

ИЗМЕНЕНИЕ ФАРМАКОКИНЕТИКИ СИМВАСТАТИНА ПРИ ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНОМ ГИПОТИРЕОЗЕ

Е.Н. ЯКУШЕВА
Н.М. ПОПОВА

*Рязанский государственный
медицинский университет
им. акад. И.П. Павлова*

e-mail: e.yakusheva@rzgmu.ru

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

Ключевые слова: экспериментальный гипотиреоз, β -гидроксикислота симвастатина, фармакокинетические параметры.

Введение. 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 [3]. 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 дермопатии и синдром эктодермальных нарушений [3]. 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 [7]. 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 [5, 9]. Однако в ряде исследований было показано, что применение L-тироксина не приводит к полной коррекции липидного спектра [10, 12]. 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 [10]. Наиболее перспективной группой препаратов для коррекции липидного обмена в настоящее время являются статины. Механизм действия статинов обусловлен угнетением синтеза холестерина в печени на стадии мевалоновой 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. Необходимо подчеркнуть, что гипотиреоз является фактором риска ИБС не только из-за липидных нарушений, но и в связи с коагуляционными и микроциркуляторными отклонениями [11] 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 [4]. Статины обладают противотромботическим действием, снижая уровень ингибитора активатора плазминогена, фибриногена и вязкость крови; 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 [2]. 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 применяется для коррекции гиперлипидемии при гипотиреозе.

Цель. Исследовать основные фармакокинетические параметры β -гидроксикислоты симвастатина при экспериментальном гипотиреозе.

Материалы и методы. Эксперимент выполнен на 6 половозрелых кроликах – самках породы шиншилла массой 3,5-4,5 кг, которым моделировали гипотиреоз пероральным введением тиамазола (мерказолил, Акрихин) в крахмальной слизи в дозе 5 мг/кг массы курсом 21 день. У интактных животных, а также на 7, 14 и 21-й день отмены тиамазола забирали кровь из ушной вены для определения уровней тиреотропного гормона (ТТГ) и Т4 радиоиммунным методом. Далее однократно вводили симвастатин (KRKA) *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 по оригинальной методике с помощью высокоэффективной жидкостной хроматографии (ВЭЖХ) на хроматографе серии «Стайер» со спектрофотометрическим детектором и применением обращеннофазной колонки «Beckman Coulter» 4,6*250 мм, зернением 5 мкм. Анализ выполняли при длине волны 238 нм и термостатировании колонки при 45°C . Подвижная фаза состояла из ацетонитрила и фосфатного буфера в соотношении 70:30 (pH=4,5). Экстрагирование метаболита симвастатина проводили методом жидкостной экстракции с использованием дихлорметана и изопропанола в соотношении 9:1. Затем пробы концентрировали под вакуумом до сухого остатка, который растворяли в подвижной фазе и наносили на колонку хроматографа. 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. Калибровочная зависимость носила линейный характер в диапазоне концентраций от 100 до 5000 нг/мл. Коэффициент экстракции метаболита симвастатина составил 82%.

Вычисление фармакокинетических параметров выполняли с помощью программы «Kinetics 5.0». Для каждого кролика рассчитывали C_{\max} – максимальную концентрацию 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. Усредненные фармакокинетические кривые β -гидроксикислоты симвастатина в плазме крови интактных кроликов и животных с гипотиреозом после однократного введения симвастатина представлены на рис. 1; абсолютные значения параметров фармакокинетики – в табл. 2, показатели уровней гормонов ТТГ и Т4 – в табл. 1.

