

## Список литературы

1. Баранов Э.Ф., Сулаева О.Н., Черешнева Е.В. Пренатальный гипоксический стресс: влияние на морфогенез надпочечников // Материалы 4-й Российской конференции «Гипоксия, механизмы адаптации, коррекция». М. 2005. 10 с.
2. Ватаева Л.А., Тюлькова Е.И. Особенности поведения крыс после действия умеренной и тяжелой гипоксии в различные сроки пренатального органогенеза // Материалы 4-й Российской конференции «Гипоксия, механизмы адаптации, коррекция». М. 2005. 20 с.
3. Евсюкова И.И. Новые аспекты патогенеза нарушений развития функций ЦНС у новорожденных детей, перенесших хроническую гипоксию // Материалы 4-й Российской конференции «Гипоксия, механизмы адаптации, коррекция». М. 2005. 41 с.
4. Кривоногова Т.С., Тропова Т.Е., Гладких Л.К., Гареев В.В., Гергет О.М. Комплексный подход к лечению внутриутробной гипоксии плода // Материалы 4-й Российской конференции «Гипоксия, механизмы адаптации, коррекция». М. 2005. 60 с.
5. Крушинская Я.В., Маслова М.В., Граф А.В., Соколова Н.А. Изменение показателей ЭКГ беременных самок крыс при острой гипобарической гипоксии // Материалы 4-й Российской конференции «Гипоксия, механизмы адаптации, коррекция». М. 2005. 61 с.
6. Неверова М.Е., Мкртумова Н.А., Фиделина О.В., Маслова М.В., Соколова Н.А., Калинин В.Н. Пренатальная гипоксия как экспериментальная модель для изучения терапевтического эффекта рекомбинантного «гена» брадикинина в системе in vitro // Материалы 4-й Российской конференции «Гипоксия, механизмы адаптации, коррекция». М. 2005. 83 с.

## Influence of acute hypobaric hypoxia on reproductive function of laboratory rats and mice

### Message 1: Research of consequences of influence of acute hypobaric hypoxia at a stage early organogenesis on viability of embryos at females of rats and mice

H.H. Semenov, N.N. Karkischenko, E.L. Matveenko, G.D. Kapanadze

On rats from the strain (HY/Y) low-steady against a hypoxia, deduced and supported in SCBMT of RAMS and on the mice strain C57BL/6Y supported also in collection fund of the Center, investigated consequences of influence of a sharp hypobaric hypoxia on viability of embryos. To acute hypoxia stress of females of both types subjected at the 10th bottom of pregnancy. As a result of the carried-out experiment it is established that the general embryonic mortality was equal in the postimplantation period of development in females of rats of skilled group of 9,5%, at females of mice – 11,2%. Thus the contribution recessive lethal in embryonic mortality at females of rats and at females of mice made 4,36 and 5,1%, respectively. Thus, the share of the lost embryos caused by influence of a hypoxia, equaled at females of rats of 6,0%, at females of mice – 6,1%.

**Key words:** acute hypobaric hypoxia, recessive lethal, mice, rats.



## КЛИНИЧЕСКАЯ ФАРМАКОЛОГИЯ

### Фармакокинетика и клиническая эффективность гиполипидемического препарата Аторвастатина

А.С. Сивков, С.К. Сивкова, В.Г. Кулес, Г.В. Раменская

Первый МГМУ им. И.М. Сеченова, Минздравсоцразвития РФ

Контактная информация: Сивков Андрей Сергеевич assivkov2010@mail.ru

У 18 здоровых испытуемых исследована фармакокинетика гиполипидемического препарата из группы статинов – Аторвастатина методом высокоэффективной жидкостной хроматографии (ВЭЖХ). У 30 больных гиперлипидемией изучена клиническая эффективность Аторвастатина. На фоне лечения отмечен выраженный гиполипидемический эффект со значимым снижением атерогенных показателей липидного спектра крови. Отмечен также незначительный дезагрегантный эффект этого препарата.

