



Результаты клинического исследования фазы I с участием здоровых добровольцев нового стимулятора растворимой гуанилатциклазы

В. В. Быков^{1,2} , П. Д. Юдина¹ , В. В. Ларченко^{1,2} , В. В. Кашталап³ ,
А. В. Быкова¹ , А. Е. Алифоренко¹ , К. Е. Кожуховский¹ ,
С. А. Станкевич¹ , Е. В. Ефимова⁴ , Т. П. Калашникова⁴ ,
И. В. Кулагина⁴ , А. И. Венгеровский² , В. А. Хазанов¹

¹ Общество с ограниченной ответственностью «Инновационные Фармакологические Разработки» (ООО «Ифар»). 634021, Россия, г. Томск, ул. Елизаровых, д. 79/4

² Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Сибирский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации (ФГБОУ ВО СибГМУ Минздрава России). 634050, Россия, г. Томск, Московский тракт, д. 2

³ Федеральное государственное бюджетное научное учреждение «Научно-исследовательский институт комплексных проблем сердечно-сосудистых заболеваний» (НИИ КПССЗ). 650002, Россия, г. Кемерово, бульвар имени академика Л. С. Барбараша, д. 6

⁴ Научно-исследовательский институт кардиологии – филиал Федерального государственного бюджетного научного учреждения «Томский национальный исследовательский медицинский центр Российской академии наук». 634012, Россия, г. Томск, ул. Киевская, д. 111а

✉ Контактное лицо: Быков Владимир Валерьевич. E-mail: preclin5_dep@iphar.ru

Резюме

Введение. Препарат Граник® (действующее вещество – производное индолинона GRS) – новый отечественный, независимый от оксида азота стимулятор растворимой гуанилатциклазы. Стимуляция растворимой гуанилатциклазы представляет собой перспективный подход к терапии сердечно-сосудистых заболеваний, вызванных тромбозом, особенно при противопоказаниях к назначению традиционных антиагрегантов и антикоагулянтов, создающих высокий риск кровотечений. Препарат Граник® находился на фазе I клинических исследований, и данная публикация посвящена оценке его безопасности и фармакокинетики у здоровых добровольцев.

Цель. Целью исследования являлось изучение переносимости, безопасности и фармакокинетики препарата Граник®, капсулы, 20 мг, у здоровых добровольцев после приема натощак в дозах 20, 40 и 60 мг в течение 7 дней.

Материалы и методы. В двойном слепом плацебоконтролируемом исследовании принимали участие 48 здоровых добровольцев мужского пола, получавших в течение 7 дней препарат Граник® в дозах 20, 40 и 60 мг или плацебо. Переносимость препарата оценивалась как хорошая, удовлетворительная или неудовлетворительная на основе субъективных данных от добровольцев. Оценка безопасности включала анализ нежелательных явлений, лабораторных показателей, данных электрокардиограммы и мониторинг жизненно важных функций. Концентрацию вещества GRS в плазме определяли методом высокоэффективной жидкостной хроматографии с tandemным масс-спектрометрическим детектированием. Статистический анализ выполняли с помощью языка программирования R v.3.5 (Revolution Analytics, США) и с применением методов параметрической и непараметрической статистики в зависимости от характера распределения данных.

Результаты и обсуждение. Препарат Граник® в дозах 20, 40 и 60 мг после приема в течение 7 дней здоровыми добровольцами (по 16 участников в 3 когорты) продемонстрировал хорошую переносимость и безопасность. Фармакокинетические параметры значительно варьировали в зависимости от принятой дозы. Максимальная концентрация соединения GRS в плазме достигалась в среднем за 0,5–1,5 ч. При приеме препарата Граник® в дозе 60 мг вещество GRS длительно находилось в плазме: период полуэлиминации составлял $24,61 \pm 10,40$ ч. При приеме в дозах 20 и 40 мг удаление из плазмы ускорялось: период полуэлиминации уменьшался до $4,34 \pm 3,61$ ч и $3,69 \pm 5,09$ ч соответственно. Коэффициент накопления вещества GRS статистически значимо не различался при приеме препарата Граник® в диапазоне доз 20–60 мг в сутки.

© Быков В. В., Юдина П. Д., Ларченко В. В., Кашталап В. В., Быкова А. В., Алифоренко А. Е., Кожуховский К. Е., Станкевич С. А., Ефимова Е. В., Калашникова Т. П., Кулагина И. В., Венгеровский А. И., Хазанов В. А., 2026

© Издатель ООО «Центр Фармацевтической Аналитики», 2026

© Bykov V. V., Yudina P. D., Larchenko V. V., Kashtalap V. V., Bykova A. V., Aliforenko A. E., Kozhukhovskiy K. E., Stankevich S. A., Efimova E. V., Kalashnikova T. P., Kulagina I. V., Vengerovskii A. I., Khazanov V. A., 2026

© Publisher LLC "Center of Pharmaceutical Analytics", 2026

Заключение. При курсовом применении препарат Граник® продемонстрировал хорошую переносимость и благоприятный профиль безопасности. Полученные результаты обосновывают переход к следующей фазе клинических исследований препарата Граник®.

Ключевые слова: препарат Граник®, производное индолинона GRS, безопасность, фармакокинетика

Конфликт интересов. Авторы декларируют отсутствие явных и потенциальных конфликтов интересов, связанных с публикацией настоящей статьи.

Вклад авторов. В. В. Ларченко, А. Е. Алифоренко отвечали за организацию и проведение клинического исследования, участвовали в подготовке рукописи. П. Д. Юдина проводила статистическую обработку данных и подготовку рукописи. В. В. Быков и А. В. Быкова участвовали в подготовке рукописи. В. В. Кашталап, С. А. Станкевич, А. И. Венгеровский, В. А. Хазанов участвовали в планировании рукописи, ее редактировании, выполняли консультативную работу. Е. В. Ефимова, Т. П. Калашникова, И. В. Кулагина участвовали в проведении клинического исследования, редактировали рукопись. К. Е. Кожуховский участвовал в проведении аналитического этапа исследования. Все вышеуказанные авторы участвовали в обсуждении полученных результатов в форме научной дискуссии.

