



А.А. Борщева, Г.М. Перцева

ИЗУЧЕНИЕ ФАРМАКОКИНЕТИКИ ФЕНИБУТА В ЭКСПЕРИМЕНТЕ ПРИ БЕРЕМЕННОСТИ

*Ростовский государственный медицинский университет,
кафедра акушерства и гинекологии № 1
Россия, 344022, г. Ростов-на-Дону, пер.Нахичеванский, 29.
E-mail: aborsheva@ctsnet.ru*

Цель: провести оценку соотношений между содержанием фенибута в плазме крови и мозге крыс и его содержанием в плаценте и организме эмбрионов крыс.

Материалы и методы: экспериментальные исследования проведены на 124 беременных самках крыс. Препарат вводили в брюшную полость однократно, в дозах 100 и 200 мг/кг массы животного. Через 5, 10, 20, 40 мин., 1 ч. 20 мин., 2 ч. 40 мин., 6 и 12 часов после введения препарата брали пробы крови, мозга, плаценты, эмбрионов и околоплодных вод.

Результаты: максимальная концентрация фенибута во всех органах и тканях достигается на 40 минуте, затем на протяжении 6 часов наблюдается стабильный уровень препарата с постоянным плавным снижением, что вполне устраивает акушерскую клинику, так как в процессе регулирования родового акта особенно важны стабильность, длительность и отсутствие резких скачков в концентрации препарата.

Заключение: наибольшее количество препарата концентрируется в основном органе приложения – мозге. Наименьшее количество фенибута проникает к плоду. Полученные данные подтверждают целесообразность использования фенибута в акушерской клинике.

Ключевые слова: фенибут, фармакокинетика, беременность, эмбрионы крыс.

A.A. Borscheva, G.M. Pertseva

PHARMACOKINETICS STUDYING FENIBUT IN EXPERIMENT AT PREGNANCY

*Rostov State Medical University
Department of Obstetrics and Gynaecology №1
29 Nakhichevansky st., Rostov-on-Don, 344022, Russia.
E-mail: aborsheva@ctsnet.ru*

Purpose: To spend an estimation of parities between the maintenance fenibut in plasma of blood and a brain of rats and its maintenance in a placenta and an organism of embryos of rats.

Materials and Methods: Experimental researches are spent on 124 pregnant females of rats. The preparation was entered in a stomach, unitary in doses of weight of an animal by of 100 and 200 mg/kg. Through 5, 10, 20, 40 mines, 1 h 20 min, 2 h 40 min., 6 and 12 hours after preparation introduction took samples of blood, a brain, a placenta, an embryos and waters about an embryo.

Results: The maximum concentration fenibut in all bodies and fabrics is reached on 40 minute, then throughout 6 hours stable level of a preparation with constant smooth decrease is observed that quite arranges obstetrics clinic as in the course of regulation of the patrimonial certificate are especially important stability, duration and absence of sharp jumps in concentration of a preparation.

Summary: The preparation greatest quantity concentrates in the basic body of the appendix – a brain. The least quantity fenibut gets to an embryo. The obtained data confirms expediency of use fenibut in obstetrics clinic.

Keywords: fenibut, pharmacokinetics, pregnancy, embryos of rats.



Введение

Проблема переноса лекарственных препаратов через плаценту сложна, малоизучена и остается актуальной и на сегодняшний день. Серьезные изменения, происходящие в организме во время беременности, существенно отражаются на особенностях распределения и фармакокинетики препаратов [1,2,3]. Большое количество работ посвящено этой проблеме, однако такой важный вопрос, как возможность оценить концентрацию лекарственного вещества в организме плода по известным концентрациям в организме матери, до конца не решен. Нами изучена фармакокинетика транквилизатора фенибута, обладающего широким диапазоном и многогранностью фармакологического действия и нашедшего широкое применение в акушерской практике.

Цель исследования – провести оценку соотношений между содержанием фенибута в плазме крови и мозге крыс и его содержанием в плаценте и организме эмбрионов крыс.

Материалы и методы

Экспериментальные исследования проведены на 124 беременных самках крыс. Опыты проводились на 20–22 день беременности. К этому сроку плоды были доношенными и жизнеспособными, что подтверждалось их физической активностью, размерами и массой (в среднем 4200 мг), которые не отличались от таковых у новорожденных. Препарат вводили в брюшную полость однократно, в дозах 100 и 200 мг/кг массы животного. Через 5, 10, 20, 40 мин., 1 ч. 20 мин., 2 ч. 40 мин., 6 и 12 часов после введения препарата крыс декапитировали и брали пробы крови, мозга, плаценты, эмбрионов и околоплодных вод. Содержание фенибута определялось по методике, разработанной на кафедре клинической и экспериментальной фармакологии РОДНМИ под руководством Н.Н. Каркищенко (2001) [4].

