



О.К. Ярош¹, В.М. Бобков¹, І.А. Мазур², О.В. Бурмака¹, Л.І. Кучеренко², О.І. Барчина¹

ОСОБЛИВОСТІ ФАРМАКОКІНЕТИКИ АМІОДАРОНУ

ПРИ ВИКОРИСТАННІ КОМПЛЕКСНОГО ЗАСОБУ «ТІОДАРОН»

ДУ «Інститут фармакології та токсикології АМН України»¹, м. Київ

Запорізький державний медичний університет²,

ТОВ «Науково-виробниче об'єднання «Фарматрон»², м. Запоріжжя

Ключові слова: Аміодарон, тіотриазолін, Тіодарон, фармакокінетика.

Ключевые слова: Амиодарон, тиотриазолин, Тиодарон, фармакокинетика.

Key words: Amiodaron, Thiotriazolol, Thiodaron, pharmacocinetics.

Дослідами на білих щурах з використанням високоефективної рідинної хроматографії встановлено, що максимальна концентрація (C_{max}) аміодарону після введення комплексного препарату аміодарону (200 мг) з тіотриазоліном (100 мг) (таблетки «Тіодарон») досягається через 2 год, аміодарону (200 мг) (таблетки «Амітріл») – через 6 год. За показником розподілу, вміст аміодарону у серці, печінці й жировій тканині не відрізняється після введення таблеток «Тіодарон» і «Амітріл». Корегування доз і внесення поправок з фармакокінетики аміодарону до інструкції таблеток «Тіодарон» не потрібне.

Опытами на белых крысах с использованием высокоэффективной жидкостной хроматографии установлено, что максимальная концентрация (C_{max}) амиодарона после введения комплексного препарата амиодарона (200 мг) с тиотриазолином (100 мг) (таблетки «Тиодарон») достигается через 2 ч, амиодарона (таблеток «Амитрил») – через 6 ч. По показателю распределения, содержание амиодарона в сердце, печени и жировой ткани не отличалось после введения таблеток «Тиодарон» и «Амитрил». В коррекции доз и внесении поправок к инструкции по фармакокинетики амиодарона «Тиодарон» не нуждается.

The experiments on white rats with usage of high-performance liquid chromatography showed that maximal amiodarone concentration (C_{max}) after introduction of drug combination of amiodarone (200 mg) with thiotriazolol (100 mg) was achieved in 2 h, after introduction of amiodarone (200 mg) – in 6 h. Taking into consideration the index of amiodarone distribution we may say that its contents in heart, liver and fat tissue do not differ after introduction of Thiodaron and Amitril. There is no need in correction of dose and in changing amiodaron pharmacokinetic instruction to Thiodaron.

Пошук нових серцево-судинних засобів і вивчення особливостей і механізму їх дії для розвинутих країн залишається першочерговою проблемою, оскільки захворювання системи кровообігу впродовж тривалого часу посідають перше місце серед причин смертності населення [1,3,6]. Одним із важливих напрямків подолання серцевих нейро-міотрофічних розладів і наступних наслідків катастроф функціонування системи енергозабезпечення органів і тканин є попередження серцевих аритмій. Вже сьогодні існує досить великий арсенал антиаритмічних засобів, різноманітних за ефективністю й механізмами дії. Однак, кожна група протиаритмічних препаратів, попри свою високу ефективність, має цілий ряд недоліків і побічних ефектів, що значно зменшує розширення меж їх використання і вимагає призначення лікарських засобів для усунення, а ще краще, попередження небажаних ефектів.

Це стосується, в першу чергу, тих антиаритмічних засобів, які є «золотим» стандартом серед препаратів цієї групи. Одними з найбільш вживаних нині в Україні і за кордоном з групи протиаритмічних засобів є препарати, до складу яких входить субстанція аміодарону. З метою зменшення її негативного впливу на ряд органів і систем, відома українська фірма «Фарматрон» (м. Запоріжжя) розробила і впровадила комбінований препарат під назвою «Тіодарон» [4], до складу якого входять 2 компоненти: аміодарон (200 мг) і тіотриазолін (100 мг).