Для цитирования: Быков В. В., Юдина П. Д., Ларченко В. В., Кашталап В. В., Быкова А. В., Алифоренко А. Е., Кожуховский К. Е., Станкевич С. А., Ефимова Е. В., Калашникова Т. П., Кулагина И. В., Венгеровский А. И., Хазанов В. А. Результаты клинического исследования фазы I с участием здоровых добровольцев нового стимулятора растворимой гуанилатциклазы. *Разработка и регистрация лекарственных средств*. 2026;15(3):218–226. <https://doi.org/10.33380/2305-2066-2026-15-3-2094>

Поступила в редакцию: 12.05.2025

Поступила после рецензирования: 06.03.2026

Принята к публикации: 24.07.2026

Results of a phase I clinical trial of a new soluble guanylate cyclase stimulator in healthy volunteers

Vladimir V. Bykov^{1, 2} , Polina D. Yudina¹ , Valentin V. Larchenko^{1, 2} ,
Vasilii V. Kashtalap³ , Arina V. Bykova¹ , Anastasia E. Aliforenko¹ ,
Kirill E. Kozhukhovskiy¹ , Sergey A. Stankevich¹ , Elena V. Efimova⁴ ,
Tatiana P. Kalashnikova⁴ , Irina V. Kulagina⁴ , Alexander I. Vengerovskii² ,
Veniamin A. Khazanov¹ 

¹ Limited Liability Company "Innovative Pharmacology Research" (IPHAR). 79/4, Elizarovikh str., Tomsk, 634021, Russia

² Siberian State Medical University. 2, Moskovsky trakt, Tomsk, 634050, Russia

³ Federal State Budgetary Institution "Research Institute for Complex Issues of Cardiovascular Diseases". 6, bulvar akademika L. S. Barbarasha, Kemerovo, 650002, Russia

⁴ Cardiology Research Institute, Federal State Budgetary Scientific Institution «Tomsk National Research Medical Center of the Russian Academy of Sciences» (Cardiology Research Institute). 111a, Kievskaya str., Tomsk, 634012, Russia

✉ **Corresponding author:** Vladimir V. Bykov. **E-mail:** preclin5_dep@iphar.ru

Abstract

Introduction. Granik® (the active substance is an indolinone derivative GRS) is a new domestic nitric oxide-independent stimulator of soluble guanylate cyclase (sGC). Stimulation of sGC represents a promising approach to the therapy of cardiovascular diseases caused by thrombosis, particularly in cases where traditional antiplatelet and anticoagulant agents are contraindicated and pose a high risk of bleeding. Granik® has been in Phase I clinical trials, and this publication is devoted to the evaluation of its safety and pharmacokinetics in healthy volunteers.

Aim. The aim of the study was to evaluate the tolerability, safety and pharmacokinetics of Granik® 20 mg capsules in healthy volunteers after administration under fasting conditions at doses of 20, 40, and 60 mg over a 7-day period.

Materials and methods. A double-blind, placebo-controlled study involved 48 healthy male volunteers who received Granik® at doses of 20, 40, and 60 mg or placebo for 7 days. Tolerability was assessed as good, satisfactory, or unsatisfactory based on subjective data from the volunteers. Safety assessment was based on the analysis of adverse events, laboratory values, ECG data, and vital signs monitoring. GRS plasma concentrations were determined by high-performance liquid chromatography with tandem mass spectrometric detection. Statistical analysis was performed using the R v.3.5 program (Revolution Analytics, USA) and parametric and nonparametric statistics depending on the nature of the data distribution.

Results and discussion. Granik® at doses of 20, 40 and 60 mg demonstrated good tolerability and safety after 7-day administration to healthy volunteers (16 participants in 3 cohorts). Pharmacokinetic parameters varied significantly depending on the dose. The maximum plasma concentration (C_{max}) of the GRS compound was reached in 0.5–1.5 h. When Granik® was administered at a dose of 60 mg, the GRS substance remained in plasma for a long time: the half-elimination period ($t_{1/2}$) was 24.61 ± 10.40 h. When Granik® was administered at doses of 20 and 40 mg, elimination from plasma was accelerated:

the half-elimination period decreased to 4.34 ± 3.61 h and 3.69 ± 5.09 h, respectively. The accumulation coefficient of the GRS substance did not statistically significantly differ when Granik® was administered in the dose range of 20–60 mg per day.

Conclusion. Granik® demonstrated good tolerability and a favorable safety profile when administered as a course. These results justify the transition to the next phase of clinical trials of Granik®.

Keywords: Granik® drug, indolinone derivative GRS, safety, pharmacokinetics

Conflict of interest. The authors declare that they have no obvious or potential conflicts of interest related to the publication of this article.

Contribution of the authors. Valentin V. Larchenko, Anastasia E. Aliforenko were responsible for the organization and conducting the clinical trial and participated in the preparation of the manuscript. Polina D. Yudina performed the statistical data analysis and prepared the manuscript. Vladimir V. Bykov and Arina V. Bykova participated in the preparation of the manuscript. Vasilii V. Kashtalap, Sergey A. Stankevich, Aleksandr I. Vengerovskii and Veniamin A. Khazanov participated in planning and editing the manuscript and provided consultative work. Elena V. Efimova, Tatiana P. Kalashnikova, Irina V. Kulagina participated in conducting the clinical trial and edited the manuscript. Kirill E. Kozhukhovskiy participated in the analytical stage of the study. All of the above authors participated in the discussion of the obtained results in the form of a scientific debate.

