

MEDICAL SCIENCES

ДОКЛІНІЧНІ ФАРМАКОКІНЕТИЧНІ ДОСЛІДЖЕННЯ [¹⁴C]-ПРОПОКСАЗЕПАМУ-ІННОВАЦІЙНОГО АНАЛЬГЕТИКА ІЗ МУЛЬТИМОДАЛЬНИМ МЕХАНІЗМОМ ДІЇ

Валіводзь І.П.

кандидат біологічних наук,

Ларіонов В.Б.

доктор біологічних наук

Головенко М.Я.

доктор біологічних наук, професор

Редер А.С.

кандидат хімічних наук

Андронаті С.А.

доктор хімічних наук, професор

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

PRECLINICAL PHARMACOKINETIC STUDIES OF [¹⁴C]-PROPOXAZEPAM INNOVATIVE ANALGESIC WITH MULTIMODAL MECHANISM OF ACTION

Valivodz I.

PhD, biology

Larionov V.

doctor of science, biology

Golovenko M.

doctor of science, biology, professor

Reder A.

PhD, chemistry

Andronati S.

doctor of science, chemistry, professor

A.V. Bogatskiy Physical-Chemical institute of National Academy of Sciences, Ukraine, Odessa

АНОТАЦІЯ

Стаття присвячена дослідженню фармакокінетики 3-алкоксипохідного 1,4-бенздіазепіну - пропоксазепаму. Для даної субстанції встановлено високу швидкість та ступінь всмоктування з шлунково-кишкового тракту, рівномірний розподіл між внутрішніми органами та тканинами, та елімінацію у вигляді низки метаболітів. Процеси метаболізму алкоксипохідних включають як класичні шляхи (гідроксилування та метилювання), так й елімінацію алкоксильного радикалу з утворенням 3-гідроксипохідного. Розподіл пропоксазепаму по внутрішніх органах та тканинах в інтервалі доз 10-45 мг/кг може бути визнаний, як лінійний процес масопереносу із швидким перерозподілом сполуки між органами та кров'ю. Ступінь всмоктування сягає ~ 85 %, тонка кишка визначена, як неспецифічне «вікно всмоктування». Тривале введення пропоксазепаму не змінює параметрів його екскреції. Низький вплив на ферментні системи, які здійснюють його біотрансформацію, підтверджується відсутністю статистично значущих змін константи елімінації до та після курсового введення.

ABSTRACT

The article is dedicated to the study of the pharmacokinetics of 3-alkoxyderivative of 1,4-benzodiazepine - propoxazepam. For this substance a high rate and extent of absorption from the gastrointestinal tract, a rapid distribution between the internal organs and tissues, and elimination in the form of a number of metabolites were found. The metabolism process of alkoxyderivatives includes both classical pathways (hydroxylation and methylation) and the elimination of the alkoxy radical forming a 3-hydroxy derivative. The distribution of propoxazepam in the internal organs and tissues in the dose range of 10-45 mg/kg can be determined as a linear process of mass transfer with a rapid redistribution of the compound between the organs and the blood. The absorption degree reaches ~ 85%, the small intestine was defined as a nonspecific "absorption window". Prolonged propoxazepam administration does not change the parameters of its excretion. The low impact on the enzyme systems that carry out its biotransformation is confirmed by the absence of statistically significant changes in the elimination constant before and after the course administration.

Ключові слова: [¹⁴C]-пропоксазепам, фармакокінетика, метаболізм, абсорбція, елімінація.

Keywords: ¹⁴C-propoxazepam, pharmacokinetics, metabolism, absorption, elimination.

Актуальність та постановка проблеми.

Мільйони людей у світі страждають від болю різного походження і не отримують повноцінної терапії. Більше 90 % захворювань асоційовані з болем [1,2]. У країнах, що розвиваються в середньому 20 % всієї популяції дорослого населення живуть з персистуючим болем, причому тільки у 1-2 % біль викликана злякисними захворюваннями; у 30-40 % він обумовлений скелетно-м'язовою патологією і захворюваннями суглобів, 30 % - відзначають біль у спині і шії, інші – головний біль тощо. Щодня понад 30 млн людей в світі приймають будь-який анальгетик [3,4].

Біль поділяють на гострий (ГБ) та хронічний (ХБ). Згідно з визначенням Міжнародної асоціації по вивченню болю (IASP, 1994), гострим називають больовий синдром, що триває менше трьох місяців. Відповідно, больовий синдром стає хронічним, якщо його тривалість виходить за рамки цього тимчасового інтервалу. Відсутність належного лікування ГБ призводить до різноманітних ускладнень (серцево-судинним, респіраторним, тромбоемболічним тощо) і може також стати причиною розвитку ХБ. У той час як ГБ представляє собою симптом, який має фізіологічне сигнальне значення для організму, тривалий час існуючий біль при хронічних захворюваннях слід розглядати як хронічний больовий синдром (ХБС), що характеризується структурними і функціональними змінами нервової системи і серйозними психологічними проблемами. Усе це стало підставою для віднесення ХБС до категорії самостійного захворювання, на що наголошує декларація IASP. Сьогодні право жити без болю визнано прерогативою сучасного суспільства і офіційно задекларовано хартією Європейського парламенту. Набув поширення термін «медицина болю». На доповнення терміну «лікувати біль» прийшов інший - «керування болем» (Manage Pain). Він підкреслює, що для досягнення успіху необхідно впливати не тільки на фізіологічні процеси, що, безумовно, дуже важливо, але і на когнітивні, емоційні та поведінкові порушення, пов'язані з хронічним болем. Більш того, алгологія, як наука про біль [5], визнана в США самостійною медичною спеціальністю і три американські асоціації проводять сертифікацію лікарів по болю. З'явилися спеціальні журнали, цілком призначені для висвітлення проблеми болю.

Механізми формування конкретного патофізіологічного виду болю відіграють ключову роль у його реалізації [6]. Це поява або активація запального каскаду, процесу, що каталізується циклооксигеназою (ЦОГ), яка має дві ізоформи (ЦОГ-1 і ЦОГ-2). У випадку гальмування активностей ЦОГ виникає знеболююча дія нестероїдних протизапальних препаратів (НПЗП). Одночасно із цим має місце розвиток побічних реакцій з боку шлунково-кишкового тракту (ШКТ), таких як ризики загострень виразкової хвороби або гастритів, переважно пов'язаних із ЦОГ-1, а також збільшення ризиків тромбозів, пов'язаних із ЦОГ-2. Необхідно враховувати і той факт, що механізм розвитку ноцицептивного болю пов'язаний з тим, що внаслідок пошкодження

клітин і тканин, утворюється велика кількість больових медіаторів (брадикінін, простагландини, гістамін і ацетилхолін). Крім того, при запаленні в патологічний осередок мігрують захисні клітини крові лейкоцитарного ряду (лейкоцити, лімфоцити), які додатково виділяють в навколишні тканини фактори запалення. Це сприяє ще більшій больовій реакції і ступеню болю. Зміни при хронічному болі відбуваються на рівні центральної нервової системи: сильне і тривале збудження периферичних ноцицепторів призводить до сенситизації центральних ноціогенних структур, які реагують на сигнал виразним і стійким порушенням. Центральна сенситизація опосередкована медіаторами запалення: при виразному болі - такими як фактор некрозу пухлини α , інтерлейкіни 1 і 6, а також ПГЕ2. Відбувається зміна властивостей мембран нейронів; в цьому процесі велике значення надається рецепторам глутамату (NMDA - N-метил-D-аспартат рецептори) і так званим повільним кальцієвим каналам [7].

Асортимент вживаних в клініці анальгетиків є різноманітним, але всі вони мають досить серйозні побічні ефекти. Тому таким важливим є пошук нових безпечних засобів, котрі матимуть більш широкий фармакологічний профіль і вдало поєднають ефективність і безпеку. Пошук агоністів бензодіазепінового сайту ГАМК_A – рецепторів та антагоністів кінінових рецепторів – перспективне завдання, оскільки вони приймають участь у багатьох процесах, в тому числі в регуляції розвитку запалення, тиску крові, больових відчуттів та судом різної етіології..

