. При этом биодоступность теофиллина

для всех исследованных лекарственных форм была практически равной и высокой (ок. 100 %).

Приводятся рекомендации по дозированию и режимы применения модификаций теопэка у больных бронхиальной астмой. Делается вывод о целесообразности использования терапевтического лекарственного мониторинга теофиллина.

Теопэк — отечественный пролонгированный препарат теофиллина — хорошо зарекомендовал себя как эффективное средство для лечения бронхиальной астмы [1, 2, 4].

Специалистами ВНИИ биотехнологии разработаны модификации теопэка по дозам (таблетки, содержащие 0,1 г, 0,2 г и 0,3 г теофиллина), по составу и технологии, в частности, таблетки, покрытые оболочкой из метилцеллюлозы или из комплексного полимерного носителя (КПН), который является основным вспомогательным компонентом в таблетках «теопэка», обеспечивающим медленное, контролируемое высвобождение теофиллина из таблеток [3].

В настоящей работе исследована клиническая фармакокинетика различных модификаций теопэка после однократного приема.

Обследовано 25 больных (11 мужчин и 14 женщин) бронхиальной астмой средней тяжести в фазе умеренных клинических проявлений. Больные были разбиты на группы в зависимости от назначаемой медификации теопэка (табл. 1). Группы были однородны по возрасту, массе тела, росту, тяжести заболевания. Все обследованные больные не имели признаков сердечной недостаточности, нарушений функции почек, печени, заболеваний щитовидной железы. За 3—7 суток до исследования больным отменяли препараты теофиллина, исключали из рациона чай, кофе, шоколад. Во время исследования больные не получали других препаратов.

Больные получали однократно теопэк или одну из его модификаций в дозе 0,3 г натощак за 1 час до завтрака. Пробы крови (2 мл) забирали из локтевой вены до и через 1, 3, 5, 8, 12 и 24 ч после приема препарата.

Больных 1-й группы лечили теопэком длительно по 0,3 г два раза в сутки с интервалом 12 ч. При этом пробы крови отбирали на 4-й и 7-й дни лечения — утром до очередного приема (на минимуме концентраций) и через 4 часа после очередного приема (вблизи максимума концентраций).

Анализ теофиллина в пробах сыворотки крови (0,2 мл) после осаждения белков метанолом проводили с помощью микроколоночной высокоэффективной жидкостной хроматографии (хроматограф Милихром-2, колонки 2×80 мм, сорбент — Сепарон C_{18}, элюент: ацетонитрил — фосфатный буфер, pH 6,5, в соотношении 15:85 по объему).

Фармакокинетические параметры рассчитывали в рамках одночастевой открытой модели с двухступенчатым всасыванием по кинетике первого порядка. Расчеты параметров проводили с помощью программы ASKID на IBM-совместимом компьютере (PC AT).

Динамика сывороточных концентраций теофиллина после однократного приема теопэка или его различных модификаций в одинаковой дозе (0,3 г) представлена в табл. 2 и на рис. 1 и 2.

Из приведенных данных видно, что при приеме теопэка в различных модификациях теофиллин поступает в организм с разной скоростью — в первой пробе крови, взятой через 1 час после приема одинаковых доз, средний уровень теофиллина различается в 1,5—2 раза: от 1,8±0,3 мкг/мл при приеме теопэка по 0,3 г без оболочки до 3,0±

Таблица 1

Характеристика групп больных бронхиальной астмой, у которых проведено исследование фармакокинетики теопэка и его модификаций

Группа больных	Число больных в группе	Возраст, годы	Масса тела, кг (рост, см)	Модификация теопэка		Однократная доза, г (мг/кг)	Доза при лечении (интервал 12 ч)	
				Дозировка (в одной таблетке)	Оболочка		на прием, мг	в сутки мг/кг (мг/кг/сут.)
1-я	10	46,6±3,8	69,0±4,8 (166±3)	0,3 г	б/о	0,3 (4,6)	300	600 (8,7)
2-я	5	47,0±3,8	71,2±3,9 (168±4)	0,1 г	б/о	3×0,1 (4,4)	—	—
3-я	5	49,6±3,5	70,4±3,5 (168±2)	0,1 г	МЦ	3×0,1 (4,5)	—	—
4-я	5	47,4±4,4	68,8±4,1 (165±4)	0,1 г	КПН	3×0,1 (4,7)	—	—

Примечание. Здесь и в табл. 2—4 б/о — без оболочки, МЦ — метилцеллюлоза, КПН — комплексный полимерный носитель.