For citation: Bykov V. V., Yudina P. D., Larchenko V. V., Kashtalap V. V., Bykova A. V., Aliforenko A. E., Kozhukhovskiy K. E., Stankevich S. A., Efimova E. V., Kalashnikova T. P., Kulagina I. V., Vengerovskii A. I., Khazanov V. A. Results of a phase I clinical trial of a new soluble guanylate cyclase stimulator in healthy volunteers. *Drug development & registration*. 2026;15(3):218–226. <https://doi.org/10.33380/2305-2066-2026-15-3-2094>

Received: 12.05.2025

Revised: 06.03.2026

Accepted: 24.07.2026

ВВЕДЕНИЕ

Сердечно-сосудистые заболевания, вызванные тромбозом, остаются ведущей причиной смертности [1]. Клиническая практика показала, что применение новых антиагрегантов и антикоагулянтов, более эффективных, чем традиционные антитромботические средства, не всегда снижает смертность от тромбозов, но создает риск жизнеугрожающих кровотечений [2, 3]. В патогенезе нарушений кровообращения и гемостаза важное значение принадлежит дефициту функций сигнального пути «оксид азота (NO) – растворимая гуанилатциклаза (рГЦ) – циклический 3',5'-гуанозинмонофосфат (цГМФ)» вследствие низкой продукции NO, его ускоренной инактивации или снижения активности рГЦ [4].

Одним из перспективных подходов к фармакотерапии сердечно-сосудистых заболеваний является назначение стимуляторов рГЦ – лекарственных средств, повышающих чувствительность фермента к действию NO. Стимуляторы стабилизируют связь NO с восстановленным железом в активном центре рГЦ [4]. К настоящему времени созданы стимуляторы рГЦ риоцигуат (Адемпас®, Германия) и верицигуат (Веркуво®, Германия). Риоцигуат применяют при легочной артериальной гипертензии и хронической тромбоэмболической легочной гипертензии, верицигуат – при хронической сердечной недостаточности [5, 6]. Эти лекарственные средства оказывают выраженное терапевтическое действие, но мо-

гут вызывать кровотечение, артериальную гипотензию, тахикардию [5].

Действующее вещество разрабатываемого отечественного стимулятора рГЦ с условным торговым названием Граник® – производное индолинона, обозначенное шифром GRS. Химическая формула соединения GRS ($C_{16}H_{15}N_3O_3$) – [2-[(5RS)-5-(гидроксиметил)-3-метил-1,3-оксазолидин-2-илиден]-2-цианоэтилен]-1H-индол-3(2H)-он (рисунки 1).

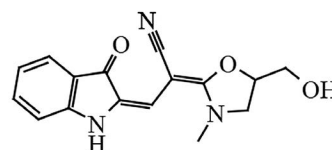


Рисунок предоставлен авторами
The figure was provided by the authors

Рисунок 1. Структурная формула производного индолинона GRS

Figure 1. Structural formula of the indolinone derivative GRS

Это вещество, независимо от NO, стимулирует рГЦ с повышением продукции цГМФ в тромбоцитах и сосудистой стенке, тормозит агрегацию тромбоцитов, расширяет артерии и вены, оказывает антитромботическое, антигипертензивное, противоре-

росклеротическое и органопротективное действие. На экспериментальных моделях инфаркта миокарда, ишемического инсульта и легочной артериальной гипертензии ослабляет эндотелиальную дисфункцию [7–9].

Целью данной работы являлось изучение переносимости, безопасности и фармакокинетики препарата Граник®, капсулы, 20 мг, у здоровых добровольцев после приема натошак в дозах 20, 40 и 60 мг в течение 7 дней.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Проведено двойное слепое рандомизированное плацебоконтролируемое клиническое исследование переносимости, безопасности и фармакокинетики препарата Граник®, капсулы, 20 мг, при многократном приеме здоровыми добровольцами. Исследование одобрено Министерством здравоохранения Российской Федерации (МЗ РФ) РКИ № 672 от 02 декабря 2020 г., протокол № GRS-2020-08. После получения разрешения МЗ РФ исследование фазы I препарата Граник® одобрено локальным этическим комитетом НИИ кардиологии Томского национального исследовательского медицинского центра Российской академии наук (№ 206 от 16 декабря 2020 г.). Работа выполнена в соответствии с протоколом клинического исследования, этическими принципами Хельсинкской декларации, правилами надлежащей клинической практики (ICH GCP), действующим законодательством РФ. Разработка протокола, организация исследования, клинический мониторинг, анализ результатов, подготовка итогового отчета в МЗ РФ выполнены.

Участники исследования

В исследовании принимали участие здоровые добровольцы мужского пола в возрасте 18–45 лет, подписавшие информированное согласие на участие в исследовании, готовые соблюдать график посещений; согласные отказаться от употребления алкоголя и придерживаться адекватных методов контрацепции на всем протяжении исследования. Основными критериями исключения были гиперчувствительность к любому компоненту препарата; аллергическая реакция в анамнезе; острые инфекционные заболевания менее чем за 4 недели до начала исследования; отклонение лабораторных показателей от нормальных значений; нарушения свертывания крови, тромбоцитопеническая пурпура и другие геморрагические состояния в анамнезе; тромботические заболевания в анамнезе; уровень тромбоцитов на этапе скрининга ниже $200 \cdot 10^9 / \text{л}$.

Дизайн исследования

В клиническое исследование с многократным приемом препарата Граник® было включено 48 здоровых добровольцев мужского пола. Они в течение 7 дней принимали внутрь натошак один раз в день

исследуемый препарат в дозах 20, 40 и 60 мг или плацебо. В каждой когорте 12 добровольцев принимали препарат в одной из указанных доз, 4 участника исследования принимали плацебо.

В доклинических исследованиях установлено, что при однократном введении фармакологические эффекты соединения GRS сохранялись в течение 24 ч, несмотря на относительно быстрое выведение вещества из плазмы животных (около 10 ч). Это указывает на потенциальную достаточность дозирования препарата 1 раз в сутки.

