

Изучение фармакокинетических параметров, безопасности и межлекарственного взаимодействия мirtазапина и тизанидина в составе нового оригинального лекарственного препарата Дорсумио®

Гончаров А.С.¹, Григорьев А.В.², Глобенко А.А.³, Гончаров И.С.¹, Муратов К.А.¹,
Ярошенко Д.В.², Сидорова А.А.², Капашин А.В.³, Ковчан О.В.³, Башкатова А.И.³, Пасько М.А.³

¹ООО «Серта клиник», Москва; ²ООО «ЦКП «Аналитическая Спектрометрия»,
Санкт-Петербург; ³АО «Валента Фарм», Москва

¹Россия, 109235, Москва, ул. 1-я Курьяновская, 34, стр. 2; ²Россия, 194156, Санкт-Петербург,
просп. Энгельса, 34, литера В; ³Россия, 121471, Москва, ул. Рябиновая, 26, стр. 10

Цель исследования — изучение фармакокинетических параметров и безопасности лекарственного препарата Дорсумио® (миртазапин + тизанидин, таблетки с пролонгированным высвобождением, 15 мг + 6 мг, АО «Валента Фарм», Россия) при его однократном приеме здоровыми добровольцами в сравнении с монокомпонентными препаратами Каликста® (МНН: миртазапин, таблетки, покрытые пленочной оболочкой, 30 мг, «БЕЛУПО, лекарства и косметика д.д.», Республика Хорватия) и Сирдалуд® МР (МНН: тизанидин, капсулы с модифицированным высвобождением, 6 мг, «Новартис Фарма АГ», Швейцария) с оценкой их межлекарственного взаимодействия при одновременном или раздельном приеме.

Материал и методы. Проведено двухэтапное рандомизированное сравнительное перекрестное исследование фармакокинетики и безопасности комбинированного препарата Дорсумио®. На первом этапе в ходе двух периодов приема добровольцы поочередно принимали одну или две таблетки исследуемого препарата; на втором этапе в ходе трех периодов приема добровольцы поочередно принимали референтные монопрепараты Каликста® и Сирдалуд® МР изолированно и в совместной комбинации. Всего в исследовании было рандомизировано 38 добровольцев, из которых 14 человек приняли участие в первом этапе исследования и 24 — во втором. Методом высокоэффективной жидкостной хроматографии с тандемной масс-спектрометрией определяли количественное содержание миртазапина и тизанидина. На основании полученных данных рассчитывали основные фармакокинетические показатели, отражающие биодоступность каждого из действующих веществ, а также изучали взаимное влияние их комбинации на фармакокинетику. В ходе исследования проводили мониторинг основных параметров жизнедеятельности и лабораторных показателей у добровольцев, фиксируя появление нежелательных явлений (НЯ), а также серьезных НЯ.

Результаты. Двукратное увеличение дозы комбинированного препарата Дорсумио® приводило к сопоставимому увеличению показателей фармакокинетики каждого из действующих веществ. Существенного взаимного влияния миртазапина и тизанидина на их фармакокинетические показатели не выявлено. У одного из добровольцев, принявшего участие во втором этапе исследования, после совместного приема препаратов Каликста® и Сирдалуд® МР зарегистрировали два НЯ легкой степени тяжести, которые не потребовали врачебных вмешательств и разрешились самостоятельно без каких-либо последствий для здоровья.

Заключение. При совместном применении миртазапина и тизанидина в виде свободной или фиксированной комбинации не отмечалось различий в профиле их безопасности. Было показано отсутствие взаимного влияния исследуемой комбинации действующих веществ на фармакокинетику каждого из компонентов.

Ключевые слова: фармакокинетические взаимодействия; миртазапин; тизанидин; Дорсумио®; безопасность.

Контакты: Максим Андреевич Пасько; Maksim.Pasko@valentapharm.com

Для ссылки: Гончаров АС, Григорьев АВ, Глобенко АА, Гончаров ИС, Муратов КА, Ярошенко ДВ, Сидорова АА, Капашин АВ, Ковчан ОВ, Башкатова АИ, Пасько МА. Изучение фармакокинетических параметров, безопасности и межлекарственного взаимодействия миртазапина и тизанидина в составе нового оригинального лекарственного препарата Дорсумио®. Неврология, нейропсихиатрия, психосоматика. 2023;15(4):80–88. DOI: 10.14412/2074-2711-2023-4-80-88

Pharmacokinetic parameters, safety and drug-drug interactions of mirtazapine and tizanidine, combined in the new original drug Dorsumio®

Goncharov A.S.¹, Grigoriev A.V.², Globenko A.A.³, Goncharov I.S.¹, Muratov K.A.¹,

Yaroshenko D.V.², Sidorova A.A.², Kapashin A.V.³, Kovchan O.V.³, Bashkatova A.I.³, Pasko M.A.³

¹Serta Clinic LLC, Moscow; ²Analytical Spectrometry LLC, St. Petersburg; ³JSC Valenta Pharm, Moscow

¹34, 1st Kuryanovskaya St., Build. 2, Moscow 109235, Russia; ²34B, Engelsa Prosp.,
St. Petersburg 194156, Russia; ³26, Ryabinovaya St., Build. 10, Moscow 121471, Russia

Objective: to study the pharmacokinetic parameters and safety of Dorsumio® (mirtazapine + tizanidine, extended-release tablets, 15 mg + 6 mg, JSC Valenta Pharm, Russia) taken once by healthy volunteers in comparison with Calixta®, a monocomponent drug (INN: Mirtazapine, film-

coated tablets, 30 mg, Belupo, Drugs and Cosmetics d.d., Republic of Croatia) and Sirdalud® MR (INN: Tizanidine, modified-release capsules, 6 mg, Novartis Pharma AG, Switzerland) with an evaluation of their drug interactions when taken concomitantly or separately.

Material and methods. A two-stage, randomized, comparative cross-over study of the pharmacokinetics and safety of the complex drug Dorsumio® was conducted. In the first stage, volunteers alternated between taking one or two tablets of the study drug in two administration periods; in the second stage, subjects alternated between taking the reference monodrugs Calixta® and Sirdalud® MR alone and in a joint combination in three administration periods. A total of 38 volunteers were randomized into the study, of which 14 subjects participated in the first and 24 in the second stage of the study. Quantitative levels of mirtazapine and tizanidine were determined by high-performance liquid chromatography with tandem mass spectrometry. Based on the data obtained, the main pharmacokinetic parameters reflecting the bioavailability of each drug were calculated, and the mutual influence of their combination on pharmacokinetics was also studied. During the study, vital signs and laboratory parameters of the subjects were monitored, and the occurrence of adverse events (AEs) and serious AEs was recorded.

