

**Л. А. Смирнова, В. Н. Перфилова, И. Н. Тюренков,
А. Ф. Рябуха, Е. А. Сучков**

Волгоградский государственный медицинский университет,
лаборатория фармакологической кинетики НИИ фармакологии,
кафедра фармакологии и биофармации ФУВ, ГУ ВМНЦ

ФАРМАКОКИНЕТИЧЕСКИЕ ОСОБЕННОСТИ ЛЕКАРСТВЕННЫХ СРЕДСТВ, ПРОИЗВОДНЫХ ГАММА-АМИНОМАСЛЯНОЙ КИСЛОТЫ, ФЕНИБУТА И ЦИТРОКАРДА

УДК 615.214.31

Изучена фармакокинетика фенибута и его соли лимонной кислоты (цитрокард). Обнаружены различия в фармакокинетических параметрах и распределении у крыс данных химических структур.

Ключевые слова: фармакокинетика, ГАМК.

L. A. Smirnova, V. N. Perfilova, I. N. Turenkov, A. F. Riabuha, E. A. Suchkov

PHARMACOKINETIC FEATURES OF PHENIBUTUM AND CYTROCARD, GABA DERIVATIVES

We studied the pharmacokinetics of phenibutum and cytrocard revealing a difference in pharmacokinetic parameters and distribution in rats.

Key words: pharmacokinetics, GABA.

Важнейшим этапом в создании новых лекарственных средств являются доклинические испытания, включающие в себя также и изучение экспериментальной фармакокинетики. Данные исследования позволяют изучить процессы всасывания, распределения, метаболизма и выведения лекарственных веществ. Знание фармакокинетических свойств дает возможность обосновать выбор путей и методов их введения, выявить ткани, в которые они проникают наиболее интенсивно и/или в которых удерживаются наиболее длительно, установить основные пути элиминации фармакологического средства.

Создание новых лекарственных препаратов, доклинические испытания, первая фаза клинических испытаний не возможны без серьезных фармакокинетических исследований [1].

ЦЕЛЬ РАБОТЫ

Сопоставление фармакокинетических особенностей двух близких по химической природе производных гамма-аминомасляной кислоты (ГАМК).

МЕТОДИКА ИССЛЕДОВАНИЯ

Количественное определение соединений проводили методом высокоэффективной жидкостной хроматографии (ВЭЖХ) с диодноматричным детектором. Субстанцию фенибута и цитрокарда фиксировали при длине волны 205 нм. Время удерживания для фенибута составило 12–14 мин, для цитрокарда 9–11 мин.

Извлечение фенибута и цитрокарда из биологических проб производили раствором 10%-го ТХУ в соотношении 1 : 0,5 [2].

Эксперименты выполнены на 150 белых беспородных крысах – самцах массой 180–220 г. Распределение соединений в организме крыс изучали в органах потенциального действия: сердце и мозг; в тканях с сильной васкуляризацией – легких и селезенке; с умеренной васкуляризацией – мышце (*musculus quadriceps femoris*) и слабой васкуляризацией – сальнике, а также в органах, обеспечивающих элиминацию, – печени и почках. Фенибут и цитрокард вводили крысам внутривенно в высшей терапевтической дозе 50 мг/кг [3].

Для оценки интенсивности проникновения препарата в ткани использовалось вычисление тканевой доступности (ft).

Экспериментальные данные обрабатывались с помощью *t*-критерия Стьюдента.

РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ

Фармакокинетические параметры цитрокарда и фенибута представлены в табл. 1. Исходя из значений площади под фармакокинетической кривой, можно сделать вывод о более высокой биодоступности цитрокарда, так как данное значение у него выше приблизительно в 1,5 раза.

Фенибут обнаруживается во всех исследуемых органах и тканях, причем в распределении препарата прослеживается гомогенность.

Соединение имеет наибольшую тропность к легким, селезенке и органам элиминации – печени и почкам. Невысокие количества вещества определяются в жировой ткани, что, по-видимому, определяется его низкой липофильностью. В меньшей степени фенибут содержится в сердце, мышечной ткани и головном мозге, при этом концентрации препарата в них значительно ниже концентрации в плазме крови (табл. 2).

В распределении цитрокарда прослеживается значительная неоднородность. Соединение имеет наибольшую тропность к органам

с высокой степенью васкуляризации – легким, селезенке, сердцу, и органам элиминации – печени и почкам. Аналогично распределяется цитрокард и в мышечной ткани, имеющей небольшой уровень кровотока. В меньшей степени он содержится в головном мозге. Наименьшие количества определяются в жировой ткани. Невысокая проницаемость для цитрокарда гематоэнцефалического барьера, скорее всего, обусловлена его низкой липофильностью, что подтверждается его низкими концентрациями в сальнике.

Таблица 1

Фармакокинетические параметры препаратов «Фенибут» и «Цитрокард» в плазме крови крыс

| Параметры | Фенибут | | Цитрокард | |
|----------------------|-----------|-----------|-----------|-----------|
| | <i>iv</i> | <i>po</i> | <i>iv</i> | <i>po</i> |
| AUC, мкг × ч/мл | 114,7 | 49,98 | 134,02 | 85,78 |
| T _{1/2} , ч | 1,62 | 3,04 | 1,849 | 4,43 |
| MRT, ч | 3,17 | 5,01 | 2,36 | 5,67 |
| Cl, л/ч/кг | 0,436 | 1,002 | 0,373 | 0,583 |
| Vd, л/кг | 1,01 | 4,9 | 0,996 | 3,723 |

