

Фармакокинетика имидазолилэтанамида пентандиовой кислоты у здоровых добровольцев

И. Г. ГОРДЕЕВ¹, В. И. КАЗЕЙ², *А. В. КАПАШИН³, Е. Е. ЛУЧИНКИНА¹,
А. А. ГЛОБЕНКО³, А. Л. ВЛАДЫКИН³, Е. А. ДЖАЙН³,
А. И. ЧЕРЕНКОВА³, И. А. КОКОРИН¹, Н. Н. ЛЕВЧУК¹,
Т. В. СМОЛИНА¹, П. Д. СОБОЛЕВ², С. Ю. ГОРБАЧЕВА²

¹ Исследовательский центр ГБУЗ «Городская клиническая больница № 15 ДЗМ», Москва, Россия

² Биоаналитическая лаборатория ООО «Экзактэ Лабс», Москва, Россия

³ Фармацевтическая компания АО «Валента Фарм», Москва, Россия

Pharmacokinetics of Pentanedioic Acid Imidazolyl Ethanamide in Healthy Volunteers

IVAN G. GORDEEV¹, VASILY I. KAZEY², *ALEKSEY V. KAPASHIN³,
ELENA E. LUCHINKINA¹, ALEXANDER A. GLOBENKO³,
ALEXANDER L. VLADYKIN³, EKATERINA A. JAIN³, ANZHELIKA I. CHERENKOVA³,
ILYA A. KOKORIN¹, NINA N. LEVCHUK¹, TATYANA V. SMOLINA¹,
PAVEL D. SOBOLEV², SVETLANA YU. GORBACHEVA²

¹ Research Center at the Municipal Clinical Hospital No. 15 named O. M. Filatov, Moscow, Russian Federation

² Exacte Labs LLC Bioanalytical laboratory, Moscow, Russian Federation

³ JSC Valenta Pharm pharmaceutical company, Moscow, Russian Federation

Резюме

Актуальность. Применение имидазолилэтанамида пентандиовой кислоты (ИПК) в качестве противовирусного средства имеет длительный клинический опыт, однако сведения о зависимости фармакокинетики ИПК от полиморфизма изоферментов системы цитохрома P450 (CYP) и о вариабельности фармакокинетических показателей у человека в доступной литературе отсутствуют.

Цель: определить основные фармакокинетические показатели ИПК у здоровых добровольцев, оценить вклад полиморфизма изоферментов CYP P450 в вариабельность фармакокинетических параметров.

Материал и методы. В исследовании приняли участие 12 здоровых добровольцев (5 мужчин и 7 женщин) европеоидной расы, которые в ходе двух периодов дозирования, разделённых 7-дневным отмывочным периодом, принимали препарат Ингавирин® в дозе 180 мг (2 капсулы по 90 мг) натощак. Определение концентрации ИПК в образцах плазмы крови и мочи проводилось методом высокоэффективной жидкостной хроматографии-танометрической масс-спектрометрии. Для изучения фармакогенетических особенностей метаболизма ИПК у добровольцев в ходе исследования провели анализ полиморфизма генов CYP методом полимеразной цепной реакции.

Результаты. После перорального приёма ИПК быстро достигал системного кровотока: максимальная концентрация, составлявшая $578,88 \pm 145,21$ нг/мл, наблюдалась примерно через 2 ч. Фармакокинетические параметры ИПК не отличались высокой внутрииндивидуальной вариабельностью и не зависели от полиморфизма изоферментов CYP1A1, CYP2C9 и CYP2D6. В течение 48 ч после приёма исследуемого препарата с мочой в неизменённом виде выводилось около половины от принятой дозы ИПК, что свидетельствует о значительном вкладе почек в элиминацию ИПК. Единственным нежелательным явлением, зарегистрированным у 1 добровольца, являлось клинически незначимое снижение уровня лейкоцитов, не потребовавшее медицинского вмешательства и разрешившееся без последствий.

Заключение. ИПК характеризуется предсказуемой фармакокинетикой, низкой внутрииндивидуальной вариабельностью фармакокинетических показателей и благоприятным профилем безопасности.

Ключевые слова: фармакокинетика; фармакогенетика; клиническое исследование; имидазолилэтанамида пентандиовой кислоты

Для цитирования: Гордеев И.Г., Казей В.И., Капашин А.В., Лучинкина Е.Е., Глобенко А.А., Владыкин А.Л., Джайн Е.А., Черенкова А.И., Кокорин И.А., Левчук Н.Н., Смолина Т.В., Соболев П.Д., Горбачева С.Ю. Фармакокинетика имидазолилэтанамида пентандиовой кислоты у здоровых добровольцев. *Антибиотики и химиотерапия*. 2021; 66: 1–2: 19–25. doi: 10.24411/0235-2990-2021-66-1-2-19-25.

Abstract

Relevance. Pentanedioic acid imidazolyl ethanamide (PAIE) has been used clinically as an antiviral agent for a long time, however, there is no information in the available literature concerning the dependence of PAIE pharmacokinetics on isoenzymes polymorphism of the cytochrome P450 system (CYP), as well as on the variability of pharmacokinetic parameters in humans.

The aim of the study is to determine the main pharmacokinetic parameters of PAIE in healthy volunteers and to assess the contribution of polymorphism of CYP P450 isoenzymes to the variability of pharmacokinetic parameters.