**Ключевые слова:** фармакокинетика, гиперлипидемия.

Известно, что гиполипидемическая терапия существенно снижает такие осложнения атеросклероза как коронарная смерть, инфаркт миокарда и стенокардия, острое нарушение мозгового кровообращения, а также внезапную смерть [1-2, 8]. Это стало возможным благодаря применению нового класса гиполипидемических препаратов – статинов, которые подавляют активность 3-гидрокси-3-метилглутарил коэнзим А (ГМГ-КоА) редуктазы, регулирующей скорость синтеза ХС. Вследствие этого снижается пул ХС в клетках печени, увеличивается экспрессия рецепторов к липопротеидам низкой плотности (ЛНП) на поверхности гепатоцитов, стимулируется захват ими частиц ЛНП и липопротеидов очень низкой плотности (ЛОНП) из плазмы крови [1-3, 8, 11, 12].

Все статины быстро всасываются после приема внутрь (30-98%), причем максимальная концентрация в крови достигается в пределах 0,5-4 ч [4-6]. Гипохолестеринемический эффект появляется уже через 3 дня от начала лечения, когда устанавливается стабильная концентрация препарата в крови. Максимальный эффект достигается через 4-6 недель. Общий холестерин (ХС) плазмы крови возвращается к исходному уровню через 1 мес. после отмены максимальных доз препарата. Терапевтический эффект довольно стабилен, явлений тахифилаксии при длительном лечении не наблюдается. Не отмечено существенного влияния ошелачивающих препаратов и блокаторов  $H_2$ -рецепторов, назначаемых при повышенной кислотности желудочного сока, на фармакокинетику Аторвастатина [7, 9, 10].

**Целью** настоящего исследования являлось проведение сравнительной фармакокинетики Аторвастатина на здоровых добровольцах и изучение клинической эффективности этого препарата у больных с гиперлипидемией.

### Материалы и методы

Для проведения фармакокинетики в исследование было включено 18 здоровых испытуемых в возрасте от 18 до 45 лет, которые в начале исследования принимали таблетки Липримар 20 мг («Пфайзер», Германия).

Прием препаратов осуществлялся per os в 8 часов утра в дозе 80 мг одного из препаратов (4 таблетки по 20 мг) Липримара. Отбор крови осуществлялся из кубитальной вены в количестве 5 мл в стеклянные гепаринизированные пробирки до и спустя 1; 1,5; 2; 3; 4; 6; 8; 12 и 24 ч после приема изучаемого препарата. Концентрацию Липримара в плазме крови добровольцев определяли с помощью высокоэффективной жидкостной хроматографии (ВЭЖХ).

Изучение фармакодинамики и клинической эффективности проводилось у 30 больных (от 51 до 75 лет) с острым коронарным синдромом (ОКС), нестабильной стенокардией I-III класса по Braunwald и ГЛП IА и IБ типов, не получавших предшествующего лечения антигиперлипидемическими препаратами и клопидогрелем. Из них у 25 больных имела место артериальная гипертензия I-II степени, им проводилась традиционная гипотензивная терапия: ингибиторы АПФ (эналаприл, периндоприл), бета-адреноблокаторы (конкор, эгилок, атенолол), антагонисты кальция (кордафлекс, амлоказ), мочегонные (индапамид). У всех больных имела место нестабильная стенокардия. У них не было нарушения рит-

ма и проводимости, требующей постоянной антиаритмической терапии, а также проявлений сердечной недостаточности III-IV ФК по NYHA. Часть больных постоянно принимали пролонгированные нитраты. Липидный спектр сыворотки крови определяли спектрофотометрическим методом, индуцированную агрегацию тромбоцитов – с использованием агрегометра Viola.

Полученные результаты рассчитывали с помощью программы Kinetica™2000 модельно-независимым методом. Полученные экспериментальные данные были подвержены статистической обработке с помощью пакета Systatw5 для ПК. Рассчитывались следующие статистические параметры: среднее арифметическое значение (Mean), среднее геометрическое значение (GMean), стандартное отклонение среднего результата (SD), стандартная ошибка (SE), коэффициент вариации (CV), медиана (Median). Достоверность различий оценивали при доверительной вероятности 95%.