Нами було синтезовано та проведено скрінінг низки 3-заміщених 1,2-дигідро-3H-1,4-бенздіазепін-2-онів (3-ариліден, 3-алкокси, 3-ацилокси та 3-ариламіно). На різних моделях анальгетичної та протизапальної активності виявлено певні залежності «структура-властивість», що дало можливість побудувати наукову базу для створення нового ефективного та безпечного знеболюючого засобу. Один із них, пропоксазепам - 7-бром-5 (о хлорфеніл) -3-пропокси-1,2-дигідро-3H-1,4-бенздіазепін-2-он розглядається як перспективний лікарський засіб і проходить необхідні доклінічні випробування [8,9]. Подібно габапентину і прегабаліну, відомих препаратів, що використовуються в широкій медичній практиці [10], пропоксазепам на моделях ноцицептивного та нейропатичного болю проявляє значну анальгезивну [11,12] та протизапальну [13] активності, а також володіє протисудомною дією, що пояснює знеболюючий компонент фармакологічного спектру [14-16].

Механізм дії пропоксазепаму вивчено з використанням методів фармакологічного аналізу нейрохімічних та рецепторних антиноцицептивних властивостей сполуки її радіолігандної взаємодії з відповідною біомішенею та докінгом [14,17-20]. Отримані дані свідчать, що пропоксазепам за даних умов експерименту зменшував гіперальгезію на моделі брадикінінового та зимозанового набряків, при відсутності виразного анальгезуючого ефекту на моделі карагенінового набряку. Вищезазначене дає

змогу вважати, що в механізмах дії сполуки пропоксазепаму присутні антибрадикініновий, та антилейкотрієновий (антиліпоксигеназний) компоненти, при відсутності антициклооксигеназної (антипростагландинової) складової. В механізмах знеболюючого ефекту пропоксазепаму приймають участь дофамінергічна система, NMDA-рецептори, альфа-1 адренорецептори, а також ГАМК-рецептори. Натомість вплив на опіоїдергічну систему, а також інші види адренорецепторів, згідно наших результатів, не має суттєвого значення в антиноціцептивному ефекті пропоксазепаму на даній моделі больової перцепції [17].

В наших радіорецепторних дослідженнях [16] встановлено, що афінитет (K_i -гальмування пропоксазепамом специфічного зв'язування [^3H]флумазенілу синаптичними мембранами мозку шурів) складає $3,5 \pm 0,3$ нМоль, що є значним показником. Важливим є встановлення внутрішньої активності сполуки, яку визначають за величиною ГАМК-зсуву кривої витіснення радіоліганду досліджуваною сполукою за відсутності та наявності ГАМК (1×10^{-4} Моль). Розрахунки показали, що ГАМК-зсув для пропоксазепаму складає 1,9, що дає змогу віднести його до повного агоністу ГАМК-рецепторного комплексу (ГАМК-РК).

З метою уточнення взаємодії пропоксазепаму із ГАМК-РК нами вивчена [18] конформація сполуки та можлива тривимірна будова лігандзв'язуючого центру рецептора. Методом молекулярного докінгу показано, що на частині ГАМК-РК існує декілька місць зв'язування пропоксазепаму з енергією утворення комплексів від -78,64 до -85,29 ккал/моль. Найбільший внесок у формування комплексу належать залишкам полярних амінокислот (серин, аспарагін, метіонін та аргінін), що створюють полярний підцентр зв'язування. Для окремих конформерів значний внесок мають ароматичні амінокислоти, переважно фенілаланін (Phe-31) та аланін (Ala-135) - гідрофобний підцентр зв'язування). Заслужує уваги й той факт, що пропоксазепам, на відміну від інших препаратів (анксиолітиків) цього класу (діазепам, феназепам, гідазепам, левана) має інше розташування на ГАМК-РК

Також показана [19] функціональна активність пропоксазепаму у тензометричних дослідах з пригнічення викликаних брадикініном скорочень гладеньких м'язів шлунку щура ($pK_B=6,41$), що дає змогу припустити, що зазначена сполука відноситься до антагоністів брадикінінових рецепторів.

Отримані результати засвідчили про взаємодію пропоксазепаму з тими біологічними мішеннями, які відповідають за перебіг болю.

Беручи до уваги, що пропоксазепам є досить перспективним знеболюючим лікарським препаратом з полімодальним механізмом дії, з практичної точки зору, є необхідність вивчення особливостей його фармакокінетики, у тому числі і метаболізму, оскільки експериментальні дані щодо біодоступності сполуки, її кліренсу, об'єму розподілу, періоду напіввиведення є підставою для прогнозування ана-

логічних показників у людини, а також для розробки режиму дозування для першої фази клінічних досліджень.

Мета роботи – дослідити та кількісно оцінити фармакокінетичний профіль [^{14}C]-пропоксазепаму в організмі мишей. Визначити показники процесу всмоктування сполуки у тварин при інтрагастральному введенні та запропонувати кінетичні схеми транзиту у ШКТ. Оцінити ступень метаболізму [^{14}C]-пропоксазепаму та кількісно охарактеризувати інтенсивність процесів елімінації вихідної сполуки та метаболітів з організму експериментальних тварин після внутрішньоочеревинного та інтрагастрального шляхів введення,

Матеріали та методи дослідження.

Експерименти виконано на 300 нелінійних білих мишах масою 18-25 г обох статей, відповідно до чинних санітарно-гігієнічних норм, що узгоджуються з положеннями "Європейської конвенції по захисту хребетних тварин, яких використовують для експериментальних та наукових цілей" (Страсбург, 1986 р. із змінами, внесеними в 1998 р.). Дотримання етичних норм підтверджено комісією з біоетики ФХІ НАН України.

Тварин ділили на групи та вводили [^{14}C]-пропоксазепам у відповідних дозах (враховуючи масу тварин) за необхідний проміжок часу до відбору проб біоматеріалу. Вибір дози сполук ґрунтувався на підставі попередніх досліджень їх фармакодинаміки та є оптимальним для кількісного визначення загального радіоактивного матеріалу.

Для визначення питомої радіоактивності отриманого зразку [^{14}C]-пропоксазепаму наважку 10 мг поміщали у мірну колбу на 25 см³, розчиняли у 15-20 см³ етанолу та доводили тим же розчинником до мітки. У флакони для рідинної сцинтиляційної фотометрії вносили 0,5-1,0-2,0 см³ (по 5 випробувань) отриманого розчину, додавали 8 см³ ксилольно-спиртового сцинтилятора та визначали вміст радіоактивного матеріалу. Визначення радіохроматографічної чистоти сполук проводили методом препаративної радіохроматографії.

Для визначення загального радіоактивного матеріалу в екскретах тварин [^{14}C]-пропоксазепам вводили дозою 35,2 мг/кг мишам інтрагастрально у фізіологічному розчині натрію хлориду (суспензія у Tween-80). Тварин поміщали у метаболічні клітки та проводили відбір сечі та калу кожні 24 год протягом 4 діб. Вміст радіоактивного матеріалу у екскретах (сеча та кал) визначали після попереднього гідролізу мурашиною кислотою на рідинному сцинтиляційному фотометрі TRI-CARB Canberra PACKARD 2700, USA.

Для визначення параметрів кінетики екскреції [^{14}C]-пропоксазепаму на тлі його курсового введення проводили визначення вмісту радіоактивного матеріалу у екскретах, для чого тваринам попередньо щодобово вводили нерадіоактивну сполуку дозою 35,2 мг/кг 7 діб. Величини константи елімінації (k_{el}) та максимальну кількість речовини, що виводиться з організму при нескінченному часі експозиції (Q_{max} , у % від дози, що було введено) було розраховано за методом А. А. Фірсова [20].

Дані представлені у вигляді «середнє – стандартне відхилення від середнього» ($M \pm m$) та оброблені за допомогою статистичного пакету програм MS Excel.

Наявність метаболітів визначалась у сечі та калі мишей, яким протягом чотирьох діб вводили пропоксазепам (10 мг/кг) інтрагастрально із подібним збором зразків екскретів. З сукупних зразків калу хлороформом екстрагували суму ліпофільних сполук (4 послідовні екстракції по 3 см³). Вміст сполук у сечі (цільна проба) та у хлороформному екстракті калу (після розчинення у диметилформаміді) визначали хромато-мас-спектрометрією на комбінованій системі ВЕРХ-МС – рідинному хроматографі 1260 Infinity з детектором 6530 Accurate Mass Q-TOF (Agilent Technologies, США).