Results. A two-fold increase in the dose of the combination drug Dorsumio® resulted in a comparable increase in the pharmacokinetics of the individual drugs. There was no significant reciprocal effect of mirtazapine and tizanidine on their pharmacokinetic parameters. In one of the subjects participating in the second stage of the study, two mild side effects were registered after the joint use of Calixta® and Sirdalud® MR that did not require medical intervention and resolved on their own without health consequences.

Conclusion. There were no differences in the safety profile of the combined use of mirtazapine and tizanidine in the form of a free or fixed combination. It was shown that the investigated drug combination had no mutual influence on the pharmacokinetics of the individual components.

Keywords: pharmacokinetic interactions; mirtazapine; tizanidine; Dorsumio®; safety.

Contact: Maxim Andreevich Pasko; Maksim.Pasko@valentapharm.com

For reference: Goncharov AS, Grigoriev AV, Globenko AA, Goncharov IS, Muratov KA, Yaroshenko DV, Sidorova AA, Kapashin AV, Kovchan OV, Bashkatova AI, Pasko MA. Pharmacokinetic parameters, safety and drug-drug interactions of mirtazapine and tizanidine, combined in the new original drug Dorsumio®. *Nevrologiya, neiropsikhiatriya, psikhosomatika* = *Neurology, Neuropsychiatry, Psychosomatics*. 2023;15(4):80–88. DOI: 10.14412/2074-2711-2023-4-80-88

Скелетно-мышечная боль в спине является одной из самых частых причин обращения за медицинской помощью [1]. По данным О. Airaksinen и соавт. [2], у большей части населения (до 84% от всей популяции) на протяжении жизни отмечается не менее одного эпизода боли в нижней части спины. Чаще всего боль в спине появляется в результате мышечного перенапряжения или спазма, вызванного неподготовленными движениями, интенсивными физическими действиями или вследствие длительных статических нагрузок. Другой причиной появления боли в области спины является рефлекторное напряжение мышц при остеохондрозе и спондилоартрите пояснично-крестцового отдела позвоночника [3]. В многочисленных исследованиях было установлено, что существует патогенетическая связь между болью в спине и психоэмоциональными расстройствами, такими как депрессия, генерализованное тревожное расстройство и нарушение сна [4]. Представляет интерес исследование Е.А. Третьяковой и Ю.В. Каракуловой [5], которое показало, что у пациентов с поясничной дорсопатией и компрессионными радикулярными синдромами отмечается снижение содержания сывороточного серотонина, а также наблюдается корреляция этих изменений со степенью выраженности невропатической боли и депрессии. При этом между депрессией и хронической болью в спине существует двунаправленная связь — каждая из нозологий является самостоятельным фактором риска развития другой патологии. Это объясняется анатомической близостью участков мозга, обрабатывающих эмоциональные и болевые сигналы (зона передней поясной коры, островковая область и префронтальная кора) [6].

Для купирования боли в области спины назначают препараты из различных фармакотерапевтических групп. Наиболее часто в клинической практике применяют нестероидные противовоспалительные средства, а также препараты, обладающие миорелаксирующим действием.

Тизанидин представляет собой миорелаксант центрального действия, который за счет стимуляции пресинаптических α_2 -адренорецепторов опосредованно подавляет активацию рецепторов N-метил-D-аспартата (NMDA). Основным местом приложения его действия является спинной мозг. При этом на уровне промежуточных нейронов спинного мозга происходит торможение полисинаптической передачи потенциала действия. Фармакологический эффект проявляется в виде снижения мышечного тонуса [7].

В доклинических исследованиях при моделировании повреждения спинного мозга тизанидин продемонстрировал также анальгетический эффект [8–11]. Миорелаксирующий эффект препарата проявлялся во время проведения клинических исследований с участием пациентов со спастичностью различного генеза (на фоне повреждения спинного мозга или рассеянного склероза), при этом было установлено превосходство тизанидина над плацебо [12–14]. Исследование на пациентах с хронической спастичностью, ассоциированной с гемиплегией, показало превосходство тизанидина над диазепамом [15].

Миртазапин принадлежит к фармакотерапевтической группе «антидепрессанты» и является антагонистом пресинаптических α_2 -адренорецепторов в центральной нервной системе, который также усиливает норадренергическую и серотонинергическую передачу нервных импульсов. В ряде клинических исследований была установлена эффективность миртазапина у пациентов с большим депрессивным расстройством [16–19]. Помимо основного антидепрессивного эффекта также была выявлена способность миртазапина стимулировать мю- и каппа-3-опиоидные рецепторы, что в сочетании с влиянием на норадренергические и серотонинергические рецепторы приводило к антиноцицептивному эффекту [20].

АО «Валента Фарм» провело собственные доклинические и клинические исследования, которые показали эффек-

ктивность нового комбинированного препарата Дорсумио® (миртазапин + тизанидин, таблетки с пролонгированным высвобождением, 15 мг + 6 мг), назначаемого по показанию: хронический невропатический или смешанный болевой синдром (люмбаго, ишиас или боль в нижней части спины), сопровождающийся психоэмоциональными нарушениями (легкая или умеренная депрессия).

Целью настоящего исследования было изучение фармакокинетических параметров и безопасности лекарственного препарата Дорсумио® (миртазапин + тизанидин, таблетки с пролонгированным высвобождением, 15 мг + 6 мг, АО «Валента Фарм», Россия) при его однократном приеме здоровыми добровольцами в сравнении с монокомпонентными препаратами Каликста® (таблетки, покрытые пленочной оболочкой, 30 мг, «БЕЛУПО, лекарства и косметика д.д.», Республика Хорватия) и Сирдалуд® МР (капсулы с модифицированным высвобождением, 6 мг, «Новартис Фарма АГ», Швейцария) с оценкой их межлекарственного взаимодействия при одновременном или раздельном приеме.

Материал и методы. Данное исследование было проведено после получения одобрения Совета по этике (выписка из протокола заседания Совета по этике Минздрава России № 298 от 18.01.2022) и Минздрава России (Разрешение на проведение клинических исследований № 51 от 01.02.2022), а также после получения одобрения от локального этического комитета (выписка из протокола заседания № 42 от 17.02.2022). Исследование было проведено в соответствии с протоколом, принципами Хельсинкской декларации Всемирной медицинской ассоциации (в актуальной редакции), стандартами по Надлежащей клинической практике (ICH E6 GCP) и регламентировалось действующим законодательством Российской Федерации и Евразийского экономического союза.

