

19. Парфенов А.И. Клинические проблемы дисбактериоза кишечника. Российский гастроэнтерологический журнал 1999; 4. С. 49-55.
20. Волков А.И., Дорофейчук В.Г., Шабунина Е.И. др. Прогнозирование и ранняя диагностика гастроэнтерологических заболеваний у детей (пособие для врачей). Науч. редактор А.И. Волков. Н. Новгород; 2004; 26 с.
21. Клиническая иммунология и аллергология. Под ред. Фишера Т., Адельмана Д. М: «Практика»; 2002; 806 с.
22. Дорофейчук В.Г., Салина Е.В., Маянская И.В. и др. Способ прогнозирования частых инфекционных заболеваний у детей. А.с. №1332229 СССР; 1987.

NONINVASIVE SCREENING PARAMETERS IN DIAGNOSING CHRONIC GASTRODUODENITIS OF PRESCHOOL AGE CHILDREN

L.N. Shkeneva

SUMMARY

This investigation demonstrates significance of low amylolytic enzyme activity which serves as non-invasive screening parameter showing imbalance of defensive factors in insalvation further facilitating chronic gastroduodenitis of preschool age children. Some peculiarities of clinical symptoms of chronic stomach and duodenum diseases of children which are advancing in the setting of low amylolytic enzyme activity and morphologic changes of pathologic process are presented in the article.

Key words: chronic gastroduodenitis, children, saliva, diagnosis.

УДК 616.12 – 008.331.1:577.121:615.222:615.015.154

А.М. Гусакова*, Н.М. Краснова**

E-mail: mag_a@mail.ru

ОСОБЕННОСТИ ФАРМАКОКИНЕТИКИ ВЕРАПАМИЛА ПРОЛОНГИРОВАННОГО ДЕЙСТВИЯ У ПАЦИЕНТОВ С АРТЕРИАЛЬНОЙ ГИПЕРТЕНЗИЕЙ ПРИ МЕТАБОЛИЧЕСКОМ СИНДРОМЕ

* ГУ НИИ кардиологии Томского научного центра СО РАМН;

** ГОУ ВПО Сибирский государственный медицинский университет Росздрава, г. Томск

ВВЕДЕНИЕ

Артериальная гипертензия (АГ), наряду с инсулинорезистентностью, андронидным ожирением, гипертриглицеридемией и нарушением толерантности к глюкозе, является одной из наиболее распространенных составляющих МС [1-3]. На сегодняшний день согласно рекомендациям ВНОК (2004 г.) препаратами выбора для лечения АГ у пациентов с МС являются блокаторы кальциевых каналов (БКК), которые обладают такими важными свойствами, как нейтральное воздействие на углеводный, липидный, пуриновый обмен; вазопротективное, нефропротективное, антиатеросклеротическое действие; коррекция эндотелиальной дисфункции, снижение агрегационной активности тромбоцитов [4-5]. Одним

из представителей этого класса препаратов является верапамил пролонгированного действия. Несмотря на многочисленные исследования эффективности и безопасности БКК, сведения о фармакокинетике верапамила пролонгированного действия у пациентов с АГ при МС отсутствуют. Вместе с тем известно, что для верапамила характерна значительная индивидуальная вариабельность эффекта, проявляющаяся в значительном разбросе эффективных доз и продолжительности действия после однократного приема препарата [6]. Это диктует необходимость определения индивидуальных фармакокинетических параметров перед курсовым использованием верапамила, что позволит своевременно осуществлять коррекцию фармакотерапии, повышая тем самым ее эффективность и безопасность у пациентов с АГ и МС.

МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ

В исследование были включены 12 женщин с АГ в рамках МС в возрасте $51,1 \pm 6,2$ лет, массой тела $81,58 \pm 13,31$ кг. Диагноз МС устанавливали согласно критериям (ВНОК, 2007) [7]. Обязательным критерием включения в исследование было наличие АГ. Диагноз АГ верифицировали на основании критериев ВНОК (2004) [8].

Всем больным за 2 недели до фармакокинетического исследования отменяли по возможности все лекарственные средства. В день исследования пациенты однократно принимали верапамил пролонгированной формы в дозе 240 мг перорально. Забор крови проводили до приема препарата, через 1,5; 3; 4; 5; 6; 7,5; 24 ч. Полученные образцы центрифугировали, сыворотку декантировали и сразу анализировали. Количественный анализ верапамила в сыворотке

крови проводили с помощью вольтамперометрического анализатора ТА-2 (ООО НПО «Техноаналит»), оснащенного программой «Valab2000». Источником информации служили поляризационные кривые. Количественное определение проводили методом стандартных добавок. В качестве стандарта использовали субстанцию верапамила гидрохлорида (Sigma, США).