Выбор дозы: доза препарата Граник® 20 мг установлена в доклинических исследованиях и пересчитана с лабораторных животных на человека (NOAEL для крыс составляла 20 мг/кг), является минимальной эффективной и выбрана в качестве стартовой. Подбор доз для многократного приема внутрь препарата Граник® основан на результатах доклинических исследований специфической фармакологической активности, хронической и специфической токсичности, выполненных на лабораторных мышах, крысах и кроликах. Дозу препарата повышали постепенно в соответствии с модифицированной схемой увеличения доз по Фибоначчи (с постепенным снижением коэффициента увеличения дозы: 100 %, 67 %, 50 %). Учитывали, что соединение GRS не вызывает гибели лабораторных животных, не проявляет токсического действия при десятикратном увеличении дозы, не обладает мутагенными, иммунотоксическими и аллергенными свойствами [7].

Соединение GRS не изменяет активность основных изоферментов цитохрома P450 в микросомах печени человека. Это свидетельствует о низкой вероятности межлекарственных фармакокинетических взаимодействий препарата Граник® и безопасности его применения в комбинированной лекарственной терапии. Вещество GRS достигает равновесной концентрации в плазме крыс через 7 дней после начала введения и не кумулирует [10]. На основании доклинических данных и для обеспечения безопасности участников клинического исследования продолжительность приема препарата Граник® по протоколу составила 7 дней с однократным суточным дозированием.

Клинический этап исследования

Переносимость препарата оценивалась как хорошая, удовлетворительная или неудовлетворительная на основе субъективных данных от добровольцев.

Безопасность препарата Граник® характеризовали на основании данных о частоте и выраженности любых нежелательных явлений (НЯ), включая изменения результатов лабораторных анализов, данных электрокардиографии, физикального обследования и показателей жизненно важных функций (температура тела, артериальное давление, частота сердечных сокращений и дыхательных движений).

В ходе клинического исследования определяли фармакокинетические параметры действующего вещества препарата Граник® – производного индолинона GRS после многократного применения. Сроки отбора проб крови устанавливали на основе данных доклинического исследования и с учетом требований, предъявляемых к оценке фармакокинетики [11].

В первый и седьмой дни исследования до приема препарата Граник® (0 ч) и через 0,17; 0,33; 0,5; 0,75; 1; 1,25; 1,5; 3; 4; 6; 8; 12 и 23,83 ч после приема отбирали по 6 мл крови из локтевой вены. В пятый и шестой дни у добровольцев утром за 5 мин до приема препарата получали образцы крови с целью определения равновесной концентрации вещества GRS.

Кровь помещали в пробирки с этилендиаминтетраацетатом, центрифугировали при 3000 g в течение 15 мин для отделения плазмы, затем плазму разделяли на две аликвоты (образцы для основного анализа и архивные образцы). Плазму в пробирках типа «эппендорф» замораживали в вертикальном положении и хранили при температуре не выше -75 ± 5 °C до проведения анализа.

Аналитический этап исследования

Концентрацию производного индолинона GRS в образцах плазмы добровольцев определяли методом высокоэффективной жидкостной хроматографии на хроматографе 1260 Infinity (Agilent Technologies, США) с масс-спектрометрическим детектором (ВЭЖХ-МС/МС) QTRAP 4500 (AB Sciex Pte. Ltd., США). В качестве внешнего стандарта использовали стандартный образец GRS (содержание действующего вещества 99,61 %). Подготовку проб проводили методом жидкостно-жидкостной экстракции ацетонитрилом с последующим высаливанием экстрагента. Степень извлечения субстанции GRS из плазмы составила около 72 %. Детектировали MRM-переход m/z 298,3 $\rightarrow$ 183,1, для подтверждения был выбран MRM-переход m/z 298,3 $\rightarrow$ 155,9. Использовали колонку ProntoSIL-120-5-C18 AQ, 75 $\times$ 2 мм (ООО ИХ «ЭкоНова», Россия). Хроматографический анализ выполняли в режиме изократического элюирования: для ионизации протонами использовали 0,1%-й раствор муравьиной кислоты (подвижная фаза А – 15 %), в качестве растворителя с большей элюирующей силой – ацетонитрил (фаза Б – 85 %).

Разработанная ВЭЖХ-МС/МС-методика количественного определения вещества GRS в плазме человека валидирована в соответствии с требованиями Правил проведения исследований биоэквивалентности лекарственных препаратов в рамках Евразийского экономического союза (утверждены решением Совета Евразийской экономической комиссии от 03.11.2016 г. № 85). Валидационные параметры методики включали специфичность, линейность в диапазоне концентраций 0,01–1000 нг/мл, повторяемость, внутрилабораторную прецизионность (величины от-

носительного стандартного отклонения и относительной погрешности – не более 15 %). Нижний предел количественного определения составлял 0,01 нг/мл, диапазон значений правильности – 85–115 %. Перенос сигнала от вещества GRS в холостой образец отсутствовал.

После многократного приема препарата Граник® определяли максимальную концентрацию производного индолинона GRS в плазме каждого добровольца ($C_{\max}$) и рассчитывали время ее достижения ($T_{\max}$), площадь под кривой «концентрация – время» от момента приема препарата до последней определяемой концентрации во временной точке t ($AUC_{(0-t)}$), площадь под кривой «концентрация – время» от момента приема препарата до бесконечности ($AUC_{(0-\infty)}$), период полуэлиминации ($T_{1/2}$), константу скорости терминальной элиминации (k_e), среднее время удерживания вещества в плазме (Mean Residence Time, MRT), кажущийся объем распределения (V_d/F), кажущийся общий клиренс (Cl/F) и коэффициент накопления (A_r) как отношение показателя $AUC_{(0-t)}$ на седьмой и первый день приема препарата.

Статистический этап исследования

Результаты клинического исследования анализировали статистически с использованием языка программирования R v.3.5 (Revolution Analytics, США). Соответствие количественных показателей нормальному закону распределения характеризовали согласно W -критерию Шапиро – Уилка. В случае соответствия нормальному распределению показатели сравнивали с помощью t -критерия Стьюдента или дисперсионного анализа (в зависимости от решаемой задачи). При несоответствии данных нормальному распределению для сравнения показателей применяли непараметрические U -критерий Манна – Уитни или H -критерий Краскела – Уоллиса. Качественные данные представляли в виде частот и долей. Для их сравнения использовали критерий χ^2 -квадрат или F -критерий Фишера.

РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ

В исследовании с многократным приемом препарата Граник® было зарегистрировано 5 НЯ. В дозе 40 мг препарат вызывал эритроцитурцию у двух добровольцев. После приема плацебо у трех участников исследования появились головная боль, протеинурия и эритроциты в моче (таблица 1). Все НЯ разрешились в ходе клинического исследования. При приеме препарата Граник® в дозах 20 и 60 мг НЯ не регистрировались. Другие показатели, характеризующие здоровье добровольцев, не изменялись.

Препарат Граник® при многократном приеме здоровыми добровольцами продемонстрировал хорошую переносимость и безопасность в диапазоне доз 20–60 мг (1–3 возможные терапевтические дозы).

Таблица 1. Распределение нежелательных явлений по системно-органным классам при многократном приеме препарата Граник®

Table 1. Distribution of adverse events by system organ classes after multiple administrations of the Granik® drug

Дозы препарата Doses of the drug	Системно-органный класс System organ class	Нежелательное явление Adverse event	Количество нежелательных явлений Number of adverse events
40 мг 40 mg	Нарушения со стороны почек и мочевыводящих путей Renal and urinary tract disorders	Эритроциты в моче (4–5 в поле зрения) Red blood cells in urine (4–5 per field of view)	1 (20 %)
		Эритроциты в моче (7–8 в поле зрения) Red blood cells in urine (7–8 per field of view)	1 (20 %)
Плацебо Placebo	Нарушения со стороны почек и мочевыводящих путей Renal and urinary tract disorders	Протеинурия (белок в моче – 0,5620 г/л) Proteinuria (protein in urine – 0.5620 g/L)	1 (20 %)
		Эритроциты в моче (9–12 в поле зрения) Red blood cells in urine (9–12 per field of view)	1 (20 %)
	Нарушения со стороны нервной системы Nervous system disorders	Головная боль в височных областях Temporal headache	1 (20%)

Таблица предоставлена авторами
The table was provided by the authors

В аналогичном клиническом исследовании по оценке безопасности стимулятора рГЦ риоцигуата из 45 участников испытаний 24 (53 %) сообщили по крайней мере об одном НЯ (головная боль, ортостатическая гипотензия). Частота НЯ зависела от дозы [6]. В исследовании с многократным приемом препарат Граник® в дозе 40 мг НЯ в виде появления эритроцитов в моче было выявлено только у двух добровольцев.

При многократном приеме препарата Граник® в дозе 20 мг значения максимальной концентрации (C_{max}) производного индолинона GRS в первый и седьмой дни статистически значимо не различались (p -value = 0,932). Аналогичные результаты были получены для доз 40 мг (p -value = 0,590) и 60 мг (p -value = 0,514) (рисунок 2). Эти результаты подтверждают установленную в доклинических исследованиях информацию об отсутствии материальной кумуляции вещества GRS.

Межгрупповое сравнение концентраций производного индолинона GRS в плазме здоровых добровольцев, принимавших препарат Граник® в различных дозах, показало статистически значимые различия только в первый день (p -value = 0,026). В группе, принимавшей препарат в дозе 60 мг, максимальная концентрация производного индолинона GRS в плазме была выше, чем при его приеме в дозах 20 и 40 мг. На седьмой день статистически значимые различия между тремя группами не отмечались (p -value = 0,095).

Максимальная концентрация субстанции GRS (C_{max}) в плазме достигалась в среднем за 0,5–1,5 ч (таблица 2), что указывает на быструю абсорбцию.

Минимальная концентрация производного индолинона GRS на пятый и шестой дни приема препарата Граник® в дозе 60 мг составляла 10,60 (5,05; 19,56) и 9,49 (13,50; 25,29) нг/мл соответственно. Статистически значимые различия у добровольцев не выявлялись (p -value = 0,740). Следовательно, концентрация вещества GRS в плазме достигала равновесного состояния.

При многократном приеме препарата Граник® в дозах 20 и 40 мг кажущийся объем распределения (V_d/F) составлял 117,93 (71,70; 177,64) и 409,54 (175,15; 560,60) л соответственно, что свидетельствует о способности вещества GRS хорошо проникать в ткани. Высокий кажущийся общий клиренс (Cl/F) при приеме препарата в дозах 20 и 40 мг подтверждает быструю элиминацию производного индолинона GRS из плазмы. Среднее время удерживания вещества в плазме (MRT) не превышало 4 ч. Таким образом, после приема препарата Граник® в дозах 20 и 40 мг субстанция GRS кратковременно находилась в плазме (таблица 2).

Производное индолинона GRS при приеме препарата Граник® в дозе 60 мг в течение 7 дней длительно сохранялось в плазме, об этом свидетельствуют следующие фармакокинетические параметры: период полуэлиминации ($T_{1/2}$) – $24,61 \pm 10,40$ ч, константа скорости терминальной элиминации (k_{el}) – $0,03 \pm 0,01$ ч⁻¹, среднее время удерживания вещества в плазме (MRT) – $10,64 \pm 1,31$ ч. Невысокие кажущийся общий клиренс (Cl/F) и кажущийся объем распределения (V_d/F) подтверждают длительное нахождение вещества GRS в плазме добровольцев (таблица 2).

