



УДК 615.033.076.9

М. Я. Головенко, І. Ю. Борисюк, К. В. Преподобна

## БІОФАРМАЦЕВТИЧНІ ПІДХОДИ ДО РАЦІОНАЛЬНОГО ВИКОРИСТАННЯ ПРЕПАРАТІВ БЕНЗДІАЗЕПІНОВОГО РЯДУ

Фізико-хімічний інститут ім. О. В. Богатського НАН України, Одеса

Термін «транквілізатори» було введено в медичну літературу в 1957 р. для позначення психотропних засобів, що використовуються при лікуванні неврозів, психічного напруження та страху [1; 2].

У 1959 р. з'явилися перші транквілізатори — похідні бенздіазепіну — лібріум (хлордіазепоксид), а в 1960 р. його аналог — валіум (діазепам), які стали основою найбільшої групи сучасних психотропних препаратів. Бенздіазепіни дістали назву, що відображає загальні структурні особливості — бензольне кільце, з'єднане із семичленним діазепіновим циклом.

Для визначення препаратів цієї групи використовують також терміни «анксиолітичні засоби» чи «протитривожні засоби». Треба враховувати, що ці препарати у різному ступені виявляють й інші фармакологічні властивості: седативні, снодійні, протисудомні та міорелаксантні.

Усі бенздіазепіни мають подібні фармакологічні властивості, але їх клінічне використання визначається особливостями фармакодинамічного та фармакокінетичного профілів.

Сьогодні нараховується більше ніж 3 тис. сполук, що

були синтезовані в різних хімічних лабораторіях світу, з яких близько 30 є лікарськими засобами і з успіхом використовуються в медичній практиці [3]. Така велика кількість препаратів похідних бенздіазепіну дає можливість вибору більш специфічного представника для лікування тієї чи іншої хвороби. Тим же часом, лікарю необхідно мати відповідні критерії для надання препарату певної переваги.

**Метою** даного дослідження є розподіл відомих препаратів похідних бенздіазепіну на окремі групи залежно від їх фармакокінетичних властивостей. Розрахувати фізико-хімічні показники молекул препаратів і виявити їх роль у реалізації біофармацевтичних, у тому числі і фармакокінетичних закономірностей, які забезпечують фармакодинамічні особливості.

### Матеріали та методи дослідження

Вивчення фармакокінетики дозволяє розглядати взаємодію між лікарським засобом й організмом на рівні концентрації препарату у внутрішньому середовищі.

Кількісна оцінка біофармацевтичних і фармакокінетичних параметрів характери-

зується їх великою різноманітністю [4]. Нами обрано декілька з них, які вважаються в клінічній фармакокінетиці найбільш інформативними.

Перш за все, це показник часу ( $t_{\text{макс}}$ , год), за який здійснюється максимальне всмоктування ( $\alpha$ -фаза фармакокінетичної кривої) препарату. Як правило, він використовується для прогнозування максимального фармакодинамічного ефекту. За допомогою показника біодоступність ( $F$ , моль·год·л<sup>-1</sup>) можна визначити кількість лікарського засобу, що досягає системного кровотоку, та швидкість, з якою цей процес відбувається. Об'єм розподілу ( $V_d$ , л) є критерієм, що дає можливість добрати навантажувальну дозу. Кліренс ( $Cl$ , л/год) надає інформацію про очищення плазми крові від препарату нирками або печінкою. Період напіввиведення ( $T_{1/2}$ , год) може бути основою для визначення проміжку часу, необхідного для досягнення рівноваги концентрацією препарату в плазмі крові. Звичайно це 3–5 періодів напіввиведення.

Більшість із зазначених показників запозичено з довідкової літератури [5; 6].

Фізико-хімічні характеристики нами були розраховані з



використанням спеціальної комп'ютерної програми CS ChemDraw Pro.

### Результати дослідження та їх обговорення

Деякі розділи біофармації належать як до фармацевтичної, так і фармакологічної науки. Загалом ця наукова галузь вивчає зв'язок між фізико-хімічними властивостями препаратів, що містяться у відповідній лікарській формі, та фармако-токсикологічною і терапевтичною дією на організм. Втім, основний критерій, що характеризує біофармацію, — це процес всмоктування (біодоступності) лікарських засобів.

Сьогодні є класичним «правило п'яти» [7], в якому наголошується, що належна біодо-

ступність спостерігається тоді, коли лікарський засіб відповідає таким фізико-хімічним характеристикам:  $M_m < 500$ ;  $\log P \leq 5$ ; кількість груп донорів протонів, здатних утворювати водневі зв'язки,  $\leq 5$ ; кількість груп акцепторів протонів  $\leq 10$ . Добре проникнення ліків у мозок (транспорт через гемато-енцефалічний бар'єр) відбувається у тому разі, якщо вони мають такі показники [8]:  $M_m \leq 400$ ;  $\log P \leq 5$ ; донори водневих зв'язків  $\leq 3$ , акцептори  $\leq 7$ .