Полученные значения являлись лишь отдельными точками, которые соответствовали концентрации верапамила в отдельные моменты времени после приема однократной дозы. По данным точкам был восстановлен ход всей зависимости концентрации препарата от времени. Расчет основных фармакокинетических параметров осуществляли с использованием алгоритма одночастевой математической модели, при которой организм представляется в виде единой, гомогенной камеры, и уменьшение концентрации препарата в крови описывается с помощью константы скорости элиминации $k_{эл}$ и константы скорости абсорбции k_{01} [9].

Антигипертензивную эффективность оценивали по показателям суточного мониторинга АД, которые регистрировали в автоматическом режиме на аппарате АВРМ-04 (Венгрия).

Статистическая обработка данных проведена с использованием пакета прикладных программ Statistica for Windows (ver 6.0). Достоверность различий оценивали с помощью непараметрических методов. Результаты представлены в виде $M \pm m$, где M – среднее арифметическое, m – ошибка среднее арифметического.

ПОЛУЧЕННЫЕ РЕЗУЛЬТАТЫ

Согласно алгоритму выбранной математической модели были найдены и рассчитаны основные фармакокинетические параметры (таблица).

Анализ полученных данных показал, что после приема верапамила пролонгированного действия наблюдается замедленное поступление препарата в кровоток, что проявилось в постепенном нарастании концентрации – $k_{01}=0,17+0,01 \text{ ч}^{-1}$. Об этом же свидетельствует и время достижения максимальной концентрации препарата в крови $t_{\text{макс}}=5,5 \text{ ч}$, по своим абсолютным показателям соответствующее данным литературы [4]. Значения периода полувыведения $t_{1/2}$ и $k_{эл}$ ($t_{1/2}=7,4+0,4 \text{ ч}$; $k_{эл}=0,1+0,01 \text{ ч}^{-1}$) по своим абсолютным показателям соответствуют данным литературы и свидетельствуют об относительно медленном выведении препарата из организма пациентов. У более 83% пациентов величина средней концентрации верапамила $C_{\text{ср}}$ попадает в «коридор безопасности» между $C_{\text{эф}}$ и $C_{\text{с}}$, однако у пациента со значительной скоростью выведения препарата, характеризующейся показателями общего клиренса Cl_t и объема распределения V_d (7,8 л и 0,63 л/ч соответственно), устанавливалась концентрация верапамила ниже минимальной эффективной. Вследствие

Таблица

Основные фармакокинетические параметры верапамила пролонгированного действия у пациентов с АГ и МС

Фармакокинетические параметры	Значение
Период полуэлиминации ($t_{1/2}$), ч	7,395±0,397
Период полубсорбции ($t_{1/2a}$), ч	4,01±0,15
Константа скорости элиминации ($k_{эл}$), ч^{-1}	0,097±0,006
Константа скорости всасывания (k_{01}), ч^{-1}	0,175±0,007
Время достижения максимальной концентрации ($t_{\text{макс}}$), ч	5,50±0,15
Токсическая концентрация верапамила (C_s), мкг/мл	23,97±2,16
Средняя концентрация верапамила ($C_{\text{ср}}$), мкг/мл	12,55±2,37
Эффективная концентрация верапамила ($C_{\text{эф}}$), мкг/мл	7,26±1,11
Максимальная концентрация верапамила ($C_{\text{макс}}$), мкг/мл	24,61±2,46
Кажущаяся начальная концентрация (C_0), мкг/мл	16,57±1,95
Объем распределения (V_d), л	3,68±0,05
Общий клиренс (Cl_t), л/ч	0,35±0,04
Начальная расчетная доза верапамила D_n , мг	241,77±20,96
Поддерживающая расчетная доза верапамила $D_{\text{под}}$, мг	133,65±17,12

этого рассчитанные начальная D_n и поддерживающая $D_{\text{под}}$ дозировки препарата у данного пациента превышали индивидуальные и средние значения в группе на 67% (средние показатели D_n и $D_{\text{под}}$ равны 241,8±21,0 и 133,7±17,1 мг соответственно). В ходе исследования данный пациент сошел с монотерапии вследствие недостаточной эффективности.

Нами была выявлена обратная корреляция между уровнем эффективной концентрации $C_{\text{эф}}$ верапамила и весом больных АГ и МС ($p<0,05$). У 16,6% пациентов с весом 66,0±1,0 кг уровень $C_{\text{эф}}$ составил 12,94±1,19 мкг/мл, в то время как для пациентов с весом 84,70±3,89 кг аналогичный параметр был равен 6,13±0,95 мкг/мл.