Таблица 2. Фармакокинетические параметры производного индолинона GRS в первый и седьмой день после приема препарата Граник® в дозах 20 мг, 40 мг и 60 мг 1 раз в день ($n = 12$)

Table 2. Summary table of the pharmacokinetic parameters of the indolinone derivative GRS after multiple administrations of the Granik® drug at doses of 20 mg, 40 mg, and 60 mg once daily on Day 1 and Day 7 ($n = 12$)

Фармакокинетический параметр Pharmacokinetic parameter	Множественный прием Multiple dose					
	20 мг, когорта 1 20 mg, cohort 1		40 мг, когорта 2 40 mg, cohort 2		60 мг, когорта 3 60 mg, cohort 3	
	День 1 Day 1	День 7 Day 7	День 1 Day 1	День 7 Day 7	День 1 Day 1	День 7 Day 7
$C_{\max}$, нг/мл $C_{\max}$, ng/mL	13,82 ± 5,80	15,31 ± 8,06	19,20 ± 11,65	17,14 ± 9,02	54,32 ± 46,01	37,16 ± 26,59
$T_{\max}$, ч $T_{\max}$, h	1,13 (0,75; 1,25)	0,88 (0,50; 1,25)	1,00 (0,75; 1,31)	1,00 (0,69; 1,06)	1,50 (1,00; 2,25)	1,25 (0,94; 1,50)
$AUC_{(0-t)}$, нг · ч/мл $AUC_{(0-t)}$, ng · h/mL	42,07 ± 21,78	55,29 ± 53,02	45,34 ± 22,37	40,03 ± 17,23	402,08 ± 280,58	432,22 ± 394,23
$AUC_{(0-\infty)}$, нг · ч/мл $AUC_{(0-\infty)}$, ng · h/mL	49,43 ± 24,56	44,84 ± 16,32	70,71 ± 41,68	47,35 ± 21,41	1308,94 ± 859,11	4656,45 ± 4160,59
k_{el} , ч ⁻¹ k_{el} , h ⁻¹	0,26 ± 0,13	0,24 ± 0,12	0,25 ± 0,12	0,36 ± 0,19	0,04 ± 0,03	0,03 ± 0,01
$T_{1/2}$, ч $T_{1/2}$, h	3,55 ± 1,97	4,34 ± 3,61	13,12 ± 31,17	3,69 ± 5,09	27,50 ± 14,50	24,61 ± 10,40
MRT, ч MRT, h	3,41 ± 1,26	4,42 ± 2,31	2,95 ± 1,13	3,35 ± 1,78	10,64 ± 2,71	10,64 ± 1,31
V_d/F , л V_d/F , L	96,19 (79,37; 197,25)	117,93 (71,70; 177,64)	202,55 (151,88; 257,35)	409,54 (175,15; 560,60)	3,47 (1,59; 6,49)	2,25 (2,03; 2,66)
Cl/F , л/ч Cl/F , L/h	437,04 (375,47; 938,41)	454,03 (379,54; 675,20)	833,13 (697,03; 1223,77)	1033,60 (831,69; 1603,42)	217,39 (105,83; 285,28)	140,57 (88,66; 956,38)
A_r	1,07 (0,93; 1,30)		0,75 (0,64; 1,11)		0,79 (0,36; 1,09)	

Примечание. Для всех параметров, кроме $T_{\max}$ и A_r , приведены значения Mean ± SD (Mean – среднее арифметическое, SD – стандартное отклонение, n – размер выборки). Для параметра $T_{\max}$ и A_r приведены значения Median (Q_1 ; Q_3) (Median – медиана, Q_1 – первый квартиль, Q_3 – третий квартиль).

Note. For all parameters, except for $T_{\max}$ and A_r , the values Mean ± SD are given (Mean is the arithmetic mean, SD is the standard deviation, n is the sample size). For the $T_{\max}$ and A_r parameter, the values Median (Q_1 ; Q_3) are given (Median is the median, Q_1 is the first quartile, Q_3 is the third quartile).

Таблица предоставлена авторами
The table was provided by the authors

В доклинических исследованиях было показано, что вещество GRS является субстратом гликопротеина Р. При приеме препарата Граник® молекулы GRS могут насыщать данный трансмембранный транспортер. С этим, вероятно, связан нелинейный характер фармакокинетики разрабатываемого лекарственного средства.

Коэффициент накопления производного индолинона GRS (A_r) статистически значимо не различался в зависимости от дозы (p -value = 0,180). Эти результаты подтверждают данные экспериментов об отсутствии кумулятивных свойств у производного индолинона GRS [12].

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

При приеме препарата Граник® в течение 7 дней вещество GRS не подвергается материальной кумуляции, хорошо переносится участниками исследования и вызывает НЯ лишь в единичных случаях. При приеме препарата Граник® в дозе 60 мг системная экспозиция и период полуэлиминации вещества GRS из плазмы добровольцев были значительно выше, чем при приеме препарата в дозах 20 и 40 мг. Полученные результаты позволяют перейти к следующей фазе клинического исследования препарата Граник®.