При вивченні дозозалежності процесів всмоктування ¹⁴C-сполуку вводили інтрагастрально у твінній емульсії за допомогою зонду у дозах 10, 25, 35, 45 мг/кг за 2 години до відбору біоматеріалу. Тварин на тлі хлороформного наркозу декапітували та відбирали зразки крові, вилучали головний мозок, печінку, нирки, жирову та м'язову тканини, відділи ШКТ – шлунок, тонку та товсту кишку. Вміст радіоактивного матеріалу у пробах крові (після знебарвлення H₂O₂, 30 %), гідролізатах ділянок ШКТ й органів (мурашина кислота 1-2 см³) після додавання 10 см³ ксилінольно-спиртового сцинтилятора визначали на рідинному сцинтиляційному фотометрі TRI-CARB Canberra PACKARD 2700, USA. Кількість радіоактивного матеріалу у внутрішніх органах та тканинах розраховували, як питомий вміст (нмоль/г або нмоль/см³), а у відділах ШКТ – як відсоток від введеної дози. На підставі отриманих експериментальних даних розраховували величини констант елімінації та абсорбції, об'єм розподілу, час напіввиведення, площу під нульовим та першим моментами фармакокінетичної кривої, середній час утримування в організмі.

Статистичну обробку отриманих результатів здійснювали відповідно до алгоритмів, описаних у посібниках з використанням програми Excel 6.0 величин середні арифметичні (M), відхилення від середнього арифметичного (m), або у вигляді «середнє – інтерквартильний розкид», критерію Ст'юденту та коефіцієнту достовірності P з рівнем вірогідності $p=1-P$. Регресивний аналіз отриманих даних проводили методом найменших квадратів зважених середніх групових величин [21].

Результати та їх обговорення.

Використання радіоактивно мічених препаратів є одним з найзручніших методів вивчення фармакокінетики та метаболізму нових біологічно активних речовин, оскільки дозволяє визначати як концентрацію речовини в органах та тканинах, так й основні шляхи її біотрансформації, що порівняно легко здійснюється ідентифікацією радіоактивних метаболітів. Кращім аналітичним методом дослідження структури сполуку та її метаболітів є сполучення методів радіохроматографії та мас-спектрометрії.

Для проведення фармакокінетичних досліджень було визначено радіохроматографічну чистоту та питому активність [¹⁴C]-пропоксазепаму. Встановлено, що фізико-хімічні властивості отриманого зразка відповідають аналогічним показникам нерадіоактивної сполуки. [22]. Радіохроматографічна чистота [¹⁴C]-пропоксазепаму склала 66 %, а питома активність 2,68 мкКю/моль (0,16 кБк/моль), що є задовільним для проведення першочергових досліджень з фармакокінетики. У модельних експериментах з використанням гомогенатів мозку та печінки, до яких додавали відому кількість радіоактивного матеріалу, були розраховані параметри методом двохфазної рідинної екстракції, наведених у дослідженнях з необхідним рівнем вірогідності (коефіцієнт варіації, $\omega_s=3,33\%$, відносна похибка $\varepsilon=9,53\%$).

В організмі експериментальних тварин та людини всмоктування (абсорбція) лікарських засобів здійснюється в багатьох органах. Процеси всмоктування, що відповідають показнику біодоступності (F) вивчаються окремо в кишечнику та в інших органах. Практичний інтерес представляє вивчення цього процесу в кишечнику, тому що при цьому стає можливим прогнозувати процес доставки лікарської речовини при пероральному введенні (який є більш безпечний ніж інші шляхи введення). Тому в останньому випадку під всмоктуванням розуміють сукупність процесів, що забезпечують перехід речовин з порожнини тонкої кишки в рідину внутрішнього середовища (кров і лімфу). У процесі такого переміщення (масопереносу) речовини необхідно враховувати один з головних показників – зменшення його концентрації, наприклад, у кишечнику (пероральний прийом ліків) або збільшення в крові. Кількісно оцінюють всмоктування препарату за двома критеріями: 1) швидкість всмоктування; 2) ступінь (кількість введеної дози) всмоктування.

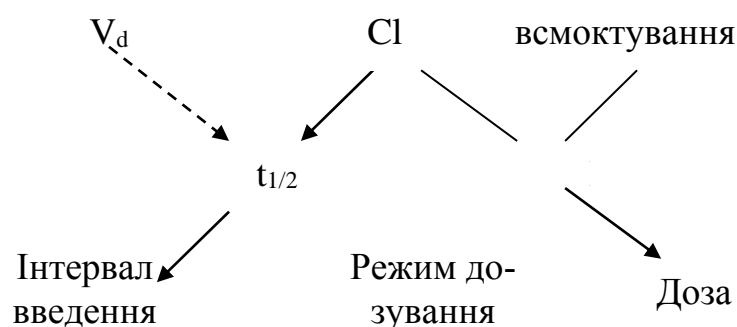
Існуючі методи оцінки швидкості всмоктування лікарських засобів можна розділити на дві групи [22]. До першої з них відносяться методи, засновані на припущенні лінійності кінетики всіх процесів надходження, переносу і елімінації ліків в організмі. У більшості випадків застосування цих методів припускає аналіз кінетики всмоктування в рамках математичної моделі певної структури, хоча в деяких випадках структура моделі не підтверджується. До другої групи можна віднести методи, засновані на допущенні лінійності лише тих процесів, які відбуваються з лікарським засобом після його надходження в системний кровообіг, тоді як на кінетику процесу всмоктування аналогічні обмеження не накладаються. Це досягається шляхом попереднього відтворення кінетичного профілю процесу всмоктування лікарського засобу за даними його фармакокінетики в крові. Перед методами першої групи ці методи мають важливу перевагу. Їхнє застосування дозволяє проаналізувати економірності процесу всмоктування в тих випадках, коли його кінетика описується рівнянням, порядок якого відмінний від одиниці.

Відносна кількість лікарської речовини, що досягла системного кровообігу і швидкість, з якої цей

процес відбувається називається біодоступністю. Таке визначення має відносний характер поняття біологічної доступності ліків, а також інтегральний (ступінь всмоктування) і кінетичний (швидкість всмоктування) у її кількісній оцінці [22].

Для багатьох препаратів, що вводять внесудинним шляхом, поняття ступеня всмоктування в системний кровообіг рівнозначно поняттю всмоктування в місці введення.

До однієї з фундаментальних характеристик, що використовуються у фармакокінетичних дослідженнях є об'єм розподілу (V_d). Це уявний об'єм, в якому воно розподіляється за умови, що концентрація його в організмі дорівнювала б концентрацію в плазмі, тобто весь організм являє собою як би єдину камеру.



Більш того, Cl пов'язаний з біодоступністю (F), що у свою чергу залежить, як від швидкості та ступеню всмоктування, так й від зворотного шляху – елімінації. Зазначені параметри дають можливість прогнозувати оптимальну дозу та інтервал (час) при інтермітуючому (повторному) введенні.

Транзит та всмоктування сполуки у ШКТ білих мишей.

Лінійність фармакокінетичних процесів передбачає, що швидкість зміни кількості сполуки в певному органі чи тканині залежить від її вмісту (концентрації). Однак, у тому випадку, якщо процеси масопереносу здійснюються за рахунок систем активного транспорту, пасивних носіїв, або лімітовані потоком молекул крізь інтрацелюлярний простір, може спостерігатись їх відхилення від концентраційно залежних співвідношень [23]. Зазвичай це має місце вже на етапі абсорбції сполуки з ШКТ, в умовах локально високого вмісту молекул, регіонально залежного від pH -середовища та порозності інтестинальної стінки, яка сприяє всмоктуванню у окремих відділах ШКТ. Сукупність цих властивостей отримала назву «вікно всмоктування» [24]. Концепція «вікно всмоктування» може бути сформульована, як анатомо-фізіологічні просторові рамки ШКТ, що дають перевагу відповідним лікарським засобом у їх біодоступності і залежать від низки факторів: фізико-хімічні (ліпофільність, розчинність, молекулярна маса, конформація, pK_a , іонізація, хімічна та ензиматична стабільність); фармацевтичні (кристалічна форма/солі, розмір частинок, допоміжні речовини, швидкість вивільнення

Об'єм розподілу препарату в організмі являє собою відношення а) певної дози речовини після його однократного струминного внутрішньовенного введення (болюс) до його концентрації; або б) кількість препарату, що перебуває в організмі при постійному його прийомі, до стабільної концентрації в плазмі, постійної величини.

