

УДК 615.277.3:615.015.14-092.9

НЕКОТОРЫЕ ПОКАЗАТЕЛИ ФАРМАКОКИНЕТИКИ 5-ФТОРУРАЦИЛА И ЦИСПЛАТИНА ПРИ ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНОЙ ВНУТРИТКАНЕВОЙ ХИМИОТЕРАПИИ

Франциянц Е. М., Комарова Е. Ф., Гречкин Ф. Н.

Федеральное государственное бюджетное учреждение «Ростовский научно-исследовательский онкологический институт» Минздрава России, Ростов-на-Дону, Россия (344037, г. Ростов-на-Дону, 14 линия, 63), e-mail: super.gormon@yandex.ru

Проведено экспериментальное исследование интраоперационного введения химиопрепаратов: 5-фторурацила и цисплатина. В паренхиму печени крыс вводили цитостатики, инкубированные с аутоплазмой периферической крови. Показано, что при введении химиопрепаратов на аутоплазме депонирование 5-фторурацила отмечено в месте внутритканевого введения до 3 часов, а в сыворотке крови до 2 часов по сравнению с введением на физиологическом растворе (до 1 часа и 30 мин соответственно). Сроки депонирования цисплатина также были различными у крыс с введением химиопрепаратов на аутоплазме и физиологическом растворе (до 7 против 3 суток). Таким образом, использование аутоплазмы для внутритканевого введения цитостатиков позволяет депонировать их и удлинять сроки пребывания в регионе их полезного действия.

Ключевые слова: цитостатики, депонирование в ткани, эксперимент.

SOME PHARMACOKINETIC PARAMETERS OF 5-FLUOROURACIL AND CISPLATIN IN EXPERIMENTAL INTERSTITIAL CHEMOTHERAPY

Frantsiyants E. M., Komarova E. F., Grechkin F. N.

Federal state budget-funded institution "Rostov scientific and research institute of oncology" of the Ministry of Health of Russia, Rostov-on-Don, Russia (63, 14 Liniya Str., Rostov-on-Don, 344037), e-mail: super.gormon@yandex.ru

An experimental study of intraoperative introduction of chemotherapeutic agents: 5-fluorouracil and cisplatin. In rat liver parenchyma was introduced cytostatics autoplasm incubated with peripheral blood. It is shown that introduction of chemotherapy on autoplasm deposition of 5-fluorouracil in a marked interstitial administration to 3 hours, and in serum up to 2 hours as compared to introduction in saline (up to 1 hour and 30 min, respectively). Date of deposit cisplatin were also different rats by introduction of chemotherapy and autoplasm saline (up to 7 days to 3 days). Thus, the use of autoplasm for interstitial introduction of cytotoxic drugs allows them to deposit and extend the length of stay in the region of their efficiency.

Keywords: cytostatics, deposition in tissues, experiment.

Введение

Известно, что резорбция препаратов при внутритканевом введении зависит от нескольких факторов: анатомических особенностей (интенсивности лимфо- и кровоснабжения) зоны внутритканевого введения, реакции окружающих тканей на вводимый препарат, молекулярной массы препарата.

Биотрансформация лекарственных веществ, введенных в ткань, предполагает изменение строения химического препарата под действием окружающей биологической среды [2]. Изменение структуры молекулы, вследствие биотрансформации, отражается на ее биологической активности. При этом, если в процессе такой трансформации активный центр молекулы, который опосредует эффект ее взаимодействия с биологическим субстратом, не меняется, то причиной модификации биологического действия будет изменение транспортно-распределительных отношений, т. е. фармакокинетики. От фармакодинамики и

фармакокинетики зависит специфическое действие любого препарата. Первое понятие определяет зависимость между концентрацией лекарственного средства и вызываемым им эффектом, второе – зависимость между дозой и концентрацией лекарственного вещества в крови и тканях организма. Эти два направления фармакологии нельзя рассматривать как приложение одного к другому, так как обе дисциплины имеют общий объект исследования – систему «лекарственное вещество – организм».

Противоопухолевые препараты воздействуют на биохимические процессы, одновременно протекающие как в опухолевых, так и в нормальных тканях организма. Поэтому требования к фармакокинетике этих соединений имеют ряд особенностей, связанных с низкой избирательностью их действия [4]. Одной из важнейших задач химиотерапии является повышение избирательности действия противоопухолевых препаратов, которая зависит от накопления эффективной концентрации лекарственного вещества в месте их полезного действия и длительного ее поддержания. При этом химиопрепарат должен как можно меньше накапливаться в местах активного воздействия на интактные ткани.