Таблица 2

Концентрации теофиллина (мкг/мл) в сыворотке крови больных в разные сроки после однократного приема в равной дозе (0,3 г) различных модификаций теопэка (M±SE)

Дозировка теопэка в таблетке, оболочка	Время исследования, час					
	1	3	5	8	12	24
0,3 г, б/о	1,84±0,27	3,87±0,45	4,52±0,84	4,06±0,95	3,57±0,76	1,97±0,30
0,1 г, б/о	2,28±1,01	4,44±1,03	5,96±0,06	5,74±0,65	4,38±1,10	1,53±0,40
0,1 г, КПН	3,03±0,45	5,21±0,60	4,53±0,71	4,65±1,18	3,98±0,56	2,00±0,51
0,1 г, МЦ	2,40±0,31	4,15±0,73	4,69±0,97	3,54±0,73	2,83±0,86	1,56±0,34

±0,4 мкг/мл при приеме трех таблеток по 0,1 г, покрытых оболочкой из КПН. Максимальные уровни колеблются в среднем от 4,5 мкг/мл до 6,0 мкг/мл у разных модификаций таблеток теопэка. Различаются и темпы снижения концентраций теофиллина в крови: при приеме, например, таблеток по 0,1 г в оболочке из КПН в интервале от 5 ч до 24 ч уровень теофиллина снижается в 2,2 раза, а при приеме трех таблеток по 0,1 г без оболочки — в 3,9 раза, т. е. снижение концентрации происходит на 70 % быстрее. Поскольку группы больных, получавших разные модификации теопэка, не отличались по возрасту, полу, массе тела (см. табл. 1) и тяжести заболевания, то наблюдаемые различия в фармакокинетике следует объяснять разной скоростью всасывания теофиллина, которая в случае пролонгированных лекарственных форм определяется в основном скоростью высвобождения лекарственного вещества из таблеток.

Исследование высвобождения теофиллина, проведенное нами in vitro показало, что скорости этого процесса заметно различаются у разных модификаций теопэка, причем высвобождение теофиллина из таблеток имеет двухфазный характер, и соотношение быстро и медленно высвобождающихся частей теофиллина также зависит от дозировки таблеток, от наличия или отсутствия оболочки и от материала, из которого она изготовлена.

Рассчитанная методом Нельсона — Вагнера динамика всасывания теофиллина in vivo при приеме различных модификаций теопэка также подтверждает двухфазный характер поступления теофиллина в кровь: первая часть (d_r %) всасывается быстро со скоростью k_r, а оставшаяся часть — медленно (соответственно d_m % и k_m) (рис. 3).

Полученные таким образом значения долей, всасывающихся медленно (d'_m) и быстро (d'_r) различаются для разных модификаций теопэка (табл. 3): d'_m — от 31 до 48 % (в среднем 40±4 %) и d_r — от 52 до 63 % (в среднем 60±4 %). Однако для таблеток теопэка (0,1 г), покрытых оболочкой из КПН, доля быстро высвобождающегося препарата заметно (на 1/3) ниже (d'_r 31 %), чем для таких же таблеток без оболочки (d'_r 48 %), в то же время оболочка из метилцеллюлозы не изменяет соотношение быстро и медленно высвобождающихся долей препарата (d'_r 45 %).

Константы скоростей всасывания ($k_{01,r}$ и $k_{01,m}$) существенно различаются у разных модификаций теопэка. Оболочка из метилцеллюлозы в 1,5 раза