### Результаты и их обсуждение

Динамика концентрации Аторвастатина в плазме крови и фармакокинетические параметры Аторвастатина после приема препарата, применяемого добровольцами, представлены в табл. 1 и на рис. 1.

Как видно из представленных данных, после приема Аторвастатина концентрация препарата достигла максимума через 1,5 ч ( $26,71 \pm 7,1$  нг/мл). Фармакокинетические параметры после приема добровольцами таблеток Аторвастатина были:  $C_{max} = 28,4 \pm 0,3$  нг/мл;  $T = 1,3 \pm 0,3$  ч;  $AUC_{0-t} = 216,0 \pm 78,6$  нг\*ч/мл;  $C_{max}/AUC_{0-T} = 0,130 \pm 0,028$ .

Клиническая эффективность Аторвастатина изучалась у 30 человек в возрасте от 50 до 75 лет. ГЛП IА типа на-

Таблица 1

Динамика концентрации и фармакокинетические параметры Аторвастатина в плазме крови после приема препарата

| Максимальная концентрация, нг/мл |                                                                |               |                       |                     |      |      |     |
|----------------------------------|----------------------------------------------------------------|---------------|-----------------------|---------------------|------|------|-----|
|                                  | Время определения макс. концентрации после приема препарата, ч |               |                       |                     |      |      |     |
|                                  | 1                                                              | 1,5           | 2                     | 4                   | 6    | 8    | 12  |
| Mean                             | 26,3                                                           | 26,7          | 24,8                  | 19,5                | 16,2 | 13,3 | 6,6 |
| GMean                            | 25,1                                                           | 25,8          | 23,9                  | 18,7                | 15,7 | 12,9 | –   |
| SD                               | 8,2                                                            | 7,1           | 7,0                   | 5,5                 | 4,0  | 3,3  | 5,2 |
| CV                               | 31                                                             | 27            | 28                    | 28                  | 25   | 25   | 78  |
| Median                           | 25,6                                                           | 26,05         | 23,95                 | 18,6                | 16   | 12,7 | 8,5 |
| Фармакокинетические параметры    |                                                                |               |                       |                     |      |      |     |
|                                  | $C_{max}$ , нг/мл                                              | $T_{max}$ , ч | $AUC_{0-t}$ , нг*ч/мл | $C_{max}/AUC_{0-t}$ |      |      |     |
| Mean                             | 28,4                                                           | 1,3           | 228,8                 | 0,130               |      |      |     |
| GMean                            | 27,5                                                           | 1,3           | 216,0                 | 0,127               |      |      |     |
| SD                               | 7,5                                                            | 0,3           | 78,6                  | 0,028               |      |      |     |
| Median                           | 27,4                                                           | 1,5           | 220,1                 | 0,119               |      |      |     |
| L-95%                            | 24,6                                                           | 1,2           | 189,7                 | 0,116               |      |      |     |
| Up-95%                           | 84,5                                                           | 1,5           | 267,9                 | 0,144               |      |      |     |

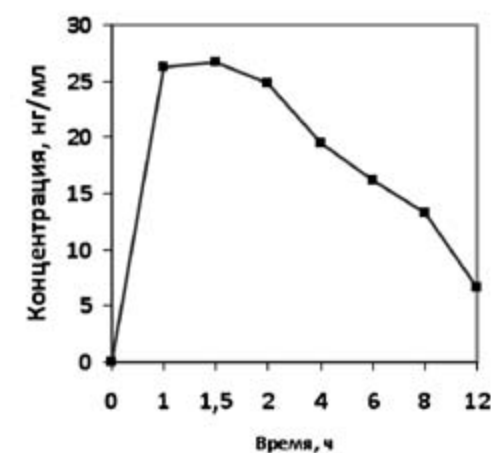


Рис. 1. Концентрация препарата Аторвастатин в плазме крови здоровых добровольцев.

