

ФАРМАКОКИНЕТИКА НА ЕНРОФЛОКСАЦИН ПРИ ПАТИЦИ СЪС СТЕАТОЗА СЛЕД УГОЯВАНЕ

Нено Братоев, Любомир Лашев

*Катедра по Фармакология, Физиология и Физиологична
химия,*

Факултет по Ветеринарна Медицина,

Тракийски Университет,

6000 Стара Загора,

България



Въведение

Енрофлоксацин (EFC) е флуоориран хинолон от втора генерация с широк антимикробен спектър, който е разработен за приложение изключително за ветеринарната медицина. Активен е срещу много Грам-положителни и Грам-отрицателни микроорганизми. Фармакокинетиката му е изучавана при много видове птици, като са установени ясни междувидови различия в поведението му. В животинският организъм EFC частично се трансформира до ципрофлоксацин – субстанция имаща също антимикробна активност.

Въпреки мнения, че когато угояването на патици се извършва в съответствие с професионалните стандарти, то не индуцира патологични промени свързани с храненето и стеатозата е обратима, по време на този период се наблюдават промени във физиологията на птиците, като увеличено телесно тегло, триглицеридемия, високи стойности на АЛАТ и липаза в кръвта. Такъв тип промени могат да доведат до изменения в резорбцията, разпределението и елиминацията на лекарствени вещества, прилагани в случай на заболяване и необходимост от терапия.

28.11.2014 г.

Целта на нашето проучване беше да се проследи

Материл и методи

Животни

Използвани бяха дванадесет 11-седмични мъжки и женски здрави патици (стерилен хибрид между мъжки Мускусни патици (*Cairina moschata*) и женски Пекински патици (*Anas platyrhynchos*), тежащи 2.91-3.94 kg в началото на угоителния период и дванадесет 13-седмични птици от същата порода, в края на угоителния период, тежащи 4.05-5.45 kg.

Лекарствени вещества

Разтвор на енрофлоксацин хидрохлорид 5% (Baytril®, Bayer Animal Health, Germany).

Материал и методи

Експериментален дизайн

Патиците бяха разпределени в четири групи. Двете групи (6 нормално хранени преди угоителния период и 6 угоени в края на периода) бяха третирани i.v. с единична доза от 10 mg/kg от т.м. в дясната подкрилна вена.

Другите две групи състоящи се от 6 патици във всяка (неугоени и в края на угоителния период) бяха третирани вътрешно (в гушата) със същата доза енрофлоксацин използвайки гумена тръбичка прикрепена към спринцовка.

Кръвните проби (всяка по 1.0 ml) (без антикоагулант) бяха получени от лявата подкрилна вена в следните интервали: след i.v. приложение - 0.083, 0.25, 0.5, 1, 3, 6, 9, 12, 18 и 24 h. и след p.o. приложение - 0.25, 0.5, 1, 3, 6, 9, 12, 18 and 24 hr.

Пробите бяха центрифугирани за 15 мин. при 1800g. Полученият серум беше съхраняван при -20° C до анализа.

Материал и методи

Аналитичен метод

Плазмените концентрации на енрофлоксацин и неговият метаболит ципрофлоксацин бяха определени чрез HPLC метод. Системата се състои от колонка Hipersil Spherisorb ODS-2 (C18)-250 x 4.6-mm 5 μ m, помпа Surveyor LC Pump Plus, флуоресцентен детектор Surveyor и Surveyor Autosampler Plus (Thermo Fisher Scientific Inc., USA).

Минимално определимо количество (LOQ) за EFL и CIP беше 0.01 μ g mL⁻¹, а границата на откриване (LOD) беше 0.005 μ g mL⁻¹ и за двете съединения.

Фармакокинетичен анализ

Фармакокинетичният анализ беше извършен чрез специализиран софтуер – WinNonlin 6.2.1 (Pharsight, USA)

