

WPŁYW WIEKU I PŁCI NA FARMAKOKINETYKĘ MELOKSYKAMU U SZCZURÓW

Katarzyna Krzywda^{1*}, Artur Świerczek¹, Elżbieta Wyska¹

¹Zakład Farmakokinetyki i Farmacji Fizycznej, Wydział Farmaceutyczny,
Uniwersytet Jagielloński Collegium Medicum, Kraków

*e-mail: katarzyna1.krzywda@uj.edu.pl

Wprowadzenie

Meloksykam (MLX) należy do grupy NLPZ o działaniu przeciwzapalnym, przeciwbólowym i przeciwgorączkowym, a jego mechanizm działania polega na preferencyjnym hamowaniu cyklooksygenazy-2 [1]. Jest jednym z najczęściej stosowanych leków z tej grupy u psów, gryzoni i innych gatunków. Zalecane dawkowanie u psów to doustne podanie w pierwszym dniu leczenia dawki 0,2 mg/kg, po czym stosowanie dawki podtrzymującej 0,1 mg/kg co 24 godziny. U szczurów zazwyczaj podaje się 0,2-2 mg/kg tego leku raz dziennie drogą dożyłkową lub podskórną [2].

Cel badań

Celem przeprowadzonych badań była ocena wpływu wieku i płci szczurów na profil farmakokinetyczny MLX po podaniu doustnym tego leku wraz z pożywieniem.

Metodyka

Badania przeprowadzono w grupie 24 szczurów (12 samców i 12 samic) szczepu Wistar w wieku 3 miesięcy i 2 lat (po 6 zwierząt każdej płci). MLX w postaci zawiesiny (Meloxidyl 1,5 mg/ml, Ceva) podawano w dawce 1 mg/kg z pożywieniem (Nestle sinlac). Próbkę krwi do oznaczeń pobierano z żyły ogonowej w różnych punktach czasowych do 120-168 h. Stężenia MLX w surowicy oznaczono przy pomocy techniki LC-MS/MS przy użyciu chromatografu Exion LC AC połączonego z spektrometrem masowym SCIEX QTRAP 4500 (Danaher Corporation, USA). Metoda analityczna została zwalidowana zgodnie z wytycznymi FDA dla metod bioanalitycznych. Analizę farmakokinetyczną i symulacje przeprowadzono w programie PKanalix (MonolixSuite, Lixoft, Francja), a analizę statystyczną w programie Statistica 13 (Tibco, USA). Wszystkie procedury na zwierzętach uzyskały akceptację I Lokalnej Komisji Etycznej w Krakowie (Uchwała nr 679/2023).

Wyniki

Parametry farmakokinetyczne MLX u szczurów starych oszacowane z wykorzystaniem analizy bezmodelowej.

Parametr (jednostka)	Samice		Samce	
	Wartość średnia	Odchylenie standardowe	Wartość średnia	Odchylenie standardowe
t_{max} (h)	21.50	16.27	25.67	19.37
C_{max} (µg/l)	823.20	837.00	1159.92	595.10
λ_z (1/h)	0.011	0.005	0.015	0.005
$t_{0.5 \lambda_z}$ (h)	85.32*	60.19	52.58	20.54
$AUC_{0-\infty}$ (µg·h/l)	95247.24	66080.94	105955.10	65867.89
V_z/F (l/kg)	2.87*	3.76	1.37	1.69
CL/F (l/h/kg)	0.035*	0.062	0.020	0.024
$MRT_{0-\infty}$ (h)	132.54*	84.86	84.45	29.16