Результаты и обсуждение

Изучив фармакокинетику фенибута в эксперименте на беременных животных, а именно в специфических для беременности органах и тканях, мы выявили, что максимальная концентрация препарата, независимо от дозировки, во всех изучаемых нами органах и тканях, наблюдалась через 40 минут после введения препарата в брюшную полость. Так, в плазме крови она составила $34,21 \pm 4,17$ мкг/мл ($D=100$ мг/кг) и $45,84 \pm 12,51$ мкг/мл ($D=220$ мг/кг); в плаценте – $25,30 \pm 2,83$ мкг/г и $55,41 \pm 15,08$ мкг/г; в эмбрионах – $13,33 \pm 2,65$ мкг/г и $39,11 \pm 10,72$ мкг/г; в мозге – $17,73 \pm 2,19$ мкг/г и $45,10 \pm 12,32$ мкг/г соответственно. Затем концентрация препарата во всех изучаемых органах и тканях постепенно снижалась и через 6 часов становилась в 3,8 – 12,6 раз меньше, причем при введении дозы 100 мг/кг наибольшее, в сравнении с другими тканями, количество фенибута обнаруживалось в мозге ($p < 0,01$), наименьшее – в эмбрионах ($p < 0,01$).

При введении дозы 200 мг/кг распределение фенибута приближалось к равномерному ($p > 0,05$ во всех случаях). На основании нахождения препарата в тканях эмбрионов можно считать, что плацента не обладает выраженной барьерной функцией по отношению к фенибуту. Объяснить это можно его фармакологическими свойствами – большой липофильностью (хорошей способностью растворяться в липидах) и, благодаря этому, высокой способностью проникать через гематоэнцефалический барьер. Плацентарный барьер в функциональном отношении почти не отличается от гематоэнцефалического и в период внутриутробной жизни заменяет плоду недостающие функции недоразвитого гематоэнцефалического барьера. Хорошая проницаемость фенибута через плацентарный барьер становится ясной, если учесть, что он хорошо проникает через гематоэнцефалический барьер. Однако, учитывая низкую токсичность препарата и небольшие его количества, обнаруживаемые в разное время (после введения самкам крыс) в тканях эмбрионов, можно предположить, что фенибут не должен оказывать вредного влияния на плод.

В околоплодных водах фенибут нами не обнаружен. Это можно объяснить следующим образом. Попадание в околоплодные воды любого препарата возможно в том случае, если он метаболизируется и теряет липотропность (способность растворяться в липидах), приобретая при этом гидрофильность (водорастворимость). При этом метаболиты препарата лишаются возможности проникать в обратном направлении из крови плода через плаценту в кровь матери и выделяться почками в амниотическую жидкость. Отсутствие фенибута в околоплодных водах свидетельствует об отсутствии возможности метаболизироваться, благодаря чему он проникает в обратном направлении в кровь матери и не попадает в околоплодную жидкость. Отсутствие метаболизма фенибута в организме плода следует расценивать как положительный момент его фармакокинетики, так как в процессе метаболизма многих препаратов образуются токсические соединения, что было бы весьма нежелательно в плане воздействия на плод. Кроме того, метаболиты препарата выключают его из кровотока и дальнейшего воздействия на организм, что требовало бы постоянного введения поддерживающих доз препарата, потому что метаболиты не обладают свойствами исходного продукта.

В целом фармакокинетика фенибута в организме беременных животных представляется таковой: максимальная концентрация во всех органах и тканях достигается на 40 минуте, независимо от вводимой дозы, затем на протяжении достаточно длительного времени (до 6 часов) наблюдается стабильный уровень препарата с постоянным плавным снижением (рис. 1). Эти временные соотношения фармакокинетической модели фенибута вполне устраивают акушерскую клинику, так как в процессе регулирования родового акта важна не столько скорость наступления действия препарата, сколько его стабильность, длительность, отсутствие резких скачков в концентрации.

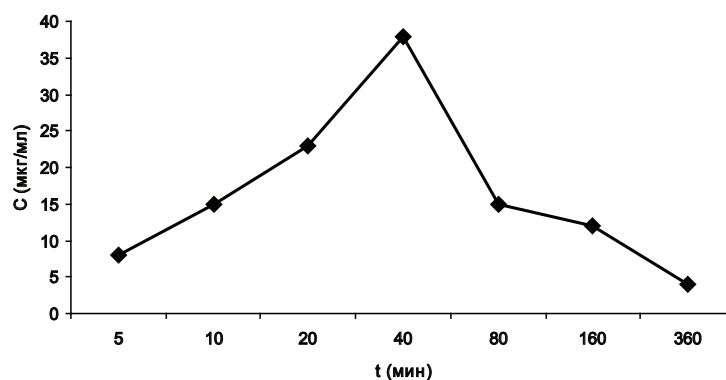


Рис 1. Изменение концентрации фенибута в организме беременных животных

Заключение

Представленные исследования по фармакокинетике фенибута, проведенные на беременных животных, показали, что наибольшее количество препарата концентрируется в основном органе приложения – мозге. Наи-

меньшее количество фенибута проникает к плоду и в перерасчете на 1 кг массы оказывается в пределах абсолютно безвредной дозы. Полученные данные подтверждают целесообразность использования фенибута в акушерской клинике.

ЛИТЕРАТУРА

1. Белоусов Ю.Б., Гуревич К.Г. Клиническая фармакокинетика: практика дозирования лекарств. – М.: Литтера, 2005.
2. Клиническая фармакокинетика: теоретические, прикладные и аналитические аспекты. Руководство. – М.: ГЭОТАР-Медиа, 2009.
3. Сергиенко В.И., Джеллифф Р., Бондарева И.Б. Прикладная фармакокинетика: основные положения и клиническое применение. – М.: Издательство РАМН, 2003.
4. Каркищенко Н.Н., Хоронько В.В., Сергеева С.А. и др. Фармакокинетика. – Ростов-на-Дону, 2001. – 381с.

ПОСТУПИЛА: 07.12.2009