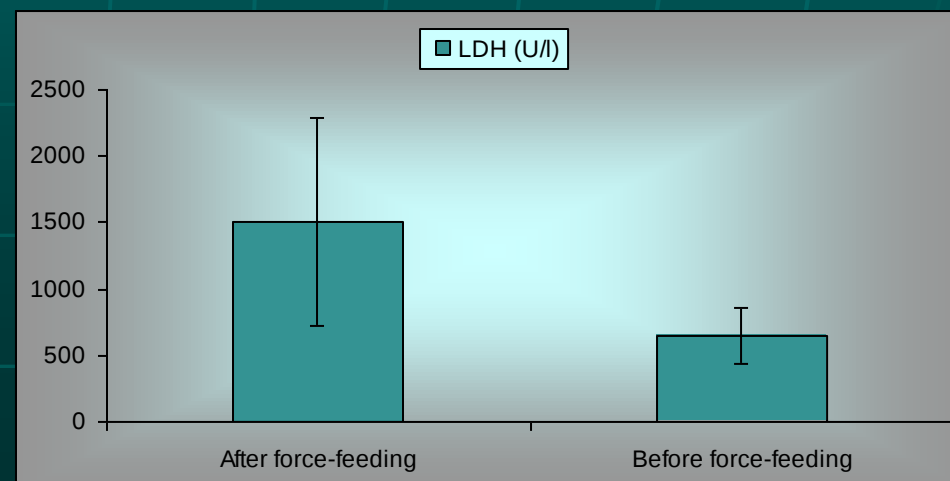
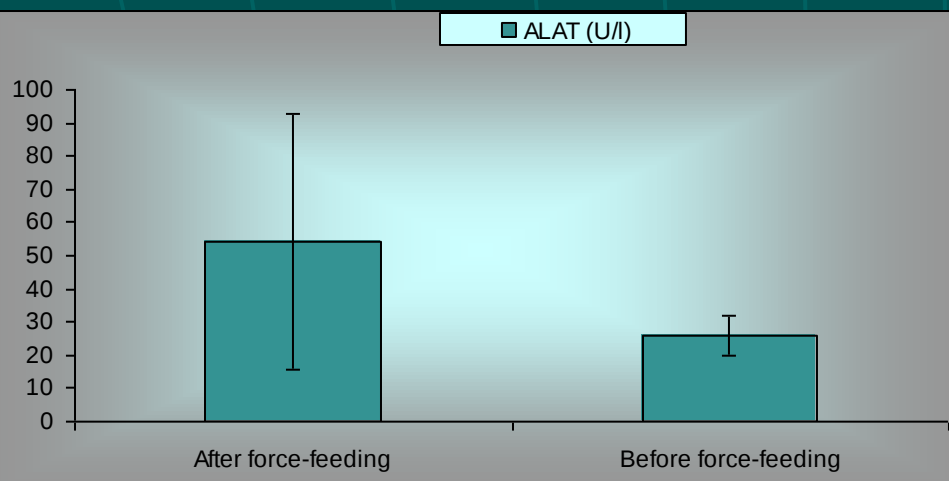
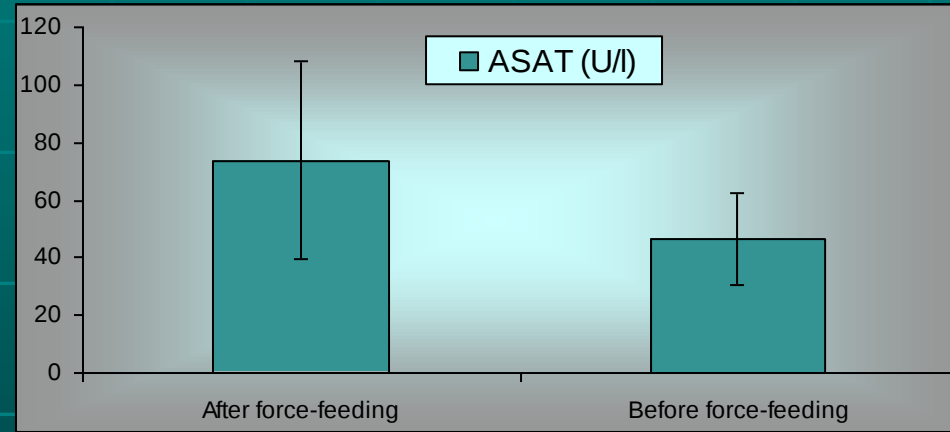