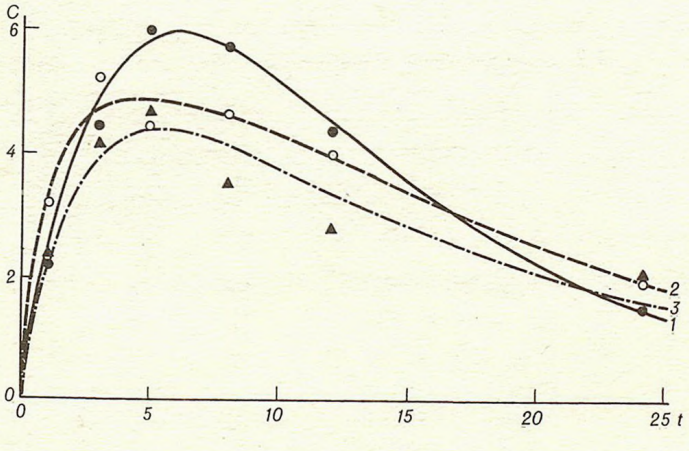

Рис. 1. Динамика сывороточной концентрации теофиллина после однократного приема в дозе 0,3 г различных модификаций теопэка.

По оси абсцисс здесь и на рис. 2, 3 — время в часах, по оси ординат здесь и на рис. 2 — сывороточная концентрация теофиллина в мкг/мл. 1 — теопэк, 0,1 г без оболочки, 2 — теопэк 0,1 с оболочкой из КПН, 3 — теопэк с оболочкой из МЦ.

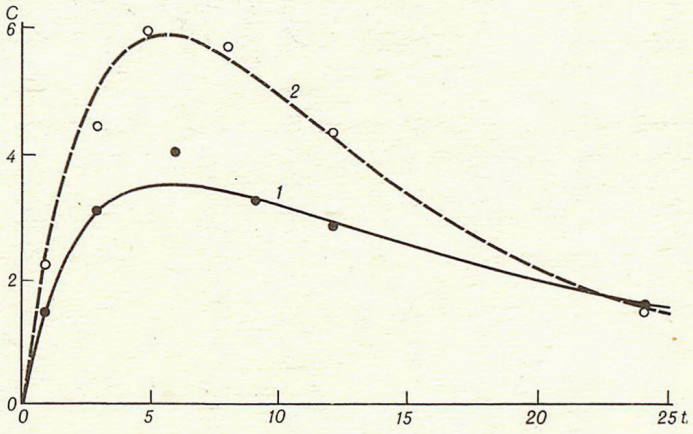

Рис. 2. Динамика сывороточной концентрации теофиллина после однократного приема в дозе 0,3 г различных модификаций теопэка.

1 — теопэк 0,3 г без оболочки, 2 — теопэк 0,1 без оболочки.

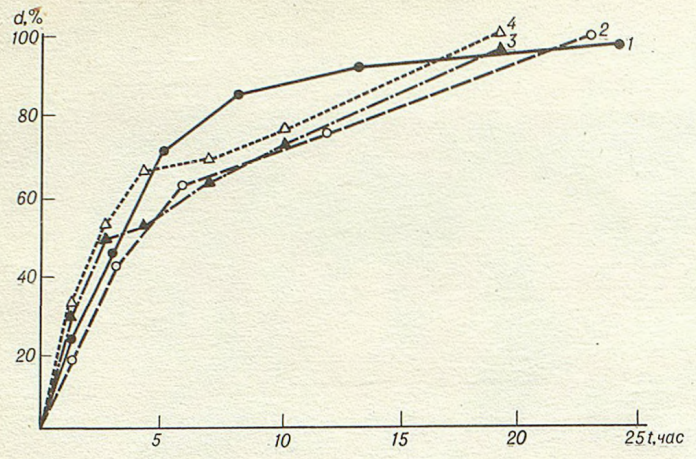

Рис. 3. Динамика всасывания теофиллина после приема различных модификаций теопэка в дозе 0,3 г.

По оси ординат — всосавшаяся доля в процентах от принятой дозы. 1 — теопэк 0,1 г без оболочки, 2 — теопэк 0,3 г без оболочки, 3 — теопэк — 0,1 г с оболочкой из КПН, 4 — теопэк 0,1 г с оболочкой из МЦ.

снижает величину $k_{01,r}$ и в 2 раза величину $k_{01,m}$. Напротив, оболочка из КПН в 1,5 раза увеличивает $k_{01,r}$ и не меняет $k_{01,m}$. Уменьшение дозировки в таблетке с 0,3 г до 0,1 г в 1,5 раза уменьшает $k_{01,r}$ и в 2 раза — $k_{01,m}$. В результате этих изменений во всасывании изменяется максимальная концентрация препарата в крови — оболочка из метилцеллюлозы снижает C_{max} от 5,5 до 4,4 мкг/мл. На столько же снижается C_{max} и при изменении дозировки в таблетке (без оболочки) от $3\times0{,}1$ до 0,3 г, при этом несколько позднее достигается максимальный уровень и увеличивается среднее время удержания (MRT) — с 15,6 до 20,8 час.

