

УДК 616.12—009.72—02:615.217.24

ФАРМАКОЛОГИЯ

С. Э. Акопов, М. А. Саркисян

Исследование фармакодинамики и фармакокинетики
 нифедипина при нарушениях мозгового кровообращения

(Представлено чл.-корр. АН Армянской ССР Э. С. Габриеляном 11/V 1988)

Нифедипин считается одним из препаратов выбора при терапии регионарных, в том числе и церебральных дисциркуляций (¹). Это определяет необходимость самых тщательных исследований его клинической фармакологии, которая при нарушениях мозгового кровообращения (НМК) практически не исследовалась.

Была изучена фармакодинамика и фармакокинетика нифедипина у 56 больных с НМК при однократном приеме препарата. Нифедипин назначался в дозе 20 мг внутрь, причем использовались две его лекарственные формы—препарат «Коринфар» (ГДР) и «Адалат» (ФРГ). Первый назначался внутрь, второй—под язык. Концентрацию нифедипина в плазме оценивали в соответствии с существующими рекомендациями (^{2–5}). Расчет параметров фармакокинетики препарата осуществлялся на ЭВМ «Электроника—60». Анализировали следующие параметры: время запаздывания ($T_{зап.}$), время достижения максимума концентрации ($T_{макс.}$), период полувсасывания ($T_{1/2}$), период полуэлиминации ($T_{0.5}$), максимальная концентрация (C_{max}), площадь под фармакокинетической кривой (AUC), кажущийся пероральный клиренс (CL) и среднее время удержания (MRT). Связывание препарата в плазме оценивали методом равновесного диализа (²).

Фармакодинамику препаратов оценивали, с одной стороны, по влиянию на сердечный выброс и объемный кровоток по сонным артериям, а с другой,—по их антиагрегантному эффекту. Мозговой кровоток и сердечный выброс определяли на доплерографе SD—100 «Vincimed» (Швеция), агрегацию тромбоцитов—на агрегометре (Payton) (США). Полученный материал подвергали анализу с применением методов многомерного статанализа и теории распознавания образов на ЭВМ ЕС—1033 с использованием пакета прикладных программ BMDP—77.

Средние величины параметров фармакокинетики нифедипина для двух его лекарственных форм приведены в табл. 1 и 2. Как видно из этих данных, они отличаются по своим кинетическим параметрам. Адалат быстро всасывается, и его максимальная концентрация в крови выше, чем для коринфара. По периоду полуэлиминации и клиренсу эти препараты достоверно не отличались друг от друга, хотя адалат

выводился из организма несколько быстрее. Эти различия позволяют рекомендовать адалат в тех случаях, когда необходимо достижение быстрого и значительного эффекта, например при гипертонических кризах. При курсовом назначении, по-видимому, выгоднее использование коринфара. Однако проведенный анализ показал, что для обеих лекарственных форм имеет место выраженная вариабельность фармакокинетических параметров у различных больных. Для адалата, например, максимальная концентрация колебалась в пределах 25—195 нг/мл, период полуэлиминации—от 0,5 до 5,5 ч и т. д. Аналогичные колебания отмечены и в случае коринфара. Поэтому было проведено разделение обследованных больных на классы, отличающиеся по типу фармакокинетики исследованных препаратов (табл. 1 и 2). Выделение таких классов означает, что при одинаковой дозировке нифедипина больным с НМК его терапевтический эффект может сильно варь-

