УДК 616.127—005.8 : 615.5

В. Г. КУКЕС, Е. Т. ГНЕУШЕВ, С. В. ЗАГРЕБИН, А. К. СТАРОДУБЦЕВ,
Г. А. БЕЛЯКОВА, А. Б. КАЗАРЯН

ОСОБЕННОСТИ ФАРМАКОКИНЕТИКИ ПРОПРАНОЛОЛА У БОЛЬНЫХ С ИНФАРКТОМ МИОКАРДА

Изучены особенности фармакокинетики широко применяемого β -блокатора пропранолола у больных с инфарктом миокарда. Выявлены значительные изменения, связанные с нарушением процессов всасывания, метаболизма и выведения препарата.

При инфаркте миокарда, как правило, сопровождающемся той или иной степенью недостаточности кровообращения, фармакокинетика многих лекарственных препаратов резко меняется. С одной стороны, наблюдаются замедление и неполная абсорбция препаратов из желудочно-кишечного тракта [3, 7, 8]. Кроме того, применение наркотических средств также вызывает изменение процесса абсорбции [6]. С другой стороны, отмечается удлинение времени полувыведения, уменьшение объема распределения и снижение клиренса препаратов у больных с инфарктом миокарда и сердечной недостаточностью [1, 2, 4, 5, 9], что приводит к повышению уровней максимальной, средней и минимальной концентраций их в крови и возникновению нежелательных побочных явлений.

Целью нашего исследования явилось изучение особенностей фармакокинетики наиболее широко применяемого β -блокатора пропранолола у больных с инфарктом миокарда.

Обследовано 11 больных с инфарктом миокарда (4 женщины и 7 мужчин в возрасте от 46 до 76 лет). Диагноз основывался на анамнезе, клинических данных, динамике ЭКГ, активности ферментов и концентрации миоглобина в крови. Повторный инфаркт миокарда был у 1 больного, гипертоническая болезнь—у 5 человек.

Больные были разделены на две группы: I—больные с инфарктом миокарда на 1—2-е сутки (6 человек, один из них с резко выраженным болевым синдромом), II—больные на 6—8-й день развития инфаркта (5 человек). Фармакокинетика пропранолола при приеме внутрь (доза 80 мг) была изучена у всех 11, а при внутривенном назначении (доза 5 мг)—у 6 больных. При внутривенном назначении препарата кровь для определения концентрации пропранолола забирали через 2, 5, 10, 20, 30, 60, 120 и 240 минут после окончания введения препарата, при назначении внутрь—через 30, 60, 90, 120, 240, 360, 480 и 600 минут после приема препарата. Внутривенное введение препарата предшествовало оральному назначению в тех случаях, когда оба способа введения были применены к одному и тому же больному, а интервал между исследованиями составлял 24 часа.

Сопоставление фармакокинетических параметров пропранолола у больных с инфарктом миокарда проводили в сравнении с контрольной группой, состоящей из 8 человек с гипертонической болезнью без выраженных явлений недостаточности кровообращения. При назначении внутрь фармакокинетика была изучена у всех больных, при внутривенном введении—у 5 человек.

Концентрацию пропранолола в плазме крови определяли методом высокоэффективной жидкостной хроматографии с использованием обратимой фазы «Spherisorb-ODS-2», 5 мкр. (колонка 250×4,6 мм). Экстракцию препарата из плазмы и хроматографическое разделение на колонке проводили по оригинальной методике, разработанной в нашей лаборатории. Для регистрации пропранолола использовали флюоресцентный детектор фирмы «Kratos», модель 970. Длина волны возбуждения—276, эмиссии—340 нм.

Определяли следующие фармакокинетические параметры: V_p —объем распределения (л), Cl —общий клиренс препарата (л/мин), $T_{1/2}$ —время полувыведения (мин), $T_{1/2}^{a6}$ —время полуабсорбции (мин), $T_{макс}$ —время достижения максимальной концентрации (мин), $C_{макс}$ —максимальная концентрация препарата в крови (нг/мл плазмы), АИС—площадь под кривой (мкг/мл/мин) и F —биодоступность препарата (%). Все расчеты проводили с использованием программируемого калькулятора «HP-41C» (США). Для расчетов фармакокинетических параметров пропранолола при приеме внутрь использовали одночастевую, а при внутривенном назначении—двухчастевую математическую модель всасывания.

