

П. Карттунен, Х. Тукиаинен, С. Никянен, В. Саано
**ФАРМАКОКИНЕТИКА ТЕОФИЛЛИНА В НОЧНОЕ ВРЕМЯ
 ПРИ ОДНОКРАТНОМ ПРИЕМЕ: СРАВНЕНИЕ ТРЕХ
 ПРЕПАРАТОВ В ОДИНАКОВЫХ УСЛОВИЯХ¹**

А/О «Орион Фармацевтика», Финляндия; отделы фармакологии и заболеваний легких
 Университета Куопио, Финляндия

Частой проблемой у больных бронхиальной астмой является возникновение затрудненного дыхания со снижением максимальной скорости выдоха в ранние утренние часы (утренние приступы удушья). Механизм этого явления не вполне ясен, но у части больных он может быть связан с недостаточным медикаментозным воздействием в утренние часы. Известно, что у теофиллина наблюдаются циркадные изменения фармакокинетики [7—9, 14]. С целью оптимизации терапии теофиллином в ночное время и уменьшения побочных эффектов в течение дня были созданы препараты теофиллина для однократного вечернего приема. Нами проведено сравнение фармакокинетических параметров трех различных препаратов теофиллина в стандартных условиях. Исследование проводилось у здоровых испытуемых, получавших 1 раз в день перед сном 600 мг теофиллина.

Материалы и методы

Испытуемые

В исследование было включено 10 здоровых мужчин. Один испытуемый был впоследствии исключен из исследования во время второго периода приема препарата в связи с отказом от выполнения протокола исследования. Средний возраст 9 испытуемых составлял 21,8 года (от 21 до 24 лет), средняя масса тела — 77,4 кг (от 72 до 92 кг). До начала исследования у каждого испытуемого проводилось определение гематологических показателей, уровня креатинина и глютаминпируваттрансферазы (ГПТ) (табл. 1).

Протокол исследования

Исследование включало три четырехдневных периода приема препаратов, назначавшихся в случайной последовательности. Интервал между периодами приема препаратов составлял не менее двух недель. Сывороточный уровень теофиллина измерялся в течение первых и четвертых суток каждого периода приема препарата.

В дни исследования испытуемые не принимали пищу в течение 4 часов перед приемом препарата. В 21.30, за полчаса до приема препарата, испытуемые съедали стандартный легкий ужин. В течение 10 часов после приема препарата допускалось свободное потребление воды. Через 10 часов после приема препарата испытуемые съедали стандартный завтрак и через 13 часов после приема препарата (в 11.00) — стандартный второй завтрак. Диета имела одинаковый состав в одни и те же дни каждого периода исследования. Испытуемым не разрешалось пить кофе, чай или кофеинсодержащие прохладительные напитки, а также употреблять в пищу жареные и копченые продукты в течение 24 часов, предшествующих дню исследования, и в течение всего дня исследования.

Первая доза каждого периода приема препаратов принималась в вечернее время в 22.00. В последующем препарат принимался с интервалом в 24 часа до четвертого дня включительно, когда последняя доза препарата также принималась в 22.00.

Образцы крови для определения теофиллина забирались в дни исследования согласно следующему расписанию: в 22.00 (непосредственно перед приемом первой дозы препарата), в 22.30, 23.00, 23.30, 24.00, 1.00, 2.00, 3.00, 4.00, 6.00, 10.00 и 16.00, а также на четвертый день исследования в 22.00 (24 часа спустя после последнего приема препарата). Время для сна испытуемых во все дни исследования отводилось с 22.00 до 8.00.

Использованные препараты

Применялись следующие препараты:
 ретафил (Р) — таблетки пролонгированного действия по 200 мг, Orion Pharmaceutica, Espoo, Finland. Состав: теофиллин 200 мг, constit. q. s.;
 тео-дур (Т) — таблетки пролонгированного действия по 200 мг, Ab Draco, Lund, Sweden. Состав: теофиллин 200 мг, constit. q. s.;
 унифиллин (У), таблетки по 200 мг, Napp Laboratories Ltd., Watford, England. Состав: теофиллин b. p. 200 мг, constit. q. s.

Все препараты назначались в случайной последовательности 1 раз в день по 3 таблетки (600 мг) в 22.00 в течение 4 дней. Исследование проводилось простым слепым методом.