Фармакодинамічні дослідження показали раціональність

такого комплексного препарату, оскільки ефекти «Тіодарону» супроводжувались покращенням ефективності його антиаритмічної дії та одночасним зменшенням побічних ефектів за рахунок впливу тіотриазоліну [4].

МЕТА РОБОТИ

Виявлення можливості зміни фармакокінетичного профілю аміодарону в новій лікарській формі у вигляді комплексних таблеток для встановлення необхідності корегування рекомендацій дозування й режиму застосування антиаритмічного препарату «Тіодарон».

МАТЕРІАЛИ І МЕТОДИ ДОСЛІДЖЕННЯ

Експериментальні дослідження проводили на білих щурах-самцях масою 120–200 г, вирощених у віварії ДУ «ІФТ» АМН України. Тварин розподіляли на дослідну й контрольну групи за методом випадкового добору з попереднім карантинном протягом 10 діб. Утримували щурів у стандартних умовах віварію за температури 22–24°C і відносної вологості 30–70%, з вільним доступом до корму й води.

При дослідженні фармакокінетики препарат «Тіодарон» вводили 1 раз внутрішньошлунково спеціальним зондом, після чого через 2, 6, 24, 48 та 72 год брали кров, а після 72 год – тканини серця, зразки жирової тканини й печінки. Досліджено 2 групи, одній з яких вводили аміодарон (контроль) у вигляді таблеток «Амітріл» (Борщагівський ХФЗ) по 200 мг, а іншій, піддослідній, – таблетки «Тіодарон» (аміодарону 200 мг і тіотриазоліну 100 мг) виробництва



ВАТ «Артеріум» (м. Київ). Для дослідження використовували таблетки, які вводилися щурам у формі водної суспензії, приготованої безпосередньо перед введенням і з розрахованим об'ємом для забезпечення необхідної дози в перерахунку на діючу речовину аміодарон.

Параметри фармакокінетики при дослідженні тіодарону визначали методом високоефективної рідинної хроматографії (ВЕРХ) з використанням хроматографа фірми PERKIN-ELMER 200 (США). Застосовувалися стандартні прийоми підготовки проб (пробопідготовки) [9], які полягали в екстрагуванні аміодарону з біологічної проби дихлорметаном.

Після декапітації під ефірним наркозом у тварин вилучали з організму органи для дослідження, охолоджували, подрібнювали до гомогенної маси, з якої відбирали точну наважку (близько 1 г) і переносили в скляну пробірку місткістю 10 мл, до якої додавали 3 мл дихлорметану. Після ретельного перемішування розчини центрифугували 5 хв при 7000 об./хв, відбирали надосадкову рідину й випаровували на водяній бані.

Аналітичне визначення аміодарону за допомогою високоефективного рідинного хроматографа:

Колонка: XTERRA RP₁₈ зворотньо-фазова, 3,0x250 мм, діаметр часток 5мкм.

Елюент: суміш фосфатного буферу рН 2,5 і ацетонітрилу (36:64 об. %).

Фосфатний буфер: 1,6 г КН₂РО₄ розчиняли в 1 л дистильованої води й ортофосфорною кислотою доводили рН до 2,5.

Об'єм ін'єкції: 5 мкл. Швидкість подачі елюенту: 0,4 мл/хв.

Час утримання аміодарону: 7,03 хв. Загальний час хроматограми: 15 хв.

Довжина хвилі детектора: 242 нм. Температура колонки: 35°C.

Концентрацію аміодарону визначали за площею відповідного піку при зовнішньому калібруванні.

Результати експериментів обробляли методами математичної статистики за допомогою спеціалізованих програм Excel та Statistica з використанням персонального комп'ютера.

РЕЗУЛЬТАТИ ТА ЇХ ОБГОВОРЕННЯ

Отримані результати свідчать, що кількісні показники вмісту аміодарону в крові щурів після введення монопрепарату «Аритміл» і комбінованого препарату «Тіодарон» відрізнялися, але ці розбіжності не становили статистично достовірних відмінностей і знаходилися у межах, зареєстрованих в інших лабораторіях [2,6,8].