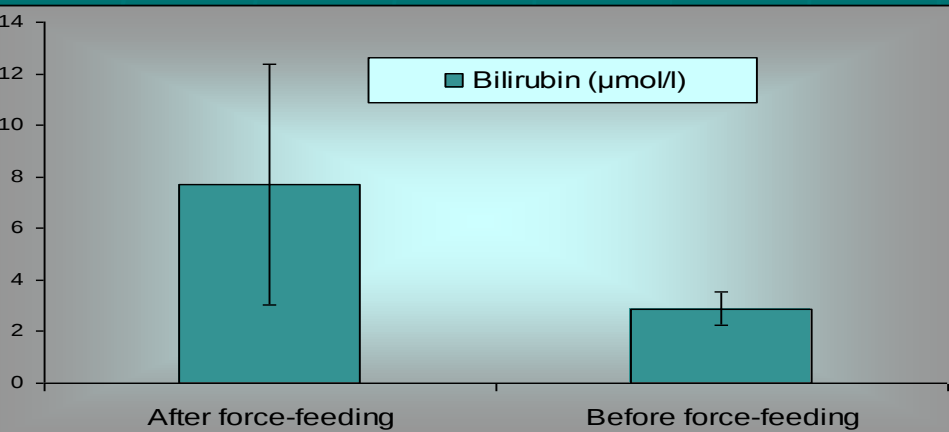
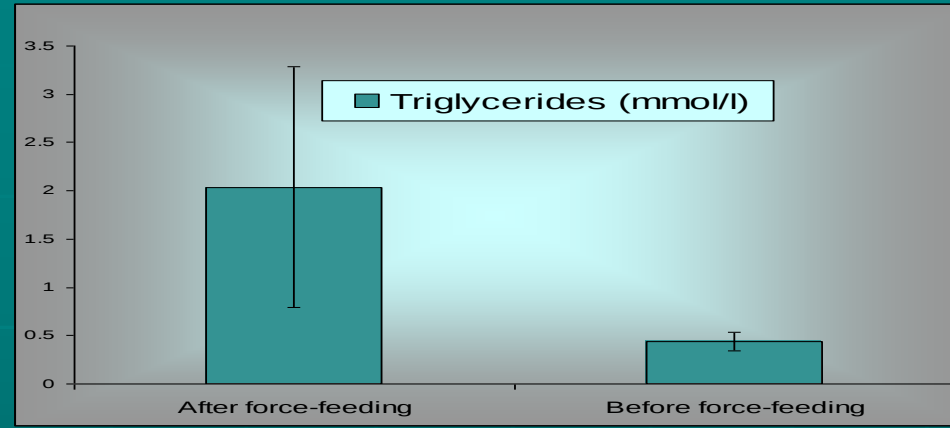
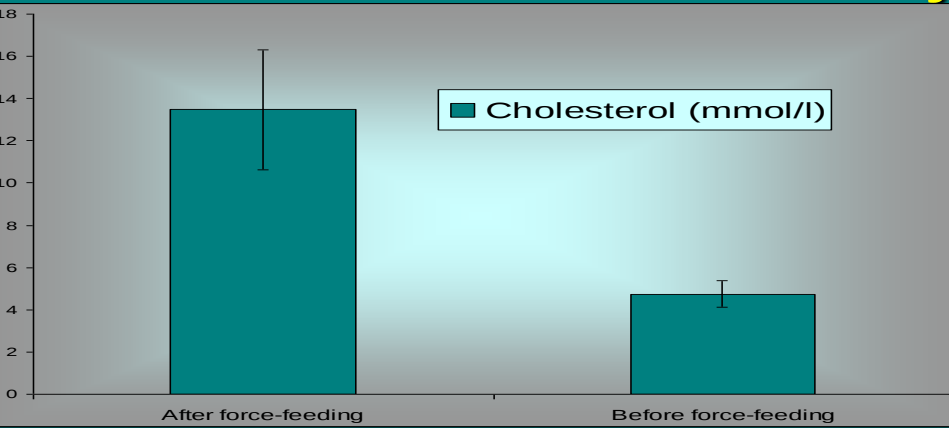
Статистически анализ

