

На правах рукописи

ЖИЕНБАЕВА ДИНАРА ДУЙСЕНГАЗЫЕВНА

**ФАРМАКОКИНЕТИКА, БЕЗОПАСНОСТЬ И ПЕРЕНОСИМОСТЬ
НОВОГО ЛЕКАРСТВЕННОГО СРЕДСТВА ФС-1**

14.03.06 - фармакология, клиническая фармакология

АВТОРЕФЕРАТ

диссертации на соискание ученой степени

кандидата медицинских наук

МОСКВА 2018

Работа выполнена в федеральном государственном автономном образовательном учреждении высшего образования Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова Министерства здравоохранения Российской Федерации (Сеченовский Университет).

Научный руководитель:

академик РАН, доктор медицинских наук,
профессор

Кукес Владимир Григорьевич

Официальные оппоненты:

Жердев Владимир Павлович - доктор медицинских наук, профессор, ФГБНУ «НИИ фармакологии имени В.В. Закусова» ФАНО России, лаборатория фармакокинетики, заведующий лабораторией;

Яворский Александр Николаевич - доктор медицинских наук, профессор, ФГБОУ ВО "Пушинский государственный естественно-научный институт" Минобрнауки России, лаборатория экспериментальной биомедицины, главный научный сотрудник.

Ведущая организация: ФГБОУ ДПО «Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования» Минздрава России.

Защита состоится «__» _____ 2018 года в __ часов на заседании диссертационного совета Д.208.040.13 при ФГАОУ ВО Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова Минздрава России (Сеченовский Университет), 119991, г Москва, ул. Трубецкая, дом 8, строение 2).

С диссертацией можно ознакомиться в Центральной научной медицинской библиотеке ФГАОУ ВО Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова Минздрава России (Сеченовский Университет) по адресу: 119034, Москва, Зубовский бульвар, д.37/1 и на сайте: www.sechenov.ru

Автореферат разослан «__» _____ 2018 года.

Ученый секретарь диссертационного совета

доктор медицинских наук, профессор

Дроздов Владимир Николаевич

ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА РАБОТЫ

Актуальность темы исследования обусловлена тем, что лекарственные средства являются универсальным товаром, востребованным во всех странах мира, и их качественные показатели вытекают из безопасности и эффективности действия на организм человека. Создание лекарственных средств – процесс чрезвычайно трудоемкий и дорогостоящий. [Карпенков С.Х., 2014] Целью разработки исследуемого лекарственного средства ФС-1 явилось создание средства, обладающего низкой токсичностью, не подавляющего иммунную систему организма, хорошо проникающего внутрь клетки, обладающего потенцирующим действием в отношении известных антибактериальных лекарственных средств. Изучение фармакотерапевтических свойств новых лекарственных средств требует современного подхода к проведению доклинических (экспериментальных) исследований, которые включают изучение специфической фармакологической активности, фармакокинетики, общей (острой, подострой и хронической) токсичности, мутагенности, канцерогенности, аллергенности предполагаемого лекарственного препарата [Миронов А.Н., 2013]. Результаты доклинических фармакологических и токсикологических исследований новых лекарственных средств в большинстве случаев помогают исследователям на первых этапах оценить безопасность и эффективность препарата. Оценка показателей фармакокинетики, переносимости и безопасности нового лекарственного средства ФС-1 здоровыми добровольцами является определяющим этапом при подборе минимально токсической дозы и схемы лечения при применении в комплексном лечении туберкулеза легких с множественной лекарственной устойчивостью. Вышеперечисленные аспекты явились побуждающим мотивом к выполнению данного исследования, предопределив его цель и задачи.

Цель исследования

Изучить фармакокинетику, безопасность и переносимость нового лекарственного средства ФС-1 у здоровых добровольцах

Задачи исследования:

1. Определить ФКП лекарственного средства ФС-1 при однократном пероральном приеме в трех дозировках у здоровых добровольцах.
2. Изучить фармакокинетику лекарственного средства ФС-1 при многократном пероральном приеме у здоровых добровольцах.
3. Оценить клинико-лабораторные и инструментальные показатели у здоровых добровольцев при однократном приеме нарастающих доз лекарственного средства ФС-1.
4. Оценить клинико-лабораторные и инструментальные показатели у здоровых добровольцев при многократном приеме лекарственного средства ФС-1.
5. Изучить частоту возникновения нежелательных явлений у здоровых добровольцах при однократном и многократном приеме лекарственного средства ФС-1.

Научная новизна

1. Впервые изучены ФКП нового лекарственного средства ФС-1 у человека, на основании чего рекомендована схема лечения у больных туберкулезом легких.
2. Впервые изучена переносимость нарастающих доз нового лекарственного средства ФС-1 при его однократном и многократном приеме, на основании чего определена минимально токсическая доза.
3. Впервые изучены показатели безопасности нарастающих доз нового лекарственного средства ФС-1 при его однократном и многократном приеме, на основании чего были определены предвиденные побочные реакции.

Теоретическая и практическая значимость работы определяется решением поставленных задач. Проведенное исследование позволило оценить фармакокинетику, безопасность, переносимость нарастающих доз нового лекарственного средства ФС-1 при однократном и многократном применении и определить схему лечения. На основании проведенных исследований были определены схема лечения и дозировки при изучении эффективности и

безопасности лекарственного средства ФС-1 при применении в комплексном лечении туберкулеза легких с множественной лекарственной устойчивостью.

Основные положения диссертации, выносимые на защиту

1. Определены основные фармакокинетические параметры ФС-1 после его однократного и многократного приема здоровыми добровольцами, указывающие на быстрый процесс всасывания лекарственного средства (C_{max} йодида достигается через 1,4-2 часа), медленный процесс выведения йодида из организма (большой $T_{1/2}$, большая величина MRT и длительный процесс выведения йодида с мочой добровольцев). Фармакокинетический анализ ФС-1 позволяет отнести его к группе «долгоживущих» лекарственных средств и рекомендовать схемы его применения в дальнейших клинических исследованиях.