В исследование включали здоровых добровольцев в возрасте от 18 до 45 лет, подписавших информированное согласие, прошедших физикальное и лабораторно-инструментальное обследование и соответствующих следующим *критериям включения*: систолическое артериальное давление в диапазоне 100–130 мм рт. ст. и диастолическое артериальное давление 60–90 мм рт. ст.; частота сердечных сокращений – 60–80 уд/мин; индекс массы тела (ИМТ) от 18 до 30 кг/м² (при массе тела мужчин ≥55 кг, а женщин ≥45 кг); отрицательный анализ мочи на содержание наркотических и сильнодействующих лекарственных средств; отрицательный тест на содержание паров алкоголя в выдыхаемом воздухе. Добровольцы должны были соблюдать режим дня и питания, иметь возможность посетить все запланированные визиты и находиться в исследовательском центре в течение всех периодов исследования. Женщины репродуктивного возраста должны были воздерживаться от половых контактов или использовать двойной барьерный метод контрацепции в течение всего периода участия в исследовании, начиная с периода скрининга, и в течение 3 нед после окончания исследования. Мужчины предоставили согласие использовать двойной барьерный метод контрацепции в течение всего периода участия в исследовании и в течение 3 нед после окончания исследования.

К основным *критериям не включения* относились: отягощенный аллергологический анамнез; лекарственная непереносимость миртазапина и тизанидина, а также вспомогательных веществ, входящих в состав препарата; неперено-

симость лактозы, дефицит лактазы, глюкозо-галактозная мальабсорбция; наличие хронических заболеваний; хирургические вмешательства на желудочно-кишечном тракте (за исключением аппендэктомии); перенесенные острые инфекционные заболевания менее чем за 4 нед до визита скрининга; прием лекарственных препаратов, оказывающих влияние на гемодинамику и функцию печени, менее чем за 2 мес до проведения скрининга; прием любых лекарственных препаратов менее чем за 2 нед до проведения скрининга или разовый прием лекарственных препаратов за 7 дней до визита скрининга; применение гормональных контрацептивов менее чем за 2 мес до проведения скрининга. Курьезы (более 10 сигарет в день), доноры крови (последняя сдача крови менее чем за 2 мес до визита скрининга), лица, принимающие алкоголь более чем 10 ед. в неделю в течение месяца до включения в исследование, а также добровольцы с положительными результатами анализов на ВИЧ, сифилис, гепатиты В или С не включались в исследование. Неспособность добровольца соблюдать требования протокола клинического исследования, а также любые другие причины, которые, по мнению исследователя, могли препятствовать участию в исследовании, являлись критериями не включения.

Проведенное исследование по своему дизайну являлось открытым двухэтапным одноцентровым рандомизированным перекрестным сравнительным исследованием I фазы. Оно состояло из периода скрининга длительностью до 3 нед и двух этапов, каждый из которых, в свою очередь, состоял из периодов дозирования и отбора образцов для фармакокинетического анализа (два периода на этапе I и три периода на этапе II), а также периода последующего наблюдения. Было скринировано 50 добровольцев, 38 из которых были рандомизированы для участия в исследовании. На этапе I в исследовании приняли участие 14 добровольцев, которые были разделены на две группы по 7 человек в зависимости от последовательности приема исследуемого препарата (1A1B и 1B1A, где 1A – однократный прием одной таблетки препарата Дорсумио®, 1B – однократный прием двух таблеток препарата Дорсумио®). На этапе II было рандомизировано 24 добровольца, разделенных на три группы по 8 человек в зависимости от последовательности приема референтных монокомпонентных препаратов, а также их комбинации (2A2B2C, 2B2C2A и 2C2A2B, где 2A – однократный прием двух капсул препарата Сирдалуд® МР и одной таблетки препарата Каликста®, 2B – однократный прием двух капсул препарата Сирдалуд® МР; 2C – однократный прием одной таблетки препарата Каликста®). В представленном исследовании все препараты принимались в дозах и комбинациях, определенных как «вмешательства». Подробно схема вмешательств представлена в табл. 1. Отмывочный период между периодами составлял 14±1 день. Продолжительность наблюдения за участниками после окончания приема составила 14±2 дня. Общая продолжительность участия в исследовании отдельного добровольца составляла не более 52 дней для этапа I и не более 67 дней для этапа II. Итоговую оценку безопасности выполняли на визите наблюдения при посещении добровольцем исследовательского центра или посредством телефонного звонка.

На этапе I в каждом из периодов исследования у добровольцев отбирали 31 (16 + 15) образец крови по 4 мл (всего 124 мл) для фармакокинетического анализа. График от-

бора образцов крови для определения концентрации тизанидина был представлен следующими временными точками: до приема препарата (0 мин), через 20 мин, 40 мин, 1 ч, 1 ч 30 мин, 2 ч, 2 ч 30 мин, 3 ч, 4 ч, 5 ч, 6 ч, 8 ч, 10 ч, 12 ч, 24 ч и 48 ч после приема препарата. Для миртазапина с учетом его фармакокинетики были выбраны следующие временные точки отбора крови: до приема препарата (0 мин), через 20 мин, 40 мин, 1 ч, 1 ч 30 мин, 2 ч, 2 ч 30 мин, 3 ч, 4 ч, 6 ч, 8 ч, 12 ч, 24 ч, 48 ч и 72 ч после приема препарата.

На этапе II отбор образцов крови для фармакокинетического анализа проводился следующим образом: у добровольцев, получивших вмешательство 2А, в соответствующем периоде было отобрано 29 (14 + 15) образцов крови по 4 мл (всего 116 мл); у добровольцев, получивших вмешательство 2В, в соответствующем периоде было отобрано 14 образцов крови по 4 мл (всего 56 мл); у добровольцев, получивших вмешательство 2С, в соответствующем периоде было отобрано 15 образцов крови по 4 мл (всего 60 мл). График отбора крови для определения концентрации тизанидина был представлен следующими точками: до приема препарата (0 мин) и через 1 ч, 2 ч, 3 ч, 4 ч, 5 ч, 6 ч, 7 ч, 8 ч, 9 ч, 10 ч, 12 ч, 24 ч и 48 ч после приема препарата. График отбора крови для определения концентрации миртазапина соответствовал последовательности: до приема препарата (0 мин), через 20 мин, 40 мин, 1 ч, 1 ч 30 мин, 2 ч, 2 ч 30 мин, 3 ч, 4 ч, 6 ч, 8 ч, 12 ч, 24 ч, 48 ч и 72 ч после приема препарата.

Количественное определение тизанидина и миртазапина в плазме крови осуществлялось с помощью метода высокоэффективной жидкостной хроматографии с tandem-масс-спектрометрическим детектированием. Валидированы следующие параметры метода: селективность, нижний предел количественного определения, линейный диа-

пазон, эффект переноса, прецизионность, правильность, степень извлечения, матричный фактор и стабильность. В качестве внутренних стандартов применяли дейтерированные производные аналитов — тизанидин-d4 и миртазапин-d3. Нижний предел количественного определения для тизанидина составил 0,2 нг/мл (линейный диапазон от 0,2 до 20 нг/мл), а для миртазапина — 1 нг/мл (линейный диапазон от 1 до 100 нг/мл).