Зазначимо, що кліренс (Cl) та об'єм розподілу (V_d) є основними фармакокінетичними параметрами, що характеризують концентрацію препарату або його метаболіту у плазмі крові, залежно від часу введення (можливо різними шляхами). Необхідно підкреслити, що Cl та V_d відносяться до фізіологічних процесів, які не залежать один від одного. В той же час, період напіввиведення ($t_{1/2}$) поєднує обидва цих показники:

з таблетки, швидкість розчинення, форма препарату); фізіологічні (швидкість шлункової евакуації, транзит в ШКТ, кишковий pH , жовчна та панкреатична секреція, пристінковий метаболізм, транспортні білки, дієта, вік, захворювання). З огляду на це вибір найбільш адекватної фармакокінетичної моделі повинен ґрунтуватись на урахуванні цих показників. Виходячи з цього для пропоксазепаму, на прикладі якого й оцінюється комплекс фармакокінетичних показників, було розраховано основні фізико-хімічні параметри, які впливають на ступінь абсорбції з ШКТ та розподіл сполуки в організмі.

Одним з головних показників є здатність до іонізації, що пов'язана з балансом неіонізованої та іонізованої форми молекули. Для пропоксазепаму протонізація може здійснюватись по атомам азоту у положеннях «1» та «4», проте, виходячи з показників pK_a цих центрів слід визнати, що при фізіологічному діапазоні pH переважна частина його молекул існує у неіонізованому стані. Результатом цього є високе значення ліофільності неіонізованої сполуки ($\log P$ та $\log D$ $4,31 \pm 0,64$), яке незмінне у межах фізіологічного pH . Як наслідок, розчинність сполуки у водному середовищі є дуже низькою, незважаючи на значну кількість акцепторів протонів (4 реакційні центри – атоми азоту гетерокільця, та кисень карбонільної та екерної груп), та є $3,4 \cdot 10^{-3}$ г/л. Хоча на підставі цих показників можливо було очікувати підвищення розчинності у водному середовищі за рахунок утворення водневих зв'язків, процеси протонізації (по зазначеним центрам) та

депротонізації (по азоту у положенні «1» гетерокілля). Однак, у межах фізіологічних значень pH такі зміни не мають місця.

Утворення катіону може мати місце лише у сильно кислому середовищі, як у шлунку ($pK_{a2} = 1,2 \pm 0,5$), внаслідок чого обмежується процес простої дифузії крізь ліпідні бішари клітинних мембран, а перенос сполуки з кров'ю може здійснюватись завдяки процесу зв'язування з транспортними білками (переважно альбумін сироватки). Втім, мала величина поверхні шлунку разом із порівняно швидким його опорожненням дозволяють

не враховувати роль цього процесу у загальному процесі абсорбції пропоксазепаму. Це підтверджується профілем вмісту радіоактивного матеріалу у шлунку протягом часу експерименту.

Евакуація $[^{14}C]$ -пропоксазепаму зі шлунку є двохфазним процесом (рис. 1). Перша фаза триває приблизно до 2,5 годин і має експоненційну залежність (з показником експоненти $0,68 \text{ год}^{-1}$, що вказує на достатньо швидкий транзит до тонкої кишки), тоді як друга фаза, в якій практично закінчується виведення сполуки зі шлунку, є повільнішою (з показником експоненти $0,094 \text{ год}^{-1}$).

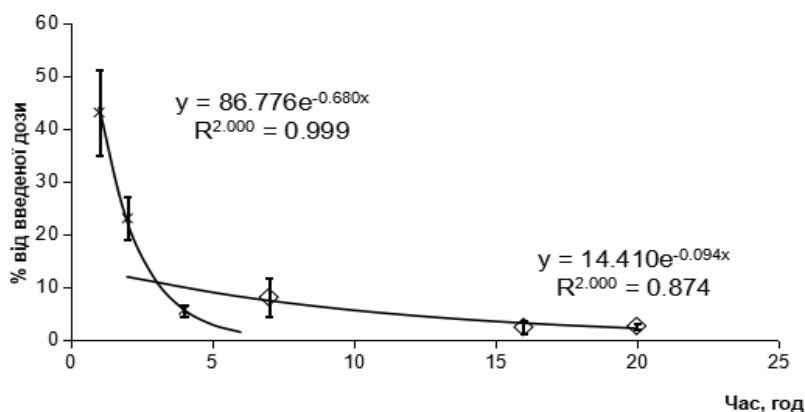


Рис. 1. Зміна вмісту радіоактивного матеріалу у шлунку після інтрагастрального введення $[^{14}C]$ -пропоксазепаму (10 мг/кг).

Зниження вмісту радіоактивного матеріалу у шлунку приводить до його збільшення у тонкій кишці від 4 годин до закінчення експозиції. Незначне підвищення вмісту радіоактивної речовини у тонкій кишці відбувається, можливо, за рахунок насичення процесів пасивної дифузії пропоксазепаму крізь слизову оболонку. Разом з цим, його транзит до тонкої кишки не приводить до накопичення радіоактивного матеріалу, так як спостерігається по-

вне та швидке всмоктування сполуки в цьому відділі ШКТ, що є природним для ліпофільних сполук. Отже, тонку кишку можна віднести до альтернативного «вікна всмоктування». Загальна кількість дози, що всмокталась протягом часу складає $\sim 80\%$ [25]. На підставі отриманих даних була розрахована величина константи абсорбції сполуки з ШКТ за певний час з моменту введення, яка є на рівні $\sim 0,05 \text{ год}^{-1}$ (табл. 1).

Таблиця 1

Кількість загального радіоактивного матеріалу, що залишилась у ШКТ (% введеної дози, $M \pm m$, $n=5$) та розрахована величина константи абсорбції $[^{14}C]$ -пропоксазепаму

Час, год	Шлунок, %	Тонка кишка, %	Товста кишка, %	Доза, що залишилась у ШКТ, %	Доза, що всмокталась, %	Константа абсорбції, год^{-1}
0,5	$28,1 \pm 1,9$	$10,7 \pm 1,5$	$10,5 \pm 0,3$	$49,3 \pm 3,8$	$50,7 \pm 3,8$	$1,014 \pm 0,077$
1	$43,1 \pm 8,0$	$4,9 \pm 1,9$	$4,2 \pm 1,4$	$52,2 \pm 10,1$	$47,8 \pm 9,2$	$0,478 \pm 0,092$
2	$23,0 \pm 4,1$	$11,0 \pm 1,3$	$2,5 \pm 0,6$	$36,5 \pm 6,2$	$63,5 \pm 10,7$	$0,318 \pm 0,054$
4	$5,7 \pm 1,1$	$2,6 \pm 0,4$	$8,7 \pm 2,5$	$16,9 \pm 4,4$	$83,1 \pm 21,7$	$0,208 \pm 0,054$
7	$8,1 \pm 3,6$	$11,8 \pm 2,7$	$19,5 \pm 6,7$	$39,4 \pm 13,1$	$60,6 \pm 20,2$	$0,087 \pm 0,029$
16	$2,4 \pm 1,3$	$10,8 \pm 2,8$	$11,3 \pm 1,3$	$24,6 \pm 5,2$	$75,4 \pm 15,9$	$0,047 \pm 0,010$
20	$2,6 \pm 0,5$	$6,2 \pm 0,9$	$7,2 \pm 1,8$	$16,1 \pm 3,4$	$83,9 \pm 17,7$	$0,042 \pm 0,009$
24	$7,1 \pm 1,6$	$4,5 \pm 0,3$	$8,1 \pm 0,7$	$19,7 \pm 3,1$	$80,3 \pm 12,3$	$0,033 \pm 0,005$

Через 2 години після введення сполуки, вона та її метаболіти всмоктуються $\sim 60\%$ введеної дози. Кількість загального радіоактивного матеріалу, що

абсорбується (% всмоктування), та того, що залишається в ШКТ, не залежить від уведеної дози, (табл. 2).