2. По определению причинно-следственной связи к достоверным ПЯ/НЯ можно отнести симптомы отека слюнных желез (боли и/или жжение в проекции околоушных желез, сухость во рту или гиперсаливация, повышение амилазы панкреатической), металлический привкус, наблюдавшиеся у здоровых добровольцев, принимавших ФС-1 в дозе 5,0 мг/кг массы тела и выше. Также к ПЯ/НЯ, выявленным по результатам исследования гемостаза, следует отнести нарушение гемостаза у добровольцев, принявших ФС-1 в дозах 5,0; 10,0 и 15,0 (мг/кг массы тела), что также относится к достоверным критериям.

3. Лекарственное средство ФС-1 в исследованных дозах и схемах приема не оказывало токсического действия на гематологические показатели здоровых добровольцев. При однократном и многократном применении ФС-1 у здоровых добровольцев изменений относительного и абсолютного содержания морфологического состава клеток периферической крови не наблюдалось.

4. Биохимические показатели сыворотки крови у здоровых добровольцев, принимавших однократно и многократно различные дозы ФС-1, в течение всего периода наблюдения не имели отклонений от физиологических колебаний. ФС-1 не оказывал негативного влияния на основные функций

печени (обмен белков, углеводов, липидов) и не оказывал повреждающего действия на состояние гепатоцитов, о чем косвенно свидетельствовали нормальные показатели индикаторных ферментов (аланинаминотрансфераза, аспартатаминотрансфераза), осадочных проб (тимоловая проба) и холестаза (билирубин, щелочная фосфатаза, гамма-глутамилтранспептидаза). Прием ФС-1 у добровольцев не влиял на уровень креатинина и мочевины, являющихся показателями функционального состояния почек.

5. В течение всего периода наблюдения здоровых добровольцев, принимавших одно- и многократно ФС-1 в изучаемых дозах, не отмечалось изменений в крови концентрации микроэлементов (калий, натрий, магний, кальций), участвующие в жизненноважных метаболических и обменных процессах и поддерживающих гомеостаз организма.

6. Установлено, что ФС-1 так же, как и другие йодсодержащие ЛС, обладает фармакологическим действием на секрецию тиреоидных гормонов, в частности ТТГ, тем самым вызывая транзиторный субклинический гипотиреоз.

7. Однократный прием ФС-1 в дозах 5,0; 10,0 и 15,0 (мг/кг массы тела) и многократный прием в дозе 2,5 мг/кг массы тела вызывает у здоровых добровольцев транзиторную гипокоагуляцию, проявляющуюся в удлинении АПТВ. Это свидетельствует о том, что ФС-1 обладает антикоагулянтным фармакологическим действием.

8. ФС-1 не обладает ulcerогенным действием, что согласуется с результатами проведенных ранее доклинических исследований.

9. Влияние ФС-1 на электрофизиологические процессы миокарда достоверно не установлено.

Степень достоверности и апробация результатов

Использованные методы исследования соответствуют целям и задачам диссертационного исследования. Научные положения, выводы и рекомендации, сформулированные в диссертации, логически вытекают из результатов исследований. Достоверность подтверждается актом проверки первичного материала.

Основные положения диссертации были доложены и обсуждены на: научной конференции кафедры клинической фармакологии и пропедевтики внутренних болезней лечебного факультета ФГАОУ ВО Первый МГМУ имени И.М. Сеченова Минздрава России (Сеченовский Университет) (протокол № 5 от 17 декабря 2015 г.);

Международной конференции «Поиск и разработка новых противомикробных лекарственных средств» (г. Алматы, 18 сентября 2014 г.);

Международной конференции «Клиническая фармакология в развитии методологии персонализированной медицины» (г. Москва, 14 апреля 2017 г.). Награждена дипломом за перспективный проект направленный на повышение эффективности и безопасности фармакотерапии.

Личный вклад автора

Автору принадлежит ведущая роль в выборе направления диссертационного исследования. Планирование работы, поиск и анализ литературы по теме диссертации, подбор добровольцев, клиническое обследование и мониторинг исследования, формирование базы данных, статистическая обработка, обобщение и анализ полученных результатов, формулировка выводов, написание статей и диссертации выполнены лично автором. Вклад автора является определяющим и заключается в непосредственном участии на всех этапах исследования: от определения цели и постановки задач до клинической реализации исследования и анализа результатов.

Внедрение результатов диссертации в практику

Результаты исследования были использованы при изучении эффективности и безопасности лекарственного средства ФС-1 при применении в комплексном лечении туберкулеза легких с множественной лекарственной устойчивостью.

Соответствие диссертации паспорту специальности

Научные положения диссертационной работы соответствуют шифру специальности 14.03.06 – фармакология, клиническая фармакология, а также области исследования согласно пунктам 4, 7 и 14.

Публикации

По теме диссертации опубликовано 12 печатных научных работ в отечественных и зарубежных изданиях, в том числе 4 статьи в журналах, входящих в перечень ведущих рецензируемых научных журналов, рекомендованных ВАК Российской Федерации.

Объем и структура диссертации

Диссертация изложена на 155 страницах машинописного текста. Состоит из введения, трех глав, выводов, практических рекомендаций и списка использованной литературы, включающего 187 источника. Иллюстрирована 59 рисунками и 60 таблицами.

СОДЕРЖАНИЕ РАБОТЫ

Материалы и методы исследования

Перспективное открытое клиническое исследование без применения плацебо было проведено на клинической базе – «Центральная клиническая больница» Управления делами Президента Республики Казахстан, г. Алматы.

Проведение данного исследования было одобрено Центральной Комиссией по вопросам этики Республики Казахстан и локальной Комиссией по вопросам этики клинической базы. Исследование проведено в соответствии требованиями Good Clinical Practice (GCP E6) «Надлежащая клиническая практика», в соответствии с принципами Хельсинской декларации. Исследование в рамках диссертационной работы было принято к сведению Локальным комитетом по этике ФГАОУ ВО Первый МГМУ имени И.М. Сеченова Минздрава России (Сеченовский Университет) (протокол № 06-15 от 17.06.2015).

Объект исследования: лекарственное средство ФС-1 (регистрационное удостоверение РК-ЛС-3№021305), синтезированное в АО «Научный центр противоинфекционных препаратов» г. Алматы, Республика Казахстан.

Фармакологическая группа

ФС-1 является лекарственным средством с антимикробным и иммуномодулирующим действием.

Активные компоненты: йод, калия йодид.