Material and methods. The study included 12 healthy volunteers (5 men and 7 women) of the Caucasian race, who took Ingavirin® at a dose of 180 mg (2 capsules of 90 mg) on an empty stomach during two dosing periods, separated by a 7-day washout period. Determination of PAIE concentration in blood plasma and urine samples was carried out by high-performance liquid chromatography–mass spectrometry. Polymorphism of CYP genes was analyzed using the polymerase chain reaction method in order to analyze the pharmacogenetic features of PAIE metabolism in volunteers during the study.

Results. After oral administration, PAIE quickly reached the systemic circulation: the maximum concentration of 578.88 ± 145.21 ng/ml was observed after about 2 hours. Pharmacokinetic parameters of PAIE did not show high intraindividual variability and did not depend on polymorphism of isoenzymes CYP1A1, CYP2C9, and CYP2D6. Within 48 hours after the administration of the studied drug, about half of the taken dose of PAIE was excreted in the urine unchanged, which indicates a significant contribution of the kidneys to the elimination of PAIE. The only adverse event registered in 1 volunteer was a clinically insignificant decrease in the level of leukocytes, which did not require medical intervention and was resolved without consequences.

Conclusion. PAIE is characterized by predictable pharmacokinetics, low intraindividual variability of pharmacokinetic parameters, and a favorable safety profile.

Keywords: pharmacokinetics; pharmacogenetics; clinical research; pentanedioic acid imidazolyl ethanamide

For citation: Gordeev I.G., Kazei V.I., Kapashin A.V., Luchinkina E.E., Globenko A.A., Vladykin A.L., Jain E.A., Cherenkova A.I., Kokorin I.A., Levchuk N.N., Smolina T.V., Sobolev P.D., Gorbacheva S.Yu. Pharmacokinetics of pentanedioic acid imidazolyl ethanamide in healthy volunteers. *Antibiot i khimioter.* 2021; 66: 1–2: 19–25. doi: 10.24411/0235-2990-2021-66-1-2-19-25.

Введение

Грипп и другие острые респираторные вирусные инфекции (ОРВИ) являются самыми массовыми и распространёнными болезнями человека. Данная группа заболеваний составляет более 90% всей инфекционной заболеваемости. ОРВИ — группа заболеваний, в которую входят грипп, парагрипп, аденовирусная, респираторно-синцитиальная, риновирусная, коронавирусная и другие вирусные инфекции (более 200 разновидностей), характеризующиеся коротким инкубационным периодом, лихорадкой, интоксикацией и поражением различных отделов дыхательных путей [1].

Особое место в группе ОРВИ занимает грипп, что обусловлено способностью вируса к антигенной изменчивости, которая определяет высокую восприимчивость населения. Грипп — острая вирусная инфекционная болезнь с воздушно-капельным путём передачи возбудителя, характеризующаяся острым началом, лихорадкой (с температурой 38°C и выше), общей интоксикацией и поражением дыхательных путей. Возбудитель гриппа является вирусом, содержащим рибонуклеиновую кислоту (РНК), входит в семейство ортомиксовирусов (*Orthomyxoviridae*), включающее пять родов, в том числе: род *Influenza virus A* — вирусы гриппа типа А, род *Influenza virus B* — вирусы гриппа типа В, род *Influenza virus C* — представлен вирусом гриппа типа С [1].

Имидазолилэтанамид пентандиовой кислоты (ИПК), действующее вещество лекарственного препарата Ингавирин® (АО «Валента Фарм», Россия), разрешён для медицинского примене-

ния в качестве противовирусного средства, предназначенного для лечения и профилактики гриппа А и В и других острых респираторных вирусных инфекций [2, 3]. Ингавирин® включён в алгоритмы оказания медицинской помощи больным гриппом и острыми респираторными вирусными инфекциями (ОРВИ) [4]. Согласно методическим рекомендациям по лечению гриппа у взрослых (2019 г.), для лечения тяжёлых форм гриппа или осложнённого гриппа рекомендовано применение комбинированной противовирусной терапии, в частности, комбинации осельтамивира перорально по 150 мг два раза в сутки (суточная доза 300 мг) в комбинации с ИПК перорально по 180 мг 1 раз в сутки в течение 5–10 дней. Также рекомендуется применение дезинтоксикационной терапии, нестероидных противовоспалительных средств, парацетамола, антигистаминных, отхаркивающих и топических сосудосуживающих препаратов для лечения ринита.

Несмотря на длительный клинический опыт применения ИПК как у взрослых [5–7], так и у детей [8, 9], сведения о зависимости фармакокинетики от полиморфизма изоферментов системы цитохрома P450 (CYP) и о вариабельности фармакокинетических показателей ИПК у человека в доступной литературе отсутствуют, что не позволяет в ряде случаев провести однозначную оценку вероятности фармакокинетических взаимодействий.

Цель работы — определение основных фармакокинетических параметров ИПК у здоровых добровольцев с применением фармакогенетического подхода.

Материал и методы

Данное исследование было проведено в соответствии с принципами Хельсинкской Декларации Всемирной Медицинской Ассоциации (ВМА) (в редакции, одобренной на 64 Генеральной Ассамблее ВМА, г. Форталеза, Бразилия, октябрь 2013 г.), принципами Надлежащей клинической практики, утверждёнными на Международной конференции по гармонизации технических требований для регистрации фармацевтических препаратов для человека (ICH) и законодательством Российской Федерации. Исследование проводилось после соответствующей этической экспертизы и одобрения Минздравом России (разрешение на проведение клинического исследования № 102 от 08 февраля 2016 г.). Протокол клинического исследования был одобрен Локальным этическим комитетом исследовательского центра (Выписка из Протокола заседания Независимого Этического Комитета ГКБ № 15 им. О. М. Филатова ДЗМ № 173 от 14 марта 2016 г.).