Статистический анализ фармакокинетических параметров проводили при помощи программного обеспечения SAS® версии 9.4 (SAS Institute, Cary, NC, США); результаты статистического анализа сверяли с результатами программы WinNonlin 8.3 (Pharsight® Corporation, Certara Inc., Princeton, NJ, США). Оценка первичных данных, а также клинических показателей выполнялась при помощи методов описательной статистики в программе SAS® версии 9.4 (SAS Institute, Cary, NC, США).

Взаимное влияние тизанидина и миртазапина на фармакокинетические параметры оценивалось при одновременном и раздельном приеме препаратов Сирдалуд® МР и Каликста® в дозах 12 и 30 мг соответственно, на основании изучения относительной биодоступности в различных сценариях приема (одновременно или раздельно). С этой целью проводился расчет 90% доверительных интервалов (ДИ) для отношений максимальной плазменной концентрации (C_{max}), площади под кривой «плазменная концентрация — время» с момента приема лекарственного препарата до последней определяемой концентрации во временной точке t ($AUC_{(0-t)}$), а также площади под кривой «плазменная концентрация — время» с момента приема лекарственного препарата до бесконечности ($AUC_{(0-\infty)}$). Анализ проводился на логарифмически преобразованных данных с включением в модель факторов «препарат», «период» и «последовательность» в качестве фиксированных эффектов и фактора «испытуемые» в качестве случайных эффектов.

Вывод об отсутствии взаимного влияния считался подтвержденным при условии, что границы рассчитанных 90% ДИ фармакокинетических параметров (C_{max} , $AUC_{(0-t)}$ и $AUC_{(0-\infty)}$) находились в пределах интервала 80,00–125,00%.

Оценку безопасности проводили на основании жалоб, данных по наблюдению за основными параметрами жизнедеятельности, лабораторным показателям (общий и биохимический анализ крови, общий анализ мочи), изменениям электрокардиограммы и по частоте и тяжести выявленных нежелательных явлений (НЯ) и серьезных НЯ (СНЯ).

Результаты. Исследуемая популяция. Анализ фармакокинетических данных и оценка безопасности проведены у 38 добровольцев. Средний возраст добровольцев на этапе I составил $31,9 \pm 7,47$ года. Средние показатели ИМТ добровольцев составили

Таблица 1. Описание вмешательств, предусмотренных в исследовании

Table 1. Description of the interventions envisaged in the study

Этап	Вмешательство	Описание
I (n=14)	1А	Однократный пероральный прием препарата Дорсумио®, таблетки с пролонгированным высвобождением, 15 мг + 6 мг (АО «Валента Фарм», Россия) в разовой дозе 15 мг + 6 мг (одна таблетка)
	1В	Однократный пероральный прием препарата Дорсумио®, таблетки с пролонгированным высвобождением, 15 мг + 6 мг (АО «Валента Фарм», Россия) в разовой дозе 30 мг + 12 мг (две таблетки)
II (n=24)	2А	Совместный однократный пероральный прием препарата Сирдалуд® МР, капсулы с модифицированным высвобождением, 6 мг («Новартис Фарма АГ», Швейцария) в дозе 12 мг (две капсулы) и Каликста®, таблетки, покрытые пленочной оболочкой, 30 мг («БЕЛУПО, лекарства и косметика д.д.», Республика Хорватия) в дозе 30 мг (одна таблетка)
	2В	Однократный пероральный прием препарата Сирдалуд® МР, капсулы с модифицированным высвобождением, 6 мг («Новартис Фарма АГ», Швейцария) в дозе 12 мг (две капсулы)
	2С	Однократный пероральный прием препарата Каликста®, таблетки, покрытые пленочной оболочкой, 30 мг («БЕЛУПО, лекарства и косметика д.д.», Республика Хорватия) в дозе 30 мг (одна таблетка)

Таблица 2. *Фармакокинетические показатели исследуемых лекарственных средств*
Table 2. *Pharmacokinetic parameters of the studied drugs*

Показатель	Миртазапин				Тизанидин			
	1A	1B	2A	2C	1A	1B	2A	2B
$C_{\max}$, нг/мл	32,857±11,043	59,007±19,441	74,213±33,202	69,404±23,003	4,467±1,866	10,576±4,087	8,95±4,329	8,681±4,158
$T_{\max}$, ч	1 (0,67–1,5)	1 (0,67–6)	1 (0,67–8)	1,5 (0,67–4)	3,5 (1–5)	5 (1–6)	5 (3–12)	5 (1–12)
$AUC_{(0-t)}$, ч • нг/мл	229,361± 81,134	510,687± 165,089	673,24± 249,924	650,389± 222,769	28,698± 16,858	72,15± 29,746	83,073± 44,527	81,279± 49,42
$AUC_{(0-\infty)}$, ч • нг/мл	261,096± 91,756	566,734± 189,352	762,841± 286,483	734,174± 276,21	31,638± 18,477	75,778± 31,257	87,458± 45,918	88,519± 48,758
$AUC_{\%Extrap}$, %	12,055±3,36	9,514±3,353	11,358±6,688	10,522±4,102	9,527±3,394	4,922±2,896	8,307±5,196	9,432±9,749
K_{el} , ч ⁻¹	0,053±0,028	0,04±0,018	0,03±0,009	0,034±0,012	0,22±0,092	0,155±0,072	0,176±0,124	0,182±0,105
$t_{1/2}$, ч	16,581±8,165	20,377±8,271	25,182±8,741	22,861±6,961	3,803±1,853	5,233±1,926	5,267±2,322	5,129±2,756
MRT, ч	11,548±4,315	14,069±3,605	16,815±3,084	16,694±3,532	4,751±1,002	5,931±0,848	8,174±1,295	7,784±1,492
V_d , л	1328,813± 326,894	1564,205± 433,088	1575,013± 650,813	1423,126± 414,695	1194,375± 468,31	1271,965± 405,917	1331,942± 1020,878	1243,188± 888,328
CL, л/ч	64,975± 24,435	58,123± 17,477	44,839± 16,607	46,344± 16,46	252,657± 126,662	185,515± 75,592	188,464± 117,326	166,643± 70,744

Примечание. $C_{\max}$ – максимальная концентрация (M±SD); $T_{\max}$ – время достижения максимальной концентрации [Me (Min – Max)]; $AUC_{(0-t)}$ – площадь под фармакокинетической кривой «концентрация – время» от начального момента времени до момента последнего введения (M±SD); $AUC_{(0-\infty)}$ – площадь под фармакокинетической кривой «концентрация – время», экстраполированная до бесконечности (M±SD); $AUC_{\%Extrap}$ – отношение $AUC_{(0-t)}$ к $AUC_{(0-\infty)}$; K_{el} – константа элиминации (M±SD); $t_{1/2}$ – период полувыведения (M±SD); MRT – среднее время удерживания (M±SD); V_d – кажущийся объем распределения (M±SD); CL – клиренс (M±SD).

