

ФАРМАКОКИНЕТИКА

ВЛИЯНИЕ ПЕРФТОРАНА НА ФАРМАКОКИНЕТИКУ ГИДРОФИЛЬНЫХ ЛЕКАРСТВЕННЫХ ВЕЩЕСТВ

Н. Н. Пшенкина¹

В экспериментах на кроликах исследовано влияние перфторуглеродного кровезаменителя перфторана на фармакокинетику цефазолина (20 мг/кг), цефотаксима (25 мг/кг), ципрофлоксацина (4 мг/кг) и пентоксифиллина (10 мг/кг) при их внутривенном введении раздельно и сразу после инфузии перфторана (5 мл/кг). Установлено, что на фоне перфторана ускоряется переход из крови в ткани цефазолина и цефотаксима, имеющих отрицательные значения логарифма распределения в системе октанол/вода ($\log P = -0,4$ и $-1,4$ соответственно). В отношении менее гидрофильных пентоксифиллина и ципрофлоксацина эффект фармакокинетического взаимодействия проявлялся в меньшей степени либо вовсе отсутствовал. Вероятно, инфузия гидрофобной наноэмульсии перфторан приводит к увеличению гидрофобности плазмы крови, что создает предпосылки для более интенсивного перехода гидрофильных соединений из крови в ткани.

Ключевые слова: фармакокинетика, лекарственные взаимодействия, наносистемы, кровезаменитель, перфторан

ВВЕДЕНИЕ

Создание кровезаменителей, обладающих газотранспортными свойствами, относится к разряду наукоемких технологий и является приоритетным в ведущих странах мира [8 – 11]. Однако на сегодняшний день российский перфторан – единственный искусственный кровезаменитель — переносчик кислорода, успешно прошедший клинические испытания, имеющий промышленное производство (НПФ “Перфторан”, г. Пушкино Московской области, www.perftoran.ru) и разрешенный для медицинского применения. Перфторан зарекомендовал себя как эффективное средство борьбы с кровопотерей, гипоксией и ишемией различной этиологии [1, 2, 6]. Кровезаменитель представляет собой 10 об. % эмульсию полностью фторированных углеводов, стабилизированную проксанолом-268. Средний размер частиц эмульсии составляет 50 – 70 нм, что позволяет отнести перфторан к наносистемам. Благодаря наноразмерной структуре эмульсии, перфторан обеспечивает газотранспорт и эффективный газообмен на уровне микроциркуляции даже в ишемизированных тканях.

Перфторуглероды (ПФУ) являются химически инертными и не вступают ни в какие метаболические реакции, что обуславливает их безопасность для млекопитающих. Вместе с тем наноэмульсии ПФУ обладают выраженными поверхностно-активными свойствами, что может оказывать влияние на фармакокинетику лекарственных средств, применяемых в комплексе с кровезаменителем, в частности, с перфтораном.

В ходе проведенных автором исследований [3 – 5] показано, что характер модифицирующего влияния кровезаменителя неоднозначен, он зависит от физико-химических свойств ксенобиотиков и отчетливо проявляется, прежде всего, в отношении липофильных соединений, в частности, диазепама [4, 5]. Влияние перфторана на фармакокинетику гидрофильных лекарственных веществ является менее определенным. Вместе с тем оно заслуживает углубленного анализа, учитывая, что подобные препараты, в частности, антибактериальные средства, имеют широкий спектр показаний к применению, в том числе в хирургической практике. Понимание механизмов, лежащих в основе взаимодействий лекарств с ПФУ эмульсиями, должно способствовать оптимизации схем их комплексного использования и расширению внедрения искусственных заменителей крови.