Таблица 1
Фармакокинетика и фармакодинамика адалата у больных с НМК

ПАРАМЕТР		Группа в целом, n=12	Тип А, n=4	Тип В, n=3	Тип С, n=3
T _{max} , ч		0.583 ±0.08	0.500 ±0.01	0.563 ±0.06	0.601 ±0.05
T _α _{0.5} , ч		0.14 ±0.03	0.10 ±0.02	0.11 ±0.01	0.10 ±0.01
T _β _{0.5} , ч		3.13 ±0.36	4.10 ±0.66	2.50 ±0.26	1.51 ±0.77
C _{max} , нг/мл		71.8 ±6.7	95.1 ±3.8	75.4 ±7.8	40.7 ±5.9
AUC, нг/мл/ч		149.5 ±19.9	178.8 ±7.2	150.5 ±28.5	53.8 ±12.9
Cl, л/ч		189.7 ±42.5	112.6 ±4.7	141.8 ±24.4	409.3 ±79.3
MRT, ч		3.6 ±0.41	4.4 ±0.60	4.9 ±2.00	2.1 ±0.90
Увеличение ударного объема, %		3.1 ±1.25	4.4 ±2.30	5.1 ±3.30	0.9 ±0.81
Увеличение объемного кровотока по сонным артериям, %	0.5ч	14.1 ±3.5	25.3 ±4.6	17.2 ±2.7	3.8 ±2.6
	3.0ч	9.9 ±3.3	21.3 ±4.5	6.2 ±3.8	0
	6.0ч	5.6 ±2.3	13.7 ±4.3	1.8 ±0.8	0
Уменьшение агрегации тромбоцитов, %	0.75ч	30.7 ±7.2	50.7 ±11.7	31.6 ±15.3	14.6 ±8.0
	3.0ч	15.6 ±5.3	27.2 ±11.6	7.3 ±3.8	3.1 ±3.0
	6.0ч	5.9 ±2.6	11.0 ±5.8	1.6 ±1.7	0

Таблица 2

Фармакокинетика и фармакодинамика коринфара у больных с ИМК

ПАРАМЕТР	Группа в целом, n=44	Тип А, n=11	Тип В, n=21	Тип С, n=11
$T_{1/2\beta}$, ч	0.711 ± 0.09	1.290 ± 0.21	0.560 ± 0.10	0.395 ± 0.07
T_{max} , ч	2.83 ± 0.08	2.60 ± 0.30	2.91 ± 0.11	2.95 ± 0.05
$T_{0.5}^{\alpha}$, ч	0.045 ± 0.04	0.30 ± 0.66	0.49 ± 0.06	0.52 ± 0.07
$T_{0.5}^{\beta}$, ч	4.90 ± 0.64	3.52 ± 1.53	4.75 ± 0.80	6.51 ± 1.21
C_{max} , нг/мл	40.9 ± 3.2	17.0 ± 1.3	38.5 ± 1.8	69.4 ± 3.1
AUC, нг/мл/ч	159.2 ± 20.7	70.6 ± 19.9	192.6 ± 19.5	310.4 ± 33.7
CL, л/час	216.6 ± 39.6	524.7 ± 57.8	132.4 ± 15.6	67.6 ± 8.7
MRT, ч	7.1 ± 0.74	6.3 ± 2.10	7.0 ± 0.80	8.1 ± 1.32
Уменьшение агрегации тромбоцитов, %	3.0ч	42.5 ± 4.8	0	31.7 ± 5.7
	8.0ч	14.8 ± 4.6	0	55.7 ± 7.6
			12.4 ± 5.1	21.7 ± 6.9

ровать, по-видимому, за счет различий в фармакокинетике препарата.

Для проверки этого предположения была проанализирована связь между фармакокинетикой и фармакодинамикой нифедипина. Как видно из табл. 1, адалат приводит к увеличению у обследованных больных сердечного выброса и объемного кровотока по сонным артериям. При этом его эффект различался в выделенных подгруппах и зависел от логарифма концентрации препарата в крови (коэффициент корреляции 0,8). У трех больных, у которых концентрация препарата в крови была ниже 40 нг/мл, эффект вообще отсутствовал. Интересно отметить, что увеличение у одного больного дозы препарата с 20 до 30 мг привело к отчетливому увеличению мозгового кровотока. Длительность эффекта препарата также зависела от фармакокинетики. При относительно высоких значениях периода полужизни и низких значениях клиренса эффект адалата на мозговой кровоток сохранялся до 6 ч, в группах же с быстрым выведением препарата он исчезал уже к 3 часу. Аналогичные связи наблюдались и для антиагрегантного эффекта адалата и коринфара (табл. 1 и 2). И здесь значительный и длительный эффект (до 8 ч) наблюдался при достижении высокой концентрации нифедипина в крови и его относительно медленном выведении из организма.