Вспомогательные компоненты: лития хлорид, натрия хлорид, кальция хлорид, магния хлорид, карбогидраты, поливиниловый спирт, альбумин.

Срок годности ЛС ФС-1 составляет 24 месяцев со дня изготовления при хранении в защищенном от света месте и температуре от +4 до +8°(С).

Субъекты исследования В качестве субъектов исследования привлекались здоровые добровольцы, лица обоего пола в возрасте от 18 до 50 лет, которые по данным клинических и лабораторных методов обследования считались здоровыми. Для женщин был обязателен отрицательный тест на беременность и в случае использования противозачаточных препаратов – отмена гормональных средств не менее чем за 2 месяца до начала исследования.

Для участия в исследовании были отобраны практически здоровые добровольцы. Программа обследования включала изучение общеклинических анализов крови, мочи и кала (копроскопия), биохимических параметров, показателей гемостаза, гормонов щитовидной железы, результатов исследования на ВИЧ, сифилис, маркеры вирусов HCV, HBV. Обязательные инструментальные исследования включали флюорографию, фиброэзофагогастродуоденоскопию (ФЭГДС), УЗИ органов брюшной полости, почек, щитовидной железы. Проведенные клинико-лабораторные и инструментальные исследования позволили исключить у субъектов исследования патологию органов и систем.

После обследования если доброволец соответствовал критериям включения, то он/она были приглашены к участию в исследовании.

Добровольцы не должны были принимать лекарственные препараты, пищевые добавки, витаминно-минеральные комплексы, содержащие йод в своем составе, и продукты, богатые йодом, такие как водоросли, грецкие орехи, хурма, красная икра, гречка и другие, в течение 7 дней перед приемом исследуемого препарата ФС-1, во время приема и в период последующего наблюдения. Кроме лекарственных средств, которые могли бы потребоваться для лечения нежелательных явлений.

При однократном приеме ФС-1 оценивали безопасность и переносимость исследуемого ЛС на четырех группах добровольцев, которые в зависимости от принимаемых доз, были распределены следующим образом:

- 1 группа (n=12) – принимали однократно ФС-1 в дозе 2,5 мг/кг массы тела;
- 2 группа (n=14) – принимали однократно ФС-1 в дозе 5,0 мг/кг массы тела;
- 3 группа (n=13) – принимали однократно ФС-1 в дозе 10,0 мг/кг массы тела;
- 4 группа (n=8) – принимали однократно ФС-1 в дозе 15,0 мг/кг массы тела.

Для изучения фармакокинетики лекарственного средства ФС-1 при однократном приеме были отобраны биобразцы для определения концентраций иодид-иона у 3 групп добровольцев:

- 1 группа (n=9) – принимали однократно ФС-1 в дозе 5,0 мг/кг массы тела;
- 2 группа (n=10) – принимали однократно ФС-1 в дозе 10,0 мг/кг массы тела;
- 3 группа (n=8) – принимали однократно ФС-1 в дозе 15,0 мг/кг массы тела.

При многократном приеме ФС-1 оценивали безопасность и переносимость исследуемого ЛС на трех группах добровольцев, которые получали ЛС *per os* 1 раз в сутки в течение 60 дней. В соответствии с принимаемыми дозами ФС-1 добровольцы были распределены по следующим группам:

- 5 группа (n=11) – принимали ФС-1 в дозе 1,25 мг/кг массы тела;
- 6 группа (n=10) – принимали ФС-1 в дозе 2,0 мг/кг массы тела;
- 7 группа (n=17) – принимали ФС-1 в дозе 2,5 мг/кг массы тела.

5 группе назначался ФС-1 в дозе 1,25 мг/кг массы 1 раз в сутки в течение 5 дней, если доза ЛС представлялась безопасной, то группа продолжала прием

ЛС в указанной дозе до 60 дней. 6-й группе назначался ФС-1 в дозе 2,0 мг/кг массы 1 раз в сутки в течение 5 дней, если доза ЛС представлялась безопасной, то через 5 дней 2 группа продолжает прием ЛС в указанной дозе до 60 дней. 7-й группе назначался ФС-1 в дозе 2,5 мг/кг массы 1 раз в сутки в течение 5 дней, если доза ЛС представляется безопасной, то через 5 дней 2 группа продолжает прием ЛС в указанной дозе до 60 дней.

Оценка переносимости и безопасности ФС-1 проводилась в сравнении с исходными данными (нулевая точка), то есть данными до приема ЛС. Клинико-лабораторные и инструментальные показатели до приема ФС-1 служили контролем.

Оценка безопасности и переносимости ЛС проводилась в течение всего периода исследования на основании изучения частоты возникновения ПЯ/НЯ.

Критериями оценки переносимости служили: субъективные ощущения добровольцев после приема ЛС, объективные данные врачебного осмотра на предмет возможных аллергической сыпи, периферических отеков, тахикардии и непредвиденных НЯ, и др., а также – результаты лабораторных и инструментальных методов обследования.

Степени оценки переносимости:

хорошая переносимость – отсутствие побочных эффектов или побочные эффекты незначительной выраженности, не требующие отмены или изменения дозы ЛС;

удовлетворительная переносимость – наличие побочных реакций легкой или умеренной выраженности, требующих уменьшения дозы ЛС;

неудовлетворительная переносимость – наличие побочных реакций, требующих отмены ЛС, или серьезных НЯ, связанных с приёмом ЛС.

Показатели переносимости, безопасности: частота отказов от лечения, связанная с реализацией побочных эффектов; частота побочных эффектов, связанных с применением ФС-1.

Определение причинно-следственной связи между приемом ЛС и неблагоприятными реакциями проводилось согласно критериям ВОЗ:

достоверная, вероятная, возможная, сомнительная, условная, не поддающаяся оценке.

Для количественного определения йода в плазме крови добровольцев использовали метод ион-парной обращено-фазной высокоэффективной жидкостной хроматографии (Liun Cui, Iun Wen, Tingtin Zhou, Shuowen Wang, Guorang Fan. Biomed. Chromatogr. 2009, 5, P.) с некоторыми модификациями.

РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

С целью отбора добровольцев для участия в клинических испытаниях проведен скрининг 826 добровольцев. Из них 104 добровольцев были включены в исследования. У всех добровольцев, отобранных для участия в исследования, были отрицательными анализы на ВИЧ, сифилис, отсутствовали маркеры активной репликации вирусов гепатита В, С, в пределах нормы находились показатели общего анализа крови, общего анализа мочи, гемостаза, биохимические и тиреоидные. Данные флюорографии указывали на отсутствие патологии со стороны органов грудной клетки, эндоскопии – на отсутствие эрозивных и язвенных поражений со стороны слизистой желудочно-кишечного тракта. Удельный вес мужчин составил 68,3 % (71), женщин – 31,7 % (33).

При изучении фармакокинетики ФС-1 у добровольцев после его однократного приема в дозе 15 мг/кг установлено, что йодид-ион определяется в плазме крови на протяжении 48 часов (рис. 1).

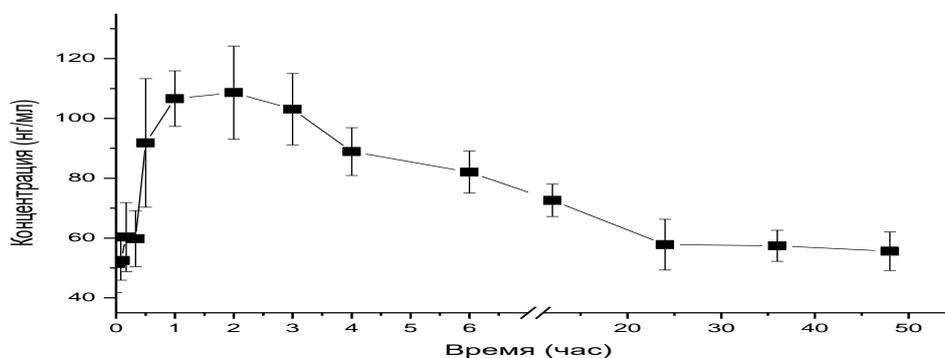


Рисунок 1. Усредненная фармакокинетическая кривая йодида в плазме крови добровольцев после однократного орального приема препарата ФС-1 в дозе 15,0 мг/кг

С max йодида по экспериментальным данным регистрируется в районе 2 часов. В таблице 1 представлены основные усредненные ФКП ФС-1 по иодид-иону, рассчитанные различными методами, из которых видно, что ФС-1 быстро всасывается из ЖКТ (большая величина K_a) и достигает максимальной концентрации при использовании модельного подхода через 1,4 часа. Далее наблюдается медленное снижение концентраций йодида (рис. 1). При этом $T_{1/2}$ его на β -фазе составляет 14,4 часа, а если использовать внемоделный метод расчета ФКП, то он составляет 20 часов. Это говорит о том, что этот препарат можно отнести к так называемым «долгоживущим» лекарственным средствам. Это подтверждает и большая величина MRT лекарственного средства в организме (Таблица 1).

Таблица 1

Усредненные ФКП ФС-1, рассчитанные различными методами (модельными и внемоделными) у добровольцев после приема ФС-1 в дозе 15 мг/кг

ФКП	Размерность	Среднее значение \pm DU	SD	CV
α	ч ⁻¹	0.48 \pm 0.55	0.398	82.4
β	ч ⁻¹	0.057 \pm 0.087	0.027	47.2
k_a	ч ⁻¹	1.9 \pm 2.0	1.432	75
AUC	нг·ч/мл	619.3 \pm 99.9	40.1	6.5
Cl	мл·ч/кг	24.3 \pm 3.9	1.58	6.5
MRT	ч ⁻¹	15 \pm 5.8	2.32	15.4
V_β	мл/кг	536 \pm 494	198.7	37
T_{max}	ч ⁻¹	1.42 \pm 0.45	6.8	47.3
C_{max}	нг/мл	54,4 \pm 0.6	0.42	0.78
$T_{1/2(\beta)}$	ч ⁻¹	14.4 \pm 9.5	6.8	47.3

Примечание: ФКП рассчитывались без учета эндогенного иодид иона, составляющего 53,96 \pm 3,85 нг/мл

Использование в работе 4-х доз ФС-1 позволило решить гипотезу линейности фармакокинетики лекарственного средства у добровольцев. Как видно из данных рисунка 2, выявлен высокий уровень корреляции ($r=0,98$) между AUC_{0-24} и дозами (2,5-15,0 мг/кг), что указывает на линейный характер фармакокинетики ФС-1 в зависимости от дозы препарата.

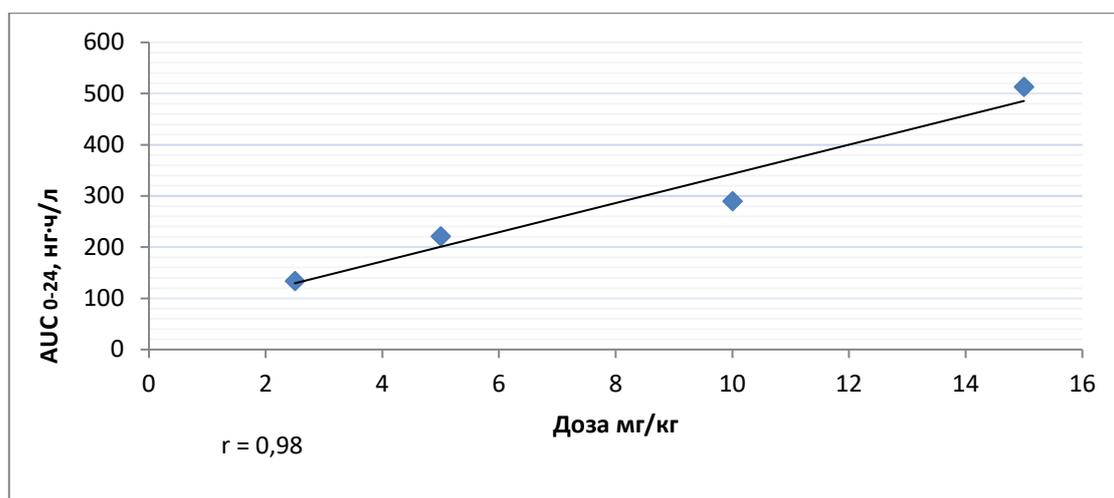


Рисунок 2. Зависимость AUC₀₋₂₄ от дозы ФС-1

При изучении кинетики выведения ФС-1 с мочой добровольцев установлено, что 80 – 100 % препарата выводится в виде йодид-иона на протяжении 24-36 часов. Показано, что многократный прием ФС-1 1 раз в сутки в дозе 2,5 мг/кг практически не приводит к кумуляции йодида в плазме крови добровольцев, что указывает на перспективность такого режима дозирования при дальнейших клинических исследованиях на больных.