Статистическия анализ на данните беше извършен с Statistica 6.0.1, USA за Window XP. Резултатите са представени като средни стойности $\pm$ статистическото отклонение.

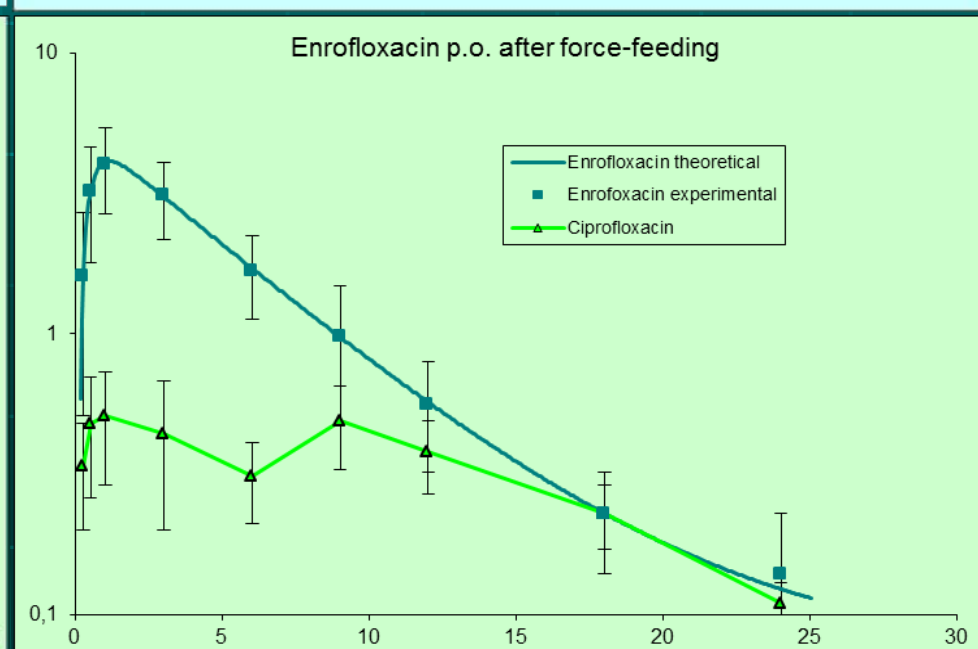
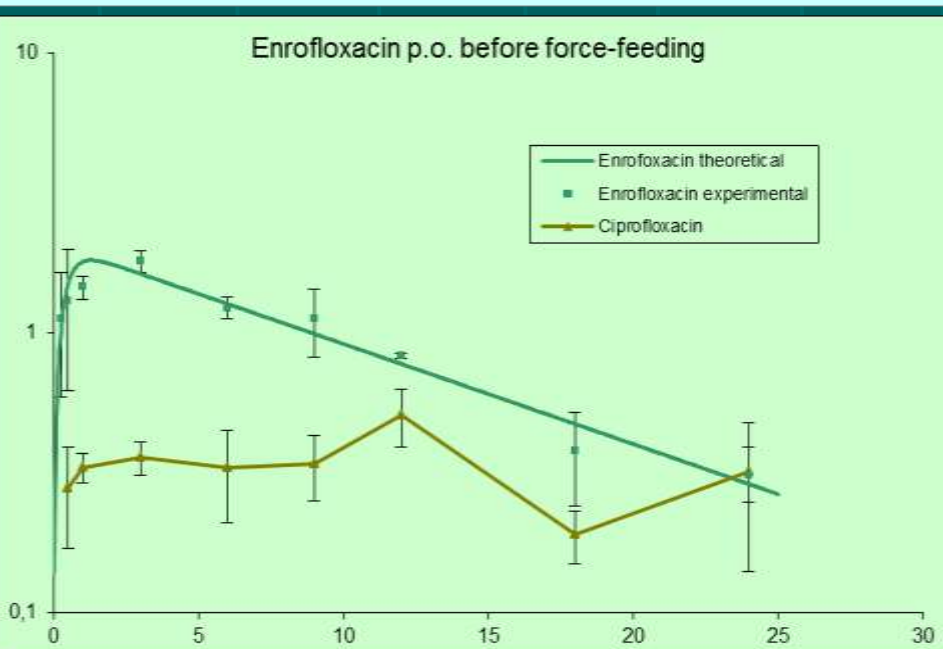
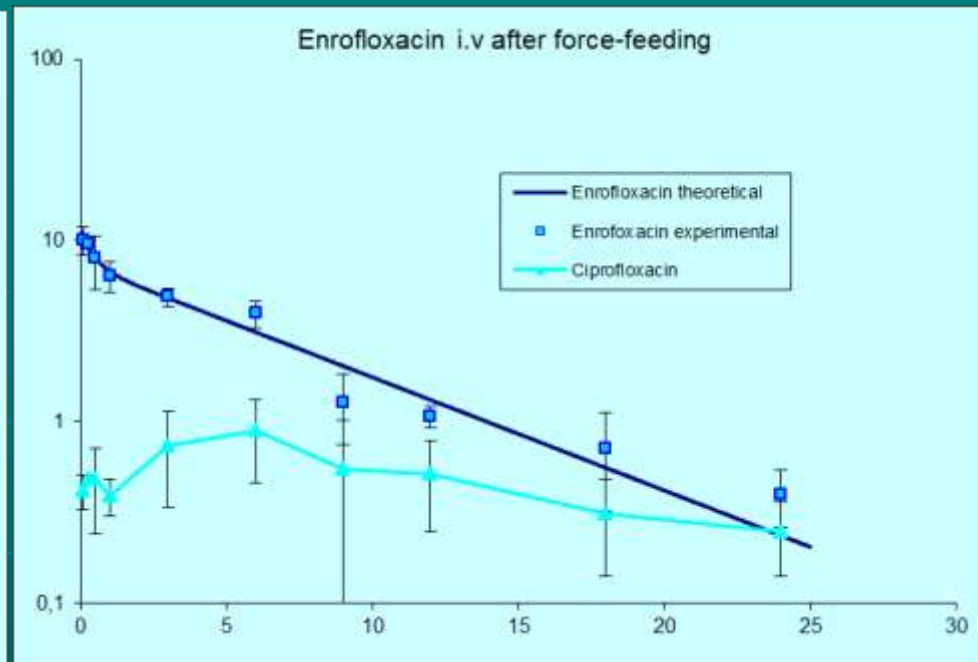
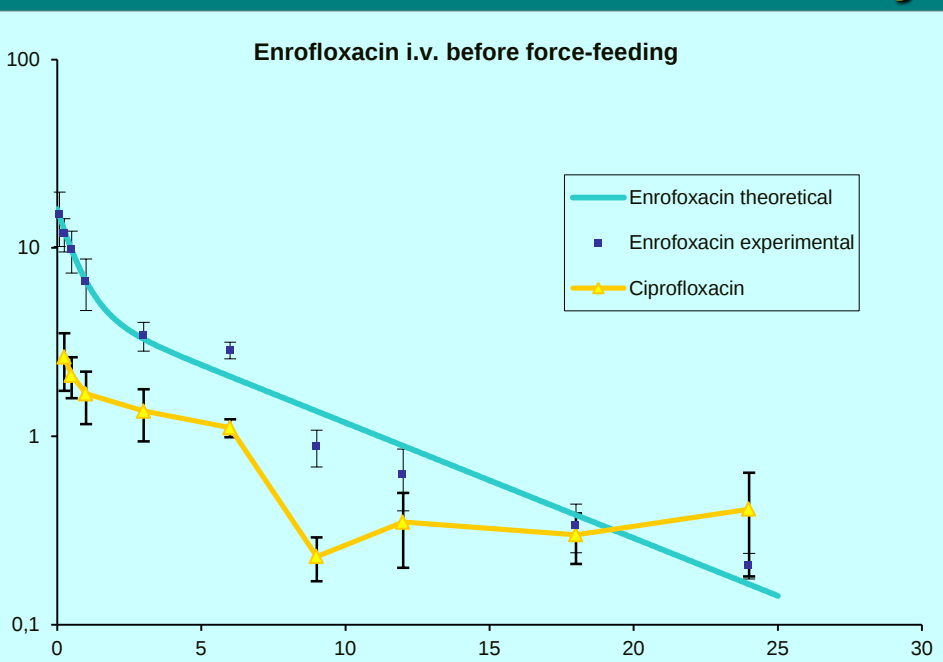
Резултати

