

ОРИГИНАЛЬНЫЕ ИССЛЕДОВАНИЯ

© Якушева Е.Н., Попова Н.М., 2011  
УДК 616.831-005.4-008.9

**ФАРМАКОКИНЕТИКА СИМВАСТАТИНА  
ПРИ ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНОМ ГИПОТИРЕОЗЕ**

*Е.Н. Якушева, Н.М. Попова*

ГБОУ ВПО «Рязанский государственный медицинский университет имени академика И.П. Павлова» Министерства здравоохранения и социального развития РФ, г. Рязань

**В статье приводятся результаты исследования, посвященного изучению фармакокинетики симвастатина при экспериментальном гипотиреозе. Показаны изменения фармакокинетических параметров основного метаболита препарата –  $\beta$ -гидроксикислоты симвастатина, свидетельствующие о снижении биодоступности, а также взаимосвязь этих изменений с уровнем Т4.**

**Ключевые слова:**  *$\beta$ -гидроксикислота симвастатина, экспериментальный гипотиреоз, фармакокинетические параметры.*

Гипотиреоз является одной из наиболее распространенных патологий эндокринной системы. Частота манифестного первичного гипотиреоза в популяции составляет 0,2-2,0%, а субклинический гипотиреоз диагностируется у 10 – 12% женщин и 2-3% мужчин [4]. Клиника гипотиреоза весьма разнообразна и включает гипотермически-обменный, обструктивно-гипоксемический, анемический синдромы, нарушения со стороны органов чувств, нервной, сердечно-сосудистой, пищеварительной систем, а также проявления гипотиреоидной дерматии и синдромом эктодермальных нарушений [4]. Такое многообразие симптоматики во многом обусловлено нарушением обменных процессов, связанным с дефицитом тиреоидных гормонов. При этом нарушения липидного обмена диагностируются как при явном, так и при субклиническом гипотиреозе, когда другие проявления заболевания практически отсутствуют [5]. В крови повышается уровень общего холестерина, ЛПНП, а содержание ЛПВП снижается. Кроме того, увеличивается концентрация липопротеина А, который содержит в себе молекулу апо-А, соединенную с компонентом ЛПНП апо-В100, что придает ему выраженные атерогенные

и тромбогенные свойства. Как правило, при адекватной заместительной терапии тиреоидными гормонами средние значения основных показателей липидного обмена нормализуются [6]. Однако в ряде исследований было показано, что применение L-тироксина не приводит к полной коррекции липидного спектра [7,9]. Следует также отметить, что заместительная терапия субклинического гипотиреоза рекомендована только пациентам при уровне ТТГ выше 10 мЕД/л и наличии в крови антител к тиреопероксидазе [4].

Дислипидемия является основным фактором риска развития атеросклероза и ИБС, поэтому если гормонотерапия не приводит к нормализации липидного спектра или не проводится, показано назначение гиполипидемических средств [2]. Наиболее перспективной группой препаратов для коррекции липидного обмена в настоящее время являются статины. Механизм действия статинов обусловлен угнетением синтеза холестерина в печени на стадии мевалонной кислоты вследствие ингибирования 3-гидрокси-3-метилглутарил – коэнзим А-редуктазы. В результате в плазме крови уменьшается концентрация общего холестерина, триглицеридов, ЛПНП и повышается уровень антиатерогенных ЛПВП. Не-

обходимо подчеркнуть, что гипотиреоз является фактором риска ИБС не только из-за липидных нарушений, но и в связи с коагуляционными и микроциркуляторными отклонениями из-за увеличения содержания ингибитора активатора плазминогена [8] и нарушений вазодилатирующей функции, которые обусловлены снижением концентрации предсердного натрий-уретического пептида, уменьшением образования вазодилатирующих веществ и резистентностью к ним гладких мышц сосудистой стенки [9]. Статины обладают противотромботическим действием, снижая уровень ингибитора активатора плазминогена, фибриногена и вязкость крови [10]; восстанавливают барьерную функцию эндотелия и увеличивают выработку оксида азота, что приводит к вазодилатации [1].