25,1±2,40 и 21,6±2,50 кг/м² в группах 1A1B и 1B1A соответственно. На этапе II средний возраст добровольцев составил 32,4±7,08 года. Среднее значение показателя ИМТ в группе 2A2B2C составило 26,9±2,11 кг/м², в группе 2B2C2A – 25,1±2,07 кг/м², в группе 2C2A2B – 22,3±1,61 кг/м².

Результаты фармакокинетического анализа. В табл. 2 обобщены результаты измерения основных показателей фармакокинетики у добровольцев на обоих этапах исследования.

На рис. 1 и 2 представлены фармакокинетические профили миртазапина и тизанидина после приема комбинированного препарата Дорсумио® в дозах 15 мг + 6 мг или 30 мг + 12 мг.

По результатам дисперсионного анализа (ANOVA) отношение геометрических средних логарифмически преобразованных (GeoLSM) основных фармакокинетических параметров, характеризующих биодоступность миртазапина GeoLSM [1B] / GeoLSM [1A] с соответствующим 90% ДИ составило: для $AUC_{(0-t)}$ – 225,97% (210,85–242,18%), для $AUC_{(0-\infty)}$ – 219,62% (206,15–233,96%), для $C_{\max}$ – 178,69% (146,24–218,35%).

При анализе логарифмически преобразованных фармакокинетических параметров миртазапина было установлено, что повышение дозы исследуемого препарата в два раза приводило к соответствующему повышению показателей фармакокинетики миртазапина приблизительно в два раза; это свидетельствует о том, что совместное введение миртазапина и тизанидина (применение комбинированного препарата) не оказывает влияния на линейный характер дозозависимости миртазапина.

В результате проведенного дисперсионного анализа было рассчитано отношение фармакокинетических показателей, характеризующих биодоступность тизанидина, GeoLSM [1B] / GeoLSM [1A]. Рассчитанное значение с 90% ДИ для $AUC_{(0-t)}$ составило 270,47% (240,35–304,37%), для $AUC_{(0-\infty)}$ – 257,32% (230,19–287,65%), для $C_{\max}$ – 240,13% (220,5–261,52%).

Так же как и в случае с миртазапином, повышение дозы исследуемого препарата в два раза приводило к соответствующему повышению фармакокинетических показателей тизанидина приблизительно в два раза, что свидетельствует о линейном характере дозозависимости тизанидина.

На рис. 3 представлены фармакокинетические профили миртазапина после его приема в составе препарата Каликста® совместно с препаратом Сирдалуд® (вмешательство 2A) или в качестве единственного препарата (вмешательство 2C).

По результатам проведенного дисперсионного анализа отношение фармакокинетических показателей, отражающих биодоступность миртазапина, GeoLSM [2A] / GeoLSM [2C], с соответствующим 90% ДИ составило: для $AUC_{(0-t)}$ – 102,56% (93,28–112,76%), для $AUC_{(0-\infty)}$ – 103,72% (94,89–113,36%), для $C_{\max}$ – 102,53% (87,12–120,68%).

При анализе логарифмически преобразованных фармакокинетических параметров было установлено, что 90% ДИ для отношения геометрических средних каждого из логарифмически преобразованных исследованных фармакокинетических параметров миртазапина не выходили за пределы допустимого диапазона эквивалентности (80,00–125,00%),

что указывает на отсутствие влияния совместного приема мirtазапина и тизанидина на показатели биодоступности мirtазапина.

На рис. 4 представлены фармакокинетические профили тизанидина после его приема в составе препарата Сирдалуд® совместно с препаратом Каликста® (вмешательство 2А) или в качестве единственного препарата (вмешательство 2В).

Рассчитанные отношения основных фармакокинетических параметров, характеризующих биодоступность тизанидина, GeoLSM [2А] / GeoLSM [2В], с соответствующим 90% ДИ составили: для $AUC_{(0-t)}$ – 101,42% (88,56–116,16%), для $AUC_{(0-\infty)}$ – 97,92% (86,54–110,79%), для C_{max} – 100,5% (90,85–111,17%).

Расчет 90% ДИ показал, что отношения геометрических средних каждого из логарифмически преобразованных основных фармакокинетических параметров тизанидина не

выходили за пределы допустимого диапазона эквивалентности (80,00–125,00%), что указывает на отсутствие влияния совместного приема мirtазапина и тизанидина на показатели биодоступности тизанидина.

Безопасность. За время исследования было зарегистрировано два случая НЯ у одного добровольца: развитие гипотензии, а также эпизод брадикардии. Оба НЯ развились одновременно у добровольца, принявшего участие во втором этапе исследования, при совместном приеме препаратов Сирдалуд® МР и Каликста®. Исследователь расценил данные НЯ как возможно связанные с препаратами исследования. Оба НЯ были легкой степени тяжести и не потребовали проведения лечебных мероприятий, разрешившись без последствий в течение 35 мин. СНЯ или иных значимых НЯ, в том числе повлекших за собой выбывание добровольца из исследования или исключение данных из фармакокинетического анализа, а также случаев беременности у участниц исследования не было зарегистрировано ни на одном из этапов исследования.

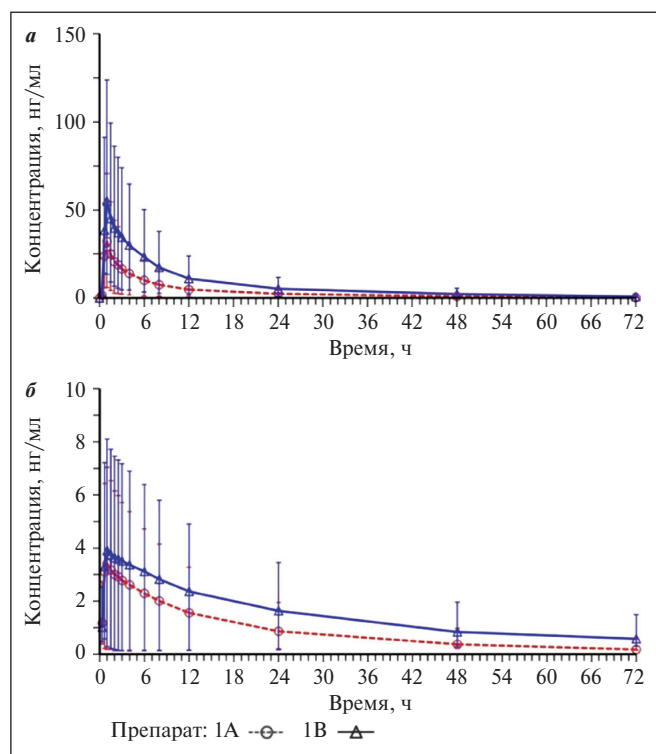


Рис. 1. Усредненные фармакокинетические профили концентрации мirtазапина в плазме крови добровольцев после однократного приема препарата Дорсумио®, таблетки с пролонгированным высвобождением (АО «Валента Фарм», Россия) в дозах 15 мг + 6 мг (1А) и 30 мг + 12 мг (1В) в линейных (а) и полулогарифмических (б) координатах; ошибки соответствует 90% ДИ¹