На фоне терапии верапамилом пролонгированного действия при однократном приеме у пациентов с АГ и МС среднесуточное систолическое АД достоверно снижалось на 7,82% (от 144,01±2,62 до 132,75±2,63), среднесуточное диастолическое – 8,16% (85,38±2,44 до 78,41±2,15), частота сердечных сокращений (ЧСС) достоверно не изменялась.

ОБСУЖДЕНИЕ

В результате проведенных фармакокинетических исследований рассчитаны основные фармакокинетические параметры верапамила пролонгированного действия в терапевтической дозе 240 мг у пациентов с АГ и МС; выявлены обратные корреляционные зависимости между уровнем эффективной концентрации верапамила и антропометрическими показателями больных АГ и МС: весом, ОТ и ОБ; установлено, что у пациентов с АГ и МС на фоне терапии верапамилем пролонгированного действия при однократном приеме среднесуточное систолическое АД достоверно снижалось на 7,82%, среднесуточное диастолическое – 8,16%, частота сердечных сокращений достоверно не изменялась.

Выявленные межиндивидуальные отличия, по всей видимости, обусловлены индивидуальными показателями всасывания и биотрансформации верапамила у разных больных, а также особенностями чувствительности к нему на уровне рецепторов.

Проведенная оценка фармакокинетических параметров верапамила пролонгированного действия позволит в дальнейшем не только создать оптимальный алгоритм его применения у пациентов с АГ при МС, но во многом реализовать идею индивидуального подхода при подборе терапии в каждом конкретном случае.

ЛИТЕРАТУРА

1. Мамедов М.Н. Метаболический синдром: практические аспекты диагностики и лечения в амбулаторных условиях. М.: издательство «ФАС-медиа», 2005. – 35 с.
2. Садовникова И.И. Метаболический синдром и антагонисты кальция: нейтралитет или сотрудничество? // Русский Медицинский журнал. – 2007, т. 15, №15, С. 1142-1144.
3. Мамедов М.Н. Опыт комбинированной антигипертензивной терапии у больных с метаболическим синдромом // Российский кардиологический журнал, 2006. – т. 60, № 4, С. 69-73.
4. Кулес В.Г., Красных Л.М., Теплоногова Е.В. Применение Изоптина SR в лечении артериальной гипертонии // Клини. фармакол. тер.– 1999. Т. 4, № 8. С. 50-52.
5. Евсиков Е.М. Новые направления в лечении хронической артериальной гипертонии // Новости медицины и фармации, 1996, № 3. С. 46-49.
6. Марцевич С.Ю. Лечение антагонистами кальция больных ишемической болезнью сердца // Русский Медицинский журнал. – 2000, Т. 8, № 2.
7. Рекомендации ВНОК по диагностике и лечению метаболического синдрома // Кардиоваскулярная терапия и профилактика, 6 (6, Приложение 2). С. 4-26 (2007).
8. Чазова И.Е., Бойцов С.А., Небиеридзе Д.В. Кардиоваскулярная терапия и профилактика, 3 (4). С. 90-98 (2004).
9. Белоусов Ю.Б., Моисеев В.С., Лепахин В.К. Клиническая фармакология и фармакотерапия. Руководство для врачей. – М.: «Универсум Паблишинг», 1997.

PECULIARITIES OF PROLONGED VERAPAMIL PHARMACOKINETICS IN PATIENTS HAVING ARTERIAL HYPERTENSION IN METABOLIC SYNDROME

A.M. Gousakova, N.M. Krasnova

SUMMARY

Pharmacokinetic profile of prolonged verapamil in a dose of 240 mg in patients with arterial hypertension in the setting of metabolic syndrome was studied. Twelve females aged 51,1±6,2 years having arterial hypertension of the I-II type entered into the study. Main pharmacokinetic parameters of prolonged verapamil were counted, indirect correlations between effective level of verapamil and waist size, femur size and body mass of the patients were revealed as a result of the studies performed.

Key words: verapamil, arterial hypertension, metabolic syndrome, pharmacokinetic parameters.

**УВАЖАЕМЫЕ
АВТОРЫ
РУКОПИСЕЙ,
ПРЕДСТАВЛЯЕМЫХ
В «СИБИРСКИЙ
МЕДИЦИНСКИЙ ЖУРНАЛ»!**

С целью повышения оперативности взаимодействия между редакцией «СМЖ» и авторами с 2003 г. в каждой рукописи должен указываться электронный адрес (e-mail) лица, ответственного за переписку с редакцией «СМЖ».

Обработка рукописей без e-mail задерживает её публикацию в очередных номерах.

Приоритет в публикации рукописей отдается авторам, имеющим текущую годовую подписку на «СМЖ».

Переписка с авторами осуществляется по e-mail: medicina@tomsk.ru