¹ Статья была опубликована в International Journal of Clinical Pharmacology, Therapy and Toxicology.— 1985.— Vol. 23, N 3.— P. 161—165.

Антропометрические показатели и результаты лабораторных тестов у здоровых испытуемых до начала исследования

Испытуемый №	Возраст, лет	Пол	Масса тела, кг	Рост, см	СО ₂ , мм/ч	Гемоглобин крови, г/л	Гематокрит	Средняя концентрация гемоглобина в эритроцитах, г/л	Число лейкоцитов, ·10 ⁹ /л	Креатинин, мкмоль/л	ГПТ, Ед/л
1	22	муж.	72	183	3	160	0,48	330	7,6	90	14
2	24	муж.	78	174	11	155	0,45	345	5,2	100	17
3	20	муж.	84	194	2	175	0,51	340	6,0	90	31
4	22	муж.	73	178	5	160	0,47	340	4,2	85	21
5	21	муж.	74	183	2	157	0,48	330	5,0	80	27
6	21	муж.	92	193	2	156	0,49	320	5,4	105	14
7	22	муж.	74	182	4	152	0,46	330	5,0	90	27
8	21	муж.	84	190	—	177	0,52	340	5,4	95	21
9	22	муж.	74	174	4	163	0,49	330	7,6	95	14
10	21	муж.	76	187	2	157	0,47	335	6,2	100	21
Среднее	21,8		77,4	182,7	4,1	159,7	0,48	333,3	5,7	93,3	19,6
m	0,3		2,2	2,2	1,1	2,4	0,007	2,5	0,4	2,6	1,7
n	9		9	9	8	9	9	9	9	9	9

Примечание. Испытуемый № 3 был исключен при вычислении результатов и средних значений в данной таблице в связи с прекращением участия в исследовании во время 2-го периода приема препарата.

Определение уровней теофиллина сыворотки

Концентрация теофиллина сыворотки определялась по методу Jatlow [4]. К 1 мл сыворотки добавляли 0,67 мл фосфатного буфера и подвергали осторожной экстракции 10 мл смеси хлороформа и изопропанола в течение 5 минут, после чего хлороформ отфильтровывали. 7,5 мл хлороформа добавляли к 0,9 мл NaOH и осторожно встряхивали в течение 5 минут. Затем проводили центрифугирование (5—10 мин при 1500 об/мин) и отбирали 0,8 мл водной фазы, к которой добавляли 40 мкл NH₄Cl. В образовавшейся смеси определя-

ли ультрафиолетовый спектр поглощения при 275 нм. Поглощение определялось также при 300 нм, и полученные величины вычитались из величин, определенных при 275 нм. Измерения проводились для одновременно приготовленных образцов.

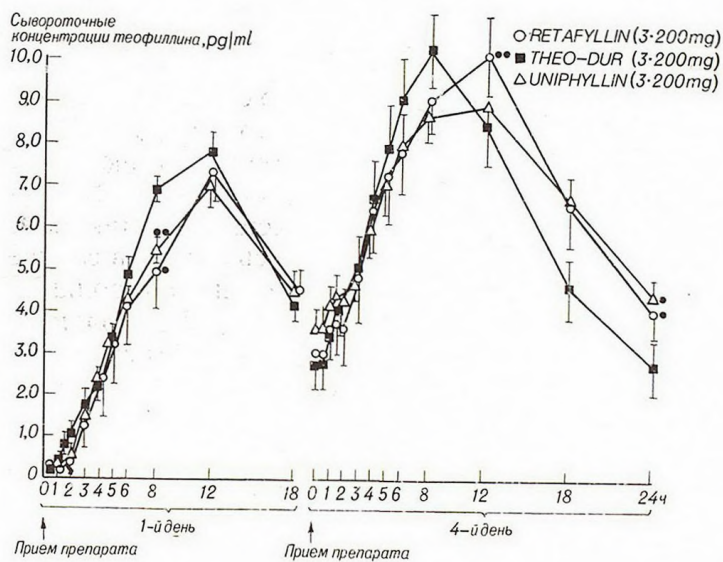
Оценка результатов

На основании полученных величин концентрации рассчитывали среднее арифметическое и стандартную ошибку среднего. Площадь под кривой (ППК) концентрации — время для сыворотки рассчитывалась для интервала действия отдельной дозы (ППК⁰⁻²⁴) и до достижения теоретического нуля на оси X (ППК^{0-∞}). Рассчитывались также время полупоглощения (T 1/2 abs) и полувыведения (T 1/2 el), объем распределения (V_d), суммарный клиренс (Cl_{tot}), максимальная концентрация (C_{max}) и время достижения максимальной концентрации (T_{max}). Статистическая достоверность различия концентраций оценивалась по методу Стьюдента для парных значений, с помощью двухфакторного дисперсионного анализа и теста Шеффа [13] для фармакокинетических параметров.