Результаты исследования общего анализа крови добровольцев показали, что пероральный однократный прием ЛС ФС-1 в дозах 2,5; 5,0; 10,0 15,0 (мг/кг) и многократный – в дозах 1,25; 2,0 и 2,5 (мг/кг) в течение 60 дней не оказывал токсического действия на гемопоэз, не вызывал воспалительную реакцию в виде повышения СОЭ.

Проведенными биохимическими исследованиями крови установлено, что ФС-1 в изучаемых дозах не оказывает токсического действия, не вызывает мезенхимального воспаления и цитолиза гепатоцитов, не нарушает белкового, углеводного и пигментного обмена, не оказывает негативного влияния на функцию почек, не нарушает электролитного баланса и концентрацию кальция и магния.

При однократном приеме в дозе 15,0 мг/кг массы тела у 3-х добровольцев (37,5 %) отмечено повышение уровня холестерина сыворотки крови, обусловленное обменными нарушениями и не связанное с приемом ФС-1. Кратковременное увеличение содержания амилазы панкреатической

отмечалось при приеме ФС-1 в дозе 5 мг/кг массы тела на 7-й день и при дозах 10,0 и 15,0 мг/кг массы тела на 2-й и 3-й дни наблюдения, что можно связать с ответной реакцией околушных слюнных желез (Таблица 2). По литературным данным отек слюнных желез сопровождается повышением амилазы панкреатической, что мы и наблюдали при подборе максимальной терапевтической дозы ФС-1.

Таблица 2

Динамика амилазы панкреатической при однократном приеме ФС-1, (Е/л)

№ визита	часы (дни)	1 группа (2,5 мг/кг)		2 группа (5,0 мг/кг)		3 группа (10,0 мг/кг)		4 группа (15,0 мг/кг)	
		n	M±m	n	M±m			n	M±m
0 (исходный)	0 час (день)	12	27,67±5,63	14	22,95±10,13	13	31,83±4,89	8	26,67±8,64
1	48 час (2)	11	27,73±6,22	11	23,65±11,55	13	68,07±24,58**	8	40,43±25,93
2	72 час (3)	12	27,09±5,65	14	26,13±15,44	13	76,42±22,73**	8	43,46±27,89
3	168 час (7)	12	26,30±5,12	14	42,88±26,40**	13	35,78±16,79	8	37,05±18,70
4	360 час (15)	12	26,34±5,34	12	25,22±13,25	12	29,33±6,49	7	25,75±9,86
5	720 час (30)	12	23,75±9,88	12	23,27±10,33	12	26,68±4,40*	8	24,79±8,06
6	1080 час (45)	12	23,75±9,08*	11	23,94±12,01	11	26,75±6,14	8	25,05±8,76
7	1440 час (60)	12	26,61±5,71	11	22,74±10,77	12	28,16±7,40	7	25,09±9,24

Статистически значимые различия с исходными показателями: * - p < 0,05; ** - p < 0,01; ***p < 0,001

По результатам исследования обнаружено, что ЛС ФС-1 обладает дозозависимым антикоагулянтным фармакологическим действием в дозах 5,0 мг/кг массы тела и выше при однократном приеме (рис. 3), и в 52,9 % случаев – 2,5 мг/кг массы тела при многократном приеме. Необходимо отметить, что у 9 добровольцев (И735, И731, И736, И738, И739, И771, И772, И773, И749) 7 группы (52,94 %), зарегистрировано достоверное повышение АПТВ в сравнении с исходным значением, превышающее верхнюю границу физиологической нормы в 1,3 раза (через 2 дня), и в 2,79 раза (через 3 дня), (таблица 3).

Многократный прием ФС-1 в дозах 2,0 и 1,25 (мг/кг массы тела) нарушение гемостаза не вызывал.

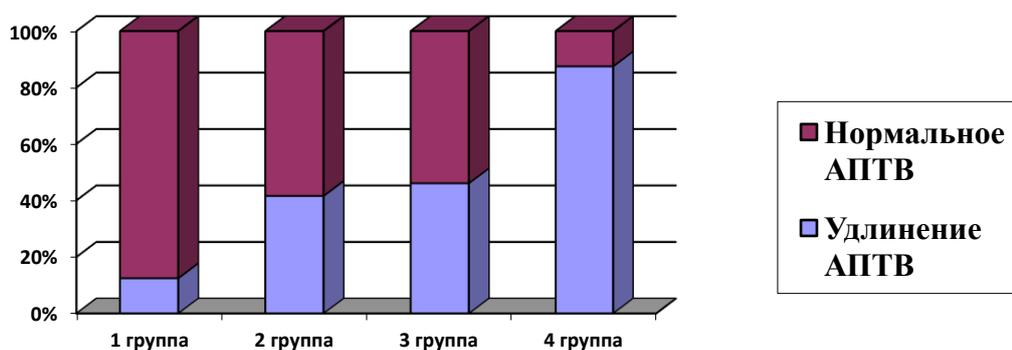


Рисунок 3. Динамика АПТВ у добровольцев 1, 2, 3, 4 групп в первые сутки наблюдения при однократном приеме ФС-1

Таблица 3

Динамика показателей гемостаза у исключенных добровольцев из 7 группы

№ визита	часы (дни)	АПТВ		Протромбиновое Отношение		Фибриноген	
		n	M±m	n	M±m	N	M±m
0 (исходная)	0 час (исх)	9	34,00±4,92	9	0,97±0,05	9	2,31±0,37
1	48 час (2)	9	55,67±54,17*	9	7,54±19,67	9	2,46±0,56
2	72 час (3)	7	117,14±81,88*	7	18,01±28,69*	7	2,55±0,36

Статистически значимые различия с исходными показателями: * - p < 0,05; ** - p < 0,01; ***p < 0,001

ФС-1 также как и другие йодсодержащие ЛС, обладает фармакологическим действием на секрецию тиреоидных гормонов, в частности ТТГ, тем самым вызывая транзиторный субклинический гипотиреоз при ежедневном применении ФС-1 в дозе 2,5 мг/кг массы тела. Так однократное применение ФС-1 в дозе 10,0 мг/кг массы тела способствовало транзиторному повышению ТТГ в пределах нормы в 16,67% случаев (таблица 4).

