

ФАРМАКОКИНЕТИКА

ИЗУЧЕНИЕ КОРРЕЛЯЦИОННОЙ ВЗАИМОСВЯЗИ МЕЖДУ ФАРМАКОКИНЕТИКОЙ И ФАРМАКОДИНАМИКОЙ ЛЕКАРСТВЕННОЙ КОМПОЗИЦИИ, СОДЕРЖАЩЕЙ ПИРРОЛИДОН И ПИРОГЛУТАМИНОВУЮ КИСЛОТУ

А. К. Сариев, Е. В. Луньшина, В. П. Жердев, Н. Р. Мирзоян¹

Изучение влияния лекарственной композиции, содержащей пирролидон и пироглутаминовую кислоту, на мозговое кровообращение крыс при введении ее внутрь показало, что при этом пути введения композиция оказывает выраженный цереброваскулярный эффект. Исследовали фармакокинетику пирролидона при комбинированном введении с пироглутаминовой кислотой. Установлено, что в составе композиции пирролидон обладает высокой абсолютной биодоступностью и способностью проникать через гемато-энцефалический барьер. Пироглутаминовая кислота замедляет всасывание и элиминацию пирролидона, интенсифицирует его распределение по органам и тканям. Выявлена корреляционная связь между концентрацией пирролидона в мозге и показателями мозгового кровообращения и артериального давления. Чем выше концентрация пирролидона в мозге, тем интенсивнее его кровоснабжение и ниже уровень артериального давления.

Ключевые слова: фармакология мозгового кровообращения, пирролидон, пироглутаминовая кислота, фармакокинетика, абсолютная биодоступность, гемато-энцефалический барьер, корреляционная взаимосвязь

ВВЕДЕНИЕ

В ГУ НИИ фармакологии им. В. В. Закусова РАМН разрабатывается оригинальная лекарственная противоишемическая композиция, содержащая пирролидон и пироглутаминовую кислоту [3]. Изучены нейропротекторные свойства лекарственной композиции при локальной ишемии мозга, вызванной перевязкой средней мозговой артерии [5], глобальной гравитационной ишемией мозга [2]. Исследовано цереброваскулярное действие композиции при внутривенном введении интактным животным [1] и крысам, перенесшим глобальную преходящую ишемию мозга [2]. Изучена фармакокинетика пирролидона у крыс [4].

Целью работы явилось изучение цереброваскулярного эффекта композиции, содержащей пирролидон и пироглутаминовую кислоту, при введении внутрь, исследование фармакокинетики пирролидона в составе композиции с пироглутаминовой кислотой, анализ корреляционной связи между фармакокинетическими и фармакодинамическими особенностями пирролидона.

МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

Фармакодинамические исследования проводили на 9 белых беспородных крысах-самцах массой 250 – 350 г.

¹ Лаборатория фармакологии цереброваскулярных устройств (зав. — проф. Р. С. Мирзоян), лаборатория фармакокинетики (зав. — проф. В. П. Жердев) ГУ НИИ фармакологии им. В. В. Закусова РАМН, Москва, 125315, ул. Балтийская, 8.

Регистрацию локального кровотока проводили в теменной области коры большого мозга крыс с помощью лазерного доплеровского флоуметра ALF-21 фирмы “Transonic System Inc.” (США). Для этой цели игольчатый датчик флоуметра диаметром 0,8 мм устанавливали на теменной области коры с помощью микроманипулятора и коромысла. Одновременно в бедренной артерии регистрировали артериальное давление электроманометром “BPR-01 Experimentria” (Венгрия). Композицию, содержащую пирролидон и пироглутаминовую кислоту, вводили внутрь через специальный зонд в дозе 80 мг/кг. Данные обрабатывали статистически с помощью *t*-критерия Стьюдента.

