

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 – β -гидроксикислоты симвастатина, свидетельствующие о снижении биодоступности, а также взаимосвязь этих изменений с уровнем Т4.

Ключевые слова: *β -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. Причем 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 – β -гидроксикислоты симвастатина. Для отделения плазмы пробы центрифугировали при 3000 об/мин в течение 10 минут и хранили до анализа при температуре -29°C . Концентрации β -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 β -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 β -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 ₄ , 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 β -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 _{max} , нг/мл	1389,3±300,02	1053,10±337,53*	881,00±209,16* **	1112,43±255,47* ***
T _{max} , ч	4±0,00	6±0,00*	6±0,00*	5,33±0,51* ** ***
AUC _{0-t} , нг*ч/мл	7717,95±1760,6	6239,79±1921,79*	5501,86±1316,95*	6209,59±1550,03 ****
AUC _{0-∞} , 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 _{max} /AUC _{0-t}	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_{max} уменьшилась на 24,2%*, AUC_{0-t} на 19,1%*, AUC_{0-∞} на 21,3%*, T_{max} и Vd увеличились соответственно на 33,3%* и 53,3%* по сравнению с данными у интактных кроликов. На 14 день патологии наблюдалось снижение C_{max} на 36,5%*, AUC_{0-t} на 28,7%*, AUC_{0-∞} на 20,6%* и повышение

MRT на 37,4%*, Vd на 73,4%* по сравнению с параметрами фармакокинетики интактных животных. При этом C_{max} на 14 день гипотиреоза понизилась на 16,3%** по сравнению с 7 днем патологии, а T_{max} оставалось неизменным. На 21 день гипотиреоза показатели C_{max} и AUC_{0-t}

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 β -гидроксикислоты симвастина 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 β -гидроксикислоты симвастина при экспериментальном гипотиреозе. Симвастин представляет собой неактивный лактон-пролекарство, который подвергается интенсивной пресистемной элиминации в печени под действием карбоксиэстераз с образованием β -гидроксикислоты, которая обладает гиполипидемической активностью [3]. Фармакологические эффекты симвастина реализуются на уровне печени и только 5% активных метаболитов попадают в системный кровоток. Коэффициент абсорбции симвастина 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.

β -гидроксикислота симвастина 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.

Симвастин и его β -гидроксикислота 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 β -гидроксикислоты симвастина 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 симвастина 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 β -гидроксикислоты симвастина 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 симвастина, 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 β -гидроксикислоты симвастатина.

3. Основные количественные показатели фармакокинетики симвастатина коррелируют с уровнем Т4 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 Hypotiroid 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 – β -hydroxyacid of simvastatin, which says about decrease of bioavailability and correlation of these changes with level of T4.

Key words: *β -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.