Таким образом, оценка фармакокинетики нифедипина позволяет прогнозировать его терапевтический эффект, что создает основу для оптимизации его использования у больных ИМК. Проведенный клас-

тер-анализ показал, что отнесение обследуемого больного к одному из выделенных типов фармакокинетики нифедипина возможно по ограниченному числу измерений концентрации препарата в крови. Для коринфара только по определению концентрации препарата через 2, 3 и 4 ч после приема возможно определить решающие правила отнесения обследуемого больного к одному из трех выделенных классов фармакокинетики со статистической достоверностью в 97,7%. Это позволит сразу выделить подгруппу больных (тип А), которым использование этого препарата не показано, ввиду его плохого всасывания и быстрого выведения из организма. Отличия фармакокинетики нифедипина в классах (типах) В и С также диктуют его применение у этих больных в различной дозировке и с разной частотой суточного назначения.

Однако терапевтический эффект нифедипина зависит не только от параметров его фармакокинетики. Обследуемых больных отличает и выраженная вариабельность фармакодинамических параметров нифедипина. Его эффект зависит от чувствительности к нему сосудов и тромбоцитов, конкретных условий гемодинамики и др. Так, в случае, когда адалат вызывал не увеличение, а уменьшение сердечного выброса (у двух больных), он приводил и к понижению мозгового кровотока. Аналогичным образом, несмотря на высокую концентрацию нифедипина в крови у 14% обследованных больных, получавших адалат и коринфар, не отмечалось уменьшения агрегации тромбоцитов. Оказалось, что у этих больных тромбоциты полностью утратили чувствительность к нифедипину.

Другим фактором, определяющим эффективность препарата, является его взаимодействие с эндогенными физиологически активными соединениями. Нами исследован в этом плане простагландин. У части больных нифедипин приводил к более или менее выраженному увеличению концентрации простагландина в крови, и это хорошо коррелировало с его антиагрегантным эффектом (коэффициент корреляции 0,7).

Наконец, обсуждая природу факторов, определяющих сосудистотромбоцитарные эффекты нифедипина, необходимо указать, что они зависят и от его связывания в плазме. У обследованных больных с НМК связывание нифедипина с белками плазмы колебалось от 65 до 95%. Кроме того было обнаружено, что до 20% нифедипина могут связывать эритроциты, причем этот параметр был также весьма вариабельным.

Таким образом, терапевтический эффект нифедипина определяется целым комплексом факторов, связанных с особенностями его фармакокинетики и фармакодинамики у различных больных. Очевидно, что оптимизация использования этого препарата при нарушениях мозгового кровообращения требует предварительной оценки этих особенностей и разработки индивидуализированных схем назначения препарата.

Греванский
медицинский институт

Նիֆեդիպինի ֆարմակադինամիկայի և ֆարմակակինետիկայի
ուսումնասիրումներ ուղեղի արյան շրջանառության խանգարման ժամանակ

Ցույց է տրված, որ ուղեղային արյան շրջանառության խանգարմամբ
տարբեր հիվանդների մոտ նիֆեդիպինի ֆարմակակինետիկայի ցուցանիշները
դժվարորեն տարբեր են: Նիֆեդիպինի ազդեցությունը ուղեղային արյան հոսքի
թրոմբոցիտների ագրեգացիայի վրա պայմանավորված է պրեսյարատի կոն-
ցենտրացիայով արյան մեջ, ինչպես նաև՝ նիֆեդիպինի նկատմամբ ուղեղային
անոթների, թրոմբոցիտների և արյան մեջ պրոստագլիկինի կոնցենտրացիա-
յից:

ЛИТЕРАТУРА—ԳՐԱԿԱՆՈՒԹՅՈՒՆ

¹ H. Gelmers, Amer. J. Cardiol., v. 59, № 3 (1987). ² Д. О. Румянцев, В. К. Пшопровский, О. С. Рябоконь, Фармакол. и токсикол., № 3 (1986). ³ K. Miyazaki, N. Kohri, T. Arita et al., J. Chromatography, v. 310, № 1 (1984). ⁴ R. McAllister, Amer. J. Med., v. 81, № 6 (1986). ⁵ K. Schlossmann, Arzneim. Forsch., v. 22, № 3 (1972).