

Жердев В.П.

Оценка изменений активности  
изоформ цитохрома Р450 под  
влиянием лекарственных средств в  
эксперименте

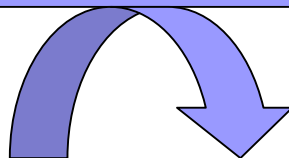
Лаборатория фармакокинетики

# Факторы, влияющие на концентрацию ЛС в плазме



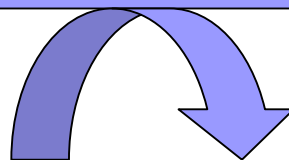


## Реакции 1 фазы биотрансформации



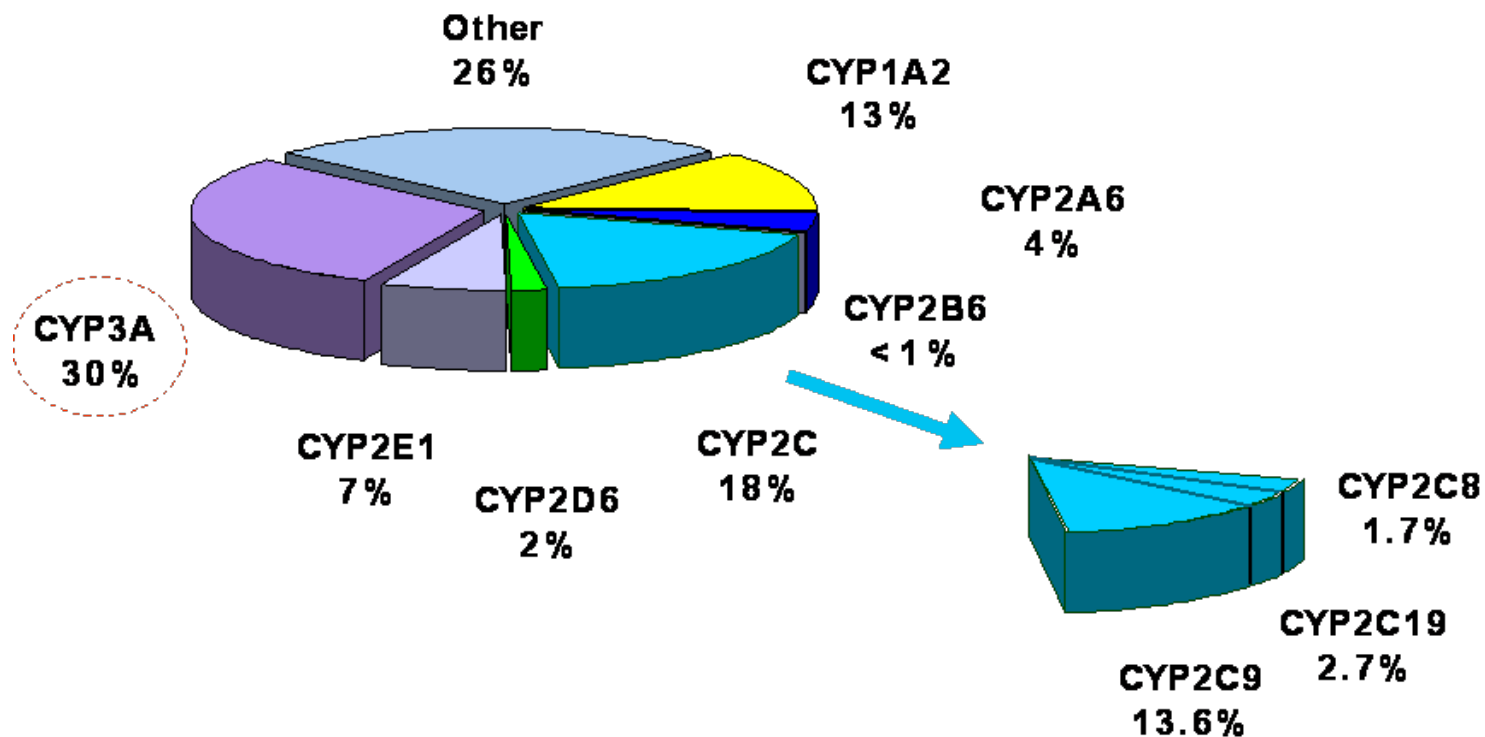
Превращают исходное вещество в более **полярные** метаболиты в результате реакций окисления, восстановления, гидролиза

## Реакции 2 фазы биотрансформации



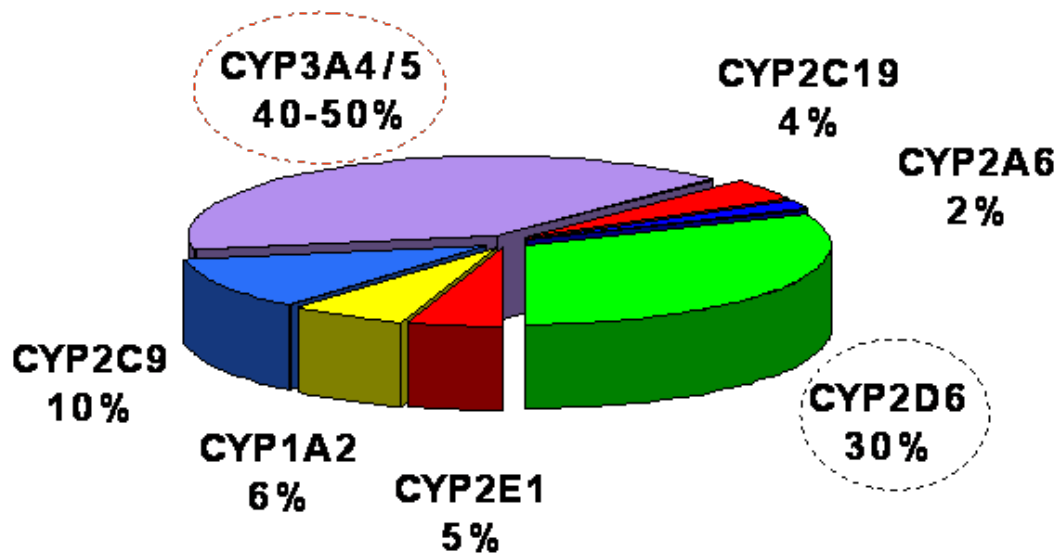
Соединяют (конъюгируют) ЛС и/или его метаболит с **эндогенными субстратами**, например УДФ-глюкуроновой кислотой, сульфатом, ацетатом и аминокислотами

