МЕЖИНДИВИДУАЛЬНЫЕ ОСОБЕННОСТИ ФАРМАКОКИНЕТИКИ ПРОТИВООПУХОЛЕВЫХ ПРЕПАРАТОВ У ЗДОРОВЫХ ДОБРОВОЛЬЦЕВ

УДК 616-035.9-615.036.8
DOI: 10.17816/RCF15148-52

© Р.А. Осешнюк¹, И.Э. Ушал², Е.В. Светкина², Е.А. Колобова², Ю.В. Струков¹,
Г.Г. Родионов², П.Д. Шабанов¹

¹ ФГБНУ «Институт экспериментальной медицины», Санкт-Петербург, Россия;

² ФГБУ «Всероссийский центр экстренной и радиационной медицины им. А.М. Никифорова» МЧС России, Санкт-Петербург, Россия

Поступила в редакцию 11.01.2017

Принята к печати 22.03.2017

Ключевые слова:

терапевтический лекарственный мониторинг; противоопухолевые препараты; иматиниб; gefitinib; nilotinib; леналидомид; ВЭЖХ-МС/МС.

Резюме

Представлены данные о степени межиндивидуальной вариабельности фармакокинетики противоопухолевых препаратов из группы ингибиторов тирозиновых протеинкиназ — иматиниба, gefitinib и nilotinib, а также противоопухолевого иммуномодулятора — леналидомида на здоровых добровольцах с помощью ВЭЖХ-МС/МС. Вычислены концентрации исследуемых препаратов в плазме добровольцев. Произведен расчет

следующих фармакокинетических параметров: максимальная концентрация $C_{\max}$ — максимальное значение из измеренных; время ее достижения $T_{\max}$ — время, при котором измерялась максимальная концентрация; площадь под фармакокинетической кривой в пределах длительности наблюдений (AUC_{0-t}) рассчитывали методом трапеций; отношение $C_{\max}/AUC_{0-t}$ — по индивидуальным значениям, K_{el} — константа элиминации, $T_{1/2}$ — период полувыведения. Выявленная высокая межиндивидуальная вариабельность для иматиниба, gefitinib, nilotinib у здоровых добровольцев свидетельствует о насущной необходимости терапевтического лекарственного мониторинга у пациентов, получающих данные препараты для оптимального подбора их дозирования.

INDIVIDUAL PECULIARITIES IN PHARMACOKINETICS OF ANTIBLASTOMIC DRUGS IN HEALTHY VOLUNTEERS

© R.A. Oseshnyk¹, I.E. Ushal², E.V. Svetkina², E.A. Kolobova², Y.V. Strukov¹, G.G. Rodionov², P.D. Shabanov¹

¹Institute of Experimental Medicine, Saint Petersburg, Russia;

²All-Russian Center of Emergency and Radiation Medicine, Emercom Russia, Saint Petersburg, Russia

For citation: Reviews on Clinical Pharmacology and Drug Therapy, 2017;15(1):48-52

Received: 11.01.2017

Accepted: 22.03.2017

◆ **Keywords:** therapeutic drug monitoring; antiblastomic drugs; imatinib; gefitinib; nilotinib; lenalidomide; HPLC-MS/MS.

◆ **Abstract.** The data of inter-individual variations in pharmacokinetics of antiblastomic drugs from the group of tyrosine protein kinase inhibitors (imatinib, gefitinib and nilotinib) and antiblastomic immune modulator lenalidomide in healthy volunteers by means of HPLC-MS/MS were represented in the article. The concentrations of the drugs studied were measured in the volunteer blood serum. The

indices $C_{\max}$ (maximal concentration and time reaching), $T_{\max}$ (time covering maximal concentration measure), AUC_{0-t} (square under pharmaceutical curve) were processed by trapezoid method, $C_{\max}/AUC_{0-t}$ as well as K_{el} (elimination constant) and $T_{1/2}$ (period of semielimination) according to individual signs. The significant individual variability revealed for imatinib, gefitinib and nilotinib in healthy volunteers indicates on necessity of therapeutic drug monitoring in patients treated with them to aim optimal dosing.

ВВЕДЕНИЕ

Обеспечение эффективности и безопасности использования противоопухолевых препаратов в клинической практике является весьма актуальной за-

дачей, обусловленной рядом причин: это серьезные побочные эффекты, тяжелое состояние пациентов, широкий спектр сопутствующей терапии, отсутствие адекватных временных ресурсов для подбора оптимальных дозировок.