блюдалась у 14-ти, ИБ типа – у 16-ти человек. У всех пациентов имела место ИБС, нестабильная стенокардия, артериальная гипертензия I и II степени была у 25 больных.

Контроль липидного спектра, биохимическое исследование крови, агрегация тромбоцитов и MEGX-тест у исследуемых больных проводились до начала лечения и через 1, 2, 3, 4 мес. терапии.

Аторвастатин назначался в первоначальной дозе 10 мг с последующей коррекцией дозы на каждом контрольном этапе обследования. Суточная доза препарата при необходимости увеличивалась и колебалась у разных больных от 10 до 80 мг.

Динамика показателей липидного спектра крови у исследуемых больных представлена в табл. 2.

Таблица 2

Динамика показателей липидного спектра крови у больных с гиперлипидемией на фоне терапии Аторвастатином (n=30)

| Показатель                     | До начала лечения | На фоне проводимой терапии |                   |                   |                   |
|--------------------------------|-------------------|----------------------------|-------------------|-------------------|-------------------|
|                                |                   | через 1 мес.               | через 2 мес.      | через 3 мес.      | через 6 мес.      |
| Общ. Хс, ммоль/л               | 7,12±0,12         | ****<br>5,88 ±0,14         | ****<br>5,34±0,13 | ****<br>5,07±0,15 | ****<br>4,83±0,14 |
|                                |                   | -17,4%                     | -25,0%            | -28,8%            | -32,1%            |
| ТГ, ммоль/л                    | 2,13±0,11         | **<br>1,70±0,12            | ***<br>1,60±0,13  | ***<br>1,58±0,14  | ***<br>1,54±0,15  |
|                                |                   | -20,2%                     | -24,9%            | -25,8%            | -27,7%            |
| Хс ЛПВП, ммоль/л               | 1,19±0,13         | 1,17±0,11                  | 1,16±0,12         | 1,14±0,14         | 1,13±0,16         |
| Хс ЛПНП, ммоль/л               | 4,96±0,15         | ****<br>3,94±0,13          | ****<br>3,45±0,14 | ****<br>3,21±0,15 | ****<br>3,00±0,16 |
|                                |                   | -20,5%                     | -30,4%            | -35,3%            | -39,5%            |
| Хс ЛПОНП, ммоль/л              | 0,97±0,07         | **<br>0,77±0,06            | ****<br>0,73±0,08 | **<br>0,72±0,07   | **<br>0,70±0,08   |
|                                |                   | -20,6%                     | -24,7%            | -25,8%            | -27,8%            |
| Коэффициент атерогенности (КА) | 4,98±0,10         | ****<br>4,02±0,11          | ****<br>3,60±0,12 | ****<br>3,45±0,14 | ****<br>3,27±0,13 |
|                                |                   | -19,3%                     | -27,7%            | -30,7%            | -34,3%            |

Примечание: степени достоверности различий между средними величинами показателей по отношению к исходным (до начала лечения) величинам: \*\*\*\* – p<0,001; \*\*\* – p<0,01; \*\* – p<0,02.

Как видно из представленных данных, до начала лечения отмечались заметно выраженные дислипидемические нарушения в обследованной группе больных. Так, например, общий холестерин

(Общ. Хс), в среднем, составил 7,12±0,12 ммоль/л, концентрация холестерина липопротеидов низкой плотности (Хс ЛПНП) составила, в среднем, 4,96±0,12 ммоль/л. Поскольку в группе присут-

ствовали пациенты со ИБ типом ГЛП, средняя величина триглицеридов (ТГ) была повышена и составила 2,13±0,11 ммоль/л. Отмечалось также повышение холестерина липопротеидов очень низкой плотности (Хс ЛПОНП) и коэффициента атерогенности (КА), которые составили 0,97±0,07 ммоль/л и 4,98±0,10, соответственно. Отмечено также снижение антиатерогенных Хс ЛПВП, в среднем составивших 1,19±0,13 ммоль/л. На фоне терапии Аторвастатином уже через 1 и 2 мес. отмечалась заметная динамика, характеризующаяся изменением ряда