Порівняльну динаміку змін кількісних рівнів вмісту аміодарону при дії двох препаратів представлено в таблиці 1.

Низькі рівні аміодарону, наведені в таблиці, зумовлюються, в першу чергу, тим, що в організмі після подолання кишкового бар'єру він надзвичайно активно зв'язується з білками крові, акумулює в жирових тканинах і повільно екскретується [8]. Остання властивість його кінетики значно утруднює широке фармакологічне вивчення аміодарону. З спеціалізованих літературних джерел, зокрема з огляду, присвяченого фармакокінетиці аміодарону [10], відомо,

Таблиця 1

Концентрації (мкг/г) аміодарону в крові щурів при введенні таблеток «Аритміл» і «Тіодарон»

Показники	Час після введення препарату (год)				
	2	6	24	48	72
Аритміл					
М	1,0	1,92	0,75	0,19	0,15
±m	±0,03	±0,25	±0,09	±0,035	±0,043
Тіодарон					
М	1,42	1,68	0,74	0,2	0,19
±m	± 0,16	± 0,23	± 0,093	± 0,05	± 0,039
%%	142%	87,5%	98,7%	105,3%	126,7%
P	P<0,05	P>0,05	P>0,05	P>0,05	P>0,05

Примітка: P – ступінь достовірності.

що ця активна субстанція взагалі повільно й не повністю всмоктується з ШКТ. Максимальна концентрація його в плазмі крові досягається тільки через 3–8 год, а відносна біодоступність варіює на рівні від 20 до 80%.

Одержані в експериментах дані, наведені в таблиці, свідчать, що в перші 2 год пікові концентрації (С_{max}) аміодарону, тобто показники найвищого кількісного вмісту в крові субстанції, відзначались після введення таблеток «Тіодарон», у порівнянні з введенням «Амітрилу». В середньому, на першому етапі інтегрований показник біодоступності, тобто всмоктування аміодарону з шлунково-кишкового тракту в кров, реєструвався вищим на 42% (P<0,05), ніж визначалось всмоктування аміодарону з таблеток порівняння.

Однак, вже через 6 год після введення препаратів, показник біодоступності аміодарону був вищим для крові щурів, яким вводився монопрепарат «Амітрил». На цей період часу рівень у крові активної субстанції у тварин цієї групи був вищим в середньому на 12,5%, хоча така різниця виявилася недостовірною (P>0,05).

Через 1 і 2 доби після введення препаратів спостерігалися аналогічні зміни рівня кількісного вмісту аміодарону в обох групах тварин, тобто суттєвої різниці між біодоступністю двох препаратів не виявлено. Тільки через 3 доби (72 год) різниця між ступенем всмоктування препаратів підвищилася, однак до достовірної різниці показники не зросли. В цей період у щурів, які отримували «Амітрил», реєструвався вищий на 26,7% рівень аміодарону в крові, хоча ця різниця також виявилася статистично не вірогідною (P>0,05).

Наступний етап кінетики, зокрема дані щодо потрапляння аміодарону з крові до тканин, тобто показник розподілу аміодарону, в умовах використання таблеток «Амітрилу» й «Тіодарону» представлено в таблиці 2.

Дані, наведені в таблиці, свідчать, що суттєвої, статистично значущої різниці між вмістом аміодарону в серці, печінці й жировій тканині після введення монопрепарату «Амітрил» і комбінованого засобу «Тіодарон» зареєструвати не вдалось. Однак, помітну (+33,3%, P>0,05) тенденцію і менш виразну (+12,5%, P>0,05) до більшого накопичення аміодарону відповідно в печінці й жировій тканині щурів зафіксовано в групі тварин, що одержували аміодарон у вигляді таблеток «Амітрил». Натомість, тенденція дещо меншого рівня



Порівняльна характеристика вмісту аміодарону (мкг/г) в тканинах після введення таблеток «Амітрилу» й «Тіодарону»

Показники	Серце		Печінка		Жир	
	Аміодарон	Тіодарон	Аміодарон	Тіодарон	Аміодарон	Тіодарон
M±m % P	0,06±0,013	0,05±0,017-16,7% P>0,05	0,03±0,024	0,04±0,013+33,3% P>0,05	0,08±0,012	0,09±0,023+12,5% P>0,05

Примітка: P – ступінь достовірності.