# Относительное содержание изоформ CYPs в печени человека



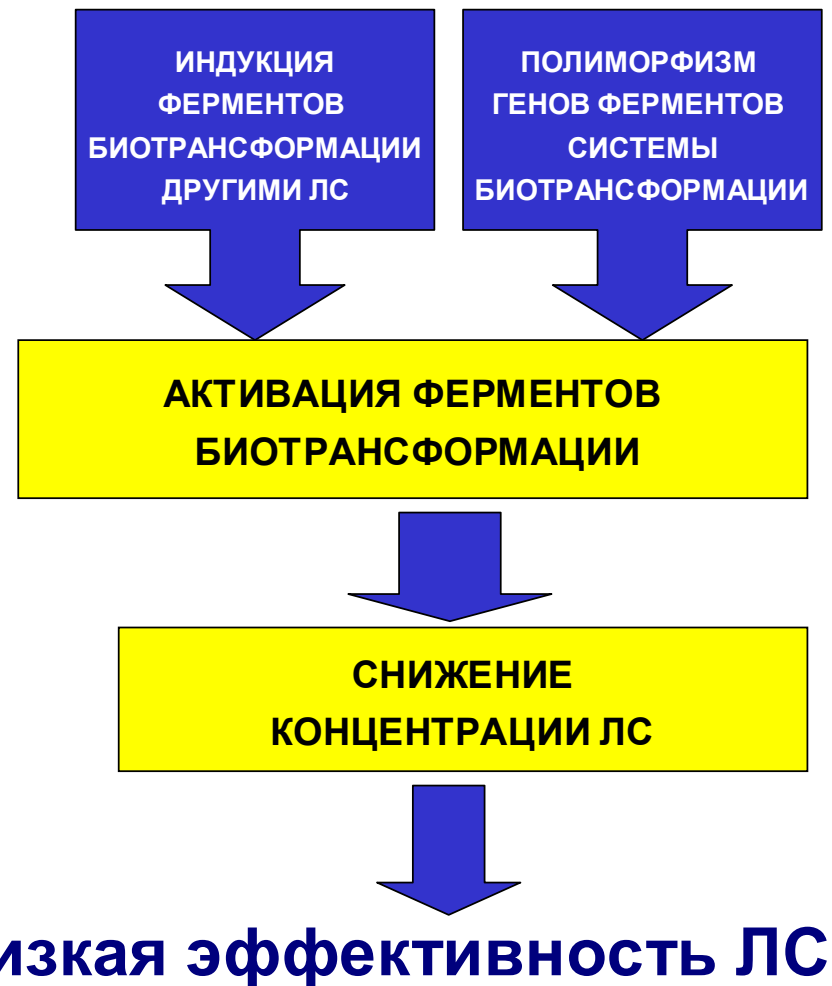
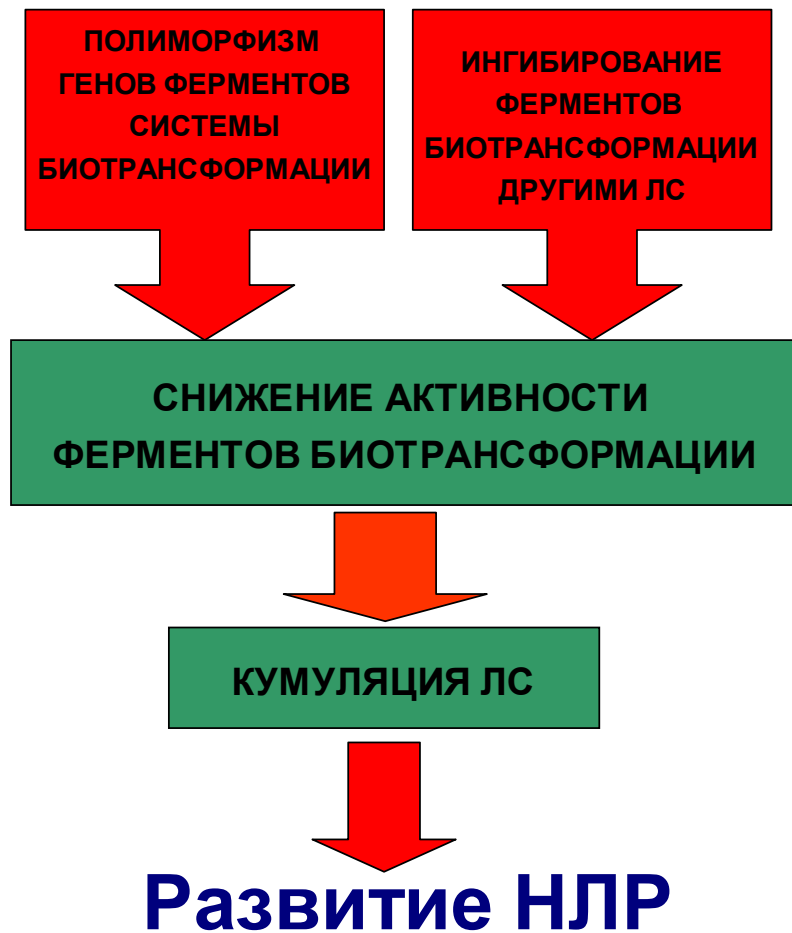
# Вклад изоформ CYPs печени человека в метаболизм лекарств

Bertz & Granneman, ClinPK: 1997



Около 60% лекарственных средств метаболизируется системой CYPs.

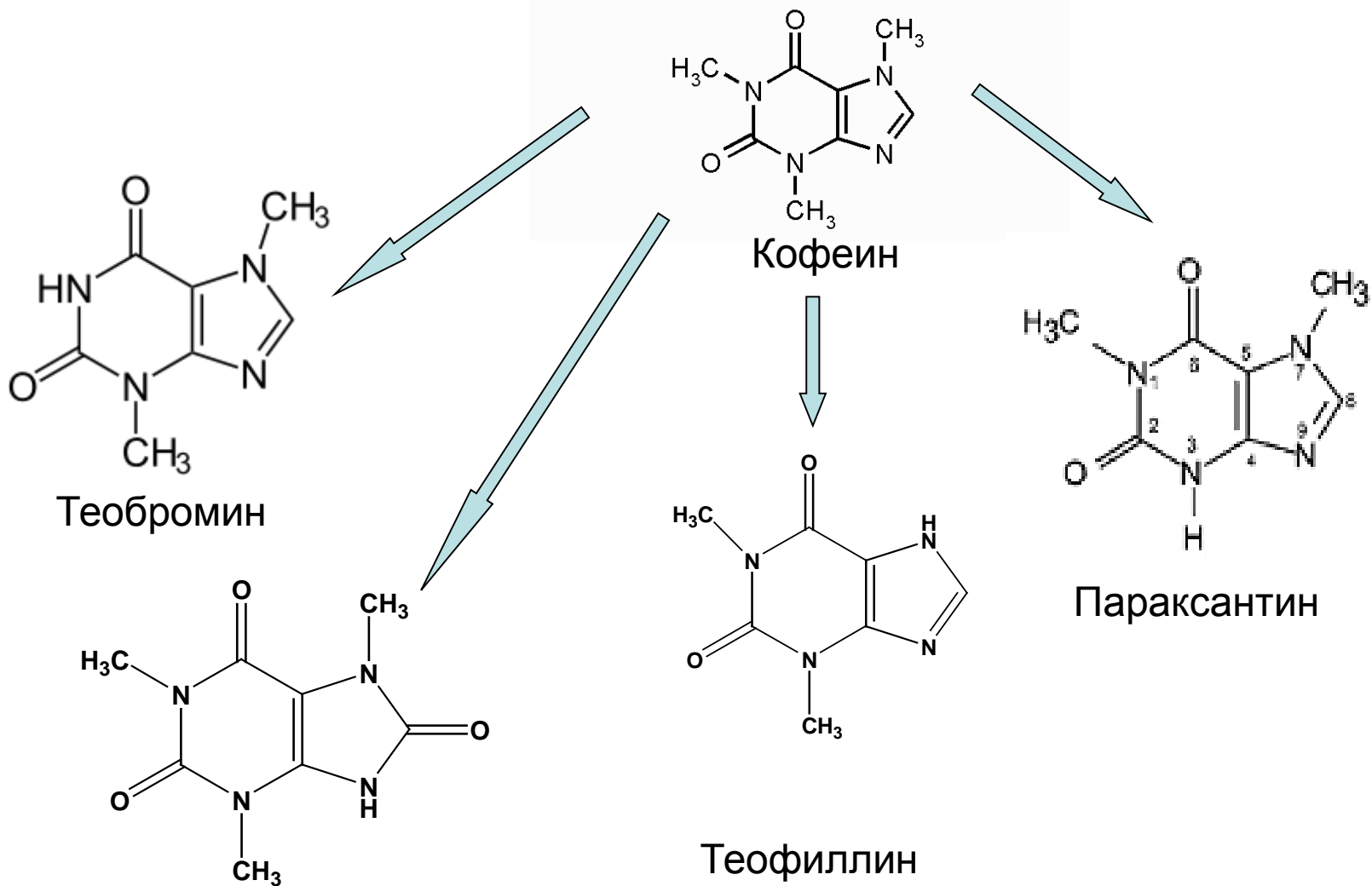
**Влияние изменения активности ферментов системы биотрансформации на количественное содержание ЛС в плазме крови**