Fig. 1. Average pharmacokinetic profiles of mirtazapine concentration in blood plasma of volunteers after a single dose of Dorsumio®, extended-release tablets (JSC Valenta Pharm, Russia) at doses 15 mg + 6 mg (1A) and 30 mg + 12 mg (1B) in linear (a) and semi-logarithmic (b) coordinates; error value corresponds to 90% CI

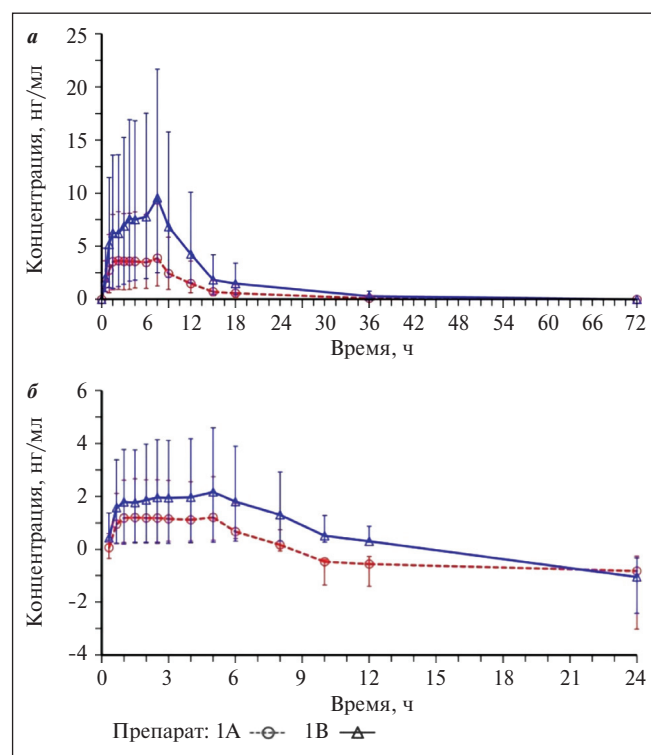


Рис. 2. Усредненные фармакокинетические профили концентрации тизанидина в плазме крови добровольцев после однократного приема препарата Дорсумио®, таблетки с пролонгированным высвобождением (АО «Валента Фарм», Россия) в дозах 15 мг + 6 мг (1А) и 30 мг + 12 мг (1В) в линейных (а) и полулогарифмических (б) координатах; величина ошибки соответствует 90% ДИ

Fig. 2. Averaged pharmacokinetic profiles of tizanidine concentration in blood plasma of volunteers after a single dose of Dorsumio®, extended-release tablets (JSC Valenta Pharm, Russia) at doses 15 mg + 6 mg (1A) and 30 mg + 12 mg (1B) in linear (a) and semi-logarithmic (b) coordinates; error value corresponds to 90% CI

¹Цветные рисунки к этой статье представлены на сайте журнала: nnp.ima-press.net

Обсуждение. Изучение межлекарственных взаимодействий новых комбинаций лекарственных веществ на ранних стадиях разработки позволяет избежать потенциально опасных ситуаций, связанных с их применением. Различают два основных вида взаимодействий — фармакокинетическое и фармакодинамическое. Первое из них является результатом влияния, при котором одно из исследуемых веществ изменяет фармакокинетические параметры другого. Во втором случае речь идет о влиянии на механизм действия, а также об изменении биологических эффектов, например за счет изменения взаимодействия действующего вещества с рецепторами. В представленном исследовании изучались фармакокинетические аспекты лекарственного взаимодействия мirtазапина и тизанидина [21].

Обзор данных литературы не выявил предпосылок для фармакокинетических взаимодействий изучаемых веществ. В исследованиях С. J. Timmer и соавт. [22] и F. L. Tse и соавт. [23] приводятся сведения о линейном характере влияния

дозы на фармакокинетические параметры мirtазапина и тизанидина. Исследования метаболизма мirtазапина показывают, что при попадании в печень он преимущественно подвергается конъюгации, при этом не исключается образование небольшого количества активных метаболитов при участии изоферментов цитохрома P450 — CYP2D6, CYP1A2 и CYP3A. Установлено, что у здоровых добровольцев, являющихся быстрыми метаболиторами по CYP2D6, амитриптилин не вызывал существенных изменений фармакокинетики мirtазапина; в свою очередь мirtазапин также не вызывал существенных изменений фармакокинетики амитриптилина. Мirtазапин также не оказывал влияния на фармакокинетику циметидина, являющегося слабым ингибитором изоферментов CYP1A2, CYP2D6 и CYP3A4 [24]. Процесс биотрансформации тизанидина происходит при участии изофермента CYP1A2, что сопровождается образованием неактивных метаболитов. В исследованиях с использованием изоферментов цитохрома *in vitro* на микросо-

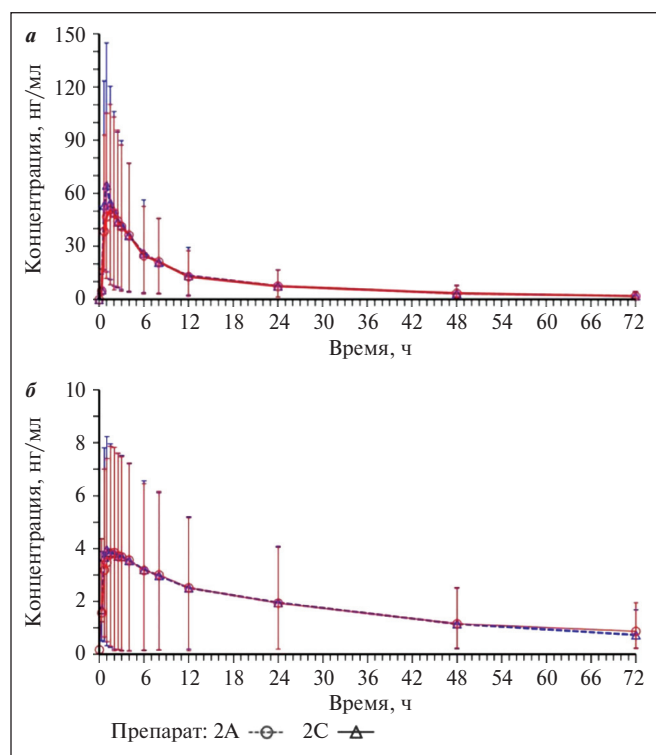


Рис. 3. Усредненные фармакокинетические профили концентрации мirtазапина в плазме крови добровольцев после однократного совместного приема препаратов Сирдалуд® МР («Новартис Фарма АГ», Швейцария) и Каликста® (2А) и отдельного приема препарата Каликста® («БЕЛУПО, лекарства и косметика д.д.», Республика Хорватия) (2С) в линейных (а) и полулогарифмических (б) координатах; величина ошибки соответствует 90% ДИ