В связи с этим **целью** настоящего исследования было изучение в эксперименте способности плазмы крови депонировать химиопрепарат в месте его введения.

Материал и методы

В работе были использованы 40 самцов белых беспородных крыс в возрасте 8–10 месяцев массой 280–320 граммов. При экспериментальном моделировании интраоперационно химиопрепараты, инкубированные с аутоплазмой периферической крови, вводили в паренхиму печени животных. Использованы следующие химиопрепараты: 5-фторурацил («Лэнс», Россия), цисплатин («Pharmacia & Upjohn», Италия).

Животные были разделены на 2 основные группы:

1-я – 20 крыс, которым в паренхиму печени вводили 25 мг (0,125 мл) 5-фторурацила, инкубированного с 0,125 мл плазмы крови. Исследования проводили через 30 мин, 1 час, 2 часа, 3 часа после введения препарата.

2-я – 20 крыс, которым в паренхиму печени вводили 0,5 мг цисплатина, инкубированного с 0,25 мл плазмы крови. Исследования проводили через 1 сутки, 3 суток и 7 суток после введения препарата.

В качестве контроля были использованы 2 группы крыс:

1-я – 20 крыс, которым в паренхиму печени вводили 25 мкг (0,125 мл) 5-фторурацила. Исследования проводили через 30 мин, 1 час, 2 часа, 3 часа после введения препарата.

2-я – 20 крыс, которым в паренхиму печени вводили 0,5 мг цисплатина. Исследования проводили через 1 сутки, 3 суток и 7 суток после введения препарата.

Изучали уровень введенных химиопрепаратов в месте введения и сыворотке крови животных в указанные временные интервалы. Кровь у крыс забирали из подключичной вены в пробирки с антикоагулянтом, центрифугировали, полученную плазму инкубировали в течение 30 мин с химиопрепаратами и интраоперационно вводили животным в паренхиму печени. Операцию проводили под эфирным наркозом. Медикаментозный сон животных наступил через 1–2 мин. Продолжительность анестезии составляла 10 мин.

Результаты и их обсуждение. Мы провели анализ уровня содержания 5-фторурацила в паренхиме печени и сыворотке крови крыс. Установлено, что через 30 мин от момента внутритканевой инъекции 5-фторурацила количество препарата в паренхиме печени после введения его на аутоплазме, практически в 5 раз превосходило таковое после введения его на традиционном растворителе (табл. 1).

Таблица 1

Уровень 5-фторурацила в паренхиме печени крыс в динамике эксперимента

Сроки исследования	Концентрация препарата (мкг)	
	контрольная группа	основная группа
30 мин	2,7±0,2	13,5±0,7 ¹
60 мин	0,87±0,1	13,2±0,9 ¹
120 мин	0	6,0±0,4 ²

Примечание: 1 – достоверно по отношению к показателю в контрольной группе при $p \leq 0,05$; 2 – достоверно по отношению к предыдущему сроку исследования при $p \leq 0,05$.

Противоположная картина отмечена в сыворотке крови в этот срок исследования. Наибольшее количество обнаружено после внутритканевого введения 5-фторурацила на физиологическом растворе – 15,7±1,2 мкг, тогда как после введения препарата на аутоплазме в сыворотке крови крыс препарат в этот срок не определялся (табл. 2).

Через 1 час после внутритканевого введения 5-фторурацила на физиологическом растворе его уровень снизился в 3,1 раза, тогда как после введения химиопрепарата на аутоплазме содержание его в паренхиме печени сохранялось на уровне предыдущего срока исследования (табл.1). В сыворотке крови после введения его на физиологическом растворе в этот срок исследования уровень препарата не определялся (табл. 2). Иная картина отмечена после введения препарата на аутоплазме: через 1 час его концентрация составила 1,5 мкг.

Через 2 часа после введения 5-фторурацила крысам 1-й контрольной группы в паренхиме печени его уровень не определялся. После введения препарата крысам 1-й

основной группы его уровень составил 45,5 % от определенного в предыдущий срок исследования. В сыворотке крови крыс через 2 часа от момента введения препарата на физиологическом растворе уровень его не определялся, а после введения на аутоплазме отмечен пик его содержания (табл.1).