Результаты

Концентрация теофиллина в сыворотке (рисунок)

Первый день приема препарата. При применении всех препаратов пиковые уровни концентрации теофиллина в сыворотке достигались в течение 12 часов и составляли для Р — 7,4 ± 0,45 мкг/мл, для Т — 7,83 ± 0,44 мкг/мл и для У — 7,02 ± 0,56 мкг/мл (p < 0,05 для Т и У). Судя по сывороточным концентрациям в обследованной



Концентрация теофиллина в сыворотке в течение первого и четвертого дней приема трех различных препаратов.

1 — мкг/мл 2 — ретафил (200 мг 3 раза в день) 3 — тео-дур (200 мг 3 раза в день) 4 — унифиллин (200 мг 3 раза в день) 5 — доза 6 — первый день 7 — доза 8 — четвертый день 9 — часы

Фармакокинетические параметры препаратов теофиллина при приеме дозы один раз в день ($M \pm m$, $n=9$)

Препараты	C_{\max} , мкг/мл	T_{\max} , ч	ППК ⁰⁻²⁴ , (мкг/мл) · ч	ППК ^{0-∞} , (мкг/мл) · ч	$T_{1/2 \text{ abs}}$, ч	$T_{1/2 \text{ el}}$, ч	Cl_{tot} , мл/мин	V_d , л
Ретафил	7,86 0,49	11,8 1,0	78,81 7,17	138,62 16,42	4,9 0,5	8,5 0,9	76,9 8,2	53,2 2,4
Унифиллин	7,15 0,53	11,1 0,6	79,13 4,84	169,69 27,36	4,6 0,4	13,1 2,5	67,2 9,6	71,0 5,9
Тео—дур	7,91 0,44	10,7 0,7	88,44 2,18	157,75 14,01	4,5 0,5	11,3 1,6	68,0 7,0	64,4 2,6
Двухфакторный дисперсионный анализ	н/д	н/д	н/д	н/д	н/д	н/д	н/д	н/д
Ретафил	10,9 0,88	9,7 1,0	168,14 18,42	226,65 29,5	3,8 0,5	9,5 0,7	— —	— —
Унифиллин	9,56 0,45	9,3 0,9	163,67 9,35	251,34 21,95	3,7 0,4	13,0 1,5	— —	— —
Тео—дур	10,57 0,83	7,8 0,7	151,18 17,79	186,55 30,46	2,7 0,2	7,7 0,8	— —	— —
Двухфакторный дисперсионный анализ	н/д	н/д	н/д	н/д	$p < 0,05$	$p < 0,01$		
Тест Шеффа					$p < 0,05$ для Т и Р	$p < 0,01$ для У и Т		

Примечание. Н/д — различия недостоверны. C_{\max} — концентрационный максимум, T_{\max} — время концентрационного максимума, ППК — площадь под кривой, $T_{1/2 \text{ abs}}$ — время полупоглощения, $T_{1/2 \text{ el}}$ — время полувыведения, Cl_{tot} — суммарный клиренс, V_d — объем распределения.

группе, Р и У поглощались сходным образом после приема первой дозы, а Т реабсорбировался заметно быстрее. За 8 часов Т приводил к достоверно более высоким концентрациям теофиллина в сыворотке по сравнению с двумя другими препаратами ($p < 0,05$ для Р и Т, $p < 0,01$ для У и Т). Снижение сывороточной концентрации теофиллина после достижения пикового уровня происходило несколько быстрее для Т, чем для двух других препаратов.

Четвертый день приема препарата. Сывороточная концентрация теофиллина через 24 часа после приема предыдущей дозы препарата на четвертый день исследования была наивысшей при приеме У ($3,58 \pm 0,50$ мкг/мл) и наименьшей при приеме Т ($2,71 \pm 0,53$ мкг/мл). После приема четвертой вечерней дозы отмечалась некоторая задержка увеличения сывороточной концентрации теофиллина и отчетливое поглощение наблюдалось через 2 часа. Исходя из сывороточных концентраций, Т обладал наибольшей скоростью абсорбции и приводил к достижению пиковой концентрации ($10,24 \pm 0,84$ мкг/мл) за 8 часов. Для Р пиковая концентрация ($10,15 \pm 0,92$ мкг/мл) достигалась за 12 часов, также как и для У ($8,92 \pm 0,49$ мкг/мл) ($p < 0,01$ для Р и Т).