В соответствии с критериями включения, в исследовании могли принять участие подписавшие форму информированного согласия здоровые добровольцы обоих полов в возрасте от 18 до 45 лет с индексом массы тела (ИМТ) в пределах 18,5–30 кг/м² (масса тела ≥ 55 кг — для мужчин, ≥ 45 кг — для женщин). В исследование не включали добровольцев с отягощённым аллергологическим анамнезом; непереносимостью препарата исследования или его компонентов; перенёвших симптомы любого заболевания в течение 30 дней перед скринингом; принимавших какие-либо лекарственные средства и/или биологически активные добавки в течение 14 дней перед первым приёмом исследуемого препарата; с хроническими заболеваниями сердечно-сосудистой, дыхательной, нервной, эндокринной систем, а также заболеваниями желудочно-кишечного тракта (ЖКТ), печени, почек, крови; перенёвших хирургические вмешательства на ЖКТ в анамнезе (за исключением аппендэктомии); сдававших ≥ 450 мл крови или плазмы менее чем за 2 мес. до проведения скрининга; принимавших более чем 10 ед. алкоголя в неделю или с алкоголизмом, наркоманией, злоупотреблением лекарственными препаратами в анамнезе; лиц, выкуривавших более 10 сигарет в день на момент скрининга или в течение 6 мес., предшествовавших визиту скрининга; лиц с положительным анализом крови на ВИЧ, сифилис, гепатиты В/С; женщин детородного возраста, применявших гормональные контрацептивы в течение 2 мес., предшествовавших визиту скрининга; беременных и кормящих женщин, а также женщин детородного возраста, которые не могли постоянно использовать высокоэффективный метод контрацепции в течение всего участия в исследовании; лиц, участвовавших в другом клиническом исследовании в течение 3 мес. перед визитом скрининга или параллельно с настоящим исследованием; лиц, планировавших пребывание в стационаре в период проведения исследования по какому-либо поводу, кроме госпитализации, предусмотренной данным протоколом. Отдельными критериями не включения были: невозможность либо неспособность соответствовать требованиям протокола, в том числе по физическим, психическим или социальным причинам, по мнению исследователя; режим работы/учебы, который с высокой вероятностью не позволил бы добровольцу завершить участие в исследовании и/или соблюдать график визитов; прочие условия, которые, по мнению исследователя, препятствовали участию добровольца в исследовании.

Исследование состояло из периода скрининга (1–21 день), двух периодов приёма препарата исследования и отбора проб для фармакокинетического анализа (по 58 ч каждый), разделённых 7-дневным отмычным периодом, а также периода последующего наблюдения (через 5 ± 1 дней с момента приёма последней дозы препарата исследования). Госпитализация здоровых добровольцев проводилась с вечера предыдущего дня, не менее чем за 10 ч до приёма исследуемого препарата. Исследуемый препарат Ингавирин® добровольцы принимали

в дозе 180 мг (2 капсулы по 90 мг) натощак, запивая 200 мл кипячёной или бутилированной питьевой воды; за 1 ч до и в течение первых 2 ч после приёма препарата приём любых других жидкостей был запрещён. Через 4 ч после приёма исследуемого препарата добровольцы получали стандартный завтрак.

Образцы крови для анализа фармакокинетических параметров отбирали в пробирки, содержащие калия ЭДТА, непосредственно перед приёмом исследуемого препарата и через 15 мин, 30 мин, 45 мин, 1 ч, 1,5 ч, 2 ч, 2,5 ч, 3 ч, 4 ч, 6 ч, 8 ч, 12 ч, 24 ч, 36 ч и 48 ч после приёма. Образцы мочи собирали в контейнеры в промежутки времени 0–12 ч, 12–24 ч, 24–36 ч, 36–48 ч с момента приёма исследуемого препарата. Определение концентрации ИПК (рис. 1) в образцах плазмы крови и мочи добровольцев проводили с помощью валидированного метода высокоэффективной жидкостной хроматографии-тандемной масс-спектрометрии на системе 4500 QTrap (AB Sciex Triple Quad 4500). Извлечение ИПК из плазмы осуществляли путём осаждения белков плазмы подкисленным ацетонитрилом; извлечение ИПК из мочи осуществляли методом твердофазной экстракции. В качестве внутреннего стандарта использовали дейтерированный ИПК. Детектирование ИПК проводили при ионизации в электроспее в режиме регистрации положительных ионов (MRM переходы для ИПК — 226,1 → 95,0 m/z, для внутреннего стандарта — 232,1 → 214,1 m/z). Хроматографическое разделение осуществляли на колонке Phenomenex Synergi™ 2.5 μ m Fusion-RP 100 Å, LC Column 100×2 mm в градиентном режиме элюирования при скорости потока 0,5 мл/мин. Нижний предел количественного определения (НПКО) использованного метода составлял 10 нг/мл для плазмы крови и 1 мкг/мл для мочи.