В качестве примера противоопухолевых средств были выбраны наиболее часто применяемые препараты ингибитора тирозинкиназ (иматиниб, гефитиниб, нилотиниб), предназначенные для лечения хронического миелолейкоза и метастатического немелкоклеточного рака легких, а также противоопухолевый иммуномодулятор леналидомид, предназначенный для повышения противоопухолевой активности химиотерапевтических препаратов, лучевой и гормональной терапии.

Кроме этого, широкое использование препаратов данной группы в ряде случаев не приводит к ожидаемому эффекту терапии, что может быть связано с индивидуальными особенностями фармакокинетики препаратов у пациентов.

В связи с вышеизложенным цель проведенного исследования — установить межиндивидуальные особенности фармакокинетики противоопухолевых препаратов при их однократном приеме у здоровых добровольцев в отсутствие сопутствующей терапии и патологии.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

В качестве противоопухолевых препаратов были выбраны препараты иматиниба: генфатиниб (таблетки, покрытые пленочной оболочкой, 100 мг, «Лаборатория Варифарма С.А.», Аргентина), гефитиниб (Иресса®, таблетки, покрытые пленочной оболочкой, 250 мг, «АстраЗенека ЮК Лтд», Великобритания), нилотиниб («Тасигна®», капсулы, 200 мг, «Новартис Фарма АГ», Швейцария) и леналидомид («Ревлимид», капсулы, 25 мг, «Селджен Интернешнл С.а.р.Л.», Швейцария).

Для изучения фармакокинетики противоопухолевых препаратов были отобраны здоровые добровольцы мужского пола в возрасте от 18 до 45 лет, соответствующие критериям включения согласно методическим указаниям МЗ РФ «Оценка биоэквивалентности лекарственных средств» [1].

После однократного приема препарата в пробирки с K_2EDTA производился забор крови из кубитальной вены согласно графику, составленному исходя из литературных данных о предполагаемом времени достижения максимальной концентрации

и периоде полувыведения (табл. 1). После центрифугирования образцы плазмы помещали в маркированные криопробирки и хранили при температуре не выше $-20^{\circ}C$ до анализа.

Количественное определение фармакологических препаратов в плазме крови в каждой временной точке выполнено методом ВЭЖХ-МС/МС на высокоэффективном жидкостном хроматографе Agilent 1200, масс-спектрометром с тройным квадруполом Agilent 6460 (Agilent Technologies, США) с помощью методики, разработанных и валидированных в НИЛ токсикологии и лекарственных мониторинга нашей клиники. Использование высокоэффективной жидкостной хроматографии с масс-спектрометрическим детектированием в настоящее время является наиболее оптимальным в связи с высокой чувствительностью, селективностью и воспроизводимостью метода [3–6, 8].

Произведен расчет следующих фармакокинетических параметров: максимальная концентрация C_{max} — максимальное значение из измеренных; время ее достижения T_{max} — время, при котором измерялась максимальная концентрация; площадь под фармакокинетической кривой в пределах длительности наблюдений (AUC_{0-t}) рассчитывали методом трапеций; отношение C_{max}/AUC_{0-t} — по индивидуальным значениям; K_{el} — константа элиминации; $T_{1/2}$ — период полувыведения.

Для обработки данных использовалось программное обеспечение фирмы Agilent Technologies Mass Hunter B06.00, Excel и Statistica 6.0.

РЕЗУЛЬТАТЫ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ

Результаты количественного анализа концентрации иматиниба, гефитиниба, нилотиниба и леналидомида в плазме крови добровольцев представлены на рис. 1.

Фармакокинетические параметры исследуемых препаратов приведены в табл. 2.

В соответствии с представленными данными межиндивидуальная вариабельность C_{max} практически совпадает для иматиниба, гефитиниба и нилотиниба и составляет 47, 48 и 46 % соответственно. При этом для некоторых добровольцев данный па-