показателей: уменьшением Общ. Хс, ТГ, Хс ЛПНП, КА. Через 3 и 6 мес. динамика вышеуказанных показателей, нося статистически достоверный характер, стала гораздо более выраженной, кроме того, отмечено статистически достоверное снижение Хс ЛПОНП. Что касается антиатерогенных Хс ЛПВП, то колебания их концентрации были весьма незначительными и не носили статистически достоверного характера. Динамика значений индуцируемой агрегации тромбоцитов на фоне терапии Аторвастатином представлена в табл. 3.

Таблица 3

Динамика значений индуцируемой агрегации тромбоцитов на фоне терапии Аторвастатином, % на 4 млн (n=30)

| До начала лечения | На фоне проводимой терапии |              |              |              |
|-------------------|----------------------------|--------------|--------------|--------------|
|                   | через 1 мес.               | через 2 мес. | через 3 мес. | через 4 мес. |
| 16,51±0,12        |                            |              | *            | *            |
|                   | 16,23± 0,13                | 16,13±0,15   | 15,9±0,14    | 16,04±0,14   |
|                   |                            |              | -3,2%        | -2,9%        |

Примечание: \* – степени достоверности различий между средними величинами показателей по отношению к исходным (до начала лечения) величинам (p<0,02).

При исследовании изначально повышенной ИАТ на фоне изолированной терапии Аторвастатином существенной динамики не наблюдалось в течение первых двух мес., и лишь на 3-й и 4-й мес. отмечено нерезкое снижение агрегации тромбоцитов, которое было статистически достоверно.

### Выводы

Таким образом, при оценке фармакокинетических параметров исследуемых препаратов установлено, что для Аторвастатина C<sub>max</sub> составляет 28,4±0,3

нг/мл, через T<sub>max</sub> 1,3±0,3 ч, при этом AUC<sub>0-t</sub> составила 216,0±78,6 нг\*ч/мл. Отмечена высокая эффективность Аторвастатина как антигиперлипидемического препарата, заключающаяся в снижении атерогенных показателей липидного спектра у больных с гиперлипидемией ПА и ИБ типов. Аторвастатин обладает слабым дезагрегантным эффектом, характерным для статинов, который проявляет себя на 3-й мес. от начала терапии и практически не изменяется в течение всего курса лечения.

## Список литературы

1. **Кукес В.Г.** Клиническая фармакология. М:ГЭОТАРМЕД. 2008.
2. **Кукес В.Г.** Метаболизм лекарственных средств; клинико-фармакологические аспекты. М.: Рефарм. 2004.
3. **Ayanian J.Z., Fuchs C.S., Stone R.M.** Lovastatin and rhabdomyolysis. Ann. Intern. Med. 1988. 109: 682-683.
4. **Corsini A., Bellosta S., Baetta R. et al.** New insights into the pharmacodynamic and pharmacokinetic properties of statins. Pharmacol. Ther. 1999. 84: 413-428.
5. **Desager L.P., Horsmans Y.** Clinical pharmacokinetics of the HMG-CoA reductase inhibitors. Clin. Pharmacokinet. 1996. 31: 348-341.
6. **Kivisto K.T., Kantola T., Neuvonen P.J.** Different effects of itraconazole on the pharmacokinetics of fluvastatin and lovastatin. Br. J. Clin. Pharmacol. 1998. 46: 49-53.
7. **Lennernas H., Fager G.** Pharmacodynamics and pharmacokinetics of the HMG-CoA reductase inhibitors. Clin. Pharmacokinet. 1997. 32: 403-425.
8. **Long-Term Intervention with Pravastatin in Ischemic Disease (LIPID) Study Group.** Prevention of cardiovascular events and death with pravastatin in patients with coronary heart disease and a broad range of initial cholesterol levels. N. ENGL. J. MED. 1998. 339: 1349-1357.
9. **Muck W.** Rational assessment of the interaction profile of atorvastatin supports its low propensity for drug interactions. Drugs. 1998. 56 (Suppl. 1): 15-23.
10. **Richter W.O., Jacob B.G., Schwandt P.** Interaction between fibre and lovastatin. Lancet. 1991. 338: 706.
11. **Shepherd J., Cobble S.M., Ford J. et al.** Prevention of coronary heart disease with pravastatin in men with hypercholesterolemia. N. Engl. J. Med. 1995. 333: 1301-1307.
12. **Stern R.H., Gibson D.M., Whitfield L.R.** Cimetidine does not alter atorvastatin pharmacokinetics or LDL-cholesterol reduction. Eur. J. Clin. Pharmacol. 1998. 53: 475-478.