Таблица 2

Значения коэффициента тканевой биодоступности препаратов «Фенибут» и «Цитрокард» в органах и тканях

| Орган | Фенибут | | Цитрокард | |
|-----------|-----------|-----------|-----------|-----------|
| | <i>iv</i> | <i>po</i> | <i>iv</i> | <i>po</i> |
| Сальник | 0,31 | 0,613 | 0,43 | 0,859 |
| Мозг | 0,09 | 1,036 | 0,089 | – |
| Мышцы | 0,64 | 1,024 | 1,143 | 0,943 |
| Сердце | 1,03 | 1 | 0,671 | 0,978 |
| Почки | 3,18 | 5,589 | 4,053 | 5,243 |
| Печень | 0,8 | 1,12 | 1,341 | 1,046 |
| Селезенка | 0,66 | 1,281 | 1,091 | 1,348 |
| Легкие | 0,88 | 1,559 | 0,753 | 1,37 |

При изучении экскреции препарата было выявлено, что фенибут определяется в моче в течение 48 часов исследования. При этом более 90 % экскретируемого соединения выделяется в первые 24 часа после введения. Но с мочой выделилось всего около 13,64 % неизменной субстанции от общего количества введенного препарата. Почечный клиренс составляет 0,061 л/ч, внепочечный – 0,37 л/ч, то есть превышает ренальный более, чем в 6 раз.

При исследовании экскреции фенибута с содержимым кишечника было обнаружено, что максимальное выделение препарата происходит в первые 24 часа исследования. Соединение определяется до 48-го часа. Суммарная экскреция неизменной субстанции более чем

в 200 раз ниже таковой в моче, что свидетельствует о низкой степени участия данного пути выведения в процессах элиминации препарата в организме крыс.

Несмотря на высокую интенсивность процессов элиминации фенибута, суммарный вклад процессов экскреции неизменной субстанции составляет около 6 % от введенной дозы, что может свидетельствовать о выраженной способности вещества подвергаться процессам биотрансформации в организме крыс.

При изучении экскреции препарата было выявлено, что цитрокард определяется в моче в течение 48 часов исследования. При этом около 90 % экскретируемого соединения выделяется в первые 24 часа после введения.

Почечный клиренс составляет 0,047 л/ч, внепочечный – 0,33 л/ч, то есть превышает реальный в 7 раз.

При исследовании экскреции цитрокарда с содержимым кишечника было обнаружено, что максимальное выделение препарата происходит в первые 24 часа исследования. Соединение определяется до 48-го часа. Суммарная экскреция неизменной субстанции фактически в тысячу раз ниже таковой в моче, что свидетельствует о низкой степени участия данного пути выведения в процессах элиминации препарата в организме крыс.

Несмотря на высокую интенсивность процессов элиминации цитрокарда, суммарный вклад процессов экскреции неизменной субстанции составляет около 5 % от введенной дозы, что может свидетельствовать о выраженной способности вещества подвергаться процессам биотрансформации в организме крыс.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Таким образом, имея близкие исходные химические структуры, но разные кислотные остатки, фенибут и цитрокард по-разному ведут себя в организме крыс (всасываются и распределяются), но оба исследуемых соединения интенсивно метаболизируются в печени и выводятся в неизменном виде в крайне незначительных количествах.

ЛИТЕРАТУРА

1. Петров В. И. // Вестник ВолгГМУ. – 2011. – № 2. – С. 3–8.
2. Тюренков И. Н., Перфилова В. Н., Смирнова Л. А., и др. // Химико-фармацевтический журнал. – 2010. – Т. 44, № 12. – С. 68–70.
3. Тюренков И. Н., Перфилова В. Н. Кардиоваскулярные и кардиопротекторные свойства ГАМК и ее аналогов. – Волгоград, 2008. – 237 с.

Л. А. Давыденко, Л. П. Сливина, А. В. Беляева

Волгоградский медицинский научный Центр,
лаборатория изучения техногенных факторов

РЕТРОСПЕКТИВНЫЙ АНАЛИЗ КАЧЕСТВА АТМОСФЕРНОГО ВОЗДУХА НА ТЕРРИТОРИЯХ КРУПНОГО ПРОМЫШЛЕННОГО ГОРОДА

УДК 613.14(470.45)

В статье представлен ретроспективный анализ показателей качества атмосферного воздуха территорий Волгограда с различной антропогенной нагрузкой за период с 1990 по 2010 гг.

Ключевые слова: загрязнение атмосферного воздуха, промышленный центр, неканцерогенный риск, аэрополлютанты, популяционное здоровье.

L. A. Davydenko, L. P. Slivina, A. V. Belyaeva

A RETROSPECTIVE ANALYSIS OF AMBIENT AIR QUALITY IN THE LARGEST INDUSTRIAL CITY

The article presents a retrospective analysis of indicators of air pollution in the city of Volgograd with varying anthropogenic load over the period from 1990 to 2010.

Key words: air pollution, industrial center, non-carcinogenic risk, air pollutant, population health.

Неблагоприятная экологическая ситуация территории проживания обуславливает нарушения в соматическом и репродуктивном здоровье населения, влияя таким образом на демографические процессы в обществе. В связи с этим разработка соответствующих региональных профилактических программ должна учитывать динамику качества окружающей среды территорий проживания населения. В городах, особенно крупных, в структуре многосредового воздействия на человека особое значение для формирования нарушений здоровья имеют загрязнения атмосферного воздуха.

ЦЕЛЬ РАБОТЫ

Многолетний ретроспективный анализ характеристик загрязнения атмосферного воздуха территорий крупного промышленного города.

МЕТОДИКА ИССЛЕДОВАНИЯ

В качестве репрезентативной модели был выбран Волгоград – крупный промышленный центр, планировочная структура которого позволяет выделить территории, различающиеся степенью развития промышленного потенциала и соответственно имеющие особенности качества атмосферного воздуха.