# Цель исследования:

Изучение фармакокинетического взаимодействия афобазола при комбинированном введении с препаратом-маркером кофеином, являющимся типичным субстратом изоформы цитохрома CYP1A2

# Кофеин и его основные метаболиты



1,3,7-триметилмочевая к-та



## Характеристика исследуемых групп животных

Первая группа – крысы, которым вводили кофеин без афобазола (*группа I; контроль*);

Вторая группа – крысы, которым вводили кофеин на фоне 4-х дневного введения афобазола в дозе 5 мг/кг в (*группа II*);

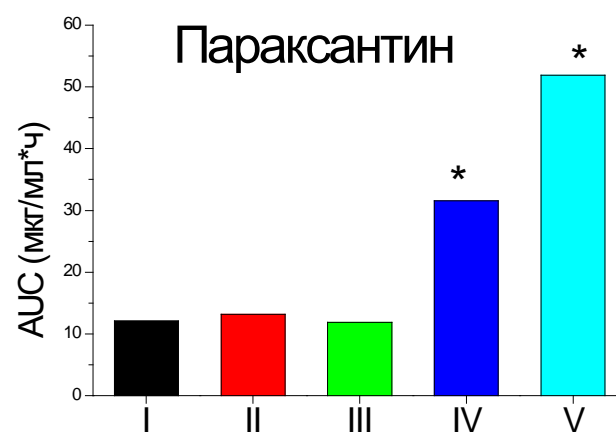
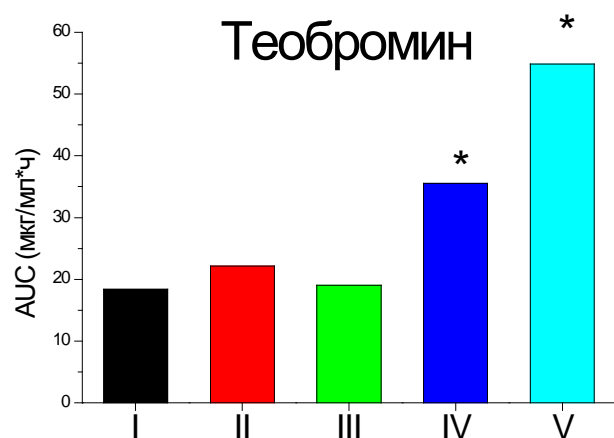
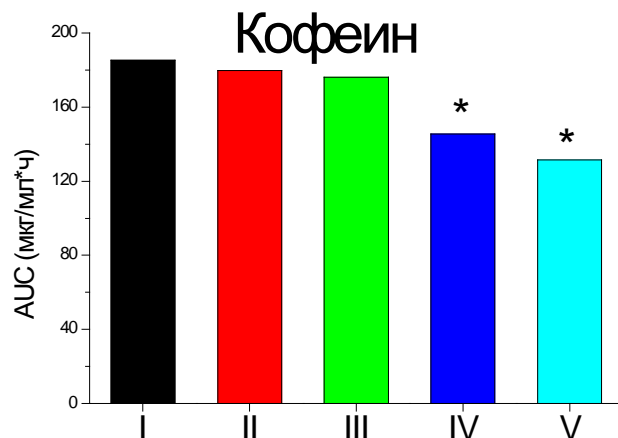
Третья группа – животные, которым вводили однократно афобазол в дозе 25 мг/кг и кофеин (*группа III*);

Четвертая группа – крысы, которым вводили кофеин на фоне 2-х дневного (*группа IV*)

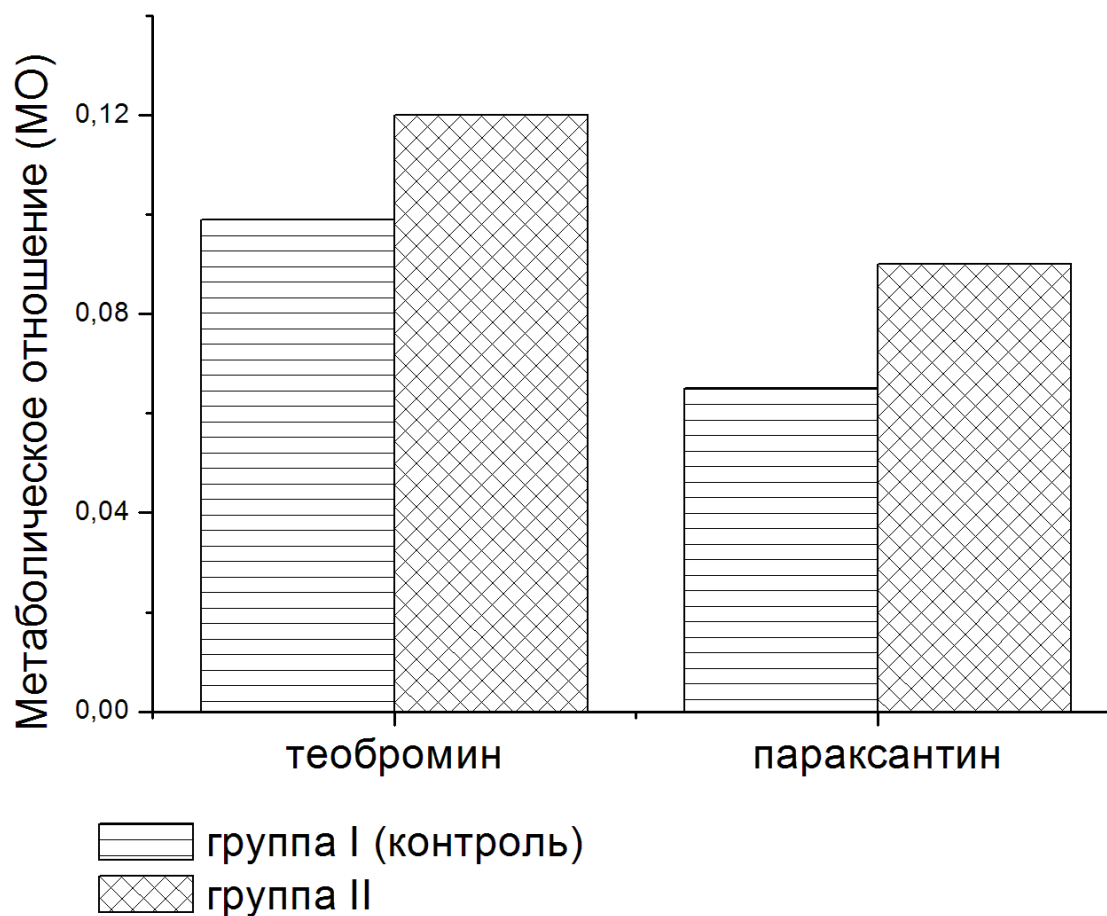
Пятая группа – крысы, которым вводили кофеин на фоне 4-х дневного введения афобазола (*группа V*) в дозе 25 мг/кг.