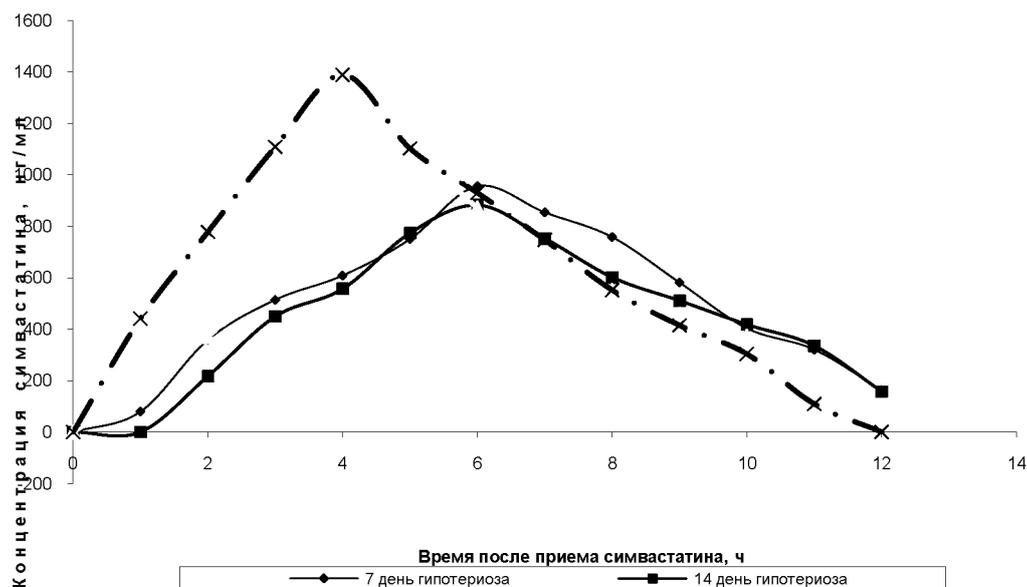


Рис. 1. Усредненные фармакокинетические кривые β-гидроксикислоты симвастатина в плазме крови кроликов после однократного введения симвастатина

Таблица 1

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

Показатели	Интактные кролики	7-й день гипотиреоза	14-й день гипотиреоза	21-й 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-м днем гипотиреоза; *** - по сравнению с 14-м днем гипотиреоза.

При моделировании гипотиреоза наблюдалось снижение уровня Т₄ на 7,14 и 21-й дни патологии по сравнению с показателями интактных животных на 64,2%*, 53,3%* и 34,4%* соответственно. На 14-й день экспериментальной патологии уровень Т₄ был на 30,6%** выше, чем на 7-й день гипотиреоза, а на 21-й день – на 40,3%*** превышал показатель животных на 14-й день патологии. Уровень ТТГ на 7, 14, 21-й 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

Показатели	Интактные кролики	7-й день гипотиреоза	14-й день гипотиреоза	21-й день гипотиреоза
1	2	3	4	5
С _{max} , нг/мл	1389,3±300,02	1053,10±337,53*	881,00±209,16* **	1112,43±255,47* ***
Т _{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



1	2	3	4	5
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-м днем гипотиреоза; ***- по сравнению с 14-м днем гипотиреоза.

На 7-й 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-й день патологии наблюдалось снижение C_{max} на 36,5%*, AUC_{0-t} на 28,7%*, AUC_{0-∞} на 20,6%*, повышение MRT на 37,4%* и Vd на 73,4%* по сравнению с параметрами фармакокинетики интактных животных. При этом C_{max} на 14-й день гипотиреоза понизилась на 16,3%*** по сравнению с 7-м днем патологии, а T_{max} оставалось неизменным. На 21-й 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-й 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-м днем гипотиреоза.

Для выявления зависимости между фармакокинетическими параметрами β-гидроксикислоты 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-∞} ($r=0,41$; $p=0,045$), а также уровнем ТТГ и T_{max} ($r=0,79$; $p=0,0001$). Достоверная отрицательная корреляция была отмечена между концентрацией Т4 и T_{max} ($r=-0,88$; $p=0,0001$), MRT ($r=-0,50$; $p=0,013$) и Vd ($r=-0,55$; $p=0,005$).