Для изучения фармакогенетических особенностей метаболизма ИПК у добровольцев в ходе исследования провели анализ полиморфизма генов, кодирующих белки семейства цитохрома P450 (cytochrome P450, CYP), влияющих на основные пути метаболизма ксенобиотиков — CYP1A1, CYP2D6, CYP2C9, CYP2C19. Генотипирование проводили при помощи метода полимеразной цепной реакции (ПЦР). Полиморфизм изоферментов CYP1A1, CYP2C19, CYP2C9 или CYP2D6 оценивали по наличию изменений в одной или двух аллелях соответствующего гена. Образец венозной крови для фармакогенетического анализа отбирали непосредственно перед первым приёмом исследуемого препарата. Помимо этого, в соответствии с протоколом исследования, проводили клинический анализ крови, биохимический анализ крови, общий анализ мочи, а также проводили сбор жалоб и физикальный осмотр для выявления нежелательных явлений (НЯ).

Расчёт фармакокинетических параметров и статистический анализ фармакокинетических данных проводили с использованием программы Phoenix WinNonlin 6.4. Время достижения максимальной концентрации вещества (t_{\max}) в плазме крови участника рассчитывали как время наступления первой максимальной концентрации (C_{\max}). Площадь под фармакокинетической кривой «концентрация–время» от начального момента времени до времени t (AUC_{0-t}) и площадь под фармакокинетической кривой «концентрация–время» от начального

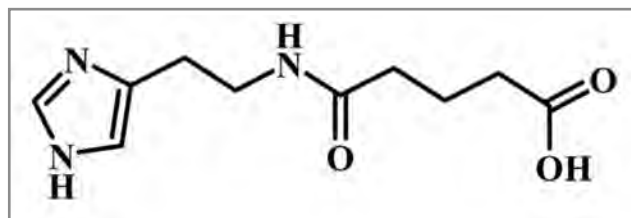


Рис. 1. Структурная формула имидазолилэтанамид пентандиовой кислоты

Fig. 1. Structural formula of pentanedioic acid imidazolyl ethanamide

момента времени до бесконечности ($AUC_{0-\infty}$) рассчитывали методом линейных трапеций с логарифмическим преобразованием участка элиминации фармакокинетической кривой.

Статистическую обработку параметров безопасности и оформление результатов исследования выполняли с помощью статистического пакета SPSS Statistics 19.0. Количественные показатели представляли в виде среднего арифметического значения и стандартного отклонения (если не указано иное), качественные показатели — в виде абсолютного количества наблюдений и доли от общей популяции.

Результаты

В исследовании приняли участие 12 добровольцев (5 мужчин и 7 женщин) европеоидной расы. Средний возраст добровольцев составил $27,58 \pm 7,72$ лет, масса тела — $70,54 \pm 13,34$ кг, ИМТ — $24,13 \pm 3,66$ м/кг². Усреднённый фармакокинетический профиль ИПК представлен на рис. 2, а рассчитанные фармакокинетические показатели обобщены в табл. 1.

Как следует из представленных результатов, основные фармакокинетические показатели ИПК не отличались высокой вариабельностью: коэффициент внутрииндивидуальной вариабельности (CV_{intra}) для C_{max} составил 21,94%, а для AUC_{0-t} и $AUC_{0-\infty}$ — 15,43 и 15,36%, соответственно. В неизменённом виде с мочой выводилось $47,57 \pm 20,6\%$ от введённой дозы ИПК, причём 90% от этого количества экскретировалось в течение первых 12 ч.

В результате проведённого генотипирования статистически значимого вклада полиморфиз-

Таблица 1. Показатели фармакокинетики имидазолилэтанамид пентандиовой кислоты у здоровых добровольцев при его пероральном введении в дозе 180 мг
Table 1. Parameters of pentanedioic acid imidazolyl ethanamide pharmacokinetics in healthy volunteers after oral administration at a dose of 180 mg

Показатель	Среднее арифметическое ± стандартное отклонение (CV_{intra} , %)
C_{max} , нг/мл	$578,88 \pm 145,21$ (21,94)
t_{max} , ч	2,00 [1,00; 2,88]
AUC_{0-t} , ч*нг/мл	$2715,27 \pm 587,31$ (15,43)
$AUC_{0-\infty}$, ч*нг/мл	$2720,66 \pm 588,00$ (15,36)
K_{el} , ч ⁻¹	$0,423 \pm 0,114$ (10,37)
$t_{1/2}$, ч	$1,76 \pm 0,47$ (10,37)
MRT, ч	$4,079 \pm 0,759$ (11,45)

Примечание. CV_{intra} , % — коэффициент индивидуальной вариабельности, %; C_{max} — максимальная концентрация в плазме; t_{max} — время достижения максимальной концентрации; AUC_{0-t} — площадь под фармакокинетической кривой «концентрация-время» от начального момента времени до времени t ; $AUC_{0-\infty}$ — площадь под фармакокинетической кривой «концентрация-время» от начального момента времени до бесконечности; K_{el} — константа элиминации; $t_{1/2}$ — период полувыведения; MRT — среднее время удержания в крови; # — данные представлены в виде медианы, верхнего и нижнего квартиля.

Note. CV_{intra} , % — coefficient of individual variability, %; C_{max} — maximum plasma concentration; t_{max} — time needed to reach maximum concentration; AUC_{0-t} — area under the concentration-time pharmacokinetic curve from the initial moment of time to the time t ; $AUC_{0-\infty}$ — area under the pharmacokinetic curve concentration-time from the initial moment of time to infinity; K_{el} — elimination constant; $t_{1/2}$ — half-life; MRT — mean retention time in the blood; # — data are presented as median, upper and lower quartile.