У больных I группы $T_{макс}$ достигалось значительно позже по сравнению со II группой, составляя в среднем 225 ± 21 и 120 ± 21 мин соответственно ($p < 0,05$). $C_{макс}$ в крови больных I группы была выше по сравнению со II группой— 225 ± 31 и 149 ± 39 нг/мл плазмы соответственно, хотя статистически достоверного различия между этими значениями не установлено ($p > 0,05$). АИС у больных I группы была достоверно выше (113 ± 21 мкг/мл/мин), чем у больных II группы ($60,8 \pm 15,0$ мкг/мл/мин, $p < 0,05$). Значения $T_{1/2}$ в обеих группах практически не различались, составляя для I и II групп 274 ± 35 и 252 ± 52 мин соответственно. Несмотря на то, что статистически достоверного различия между значениями Cl в обеих группах не было, следует отметить явную тенденцию к его снижению у больных I группы ($0,52 \pm 0,02$ л/мин) по сравнению со II ($1,4 \pm 0,45$ л/мин). V_p у больных I группы был значительно ниже (195 ± 16 л), чем у II (468 ± 117 л), но статистически достоверного отличия не было ($p > 0,05$). $T_{1/2}^{a6}$ у больных I группы было более высоким (73 ± 17 мин), чем во II группе (35 ± 8 мин).

Особого внимания заслуживает больной с резко выраженным болевым синдромом (1-е сутки инфаркта миокарда). $T_{1/2}$ у него составило 577 мин, а АИС—всего 36,0 мкг/мл/мин. Большое значение $T_{1/2}^{a6}$ (187 мин) у этого больного указывает на явное нарушение процесса абсорбции препарата из желудочно-кишечного тракта, следствием чего явилось и низкое значение $C_{макс}$ в крови (40 нг/мл).

Биодоступность пропранолола определяли у 5 человек (4 из II и 1 из I группы с болевым синдромом). У больных II группы она составляла $36,7 \pm 8,9\%$, у больного с болевым синдромом— $15,3\%$. Резкое снижение F у этого больного, по-видимому, связано с применением наркотических препаратов [6].

Значения фармакокинетических параметров в контрольной группе составили: $V_p - 940 \pm 195 \text{ л}$, $Cl - 3,37 \pm 0,88 \text{ л/мин}$, $T_{1/2} - 211 \pm 25 \text{ мин}$, $T_{1/2}^{a6} - 17 \pm 4 \text{ мин}$, $AUC - 31,9 \pm 7,1 \text{ мкг/мл/мин}$, $T_{\text{макс.}} - 105 \pm 6 \text{ мин}$, $C_{\text{макс.}} - 92 \pm 23 \text{ нг/мл}$ плазмы и $F - 26,8 \pm 3,6\%$.

Сравнение фармакокинетических параметров пропранолола в контрольной и у больных I группы с инфарктом миокарда выявило ряд закономерностей. $T_{\text{макс.}}$ в I группе было значительно большим ($p < 0,001$), а $C_{\text{макс.}}$ выше ($p < 0,01$), чем в контрольной группе. Значения $T_{1/2}^{a6}$ и АИС у больных I группы были также выше, чем в контрольной ($p < 0,01$ и $p < 0,001$ соответственно). Различий в показателях $T_{1/2}$ практически не было. Снижение значений V_p и Cl пропранолола у больных I группы по сравнению с контрольной также статистически достоверно ($p < 0,05$).

Характер изменения фармакокинетических параметров пропранолола у больных II группы по отношению к контрольной имел такую же тенденцию, как и в I группе, но статистически достоверное отличие ($p < 0,05$) отмечалось только у показателя $T_{1/2}^{a6}$.

Таким образом, нами установлено, что при инфаркте миокарда отмечается изменение фармакокинетики пропранолола, связанное с нарушением процессов всасывания, метаболизма и выведения препарата, следствием чего является высокая концентрация препарата в крови и удлинение времени ее достижения.

Кафедра клинической
фармакологии I ММИ
им. И. М. Сеченова

Поступила 8/ I 1988 г.

Վ. Գ. ԿՈՒԿԵՍ, Ե. Տ. ԳՆԵՍԻՇԵՎ, Ս. Վ. ԶԱԳՐԵԲԻՆ, Ա. Կ. ՍՏԱՐՈՉՈՒԹՅԵՎ,
Գ. Ա. ԲԵԼՅԱԿՈՎԱ, Ա. Բ. ԴԱԶԱՐՅԱՆ

ՍՐՏԱՄԿԱՆԻ ԻՆՖԱՐԿՏՈՎ ՀԻՎԱՆԴԵՆՐԻ ՄՈՏ ՊՐՈՊՐԱՆՈԼՈԼԻ
ՖԱՐՄԱԿՈԿԻՆԵՏԻԿ ԱՌԱՆՁՆԱՀԱՏՎՈՒԹՅՈՒՆՆԵՐԸ .