Таблиця 2

Вміст загального радіоактивного матеріалу у різних відділах шлунково-кишкового тракту (у % від введеної дози) після інтрагастрального введення [¹⁴C]-пропосазепаму в залежності від дози (через 2 год; M±m, n=6)

Доза, мг/кг	Шлунок	Тонка кишка	Товста кишка	Сума у ШКТ, %	% абсорбції	k _{abs} , год ⁻¹
10	5,6±1,2	12,9±3,8	12,1±4,0	30,7±3,6	69,3±3,6	0,347±0,018
25	6,0±1,0	11,7±1,7	13,6±3,1	31,3±4,0	68,7±4,0	0,344±0,020
35	33,0±14,4	21,0±4,8	5,1±0,9	59,1±9,1	40,9±9,1	0,204±0,046
45	15,9±3,8	16,1±3,6	5,9±2,4	37,8±2,4	62,2±2,4	0,311±0,012

Отже, отримані дані дозволяють дійти висновку, що ліпофільні алкоксиподібні 1,4-бендіазепіну, до яких належить пропосазепам, практично, повністю всмоктуються до системного кровообігу при пероральному застосуванні. Статистично невірні коливання розрахованої величини константи абсорбції також підтверджують лінійність процесів масопереносу та їх дозозалежний характер.

Розподіл [¹⁴C]-пропосазепаму та його метаболітів в організмі тварин.

Подальший розподіл сполуки в біологічних рідинах, органах і тканинах значною мірою залежить від властивостей мембран тканин, клітин та концентрації речовини в крові [23]. З розглянутих органів та тканин лише у мозку спостерігається наявність гістерезису процесів масопереносу, тоді як у інших тест-об'єктах досягнення рівноваги між концентраціями є паралельним процесом. Кут нахилу лінійної регресії залежності концентрації пропосазепаму в органі від його концентрації у крові є параметром, що характеризує ефективність розподілу сполуки

та обумовлений його фізико-хімічними властивостями (зокрема, ліпофільністю та здатністю до іонізації при відповідному рН). Оскільки у молекулі пропосазепаму немає функціональних груп, які були б здатні піддаватись іонізації, розподіл цієї сполуки між органами та кров'ю визначається переважно ліпофільністю сполуки (logP = 4,31±0,64), а також присутністю ліпідів та швидкістю кровообігу у тканині.

З досліджуваних тест-об'єктів найбільша величина коефіцієнту розподілу відповідає ниркам, що, приймаючи до уваги їх високу васкуляризацію, є наслідком високого ступеню кровообігу та транзиту пропосазепаму та його метаболітів у процесі ренальної екскреції. Навпаки, у жировій тканині, незважаючи на її ліпофільний характер, величина константи розподілу є нижчою за нирки (κ = 1,45) та є співставною з аналогічним показником для печінки (рис. 2).

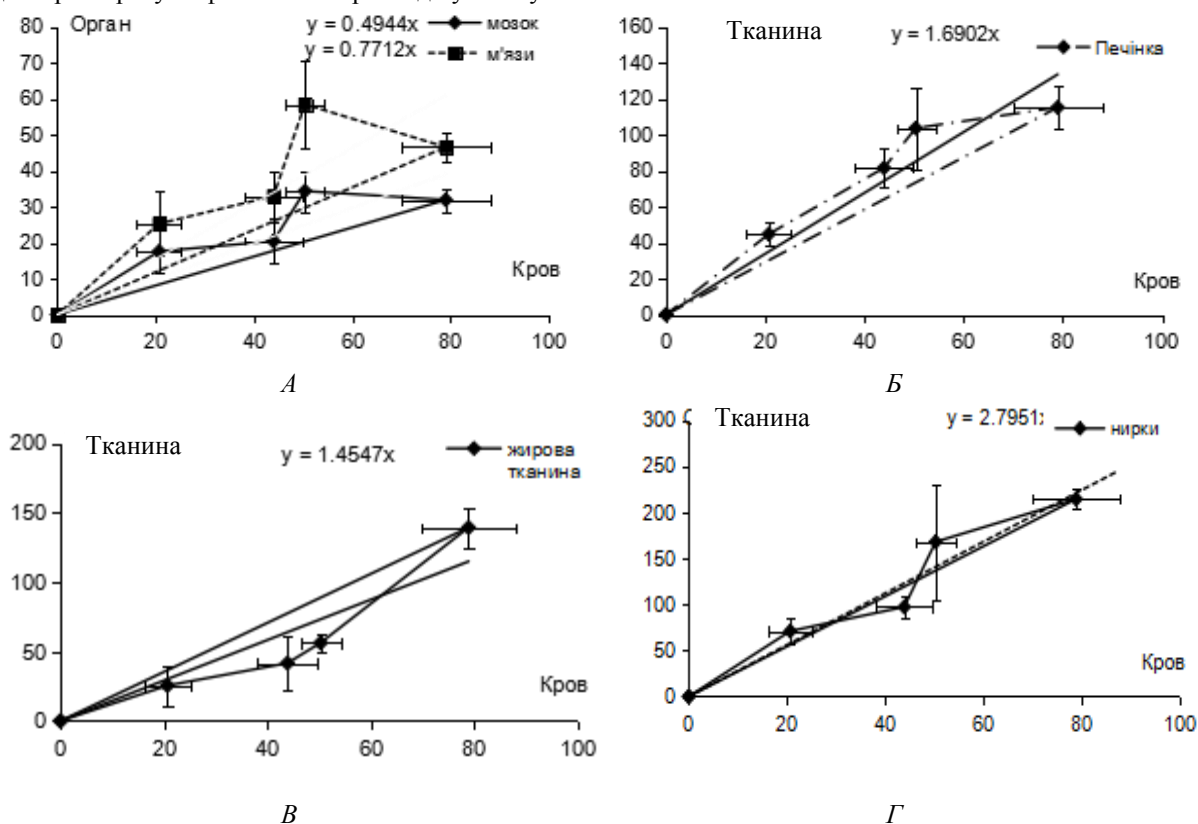


Рис. 2. Залежність концентрації радіоактивного матеріалу в органах та тканинах (А – мозок та м'язи, Б – печінка, В – жирова тканина, Г – нирки) залежно від концентрації в крові при введенні різних доз [¹⁴C]-пропосазепаму (по осях абсцис та ординат - концентрація радіоактивного матеріалу, імн/хс/г)

Мозок та м'язи за величиною константи розподілу пропоксазепаму (0,49 та 0,77 відповідно) можуть бути поєднані до єдиного відсіку масообміну внаслідок ймовірно фізіологічних властивостей (високе значення кровообігу). Загалом розподіл пропоксазепаму по зазначених органах та тканинах у досліджуваному інтервалі доз може бути визначений як процес масопереносу, що є лінійним із швидким перерозподілом сполуки між органами та кров'ю [26].

З досліджуваних тест-об'єктів найбільша величина коефіцієнту розподілу відповідає ниркам, що, беручи до уваги їх високу васкуляризацію, є наслідком високого ступеню кровообігу та транзиту пропоксазепаму та його метаболітів у процесі ренальної екскреції. Навпаки, у жировій тканині, незважаючи на її ліпофільний характер, величина константи розподілу є нижчою за нирки та співставною з аналогічним показником для печінки.

Розподіл пропоксазепаму по внутрішніх органах та тканинах може бути визначений, як лінійний процес масопереносу із швидким перерозподілом сполуки між органами та кров'ю. На підставі формалізації концентраційного профілю сполуки в крові, мозку та печінці було розраховано відповідні кінетичні параметри.

Перш за все привертає увагу підвищена величина константи абсорбції, що є на порядок вищою

за значення, отримані при розрахунку кількості радіоактивної сполуки у ШКТ в окремі періоди часу. Невідповідність між цими величинами обумовлена нерівноважністю процесів масопереносу в перші години після введення, тоді як визначена за даними концентрації в органах K_{abs} є інтегральною характеристикою процесу надходження цієї сполуки до певного органу чи тканини та у більшому ступені наближається до реальних значень.

Найбільша величина константи всмоктування визначена для мозку ($0,787 \pm 0,290 \text{ год}^{-1}$), що пов'язано із здатністю речовини накопичуватися у ліпофільній тканині. Разом з тим, близькі значення максимальної концентрації у крові та мозку ($35,5 \pm 8,7$ і $23,0 \pm 10,0$ нмоль/г), а також часу досягнення цієї максимальної концентрації (експериментальне значення), дозволяє припустити інтенсивність процесів обміну пропоксазепаму між ними.

Низькі величини загального кліренсу ($6,90 \pm 1,29 \text{ г/кг} \cdot \text{год}$) та константи елімінації ($0,009 \pm 0,002 \text{ год}^{-1}$) з крові обумовлені транзитною функцією цієї тканини та тим, що вміст радіоактивного матеріалу в ній підтримується за рахунок видалення з інших органів та тканин – печінка, жирова тканина (табл. 3).