- Бяха определени следните биохимични показатели (ASAT, ALAT, LDH, Холестерол, Билирубин, Триглицериди), характеризиращи функцията на черния дроб.

Результати



Результати



Резултати

- Серумните концентрации след i.v. приложение определят двупространствен модел на разпределение и елиминация
- Вътрешното приложение се характеризира посредством еднопространствен модел на резорбция и елиминация

Резултати

Таблица 1. Избрани фармакокинетични показатели (Mean $\pm$ SD) на енрофлоксацин при патици след еднократно i.v. инжектиране в доза 10mg/kg

	$t_{1/2\beta}$ (h)	$t_{1/2\alpha}$ (h)	k_{10} (h ⁻¹)	k_{12} (h ⁻¹)	Cl_B (l/kg/h)	V_{ss} (l/kg)	AUC_{0-inf} (μ g/ml.h)	MRT (h)
Преди угояването	4.28 $\pm$ 0.65	0.47 $\pm$ 0.36	0.47 $\pm$ 0.14	0.98 $\pm$ 0.56	0.258 $\pm$ 0.049	1.272 $\pm$ 0.146	39.84 $\pm$ 6.87	4.99 $\pm$ 0.45
След угояването	5.80 $\pm$ 1.22	0.52 $\pm$ 0.36	0.23 $\pm$ 0.04	0.74 $\pm$ 0.50	0.189 $\pm$ 0.022	1.436 $\pm$ 0.211	53.45 $\pm$ 6.24	7.65 $\pm$ 1.29

