

ФАРМАКОКИНЕТИКА

ФАРМАКОКИНЕТИКА ГАЛОДИФА ПРИ РАЗЛИЧНОЙ ПРОДОЛЖИТЕЛЬНОСТИ ЕГО ВВЕДЕНИЯ

Е. В. Канов², Т. П. Новожева², А. С. Саратиков¹

В экспериментах на крысах изучена фармакокинетика противэпилептического средства галодиф. Однократное введение препарата характеризуется замедленной его элиминацией, пятидневное — значительным ускорением элиминации в результате индукции монооксигеназной системы; после четырнадцатидневного введения элиминация галодифа замедляется по сравнению с пятидневным введением, оставаясь ускоренной относительно однократного назначения.

Ключевые слова: галодиф, противосудорожные средства, фармакокинетика

ВВЕДЕНИЕ

Оригинальный антиконвульсант галодиф (*m*-хлорбензгидрилмочевина) [2, 10] оказывает, помимо противосудорожного, выраженное индуцирующее действие на систему Р-450: вызывает значительное увеличение содержания в печени микросомального белка, цитохромов Р-450 и b_5 [7]. Очевидно, при длительном назначении препарата его ферментиндуцирующий эффект может сопровождаться как изменением фармакокинетики самого галодифа, так и назначаемых совместно с ним лекарственных средств. Эти соображения побудили исследовать фармакокинетику галодифа при различной длительности введения его в организм.

МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

Эксперименты выполнены на 108 белых беспородных крысах-самцах с массой тела 200 – 250 г. Галодиф вводили в форме суспензии на 1% крахмальной слизи внутрижелудочно в эффективной дозе 100 мг/кг (1/20 ЛД₅₀). Продолжительность введения — однократно, 5 дней, 14 дней — обусловлена фазными изменениями активности монооксигеназной системы печени при назначении галодифа [7]: активация при однократном и 5-дневном введении, ослабление индуктивного ответа после двухнедельного введения.

Пробы крови отбирали в следующие временные интервалы после введения препарата — 0,5; 1; 2; 3; 4; 6; 12 и 24 ч. Каждая экспериментальная точка является средней соответствующих показателей у четырех животных. Для определения “нулевой” точки использовали крыс, которым вводили 1% крахмальную слизь.

Для экстракции галодифа к 1 мл сыворотки крови добавляли 10 мл хлороформа и встряхивали в течение

15 мин. Затем центрифугировали 5 мин при 3000 об/мин. Хлороформную фракцию переносили в другой флакон; к сыворотке добавляли 10 мл свежего хлороформа и процедуру повторяли. Всего проводили 3 цикла экстракции. Хлороформные извлечения объединяли и экстрагент удаляли при комнатной температуре.

Количественный анализ галодифа проводили по методу [6], основанному на взаимодействии первичной алифатической аминогруппы молекулы галодифа с *p*-диметиламинобензальдегидом. Сухой остаток растворяли в 5 мл изопропанола, прибавляли 2 мл реактива Эрлиха, доводили общий объем смеси до 10 мл прибавлением изопропанола, перемешивали и через 15 мин измеряли оптическую плотность окрашенного в желто-зеленый цвет раствора на спектрофотометре СФ-26 в кварцевых кюветах с толщиной слоя 10 мм при длине волны 433 нм. Концентрацию галодифа рассчитывали по калибровочному графику, построенному по растворам субстанции галодифа возрастающей концентрации в изопропаноле (0,5 – 200 мкг/мл). Калибровочный график сохранял линейность в пределах 0,5 – 100 мкг/мл.

Параметры фармакокинетики рассчитывали модельно-независимым методом статистических моментов [1, 8, 9].

Статистическую достоверность различий оценивали по χ^2 -критерию Колмогорова – Смирнова [11]. Все расчеты осуществляли с помощью пакета программ “STATISTICA for Windows” v. 5.0.

