

ФАРМАКОКИНЕТИКА ФЕКСОФЕНАДИНА ПРИ ДИСФУНКЦИИ ЩИТОВИДНОЙ ЖЕЛЕЗЫ

А.В. Шулькин, Е.Н. Якушева, И.В. Черных

*Рязанский государственный медицинский университет имени академика И.П. Павлова,
г. Рязань*

PHARMACOKINETICS OF FEXOFENADINE IN THE SETTING OF DYSFUNCTION OF THYROID GLAND

A.V. Schulkin, E.N. Yakusheva, I.V. Chernykh

I.P. Pavlov Ryazan State Medical University, Ryazan

Цель работы: изучить фармакокинетику фексофенадина – маркерного субстрата белка-транспортера гликопротеина-Р при дисфункции щитовидной железы.

Материалы и методы исследования: работа выполнена на 24 кроликах-самках породы шиншилла, массой 3200 ± 200 г. Гипертиреоз моделировали подкожным введением тироксина в дозах 25 (n=6) и 100 мкг/кг массы (n=6) в течение 14 дней. Гипотиреоз воспроизводили введением тиамазола в дозах 2,5 (n=6) и 5 мг/кг (n=6) массы в течение 21 дня. Перед началом эксперимента, через 14 и 21 день после введения препаратов животным *per os* вводили фексофенадин в дозе 30 мг/кг массы, а затем забирали кровь из ушной вены. Концентрацию фексофенадина в плазме крови определяли методом ВЭЖХ. Фексофенадин не подвергается метаболизму и его фармакокинетика зависит исключительно от функционирования белка-транспортера гликопротеина-Р, который препятствует его всасыванию в кишечнике и способствует выведению с желчью (90%) и мочой (10%).

В сыворотке крови определяли концентрацию Т3, Т4 и ТТГ радиоиммунным методом. Полученные результаты обрабатывали с помощью теста ANOVA повторных измерений и критерия Ньюмена-Кейсла.

Результаты: введение кроликам тироксина подкожно в дозах 25 и 100 мкг/кг массы в течение 14 дней приводило к развитию экспериментального гипертиреоза, который характеризовался повышением уровней Т3 и Т4 и снижением концентрации ТТГ в сыворотке крови. Развитие экспериментального гипертиреоза вызывало снижение C_{max} , AUC_{0-t} , MRT_t (дозы тироксина 25 и 100 мкг/кг) и увеличение общего клиренса (доза тироксина 100 мкг/кг) фексофенадина, что свидетельствует о снижении его содержания в организме, ускоренном выведении, а также о повышении функциональной активности белка-транспортера гликопротеина-Р.

Purpose of the work was to investigate a pharmacokinetics of fexofenadine – marker substrate of carrier protein of glycoprotein-P in the setting of thyroid gland dysfunction.

Materials and methods of the study: we carried out the work using 24 female chinchilla rabbits weighed 3200 ± 200 g. Hyperthyroidism was modeled by the percutaneous injection of thyroxin at doses 25 (n=6) and 100 μ g/kg of the weight (n=6) during 14 days. Hypothyroidism was simulated by using thiamazole injection at doses 2.5 (n=6) and 5 mg/kg (n=6) of the weight during 21 day. Before the experiment start, on the 14 and 21 day after the injection of the drugs to animals *per os*, fexofenadine was injected at dose 30 mg/kg of the weight and then took a blood sample from the auricular vein. Concentration of fexofenadine in blood serum was determined by using the method of HPLC. Fexofenadine was not exposed to metabolism and its pharmacokinetics only depends on the function of carrier protein of glycoprotein-P, which prevents its adsorption into intestines and conduces its excretion with bile (90%) and urine (10%).

We determined the concentration of T3, T4, and TTG in blood serum by using radio-immune method. The results obtained were processed with ANOVA, repeated measurements, and Newman-Keuls test.

Results: percutaneous injection of thiamazole to rabbits at doses 2.5 and 5 mg/kg of the weight during 21 days led to the expansion of experimental hyperthyroidism which was characterized by an elevated level of T3 and T4 and TTG concentration rise in blood serum. The expansion of the experimental hyperthyroidism provoked the reduction of C_{max} , AUC_{0-t} , MRT_t (thyroxin doses 25 and 100 μ g/kg) and the rise of general clearance (thyroxin dose 100 μ g/kg) fexofenadine, which showed its reduction in the organism, accelerated injection, and functional activity of carrier protein glycoprotein-P augmentation.

Peroral administration of thiamazole to rabbits at doses 2,5 and 5 mg/kg of the weight during 21 days

Пероральное введение кроликам тиамазола в дозах 2,5 и 5 мг/кг массы в течение 21 дня приводило к развитию экспериментального гипотиреоза, который характеризовался снижением уровней Т3 и Т4 и повышением концентрации ТТГ в сыворотке крови на 14, 21 сутки применения тиамазола и на 5 день отмены препарата. Развитие экспериментального гипотиреоза вызывало повышение C_{\max} фексофенадина на 14, 21 сутки введения тиамазола и на 5 день его отмены (дозы 2,5 и 5 мг/кг), а также увеличение AUC_{0-t} и снижение общего клиренса на 21 день эксперимента (доза тиамазола 5 мг/кг). На 5 день отмены тиамазола отмечалось повышение C_{\max} , AUC_{0-t} , $AUC_{0-\infty}$, MRT и уменьшение общего клиренса (доза 5 мг/кг) фексофенадина. Данные изменения фармакокинетических параметров фексофенадина свидетельствуют об его накоплении в организме кроликов, замедлении его выведения и, соответственно, о снижении функциональной активности гликопротеина-P.

Выводы: 1) развитие экспериментального гипотиреоза сопровождается снижением содержания фексофенадина в организме и ускоренным его выведением;

2) экспериментальный гипотиреоз приводит к накоплению фексофенадина в организме и замедлению его выведения.

led to the expansion of hypothyroidism which was characterized by the reduction of T3 and T4 levels with TTG concentration augmentation in blood serum on the 14th, 21st day of thiamazole appliance and on the 5th day of the drug cancellation. The development of the experimental hypothyroidism provoked the augmentation of C_{\max} of fexofenadine on the 14th, 21st days of thiamazole administration, and on the 5th day of its cancellation (doses 2.5 and 5 mg/kg). On the 5th day of thiamazole cancellation we saw the augmentation of C_{\max} , AUC_{0-t} , $AUC_{0-\infty}$, MRT and the reduction of the general clearance (dose 5 mg/kg) of fexofenadine. The data about the change of pharmacokinetic parameters of fexofenadine showed its accumulation in rabbits organisms, slowing down of its excretion, and respectfully about the reduction of the functional activity of glycoprotein-P.

Conclusions: 1) expansion of the experimental hyperthyroidism is accompanied with the reduction of fexofenadine content in an organism and its accelerated excretion;

2) experimental hypothyroidism leads to the accumulation of fexofenadine in an organism and the slowing down of its excretion.