Виходячи із фізико-хімічних характеристик бенздіазепінів (таблиця), можна підсумувати, що охарактеризовані препарати відповідають цим вимогам.

Усі бенздіазепіни мають схожі механізми дії та спектр подібних ефектів, проте різні фармакокінетичні показники

(див. таблицю), які можуть відігравати вирішальну роль при виборі конкретного препарату. Більшість бенздіазепінів добре всмоктуються після прийому натщесерце. Їх біодоступність становить 0,8–1 за виключенням мідазоламу (0,4), тріазоламу (0,44) і флумазенілу (0,2).

Існують дві точки зору на градацію біодоступності. Згідно з першою [5], цей показник поділяється на три групи: низьку ( $F \leq 20$ ), середню ( $F = 21-79$ ) та високу ( $F \geq 80$ ). За другою — на чотири класи:  $< 0,2$ ;  $0,2-0,49$ ;  $50-79$ ;  $> 80$  [9]. Тим же часом для усіх препаратів максимальний рівень у плазмі крові досягається протягом 0,25–4 год (див. таблицю). Незважаючи на невелику розбіжність показника, його мож-

Таблиця

Фізико-хімічні характеристики та фармакокінетичні параметри бенздіазепінів

Назва препарату	Мол. маса	$\log P$	$t_{abc}$ , год	$F$ , моль·год·л <sup>-1</sup>	$Cl$ , л/год	$V_d$ , л	$T_{1/2}$ , год
Альпразолам <sup>1</sup>	308,77	4,23	1–2	0,88	0,74	0,72	10–12
Бромазепам	316,16	2,10	0,5–1,5	0,84			8–20
Галазепам	352,74	3,95	1–3				
Гідазепам <sup>2</sup>	387,23	1,62			3,03		86,7
Діазепам <sup>3</sup>	284,74	2,98	0,5–1,5	0,99	0,38	1,1	43
Естазолам	294,74	3,56	1–1,5	1,0			10–24
Камазепам	370,83	3,16					12–24
Квазепам	386,8	5,51	0,4–1				36–120
Клобазам	300,74	2,57	2–4				10-30
Клоназепам <sup>4</sup>	315,72	2,77	1–4	0,9	92	3,2	20–60
Клоразепат <sup>5</sup>	408,93	—	0,75–1	0,98			48
Лоразепам	321,16	3,64	1–2	0,93	1,1	1,3	10–12
Медазепам <sup>6</sup>	270,76	4,30	1–2	0,6			48–60
Мендон	314,72	2,51	1				12–24
Мідазолам <sup>7</sup>	325,77	4,04	0,5–1	0,4	6,6	1,1	1,5–3,5
Нітразепам <sup>8</sup>	281,27	1,56	1,5–2	0,78	0,86	1,9	18–25
Нордазепам	270,71	2,74					24
Оксазепам <sup>9</sup>	286,71	3,08	1-2	0,97	1,05	0,6	8–10
Піназепам	308,76	3,19					48–60
Празепам	328,83	3,54	0,5	0,25	140	14,4	1,3
Темазепам <sup>10</sup>	300,74	3,32	0,3–0,7	0,9	1,0	0,95	5–15
Тофізолам <sup>11</sup>	343,22	3,94	2				6–8
Тріазолам <sup>12</sup>	343,22	4,79	0,5–1	0,44	5,6	1,1	1,5–5,5
Хлордіазепоксид <sup>13</sup>	301,77	—	2–4	1,0	0,54	0,3	5–30
Феназепам <sup>14</sup>	349,61	3,57					10–18
Флумазеніл	303,29	1,11	0,25	0,2	17	1,0	0,9
Флуразепам	387,88	3,81	0,5–1	0,93	4,5	22	36–120

Примітка. Препарати, що зареєстровані в Україні: 1 (ксанакс, кассадан); 2 (гідазепам ІС); 3 (сибазон ІС, апарін, фаустан, реланіум, діпам, калмпоз); 4 (клоназепам ІС, антелепсин, клоназепам); 5 (транксен); 6 (рудотель); 7 (дормікум); 8 (нітразепам, радедорм, нітросан); 9 (тазепам); 10 (сигнопам); 11 (грандаксин); 12 (хальціон); 13 (еленіум); 14 (феназепам ІС).



на використати із зазначеною метою. Наприклад, швидкий розвиток ефекту важливий у тому випадку, коли необхідно досягти седатії або є труднощі з засинанням. Препарати уповільненої дії призначаються, якщо проблеми зі сном виникають серед ночі.