Таблица 4

Динамика ТТГ при однократном приеме ФС-1, (мМЕ/л)

№ визита	часы (дни)	1 группа (2,5 мг/кг)		2 группа (5,0 мг/кг)		3 группа (10,0 мг/кг)		4 группа (15,0 мг/кг)	
		n	M±m	n	M±m	n	M±m	n	M±m
0 (исходный)	0	12	1,88±1,12	14	2,73±1,73	13	2,01±1,39	8	2,49±1,41
1	72 (3)	12	2,06±1,24	14	2,03±0,92*	13	2,44±1,54	8	2,27±2,33
2	360 (15)	12	2,09±1,57	12	2,54±1,34	12	3,31±2,01	7	2,92±2,19
3	720 (30)	12	1,82±0,93	12	2,63±1,41	12	3,77±2,10*	8	2,51±0,83

Статистически значимые различия с исходными показателями: * - p < 0,05; ** - p < 0,01; ***p < 0,001

При многократном применении ФС-1 в дозах 1,25 и 2,0 (мг/кг массы тела) уровень ТТГ достоверно повышался в сравнении с исходным уровнем и имел тенденцию к повышению до верхней границы нормы, а при дозе 2,5 мг/кг массы тела превышал верхнюю границу физиологической нормы (таблица 5).

Таблица 5

Динамика ТТГ при многократном приеме ФС-1, (мМЕ/л)

№ визита	часы (дни)	5 группа (1,25 мг/кг)		6 группа (2,0 мг/кг)		7 группа (2,5 мг/кг)	
		n	M±m	n	M±m	n	M±m
0 (исходный)	0 час (исх)	11	1,56±0,83	10	1,48±0,59	17	1,69±1,16
1	360 (15)	7	3,72±2,18**	9	3,97±2,23**	8	4,95±4,15*
2	720 (30)	7	4,32±2,63**	8	3,22±1,81*	8	4,75±3,73*
3	1080 (45)	6	4,06±2,86*	8	4,21±1,96**	8	4,08±3,28*
4	1440 (60)	6	4,13±2,57*	8	3,20±0,95	8	3,75±2,38*
5	1800 (75)	6	1,72±1,17	9	2,17±1,11	8	1,78±1,42
6	2160 (90)	6	1,52±1,19	8	1,79±1,13	7	1,80±2,24

Статистически значимые различия с исходными показателями: * - p < 0,05; ** - p < 0,01; ***p < 0,001

Инструментальные методы обследования показали, что при однократном приеме ФС-1 на УЗИ исчезли гипоплазия щитовидной железы в 9,09 % при дозе 2,5 мг/кг массы тела, гиперплазия в 8,3 % и диффузные изменения в 16,6 % при дозе 15,0 мг/кг; уменьшилась доля лиц с гиперплазией щитовидной железы с 42,86 до 21,43 (%) при дозе 5,0 мг/кг, корреляции между позитивными изменениями и увеличением дозы ФС-1 не выявлено, кроме того достоверных различий с исходными и последующими данными не выявлено.

Изучение влияния ФС-1 на слизистую желудочно-кишечного тракта подтвердило отсутствие ulcerогенных свойств ФС-1, доказанные ранее при экспериментальных исследованиях. Так, эндоскопией верхних отделов пищеварительного тракта при однократном приеме ФС-1 в дозах 2,5; 5,0; 10,0 и 15,0 (мг/кг массы тела) установлено, что выявленные изменения слизистых верхнего отдела ЖКТ не имели связи с приемом и/или повышением дозы ФС-1. При ежедневном приеме ФС-1 в течение 60 дней в слизистой оболочке верхнего отдела ЖКТ в одних случаях наблюдались позитивные явления – такие, как исчезновение воспаления и эрозий пищевода и двенадцатиперстной

кишки (в 7 группе), а в других случаях, наоборот, увеличение признаков воспаления слизистой пищевода, желудка и двенадцатиперстной кишки (в 5-й и 6-й группах). Кроме того, воспалительные явления слизистых, выявленные при визуальном исследовании, не всегда подтверждались гистологически (14,2%). Представленные разноречивые данные указывают на отсутствие связи изменений в слизистой оболочке с приемом и/или повышением дозы ФС-1. Обнаруженные при эндоскопии у добровольцев визуальные изменения, характерные для хронического гастрита, обусловлены общеизвестными этиопатогенетическими факторами.

Влияние ФС-1 на деятельность сердечно-сосудистой системы изучали при оценке общего состояния измерением АД, пульса и регистрацией ЭКГ. Общее состояние добровольцев в ходе исследования, в основном было удовлетворительным; АД – в пределах нормы. Из литературных источников известно, что йод блокирует захват тиреоидных гормонов, ингибирует превращение Т3 в Т4 (блокада тироксин-5-дейодиназы) кардиоцитами и гепатоцитами, что приводит к ослаблению стимулирующего влияния тиреоидных гормонов на миокард, то есть является ингибитором реполяризации. В ходе исследования регистрировались единичные нарушения электрофизиологических процессов. Так, при ежедневном приеме ФС-1 в дозе 1,25 мг/кг массы тела неполная блокада правой ножки пучка Гисса регистрировалась у 1 (14,28%) добровольца с 3-го по 60-й дни, при 2,5 мг/кг массы тела возросла с 16,6 % (1) до 33,3 % (2). Нарушение процессов реполяризации отмечалось однократно у 2-х добровольцев (33,3 %), которые принимали ЛС в дозе 1,25 мг/кг массы тела. Однако корреляции между увеличением дозы ФС-1 и изменениями на ЭКГ не выявлено, достоверных различий с исходным состоянием также не выявлено, и, следовательно, в соответствии с определением причинно-следственной связи между приемом ЛС и неблагоприятными реакциями согласно критериям ВОЗ, и вышеуказанные нарушения со стороны сердечно-сосудистой системы можно отнести к сомнительным. Таким образом, влияние ФС-1 в исследованных дозах на

электрофизиологические процессы миокарда в ходе исследования не установлено.