Животным II, IV и V групп препарат вводили 3 раза в день через каждые 3 часа. 9

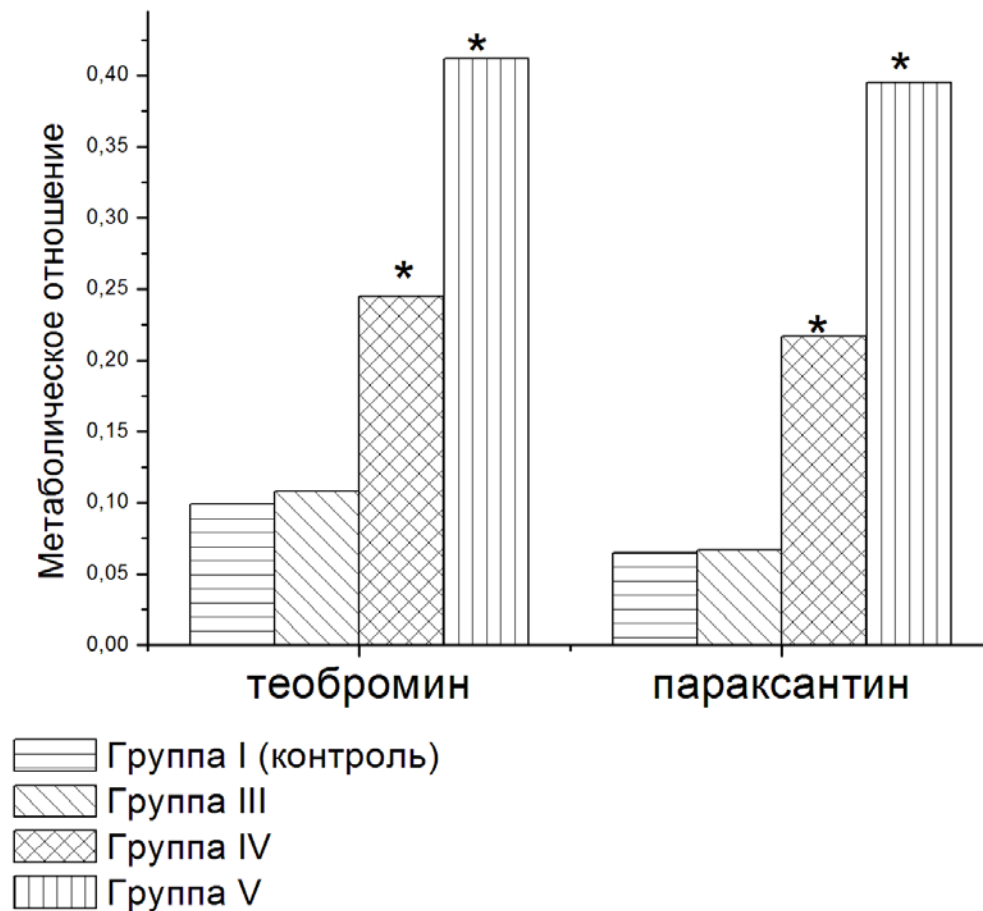
# Изменение величин площадей под фармакокинетическими кривыми ( $AUC_{0-t}$ ) кофеина и его метаболитов у крыс различных групп



# Метаболические отношения метаболитов кофеина после 4-х дневного введения афобазола в эффективной анксиолитической дозе 5 мг/кг



Метаболические отношения метаболитов кофеина после различных режимов введения афобазола (доза 25 мг/кг) (значок «\*» означает статистически значимые различия при  $P \leq 0,05$  в сравнении с контролем ( $n=8; \pm S_x$ ))



# Характеристика исследуемых групп животных

Исследования проведено на 4 группах крыс.

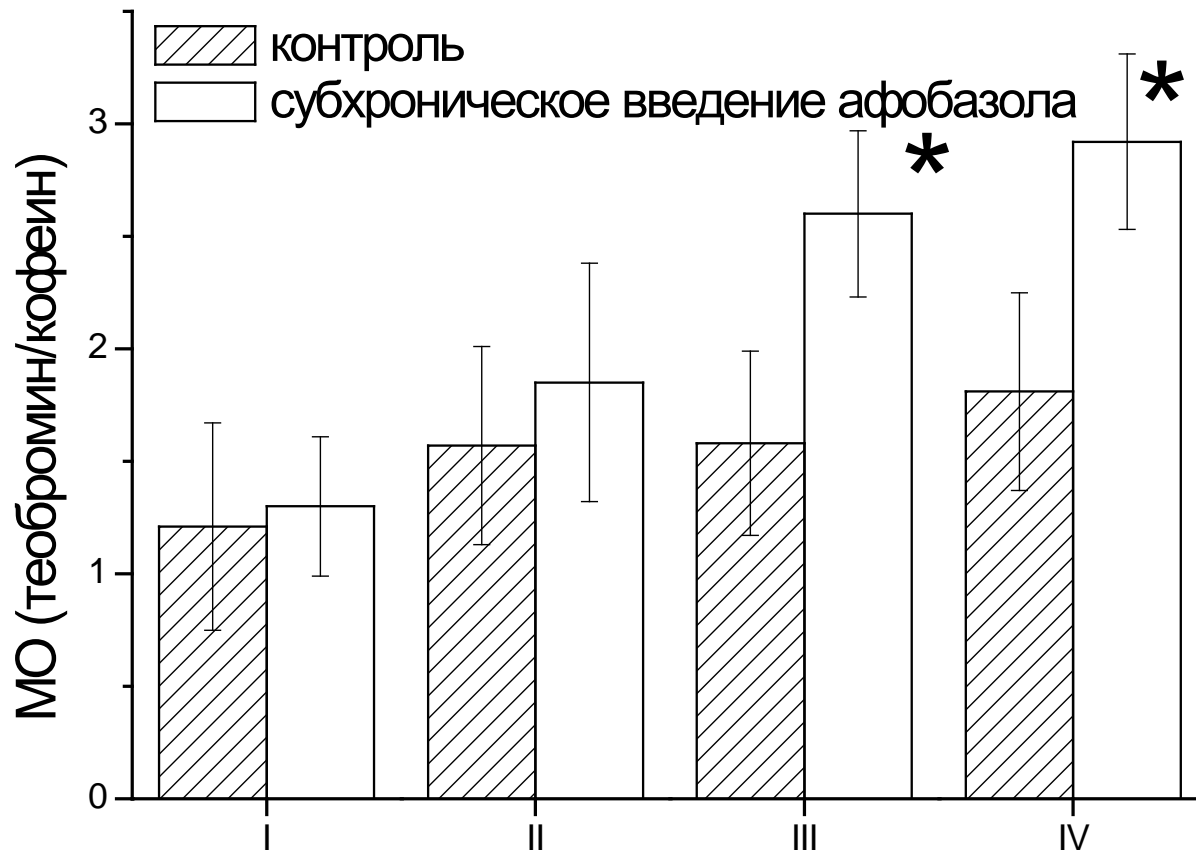
В каждую группу входило по 8 животных.

Введение афобазола в дозе 5 мг/кг – группа I,  
10 мг/кг - группа II,  
25 мг/кг – группа III,  
50 мг/кг – группа IV.

Крысам каждой группы сначала вводили кофеин (контроль), затем по истечении 3-х суток этим же животным вводили афобазол в течение 4-х дней, трехкратно через каждые 3 часа (субхроническое введение). Последнее введение афобазола производили вместе с кофеином. Препарат-маркер кофеин вводили животным в дозе 50 мг/кг.