РЕЗУЛЬТАТЫ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ

При однократном введении крысам 100 мг/кг галодифа на кинетической кривой “концентрация-время” (рисунок) практически невозможно выявить участок снижения концентрации. Через 24 ч после введения препарата его концентрация лишь немного ниже, чем в точке максимума. Фармакокинетические параметры

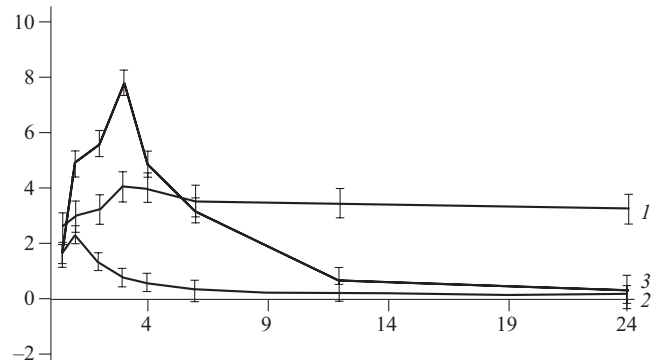
¹ Кафедра фармакологии (зав. — проф. А. С. Саратиков) Сибирского медицинского университета. Томск, 634050, Московский тракт, 2.

² НИИ психического здоровья ТНЦ СО РАМН, Томск, 634014, Сосновый бор.

(таблица) характеризуются высокими показателями периода полувыведения ($T_{1/2}$), среднего времени удерживания (MRT) распределения (MDT), элиминации (MET) и низким значением общего клиренса (Cl), что свидетельствует о задержке элиминации галодифа из организма. Значительная величина площади под кинетической кривой (AUC) указывает на длительную циркуляцию препарата в организме крыс после однократного введения. Этот эффект, очевидно, обусловлен липофильными свойствами галодифа. По нашим данным, его расчетный коэффициент распределения в системе октанол – вода по R. Rekker [14] составляет 0,99 (для фенобарбитала — 1,51). Известно, что липофильные молекулы типа фенобарбитала быстро проникают в биологические мембраны путем простой диффузии, но медленно из них выводятся [3]. По-видимому, галодиф также депонируется в богатых липидами тканях и медленно удаляется из организма.

В результате 5-дневного введения галодифа в дозе 100 мг/кг наблюдаются значительные изменения кинетической кривой по сравнению с однократным введением (рисунок): максимальная концентрация препарата в крови наблюдается через 1 ч после введения, затем наступает снижение концентрации вплоть до нуля (через 24 ч). Претерпевают существенные изменения также параметры фармакокинетики препарата, уменьшается период его полувыведения, возрастает общий клиренс, снижаются значения среднего времени удерживания, элиминации и распределения (см. таблицу), что свидетельствует об ускорении выведения галодифа из организма. Резко уменьшается величина AUC вследствие уменьшения биологической доступности галодифа, по-видимому, за счет его ускоренной элиминации. Этот эффект, очевидно, обусловлен ферментиндуцирующими свойствами галодифа. При 5-дневном введении препарата существенно возрастает содержание в печени микросомального белка, цитохромов P-450 и b_5 , а также скорость метаболизма субстратов (амидопирина и гексенала) [7]. По-видимому, ускоряется и собственная биотрансформация галодифа, описанная для многих индукторов цитохрома P-450 (фенобарбитала [15], карбамазепина [13], гексамидина [12]). Возможность аутоиндукции метаболизма галодифа следует учитывать в клинической практике и соответствующим образом корректировать дозы.

Кинетическая кривая после 14-дневного введения галодифа существенно отличается от таковой при 5-дневном введении (см. рисунок). Концентрации галодифа на восходящей части кинетической кривой значительно превышают соответствующие показатели не только при 5-дневном, но и однократном введении, хотя препарат быстрее исчезает из крови при 14-дневном введении, чем при однократном. Фармакокинетические параметры (см. таблицу) свидетельствуют об ускоренной, по сравнению с однократным назначением, элиминации. Общий клиренс, хотя и значительно ниже, чем при пятикратном введении, все же увеличен



Фармакокинетические кривые последней дозы галодифа при различной продолжительности введения препарата.

По оси ординат — значения концентрации в крови, мкг/мл; по оси абсцисс — время, ч: 1 — однократное введение, 2 — 5-дневное, 3 — 14-дневное.

по сравнению с однократным. Площадь под фармакокинетической кривой значительно возрастает по сравнению с величиной AUC после 5-дневного введения, но она существенно ниже таковой при однократном введении. Очевидно, при 14-дневном введении галодифа крысам замедляется выведение препарата из организма. К этому сроку содержание микросомального белка и цитохрома P-450, а также скорость метаболизма амидопирина и гексенала повышены по сравнению с однократным введением галодифа, но существенно не отличаются от соответствующих показателей активности монооксигеназной системы после 5-дневного введения [7]. Наши данные согласуются с известным положением, что максимальный ответ монооксигеназной системы на стимулирующее воздействие выявляется в течение 3 – 8 дней. В дальнейшем происходит некоторое снижение показателей в сторону исходных значений [4, 5].