Из побочных и нежелательных явлений (ПЯ/НЯ), расцениваемых как достоверные и вероятные критерии по определению причинно-следственной связи, у добровольцев наблюдалось повышение в крови панкреатической амилазы при дозах 5,0 и 10,0 (мг/кг массы тела), ($p < 0,05$ и $p < 0,01$, соответственно), а клинически у 16,67 % (4), 46,15% (12) и 20,0 % (2) добровольцев соответственно при дозах 5,0; 10,0 и 15,0 (мг/кг массы тела) отмечались симптомы отека слюнных желез (жжение, боль в проекции слюнных желез, сухость во рту); металлический привкус – у 12,5% (3), 23,07% (6) и 8,3% (1) соответственно при дозах 2,5; 5,0 и 10,0 (мг/кг массы тела).

Проведенные исследования показали, что при однократном приеме ФС-1 дозу 5,0 мг/кг массы тела следует расценивать как минимальную токсическую, а дополнительно изученную дозу 2,5 мг/кг массы тела – как безопасную. Учитывая, что нежелательные эффекты при однократном приеме ФС-1 в дозе 2,5 мг/кг массы тела были выражены незначительно и наблюдались лишь у единичных испытуемых, степень переносимости ФС-1 оценена хорошей.

Выявленные ПЯ/НЯ при ежедневном приеме ФС-1 (в дозах 1,25; 2,0; 2,5 (мг/кг массы тела)): «металлический привкус, повышенная раздражительность, светобоязнь, быстрая утомляемость глаз, двоение в глазах, слезотечение» были единичными, не были связаны с повышением дозы и длительностью приема ФС-1. Так, металлический привкус наблюдался в группах (5, 6, 7) от 10,0 до 18,2 (%), слюноотечение в 9,09 % в 6 группе. Достоверных различий между группами не выявлено, вышеуказанные ПЯ/НЯ носили транзиторный характер и не имели связи с повышением дозы ЛС, следовательно, по критериям ВОЗ, определения причинно-следственной взаимосвязи, обнаруженные НЯ, отнесены к сомнительным. ПЯ/НЯ при многократном приеме ФС-1 в дозах 1,25; 2,0 (мг/кг массы тела) были незначительной выраженности, наблюдались у единичных испытуемых, не требовали отмены или изменения дозы ЛС,

поэтому степень переносимости ФС-1 оценена хорошей. В дозе 2,5 мг/кг массы тела 52,94% добровольцам были снижены дозы до 2,0 мг/кг массы тела и переведены в 6 группу, что способствовало удовлетворительной переносимости ФС-1.

Результаты исследований, включавшие оценку переносимости, безопасности ФС-1, позволили установить, что при его однократном приеме здоровыми добровольцами минимальной токсической дозой является 5 мг/кг массы тела, при дозе 2,5 мг/кг массы тела проявлений токсического действия на организм не установлено.

Результаты клинико-лабораторных и инструментальных исследований при многократном приеме показали, что переносимость ФС-1 в дозе 2,5 мг/кг массы тела оценена как удовлетворительная, а в дозах 1,25; 2,0 (мг/кг массы тела) – хорошая.

По результатам оценки переносимости, безопасности ФС-1 при однократном пероральном приеме здоровыми добровольцами четырех доз (2,5; 5,0; 10,0; 15,0 (мг/кг)) хорошо переносимой и 100 % безопасной оказалась доза ФС-1 2,5 мг/кг массы тела.

ВЫВОДЫ

1. Установлено, что ФС-1 после его однократного и многократного перорального приема добровольцами в различных дозах быстро всасывается из ЖКТ и достигает максимальной концентрации йодида через 1,5-2 часа с последующим медленным выведением из организма на протяжении 24-48 часов, на что указывают такие фармакокинетические параметры как период полувыведения йодида в β -фазе, среднее время удерживания в организме, а также параметры элиминации йодида с мочой добровольцев, что позволяет отнести ФС-1 к группе «долгоживущих» лекарственных средств.

2. По определению причинно-следственной связи (критерии ВОЗ) к достоверным ПЯ/НЯ можно отнести симптомы отека слюнных желез (боли и/или жжение в проекции околоушных желез, сухость во рту или

гиперсаливация, повышение амилазы панкреатической), металлический привкус, наблюдавшиеся у здоровых добровольцев, принимавших ФС-1 в дозе 5,0 мг/кг массы тела и выше. Также к ПЯ/НЯ, выявленным по результатам исследования гемостаза, следует отнести нарушение гемостаза у добровольцев, принявших ФС-1 в дозах 5,0; 10,0 и 15,0 (мг/кг массы тела), что также относится к достоверным критериям.

3. Лекарственное средство ФС-1 в исследованных дозах и схемах приема не оказывало токсического действия на гематологические показатели здоровых добровольцев. При однократном и многократном применении ФС-1 у здоровых добровольцев изменений относительного и абсолютного содержания морфологического состава клеток периферической крови не наблюдалось.

4. Биохимические показатели сыворотки крови у здоровых добровольцев, принимавших однократно и многократно различные дозы ФС-1, в течение всего периода наблюдения не имели отклонений от физиологических колебаний. ФС-1 не оказывал негативного влияния на основные функции печени (обмен белков, углеводов, липидов) и не оказывал повреждающего действия на состояние гепатоцитов, о чем косвенно свидетельствовали нормальные показатели индикаторных ферментов (аланинаминотрансфераза, аспартатаминотрансфераза), осадочных проб (тимоловая проба) и холестаза (билирубин, щелочная фосфатаза, гамма-глутамилтранспептидаза). Прием ФС-1 у добровольцев не влиял на уровень креатинина и мочевины, являющихся показателями функционального состояния почек.

5. В течение всего периода наблюдения здоровых добровольцев, принимавших одно- и многократно ФС-1 в изучаемых дозах, не отмечалось изменений в крови концентрации микроэлементов (калий, натрий, магний, кальций), участвующие в жизненно важных метаболических и обменных процессах и поддерживающих гомеостаз организма.

6. Установлено, что ФС-1 так же, как и другие йодсодержащие ЛС, обладает фармакологическим действием на секрецию тиреоидных гормонов, в частности ТТГ, тем самым вызывая транзиторный субклинический гипотиреоз.