Таблица 2

Уровень 5-фторурацила в сыворотке крови крыс в динамике эксперимента

Сроки исследования	Концентрация препарата (мкг)	
	контрольная группа	основная группа
30 мин	15,7±0,2	0
60 мин	0	1,5±0,2
120 мин	0	5,9±0,8 ¹

Примечание: 1 – достоверно по отношению к предыдущему сроку исследования при $p \leq 0,05$.

Через 3 часа препарат не определялся в печени и сыворотке крови крыс ни при одном способе введения.

Наши результаты согласуются с данными литературы о том, что снижение на 90 % содержания 5-фторурацила в крови больных после внутривенного введения в больших дозах происходит в течение 1 часа [3].

Далее мы провели анализ уровня содержания цисплатина в паренхиме печени и сыворотке крови крыс. Показано, что через 1 сутки после внутритканевой инъекции цисплатина наибольшее количество препарата определялось в паренхиме печени при использовании аутоплазмы для введения. Содержание препарата на 23,8 % превосходило таковое при использовании традиционного растворителя (табл. 3).

Таблица 3

Уровень цисплатина в паренхиме печени крыс в динамике эксперимента

Сроки исследования	Концентрация препарата (мкг)	
	контрольная группа	основная группа
1 сутки	200,7±9,2	262,5±11,7 ¹
3 суток	42,8±0,1	193,7±10,9 ¹
7 суток	0	11,3±0,8 ²

Примечание: 1 – достоверно по отношению к показателю в контрольной группе при $p \leq 0,05$; 2 – достоверно по отношению к предыдущему сроку исследования при $p \leq 0,05$.

В сыворотке крови крыс после введения цисплатина на физиологическом растворе в этот срок исследования обнаружено $40 \pm 2,1$ мкг препарата, а в сыворотке животных 2 основной группы препарат не определялся (табл. 4).

Через 3 суток после внутритканевого введения цисплатина на аутоплазме в паренхиме печени сохранялся достаточно большой его уровень, хотя по сравнению с предыдущим сроком содержание препарата снизилось на 26,2 %. При использовании традиционного растворителя в паренхиме печени обнаруживалось в 4,5 раза меньше препарата, чем в ткани соответствующей основной группы (табл. 3).

Таблица 4

Уровень цисплатина в сыворотке крови крыс в динамике эксперимента

Сроки исследования	Концентрация препарата (мкг)	
	контрольная группа	основная группа
1 сутки	$40,0 \pm 2,1$	0
3 суток	$108,2 \pm 14,2^1$	$81,5 \pm 9,2$
7 суток	0	0

Примечание: 1 – достоверно по отношению к предыдущему сроку исследования при $p \leq 0,05$.

В сыворотке крови крыс 2-й контрольной группы через 3 суток после введения цисплатина на физиологическом растворе отмечен пик концентрации препарата – в 2,7 раза выше, чем в предыдущий срок исследования. В этот срок исследования в сыворотке крови крыс 2-й основной группы после внутритканевой инъекции цисплатина на аутоплазме обнаружена значительная концентрация препарата (табл. 4).

Через 7 суток от момента инъекции цисплатина на физиологическом растворе и аутокрови в месте введения его уровень не определялся. После введения препарата на аутоплазме его уровень составил 4,3 % от впервые определенного, в абсолютном измерении количество препарата после инъекции на аутоплазме в этот срок исследования было $11,3 \pm 2,1$ мкг (табл.4). В сыворотке крови крыс 2-й контрольной и 2-й основной групп через 7 суток от момента введения препарата уровень его не определялся (табл. 4).

Возможности интерпретации экспериментальных данных, позволяющие получить дополнительную информацию, расширяются при использовании математических моделей для вычисления фармакокинетических констант противоопухолевых препаратов [1].

Поэтому сочли целесообразным сравнить объемы распределения химиопрепаратов при внутритканевом введении в паренхиму печени крыс на традиционном растворителе и после инкубации с аутоплазмой. Объем распределения служит хорошим примером

абстрактной сути фармакокинетики: это не объем как таковой, а концепция, которая помогает понять то, что мы наблюдаем, и предсказать некоторые свойства препарата, а также рассчитать другие фармакокинетические данные [5].