Фармакокинетическое исследование проводили на 102 белых беспородных крысах-самцах массой 250 – 350 г. Первой группе животных (54 крысы) через катетер в бедренной вене вводили водный раствор композиции, содержащей пирролидон и пироглутаминовую кислоту, в дозе 80 мг/кг. Второй группе животных (48 крыс) раствор композиции вводили внутрь через зонд в той же дозе. Через дискретные интервалы времени (от 0 до 8 ч) животных декапитировали, отбирали для исследования плазму крови и мозг. Изучали фармакокинетические особенности пирролидона в составе композиции.

В ходе исследования использовали метод экстракции пирролидона из биоматериалов и его количественного определения с помощью газо-жидкостного хро-

матографа, разработанный нами и подробно описанный ранее [4]. Фармакокинетические параметры пирролидона рассчитывали с помощью однокамерной модели и внемоделным методом. Расчет абсолютной биодоступности (f) пирролидона и тканевой его доступности для мозга (f_t) проводили с использованием площадей под фармакокинетическими кривыми пирролидона по следующим формулам:

$$f = AUC_{\text{внутри}} / AUC_{\text{внутривенно}}, f_t = AUC_{\text{мозга}} / AUC_{\text{плазмы}}.$$

Исследования проводили под общей анестезией (хлоралгидрат — 400 мг/кг, внутривенно).

Корреляционный анализ проводился методом линейной регрессии с применением пакета программ Statgraf и Excel.

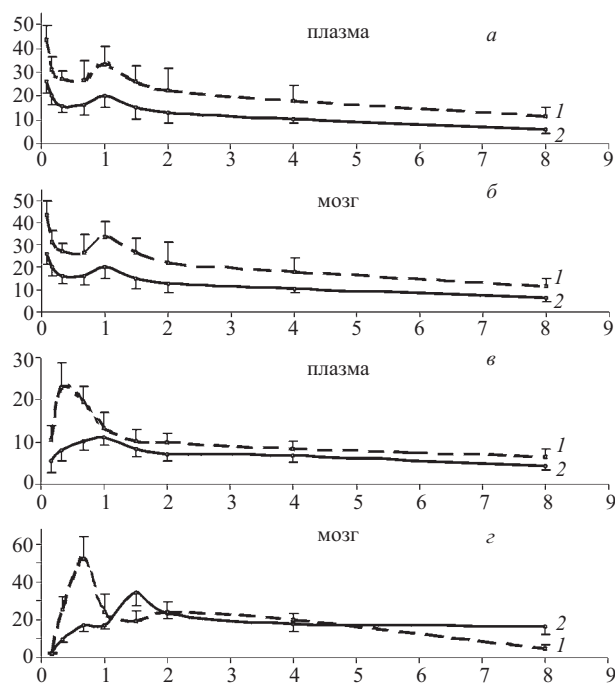
РЕЗУЛЬТАТЫ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ

Проведенные ранее эксперименты показали, что лекарственная композиция при внутривенном введении усиливает кровоснабжение мозга у интактных крыс и в большей степени у крыс, переживших глобальную преходящую ишемию мозга, в 2–2,5 раза увеличивает выживаемость животных в условиях гравитационной ишемии [1, 2]. Учитывая возможность энтерального применения композиции для лечения хронических цереброваскулярных расстройств, представляло интерес исследовать ее эффект при введении внутрь.

Сразу после введения композиции внутрь (80 мг/кг) отмечалось резкое увеличение локального мозгового кровотока и артериального давления. Очевидно, это явление носит рефлекторный характер, так как в течение 2–5 мин кровотоки возвращался к исходному уровню. В большинстве опытов (6 из 9) с 5–10-й минуты отмечалось постепенное усиление кровоснабжения мозга, в среднем на $40,4 \pm 12,6\%$ (11 ÷ 69) ($n = 9$), достигавшее максимальной величины к 40–60-й минуте. Далее мозговой кровотоки постепенно снижались, но оставались выше исходной величины до окончания опыта (90–120 мин). В трех опытах из девяти изменения мозгового кровотока отсутствовали.