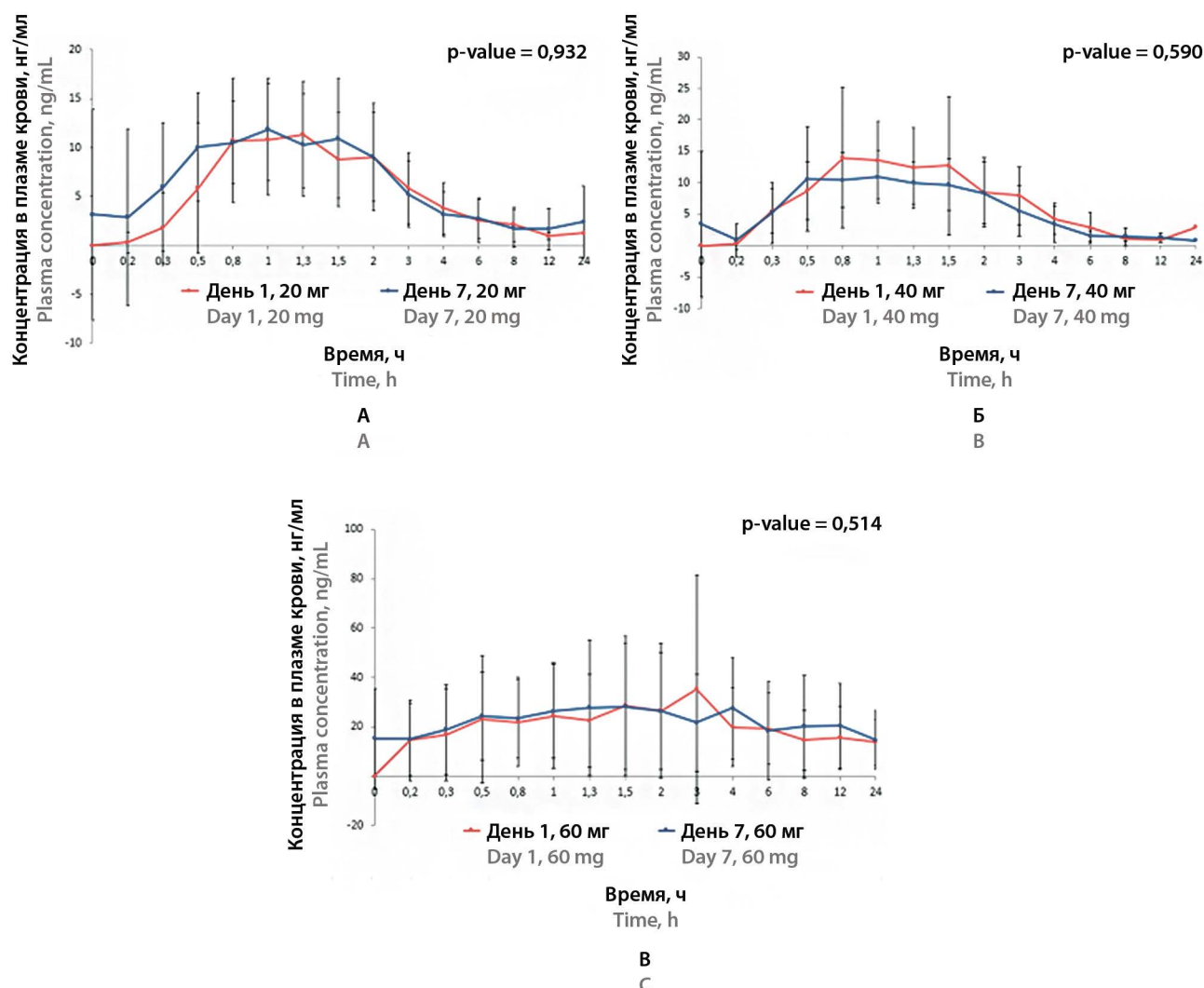


Рисунок предоставлен авторами
The figure was provided by the authors

Рисунок 2. Усредненные фармакокинетические профили (в линейных координатах) производного индолинона GRS после многократного приема препарата Граник® в первый и седьмой дни:

А – доза 20 мг; Б – доза 40 мг; В – доза 60 мг

Figure 2. Average pharmacokinetic profiles (on a linear scale) of the indolinone derivative GRS after multiple administrations of the Granik® drug on Day 1 and Day 7:

A – dose 20 mg; B – dose 40 mg; C – dose 60 mg

ЛИТЕРАТУРА

- Хисматуллин Р.Р., Литвинов Р.И. Современные представления о патогенезе тромбозов различной этиологии. *Казанский медицинский журнал*. 2024;105(1):99–109. <https://doi.org/10.17816/KMJ497349>
- Serebruany V., Cherepanov V., Fortmann S., Kim M.H. Mortality and oral anticoagulants in the Food and Drug Administration Adverse Event Reporting System. *Open Heart*. 2017;4(2):e000629. <https://doi.org/10.1136/openhrt-2017-000629>
- Сумароков А.Б., Бурячковская Л.И., Учитель И.А. Кровотечения у больных с ишемической болезнью сердца при проведении терапии антиагрегантами. *КардиоСоматика*. 2011;2(3):29–34.
- Кобалава Ж.Д., Лазарев П.В. Значение сигнального пути «оксид азота – растворимая гуанилатциклаза – циклический гуанозинмонофосфат» в патогенезе сердечной недостаточности и поиске новых терапевтических мишеней. *Кардиоваскулярная терапия и профилактика*. 2021;20(6):3035. <https://doi.org/10.15829/1728-8800-2021-3035>

