

2-й Международный конгресс по вопросам ветеринарной фармакологии, токсикологии и фармации. «Эффективные и безопасные лекарственные средства» Санкт-Петербург.. Государственная Академия Ветеринарной Медицины.. 22-24 мая 2012 г. Стр. 60 – 63.

УДК 619: 611/.14/16/.976/.977/.986/.987: 615/.015.44.032/.033.1

**Изучение фармакокинетики лекарственных препаратов инъецированных в ткани дистального отдела конечности собак методом внутривенной ретроградной инфузии.**

<sup>1</sup>Бокарев А.В., <sup>1</sup>Стекольников А.А., <sup>2</sup>Кох Мария.

1 -ФГБОУ ВПО «СПбГАВМ». Кафедра общей и частной хирургии.

2 - Университет города Мюнстер. Курс: Питание и здоровье. Германия.

**Введение.** Выражение «нет больного органа – есть больной организм» очень модно применять при написании докладов и диссертаций, но не всегда стоит использовать эту максиму как руководство к действию при фармакотерапии. Тенденции современной фармакологии направлены на то, что бы обеспечить адресную доставку лекарственного средства к больному органу, а не распределять его равномерно по, условно, больному организму. Именно с этой целью используется введение препаратов методом артериальной перфузии. И именно с этой целью создаются таргетные препараты, узнающие свою мишень и адресно атакующие ее, не влияя на окружающие ткани. С аналогичной целью, нами на кафедре общей и частной хирургии СПбГАВМ был разработан и апробирован метод введения лекарственных препаратов путем внутривенной ретроградной инфузии (ВРИ). Метод разработан для создания высокой концентрации лекарственных препаратов, локально в области дистальных отделов конечностей собак, с целью эффективного лечение воспалительной и опухолевых патологий данной локализации. Суть метода заключается в том, что после наложения гемостатического турникета на области запястья (заплюсны), в поверхностную вену пясти (плюсны) ретроградно вводится лекарственное средство(ва), которое вследствие невозможности антероградного оттока в собирательные вены предплечья (голени), распространяется ретроградно по венозному руслу дистального отдела конечности. Согласно теоретическим предпосылкам, косвенно, подтвержденным ангиографическими исследованиями и результатами клинического эксперимента, лекарственное средство, распространяясь ретроградно по венам должно дойти до венул и венозных участков капилляров, где диффундировать в экстравазальное пространство и далее в клетки паренхимы патологически измененной ткани. В тоже время до настоящего момента отсутствовали прямые, визуально наблюдаемые доказательства того, что сложные химические соединения, ретроградно распространяющиеся по венозному руслу могут проходить гемато-тканевой барьер и попадать в клетки, лежащие вне полости сосудов, так же как и препараты, распространяющиеся антероградно по артериям.

**Цель исследования:** Выяснить: 1 – способно ли сложное химическое соединение введенное в поверхностную дорсальную вену в проксимальном отделе кисти (стопы), ретроградно распространяться по всей венозной системе данных частей тела, достигать терминальных сосудов дистальных фаланг пальцев и переходить в систему вен плантарной (пальмарной) стороны; 2 - способно ли фармакологическое средство распространяющееся ретроградно по системе венозных сосудов доходить до микроциркуляторного русла и участвовать в процессе гемато-тканевого обмена; 3 - способно ли фармакологическое средство распространяющееся ретроградно по системе венозных сосудов кисти (стопы) попадать в клетки, лежащие за пределами сосудов.

**Методы исследования.** 1 - Ретроградное распространение лекарств по венам кисти (стопы) из точки введения, исследовали путем рентгенографической визуализации препарата «Омнипак 300» инъецированного методом ВРИ. 2 – Прохождение лекарственными препаратами введенными методом ВРИ гемато-тканевого барьера, исследовали путем прямой постмортальной макроморфологической оценки накопления красителя генциановый фиолетовый. 3 – Способность лекарственных препаратов введенных методом ВРИ проникать из крови в клетки лежащих вне сосудистого русла, исследовали путем прямого наблюдения за появлением в тканях кисти (стопы) и пальцев сине-фиолетового окрашивания являющегося след-

2-й Международный конгресс по вопросам ветеринарной фармакологии, токсикологии и фармации. «Эффективные и безопасные лекарственные средства» Санкт-Петербург.. Государственная Академия Ветеринарной Медицины.. 22-24 мая 2012 г. Стр. 60 – 63.