Увеличение артериального давления составляло, в среднем, $32,8 \pm 7,5\%$ (15 ÷ 51) ($n = 8$) и сохранялось в течение 40–60 мин, что, несомненно, связано с действием композиции. В 4 опытах после возвращения артериального давления к исходному уровню с 40–60-й минуты отмечалось снижение артериального давления в среднем на $22,8 \pm 1,9\%$ по сравнению с исходной величиной. В 1 из 9 опытов с 5-й минуты после введения композиции внутрь артериальное давление постепенно снижалось на 8,3 %.

Таким образом, при введении внутрь лекарственная композиция, содержащая пирролидон и пироглутаминовую кислоту, оказывает выраженное влияние на кровоснабжение мозга. Это позволяет предположить,



Кинетические кривые пирролидона в плазме крови и мозге крыс после его моно введения (1) и введения в составе композиции (2) в дозе 80 мг/кг в вену (а, б) и внутрь (в, г).

По оси абсцисс — время наблюдения (T), ч; по оси ординат — концентрация пирролидона (C), мкг/мл.

что она хорошо всасывается из желудочно-кишечного тракта.

При изучении фармакокинетики пирролидона в составе композиции с пироглутаминовой кислотой показано, что как после моно введения пирролидона, так и после введения его в составе композиции фармакокинетика соединения имеет общие закономерности. Фармакокинетические параметры пирролидона в плазме крови и мозге крыс после введения в составе композиции и моно введения представлены в табл. 1, 2. Кинетические кривые пирролидона в плазме крови и мозге крыс изображены на рисунке.

Вещество определяется в плазме крови и мозге крыс во всех исследуемых временных интервалах на протяжении 8 ч при введении его внутрь и внутривенно. После внутривенного введения в составе композиции концентрационный профиль фармакокинетической кривой пирролидона в плазме крови и мозге был ниже, чем после моно введения пирролидона, в среднем в 1,5 раза (разница статистически значима) (рисунок, а, б). Вероятно, пироглутаминовая кислота, входящая в состав композиции, способствует более быстрому и интенсивному распределению пирролидона по органам и тканям. Это предположение подтверждается показателями плазменного клиренса (Cl_{tot}/F) и кажущегося объема распределения (V_d/F), которые в 1,9 и 1,6 раза выше после введения пирролидона в составе композиции по сравнению с аналогичными параметрами после моно введения вещества. В составе компо-

Таблица 1. Фармакокинетические параметры пирролидона в плазме крови и мозге крыс после его внутривенного введения в составе композиции, а также моноведения в дозе 80 мг/кг

Параметр	Пирролидон		Композиция	
	плазма	мозг	плазма	мозг
K_{el} , ч ⁻¹ *	0,16	0,28	0,19	0,18
$T_{1/2el}$, ч*	4,30	2,48	3,70	3,82
Cl_{tot}/F , л · ч/кг*	0,38		0,72	
V_d/F , л/кг*	2,33		3,78	
CI , мкг/мл**	43,60		26,20	
MRT , ч**	4,57	4,01	4,47	4,69
T_{max} , ч**		0,67		0,67
C_{max} , мкг/г**		105,9		51,5
$AUC_{t \rightarrow 8,0}$, ч · мкг/мл**	155,92	379,95	89,36	189,56

Примечание. Здесь и в табл. 2: K_{abs} — константа абсорбции; $T_{1/2abs}$ — полупериод абсорбции; K_{el} — константа элиминации; $T_{1/2el}$ — полупериод элиминации; Cl_{tot}/F — общий клиренс; V_d/F — кажущийся объем распределения; CI — начальная концентрация; MRT — среднее время удерживания в организме; T_{max} — время достижения максимальной концентрации; C_{max} — максимальная концентрация; $AUC_{t \rightarrow 8,0}$ — площадь под фармакокинетической кривой.

Параметры, рассчитанные: * — однокамерной моделью, ** — внемодельным методом.

зиции пирролидон элиминирует из мозга животных в 1,5 раза медленнее при этом пути введения ($T_{1/2el}$: 3,82 ч — для композиции, 2,48 ч — для моноведения), табл. 1.