5. Humbert M., Coghlan J. G., Ghofrani H.-A., Grimminger F., He J.-G., Riemekasten G., Vizza C. D., Boeckenhoff A., Meier C., de Oliveira Pena J., Denton C. P. Riociguat for the treatment of pulmonary arterial hypertension associated with connective tissue disease: results from PATENT-1 and PATENT-2. *Annals of the Rheumatic Diseases*. 2017;76(2):422–426. <https://doi.org/10.1136/annrheumdis-2015-209087>
6. Frey R., Mück W., Unger S., Artmeier-Brandt U., Weimann G., Wensing G. Single-dose pharmacokinetics, pharmacodynamics, tolerability, and safety of the soluble guanylate cyclase stimulator BAY 63-2521: an ascending-dose study in healthy male volunteers. *The Journal of Clinical Pharmacology*. 2008;48(8):926–934. <https://doi.org/10.1177/0091270008319793>
7. Ghofrani H.-A., Galiè N., Grimminger F., Grünig E., Humbert M., Jing Z.-C., Keogh A. M., Langleben D., Kilama M. O., Fritsch A., Neuser D., Rubin L. J. Riociguat for the treatment of pulmonary arterial hypertension. *New England Journal of Medicine*. 2013;369(4):330–340. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa1209655>
8. Быков В. В., Быкова А. В., Дзюман А. Н., Иванов В. В., Хазанов В. А., Венгеровский А. И., Удут В. В. Протиаатеросклеротическое действие нового стимулятора растворимой гуанилатциклазы в эксперименте. *Бюллетень экспериментальной биологии и медицины*. 2022;174(9):319–323. <https://doi.org/10.47056/0365-9615-2022-174-9-319-323>
9. Быков В. В., Быкова А. В., Станкевич С. А., Алиев О. И., Сидехменова А. В., Дунаева О. И., Хазанов В. А., Венгеровский А. И., Удут В. В. Фармакологические эффекты нового стимулятора растворимой гуанилатциклазы при экспериментальной легочной артериальной гипертензии. *Бюллетень сибирской медицины*. 2023;22(1):14–22. <https://doi.org/10.20538/1682-0363-2023-1-14-22>
10. Быков В. В., Быкова А. В., Алиев О. И., Станкевич С. А., Хазанов В. А., Венгеровский А. И., Удут В. В. Влияние нового стимулятора растворимой гуанилатциклазы на агрегацию тромбоцитов и функции сосудистого эндотелия при экспериментальном ишемическом инсульте на фоне артериальной гипертензии. *Артериальная гипертензия*. 2022;28(6):710–717. <https://doi.org/10.18705/1607-419X-2022-28-6-710-717>
11. Bykov V. V., Leonov K. A., Serebrov V. Yu., Chernysheva G. A., Smol'yakova V. I., Solov'ev M. A., Udut E. V., Fisenko V. P., Udut V. V. Metabolism of a New Antiaggregant, Indolinone Derivative. *Bulletin of Experimental Biology and Medicine*. 2020;168(6):739–742. <https://doi.org/10.1007/s10517-020-04792-y>
12. Быков В. В., Леонов К. А., Серебров В. Ю., Удут В. В. Фармакокинетика циркулирующего пула антиагреганта индолинонового ряда. *Journal of Siberian Medical Sciences*. 2019;3:44–51. <https://doi.org/10.31549/2542-1174-2019-3-44-51>
3. Sumarokov A. B., Buryachkovskaya L. I., Uchitel I. A. Bleeding in patients with chd during antiplatelet therapy. *CardioSomatics*. 2011;2(3):29–34. (In Russ.)
4. Kobalava Zh. D., Lazarev P. V. Nitric oxide – soluble guanylate cyclase – cyclic guanosine monophosphate signaling pathway in the pathogenesis of heart failure and search for novel therapeutic targets. *Cardiovascular Therapy and Prevention*. 2021;20(6):3035. (In Russ.) <https://doi.org/10.15829/1728-8800-2021-3035>
5. Humbert M., Coghlan J. G., Ghofrani H.-A., Grimminger F., He J.-G., Riemekasten G., Vizza C. D., Boeckenhoff A., Meier C., de Oliveira Pena J., Denton C. P. Riociguat for the treatment of pulmonary arterial hypertension associated with connective tissue disease: results from PATENT-1 and PATENT-2. *Annals of the Rheumatic Diseases*. 2017;76(2):422–426. <https://doi.org/10.1136/annrheumdis-2015-209087>
6. Frey R., Mück W., Unger S., Artmeier-Brandt U., Weimann G., Wensing G. Single-dose pharmacokinetics, pharmacodynamics, tolerability, and safety of the soluble guanylate cyclase stimulator BAY 63-2521: an ascending-dose study in healthy male volunteers. *The Journal of Clinical Pharmacology*. 2008;48(8):926–934. <https://doi.org/10.1177/0091270008319793>
7. Ghofrani H.-A., Galiè N., Grimminger F., Grünig E., Humbert M., Jing Z.-C., Keogh A. M., Langleben D., Kilama M. O., Fritsch A., Neuser D., Rubin L. J. Riociguat for the treatment of pulmonary arterial hypertension. *New England Journal of Medicine*. 2013;369(4):330–340. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa1209655>
8. Bykov V. V., Bykova A. V., Dzyuman A. N., Ivanov V. V., Khazanov V. A., Vengerovsky A. I., Udut V. V. Anti-atherosclerotic action of a new soluble guanylate cyclase stimulator in an experiment. *Bulletin of Experimental Biology and Medicine*. 2022;174(9):319–323. (In Russ.) <https://doi.org/10.47056/0365-9615-2022-174-9-319-323>
9. Bykov V. V., Bykova A. V., Stankevich S. A., Aliiev O. I., Sidekhmenova A. V., Dunaeva O. I., Khazanov V. A., Vengerovskii A. I., Udut V. V. Pharmacological effects of a new soluble guanylate cyclase stimulator in experimental pulmonary arterial hypertension. *Bulletin of Siberian Medicine*. 2023;22(1):14–22. <https://doi.org/10.20538/1682-0363-2023-1-14-22>
10. Bykov V. V., Bykova A. V., Aliiev O. I., Stankevich S. A., Khazanov V. A., Vengerovsky A. I., Udut V. V. Influence of a new stimulator of soluble guanylate cyclase on platelet aggregation and vascular endothelial function in experimental ischemic stroke against the background of arterial hypertension. *Arterial Hypertension*. 2022;28(6):710–717. (In Russ.) <https://doi.org/10.18705/1607-419X-2022-28-6-710-717>
11. Bykov V. V., Leonov K. A., Serebrov V. Yu., Chernysheva G. A., Smol'yakova V. I., Solov'ev M. A., Udut E. V., Fisenko V. P., Udut V. V. Metabolism of a New Antiaggregant, Indolinone Derivative. *Bulletin of Experimental Biology and Medicine*. 2020;168(6):739–742. <https://doi.org/10.1007/s10517-020-04792-y>
12. Bykov V. V., Leonov K. A., Serebrov V. Yu., Udut V. V. Pharmacokinetics of an antiplatelet drug of indolinone series in the bloodstream. *Journal of Siberian Medical Sciences*. 2019;3:44–51. <https://doi.org/10.31549/2542-1174-2019-3-44-51>

REFERENCES

1. Khismatullin R. R., Litvinov R. I. Modern concepts about the pathogenesis of thrombosis of various etiologies. *Kazan Medical Journal*. 2024;105(1):99–109. (In Russ.) <https://doi.org/10.17816/KMJ497349>
2. Serebruany V., Cherepanov V., Fortmann S., Kim M. H. Mortality and oral anticoagulants in the Food and Drug Administration Adverse Event Reporting System. *Open Heart*. 2017;4(2):e000629. <https://doi.org/10.1136/openhrt-2017-000629>