# Метаболические отношения теобромину к кофеину после введения афобазола в различных дозах

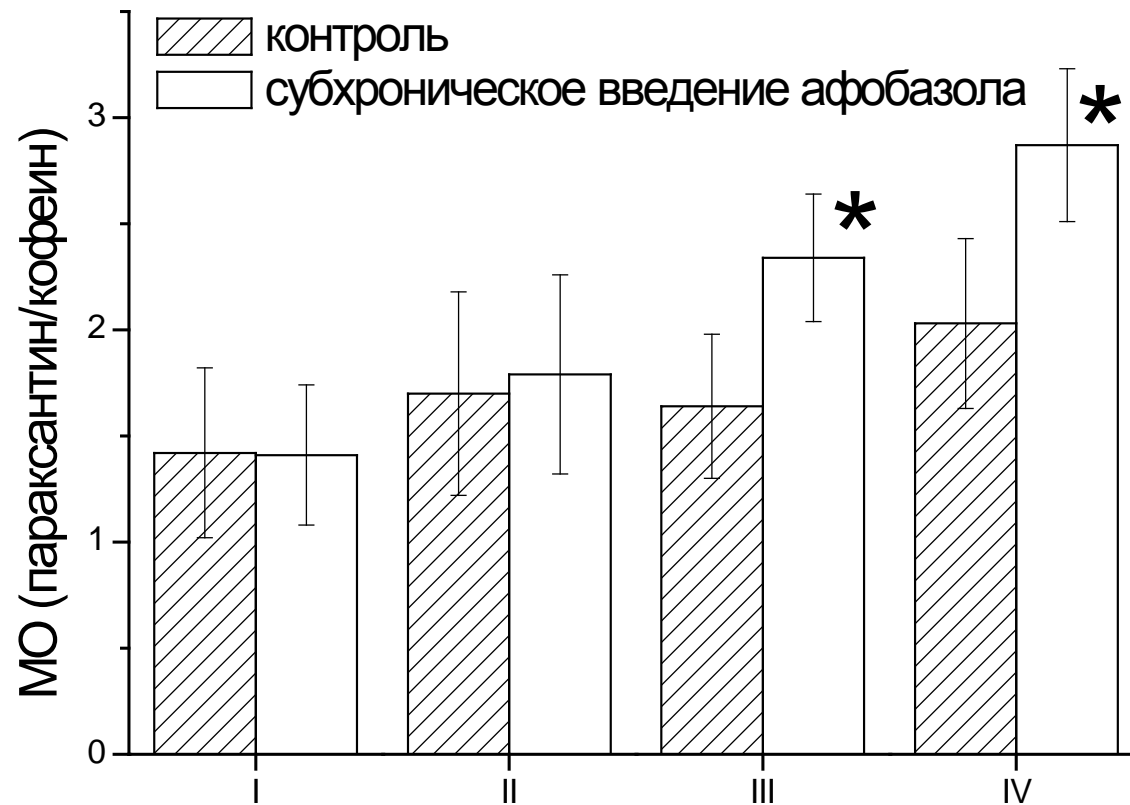
обозначения: I – 5 мг/кг; II – 10 мг/кг; III – 25 мг/кг и IV – 50 мг/кг.



«\*» - статистически значимые различия при  $P \leq 0,05$  в сравнении с контролем ( $n=8; \pm Sx$ ) )

# Метаболические отношения параксантина к кофеину после введения афобазола в различных дозах

обозначения: I – 5 мг/кг; II – 10 мг/кг; III – 25 мг/кг и IV – 50 мг/кг.



«\*» - статистически значимые различия при  $P \leq 0,05$  в сравнении с контролем) ( $n=8; \pm Sx$ )

# Характеристика исследуемых групп ЖИВОТНЫХ

Изменение активности CYP1A2 под влиянием афобазола, индуктора или ингибитора. Крыс разделили на 3 группы по 8 особей в каждой.

Введение:

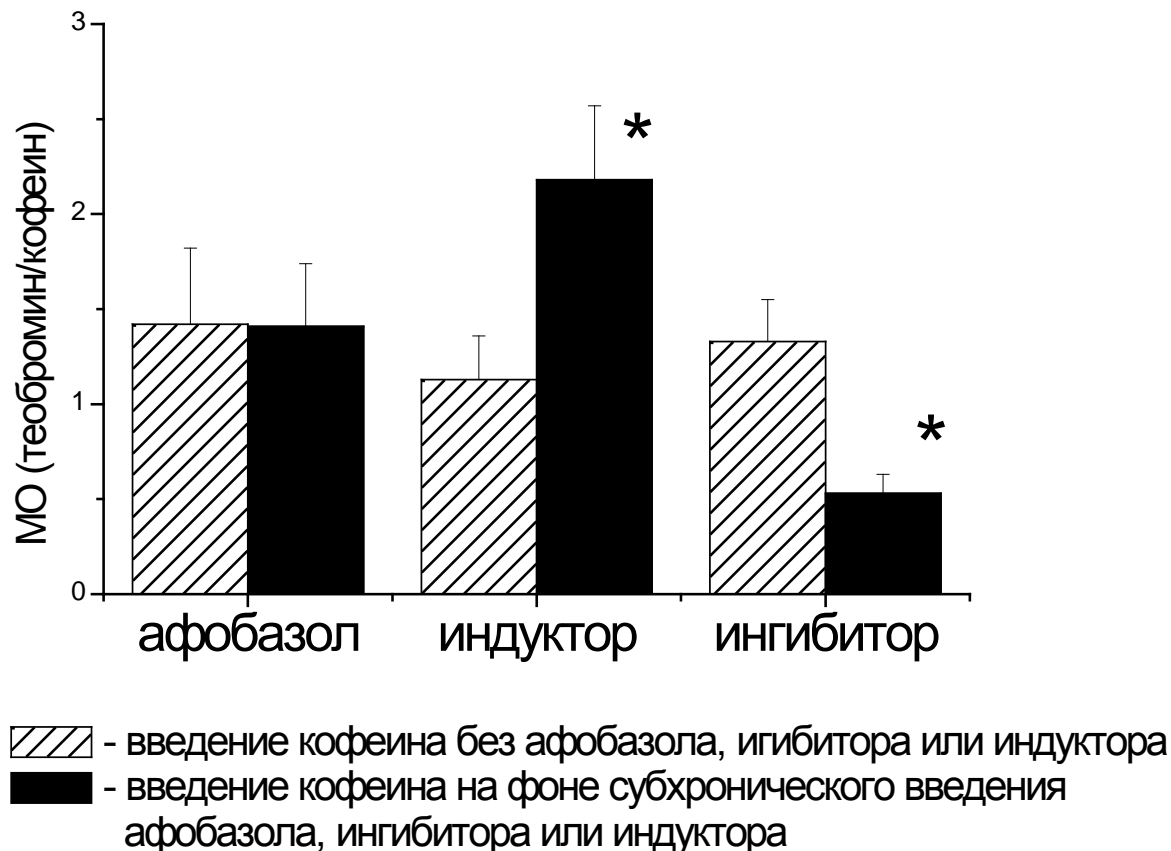
афобазол в дозе 5 мг/кг – группа I,

фенитоин в дозе 10,4 мг/кг – группа II,

ципрофлоксацин в дозе 44,0 мг/кг – группа III.