Угоените птици показват забавено разпределение, по-висок обем на разпределение и по-дълго време на полуелиминация, съответно по-дълго присъствие на енрофлоксацин в организма на третираните птици

Резултати

Таблица 2. Избрани фармакокинетични параметри (Mean±SD) на енрофлоксацин на патици след еднократно вътрешно въвеждане на доза от 10mg/kg – компартиментен анализ.

	$t_{1/2abs}$ (h)	$t_{1/2el}$ (h)	AUC_{0-inf} ($\mu\text{g/ml.h}$)	T_{max} (h)	C_{max} ($\mu\text{g/ml}$)	F (%)
Преди угояването	0.46 ±0.32	8.71 ± 3.0	25.35 ± 5.52	1.83 ± 0.74	1.75 ± 0.17	59
След угояването	0.53 ± 0.24	6.59 ± 7.94	34.44 ± 16.43	1.77 ± 0.53	4.06 ± 1.66	64.4

Резорбцията на енрофлоксацин при угоените патици беше забавена. Максималните серумни концентрации (C_{max}) и бионаличността (F) бяха по-високи при птиците след угояване.

Биологичният полуживот при патиците след угояването не се различава статистически достоверно от този при неугоените.

Резултати

Таблица 3. Избрани фармакокинетични показатели (Mean $\pm$ SD) на енрофлоксацин и метаболитът му ципрофлоксацин при патици след еднократно вътрешно приложение на доза от 10mg/kg – *некомпартиментен анализ*

	Субстанция	$t_{1/2el}$ (h)	C_{max} (μ g/ml)	T_{max} (h)	AUC_{0-inf} (μ g/ml.h)	MRT (h)	F (%)
Преди угояването	Enrofloxacin	7.42 $\pm$ 1.62	1.79 $\pm$ 0.17	3	23.49 $\pm$ 4.1	11.63 $\pm$ 2.19	53.3
	Ciprofloxacin	7.54 $\pm$ 1.75	1.82 $\pm$ 0.18	2.58 $\pm$ 1.02	24.24 $\pm$ 4.21	11.9 $\pm$ 2.35	
След угояването	Enrofloxacin	13.8 $\pm$ 3.82	4.25 $\pm$ 1.21	1.25 $\pm$ 0.88	30.18 $\pm$ 3.62	9.80 $\pm$ 1.36	53
	Ciprofloxacin	21.59 $\pm$ 5.81	0.67 $\pm$ 0.20	5.13 $\pm$ 4.35	13.73 $\pm$ 3.01	31.7 $\pm$ 9.7	

При приложението на некомпартиментен анализ между двете групи значителни липсват статистически значими разлики
Степента на резорбция (F) не показва зависимост от състоянието на птиците.

Резултати

Таблица 3. Съотношение между стойностите на площите под кривите на серумните концентрации ципрофлоксацин и енрофлоксацин

Съотношение (AUC cipro/AUC enro)*100	i.v. (%)	p.o. (%)
Преди уговяването	43.72	103.19
След уговяването	27.66	45.47

Получените стойности от съотношението AUCcipro/AUCenro води до идеята, че метаболизирането на енрофлоксацин при патиците след уговяването е по-ниско

Дискусия

- Угоените патици разпределят по-добре енрофлоксацин в организма и го излъчват по-бавно в сравнение с неугоените. Наблюдаваните разлики са не винаги статистически значими, но могат да бъдат причина за удължено задържане на енрофлоксацин при угоените патици.
- Угояването не повлиява значително резорбцията, елиминацията и бионаличността на енрофлоксацин след вътрешно приложение. На базата на концентрациите на ципрофлоксацин можем да приемем, че количеството на метаболит е ниско и съответно нивото на метаболизиране е също ниско.

Заклучение

- Угояването на патици може да има за резултат по-ниска резорбция, по-добро разпределение и забавено излъчване на енрофлоксацин.
- Бионаличността на енрофлоксацин след вътрешно приложение и стойностите на серумните концентрации на ципрофлоксацин нямат значителна разлика.

Благодаря за вниманието !