■ Таблица 1. Временной график отбора проб крови у здоровых добровольцев

Препарат	Число добровольцев	Число точек отбора проб	Временной график отбора проб
Иматиниб	24	15	0 ч; через 30 мин; 1; 1,5; 2; 2,5; 3; 4; 6; 8; 12; 24; 36; 48 и 72 ч после приема препарата
Гефитиниб	24	15	0 ч, через 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 12, 24, 48, 72, 96, 144 ч после приема препарата
Нилотиниб	55	18	0 ч; через 30 мин; 1; 1,30; 2; 2,30; 3; 3,30; 4; 4,30; 5; 6; 7; 8; 12; 24; 48 и 72 ч после приема препарата
Леналидомид	36	17	0 ч; через 5; 10; 20, 30, 45 мин; 1; 1,15; 1,30; 1,45; 2; 2,30; 3; 4; 6; 8 и 12 ч после приема препарата

Рис. 1. Динамика изменений концентраций препарата в плазме крови добровольцев после однократного приема (на графиках приведены средние значения и стандартные отклонения на линейной шкале): а — генфатиниб (таблетки, покрытой пленочной оболочкой, 100 мг, «Лаборатория Варифарма С.А.», Аргентина); б — Иресса® (таблетки, покрытой пленочной оболочкой, 250 мг, «АстраЗенека ЮК Лтд», Великобритания); в — Тасigna® (капсулы, 200 мг, «Новартис Фарма АГ», Швейцария); г — ревлимид (капсулы, 25 мг, «Селджен Интернешнл С.а.р.Л.», Швейцария)

параметр может отличаться в 8 раз (иматиниб), 6 раз (нилотиниб) и 5 раз (гефитиниб). Для леналидомида коэффициент вариации C_{max} составил 22 %. Высоковариабельным параметром является и площадь под фармакокинетической кривой. Коэффициент вариации для AUC_{0-t} составил 58, 50 и 39 % для гефитиниба, nilотиниба и иматиниба соответственно. Для отдельных пациентов этот показатель различался в 7 раз для иматиниба и 9 раз для гефитиниба и nilотиниба. Для гефитиниба и nilотиниба также существенно варьировался период полувыведения — 57 и 58 % соответственно.

Более выраженная вариабельность фармакокинетических параметров ингибиторов тирозинкиназ связана, по-видимому, с тем, что в метаболизме данных препаратов участвует изофермент CYP3A4 системы цитохрома P450 [2, 7]. В то же время метаболизм леналидомида не связан с цитохромом P450, для данного препарата коэффициент вариации площади под фармакокинетической кривой составил 17 %, а отличия данного показателя для отдельных добровольцев не превосходили 2 раз [9].

Выявленные различия в метаболизме исследуемых лекарственных препаратов требуют индивидуального подхода при их назначении пациентам.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Выявленная высокая межиндивидуальная вариабельность для иматиниба, гефитиниба, nilотиниба у здоровых добровольцев свидетельствует о насущной необходимости терапевтического лекарственного мониторинга пациентов, получающих данные препараты, для оптимального подбора их дозировки. Это позволит избежать или снизить побочные действия противоопухолевых препаратов, а также существенно увеличить эффективность лечения пациентов. Оптимальным методом для осуществления терапевтического лекарственного мониторинга является ВЭЖХ-МС/МС в силу его высокой чувствительности, специфичности, возможности определять широкий спектр препаратов в одном образце и адаптировать перечень определяемых препаратов для конкретной клинической базы.

ЛИТЕРАТУРА

1. Оценка биоэквивалентности лекарственных средств: Методические указания. – М.: Федеральное государственное учреждение «Научный центр экспертизы средств медицинского применения» Минздрава Рос-

■ Таблица 2. Фармакокинетические параметры исследуемых противоопухолевых препаратов после их однократного приема в плазме крови здоровых добровольцев