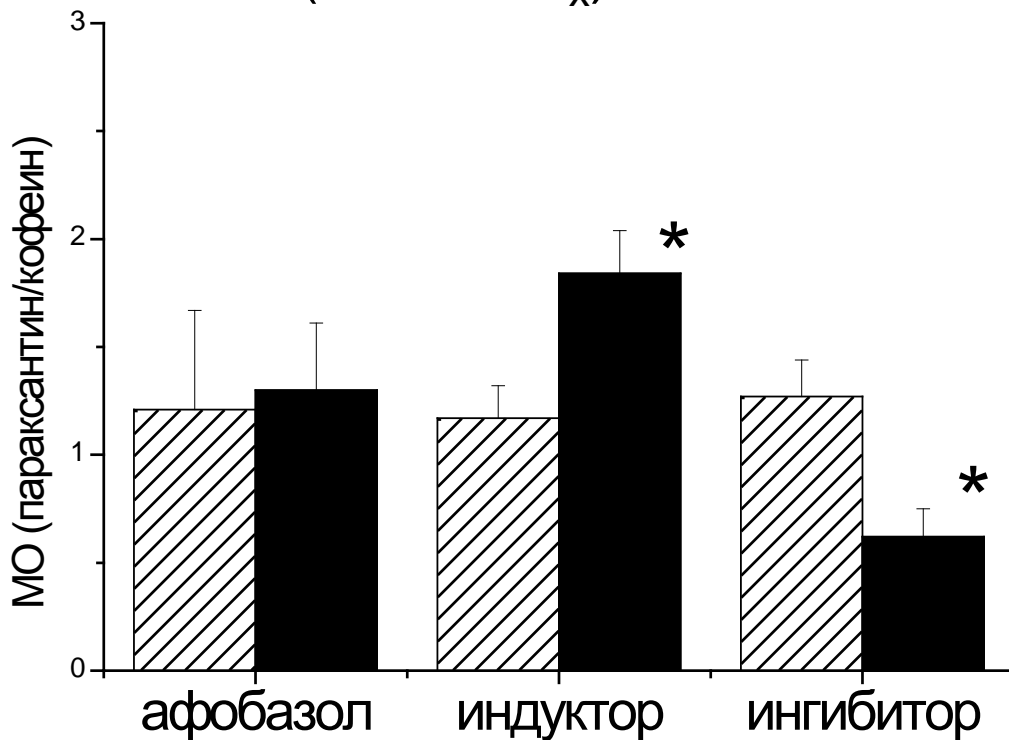


# Метаболические отношения теобромину к кофеину после введения афобазола, индуктора и ингибитора изоформы CYP 1A2 (n=8; $\pm S_x$ )



значок «\*» означает статистически значимые различия при  $P \leq 0,05$  в сравнении с введением кофеина без афобазола

# Метаболические отношения параксантина к кофеину после введения афобазола, индуктора и ингибитора изоформы CYP 1A2 (n=8; $\pm S_x$ )



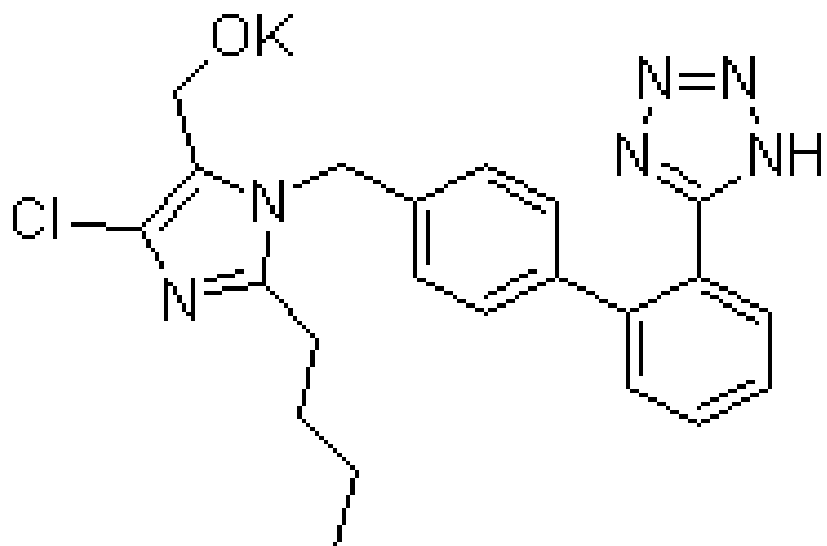
▨ - введение кофеина без афобазола, индуктора или ингибитора  
■ - введение кофеина после субхронического введения афобазола, индуктора или ингибитора

(значок «\*» означает статистически значимые различия при  $P \leq 0,05$  в сравнении с введением кофеина без афобазола)

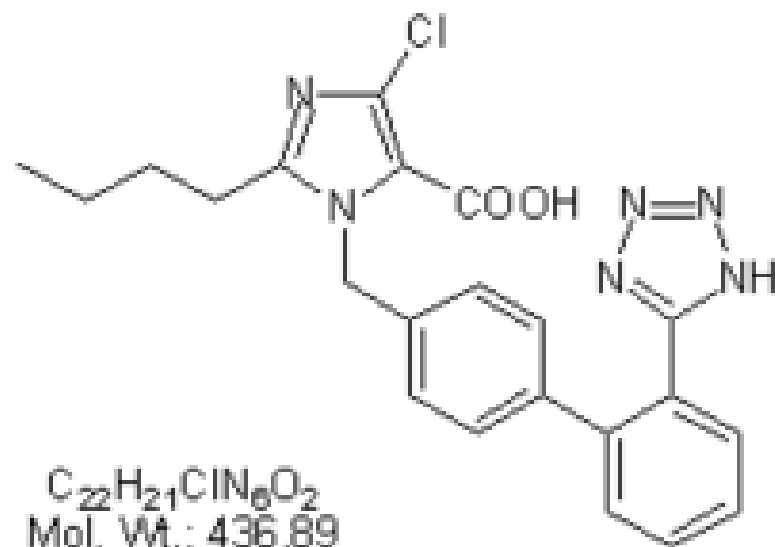
## Цель исследования:

Изучение фармакокинетического взаимодействия афобазола препаратом-маркёром лозартаном, являющимся типичным су