Бесспорным лидером в группе статинов является симвастатин, имеющий наибольшую доказательную базу и многолетний опыт применения. Препарат подвергается пресистемной элиминации и активной биотрансформации в печени, поэтому его фармакокинетика может существенно нарушаться под влиянием лекарственных средств и при различных патологических состояниях. Дисфункция щитовидной железы способна изменять практически все процессы фармакокинетики, что особенно актуально для симвастатина, который является пролекарством, имеет низкую биодоступность, интенсивно биотрансформируется в печени и в то же время может применяться для коррекции гиперлипидемии при гипотиреозе.

#### Материалы и методы

Эксперимент выполнен на 6 половозрелых кроликах-самках породы шиншилла массой 3,5-4,5 кг, которым моделировали гипотиреоз пероральным введением мерказолила в крахмальной слизи в дозе 5 мг/кг массы курсом 21 день. У интактных животных, а также на 7, 14 и 21 день отмены мерказолила забирали кровь из ушной вены для определения уровня тиреотропного гормона (ТТГ) и Т4 радиоиммунным методом. Далее однократно вводили симвастатин per os в дозе 24

мг/кг массы и ежедневно в течение 12 часов отбирали образцы крови в объеме 5 мл для количественного определения основного метаболита препарата –  $\beta$ -гидроксикислоты симвастатина. Для отделения плазмы пробы центрифугировали при 3000 об/мин в течение 10 минут и хранили до анализа при температуре  $-29^{\circ}\text{C}$ . Концентрации  $\beta$ -гидроксикислоты симвастатина определяли методом высокоэффективной жидкостной хроматографии (ВЭЖХ) на хроматографе серии «Стайер» со спектрофотометрическим детектором и применением обращенно-фазной колонки «Beckman Coulter». Экстрагирование метаболита симвастатина проводили методом жидкостной экстракции с использованием дихлорметана и изопропанола в соотношении 9:1.

Сбор и обработку хроматографических данных осуществляли с использованием программно-аппаратного комплекса «Мультихром». Для количественного определения  $\beta$ -гидроксикислоты симвастатина применяли метод абсолютной калибровки по высоте пиков. Вычисление фармакокинетических параметров выполняли с помощью программы «Kinetic 5.0». Для каждого кролика рассчитывали  $C_{\max}$  – максимальная концентрация при однократном введении,  $T_{\max}$  – время достижения максимальной концентрации,  $AUC_{0-t}$  – площадь под кривой «концентрация-время» от нуля до последнего забора крови,  $AUC_{0-\infty}$  – площадь под кривой «концентрация-время» от нуля до бесконечности,  $MRT$  – среднее время удержания препарата в системном кровотоке,  $V_d$  – объем распределения,  $C_{\max} / AUC_{0-t}$  – коэффициент абсорбции.

Полученные данные обрабатывали статистически при помощи программы «Attestat» с использованием однофакторного дисперсионного анализа с повторными измерениями и t-критерия Стьюдента для связанных выборок. Для каждого показателя рассчитывали среднее арифметическое значение (Mean) и стандартное отклонение среднего результата (SD). Зависимость фармакокинетических показателей от уровня гормонов вычисляли методом корреляционного анализа с помощью коэффициента Пирсона.

**Результаты и их обсуждение**

Абсолютные значения параметров фармакокинетики  $\beta$ -гидроксикислоты симвастатина в плазме крови интактных

кроликов и животных с гипотиреозом представлены – в таблице 2, показатели уровней гормонов ТТГ и Т4 – в таблице 1

Таблица 1

**Уровень ТТГ и Т4 в плазме крови кроликов в норме и при экспериментальном гипотиреозе**

	Интактные кролики	7 день гипотиреоза	14 день гипотиреоза	21 день гипотиреоза
Т <sub>4</sub> , МЕ/л	117,75±10,54	42,12±8,11*	54,99±9,58* **	77,17±8,06* ****
ТТГ, нмоль/л	0,13±0,01	0,38±0,12*	0,32±0,07*	0,28±0,04*

\* – отмечена статистически значимая разница ( $p < 0,05$ ) по сравнению с контролем; \*\* – по сравнению с 7 днем гипотиреоза; \*\*\* – по сравнению с 14 днем гипотиреоза.