Սրտամկանի ինֆարկտով հիվանդների մոտ ուսումնասիրվել են լայնորեն կիրառվող β -բլոկատոր պրոպրանոլոլի ֆարմակոկինետիկ առանձնահատկությունները: Ցույց է տրված, որ նրանց մոտ տեղի են ունենում զգալի փոփոխություններ, կապված ներծծման և նյութափոխանակության պրոցեսների, ինչպես նաև դեղամիջոցի օրգանիզմից դուրս գալու խանգարումների հետ:

V. G. KOUKES, Ye. T. GNEUSHEV, S. V. ZAGREBIN, A. K. STARODOUBTSEV,
G. A. BELYAKOVA, A. B. GHAZARIAN

THE PECULIARITIES OF PROPRANOLOL PHARMACOKINETICS IN
PATIENTS WITH MYOCARDIAL INFARCTION

The study of pharmacokinetic peculiarities of the widely used β -blocker propranolol in patients with myocardial infarction has revealed sig-

nificant changes, connected with the disturbance of the processes of absorption, metabolism and the preparation's removal.

ЛИТЕРАТУРА

1. Гнеушев Е. Т., Кукес В. Г., Утлинская М. Г. В кн.: Методы индивидуализации и оптимизации применения лекарственных средств на основе изучения их фармакокинетики, ч. II. М., 1982, с. II.
2. Пиотровский В. К., Меркулова И. Н., Рюмина Н. Н. и др. Кардиол., 1982, 5, с. 75.
3. George C. F., Castleden M. Br. Med. J., 1977, 1, 47.
4. Koch-Weser, Klein G. W. JAMA, 1971, 215, 1, 1454.
5. Landmark K., Bredesen J. E., Thaulov E., Simonsen S., Amtle J. P. Eur. J. Clin. Pharmacol., 1981, 19, 3, 187.
6. Nimmo W. S., Heading R. C., Wilson J., Tothill P., Prescott L. F. Br. J. Clin. Pharmacol., 1975, 2, 509.
7. Paxton J. W., Norris R. M. Clin. Pharmacol. Ther., 1984, 36, 3, 337.
8. Pottage A., Campbell R. W. F., Achuff S. C., Murray A., Julian D. D. Eur. J. Clin. Pharmacol., 1978, 13, 393.
9. Ueda C. T., Dzindzilo B. S. Clin. Pharmacol. Ther., 1978, 23, 2, 158.

УДК 616.126.32—073.7

С. В. ГРИГОРЯН, М. А. АСАТРЯН, Р. С. ГАБРИЕЛЯН,
Н. Х. ГРИГОРЯН, Л. В. ЭДИЛЯН

К ВОПРОСУ ОБ ИНФОРМАТИВНОСТИ ФАРМАКО- ФУНКЦИОНАЛЬНЫХ ПРОБ В ОЦЕНКЕ ЭФФЕКТИВНОСТИ АНТИАНГИНАЛЬНОЙ ТЕРАПИИ У БОЛЬНЫХ С СТЕНОКАРДИЕЙ НАПРЯЖЕНИЯ

Выявлена прогностическая значимость фармакофункциональных проб для выбора длительной антиангинальной терапии. Показана целесообразность их применения в оценке эффективности последней.

Среди неинвазивных методов исследования в современной практической кардиологии наибольшее распространение получили фармакофункциональные пробы, которые позволяют достаточно объективно оценить функциональное состояние сердечно-сосудистой системы у больных ИБС, а также судить об эффективности одноразового приема того или иного антиангинального препарата [1—6].

Цель нашей работы состоит в выявлении прогностической значимости фармакофункциональных проб для оценки эффективности длительной антиангинальной терапии.

Под наблюдением находились 218 больных со стабильной стенокардией напряжения (функциональный класс II и III по классификации ВОЗ), из них 76—с постинфарктным кардиосклерозом. Возраст в среднем составлял $50,1 \pm 1,2$ года, продолжительность заболевания—около 5 лет. Фармакофункциональные пробы проводились на велоэргометре фирмы «Элема» (Швеция) и реоплетизмографе РПГ2-02, подсоединенном к электрокардиографу 6НЕК-3. Велоэргометрия и тетраполярная реография проводились до и после одноразового приема 40 мг пропранолола, 80 мг верапамила и 6,4 мг сустака, а также после