Лозартан



Лозартановая кислота



Исследование проведено на 5 группах крыс

Введение лозартана на фоне 4-х дневного введения афобазола в дозе

25 мг/кг – III

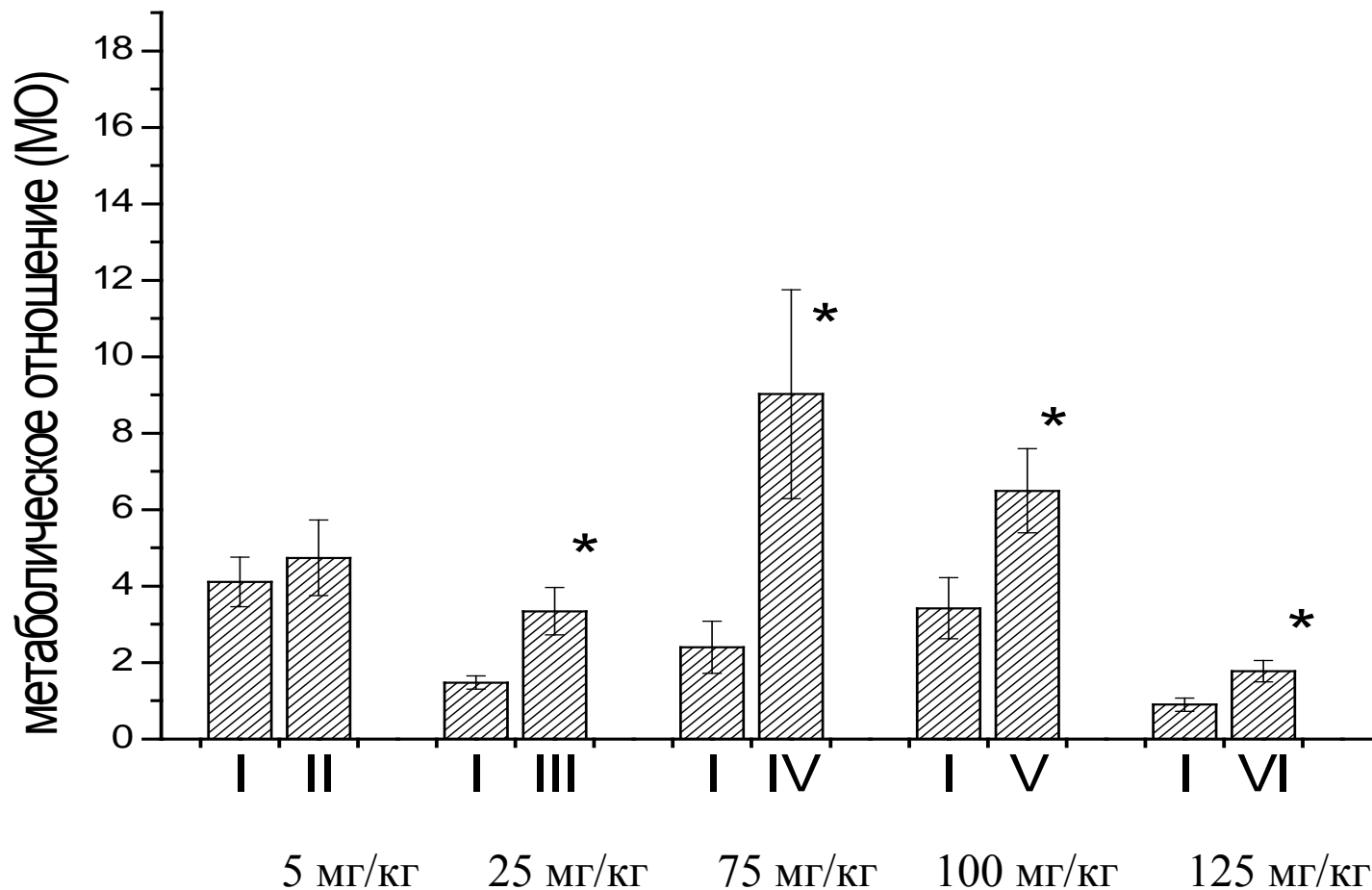
75 мг/кг – IV

100 мг/кг – V

125 мг/кг – VI

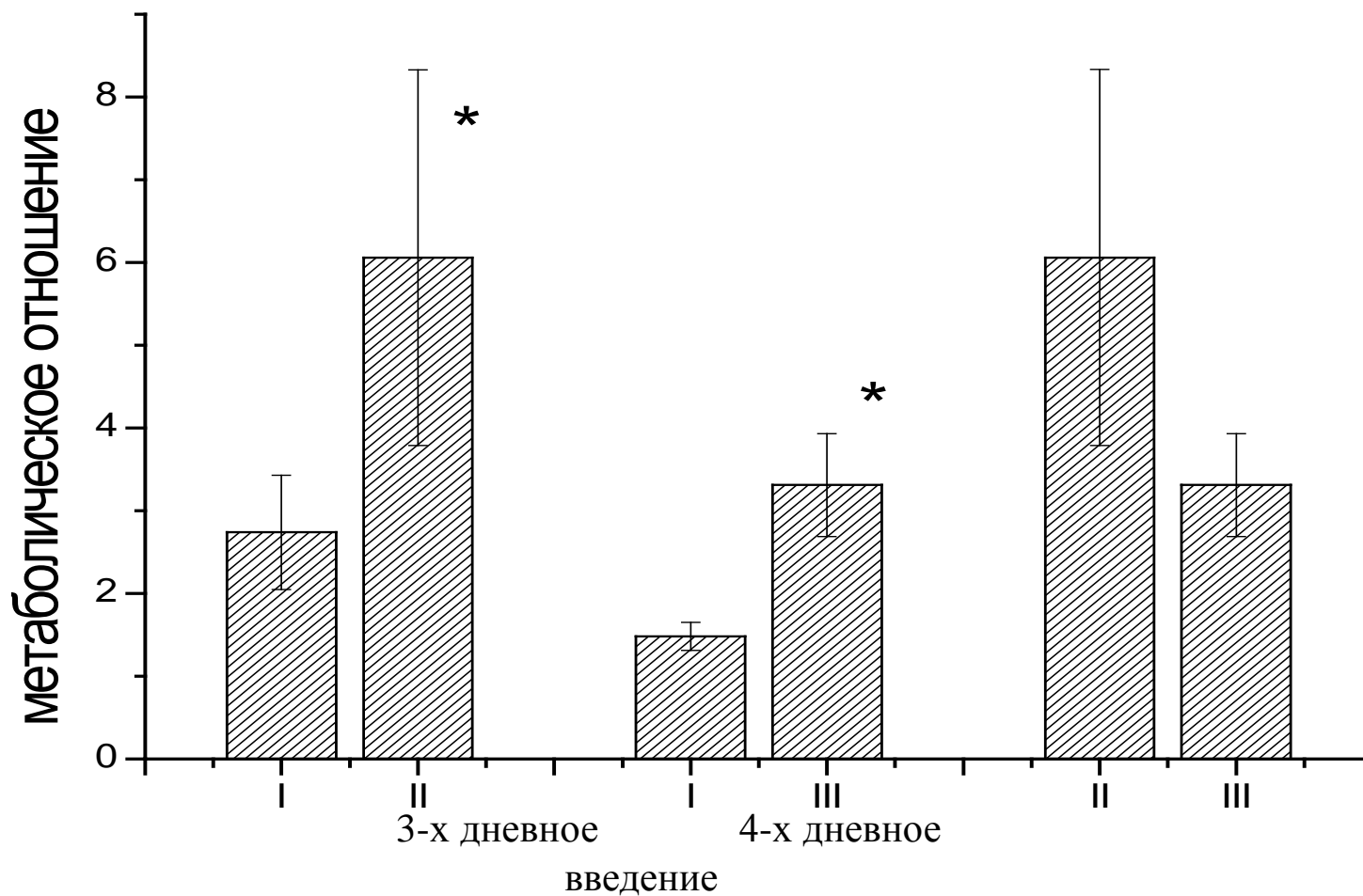
Исследование в каждой группе животных начиналось с введения ло

ния (Е-3174/лозартан) после  
азола крысам в дозах 5 - 125 мг/кг



\* -  $p < 0,05$  по отношению к группе контроля (по t-критерию Стьюдента)( $n=8; \pm Sx$ ) )

после многократного введения афобазола крысам в дозе 25 мг/кг



\* -  $p < 0,05$  по отношению к группе контроля (по t-критерию Стьюдента)( $n=8; \pm Sx$ )

**а, индуктора или ингибитора**

Крыс разделили на 3 группы по 8 особей в каждой.

Введение:

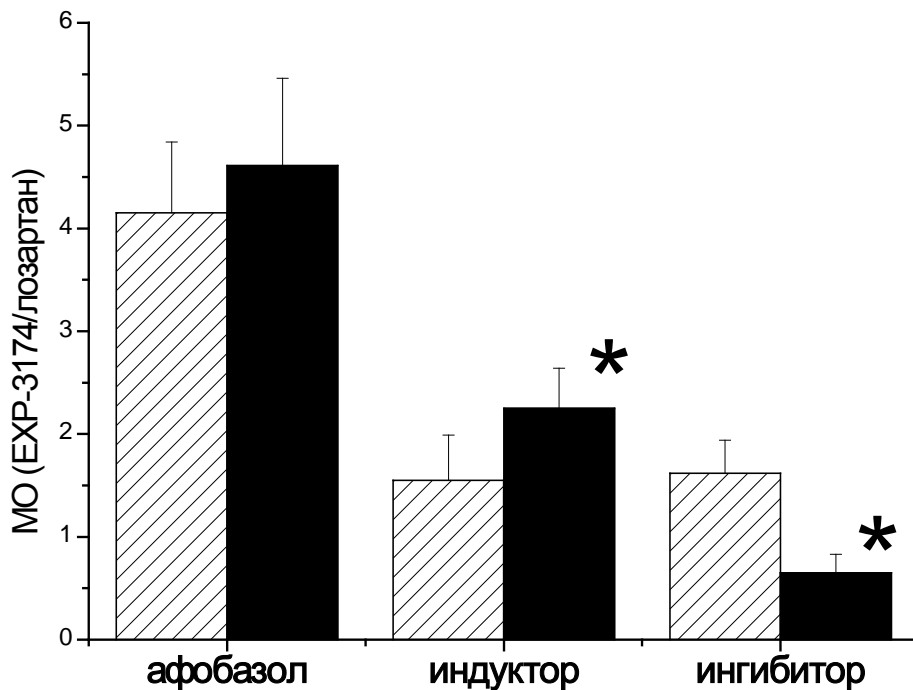
афобазол в дозе 5 мг/кг – группа I,

рифампицин в дозе 13,4 мг/кг – группа II,

флуконазол в дозе 35,7 мг/кг – группа III.