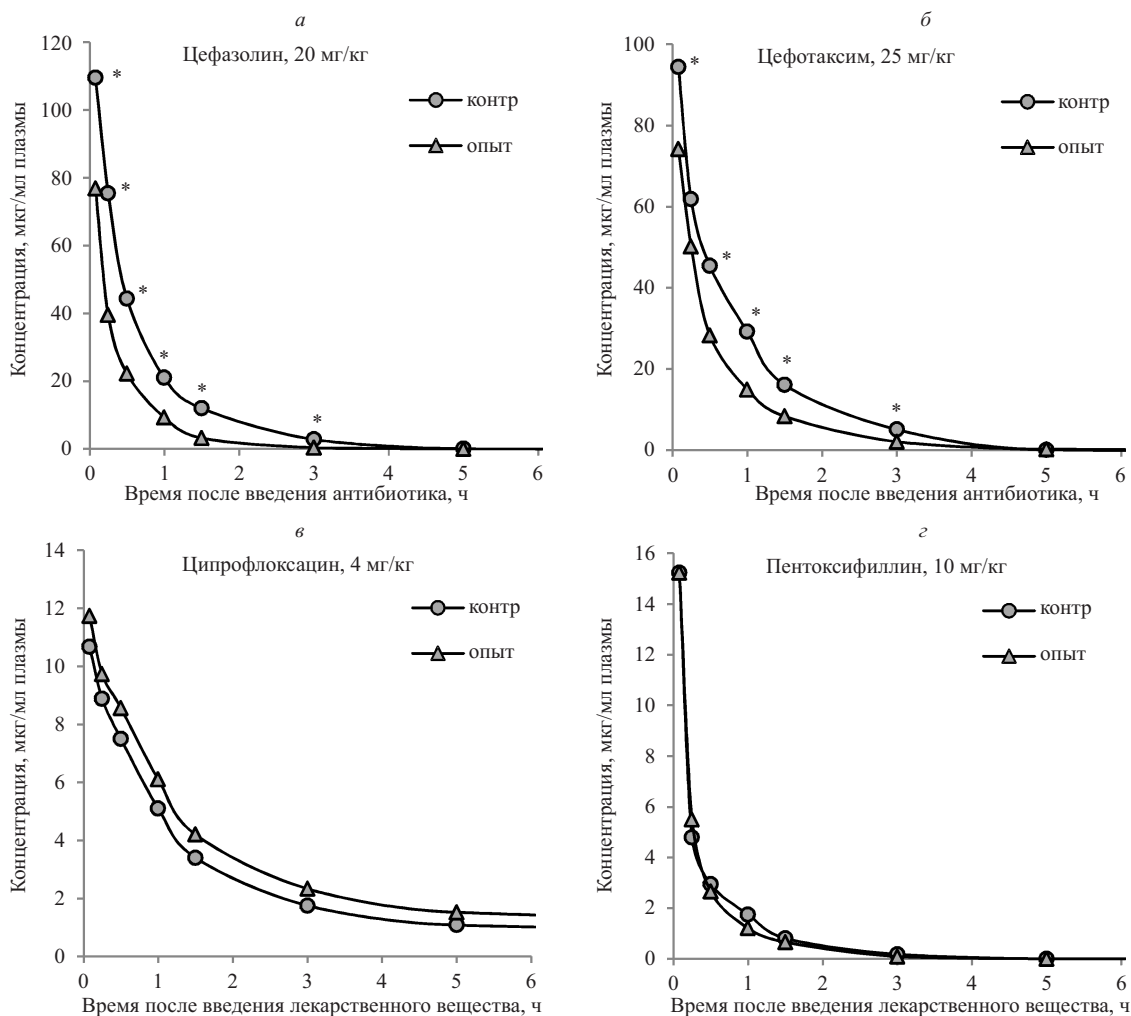
Цель работы состояла в экспериментальном исследовании влияния перфторана на фармакокинетику лекарственных веществ, обладающих гидрофильными свойствами, в условиях комплексного применения кровезаменителя и фармакотерапевтических средств.

МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

Эксперименты выполнены на кроликах-самцах породы Шиншилла массой тела 2,8 – 3,5 кг, выращенных в питомнике “Рапполово” РАМН. Животных содержали на стандартном пищевом рационе в условиях вивария. Поскольку в ходе эксперимента животные не подвергались травмирующим воздействиям, методы обезболивания не применялись.

В работе исследовали цефалоспорины: цефазолин и цефотаксим (пор. для р-ра д/ин. 1 г; “Биохимик”, Россия); фторхинолон ципрофлоксацин (р-р д/инф. 2 мг/мл; “Синтез АКО”, Россия); антиагрегантное и ангиопротек-

¹ НИЛ лекарственной и экологической токсикологии (зав. — акад. РАМН Г. А. Софронов) Военно-медицинской академии имени С. М. Кирова, 194044, Санкт-Петербург, ул. Академика Лебедева, 6.



Динамика концентраций лекарственных веществ в плазме крови кроликов после внутривенного введения препаратов отдельно или сразу после инфузии перфторана.

Контроль — физиологический раствор в вену, 5 мл/кг; затем лекарственный препарат в вену в использованной дозе.

Опыт — перфторан в вену, 5 мл/кг; затем лекарственный препарат в вену в соответствующей дозе.

* — статистически значимые различия концентраций лекарств в точке наблюдения между контрольной и опытной группами ($p < 0,01$).

торное средство пентоксифиллин (р-р д/ин. 2%; “Новосибхимфарм”, Россия). Перфторан (ОАО “НПФ Перфторан”, Россия) использовали в форме 10% эмульсии для инфузий во флаконах по 200 мл.

Перфторан во всех экспериментах вводили медленно в краевую вену уха кроликов в постоянной дозе 5 мл/кг массы тела. Контрольным животным для создания равных условий гемодилуции вместо перфторана в том же объеме вводили физиологический раствор. Сразу по окончании инфузии перфторана (или физраствора) в вену другого уха вводили лекарственные препараты в следующих дозах: цефазолин — 20 мг/кг, цефотаксим — 25 мг/кг, ципрофлоксацин — 4 мг/кг, пентоксифиллин — 10 мг/кг. Цефазолин и цефотаксим растворяли добавлением раствора натрия хлорида. Пентоксифиллин предварительно разбавляли раствором натрия хлорида в соотношении 1:1. Каждая экспериментальная группа состояла из 5 животных.

Кровь для анализа отбирали из краевой вены уха в гепаринизированные пробирки через 0,08 – 0,25 – 0,5 – 1 –

1,5 – 3 – 5 – 24 ч после окончания введения лекарственных препаратов. Плазму отделяли центрифугированием со скоростью 3000 об/мин в течение 20 мин. К 0,5 мл плазмы добавляли по 100 мг кристаллического NaCl для денатурации белков плазмы и диссоциации лиганд-протеиновых комплексов, затем в пробы вносили по 0,1 мл водного раствора внутреннего стандарта концентрацией 0,1 мг/мл. Белки плазмы осаждали добавлением 0,4 мл 10% ТХУ и центрифугировали в течение 15 мин при 8000 об/мин и температуре + 5 °С. Супернатант использовали для количественного анализа посредством высокоэффективной жидкостной хроматографии высокого давления в обращенно-фазном варианте. Определение проводили на хроматографе “Perkin-Elmer”, модель 601 (США), на колонке Bondarac C₁₈ длиной 250 мм и диаметром 4 мм. Скорость подвижной фазы ацетонитрил — вода (45:55) составляла 1 см³/мин. Детектирование осуществляли на проточном ультрафиолетовом детекторе при длине волны $\lambda = 254$ нм. Концентрации лекарственных веществ рассчитывали пропорционально содержа-

нию внутреннего стандарта. При определении цефазолина внутренним стандартом служил цефотаксим, и наоборот; при анализе ципрофлоксацина — офлоксацин; пентоксифиллина — теофиллин.