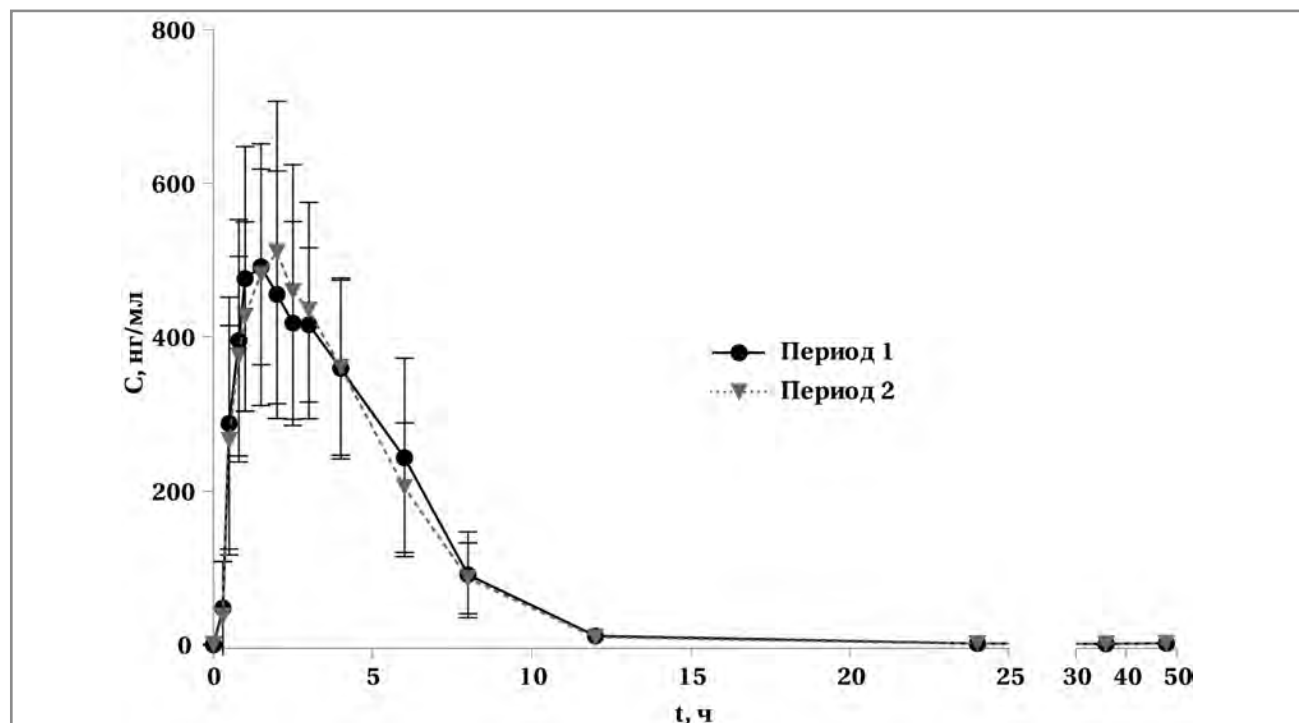


Рис. 2. Усреднённый фармакокинетический профиль имидазолилэтанамид пентандиовой кислоты в плазме
Fig. 2. Average pharmacokinetic profile of pentanedioic acid imidazolyl ethanamide in plasma

Таблица 2. Результаты дисперсионного анализа зависимости фармакокинетических показателей от фармакогенетических факторов**Table 2. Results of dependence variance analysis of pharmacokinetic parameters and pharmacogenetic factors**

Параметр	Гипотеза	F	p
C_{\max}	Взаимодействие факторов	4831,025	$1 \cdot 10^{-15}$
C_{\max}	CYP1A1	2,102747	0,17494277
C_{\max}	CYP2C19	2,28199	0,15906425
C_{\max}	CYP2C9	0,266657	0,61580516
C_{\max}	CYP2D6	0,020322	0,88921983
C_{\max}	Период	0,009122	0,9256284
C_{\max}	Субъект	1,608841	0,23078485
AUC_{0-t}	Взаимодействие факторов	14498,79	0
AUC_{0-t}	CYP1A1	0,495275	0,49621116
AUC_{0-t}	CYP2C19	14,96781	0,002613194
AUC_{0-t}	CYP2C9	0,986185	0,34201944
AUC_{0-t}	CYP2D6	2,611711	0,13437018
AUC_{0-t}	Период	0,287139	0,60272596
AUC_{0-t}	Субъект	2,790332	0,06240761

Примечание. C_{\max} — максимальная концентрация в плазме; AUC_{0-t} — площадь под фармакокинетической кривой «концентрация–время» от начального момента времени до момента последнего измерения; F — фактор гипотезы; p — показатель статистической значимости.

Note. C_{\max} — maximum plasma concentration; AUC_{0-t} — area under the concentration–time pharmacokinetic curve from the initial moment of time to the moment of the last measurement; F is the factor of the hypothesis; P.