При моделировании гипотиреоза наблюдалось снижение уровня Т4 на 7,14, 21 день патологии на 64,2%\*, 53,3%\* и 34,4%\* соответственно по сравнению с показателями интактных животных. На 14 день экспериментальной патологии уровень Т4 был на 30,6%\*\* больше, чем на 7

днем гипотиреоза, а на 21 день – на 40,3%\*\*\* превышал показатель животных на 14 день патологии. Уровень ТТГ на 7, 14, 21 дни гипотиреоза превосходил показатели интактных животных на 192,3%\*, 146,1%\* и 115,3%\* соответственно.

Таблица 2

**Фармакокинетические параметры  $\beta$ -гидроксикислоты симвастатина у интактных кроликов и животных с экспериментальным гипотиреозом после однократного перорального введения симвастатина**

	Интактные кролики	7 день гипотиреоза	14 день гипотиреоза	21 день гипотиреоза
C <sub>max</sub> , нг/мл	1389,3±300,02	1053,10±337,53*	881,00±209,16* **	1112,43±255,47* ***
T <sub>max</sub> , ч	4±0,00	6±0,00*	6±0,00*	5,33±0,51* ** ***
AUC <sub>0-t</sub> , нг*ч/мл	7717,95±1760,6	6239,79±1921,79*	5501,86±1316,95*	6209,59±1550,03 ****
AUC <sub>0-∞</sub> , нг*ч/мл	8680,35±1511,12	6826,72±2063,60*	6892,82±2135,24*	7537,24±2083,48
MRT, ч	6,10±0,93	6,93±0,58	8,38±1,40*	7,03±0,65* ***
Vd, л	58,89±20,09	90,33±38,24*	102,13±23,98*	85,51±28,93* ***
C <sub>max</sub> /AUC <sub>0-t</sub>	0,18±0,02	0,17±0,03	0,16±0,01	0,18±0,02

\* – отмечена статистически значимая разница ( $p < 0,05$ ) по сравнению с контролем; \*\* – по сравнению с 7 днем гипотиреоза; \*\*\* – по сравнению с 14 днем гипотиреоза.

На 7 день гипотиреоза C<sub>max</sub> уменьшилась на 24,2%\*, AUC<sub>0-t</sub> на 19,1%\*, AUC<sub>0-∞</sub> на 21,3%\*, T<sub>max</sub> и Vd увеличились соответственно на 33,3%\* и 53,3%\* по сравнению с данными у интактных кроликов. На 14 день патологии наблюдалось снижение C<sub>max</sub> на 36,5%\*, AUC<sub>0-t</sub> на 28,7%\*, AUC<sub>0-∞</sub> на 20,6%\* и повышение

MRT на 37,4%\*, Vd на 73,4%\* по сравнению с параметрами фармакокинетики интактных животных. При этом C<sub>max</sub> на 14 день гипотиреоза понизилась на 16,3%\*\* по сравнению с 7 днем патологии, а T<sub>max</sub> оставалось неизменным. На 21 день гипотиреоза показатели C<sub>max</sub> и AUC<sub>0-t</sub>

были ниже таковых у интактных животных на 19,9%\* и 19,5%\* соответственно, а  $T_{max}$ , MRT и Vd превышали параметры интактных кроликов на 33,2%\*, 15,2%\* и 45,2%\* соответственно. На 21 день патологии наблюдалось увеличение  $C_{max}$  на 26,2%\*\*\*,  $AUC_{0-t}$  на 12,86%\*\*\* и уменьшение  $T_{max}$  на 11,1%\*\*\*, MRT на 16,1%\*\*\*, Vd на 16,3%\*\*\* по сравнению с 14 днем гипотиреоза.