Fig. 3. Averaged pharmacokinetic profiles of mirtazapine concentration in blood plasma of volunteers after single concomitant administration of Sirdalud® MR (Novartis Pharma AG, Switzerland) and Calixta® (2A) and separate administration of Calixta® (BELUPO drugs and cosmetics d.d., Republic of Croatia) (2C) in linear (a) and semilogarithmic (b) coordinates; error value corresponds to 90% CI

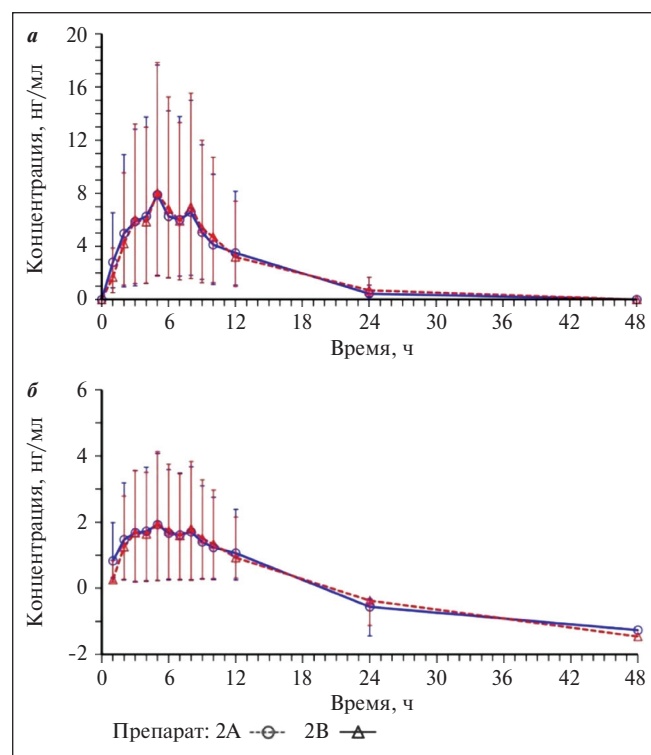


Рис. 4. Усредненные фармакокинетические профили концентрации тизанидина в плазме крови добровольцев после однократного совместного приема препаратов Сирдалуд® МР («Новартис Фарма АГ», Швейцария) и Каликста® (2А) и отдельного приема препарата Сирдалуд® МР («Новартис Фарма АГ», Швейцария) (2В) в линейных (а) и полулогарифмических (б) координатах; величина ошибки соответствует 90% ДИ

Fig. 4. Average pharmacokinetic profiles of tizanidine concentration in blood plasma of volunteers after single concomitant administration of Sirdalud® MR (Novartis Pharma AG, Switzerland) and Calixta® (2A) and a separate dose of Sirdalud® MR (Novartis Pharma AG, Switzerland) (2C) in linear (a) and semi-logarithmic (b) coordinates; error value corresponds to 90% CI

мальных фракциях печени человека было установлено, что ни тизанидин, ни его основные метаболиты не влияют на биотрансформацию других лекарственных средств, метаболизирующихся с участием изоферментов цитохрома [7]. Таким образом, несмотря на то что изофермент CYP1A2 принимает участие в биотрансформации обоих изучаемых веществ, ни одно из них не модулирует его активность.

Заключение. Результаты проведенного исследования свидетельствуют об отсутствии фармакокинетического взаимодействия между тизанидином и мirtазапином, а также подтверждают хороший профиль безопасности исследуемой комбинации. В рамках исследования были подтверждены данные о линейной дозозависимой фармакокинетике мirtазапина и тизанидина.