мов в генах CYP1A1, CYP2C9 и CYP2D6 в распределение C_{\max} и AUC_{0-t} ИПК не выявили ($p > 0,05$) (табл. 2), в то время как наличие полиморфизмов CYP2C19 влияло на распределение AUC_{0-t} ИПК ($p < 0,05$), не затрагивая распределение C_{\max} ИПК. У одного добровольца был выявлен полиморфизм *3/n по гену CYP2C9, полиморфизм *2/n по гену CYP2C19, ассоциированный со снижением функции кодируемого фермента (CYP2C9 *3 61075T, CYP2C19 *2 681G>A); других случаев выявления мутации гена CYP2C19 не зарегистрировали. Согласно V. M. Pratt [10], встречаемость аллели CYP2C19*2, носительство которой ассоциировано с утратой функциональной активности изофермента и увеличением вероятности побочных реакций при использовании таких лекарственных средств-субстратов CYP2C19, как вориконазол, клопидогрел, трициклические антидепрессанты и селективные ингибиторы обратного захвата серотонина, достигает 12–54% (с более высокими частотами в азиатских популяциях). В то же время, поскольку ИПК практически не подвержен микросомальному окислению и выводится из организма в неизменённом виде, клиническая значимость возможного взаимодействия данного лекарственного средства с изоферментами CYP представляется сомнительной.

В ходе обоих периодов исследования жалоб на состояние здоровья от добровольцев не регистрировали; изменения основных показателей жизнедеятельности и отклонения результатов физикального осмотра от нормы отсутствовали. Единственным НЯ, зарегистрированным у 1 добровольца и возможно связанным с приёмом исследуемого препарата, оказа-

лось клинически незначимое снижение уровня лейкоцитов до $3,9 \times 10^9/\text{л}$ (при референтных границах $4,0\text{--}9,0 \times 10^9/\text{л}$), отмеченное в конце второго периода дозирования. Данное НЯ не потребовало медицинского вмешательства и разрешилось самостоятельно без каких-либо последствий. На визите последующего наблюдения отклонений лабораторных параметров от нормы не выявили.

Заключение

В рамках настоящего исследования были изучены фармакокинетические показатели ИПК — действующего вещества лекарственного препарата Ингавирин®, капсулы, 90 мг, у здоровых добровольцев при двукратном применении в дозе 180 мг. ИПК относительно быстро достигал системного кровотока после перорального приёма ($t_{\max} = 2$ ч), а C_{\max} и AUC_{0-t} данного лекарственного средства составили $578,88 \pm 145,21$ нг/мл и $2715,27 \pm 587,31$ ч·нг/мл, соответственно.

Фармакокинетические параметры ИПК не отличались высокой внутрииндивидуальной вариабельностью и не зависели от полиморфизма изоферментов CYP1A1, CYP2C9 и CYP2D6. Выявленный статистически значимый вклад полиморфизма CYP2C19 в распределение AUC_{0-t} ИПК определялся одним субъектом, поэтому однозначный вывод о влиянии мутации гена CYP2C19 на фармакокинетические параметры ИПК сделать нельзя.

Таким образом, взаимодействия ИПК с субстратами и/или ингибиторами основных изоферментов CYP, отвечающих за лекарственные взаимодействия (CYP1A1, CYP2C9, CYP2C19 и CYP2D6)

не ожидаются, что позволяет применять препарат Ингавирин® в свободных комбинациях с другими лекарственными препаратами.

Существенную роль в экскреции ИПК играли почки: в течение 48 ч после приёма исследуемого препарата с мочой в неизменном выводилось около половины от принятой дозы ИПК. В то же время, поскольку период полувыведения ($t_{1/2}$) ИПК составлял $1,76 \pm 0,47$ ч, существенной аккумуляции данного лекарственного средства у лиц с нарушениями функции почек не ожидается. Это позволяет заключить, что коррекция дозы или интервала дозирования ИПК подобным пациентам не требуется.

Таким образом, из результатов данного не-сравнительного исследования следует, что препарат Ингавирин®, капсулы, 90 мг (ОАО «Валента Фарм», Россия) у здоровых добровольцев при двукратном применении в дозе 180 мг обладает предсказуемой фармакокинетикой, низкой внутрииндивидуальной вариабельностью фармакокинетических показателей и благоприятным профилем безопасности.