После достижения пиковой концентрации наиболее быстрая элиминация наблюдалась при приеме Т.

Фармакокинетические параметры (табл. 2)

Первый день приема препарата. В течение первого дня приема препарата, судя по величинам T_{\max} и $T_{1/2 \text{ abs}}$, наибольшая скорость поглощения наблюдалась для Т, величина ППК 0—24 для Т также была наивысшей. Наиболее медленное поглощение отмечалось для Р, в случае которого наблюдалось также и наибольшее $T_{1/2 \text{ abs}}$ и самое позднее T_{\max} . Наибольшая величина $T_{1/2 \text{ el}}$ наблюдалась при применении У, для которого отмечалась самая большая величина ППК^{0-∞}.

Четвертый день приема препарата. На четвертый день приема препарата наибольшее значение C_{\max} наблюдалось для Р ($10,96 \pm 0,88$ мкг/мл), при этом величины T_{\max} и ППК⁰⁻²⁴ для Р были наибольшими. При применении У наблюдалась наибольшая величина $T_{1/2 \text{ el}}$ (13 часов), которая достоверно ($p < 0,01$) отличалась от $T_{1/2}$ при приеме Т (7,7 часа). Величина ППК^{0-∞} была наибольшей для У также на четвертый день.

Серьезных побочных эффектов в течение всего периода приема препаратов отмечено не было. При приеме унифиллина побочных эффектов не наблюдалось вовсе. При приеме ретафила два испытуемых предъявляли жалобы на легкие побочные эффекты: испытуемый № 4 отмечал понос, боли в желудке, жажду, сердцебиение, бессонницу, утомляемость и головокружение; испытуемый № 9 — метеоризм и понос. Во время приема теодура три испытуемых сообщили о побочных эффектах: испытуемый № 1 отмечал потливость, усиление мочеотделения, бессонницу, жажду, беспокойство и сердцебиение; испытуемый № 4 — метеоризм, понос, бессонницу и утомляемость; а испытуемый № 9 — метеоризм, понос, жажду и усиление мочеотделения.

Испытуемый № 3 выбыл из исследования во время второго периода приема препарата (прием ретафила). Во время первого периода испытуемый принимал теодур, при этом наблюдались следующие побочные эффекты: жажда, усиление мочеотделения, бессонница и сердцебиение. Во втором периоде приема препарата (ретафил) испытуемый отметил появление рвоты через 16 часов после приема первой в данном периоде приема препарата дозы и принял решение прекратить участие в исследовании. Пиковые сывороточные концентрации у испытуемого № 3 в первый день приема теодура составляла 11,8 мкг/мл через 6 часов, и на четвертый день приема 8,6 мкг/мл через 8 часов. Пиковая концентрация в первый день приема ретафила составляла 10,1 мкг/мл через 8 часов.

Обсуждение

Ночная астма с затруднением дыхания в ранние утренние часы наблюдается достаточно часто, особенно при тяжелом лабильном течении заболевания. Точный механизм остается неясным, однако было показано, что однократная вечерняя доза медленно высвобождающегося теофиллина устраняет падение величины максимальной скорости выдоха и облегчает течение ночной астмы [1]. Было также обнаружено, что прием медленно высвобождающегося теофиллина два раза в день приводит к большей частоте побочных эффектов в дневное время [11]. Это может обусловить уменьшение желаний больного следовать предписаниям врача, которое, как было показано, в действительности резко снижено у больных, принимавших теофиллин дважды в день [15]. Таким образом, у многих больных, использующих теофиллин, было бы желательным создавать эффективный терапевтический уровень теофиллина в сыворотке именно в утренние часы.