После введения внутрь в составе композиции, так же как и после моноведения, пирролидон хорошо всасывается из желудочно-кишечного тракта (табл. 2). После введения композиции процесс всасывания пирролидона из желудочно-кишечного тракта крыс происходит практически в 2 раза медленнее, так как полупериод всасывания и время достижения максимальной концентрации пирролидона после введения его в составе композиции почти в 2–3 раза больше, чем по-

Таблица 2. Фармакокинетические параметры пирролидона в плазме крови и мозге крыс после его введения внутрь в составе композиции, а также моноведения в дозе 80 мг/кг

Параметр	Пирролидон		Композиция	
	плазма	мозг	плазма	мозг
K_{abs} , ч ⁻¹ *	7,78		4,54	
$T_{1/2abs}$, ч*	0,09		0,15	
K_{el} , ч ⁻¹ *	0,25	0,27	0,13	0,11
$T_{1/2el}$, ч*	2,76	2,59	5,25	6,08
Cl_{app}/F , л · ч/кг*	1,04		0,98	
V_d/F , л/кг*	4,12		7,45	
MRT , ч**	4,59	4,41	4,84	5,19
T_{max} , ч**	0,33	0,67	1,00	1,50
C_{max} , мкг/мл/мкг/г**	22,80	52,50	11,10	34,40
$AUC_{t \rightarrow 8,0}$, ч · мкг/мл**	74,85	142,74	52,47	148,92

Таблица 3. Тканевая доступность пирролидона для мозга

Тканевая доступность (f_t)	Пирролидон	Композиция
$f_{i/v0 \rightarrow 8}$ (AUC_{br}/AUC_{pl})	2,44	2,12
$f_{i/p/0 \rightarrow 8}$ (AUC_{br}/AUC_{pl})	1,90	2,84

сле моноведения пирролидона ($T_{1/2abs}$: 0,09 час — моноведение, 0,15 час — композиция; T_{max} : 0,33 ч — моноведение, 1 ч — композиция). При введении пирролидона внутрь так же, как и при внутривенном введении в составе композиции, он почти в 2 раза интенсивнее распределяется в организме животных (V_d/F — 7,45 — для композиции и 4,12 л/кг — для моноведения), табл. 2.

Пирролидон, после моноведения, и введения в композиции легко проникает через гемато-энцефалический барьер. После введения внутрь пирролидон в 2 раза медленнее достигает максимальной концентрации в мозге после введения его в составе композиции (T_{max} : 1,5 ч — композиция и 0,67 ч — моноведение). При этом C_{max} для пирролидона в составе композиции составляет 34,4 мкг/г, при моноведении — 52,5 мкг/г. Несмотря на существенные различия в показателях C_{max} и T_{max} пирролидона, не наблюдаются различия в значениях площади под фармакокинетической кривой вещества в мозге у сравниваемых групп. Данный факт объясняется тем, что пирролидон при введении внутрь в составе композиции почти в 2,5 раза медленнее элиминирует из мозга крыс по сравнению с его моноведением ($T_{1/2el}$ — 6,08 и 2,59 ч, соответственно). Это отчетливо видно при сравнении концентрационных значений пирролидона в мозге на терминальном участке (рисунок, з).

Абсолютная биодоступность (f) пирролидона высокая как в составе композиции (0,58), так и при моноведении (0,48). Тканевая доступность пирролидона (f_t) для мозга очень высокая при обоих путях введения как в составе композиции, так и при моноведении (табл. 3).

Таким образом, сохраняя общие закономерности фармакокинетики пирролидона, при введении в составе композиции пироглутаминовая кислота замедляет всасывание пирролидона из желудочно-кишечного тракта и проникновение его через гемато-энцефалический барьер. Она способствует лучшему распределению пирролидона в органах и тканях животных и замедлению выведения из организма. Эти изменения, возможно, связаны с конкурентным взаимодействием между пирролидоном и пироглутаминовой кислотой на этапах всасывания, распределения, проникновения через гисто-гематические барьеры и выведения при их комбинированном применении.