Литература/References

1. Министерство Здравоохранения. Грипп у взрослых. Клинические рекомендации [Electronic resource]. 2017. URL: <http://cr.rosminzdrav.ru/#!/recommend/909> (accessed: 10.02.2021).
2. Zarubaev V.V., Kalinina N. A., Shiro A. A., Belyaevskaya S. V., Slita A. V., Nebolsin V. E., Kiselev O. I. Activity of Ingavirin (6-[2-(1H-Imidazol-4-yl)ethylamino]-5-oxo-hexanoic acid) against human respiratory viruses in in vivo experiments. *Pharmaceuticals* (Basel). 2011; 4 (12): 1518–1534. doi: 10.3390/ph4121518
3. Malik I., Kovac G., Padrtova T., Hudecova L. Ingavirin might be a promising agent to combat Severe Acute Respiratory Coronavirus 2 (SARS-CoV-2). *Ceska Slov Farm.* 2020; 69 (3): 107–111.
4. Грипп и другие острые респираторные вирусные инфекции: принципы выбора препаратов для лечения (доказательная медицина) и схемы назначения, алгоритмы оказания медицинской помощи больным. Специфическая профилактика гриппа. Методические рекомендации № 64. Москва, 2019. [Electronic resource] // <https://mosgorzdrav.ru/>. URL: <https://mosgorzdrav.ru/ru-RU/science/default/download/507.html>. (accessed: 10.02.2021). [Грипп и другие острые респираторные вирусные инфекции: принципы выбора препаратов для лечения (доказательная медицина) и схемы назначения, алгоритмы оказания медицинской помощи больным. Специфическая профилактика гриппа. Методические рекомендации № 64. Москва, 2019. [Electronic resource] // <https://mosgorzdrav.ru/>. URL: <https://mosgorzdrav.ru/ru-RU/science/default/download/507.html>. (accessed: 10.02.2021). (in Russian)]
5. Колобухина Л.В., Малышев Н.А., Меркулова Л.Н., Бурцева Е.И., Щелканов М.Ю. Изучение эффективности и безопасности нового противовирусного препарата Ингавирин® при лечении больных гриппом. *РМЖ.* 2008; 16 (22): 1502. [Kolobukhina L.V., Malyshev N.A., Merkulova L.N., Burtseva E.I., Shchelkanov M.Jyu. Izuchenie effektivnosti i bezopasnosti novogo protivovirusnogo preparata Ingavirin® pri lechenii bol'nykh grippom. *RMZh.* 2008; 16 (22): 1502. (in Russian)]
6. Колобухина Л.В., Меркулова Л.Н., Щелканов М.Ю., Бурцева Е.И., Исаева Е.И., Малышев Н.А., Львов Д.К. Эффективность Ингавирина при лечении гриппа у взрослых. *Клиническая инфектология и паразитология.* 2013; 4 (07): 45–512. [Kolobukhina L.V., Merkulova L.N., Shchelkanov M.Jyu., Burtseva E.I., Isaeva E.I., Malyshev N.A., L'vov D.K. Efficacy of Ingavirin in adults with influenza. 2013; 4 (07): 45–512. (in Russian)].

Дополнительная информация

Информация о финансовой поддержке работы. Работа финансировалась фармацевтической компанией АО «Валента Фарм».

Участие авторов. Гордеев И. Г., Лучинкина Е. Е., Кокорин И. А., Левчук Н. Н., Смолина Т. В. — проведение клинической части исследования, написание и редактирование текста; Казей В. И., Соболев П. Д., Горбачева С. Ю. — разработка и валидация аналитической методики, проведение биоаналитического анализа и написание биоаналитического отчета, написание и редактирование текста; Капашин А. В., Глобенко А. А., Владыкин А. Л., Черенкова А. И., Джайн Е. А. — написание и редактирование текста, финальное утверждение рукописи.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Conflict of interests. The authors declare no conflict of interest.

7. Колобухина Л.В., Меркулова Л.Н., Григорян С.С. и др. Эффективность и безопасность препарата Ингавирин® в лечении гриппа и других ОРВИ у взрослых. *Справочник поликлинического врача.* 2010; 9: 22–27. [Kolobukhina L.V., Merkulova L.N., Grigoryan S.S. i dr. Effektivnost' i bezopasnost' preparata Ingavirin® v lechenii grippa i drugikh ORVI u vzroslykh. *Spravochnik Poliklinicheskogo Vracha.* 2010; 9: 22–27. (in Russian)]
8. Генне Н.А., Кондюрина Е.Г., Колосова Н.Г., Яблокова Е.А. Клиническая эффективность и безопасность применения имидазолилэтанамид пентандиовой кислоты у пациентов в возрасте 3–6 лет с гриппом и другими острыми респираторными вирусными инфекциями по результатам двойного слепого рандомизированного плацебо-контролируемого многоцентрового исследования. *Российский вестник перинатологии и педиатрии.* 2020; 65 (6): 166–174. doi: 10.21508/1027-4065-2020-65-6-166-174 [Geppe N.A., Kondyurina E.G., Kolosova N.G., Jabloкова E.A. Clinical Efficacy and Safety of Pentanedioic Acid Imidazolyl Ethanamide in Patients aged 3 to 6 years with influenza and other acute respiratory viral infections based on the results of double-blind randomized placebo-controlled multicenter study. *Ros Vestn Perinatol i Pediatr* 2020; 65(6): 166–174. doi: 10.21508/1027-4065-2020-65-6-166-174 (in Russian)]
9. Генне Н.А., Малахов А.Б., Кондюрина Е.Г. Обоснование выбора противовирусной терапии ОРВИ в педиатрии (мета-анализ клинических исследований эффективности имидазолилэтанамид пентандиовой кислоты у детей разных возрастных групп). *Вопросы практической педиатрии.* 2020; 15 (3): 106–114. doi: 10.20953/1817-7646-2020-3-106-114 [Geppe N.A., Malakhov A.B., Kondyurina E.G. Rationale for the choice of ARVI antiviral therapy in pediatrics (meta-analysis of pentanedioic acid imidazolyl ethanamide clinical studies for ARVI treatment in children of different age groups). *Vopr Prakt Pediatr.* (Clinical Practice in Pediatrics). 2020; 15 (3): 106–114. doi: 10.20953/1817-7646-2020-3-106-114 (In Russian)]
10. Pratt V.M., Del Tredici A. L., Hachad H., Ji Y., Kalman L. V., Scott S. A., Weck K. E. Recommendations for clinical CYP2C19 genotyping allele selection: a report of the association for molecular pathology. *J Mol Diagn.* 2018; 20 (3): 269–276. doi: 10.1016/j.jmoldx.2018.01.011