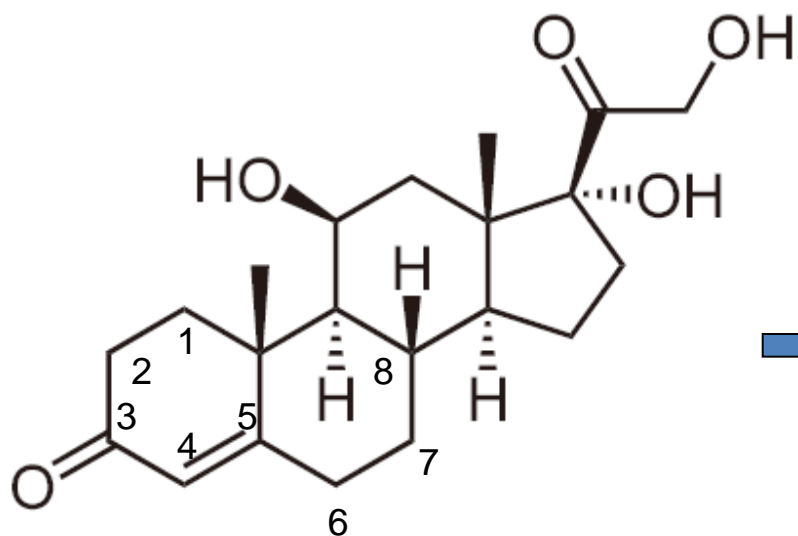
# афобазол, индуктора (рифампицин) и ингибитора (флуконазол) изоформы CYP 2C9



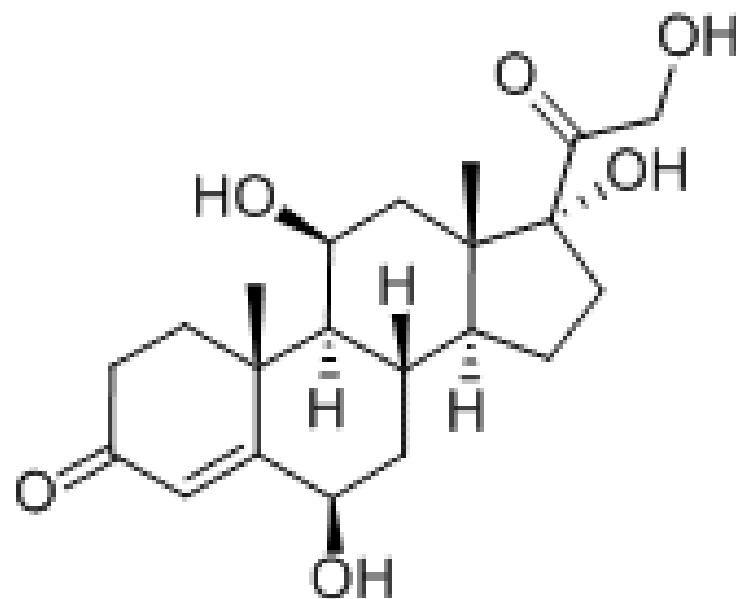
▨ Введение лозартана без афобазола, индуктора и ингибитора  
■ Введение лозартана на фоне субхронического введения афобазола, индуктора и ингибитора

\* -  $p < 0,05$  по отношению к группе контроля (по t-критерию Стьюдента ( $n=8; \pm Sx$ ))

# Кортизол и его метаболит

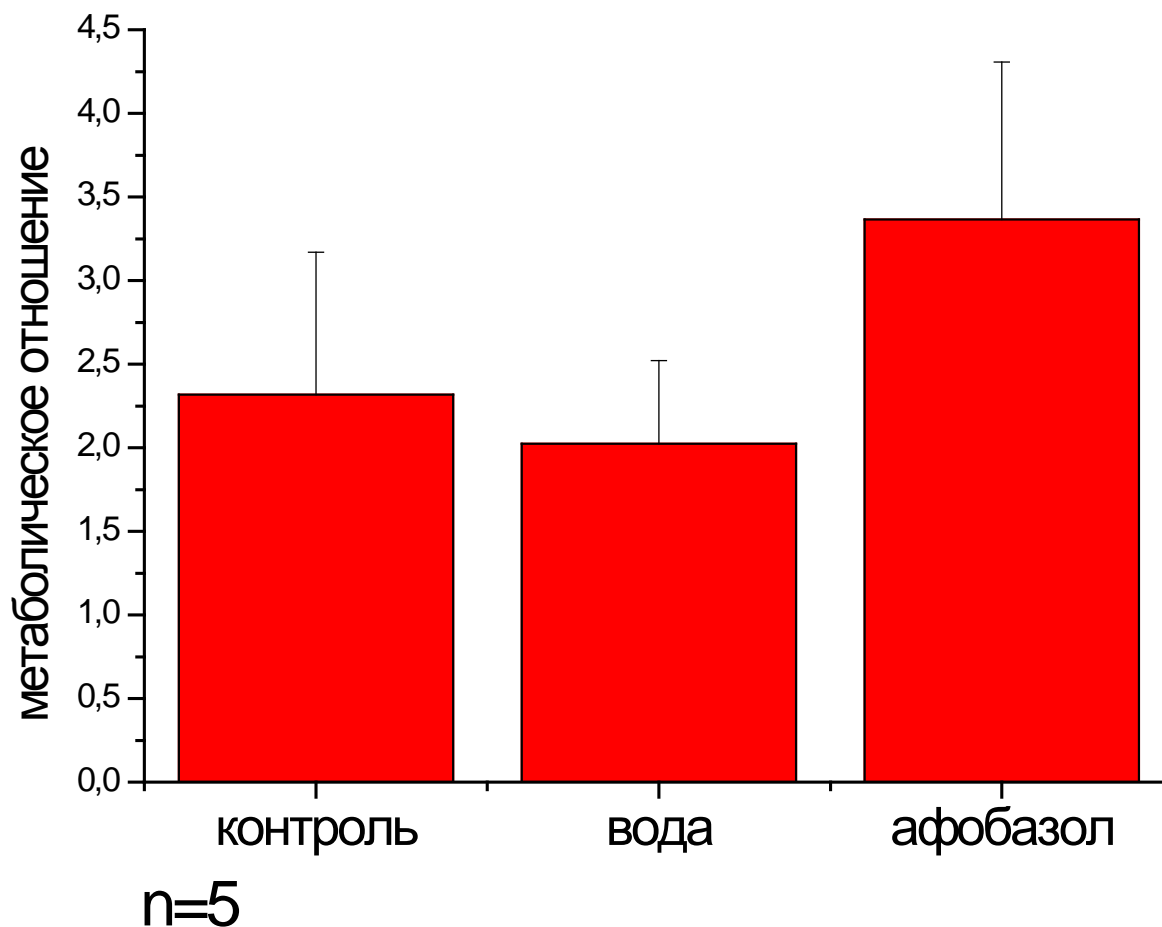


Кортизол



6-β-гидрокортизол

Метаболические отношения кортизола и 6- $\beta$ -гидрокортизола в моче крыс после введения водной нагрузки и 4-х дневного перорального введения афобазола в дозе 25 мг/кг



**Спасибо за внимание!**