Ще одним із важливих факторів, які необхідно враховувати разом з  $t_{abc}$ , є його сила дії. Це співвідношення кількості (маси) лікарського засобу і його ефекту. Так, найбільш сильнодіючим препаратом, що використовується при лікуванні панічних розладів, є феназепам (засіб першої черги), а при деяких видах епілепсії — нітразепам. Ці два показники не повинні конкурувати при виборі препарату, а доповнювати один одного.

Період напіввиведення бенздіазепінових препаратів не відображує тривалість клінічної дії. Вона залежить від наявності в крові принаймні мінімальної ефективної концентрації препарату або його активного метаболіту, яка відповідає концентрації в мозку. Після одноразового приймання концентрація може знижуватися до неефективної внаслідок розподілу в периферичних тканинах, наприклад у жировій ( $\alpha$ -фаза), і характеризується періодом напіврозподілу, безпосередньо метаболічної інактивації або екскреції ( $\beta$ -фаза), а також періодом напіввиведення, який суттєво відрізняється у бенздіазепінів, наведених у таблиці.

Об'єм розподілу — це уявний об'єм, в якому препарат розподіляється за умови, що його концентрація в організмі відповідала плазмовій. Він залежить від  $\log P$ , а також здатності зв'язуватися із клітинами тканин. При багаторазовому введенні бенздіазепінів відбувається насичення тканин і час напіввиведення стає більш важливим параметром, що характеризує фармакокінетику препарату і визначає стійку

його концентрацію в крові. При разовому введенні (наприклад в екстреній ситуації) критичними параметрами є швидкість всмоктування і розподіл, тому що ослаблення дії бенздіазепінів у цьому разі більше пов'язано з перерозподілом препарату, ніж із виведенням.

Можна припустити, що фармакокінетику одноразової дози бенздіазепінів необхідно враховувати в таких випадках:

а) при лікуванні безсоння (одноразово, на одну ніч);

б) якщо є проблеми зі сном під час зміни часових поясів;

в) як екстрена допомога при хвилюванні або збудженні;

г) для швидкої седатії у хворих із гострими психозами;

д) при епілептичному статусі;

е) для посилення анестезії.

При багаторазовому введенні фармакокінетика враховується після тривалого лікування тривоги, терапії хронічного безсоння, тривалого лікування нейролептичної акатизії.

Виходячи із запропонованої схеми, порівняємо дію двох препаратів — діазепаму та лоразепаму. Період напіврозподілу першого становить 0,5–1,5 год, а період напіввиведення — 43 год. Нордіазепам (N-деалкільний активний метаболіт діазепаму) збільшує  $T_{1/2}$  до 60–100 год. Це значить, що при разовому введенні дія діазепаму триває відносно недовго внаслідок швидкого розподілу в органах і тканинах, а при тривалому використанні, коли важливим параметром є  $T_{1/2}$ , діазепам діє досить довго (тобто нагромаджується в організмі у високій концентрації). Навпаки, лоразепам має  $V_d = 1,3$ , але його  $T_{1/2}$  становить 10–12 год. У нього відсутні активні метаболіти (в основному це неактивні глюкуроніди та сульфати). Тому він діє тривало при одноразовому прийомі. Отже, в екстрених випадках (наприклад, для досягнення швидкої седатії або

при внутрішньовенному введенні при епілепсії) лоразепам може мати перевагу над діазепамом. Однак при тривалому введенні дія лоразепаму менш тривала, ніж у діазепаму, оскільки лоразепам не набуває такої високої концентрації у крові.

Вибір препарату не може бути обмеженим тільки фармакокінетичними показниками, його потрібно доповнювати, зважаючи й на інші характеристики — фармацевтичні та терапевтичні. У першому випадку це:

— підбір дозування таким чином, щоб терапевтична дія (анксиолітична) була максимальною, а побічна (міорелаксація) — мінімальною;

— контроль можливості зловживання, коли доза збільшується без необхідності;

— зміна шляху введення.

У другому випадку необхідно зважати на таке:

— наявність синдрому, який відповідає за застосування певного препарату;

— використання по можливості немедикаментозних методів лікування;

— правильна оцінка тривалості терапії (слід уникати тривалого лікування безсоння), проте потрібно враховувати той факт, що багато тривожних розладів потребують тривалої терапії;

— урахування співвідношення між ризиком й ефективністю лікування 1,4-бенздіазепінами (наприклад, в анамнезі є алкогольна чи лікарська залежність);

— поступова відмова від препарату після відповідної перевірки, яка визначає необхідність подальшого лікування;

— заміна одного препарату іншим з цієї ж групи, якщо для них не відмічена перехресна толерантність.