Л И Т Е Р А Т У Р А / R E F E R E N C E S

1. Головачева ВА, Табеева ГР, Фатеева ТГ. Ведение пациентов со скелетно-мышечной болью в спине и коморбидной тревогой. *Медицинский совет*. 2022;16(23):60-6. doi: 10.21518/2079-701X-2022-16-23-60-66 [Golovacheva VA, Tabeeva GR, Fateeva TG. Management of patients with musculoskeletal back pain and comorbid anxiety. *Meditsinskiy sovet = Medical Council*. 2022;16(23):60-6. doi: 10.21518/2079-701X-2022-16-23-60-66 (In Russ.)].
2. Airaksinen O, Brox JI, Cedraschi C, et al; COST B13 Working Group on Guidelines for Chronic Low Back Pain. Chapter 4. European guidelines for the management of chronic nonspecific low back pain. *Eur Spine J*. 2006 Mar;15(Suppl 2):S192-300. doi: 10.1007/s00586-006-1072-1
3. Головачева ВА. Как помочь пациенту с хронической неспецифической болью в нижней части спины. *Эффективная фармакотерапия*. 2019;15(19):38-42. doi: 10.33978/2307-3586-2019-15-19-38-42 [Golovacheva VA. How to Help a Patient with Chronic Non-Specific Low Back Pain. *Effektivnaya farmakoterapiya = Effective Pharmacotherapy*. 2019;15(19):38-42. doi: 10.33978/2307-3586-2019-15-19-38-42 (In Russ.)].
4. Nieminen LK, Pyysalo LM, Kankaanpää MJ. Prognostic factors for pain chronicity in low back pain: a systematic review. *Pain Rep*. 2021 Apr 1;6(1):e919. doi: 10.1097/PR9.0000000000000919
5. Третьякова ЕА, Каракулова ЮВ. Клинико-биохимическое исследование механизмов формирования хронической боли в пояснично-крестцовой области. *Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова*. 2011;111(9):58-60. [Tret'yakova EA, Karakulova YuV. Clinical and biochemical mechanisms of the formation of chronic low back pain. *Zhurnal neurologii i psikiatrii imeni S.S. Korsakova = S.S. Korsakov Journal of Neurology and Psychiatry*. 2011;111(9):58-60 (In Russ.)].
6. Климов ЛВ, Акарачкова ЕС. Боль в спине. Возрастные метаморфозы боли. Клиническое руководство. Москва: Издательство «Международное общество по изучению и эффективному контролю стресса и связанных с ним расстройств»; 2023. [Klimov LV, Akarachkova ES. *Bol' v spine. Vozrastnye metamorfozy boli. Klinicheskoe rukovodstvo* [Backache. Age metamorphoses of pain. Clinical guide]. Moscow: International Society for the Study and Effective Control of Stress and Related Disorders Publishing House; 2023 (In Russ.)].
7. FDA. Highlights of prescribing information for Zanaflex® (tizanidine hydrochloride). 2013. Available from: https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/label/2013/021447s011_020397s026lbl.pdf (accessed 10.06.2022).
8. Beltran-Villalobos KL, Ramirez-Marin PM, Cruz CA, Deciga-Campos M. Coadministration of tramadol and tizanidine in an experimental acute pain model in rat. *Drug Dev Res*. 2014 Dec;75(8):473-8. doi: 10.1002/ddr.21229. Epub 2014 Oct 18.
9. Hord AH, Chalfoun AG, Denson DD, Azevedo MI. Systemic tizanidine hydrochloride (Zanaflex) relieves thermal hyperalgesia in rats with an experimental mononeuropathy. *Anesth Analg*. 2001 Nov;93(5):1310-5. doi: 10.1097/00000539-200111000-00057
10. Kroin JS, McCarthy RJ, Penn RD, et al. Continuous intrathecal clonidine and tizanidine in conscious dogs: analgesic and hemodynamic effects. *Anesth Analg*. 2003 Mar;96(3):776-82. doi: 10.1213/01.ANE.0000048087.57487.0C
11. Ouyang H, Wang P, Huang W, et al. Spinal antinociceptive action of amiloride and its interaction with tizanidine in the rat formalin test. *Pain Res Manag*. 2015 Nov-Dec;20(6):321-6. doi: 10.1155/2015/902914. Epub 2015 Sep 10. Erratum in: *Pain Res Manag*. 2016;2016:6435156.
12. United Kingdom Tizanidine Trial Group. A double-blind, placebo-controlled trial of tizanidine in the treatment of spasticity caused by multiple sclerosis. *Neurology*. 1994;44(11 Suppl 9):S70-78.
13. Smith C, Birnbaum G, Carter JL, et al. Tizanidine treatment of spasticity caused by multiple sclerosis: results of a double-blind, placebo-controlled trial. US Tizanidine Study Group. *Neurology*. 1994 Nov;44(11 Suppl 9):S34-42; discussion S42-3.
14. Nance PW, Bugaresti J, Shellenberger K, et al. Efficacy and safety of tizanidine in the treatment of spasticity in patients with spinal cord injury. North American Tizanidine Study Group. *Neurology*. 1994 Nov;44(11 Suppl 9):S44-51; discussion S51-2.
15. Bes A, Eyssette M, Pierrot-Deseilligny E, et al. A multi-centre, double-blind trial of tizanidine, a new antispastic agent, in spasticity associated with hemiplegia. *Curr Med Res Opin*. 1988;10(10):709-18. doi: 10.1185/03007998809111122
16. Marttila M, Jääskeläinen J, Järvi R, et al. A double-blind study comparing the efficacy and tolerability of mirtazapine and doxepin in patients with major depression. *Eur Neuropsychopharmacol*. 1995 Dec;5(4):441-6. doi: 10.1016/0924-977X(95)00016-i
17. Wheatley DP, van Moffaert M, Timmerman L, Kremer CM. Mirtazapine: efficacy and tolerability in comparison with fluoxetine in patients with moderate to severe major depressive disorder. Mirtazapine-Fluoxetine Study Group. *J Clin Psychiatry*. 1998 Jun;59(6):306-12.
18. Amini H, Aghayan S, Jalili SA, et al. Comparison of mirtazapine and fluoxetine in the treatment of major depressive disorder: a double-blind, randomized trial. *J Clin Pharm Ther*. 2005 Apr;30(2):133-8. doi: 10.1111/j.1365-2710.2004.00585.x
19. Mullin J, Lodge A, Bennie E, et al. A multicentre, double-blind, amitriptyline-controlled study of mirtazapine in patients with major depression. *J Psychopharmacol*. 1996 Jan;10(3):235-40. doi: 10.1177/026988119601000310
20. Schreiber S, Rigai T, Katz Y, Pick CG. The antinociceptive effect of mirtazapine in mice is mediated through serotonergic, noradrenergic and opioid mechanisms. *Brain Res Bull*. 2002 Sep 30;58(6):601-5. doi: 10.1016/S0361-9230(02)00825-0
21. Polaka S, Koppiseti HP, Tekade M, et al. Chapter 12. Drug-drug interactions and their implications on the pharmacokinetics of the drugs. In: Tekade RK, editor. *Pharmacokinetics and toxicokinetic considerations*. Academic Press; 2022. Vol. 2. P. 291-322. doi: 10.1016/B978-0-323-98367-9.00007-X
22. Timmer CJ, Lohmann AAM, Mink CPA. Pharmacokinetic dose-proportionality study at steady state of mirtazapine from Remeron® tablets. *Hum Psychopharmacol Clin Exper*. 1995;10(S2):S97-S106. doi: 10.1002/hup.470100804
23. Tse FL, Jaffe JM, Bhuta S. Pharmacokinetics of orally administered tizanidine in healthy volunteers. *Fundam Clin Pharmacol*. 1987;1(6):479-88. doi: 10.1111/j.1472-8206.1987.tb00581.x
24. FDA. Highlights of prescribing information for Remeron® (mirtazapine). 2020. Available from: https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/label/2020/020415s029,%20021208s019lbl.pdf (accessed 10.06.2022).

Поступила/отрецензирована/принята к печати

Received/Reviewed/Accepted

14.05.2023/28.07.2023/31.07.2023

Заявление о конфликте интересов/Conflict of Interest Statement

Статья спонсируется компанией «Валента Фарм». Конфликт интересов не повлиял на результаты исследования. Авторы несут полную ответственность за предоставление окончательной версии рукописи в печать. Все авторы принимали участие в разработке концепции статьи и написании рукописи. Окончательная версия рукописи была одобрена всеми авторами.

This article has been supported by Valenta Pharm. The conflict of interest has not affected the results of the investigation. The authors are solely responsible for submitting the final version of the manuscript for publication. All the authors have participated in developing the concept of the article and in writing the manuscript. The final version of the manuscript has been approved by all the authors.

Гончаров А.С. <https://orcid.org/0009-0003-0480-0080>

Григорьев А.В. <https://orcid.org/0000-0002-0327-8644>

Глобенко А.А. <https://orcid.org/0000-0001-9295-2663>

Гончаров И.С. <https://orcid.org/0009-0004-4287-6358>

Муратов К.А. <https://orcid.org/0000-0002-4195-8907>

Ярошенко Д.В. — <https://orcid.org/0009-0008-9667-9922>

Сидорова А.А. <https://orcid.org/0000-0001-5022-0480>

Капашин А.В. <https://orcid.org/0000-0002-9437-0322>

Ковчан О.В. <https://orcid.org/0000-0003-0439-9402>

Башкатова А.И. <https://orcid.org/0000-0002-0490-474X>

Пасько М.А. <https://orcid.org/0000-0002-8518-3736>