Для выявления зависимости между фармакокинетическими параметрами  $\beta$ -гидроксициклопентанового симвастатина и уровнем ТТГ и Т4 был проведен корреляционный анализ. Статистически значимая положительная корреляция обнаружена между содержанием Т4 и  $C_{max}$  ( $r=0,55$ ;  $p=0,005$ ), Т4 и  $AUC_{0-t}$  ( $r=0,47$ ;  $p=0,018$ ), Т4 и  $AUC_{0-\infty}$  ( $r=0,41$ ;  $p=0,045$ ), а также уровнем ТТГ и  $T_{max}$  ( $r=0,79$ ;  $p=0,001$ ). Достоверная отрицательная корреляция была отмечена между концентрацией Т4 и  $T_{max}$  ( $r=-0,88$ ;  $p=0,000$ ), MRT ( $r=-0,50$ ;  $p=0,013$ ) и Vd ( $r=-0,55$ ;  $p=0,005$ ).

Уменьшение  $C_{max}$ ,  $AUC_{0-t}$ ,  $AUC_{0-\infty}$  свидетельствует о снижении биодоступности  $\beta$ -гидроксициклопентанового симвастатина при экспериментальном гипотиреозе. Симвастатин представляет собой неактивный лактон-пролекарство, который подвергается интенсивной пресистемной элиминации в печени под действием карбоксиэстераз с образованием  $\beta$ -гидроксициклопентановой кислоты, которая обладает гиполипидемической активностью [3]. Фармакологические эффекты симвастатина реализуются на уровне печени и только 5% активных метаболитов попадают в системный кровоток. Коэффициент абсорбции симвастатина по данным нашей работы остался неизменным, поэтому снижение биодоступности метаболита позволяет судить не об ухудшении всасывания, а об уменьшении пресистемной элиминации препарата. При этом не только уменьшается биодоступность метаболита, но увеличивается  $T_{max}$  и MRT вследствие более постепенного и замедленного поступления его в системный кровоток.

$\beta$ -гидроксициклопентановая кислота симвастатина на 95% связывается с белками плазмы крови

[1]. Однако гипофункция щитовидной железы вызывает гипоальбуминемию [4], что приводит к повышению концентрации метаболита в крови в свободной форме, и как следствие, улучшению его проникновения его в органы и ткани и увеличению Vd.

Симвастатин и его  $\beta$ -гидроксициклопентановая кислота биотрансформируются ферментами CYP3A4, а также CYP2D6 и CYP2C9 до малоактивных метаболитов, которые выводятся главным образом с желчью [3]. Считается, что при гипотиреозе снижается функционирование микросомальных ферментных систем. Однако в этом случае, произошло бы увеличение концентрации  $\beta$ -гидроксициклопентанового симвастатина в крови, о чем бы свидетельствовало повышение  $C_{max}$ ,  $AUC_{0-t}$ ,  $AUC_{0-\infty}$ . В нашем исследовании отмечалось достоверное снижение перечисленных фармакокинетических параметров, что позволяет предполагать о снижении в большей степени пресистемной элиминации симвастатина под действием карбоксиэстераз, но не микросомальных оксидаз.

Экспериментальный гипотиреоз при курсовом введении мерказолила сохраняется в течение 21 дня. Низкий уровень Т4 активизирует выработку гипоталамусом тиреолиберина, который в свою очередь стимулирует образование ТТГ, при этом происходит постепенное усиление функционирования щитовидной железы. С повышением уровня тиреоидных гормонов в крови увеличивается биодоступность  $\beta$ -гидроксициклопентанового симвастатина за счет усиления пресистемной элиминации препарата, о чем свидетельствуют увеличение  $C_{max}$ ,  $AUC_{0-t}$ ,  $AUC_{0-\infty}$  и уменьшение  $T_{max}$  и MRT на 21 день экспериментальной патологии.