## Pharmacokinetics and clinical efficacy of the lipid-lowering drug Atorvastatin

A.S. Sivkov, S.K. Sivkova, V.G. Kukes, G.V. Ramenskaya

The pharmacokinetics of lipid-lowering drug of the statin – Atorvastatin by HPLC In 18 healthy humans are examined. In 30 patients with hyperlipidemia studied the clinical efficacy of Atorvastatin. The treatment marked by a pronounced gipolipidemic effect with a significant decrease in atherogenic lipides profile. A slight antiplatelet effect of this drug also noted.

**Key words:** pharmacokinetics, hyperlipidemia.

## Оценка токсичности *in vitro* нового перевязочного материала

А.А. Чурин, М.Г. Данилец, А.М. Дыгай

НИИ фармакологии Сибирского отделения РАМН, Томск

Контактная информация: М.Г. Данилец 634028, г. Томск, пр. Ленина, 3

В сообщении представлены результаты изучения прямой и непрямой цитотоксичности нового перевязочного материала (ПМ) в сравнении со стандартной марлевой повязкой. Было обнаружено, что при прямом контакте нетканого полимерного микроволокнистого ПМ с клетками в течение 24 ч культивирования не происходило изменений морфологии клеток и не увеличивалось количество погибших клеток как при визуальной оценке, так и в МТТ-тесте. Экстракт, полученный из ПМ, также не проявлял цитотоксического действия в отношении тестируемых клеток. Полученные результаты позволяют сделать заключение, что ПМ соответствует международному стандарту ISO 10993-5, применяемому к медицинским изделиям, и может в дальнейшем применяться в клинической практике для лечения инфицированных ран.

**Ключевые слова:** цитотоксичность, перевязочные материалы, разработка биосовместимых биоматериалов.

В ранее проведенном экспериментальном исследовании были выявлены ранозаживляющие и антибактериальные свойства нового перевязочного материала, в котором неорганические волокна оксидно-гидроксидных фаз алюминия нанесены на полимерные ацетилцеллюлозные волокна. Нетканые материалы с диаметром волокон 1–3 мкм обладают более развитой поверхностью и высокопористой структурой, чем материалы из более толстых волокон, что обеспечивает способность быстро впитывать и хорошо удерживать питательную жидкость. Впитывающая способность материала усилена за счет введения в основу пористых частиц гидрата окиси алюминия, полученных из порошка алюминия электровзрывным способом. Было показано, что этот материал уменьшает период заживления и значительно ускоряет са-

нацию инфицированной раны, оказывая положительное влияние на процессы регенерации тканей [2].

В связи с этим, **целью** настоящего исследования являлось изучение соответствия перевязочного материала международным стандартам, применяемым к медицинским изделиям, и, в частности, изучение цитотоксичности нового перевязочного материала *in vitro* согласно стандарту ISO 10993-5 [1, 3].

### Материалы и методы

**Характеристика образца.** Перевязочный материал (ПМ) выполнен на основе нетканой микроволокнистой ткани из биологически инертного полимера – ацетата целлюлозы методом электроформования в Институте физики прочности и материаловедения СО РАН, г. Томск. На микроволокнах закреплены высоко-