Как и следовало ожидать, значения объема распределения (Vd 24—27 л) константы скорости элиминации (K_{el} 0,11—0,12 $ч^{-1}$), общего клиренса (Cl_t 44—54 мл/мин) и периода полуэлиминации ($t_{1/2}$ 6 ч) теофиллина не различаются при приеме разных модификаций теопэка, поскольку эти параметры описывают поведение уже попавшего в организм теофиллина, а эти процессы не зависят от всасывания.

Площадь под кривыми $C \div t$ (AUC) для всех модификаций теопэка, учитывая одинаковую принятую дозу, оказались практически равными между собой и практически равными величине AUC для обычных таблеток теофиллина при той же дозе (0,3 г). Это свидетельствует о практически равной и высокой ($\approx$100 %) степени биодоступности всех исследованных модификаций теопэка. Некоторая тенденция к уменьшению величины AUC и, следовательно, биодоступности наблюдается у таблеток, покрытых оболочкой из метилцеллюлозы, для этих таблеток степень биодоступности оценивается величиной $I=82\pm12$ %, но и в этом случае значение недостоверно ($p>0{,}05$) отличается от 100 %.

На основании исследования фармакокинетики и математического моделирования с помощью программы ASKID фармакокинетических процессов были произведены прогностические расчеты оптимальных схем дозирования для создания и поддержания сывороточных концентраций на эффективном и безопасном уровне — в интервале 10—15 мкг/мл, а также рассчитаны стационарные концентрации теофиллина при длительном приеме изученных модификаций теопэка в одина-

Таблица 3

Фармакокинетические параметры различных модификаций теопэка при однократном приеме в равной дозе (0,3 г) больными бронхиальной астмой

Параметр	Обозначение	Единица измерения	Модификация теопэка (содержание теофиллина в 1 табл., оболочка)			
			0,3 г, б/о	0,1 г, б/о	0,1 г, КПН	0,1 г, МЦ
Константа скорости всасывания (быстрая фаза)	$K_{01,r}$	$ч^{-1}$	0,42	0,61	1,05	0,39
Доля быстрой фазы	d'_r	%	37	48	31	55
Константа скорости всасывания (медленная фаза)	$k_{01,m}$	$ч^{-1}$	0,058	0,102	0,094	0,053
Доля медленной фазы	d'_m	%	63	52	69	45
Период полувсасывания в быстрой фазе	$t_{1/2,a,r}$	ч	1,6	1,1	0,7	1,8
Период полувсасывания в медленной фазе	$t_{1/2,a,m}$	ч	11,9	6,8	7,4	13,1
Период полуэлиминации	$t_{1/2}$	ч	6,3	6,3	6,3	5,8
Максимальная концентрация	C_{max}	мкг/мл	4,4	5,5	4,9	4,4
Время достижения C_{max}	t_{max}	ч	5,9	5,0	4,8	5,1
Среднее время удержания	MRT	ч	20,8	15,6	16,7	18,3
Общий клиренс	Cl_t	мл/мин/кг	0,65	0,62	0,65	0,77
Объем распределения	V_d	л	24,43	24,1	24,2	27,0
		л/кг	0,35	0,35	0,35	0,38
Площадь под кривой Ct	AUC	мкг·мл·$ч^{-1}$	112	113	113	92

Таблица 4

Расчет схем дозирования различных модификаций теопэка и расчет стационарных сывороточных концентраций теофиллина (на минимуме C^{ss}_{min}, на максимуме C^{ss}_{max}) у больных бронхиальной астмой