Таблиця 3.

Фармакокінетичні параметри [^{14}C]-пропоксазепаму після його інтрагастрального введення (10 мг/кг, $M \pm m$, $n=5$)

Параметри	Об'єкт		
	Кров	Головний мозок	Печінка
Площа під фармакокінетичною кривою ("концентрація-час"), $AUC_{0-\infty}$, нмоль·год/г	3549 ± 661	596 ± 177	653 ± 138
Площа під кривою "концентрація·час-час", $AUMC_{0-\infty}$, нмоль·год ² /г	366090 ± 69742	14118 ± 5461	9556 ± 2666
Константа елімінації, K_{el} , год ⁻¹	$0,009 \pm 0,002$	$0,04 \pm 0,01$	$0,11 \pm 0,02$
Константа абсорбції, K_{abs} , год ⁻¹	$0,371 \pm 0,098$	$0,787 \pm 0,290$	$0,209 \pm 0,039$
Максимальна концентрація, C_{max} , нмоль/г	$35,5 \pm 8,7$	$23,0 \pm 10,0$	$24,0 \pm 4,0$
Час досягнення максимальної концентрації, T_{max} , год	2	2	7
Середній час утримання, MRT, год	$103,2 \pm 27,5$	$23,7 \pm 11,5$	$14,63 \pm 5,1$
Загальний кліренс, $Cl_{заг.}$, г/кг·год	$6,9 \pm 1,29$	$41,2 \pm 12,2$	$37,6 \pm 7,94$
Об'єм розподілу, V_{dss} , г/кг	743 ± 195	1090 ± 421	339 ± 95

Слід зазначити, що визначене точкове співвідношення концентрацій радіоактивного матеріалу у крові та органі технічно є величиною коефіцієнту розподілу, який використовується при побудові перфузійних моделей, але відображує реальне значення розподілу у певний час, а не є «узагальненою» характеристикою поведінки сполуки в організмі.

Загалом, розподіл пропоксазепаму у зазначених органах є рівноважним процесом, що підтверджується таким показниками, як час досягнення максимальної концентрації та константа абсорбції (надходження до певного органу). Різниця у вели-

чинах констант елімінації (й, відповідно, середнього часу утримання) та площі під фармакокінетичною кривою (тривалість перебування сполуки в тканині) може бути обумовлена фізіологічними особливостями цих тест-об'єктів.

За величиною коефіцієнту розподілу між кров'ю органи та тканини (мозок, м'язи, жирова тканина, печінка та нирки) можуть бути поєднані до єдиного відсіку масообміну.

Метаболізм пропоксазепаму в організмі білих мишей.

Метаболізм ліків здійснюється хімічним або/та біохімічним шляхами і він відноситься до загального процесу елімінації ксенобіотиків. На відміну

від інших складових ADME процес метаболізму є найбільш складним для прогнозування, так як залежить від [23]: 1) проникнення препарату крізь мембрану до місця розташування відповідного ферменту (дифузія); 2) взаємодії сполуки з ферментом (створення субстрат-ферментного комплексу); 3) відокремлення продукту реакції (метаболіту) та його транспорт в кровоносну систему. Більш того, лікарські засоби не тільки можуть бути субстратами ферментів, але і їх індукторами та інгібіторами, що необхідно враховувати при одночасному прийомі декількох ліків (лікарська взаємодія). Тому при моделюванні процесу метаболізму ліків у більшості випадків окремо розглядають відповідні стадії. Це можуть бути такі показники, як K_m , V_{max} , K_i , а також печінковий кліренс.

Від процесу метаболізму залежать дуже важливі фармако-токсикологічні властивості ліків. По-перше, зміна (збільшення/зменшення) фармакодинамічного показника. По-друге, токсикація/детоксикація вихідної сполуки. По-третє, підтримання балансу ескреція/кумуляція.

З метою визначення окремих метаболітів пропоксазепаму (I), таких як II – 3-гідроксипохідне; III – 7-бром-5-(о-хлорфеніл)-1,4-бенздіазепін-2он; IV – гідроксипропіл-пропоксазепам; V – 2-аміно-5-бром-(о-хлор)бензофенон), що утворюються в організмі проведено оцінку їх наявності в екскретах

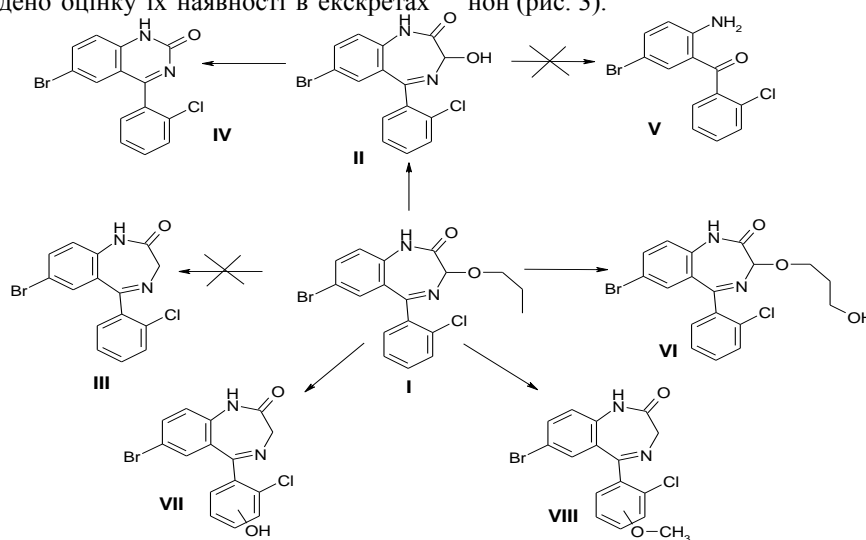


Рис. 3. Вірогідна схема метаболізму 3-алкоксипохідних 1,4-бенздіазепіну

Ренальна та біліарна ескреція [^{14}C]-пропоксазепаму.

Для первинної оцінки балансу мас, що є важливим показником для визначення безпечності майбутнього ЛЗ, необхідним є дослідження процесів ескреції сполуки при одноразовому введенні та на тлі курсового введення пропоксазепаму.

Процеси ескреції загальної кількості радіоактивного матеріалу після одноразового та курсового введення [^{14}C]-пропоксазепаму мають експоненційний характер. При цьому співвідношення кількості метаболітів, що ескретуються окремими шляхами (сечею та/або калом) залишається майже незмінним протягом часу відбору проб. Після курсового (7 діб) введення нерадіоактивного пропоксазепаму рівень

радіоактивних сполук, що виводяться з сечею протягом перших 48 годин, залишається на досить високому рівні. Починаючи з 48-ї години після введення дози радіоактивної сполуки (в термінальній частині кривої) процес ескреції з сечею також набуває експоненційного характеру.

Кількість загальних радіоактивних метаболітів, що виводяться при нескінченній експозиції після одноразового введення [^{14}C]-пропоксазепаму, становить $110,1 \pm 60,2$ % від введеної дози, при цьому константа елімінації k_{el} складає $0,02 \pm 0,005$ год $^{-1}$. Відмічається певний перерозподіл у ефективності елімінації радіоактивних продуктів окремими ескреторними шляхам (рис. 4).

На тлі попереднього введення нерадіоактивної сполуки спостерігається статистично невірне

Також не слід виключати й елімінації алкоксильного радикалу із одночасним окисненням вуглецю у положенні «3» гетероцикла та утворенням 3-гідроксипохідного, яке у подальшому може утворювати або хіназолінон, або відповідний бензофенон (рис. 3).

зменшення кількості радіоактивного матеріалу до $78,5 \pm 9,7$ % від введеної дози, що може бути обумовлено частковою кумуляцією сполуки та її метаболітів внаслідок “насичення” процесів біотрансформації або екскреції [27].

Таким чином, курсове введення (протягом 7 діб) пропоксазепаму має певний вплив на ефектив-

ність процесів його екскреції. При зберіганні переважного шляху екскреції метаболітів із сечею, ніж з калом (1,3:1) відмічається часткове уповільнення екскреції його метаболітів ($k_{el} = 0,016 \pm 0,007$ год⁻¹), обумовлене, перш за все, високими дозами сполуки, що вводилась (табл. 4). Вказані розбіжності не мають статистичної значущості (при $p \leq 0,05$).