Ефективність препарату (його здатність надавати максимально можливою дію) — це ще один фактор, який необхід-



но враховувати при виборі бенздіазепінів.

Кожен препарат у своєму спектрі фармакологічної дії (анксиолітична, седативна, снодійна, міорелаксанта) має, як правило, високу ефективність не за всіма показниками. Усіх їх можна систематизувати так [10]:

а) анксиолітичні (альпразолам, бромазепам, діазепам, галазепам, гідазепам, клоразепат, камазепам, лоразепам, празепам, оксазепам, хлордіазепоксид, феназепам);

б) седативно-снодійні (альпразолам, бромазепам, діазепам, галазепам, естазолам, клоназепам, клоразепат, нітразепам, тріазолам, хлордіазепоксид, феназепам);

в) протисудомні (діазепам, клобазам, клоназепам, лоразепам, нітразепам, феназепам);

г) міорелаксанти — більшість засобів, виключенням є «денні транквілізатори» (гідазепам, медазепам, тофізолам).

Перераховані принципи дають можливість переглянути

діагноз і терапевтичну стратегію. Так, якщо ефективність терапії недостатня, необхідно тривало продовжувати лікування чи використовувати більш високі дози, ніж звичайно.

### Висновки

1. Розраховані основні фізико-хімічні показники препаратів (молекулярна маса, ліпофільність) і виявлена їх роль у реалізації біофармацевтичних, і в тому числі фармакокінетичних закономірностей, що забезпечують фармакодинамічні особливості.

2. Вперше проведено розподіл відомих препаратів (похідних бенздіазепіну) на окремі групи за біодоступністю та спектром фармакологічної дії.

### ЛІТЕРАТУРА

1. Богатский А. В., Андронати С. А., Головенко Н. Я. Транквилизаторы (1,4-бенздиазепины и родственные структуры). — К.: Наук. думка, 1980. — 281 с.

2. O'Brien C. Benzodiazepine use, abuse, and dependence // Clin. Psychiatry. — 2005. — Vol. 66. — P. 28-33.

3. Воронина Т. А., Середенин С. Б. Перспективы поиска анксиоли-

тиков // Эксперим. и клин. фармакология. — 2002. — Т. 65, № 5. — С. 4-17.

4. Головенко Н. Я. Физико-химическая фармакология. — Одесса: Астропринт, 2004. — 720 с.

5. Раевский О., Казаченко И., Раевская О. Расчет биодоступности лекарств на основе сходства молекулярных структур // Хим.-фарм. журнал. — 2004. — Т. 38, № 10. — С. 3-8.

6. Справочник Видаль. Лекарственные препараты в России. — М., 2006. — 1240 с.

7. Experimental and computation approaches to estimate solubility and permeability in drug discovery and development setting / C. Lipinski, F. Lombardo, B. Dominy et al. // Adv. Drug Deliv. Rev. — 1997. — Vol. 23. — P. 3-25.

8. Pajouhesh H., Lenz G. Medicinal chemical properties of successful central nervous system drug // Neuroorze. — 2005. — Vol. 2. — P. 541-553.

9. Yoshida F., Topliss J. QSAR model for drug human oral bioavailability // J. Med. Chem. — 2003. — Vol. 43. — P. 2575-2585.

10. Lengo L., Johnson B. Addiction: Part 1. Benzodiazepines — side effects, abuse risk and alternatives // Am. Fam. Phys. — 2000. — Vol. 61. — P. 2121-2128.

УДК 614.876:616-066

С. В. Калинин, М. Р. Баязитов

## АНАЛІЗ РЕЗУЛЬТАТІВ ТЕЛЕМЕДИЧНОГО КОНСУЛЬТУВАННЯ НАСЕЛЕННЯ ОДЕСЬКОГО РЕГІОНУ

Одеський державний медичний університет

Сьогодні телемедицина як засіб дистанційного консультування хворих є методом наближення спеціалізованої медичної допомоги хворим [1; 2]. Вважається, що прискорення етапу надання спеціалізованої медичної допомоги є критичним у формуванні позитивного результату гострих ста-

нів, зумовлених серцево-судинними захворюваннями [2; 7]. Так, раннє — протягом перших 30 хв консультування хворих на інфаркт міокарда може запобігти летальному кінцю у 300 000 пацієнтів у США щороку [6]. Таке ж значення мають ранні спеціалізовані заходи і у пацієнтів із судинними

катастрофами іншого генезу, а також із травматичними ушкодженнями [4]. До останнього часу не проводилося систематичного консультування пацієнтів у віддалених від обласних клінічних лікарень районах із подальшим аналізом ефективності такого консультування.