Расчет параметров фармакокинетики лекарственных веществ выполняли с помощью специально созданного программного продукта, использующего формализацию процесса в рамках двухкамерной модели без учета всасывания и длительности латентного периода [7]. Сопоставление данных, полученных для контрольных и опытных групп, проводили с применением *t*-критерия Стьюдента, принимая статистически значимыми различия при $p < 0,05$.

РЕЗУЛЬТАТЫ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ

Кривые, отражающие изменения концентраций цефазолина, цефотаксима, ципрофлоксацина и пентоксифиллина в плазме крови экспериментальных животных в динамике после внутривенного введения лекарственных препаратов, приведены на рисунке. С целью минимизации вклада индивидуальной вариабельности фармакокинетику каждого из исследованных лекарственных веществ анализировали у одной и той же группы особей, т.е., кроликам контрольной группы вводили исследуемый лекарственный препарат без перфторана, а затем после двухнедельной реабилитации тем же животным вводили препарат на фоне инфузии перфторана (опытная группа).

Предварительная инфузия перфторана оказывала существенное влияние на динамику концентраций цефазолина и цефотаксима в плазме крови животных (рисунок, *a, б*). В первые 3 ч наблюдения после введения цефалоспоринов на фоне инфузии перфторана концентрации антибактериальных препаратов в плазме были достоверно ниже соответствующих величин в контрольной группе (без перфторана). Содержание пентоксифиллина у кроликов опытной группы также было снижено по сравнению с контролем через 1 ч после введения лекарственного препарата (рисунок, *г*). Динамика концентраций ципрофлоксацина на фоне перфторана не претерпевала существенных изменений (рисунок, *в*).

Параметры фармакокинетики цефазолина, цефотаксима, ципрофлоксацина и пентоксифиллина, рассчитанные по результатам проведенных экспериментов, представлены в таблице. Наиболее отчетливо отклонения параметров фармакокинетики от контрольных значений проявились в случае цефазолина. При введении препарата на фоне предварительной инфузии перфторана отмечено ускорение процессов распределения цефазолина между кровью и тканями. Так, константа скорости перехода препарата из центральной камеры в периферическую, константа скорости элиминации, а соответственно и общий клиренс существенно возрастали, что приводило к сокращению периодов полураспределения и полуэлиминации, а также к уменьшению среднего времени удержания цефазолина в крови. Площадь под кинетической кривой

Фармакокинетика цефазолина, цефотаксима, ципрофлоксацина и пентоксифиллина при их внутривенном введении отдельно либо сразу после инфузии перфторана в дозе 5 мл/кг