Препараты	Параметры	Mean	SD	CV, %	Median	Min	Max	Max/Min
Иматиниб	C_{max}^1 нг/мл	411	192	47	356	125	990	8
	T_{max}^1 ч	2,3	0,9	42	2	1	4	4
	AUC_{0-t^1} нг · ч/мл	5017	1942	39	4506	1568	11133	7
	C_{max}/AUC_{0-t^1}	0,082	0,014	17	0,079	0,08	0,089	1
	$T_{1/2}^1$ ч	9,7	1,3	13	9,4	7,81	12,4	2
	K_{el}^1 ч ⁻¹	0,072	0,009	12	0,074	0,056	0,089	2
Гефитиниб	C_{max}^1 нг/мл	154	74	48	144	72	362	5
	T_{max}^1 ч	5,3	1,3	25	5	3	8	3
	AUC_{0-t^1} нг · ч/мл	3688	2142	58	3314	966	8834	9
	C_{max}/AUC_{0-t^1}	0,043	0,017	40	0,044	0,012	0,074	6
	$T_{1/2}^1$ ч	23,8	13,6	57	18,9	6,5	55,9	9
	K_{el}^1 ч ⁻¹	0,040	0,024	61	0,037	0,012	0,107	9
Нилотиниб	C_{max}^1 нг/мл	379	174	46	329	169	971	6
	T_{max}^1 ч	3,5	1,2	34	3,5	1,5	8	5
	AUC_{0-t^1} нг · ч/мл	6795	3366	50	6301	1516	13825	9
	C_{max}/AUC_{0-t^1}	0,063	0,030	47	0,059	0,029	0,203	7
	$T_{1/2}^1$ ч	15,3	8,0	52	13,6	5,5	40,5	7
	K_{el}^1 ч ⁻¹	0,055	0,024	43	0,051	0,017	0,125	7
Леналидомид	C_{max}^1 нг/мл	375	82	22	353	224	557	2
	T_{max}^1 ч	0,76	0,29	38	0,75	0,33	1,5	5
	AUC_{0-t^1} нг · ч/мл	1163	201	17	1141	842	1769	2
	C_{max}/AUC_{0-t^1}	0,324	0,058	18	0,31	0,232	0,449	2
	$T_{1/2}^1$ ч	2,59	0,35	13	2,64	1,58	3,22	2
	K_{el}^1 ч ⁻¹	0,273	0,044	16	0,262	0,215	0,44	2

Примечание. Mean — среднее, SD — стандартное отклонение, CV — коэффициент вариации, Median — медиана, Min — минимум, Max — максимум

- сии, 2008. – 32 с. [Essessment of bioavailability of drugs: Practical Guide. Moscow: Sci Center Expert Med Things; 2008. 32 p. (In Russ.)]
- Руководство по проведению клинических исследований лекарственных средств / Под ред. Р.У. Хабриева. – М.: ФГУ НЦ ЭСМП, 2005. ГОСТ России 52379–2005 «Надлежащая клиническая практика». – М., 2005. [Guid to clinical study of drugs. Ed by RU Khabriev. Moscow: Sci Center Expert Med Things; 2005. Russian GOST 52379-2005 Good Clinical Practice. Moscow; 2005 (In Russ.)]
- Лапач С.Н., Чубенко А.В., Бабищ П.Н. Основные принципы применения статистических методов в клинических испытаниях. – Киев: Морион, 2002. – 160 с. [Lapach SN, Chubenko AV, Babich PN. Main principles of using statistictical methods in clinical trials. Kiev: Morion; 2002. 160 p. (In Russ.)]
- Сергиенко В.И., Бондарева И.Б. Математическая статистика в клинических исследованиях. – М.: ГЭОТАР-Медиа, 2006. [Sergienko VI, Bondareva IB. Mathematical statistics in clinical studies. Moscow: Geotar Media; 2006 (In Russ.)]
- Кубарь О.И. Информированное согласие добровольцев в клинических испытаниях и медицинской практике // Клин. медицина. – 1999. – № 9. – С. 58–60. [Kubar' OI. Information agreement of volunteers in clinical studies and medical practice. *Klinicheskaya meditsina*. 1999;(9):58-60. (In Russ.)]
- Camgoz A, et al. Mechanisms responsible for nilotinib resistance in human chronic myeloid leukemia cells and reversal of resistance. *Leuk Lymphoma*. 2013;54:1279-1287. doi: 10.3109/10428194.2012.737919.
- Davies A, et al. Simultaneous determination of nilotinib, imatinib and its main metabolite (CGP-74588) in human plasma by ultra-violet high performance liquid chromatography. *Leuk Res*. 2010;34:702-7. doi: 10.1016/j.leukres.2009.11.009.
- Iqbal M, et al. Development and validation of ultra-performance liquid chromatographic method with tandem mass spectrometry for determination of lenalidomide in rabbit and human plasma. *Chem Centr J*. 2013;7:7. doi: 10.1186/1752-153X-7-7.
- Kastritis E, Dimopoulos MA. The evolving role of lenalidomide in the treatment of hematologic malignan-