аміодарону в серці (-16,7%, P>0,05), спостерігалась після введення «Тіодарону», в порівнянні з «Амітрилом».

Отже, відчутної зміни показників фармакокінетики аміодарону, зокрема його біодоступності з ШКТ в кров і розподілу (F) по основних органах, яку можна було передбачувати після введення комбінованого засобу, не зареєстровано, що свідчить про відсутність необхідності корегування цих процесів шляхом зміни режиму прийому й дозування.

ВИСНОВКИ

Після ведення перорально щурам антиаритмічного засобу у вигляді монопрепарату («Амітрил») і в комбінації з тіотриазоліном («Тіодарон») максимальну концентрацію (C_{max}) аміодарону зареєстровано через 2 год у тварин, яким вводили «Тіодарон» (+42%, P<0,05).

Показник розподілу аміодарону статистично не залежав від введеної лікарської форми, але мав певні тенденції до вищого рівня в печінці (+33,3%, P>0,05) й жировій тканині (+12,5%, P>0,05), але меншого вмісту в серці (-16,7%, P>0,05) при введенні «Тіодарону», в порівнянні з «Амітрилом».

Відсутність зареєстрованих статистично доведених вірогідних відмінностей показників фармакокінетики (біодоступності й розподілу) не вимагають корекції доз і корегування інструкцій до застосування.

ЛІТЕРАТУРА

1. Возіанов О.Ф. Смертність населення України: головні причини, шляхи подолання негативних тенденцій / О.Ф. Возіанов

// Журн. АМН України. – 1996. – №2. – С. 191–198.

2. Компендиум 2009 – лекарственные препараты / Под ред. В.Н. Коваленко, А.П. Викторова. – К.: МОРИОН, 2009. – 2224 с.
3. Нові напрямки профілактики, діагностики та лікування серцево-судинних захворювань // Під ред. В.М. Коваленко, Г.В. Дзяка. – К., 2002. – 265 с.
4. Пат. 74982 Україна, МПК (2006) А 61 К 31/343, А 61 Р 9/06 (2006.01), А 61 К 31/41. Антиаритмічний лікарський засіб / Мазур І.А., Ярош О.К., Мохорт М.А., Стець В.Р., Дячок В.В., Волошин М.А., Авраменко М.О., Стець Р.В., Кучеренко Л.І., Черенок О.О.; заявники і патентовласники ТОВ НВО «Фарматрон», АТ «Галичфарм». – №20040907922; заявл. 29.09.04; опубл. 15.02.06, Бюл. 2.
5. РЛС – Энциклопедия лекарств / Гл. ред. Ю.Ф. Крылов. – 2009. – 1520 с.
6. Руководство по кардиологии // Под ред. В.Н. Коваленко. – К.: МОРИОН, 2008. – 1424 с.
7. Broekhuysen J. Pharmacology of amiodarone – history and prospects / J. Broekhuysen // Amiodarone and Arrhythmias. – 1983. – P. 5–9.
8. Jun A.S. High-performance liquid chromatographic assay of amiodarone in rat plasma / A.S. Jun, D.R. Brocks // J. Pharm. Pharmaceut. Sci. – 2001. – Vol. 4, №3. – P. 263–268.
9. Determination of amiodarone and its metabolite N-desethylamiodarone in serum by high-performance liquid chromatography – comparison of different extraction procedures / K. Ress, H.M. Liebich, B. Kramer B. [et al.] // J. Chromatogr. – 1987. – Vol. 417. – P. 465–470.
10. Pharmacokinetics of Amiodarone in Rats / E. Riva, M. Gerna, P. Neyroz [et al.] // J. Cardiovascular & Pharmacology. – 1982. – Vol. 4, №2. – P. 23–31.