Параметры	Цефазолин, 20 мг/кг		Цефотаксим, 25 мг/кг		Ципрофлоксацин, 4 мг/кг		Пентоксифиллин, 10 мг/кг	
	Контроль	Опыт	Контроль	Опыт	Контроль	Опыт	Контроль	Опыт
Период полураспределения, $T_{1/2\alpha}$ (ч)	0,28 ± 0,01	0,17 ± 0,02**	0,28 ± 0,06	0,27 ± 0,04	0,64 ± 0,02	0,69 ± 0,04	0,08 ± 0,01	0,09 ± 0,02
Период полуэлиминации, $T_{1/2}$ (ч)	2,48 ± 0,08	1,59 ± 0,27**	1,98 ± 0,29	2,04 ± 0,42	11,55 ± 4,92	7,31 ± 0,24	1,34 ± 0,09	1,17 ± 0,04
Среднее время удержания, MRT (ч)	1,00 ± 0,05	0,79 ± 0,06**	1,34 ± 0,01	1,45 ± 0,24	7,47 ± 0,69	7,80 ± 0,08	1,05 ± 0,07	0,99 ± 0,04
Константа скорости перехода из центральной камеры в периферическую, K_{12} (ч ⁻¹)	2,53 ± 0,06	4,15 ± 0,46**	2,87 ± 0,63	2,77 ± 0,36	1,10 ± 0,03	1,02 ± 0,06	8,88 ± 0,90	7,35 ± 0,19
Константа скорости перехода из периферической камеры в кровь, K_{21} (ч ⁻¹)	0,40 ± 0,04	0,82 ± 0,13**	0,93 ± 0,18	0,69 ± 0,12	0,25 ± 0,03	0,29 ± 0,02	1,36 ± 0,04	1,19 ± 0,10
Константа скорости элиминации, K_{el} (ч ⁻¹)	0,28 ± 0,01	0,47 ± 0,06**	0,37 ± 0,05	0,38 ± 0,05	0,09 ± 0,02	0,10 ± 0,01	0,52 ± 0,04	0,60 ± 0,02
Площадь под фармакокинетической кривой за 24 ч, AUC_{24} (мг · ч/л)	74,9 ± 5,9	44,1 ± 3,3**	99,8 ± 7,7	60,0 ± 1,2**	28,85 ± 3,82	34,59 ± 4,38	8,36 ± 0,44	7,05 ± 0,03*
Общий клиренс, Cl (л/ч/кг)	0,27 ± 0,02	0,46 ± 0,03**	0,26 ± 0,02	0,42 ± 0,01**	0,14 ± 0,02	0,12 ± 0,02	1,21 ± 0,07	1,42 ± 0,01*
Стационарный объем распределения, V_{ss} (л/кг)	0,27 ± 0,02	0,37 ± 0,02**	0,34 ± 0,03	0,61 ± 0,09*	1,05 ± 0,04	0,95 ± 0,12	1,25 ± 0,02	1,40 ± 0,05*

* — различия с контрольной группой достоверны с уровнем значимости $p < 0,05$.

** — различия с контрольной группой достоверны с уровнем значимости $p < 0,01$.

значительно снижалась, а стационарный объем распределения возрастал.

При анализе фармакокинетики цефотаксима также отмечено уменьшение площади под кинетической кривой и увеличение объема распределения препарата при введении его животным на фоне инфузии перфторана. Хотя со стороны параметров распределения не выявлено отчетливых изменений, увеличение общего клиренса как интегрального показателя, характеризующего эффективность "очищения" крови от лекарства, свидетельствует об усилении выхода цефотаксима из кровотока в условиях его введения в сочетании с кровезаменителем.

В случае введения пентоксифиллина на фоне перфторана наблюдалось небольшое, но статистически значимое снижение концентрации под фармакокинетической кривой, а также повышение клиренса и равновесного объема распределения, что свидетельствовало об усилении выхода лекарственного препарата из кровотока под влиянием кровезаменителя. Вместе с тем, учитывая крайне малые различия в изменении концентраций пентоксифиллина под влиянием перфторана (рисунок, 2), выявленные изменения фармакокинетики можно признать несущественными.

При исследовании ципрофлоксацина не обнаружено достоверных различий фармакокинетики между контрольной и опытной группами.

Выявленные изменения фармакокинетики лекарственных веществ, по-видимому, обусловлены физико-химическими свойствами лигандов, а именно, их гидрофильностью. Так, согласно данным [12], показатель липофильности $\log P$ (логарифм распределения в системе октанол/вода) для цефазолина составляет $-0,4$; для цефотаксима он равен $-1,4$; для пентоксифиллина $+0,3$; для ципрофлоксацина $+2,3$. Учитывая, что цефазолин и цефотаксим использовались в форме солей натрия, гидрофильность этих лигандов в действительности является еще более высокой.

При инфузии перфторана в кровяной поток привносится значительная гидрофобная поверхность, которая составляет около $10 \text{ м}^2/\text{мл}$ эмульсии. Это может существенно изменить физико-химические свойства плазмы крови и приводить к увеличению ее гидрофобности. Увеличение гидрофобности плазмы, по-видимому, создает предпосылки для более интенсивного перехода гидрофильных лигандов, таких как цефазолин и цефотаксим, из крови в ткани. В отношении лигандов с меньшей липофильностью, например, для пентоксифиллина, этот эффект проявлялся в мень-

шей степени либо вовсе отсутствовал, как в случае ципрофлоксацина.