ствием внутриклеточного метаболизма бесцветного тетразолиевого красителя 3-(4, 5-диметил-2-тиазолил)-2, 5-дифенил-2Н-тетразолия бромид (МТТ).

**Результаты, обсуждение, выводы.** Проникновение лекарственного вещества из крови в ткани-мишени является необходимым условием реализации его фармакологического действия. При физиологическом течении крови, обмен между кровью и внутритканевой средой, в том числе обмен присутствующих в крови лекарственных препаратов, осуществляется в системе микроциркуляторного русла через стенку артериальных и венозных капилляров и посткапиллярных венул. Преодолев барьер капиллярной стенки, лекарства попадают в периваскулярное пространство и далее достигают клеток мишеней на которые направлено фармакологическое воздействие. Однако процесс гемато-тканевого обмена невероятно сложен и зависим от массы внутрисосудистых и внесосудистых факторов. Поэтому, при разработке новых способов доставки лекарственного средства до мишени следует убедиться что данный способ, действительно, обеспечивает такие условия фармакокинетики, которые не противоречат внутриклеточной диффузии лекарства. Доказательная база в таком виде исследований, не может быть собрана на основании испытания абсолютно всех существующих лекарственных средств. Поэтому используются экспериментальные модели, по отдельности или в сумме, отражающие различные стороны фармакокинетики. Наши исследования по фармакокинетике рентгеноконтрастного препарата «Омнипак 300» введенного в подкожные дорсальные вены пясти (плюсны) методом ВРИ показали, что *существует объективная возможность, практически беспрепятственного ретроградного продвижения инъецированного препарата вплоть до терминальных сосудов дистальных фаланг пальцев и его проникновение в мельчайшие вены плантарной (пальмарной) стороны кисти и стопы*, соответственно. Следующие исследования, проведенные с красителем генциановый фиолетовый, показали, что после введения указанным способом, краситель интенсивно аккумулируется в мягких тканях дистального отдела конечностей и не уходит в системный кровоток даже после снятия гемостатического турникета. *Из чего следует, что сложные химические соединения введенные методом ВРИ могут доходить до терминальных сосудов венозного русла, и проходить через гемато-тканевой барьер.* В последней серии экспериментов было показано, что бесцветный краситель МТТ, введенный методом ВРИ, через 10 – 30 минут, начинает окрашивать мягкие ткани дистального отдела конечности в сине-фиолетовый цвет. Поскольку бесцветная соль тетразолия превращается в окрашенный формазан под действием митохондриальных дегидрогеназ можно сделать обобщающий вывод, что *введение лекарств методом ВРИ обеспечивает условия для их прохождения через гемато-тканевой барьер и диффузии в клетки лежащие за пределами кровеносных сосудов.*

Т.о., из выше приведенных экспериментальных данных следует, что *сложные химические соединения (лекарственные средства), введенные в поверхностные дорсальные вены кисти (стопы) дистальнее гемостатического турникета, способны ретроградным течением распространяться по всей системе венозных сосудов вплоть до микроциркуляторного русла, преодолевать гемато-тканевой барьер и попадать в экстравазальные клетки паренхимы или стромы, где осуществлять метаболически-фармакологическое действие.*

Авторы выражают благодарность фирме «IKTelServiceUG» и лично её директору Рене Коху, за финансовую поддержку представленного исследования.

### **The study of the pharmacokinetics of drugs injected into the tissues hands, feet and toes of dogs by intravenous retrograde injection.**

<sup>1</sup>Bokarev A.V., <sup>1</sup>Stekolnikov A.A., <sup>2</sup>Koch Maria J.

1 - St. Petersburg Academy of Veterinary Medicine. Department of General and Special Surgery.

2-й Международный конгресс по вопросам ветеринарной фармакологии, токсикологии и фармации. «Эффективные и безопасные лекарственные средства» Санкт-Петербург.. Государственная Академия Ветеринарной Медицины.. 22-24 мая 2012 г. Стр. 60 – 63.

2 - Universität FH Münster. Studiengang: Ernährung und Gesundheit /Health Nutrition. Germany. When the retrograde introduction of drugs into the superficial dorsal vein of the hand and foot, the drug reaches the venous side of the capillary, penetrating through the vessel wall and diffuses into the cells.