Информация об авторах

Гордеев Иван Геннадьевич — д. м. н., профессор, зав. отделом организации и проведения клинических исследований ГБУЗ ГКБ №15 им. О. М. Филатова ДЗ г. Москвы, Москва, Россия. ORCID: 0000-0002-4007-9679. eLIBRARY Author ID 301041. Scopus Author ID: 6603979981

About the authors

Ivan G. Gordeev — D. Sc. in Medicine, Professor Research Center at the Municipal Clinical Hospital No. 15 named O. M. Filatov, Moscow, Russian Federation. ORCID: 0000-0002-4007-9679. eLIBRARY Author ID 301041. Scopus Author ID: 6603979981

Казей Василий Игоревич — к. б. н., генеральный директор, лабораторный центр Экзактэ Лабс, Москва, Россия. ORCID: 0000-0003-2032-6289

Капашин Алексей Валерьевич — менеджер проектов клинических исследований, АО «Валента Фарм», Москва, Россия. ORCID: 0000-0002-9437-0322

Лучинкина Елена Евгеньевна — к. м. н., доцент, врач-кардиолог отдела организации и проведения клинических исследований ГБУЗ ГКБ №15 им. О. М. Филатова ДЗ г. Москвы, Москва, Россия. ORCID: 0000-0002-9541-995X. eLIBRARY SPIN-код: 1235-0773. Author ID 915800

Глобенко Александр Александрович — к. м. н., Медицинский директор, АО «Валента Фарм», Москва, Россия. ORCID: 0000-0001-9295-2663. Scopus Author ID: 57196475888

Владыкин Александр Львович — к. б. н., руководитель управления по науке, медицинской экспертизе и поддержке бизнеса, АО «Валента Фарм», Москва, Россия. ORCID: 0000-0003-2511-2992

Джайн Екатерина Александровна — руководитель группы доклинических исследований, АО «Валента Фарм», Москва, Россия. ORCID: 0000-0003-0283-8598

Черенкова Анжелика Игоревна — менеджер по контролю качества, АО «Валента Фарм», Москва, Россия. ORCID: 0000-0002-0490-474X

Кокорин Илья Александрович — к. м. н., доцент, врач-кардиолог ГБУЗ ГКБ №15 им. О.М.Филатова ДЗ г. Москвы, Москва, Россия. ORCID: 0000-0002-4651-0685. eLIBRARY SPIN-код: 2606-1681. Author ID 641794. Scopus Author ID: 56052862900

Левчук Нина Николаевна — к. м. н., заведующая клинико-диагностической лабораторией ГБУЗ ГКБ №15 им. О. М. Филатова ДЗ г. Москвы, Москва, Россия. eLIBRARY Author ID 366495

Смолина Татьяна Валентиновна — старшая сестра отдела организации и проведения клинических исследований ГБУЗ ГКБ №15 им. О. М. Филатова ДЗ г. Москвы, Москва, Россия

Соболев Павел Дмитриевич — химик-аналитик, лабораторный центр Экзактэ Лабс, Москва, Россия. ORCID: 0000-0003-3634-596X

Горбачева Светлана Юрьевна — химик-аналитик, лабораторный центр Экзактэ Лабс, Москва, Россия. ORCID: 0000-0002-8351-8264

Vasily I. Kazey — Ph. D. in Biology, Exacte Labs LLC Bioanalytical laboratory, Moscow, Russian Federation. ORCID: 0000-0003-2032-6289

Aleksey V. Kapashin — JSC Valenta Pharm pharmaceutical company, Moscow, Russian Federation. ORCID: 0000-0002-9437-0322

Elena E. Luchinkina — Ph. D. in Medicine, Research Center at the Municipal Clinical Hospital No. 15 named O. M. Filatov, Moscow, Russian Federation. ORCID: 0000-0002-9541-995X. eLIBRARY SPIN-код: 1235-0773. Author ID 915800

Alexander A. Globenko — Ph. D. in Medicine, JSC Valenta Pharm pharmaceutical company, Moscow, Russian Federation. ORCID: 0000-0001-9295-2663. Scopus Author ID: 57196475888

Alexander L. Vladykin — Ph. D. in Biology, JSC Valenta Pharm pharmaceutical company, Moscow, Russian Federation. ORCID: 0000-0003-2511-2992

Ekaterina A. Jain — JSC Valenta Pharm pharmaceutical company, Moscow, Russian Federation. ORCID: 0000-0003-0283-8598

Anzhelika I. Cherenkova — JSC Valenta Pharm pharmaceutical company, Moscow, Russia Federation. ORCID: 0000-0002-0490-474X

Ilya A. Kokorin — Ph. D. in Medicine, Assitant Professor, Municipal Clinical Hospital No. 15 named O. M. Filatov, Moscow, Russian Federation. ORCID: 0000-0002-4651-0685. eLIBRARY SPIN-код: 2606-1681. Author ID 641794. Scopus Author ID: 56052862900

Nina N. Levchuk — Ph. D. in Medicine, Municipal Clinical Hospital No. 15 named O. M. Filatov, Moscow, Russian Federation. eLIBRARY Author ID 366495

Tatyana V. Smolina — Municipal Clinical Hospital No. 15 named O. M. Filatov, Moscow, Russian Federation

Pavel D. Sobolev — Exacte Labs LLC Bioanalytical laboratory, Moscow, Russian Federation. ORCID: 0000-0003-3634-596X

Svetlana Yu. Gorbacheva — Exacte Labs LLC Bioanalytical laboratory, Moscow, Russian Federation. ORCID: 0000-0002-8351-8264