Обсуждение результатов. Уменьшение C_{max}, AUC_{0-t}, AUC_{0-∞} свидетельствует о снижении биодоступности β-гидроксикислоты симвастатина при экспериментальном гипотиреозе. Симвастатин представляет собой неактивный лактон-пролекарство, который подвергается интенсивной пресистемной элиминации в печени под действием карбоксиэстераз с образованием β-гидроксикислоты, которая обладает гипополипидемической активностью [6]. Фармакологические эффекты симвастатина реализуются на уровне печени, и только 5% активных метаболитов попадает 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.

β-гидроксикислота симвастатина на 95% связывается с белками плазмы крови [6]. Однако гипофункция щитовидной железы вызывает гипоальбуминемию [3], что приводит к повышению концентрации метаболита в крови в свободной форме, и как следствие, к улучшению его проникновения в органы и ткани и увеличению Vd.

Симвастатин и его β-гидроксикислота биотрансформируются ферментами CYP3A4, а также CYP2D6 и CYP2C9 до малоактивных метаболитов, которые выводятся главным образом с желчью [6]. Считается, что при гипотиреозе снижается функционирование микросомальных ферментных систем. Однако в этом случае произошло бы увеличение концентрации β-гидроксикислоты симвастатина в крови, о чем свидетельствовало бы повышение C_{max}, AUC_{0-t}, AUC_{0-∞}. В нашем исследовании отмечалось достоверное снижение перечисленных фармакокинетических параметров, что позволяет предполагать снижение пресистемной элиминация симвастатина под действием карбоксиэстераз в большей степени, чем микросомальных оксидаз.

Экспериментальный гипотиреоз при курсовом введении тиамазола сохраняется в течение 21 дня. Низкий уровень Т4 активирует 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 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-й день экспериментальной патологии.

Выводы. 1. Экспериментальный гипотиреоз, моделируемый у кроликов введением тиамазола в дозе 5 мг/кг массы, сопровождается снижением уровня Т4 и повышением уровня ТТГ на 7, 14 и 21-е сутки опыта.

2. Фармакокинетические параметры симвастатина, назначаемого внутрь однократно в дозе 24 мг/кг массы на фоне экспериментального гипотиреоза, характеризуются снижением C_{max} , AUC_{0-t} , $AUC_{0-\infty}$ увеличением T_{max} , MRT и V_d , что свидетельствует о снижении биодоступности β -гидроксикислоты симвастатина.

3. Основные количественные показатели фармакокинетики β -гидроксикислоты симвастатина коррелируют с уровнем Т4 в плазме крови.

Литература

1. Аронов, Д.М. Плеотропные эффекты статинов / Д.М. Аронов // Рус. Мед. журн. – 2001. – №13-14. – С. 578-582.
2. Аронов, Д.М. Симвастатин / Д.М. Аронов. – М.: Триада-Х, 2002. – 80 с.
3. Балаболкин, М.И. Диагностика и лечение гипотиреоза в работе практического врача / М.И. Балаболкин, М.Э. Тельнова, К.В. Антонова // Рус. Мед. журн. – 2008. – №15. – С. 988-993.
4. 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.
5. Воронцов, В.Л. Особенности течения атеросклероза у больных, страдающих гипотиреозом / В.Л. Воронцов, О.И. Смирнова // Клинич. Вестн. – 1997. – № 2. – С. 64-67.
6. Кукес, В.Г. Современная фармакотерапия гиперлипидемий: взгляд клинического фармаколога / В.Г. Кукес, А.В. Семенов // Рус. мед. журн. – 2006. – №27. – С. 1961-1967.
7. 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
8. Blood coagulation and fibrinolytic activity in hypothyroidism / Erem C. [et al.] // Int. J. Clin. Pract. – 2003. – Vol. 57, № 2. – P. 78-81.
9. 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.
10. 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.
11. 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.
12. 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.

PHARMACOKINETIC CHANGES OF SIMVASTATIN AT EXPERIMENTAL HYPOTHYROIDISM

E.N. YAKUSHEVA
N.V. POPOVA

Ryazan State Medical University

e-mail: e.yakusheva@rzgmu.ru

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

Key words: experimental hypothyroidism, β -hydroxyacid of simvastatin, pharmacokinetic parameters.