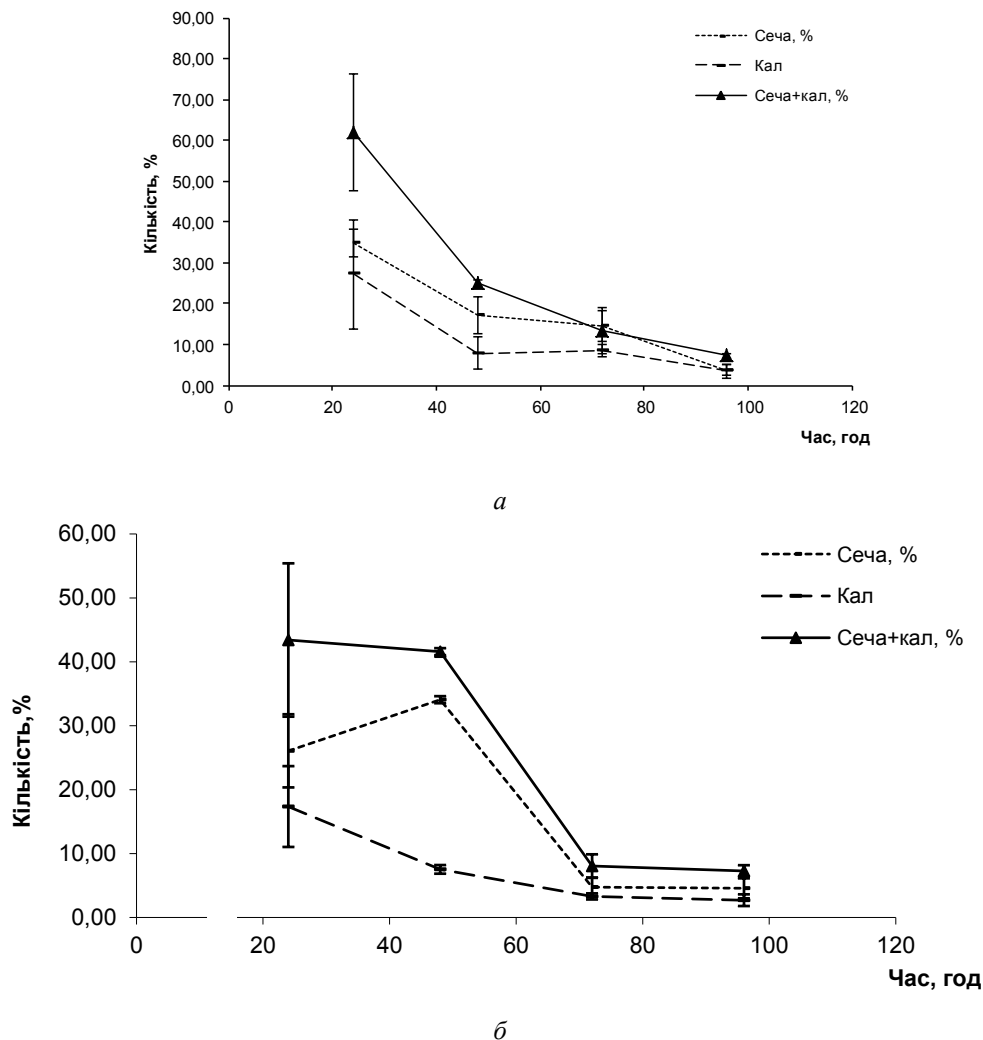


Рис. 4. Динаміка зміни загальної кількості радіоактивного матеріалу, що виводиться з сечею та калом при одноразовому (А) та на тлі попереднього введення нерадіоактивного аналога [¹⁴C]-пропоксазепаму (Б) дозою 35,2 мг/кг залежно від часу

Таблиця 4.

Параметри екскреції (максимальна кількість, Q_{max} , та константа елімінації, k_{el} , год⁻¹) загальної кількості метаболітів, що виводяться з організму мишей після одноразового інтрагастрального введення пропоксазепаму (35,2 мг/кг) на тлі попереднього (7 днів) введення нерадіоактивної сполуки ($M \pm m$, $n=4$)

Параметри	Біологічна рідина		
	Сеча	Кал	Сеча+кал
Одноразове введення			
Q_{max} , у % від введеної дози	$67,5 \pm 18,5$	$42,5 \pm 20,1$	$110,1 \pm 60,2$
Константа елімінації (k_{el} , год ⁻¹)	$0,03 \pm 0,008$	$0,051 \pm 0,014$	$0,02 \pm 0,005$
Введення на тлі попереднього введення нерадіоактивної сполуки			
Q_{max} , у % від введеної дози	$44,9 \pm 3,37$	$33,6 \pm 3,34$	$78,5 \pm 9,77$
Константа елімінації (k_{el} , год ⁻¹)	$0,052 \pm 0,004$	$0,024 \pm 0,011$	$0,016 \pm 0,007$

Отримані результати є експериментальним обґрунтуванням доцільності створення й подальшого доклінічного та клінічного дослідження нових 3-ал-

коксіпохідних 1,4-бенздіазепіну як потенційних лікарських засобів, що поєднують знеболюючі та протисудомні ефекти.

ВИСНОВКИ

1. Для нового 3-алкоксипохідного (пропоксазепаму), що містить ізотопну мітку ^{14}C у положенні «2» гетерокільця встановлено радіологічні показники (радіохромографічна чистота – 66 % та питома активність 2,68 мкКю/моль (0,16 кБк/моль), які є задовільними для проведення первинних досліджень з фармакокінетики та метаболізму. Для визначення вмісту метаболітів сполуки в біологічному матеріалі з заданим рівнем вірогідності (коефіцієнт варіації – 3,33 %, відносна похибка – 9,53 %) запропоновано рідинно-рідинну екстракцію хлороформом з оптимальним співвідношенням проба:екстрагент (1:4).

2. Ступінь всмоктування [^{14}C]-пропоксазепаму з ШКТ через 2 години становить ~ 60 % від введеної дози (в інтервалі доз 10-45 мг/кг); тонка кишка була визначена, як неспецифічне «вікно всмоктування». Константа абсорбції [^{14}C]-пропоксазепаму становить ~0,3 год⁻¹ незалежно від введеної дози, що вказує на лінійність процесів його масопереносу з ШКТ до системного кровообігу. За величиною коефіцієнту розподілу з кров'ю органи та тканини (мозок, м'язи, жирова тканина, печінка та нирки) мишей можуть бути об'єднані у єдиний відсік масообміну.

3. В процесі метаболізму пропоксазепаму в організмі мишей поряд з вихідною сполукою – пропоксазепамом ідентифіковані наступні метаболіти: 3-гідроксипохідне, окислене по ароматичному кільцю, його метоксильоване похідне та окислене по алкоксильованому радикалу похідне.

4. Процес екскреції пропоксазепаму після його одноразового інтрагастрального введення є досить тривалим (загальна константа екскреції 0,019±0,05 год⁻¹), радіоактивні метаболіти виводяться переважно із сечею (67,5±18,5 % від введеної дози), тоді як виведення з калом (до 1/3 від введеної дози) є наслідками процесів неповного всмоктування та кишково-печінкової циркуляції. Тривале введення (7 діб) пропоксазепаму не змінює параметрів його екскреції. Низький вплив на ферментні системи, які здійснюють його біотрансформацію, підтверджується відсутністю статистично значущих змін константи елімінації до та після курсового введення (0,019±0,05 год⁻¹ та 0,016±0,007 год⁻¹ відповідно).

Література

1. World Health Organization. 2017. <http://www.who.int/topics/epidemiology/en/>. Accessed Dec. 20, 2017.
2. Daniel S Goldberg, Summer J McGee. Pain as a global public health priority. e BMC Public Health 2011, 11:770-775
3. Allan Basbaum, Diana M. Bautista, Grégory Scherrer, David Julius. Cellular and Molecular Mechanisms of Pain Cell. 2009.16; 139(2): 267–284
4. Apkarian A.V., Bushnell M.C., Treede R.D., Zubieta J.K. Human brain mechanisms of pain perception and regulation in health and disease. Eur J Pain 2005;9:463–484.

5. Шостак Н.А. Алгология как междисциплинарная проблема современной медицины. Клиницист 2008. № 1, С.1-8.