Считается, что терапевтический уровень сывороточной концентрации теофиллина находится в пределах от 5 до 20 мкг/мл [2]. В настоящем сравнительном исследовании у здоровых испытуемых

все препараты теофиллина в одинаковых условиях позволяли достигнуть сывороточного уровня в 5—10 мкг/мл после однократного вечернего приема дозы препарата, содержащей 600 мг теофиллина. Фармакокинетические профили этих медленно высвобождающих теофиллин препаратов исключают риск превышения терапевтического уровня после приема очень высокой вечерней дозы. В настоящем исследовании были зарегистрированы и индивидуальные отклонения, но ни в одном случае они не превышали терапевтического уровня.

При изучении фармакокинетики теофиллина отмечены циркадные изменения [7—9]. По данным MacLeod et al. [10] клиренс теофиллина в ночное время повышен, а абсорбция его снижена. К уменьшению абсорбции теофиллина может приводить снижение перистальтики кишечника в ночное время. Согласно данным Taylor et al. [15], суточные колебания метаболизма и экскреции теофиллина отсутствуют, и суточные вариации распределения поступления теофиллина обусловлены небольшим снижением его поглощения в ночное время. Все это обуславливает снижение пиковой сывороточной концентрации и более постоянное действие теофиллина в течение ночи, а также является аргументом в пользу приема более высоких, чем обычно, доз в ночное время, хотя в одном недавно опубликованном сообщении и высказывается противоположное мнение [6].

В настоящем исследовании испытуемые принимали лекарственное средство после легкого ужина с тем, чтобы, насколько это возможно, избежать прямых побочных эффектов большой дозы теофиллина со стороны желудочно-кишечного тракта. Прием пищи может изменять всасывание различных лекарств, однако было показано, что прием пищи оказывает минимальное влияние на поглощение медленно выделяющих теофиллин препаратов [12]. Могут существовать, однако, различия между разными препаратами, в связи с чем возможен выброс токсического количества теофиллина под влиянием пищи [3]. Было также обнаружено, что рН среды влияет на растворение некоторых препаратов [6]. В данном исследовании были отмечены лишь минимальные желудочно-кишечные побочные эффекты.

В равновесной фазе фармакокинетические профили ретафила и унифиллина были почти одинаковыми. Они характеризовались более устойчивым действием по сравнению с теодуром и обладали, по-видимому, более подходящими фармакокинетическими свойствами для однократного в течение суток приема, чем теодур.

ЛИТЕРАТУРА

1. Barnes P. J., Greening A. P., Neville L. et al. // *Lancet*.— 1982.— Vol. 1.— P. 299.
2. Elenbaas R. M., Massoud N. // *Pharmacokinetic basis for drug treatment*.— New York, 1984.— P. 82—84.
3. Hendeles L., Jafrate R. P., Weinberger M. // *Clin. Pharmacokin.*— 1984.— Vol. 9.— P. 95.

4. *Jatlow P.* // Clin. Chem.— 1975.— Vol. 21.— P. 1518.
5. *Jonkman J. H. G., Berg W. C., de Zeeuw R. A.* // Sustained release theophylline, a biopharmaceutical challenge to a clinical need.— *Excerpta Medica*, Amsterdam, Oxford, Princeton.— 1983.— P. 156—158.
6. *Jonkman J. H. G., van der Boon W. J. V., Balant L. B. et al.* // *Eur. J. Clin. Pharmacol.*— 1984.— Vol. 26.— P. 215.
7. *Kyle G. M., Smolensky M. H., Thorne L. G. et al.* // Recent advantages in the chronobiology of allergy and immunology.— Oxford, 1980.— P. 186.
8. *Kyle G. M., Smolensky M. H., Thorne L. G., McGovern J. P.* // Recent advantages in the chronobiology of allergy and Immunology.— Oxford, 1980.— P. 558.
9. *Lesko L. J., Brousseau D., Canada A. T., Eastwood G.* // *J. Pharm. Sci.*— 1980.— Vol. 69.— P. 358.
10. *MacLeod S., Isles A., Levinson H., Thiessen J.* // Sustained release theophylline, a biopharmaceutical challenge to a clinical need.— *Excerpta Medica*, Amsterdam, Oxford, Princeton.— 1983.— P. 454—457.
11. *Milledge J. S., Morris J.* // *J. Int. Med. Res.*— 1979.— Vol. 7, Suppl.— P. 106.
12. *Osman M. A., Patel R. B., Welling P. G.* // Sustained release theophylline, a biopharmaceutical challenge to a clinical Need.— *Excerpta Medica*, Amsterdam, Oxford, Princeton.— 1983.— P. 99—102.
13. *Scheffe H.* The analyses of variance.— New York, 1959.
14. *Scott P. H., Tabachnik E., McLeod S. et al.* // *J. Pediatr.*— 1981.— Vol. 99.— P. 476.
15. *Taylor D. R., Kinney C. D., McDevitt D.* // *Br. J. Clin. Pharmacol.*— 1983.— Vol. 16.— P. 511.