Мы использовали следующую формулу:

$V_d = \text{Доза}/C_o$, где C_o – концентрация препарата в плазме крови.

Следует подчеркнуть, что объем распределения – это полностью условная величина, предполагающая равномерность распределения лекарственного соединения по всем секторам организма. Вместе с тем расчет указанной величины может дать ценную информацию об изменении свойств лекарственного вещества и доказать, что инкубация его, в данном случае с аутоплазмой животных, приводит к биотрансформации препарата.

Установлено, что после внутритканевого введения 5-фторурацила на физиологическом растворе он элиминируется из крови в течение 30 мин при низких значениях объема распределения, т.е. местное введение цитостатика на традиционном растворителе способствует быстрому поступлению его в кровяное русло с последующим выведением из организма подопытных животных (табл. 5).

В этот отрезок времени препарат, введенный в паренхиму печени после инкубации с аутоплазмой, еще не появлялся в крови. Спустя час от момента введения 5-фторурацила на аутоплазме величина объема распределения свидетельствовала о повышенном захвате не депонированной его части тканями организма.

Таблица 5

Условный объем распределения 5-фторурацила в организме крыс
в зависимости от способа его введения

Сроки. Показатели		На физ. растворе (1-я группа)	На аутоплазме (2-я группа)
30 мин	V_d	1,6±0,3	-
	C_o (мкг)	15,7±0,2	0
1 час	V_d	-	16,7±1,1
	C_o (мкг)	0	1,5±0,2
2 часа	V_d	-	4,3±0,4
	C_o (мкг)	0	5,9±0,2

Объем распределения цисплатина после инъекции в паренхиму печени на физиологическом растворе свидетельствовал о повышенном захвате и распределении в ткани организма через 1 сутки, тогда как повышенное значение объема распределения после введения препарата на аутоплазме отмечено через 3 суток (табл. 6).

Условный объем распределения цисплатина в организме крыс
в зависимости от способа его введения

Сроки	Показатели	На физ. растворе (1-я группа)	На аутоплазме (2-я группа)
1 сут	V_d	12,4±0,3	-
	C_o	40,0±0,8	0
3 сут	V_d	-	6,1±0,7
	C_o	0	81,5±10,7

Из приведенных результатов следует, что аутоплазма обладает повышенной депонирующей способностью. Доказано, что после внутритканевого введения инкубированных с аутоплазмой химиопрепаратов время пребывания лекарственного вещества в месте его введения – паренхиме печени – увеличивается. Причем, это происходит вне зависимости от основного механизма действия цитостатиков и традиционной для них фармакокинетики, т.е. аутоплазма является универсальным депонирующим агентом для внутритканевого введения цитостатиков различного класса.

Таким образом, несмотря на то, что фармакокинетика определяет индивидуальные особенности распределения препаратов в организме, основанные на экспрессии генов и уровне индивидуальной чувствительности, можно утверждать следующее: использование аутоплазмы для внутритканевого введения цитостатиков позволяет депонировать их и удлинять сроки пребывания в регионе их полезного действия.

Список литературы

1. Белоусова А. К., Блохин Н. Н., Борисов В. И. и др. Химиотерапия злокачественных опухолей. – 1977. – 320 с.
2. Макляков Ю. С., Андрюха В. П. Особенности клинической фармакодинамики и фармакокинетики: Методические рекомендации. – Ростов-на-Дону, 2005. – С. 21.
3. Проценко Л. Д., Булкина З. П. Химия и фармакология синтетических противоопухолевых препаратов. – Киев: Наукова Думка, 1985. – 265 с.
4. Филов В. А., Кулик Г. И. Общие проблемы фармакокинетики противоопухолевых препаратов // Вопросы онкологии. – 1983. – Т. IX, № 7. – С. 93-102.
5. Эйткенхенд А. Р., Смит Г. Руководство по анестезиологии. – М.: Медицина, 1999. – 488 с.

Рецензенты:

Шихлярова Алла Ивановна, д-р биол. наук, профессор, главный научный сотрудник отделения биотерапии онкологических заболеваний Института аридных зон ЮНЦ РАН, г. Ростов-на-Дону.

Николаева Надежда Владимировна, д-р мед. наук, ассистент кафедры онкологии
Ростовского государственного медицинского университета, г. Ростов-на-Дону.