ВЫВОДЫ

1. Однократное введение галодифа крысам характеризуется замедленной элиминацией из организма.

Фармакокинетические параметры галодифа при различной продолжительности введения препарата в дозе 100 мг/кг

Параметры	Однократно	5 дней	14 дней	
C_{max} , мкг/мл	4,0	0,22	2,30 0,39*	7,7 0,63*
$T_{1/2}$, ч	78,4	17,80	4,9 0,78*	11,3 3,95*
Cl , мл/мин	0,094	0,0086	12,8 0,57*	0,53 0,089*
MRT , ч	118,6	19,39	5,2 0,60*	6,3 1,13
MDT , ч	46,7	19,29	6,1 1,02*	0,30 0,094*
MET , ч	71,9	11,58	5,5 0,87*	12,5 4,13*
AUC , мкг ч/мл	282,8	25,04	7,9 2,08*	42,8 9,13*

Примечание. * — результаты статистически достоверно отличаются от показателей однократного введения по критерию Колмогорова – Смирнова при $p < 0,05$.

2. При 5-дневном введении элиминация галодифа из организма подопытных животных ускоряется: по сравнению с однократным назначением уменьшаются величины $T_{1/2}$ и AUC , возрастают значения Cl , MRT , ME_T .

3. При 14-дневном введении галодифа элиминация препарата из организма замедляется по сравнению с 5-дневным введением, оставаясь ускоренной относительно однократного назначения.

ЛИТЕРАТУРА

1. А. А. Агафонов, В. К. Пиотровский, *Хим.-фарм. журн.*, **25**(10), 16 – 19 (1991).
2. З. З. Алугишвили, *Автореф. дис. канд. биол. наук*, Томск (1981).
3. А. Альберт, *Избирательная токсичность. Физико-химические основы терапии*, Т. 1, Медицина, Москва (1988).
4. А. И. Арчаков, *Микросомальное окисление*, Наука, Москва (1975).
5. В. В. Ляхович, И. Б. Цырлов, *Индукция ферментов метаболизма ксенобиотиков*, Новосибирск (1981).
6. В. Г. Мальганова, *Оптимизация лекарственного обеспечения и пути повышения эффективности фармацевтической науки*, Харьков (1986), с. 133.
7. Т. П. Новожеева, *Автореф. дис. докт-ра биол. наук*, Томск (1998).
8. В. К. Пиотровский, *Вестн. АМН СССР*, № 11, 60 – 64 (1990).
9. В. К. Пиотровский, *Фармакол. и токсикол.*, **49**(5), 118 – 127 (1986).
10. А. С. Саратиков, М. И. Смагина, *Фармакол. и токсикол.*, **53**(6), 13 – 15 (1990).
11. В. Ю. Урбах, *Статистический анализ в биологических и медицинских исследованиях*, Медицина, Москва (1975).
12. J. Huisman, *Pharm. Weekbl.*, **104**(6), 799 – 802 (1969).
13. W. Rapaport, G. McInnes, G. Forrest, et al., *Brit. J. Clin. Pharmacol.*, **14**(4), 619 – 620 (1982).
14. R. Rekker, *The hydrophobic fragmental constant.*, Elsevier, Amsterdam (1977).
15. H. Remmer, *Z. Gastmenterol.*, **15**(6), 362 – 372 (1977).

Поступила 25.01.2001

STUDY OF THE PHARMACOKINETICS OF GALODIF FOR VARIOUS ADMINISTRATION DURATIONS

E. V. Kanov¹, T. P. Novozheeva¹, and A. S. Saratikov²

¹ Institute of Psychological Health, Tomsk Scientific Center, Siberian Division, Russian Academy of Medical Sciences, Sosnovyi Bor, Tomsk, 634014 Russia;

² Pharmacology Department, Siberian Medical University, Moskovskii trakt 2, Tomsk, 634050 Russia

Pharmacokinetics of the new antiepileptic drug galodif was experimentally studied on rats. A single administration of the anticonvulsant is followed by slow elimination. A five-day administration leads to a significant acceleration of the drug elimination due to activation of the cytochrome P-450 dependent monooxygenase system of liver. After a 14-day administration, the elimination rate decreases as compared to that for the five-day treatment, while being still higher than in the case of single administration.