Полученные результаты свидетельствуют о том, что наноматериалы, обладающие высокой поверхностной активностью, способны модифицировать фармакокинетику лекарственных препаратов, которые используются совместно с ними, и этот эффект зависит от физико-химических свойств лигандов.

ВЫВОДЫ

1. Фармакокинетика гидрофильных лекарственных веществ при их внутривенном введении в сочетании с инфузией искусственного кровезаменителя перфторана может претерпевать существенные изменения, которые заключаются в ускорении процессов перехода лекарственных препаратов из крови в ткани и в снижении их содержания в крови.

2. Выявленные изменения фармакокинетики зависят от степени гидрофильности лекарственных веществ и в наибольшей степени присущи соединениям с отрицательным значением логарифма распределения в системе октанол/вода.

ЛИТЕРАТУРА

1. *Перфторан в медицине катастроф Кузбасса: Рук. для врачей*, Кузбассвузиздат, Кемерово (2007).
2. *Перфторуглеродные соединения в медицине и биологии*, ОНТИ ПНЦ РАН, Пущино (2004).
3. Н. Н. Пшенкина, Н. Б. Андреева, Е. В. Мурзина и др., *Вестн. Рос. военно-мед. акад.*, **13**(1), 54 – 57 (2005).
4. Н. Н. Пшенкина, Н. Б. Андреева, Е. В. Мурзина и др., *Общая реаниматология*, **3**(3 / 1), 25 – 30 (2007).
5. Н. Н. Пшенкина, Г. А. Софронов, Н. Б. Андреева и др., *Вестн. Рос. военно-мед. акад.*, **20**(4), 99 – 104 (2007).
6. Е. А. Селиванов, Г. А. Софронов, М. Д. Ханевич и др., *Трансфузиол.*, **9**(2), 78 – 88, (2008).
7. В. Н. Соловьев, А. А. Фирсов, В. А. Филлов, *Фармакокинетика*, Медицина, Москва (1980).
8. *Blood substitutes*, ed. by R. Winslow, N.-Y.: Academic Press, (2006).
9. J.-Y. Chen, M. Scerbo, G. Kramer, *Clinics*, **64**(8), 803 – 813 (2009).
10. T. A. Silverman, R. B. Weiskopf, *Anesthesiology*, **111**, 946 – 963 (2009).
11. J. Simoni, *Artificial Organs*, **33**(2), 92 – 96 (2009).
12. *The PubChem Project*, <http://pubchem.ncbi.nlm.nih.gov>.

Поступила 06.04.11

INFLUENCE OF PERFTORAN ON PHARMACOKINETICS OF HYDROPHILIC DRUGS

N. N. Pshenkina

Research Institute of Medicinal and Ecological Toxicology, State Military Medical Academy, ul Akad. Lebedeva 6, St.-Petersburg, 194044, Russia

Influence of perfluorocarbon blood substitute Perftoran on pharmacokinetics of cefazolin (20 mg/kg), cefotaxime (25 mg/kg), ciprofloxacin (4 mg/kg) and pentoxifylline (10 mg/kg) upon their intravenous introduction separately or immediately after Perftoran infusion (5 ml/kg) was investigated on rabbits. It was found that the presence of Perftoran accelerated the transfer from blood to tissues for Cefazolin and Cefotaxime, which have negative values of the distribution logarithm in octanol/water ($\log P = -0.4$ and -1.4 , respectively). With respect to pentoxifylline and ciprofloxacin, which are less hydrophilic, the effect of pharmacokinetic interference was either weaker or absent. Probably, the infusion of hydrophobic Perftoran nanoemulsion enhances the hydrophobicity of blood plasma, which is a prerequisite for the more intensive transfer of hydrophilic ligands from blood to tissues.

Key words: Pharmacokinetics, drug interactions, nanosystems, blood substitutes, Perftoran