6. Pradeep Dinakar, Alexandra MarionStillman. Pathogenesis of Pain. Seminars in Pediatric Neurology. 2016, P. 201-208.

7. Cao YQ. Voltage-gated calcium channels and pain. Pain 2006;126:5–9.

8. М.Я. Головенко, В.Б. Ларіонов, А.С. Редер. Активация ГАМК-ергічної системи пропілоксипохідним 1,4-бенздіазепіну на моделях нейропатичного болю та судом, що індуковані коразолом. Журн. Національної академії медичних наук України. - 2016. - № 3. - С.251- 260.

9. Larionov V.B., Reder A.S. Propoxazepam, a novel analgesic with multifunctional mechanism of action: review of preclinical data. International scientific and practical conference "Prospects for the development of medicine in EU countries and Ukraine", Wloclawek, Republic of Poland, December 21-22, 2018. P.111-115.

10. Charles P. Taylor, Nicolas S. Gee, Ti-Zhi Su, Jeffery D. Kocsis, Lakhbir Singh Devin F. Welty, Jason P. Brown, David J. Dooley, Philip Boden. A summary of mechanistic hypotheses of gabapentin. Pharmacology. Epilepsy Research. 1998. 29. P.233–249

11. Golovenko N.Ya., Voloshchuk N.I., Andronati S.A., Taran I.V., Reder A.S., Pashynska O.S., Larionov V.B. Antinociception induced by a novel benzodiazepine receptor agonist and bradykinin receptor antagonist in rodent acute and chronic pain models. European Journal of Biomedical and Pharmaceutical sciences, 2018, 5.12. P. 79-88.

12. Павловський В.І., Семенішина К.О., Андранаті С.А., Кабанова Т.А., Редер А.С. Застосування 3-алкокси-1,2-дигідро-3Н-1,4-бенздіазепін-2-онів як високоактивних анальгетичних агентів Патент України. № 108246. 2015.

13. Golovenko, N.Y., Kabanova, T.A., Andronati, S.A., Halimova, O.I., Larionov, V.B., Reder, A.S. Anti-inflammatory effects of propoxazepam on different models of inflammation. International Journal of Medicine and Medical Research, 2020. 5(2), P. 105-112.

14. Golovenko N.Ya., Larionov V.B., Reder A.S., and Valivodz' I.P. An effector analysis of the interaction of propoxazepam with antagonists of GABA and glycine receptors. Neurochemical Journal, 2017, Vol. 11, No. 4, P. 302–308.

15. Golovenko M.Ya., Reder A.S., Larionov V.B., Balivodz' I.P. Propoxazepam influence on thiosemicarbazide-induced GABA-deficient seizures development in mice. Clinical pharmacy, 2017, 21, №2, P.34-40.

16. Golovenko N.Ya., Larionov V.B., Andronati S.A., Valivodz' I.P., Yurpalova T.A. Pharmacodynamic analysis of propoxazepam interaction with GABA-benzodiazepine-receptor-ionophore complex. Neurophysiology. 2018; 50. 1, P.2-11.

17. Волошук Н.І., Редер А.С., Головенко М.Я., Таран І.В., Пашинська О.С. Фармакологічний аналіз нейрохімічних антиноцицептивних механізмів дії пропоксазепаму. Фармакологія та лікарська токсикологія», 2017, № 1(53), с.3-11.

18. Ларіонов В.Б., Головенко М.Я. Молекулярний докінг бенздіазепінів –алостеричних модуляторів ГАМК-рецептора. Фармакологія та лікарська токсикологія, 2017, № 4–5 (55). С. 38-49.
19. Virych, P.A., Shelyuk, O.V., Kabanova, T.A., Khalimova, O.I., Martynuk, V.S., Pavlovsky, V.I., Andronati, S.A. Effect of 3-arylamino-1,2-dihydro-3H-1,4-benzodiazepine-2-ones on the bradykinin-induced smooth muscle contraction. Regul. Mech. Biosyst., 2017; 8(1): 30-35.
20. Холодов Л.Е. Фирсов А.А., Філов В.А. Фармакокінетика. — М.: Медицина, 1980. — 423 с.
21. Лапач С.Н., Чубенко А.В., Бабич П.Н. Статистические методы в медико-биологических исследованиях с использованием Excel. Киев: Морион, 2001. 408 с.
22. Serhiy A. Andronati, Viktor I. Pavlovsky, Mykola Ya. Golovenko, Anatoliy S. Reder, Vitalii B. Lariionov*, Irina P. Valivodz'. Synthesis and extraction efficiency from biological fluids of [214C] Propoxazepam: a potent analgesic with multifunctional mechanism of action. JCBPS; Section A; 2019. 9, No. 4; P. 323-333,
23. Головенко Н.Я. Физико-химическая фармакология. – Одесса: Астропринт. – 2004. – 720 с.
24. Головенко М.Я., Борисюк І.Ю. Концепція «вікно всмоктування» в загальній фармацевтичній стратегії // Вісник фармакології та фармації. - 2008.- №3.- С. 43-49
25. Головенко М.Я., Ларіонов В.Б., Валіводзь І.П. Аналіз кінетики всмоктування ¹⁴C-пропоксазепаму після його інтрагастрального введення мишам. Фізіологічний журнал. 2017. № 3 (63). С. 40–48.
26. М.Я. Головенко, В.І. Павловський, В.Б. Ларіонов, І.П. Валіводзь. Оцінка дозозалежності процесів фармакокінетики ¹⁴C-пропоксазепаму / Одеський медичний журнал. 2016. № 3 (155). С. 22–27.
27. Головенко М.Я., Ларіонов В.Б., Редер А.С., Валіводзь І.П., Олійник К.В. Метаболізм та екскреція похідного 3-пропілокси-1,4-бенздіазепіну при одноразовому та курсовому введеннях. Одеський медичний журнал. 2016. № 6 (158). С. 9–15.

INCREASE OF ADHERENCE TO TREATMENT IN THE PATIENTS WITH COPD: HOW MUCH THE BURDEN OF EXACERBATIONS CAN BE REDUCED?

*Mostovoy Y.,
Sidorov A.,
Slepchenko N.*

*National Pirogov Memorial Medical University, Vinnytsya
Vinnytsya, Ukraine*

ABSTRACT

Chronic obstructive pulmonary disease (COPD) exacerbation is one of the key problems which appear during the management of the patients with COPD. Insufficient adherence to basis therapy taking can increase the quantity of exacerbations.

The aim of the study was to detect how much the quantity and total duration of the COPD exacerbation can be reduced. It is also how parameters that characterize exacerbations burden can be decreased.

Materials and methods. The 156 patients with severe and very severe COPD (C and D groups according to GOLD) were enrolled into program for treatment adherence optimization. The study consisted of 5 visits during the year. During each visit short structured discussion regarding necessity to adhere to basis therapy regimen was conducted with the patients as well as training / re-training on inhaler use. The data regarding exacerbations before the beginning of the patient participation in this study were taken from their routine medical records. During the patients participation in the study the exacerbations were registered during unplanned visits to site or to other doctors.

Results and their discussion. During 1 year when the patients participate in the study the adherence level increased from $44.41 \pm 1.07\%$ to $75.21 \pm 0.78\%$. Total quantity of exacerbations decreased from 2.07 ± 0.08 to 0.87 ± 0.07 during the year. The quantity of severe exacerbations decreased from 1.10 ± 0.09 to 0.48 ± 0.07 . Total duration of exacerbations diminished from 20.06 ± 0.80 to 8.60 ± 0.61 days, i.e. on 57.1%. The total quantity of hospitalizations decreased on 61.9% and the hospitalizations duration diminished on 72.5%.

Conclusions. In total almost all the parameters that characterize exacerbations burden decreased on more than 50%. It means that COPD exacerbations burden diminished significantly.

Keywords: COPD, exacerbations, exacerbations burden, adherence to treatment.

Among the issues associated with management of the patients suffered from chronic obstructive pulmonary disease (COPD) special attention is paid to COPD exacerbations. The COPD exacerbations is a main reason of the disease progression, seek for medical help and hospitalisations, quality of life decrease and mortality increase due to COPD.

The occurrence of the even one exacerbation which required hospitalization increases mortality risk twice. Experience of 3 and more COPD exacerbations increases mortality risk 4 times in comparison with patients without exacerbations [2].

As it was demonstrated in The Study Towards a Revolution in COPD Health (TORCH) in the patients with COPD that have proper adherence to treatment the