16. *Taylor D. R., Kinney C. D., McDevitt D.* // *Br. J. Clin. Pharmacol.*— 1984.— Vol. 17.— P. 15.

Поступила 22.03.91

NIGHT-TIME PHARMACOKINETICS OF ONCE A DAY THEOPHYLLINE: A STEADY STATE COMPARISON OF THREE PREPARATIONS

P. Karttunen, H. Tukiainen, S. Nykanen and V. Saano

Summary

We have carried out a steady state pharmacokinetic comparison of three different theophylline preparations in nine healthy volunteers using a once a day dosage schedule of 600 mg theophylline given before bedtime for four days. The preparations tested were Retafyllin 200 mg depot tablet (R), Theo-Dur 200 mg depot tablet (T) and Uniphyllin 200 mg tablet (U). All preparations in steady state reached the serum level of 8.9—10.2 microg/ml after a single evening dose of theophylline 600 mg. The pharmacokinetic profile of these slow release theophylline preparations was such that there is no risk of exceeding the therapeutic range even after a rather high evening dose. Individual variation was also observed in the present study but nobody exceeded the therapeutic range. The pharmacokinetic profiles of R and U were quite similar and they seemed to have suitable pharmacokinetic properties for once a day dosage, and they showed a more sustained action than T. Only minimal gastrointestinal side effects were reported during this study.

© Д. А. ШИХНЕБИЕВ, К-М. О. МИНКАИЛОВ

УДК 616.24-002.1-06:616.233-056.43

Д. А. Шихнебиев, К-М. О. Минкайлов

ОТДАЛЕННЫЕ ИСХОДЫ ОСТРЫХ ПНЕВМОНИЙ В ЗАВИСИМОСТИ ОТ СОСТОЯНИЯ ЧУВСТВИТЕЛЬНОСТИ И РЕАКТИВНОСТИ БРОНХОВ

Кафедра внутренних болезней педиатрического и стоматологического факультета (зав.— проф. К-М. О. Минкайлов) Дагестанского медицинского института

В последние годы при сохранении высокой заблеваемости (9—13 больных на 1000 человек) острыми пневмониями (ОП) отмечается тенденция к затяжному течению (30—40 %) и переходу процесса в хронические неспецифические заболевания легких [1, 2—5]. Известно также, что нарушения бронхиальной проходимости, явные и скрытые, сохраняющиеся у части больных ОП в период клинко-рентгенологического выздоровления, рассматриваются как свидетельство повышенного риска перехода ее в затяжную и хронические формы [5, 12]. Некоторые авторы полагают, что основными механизмами, определяющими степень выраженности бронхообструкции, являются повышенные чувствительность и реактивность бронхов, которые свойственны многим бронхолегочным заболеваниям, в том числе и ОП [4, 6, 11]. Вместе с тем до настоящего времени остается не выясненным как влияет состояние чувствительности и реактивности бронхов, которое в основном зависит от функционального состояния холинергических и бета-адренергических рецепторов бронхов [2], на исходы

острых пневмоний, т. е. в какой степени у больных ОП гиперчувствительность (ГЧ) и гиперреактивность (ГР) играют роль факторов риска в отношении хронических неспецифических заболеваний легких. Целью настоящего исследования явилось изучение отдаленных исходов ОП в зависимости от степени изменения чувствительности и реактивности холинергических и бета-адренергических рецепторов бронхов.

Под диспансерным наблюдением находились 106 больных, перенесших ОП. Реконвалесценты наблюдались 2,5—3 года.

Функциональное состояние холинергических и бета-адренергических рецепторов бронхов изучали с помощью ингаляционных проб с ацетилхолином и обзиданом по методике А. Г. Чучалина и соавт. (1981). ГЧ бронхов оценивалась по наименьшей (пороговой) дозе ингалируемого вещества, вызывающей уменьшение показателей бронхиальной проходимости (ОФВ₁, ПТМ_{выд}) на 20 %, а ГР — по достоверному снижению показателей проходимости бронхов (на 35 %) при ингаляции очередной (более высокой) дозы бронхо-