Далее проводился корреляционный анализ между концентрацией пирролидона в плазме крови и мозге животных и показателями мозгового кровообращения и артериального давления после введения лекарствен-

ной композиции. Установлена достоверная положительная корреляция между концентрацией пирролидона в мозге и изменениями мозгового кровотока ($r = 0,85$; $p < 0,03$) после внутривенного введения композиции крысам. Вместе с тем обнаружена достоверная отрицательная корреляционная связь между концентрацией пирролидона в мозге крыс и значениями артериального давления ($r = -0,90$; $p < 0,02$) при этом способе введения. При введении лекарственной композиции внутрь прослеживается тенденция к выявленной при внутривенном способе введения корреляционной закономерности. Так, между концентрацией пирролидона в мозге и мозговым кровотоком — $r = 0,74$; $p < 0,09$, а концентрацией пирролидона в мозге и артериальным давлением — $r = -0,72$; $p < 0,09$.

Следовательно, выявлена взаимосвязь между концентрацией пирролидона в ткани мозга и показателями мозгового кровообращения. Чем выше концентрация пирролидона в мозге, тем выше кровоснабжение мозга и ниже уровень артериального давления.

ВЫВОДЫ

1. Лекарственная композиция, содержащая пирролидон и пироглутаминовую кислоту, при введении внутрь существенно увеличивает кровоснабжение мозга.

2. При введении в составе композиции пирролидон обладает высокой абсолютной биодоступностью и

способностью проникать через гемато-энцефалический барьер.

3. Пироглутаминовая кислота замедляет всасывание и элиминацию пирролидона в организме крыс, интенсифицирует его распределение по органам и тканям при комбинированном введении.

4. Выявлена корреляционная взаимосвязь между концентрацией пирролидона в мозге и показателями мозгового кровообращения и артериального давления. При увеличении концентрации пирролидона в мозге усиливается его кровоснабжение и снижается уровень артериального давления.

ЛИТЕРАТУРА

1. Е. В. Луньшина, Т. С. Ганьшина, Р. С. Мирзоян, *Экспер. и клин. фармакол*, **65**(3), 3 – 5 (2002).
2. Е. В. Луньшина, Т. С. Ганьшина, Л. М. Макарова и др., *Экспер. и клин. фармакол*, **66**(1), 20 – 22 (2003).
3. Р. С. Мирзоян, С. Б. Середенин, В. П. Акопян и др., Заявка на выдачу патента РФ № 2001106526, приоритет от 14.03.2001.
4. А. К. Сариев, Е. В. Луньшина, В. П. Жердев, *Экспер. и клин. фармакол*, **66**(6), 50 – 52 (2003).
5. А. В. Топчян, *Автореф. дис. док. наук*, Москва (1998).
6. А. А. Фирсов, В. П. Жердев, Е. Ю. Барманова и др., *Руководство по экспериментальному (доклиническому) изучению новых фармакологических веществ*, Москва (2000), сс. 107 – 113.

Поступила 25.05.05

CORRELATIONS OF PHARMACOKINETICS AND PHARMACODYNAMICS OF A COMBINED PREPARATION CONTAINING PYRROLIDONE AND PYROGLUTAMIC ACID

A. K. Sariev, E. V. Lun'shina, V. P. Zherdev, and N. R. Mirzoyan

Zakusov Institute of Pharmacology, Russian Academy of Medical Sciences, ul. Baltiiskaya 8, Moscow, 125315 Russia

Experiments showed that a new drug composition containing pyrrolidone and pyroglutamic acid exhibits a significant cerebrovascular effect upon peroral administration in rats. The pharmacokinetics of pyrrolidone monitored upon its combined administration with pyroglutamic acid shows that this drug, as a component of the composition, is characterized by a high absolute bioavailability and permeability through the blood-brain barrier. The presence of pyroglutamic acid slows down the absorption and elimination of pyrrolidone and enhances its distribution in the organs and tissues. There is a correlation between the concentration of pyrrolidone in the brain, on the one hand, and the levels of cerebral microcirculation and arterial pressure on the other hand. An increase in the concentration of pyrrolidone in the brain is accompanied by more intensive cerebral blood flow and by a decrease in the arterial pressure.