7. Однократный прием ФС-1 в дозах 5,0; 10,0 и 15,0 (мг/кг массы тела) и многократный прием в дозе 2,5 мг/кг массы тела вызывает у здоровых добровольцев транзиторную гипокоагуляцию, проявляющуюся в удлинении АПТВ. Это свидетельствует о том, что ФС-1 обладает антикоагулянтным фармакологическим действием.

8. ФС-1 не обладает ulcerогенным действием, что согласуется с результатами проведенных ранее доклинических исследований.

9. Влияние ФС-1 на электрофизиологические процессы миокарда достоверно не установлено.

ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ

1. На основании проведенных фармакокинетических исследований ФС-1 у добровольцев рекомендован режим дозирования ЛС для последующего изучения его клинической эффективности – однократно в сутки.

2. На основе оценки переносимости, безопасности нового ЛС ФС-1 при однократном приеме здоровыми добровольцами была установлена минимальная токсическая доза 5 мг/кг массы тела, и при многократном приеме – удовлетворительная переносимость ФС-1 в дозе 2,5 мг/кг массы тела; хорошая – 1,25; 2,0 (мг/кг массы тела). Для изучения эффективности и безопасности у больных рекомендовано использовать ЛС ФС-1 в дозах 1,25; 2,0 и 2,5 (мг/кг массы тела).

3. Учитывая, что в дозе 15 мг/кг наступает быстрый эффект гипокоагуляции от 2-х до 6 часов и нормализация гемостаза уже через 12 часов, возможно применение данного свойства ЛС ФС-1 при острых жизнеугрожающих состояниях, связанных с нарушениями гемостаза.

СПИСОК РАБОТ, ОПУБЛИКОВАННЫХ ПО ТЕМЕ ДИССЕРТАЦИИ

1. Ланкина М.В., Ахметова Г.К., **Жиенбаева Д.Д.**, Мухамедова М.М., Ахметова А.А. и др. Влияние йодсодержащих препаратов на показатели функции щитовидной железы при туберкулезе // Материалы к IV международной

конференции по клинической фармакологии и фармакотерапии: актуальные вопросы. – Москва. – 2014. – С. 108-110.

2. Ахметова Г.К., **Жиенбаева Д.Д.**, Мухамедова М.М. и др. Влияние ФС-1 на гемостаз здорового человека // Сборник тезисов докладов. Поиск и разработка новых противомикробных лекарственных средств. – Алматы. – 2014. – С. 69-72.

3. Ахметова Г.К., **Жиенбаева Д.Д.**, Буркашов А.Б., Курбанова А.А. и др. Влияние ФС-1 на иммунитет // Сборник тезисов докладов. Поиск и разработка новых противомикробных лекарственных средств. – Алматы. – 2014. – С. 72-74.

4. Ахметова Г.К., **Жиенбаева Д.Д.**, Мухамедова М.М. и др. Влияние ФС-1 на гемостаз при применении в комплексной противотуберкулезной терапии // Сборник тезисов докладов. Поиск и разработка новых противомикробных лекарственных средств. – Алматы. – 2014. – С. 74-77.

5. Ахметова Г.К., Жиенбаева Д.Д., Дихаева А.С. и др. Влияние нового лекарственного средства ФС-1 на слюнные железы здорового человека // Сборник тезисов докладов. Поиск и разработка новых противомикробных лекарственных средств. – Алматы. – 2014. – С. 77-79.

6. Ахметова Г.К., Муминов Т.А., Мукушев Н.Р., Ахметова А.А., **Жиенбаева Д.Д.** Динамика рентгенологической картины при комплексной противотуберкулезной терапии с применением ФС-1 при множественной лекарственной устойчивой форме туберкулеза легких // Сборник тезисов докладов. Поиск и разработка новых противомикробных лекарственных средств. – Алматы. – 2014. – С. 79-81.

7. Ланкина М.В, Ильин А.И., Ахметова Г.К., **Жиенбаева Д.Д.** Противотуберкулезная активность нового лекарственного средства ФС-1 // Сборник статей. Современная медицина: актуальные вопросы: Материалы XLIV-XLV международной научно-практической конференции. – Новосибирск: Изд. «Сибак» - 2015. – № 6-7(41). – С. 88-93.

8. Ахметова Г.К., **Жиенбаева Д.Д.**, Ланкина М.В., Кулманов М.Е. Влияние казахстанского препарата ФС-1 на исход туберкулеза легких с множественной

лекарственной устойчивостью в комплексной противотуберкулезной терапии // **Врач-аспирант.** – 2015. - № 4.1(71). – С. 170-176.

9. **Жиенбаева Д.Д.,** Влияние нарастающих доз лекарственного средства ФС-1 на тиреоидные гормоны // **Врач-аспирант.** – 2015. - № 4.2(71). – С. 295-300.

10. **Жиенбаева Д.Д.,** Симптомы иодизма при приеме нарастающих доз лекарственного средства ФС-1 здоровыми добровольцами // **Врач-аспирант.** – 2015. - № 5(72). – С. 79-83.

11. **Жиенбаева Д.Д.,** Ахметова Г.К., Кулманов М.Е Антикоагулянтный эффект лекарственного средства ФС-1 // **Врач-аспирант.** – 2015. - № 5.2(72). – С. 277-282.

12. **Жиенбаева Д.Д.** Изучение фармакокинетики нового лекарственного средства ФС-1 при однократном приеме здоровыми добровольцами // **Лекарственные препараты и рациональная фармакотерапия.** – 2017. – №1-2. – С. 19-20.

СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ

ФГАОУ ВО	Федеральное государственное автономное образовательное учреждение высшего образования первый
МГМУ	Московский государственный медицинский университет
АО	Акционерное общество
ЛС	Лекарственное средство
ФКП	Фармакокинетические показатели
$T_{1/2}$	Период полувыведения
MRT	Среднее время удерживания
ВИЧ	Вирус иммунодефицита человека
НСV	Вирус гепатита С
НВV	Вирус гепатита В
АПТВ	Активированное парциальное тромбопластиновое время
ТТГ	Тиреотропный гормон
ФЭГДС	Фиброэзофагогастродуоденоскопия
ПЯ/НЯ	Побочные/нежелательные явления