Группа больных	Содержание в 1 таблетке, оболочка	Схемы приема для достижения C^{ss}_{min}=10 мкг/мл, C^{ss}_{max}=15 мкг/мл			Концентрация (мкг/мл) при приеме D_0=300 мг, t=12 ч (600 мг/сут)					
					Расчет*			Наблюдение		
		D, мг	t, час	мг/сут (мг/кг/сут)	C^{ss}_{min}	C^{ss}_{max}	F	C^{ss}_{min}	C^{ss}_{max}	F
1-я	0,3 г, б/о	500	14,4	830 (12,0)	8,5	11,0	1,3	9,0	11,9	1,2
2-я	0,1 г, б/о	400	12	800 (11,2)	7,0	10,9	1,6	—	—	—
3-я	0,1 г, МЦ	500	12	1000 (14,2)	5,9	8,9	1,5	—	—	—
4-я	0,1 г, КПН	420	12	840 (11,9)	7,3	10,8	1,5	—	—	—

Примечание. Звездочка — расчет по данным о динамике сывороточных концентраций теофиллина после однократного приема модификаций теопэка в дозе 300 мг (1 таблетка по 0,3 г или 3 таблетки по 0,1 г). $F=C^{ss}_{max}/C^{ss}_{min}$

ковых дозах (0,3 г каждые 12 ч).

Расчеты показывают, что больные бронхиальной астмой должны получать суточную дозу 800—1000 мг (11,2—14,2 мг/кг/сут.) в зависимости от варианта лекарственной формы теопэка (табл. 4). При этом разовые дозы составляют 400—500 мг с интервалом 12—14 ч.

Ясно, что, поскольку эти расчеты проведены с использованием усредненных значений концентраций и фармакокинетических параметров, то и схемы дозирования теопэка получились усредненными. Следовательно, для некоторых больных расчетные значения доз и исходные значения «эффективных» концентраций могут оказаться излишне высокими, для других больных — недостаточными для достижения эффекта. Поэтому во избежание риска интоксикации лечение следует начинать с суточных доз, которые на 25—30 % ниже расчетных, например, с дозы 300 мг, назначаемой каждые 12 ч, т. е. 600 мг/сут. Расчеты показали, что в этом случае в среднем будут достигаться уровни от $C^{ss}_{min}=6\div8$ мкг/мл на минимуме до $C^{ss}_{max}=8\div11$ мкг/мл на максимуме.

Реально наблюдаемые стационарные концентрации у больных, длительно получающих таблетки теопэка по 0,3 г без оболочки, оказываются несколько выше, чем расчетные значения: в среднем C^{ss}_{min} 9,9 мкг/мл (на 16,5 % выше расчетного значения) и C^{ss}_{max} 11,9 мкг/мл (на 8,2 % выше расчетного значения), т. е. на уровне эффективных концентраций.

В среднем эта схема дозирования (2 раза в сутки по 300 мг), судя по расчетам, приводила к поддержанию концентраций теофиллина в крови на уровне, лишь приближающемся к 10 мкг/мл; тем не менее у части больных эта доза оказывается эффективной, в этом случае нет необходимости повышать дозу. Если же эффект лечения по этой схеме недостаточен, то суточная доза может быть повышена, например, до 300 мг теопэка с интервалом 8 ч., т. е. 3 раза в сутки. Эта доза (900 мг/сут) близка к средней расчетной величине (см. выше).

Однако для эффективной и безопасной терапии и особенно для принятия решения о повышении доз целесообразно использовать терапевтический лекарственный мониторинг, т. е. вести лечение под контролем концентрации теофиллина в сыворотке крови больных.

ЛИТЕРАТУРА

1. *Белоусов Ю. Б., Абазова Ф. И., Холодов Л. Е.* и др. Фармакокинетика и оценка эффективности теопэка — отечественной лекарственной формы теофиллина — при бронхиальной астме // Сов. мед.— 1990.— № 4.— С. 63—67.
2. *Корж О. Б., Выговский В. П., Стадниченко Р. А.* и др. Теопэк в лечении больных обструктивными заболеваниями органов дыхания // Врач. дело.— 1990.— № 1.— С. 41—42.
3. *Сиротин Е. А.* Что такое теопэк? // Тер. арх.— 1989.— № 3.— С. 153—154.
4. *Чучалин А. Г., Калманова Е. Н., Шмушкович Б. И.* и др. Применение нового отечественного пролонгированного теофиллина в терапии бронхиальной астмы // Лечение, неотложная помощь, профилактика неспецифических заболеваний легких. Вопросы реабилитации и организации пульмонологической помощи.— Саратов, 1988.— С. 3—5.

Поступила 18.04.92.