- cies. *Expert Opin Pharmacother.* 2007;8:497-509. doi: 10.1517/14656566.8.4.497.
10. Ling-Zhi Wanga, et al. Rapid determination of gefitinib and its main metabolite, O-desmethyl gefitinib in human plasma using liquid chromatography – tandem mass spectrometry. *J Chromatography B.* 2011;879:2155-2161. doi: 10.1016/j.jchromb.2011.05.056.
 11. Pirro E, et al. A New HPLC-UV Validated Method for Therapeutic Drug Monitoring of Tyrosine Kinase Inhibitors in Leukemic Patients. *J Chromatographic Sci.* 2011;49: November/December. doi: 10.1093/chrs/49.10.753.
 12. Veeraraghavana S, et al. Simultaneous quantification of ruxolitinib and nilotinib in rat plasma by LC-MS/MS: Application to a pharmacokinetic study. *J Pharm Biomed Analysis.* 2014;94:125-131. doi: 10.1016/j.jpba.2014.01.040.
 13. Verhelle D, et al. Lenalidomide and CC-4047 inhibit the proliferation of malignant B cells while expanding normal CD34+ progenitor cells. *Cancer Res.* 2007;67:746-755. doi: 10.1158/0008-5472.CAN-06-2317.

◆ Информация об авторах

Родион Александрович Осешнюк — аспирант отдела нейрофармакологии им. С.В. Аничкова. ФГБУ «Институт экспериментальной медицины», Санкт-Петербург. E-mail: rao81@mail.ru.

Инна Эдвардовна Ушал — канд. мед. наук, старший науч. сотр. лаборатории токсикологии. ФГБУ «Всероссийский центр экстренной и радиационной медицины им. А.М. Никитина» МЧС России, Санкт-Петербург. E-mail: rao81@mail.ru.

Екатерина Владимировна Светкина — науч. сотр. лаборатории токсикологии. ФГБУ «Всероссийский центр экстренной и радиационной медицины им. А.М. Никитина» МЧС России, Санкт-Петербург. E-mail: rao81@mail.ru.

Екатерина Алексеевна Колобова — науч. сотр. лаборатории токсикологии. ФГБУ «Всероссийский центр экстренной и радиационной медицины им. А.М. Никитина» МЧС России, Санкт-Петербург. E-mail: rao81@mail.ru.

Юрий Викторович Струков — науч. сотр. лаборатории токсикологии. ФГБУ «Всероссийский центр экстренной и радиационной медицины им. А.М. Никитина» МЧС России, Санкт-Петербург. E-mail: rao81@mail.ru.

Геннадий Георгиевич Родионов — д-р мед. наук, заведующий лабораторией токсикологии. ФГБУ «Всероссийский центр экстренной и радиационной медицины им. А.М. Никитина» МЧС России, Санкт-Петербург. E-mail: rao81@mail.ru.

Петр Дмитриевич Шабанов — д-р мед. наук, профессор, заведующий кафедрой фармакологии Военно-медицинской академии им. С.М. Кирова МО РФ, Санкт-Петербург. E-mail: pdshabanov@mail.ru.

◆ Information about the authors

Rodion A. Oseshnyuk — post-graduate student, SV Anichkov Dept. of Neuropharmacology. Institute of Experimental Medicine, Saint Petersburg, Russia. E-mail: rao81@mail.ru.

Inna E. Ushal — PhD, senior researcher of the laboratory of toxicology, SM Nikiforov Russian Center of Emergency and Radiation Medicine, Saint Petersburg, Russia. E-mail: rao81@mail.ru.

Ekaterina V. Svetkina — researcher of the laboratory of toxicology, SM Nikiforov Russian Center of Emergency and Radiation Medicine, Saint Petersburg, Russia. E-mail: rao81@mail.ru.

Ekaterina A. Kolobova — researcher of the laboratory of toxicology, SM Nikiforov Russian Center of Emergency and Radiation Medicine, Saint Petersburg, Russia. E-mail: rao81@mail.ru.

Yury V. Strukov — researcher of the laboratory of toxicology, SM Nikiforov Russian Center of Emergency and Radiation Medicine, Saint Petersburg, Russia. E-mail: rao81@mail.ru.

Gennady G. Rodionov — PhD, Dr Med Sci, Head of the Laboratory of Toxicology, SM Nikiforov Russian Center of Emergency and Radiation Medicine, Saint Petersburg, Russia. E-mail: rao81@mail.ru.

Petr D. Shabanov — Dr. Med. Sci. (Pharmacology), Professor and Head, Dept. of Pharmacology, SM Kirov Military Medical Academy, Saint Petersburg, Russia. E-mail: pdshabanov@mail.ru.