## Выводы

1. Экспериментальный гипотиреоз у кроликов, моделируемый введение мерказолила, сопровождается снижением уровня Т4 и повышением уровня ТТГ на 7, 14 и 21 сутки.

2. Основные фармакокинетические параметры симвастатина, назначаемого однократно в дозе 24 мг/кг массы на фоне экспериментального гипотиреоза характе-

ризируются снижением  $C_{max}$ ,  $AUC_{0-t}$ ,  $AUC_{0-\infty}$  увеличением  $T_{max}$ , MRT и Vd, что свидетельствует о снижении биодоступности  $\beta$ -гидроксикислоты симвастатина.

3. Основные количественные показатели фармакокинетики симвастатина коррелируют с уровнем T4 в плазме крови.

#### Литература

1. Аронов Д.М. Симвастатин / Д.М. Аронов. – М.: Триада-Х, 2002. – 80 с.
2. Будневский А.В. Гипотиреоз и сердечно-сосудистая патология / А.В. Будневский, В.Т. Бурлачук, Т.И. Грекова // Мед. науч. и учеб. – метод. журн. – 2007. – №38. – С. 80-85.
3. Кукес В.Г. Современная фармакотерапия гиперлипидемий: взгляд клинического фармаколога / В.Г. Кукес, А.В. Семенов // Рус. мед. журн. – 2006. – №27. – С. 1961-1967.
4. Петунина Н.А. Гипотиреоз / Н.А. Петунина, Л.В. Трухина // Рус. мед. журн. – 2007. – Т.5, № 1. – С. 1-4.
5. Сыч Ю.П. Нарушения липидного обмена при субклиническом гипотиреозе / Ю.П. Сыч, В.В. Фадеев, Г.А. Мельниченко // Пробл. эндокринологии. – 2004. – №3. – С. 48-52
6. Effect of L-Thyroxine Replacement on Non-High-Density Lipoprotein Cholesterol in Hypothyroid Patients / M. Ito [et al.] // J. Clin. Endocrinol. Metab. – 2006. – Vol.92. – P. 608– 611.
7. Effect of thyroid substitution on hypercholesterolemia in patients with subclinical hypothyroidism: A reanalysis of intervention studies / B.C. Tanis [et al.] // Clin. Endocrinol. – 1996. – Vol. 44, № 6. – P. 643–649.
8. Impaired action of thyroid hormone associated with smoking in women with hypothyroidism / B. Muller [et al.] // N. Engl. J. Med. – 1995. – Vol. 333. – P. 964–969.
9. Lipoprotein profile in subclinical hypothyroidism: response to levothyroxine replacement, a randomized placebo-controlled study / N. Caraccio [et al.] // J. Clin. Endocrinol. Metab. – 2002. – Vol. 87, № 4. – P. 1533–1538.
10. Non-lipid-related effects of statins / S. Bellosta [et al.] // Ann Med. – 2000. – Vol.32. – P.164-176.

## PHARMACOKINETIC OF SIMVASTATIN AT EXPERIMENTAL HYPOTHYREOSIS

*E.N. Yakusheva, N.M. Popova*

**In article data of the research devoted to studying of pharmacokinetic of simvastatin at experimental hypothyreosis are resulted. It is shown changes of pharmacokinetic parameters of main metabolite of drug –  $\beta$ -hydroxyacid of simvastatin, which says about decrease of bioavailability and correlation of these changes with level of T4.**

**Key words:**  *$\beta$ -hydroxy simvastatin, experimental hypothyroidism, the pharmacokinetic parameters.*

Якушева Елена Николаевна – заведующая кафедрой фармакологии с курсом фармакотерапии ФПДО. Тел. 8-4912-76-04-66.

Попова Наталья Михайловна – ассистент кафедры фармакологии с курсом фармакотерапии ФПДО.

390020, г. Рязань, ул. Хиринская, д. 39; тел. 8-4912 -93-04-66.