* P<0,05, test t-Studenta dla zmiennych niezależnych

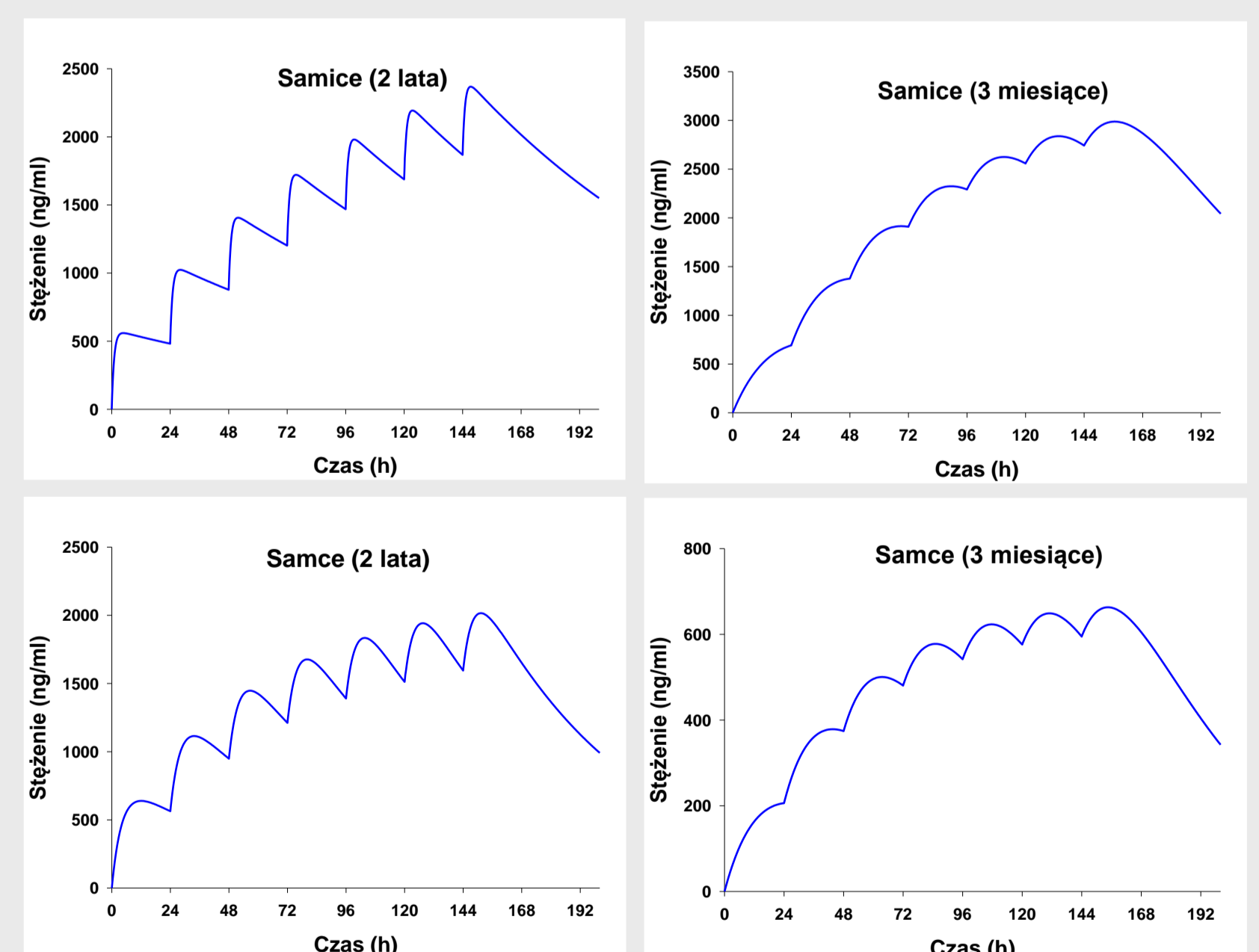
C_{max} – maksymalne stężenie leku we krwi
 t_{max} – czas, przy którym występuje C_{max}
 λ_z – nachylenie końcowego odcinka krzywej log(C) od t
 $t_{0.5 \lambda_z}$ – okres półtrwania w fazie eliminacji

Parametry farmakokinetyczne MLX u szczurów młodych oszacowane z wykorzystaniem analizy bezmodelowej.

Parametr (jednostka)	Samice		Samce	
	Wartość średnia	Odchylenie standardowe	Wartość średnia	Odchylenie standardowe
t_{max} (h)	36.00	20.08	29.33	21.86
C_{max} (µg/l)	1398.00*	699.25	591.33	426.68
λ_z (1/h)	0.011*	0.005	0.021	0.006
$t_{0.5 \lambda_z}$ (h)	71.35*	26.15	36.16	10.75
$AUC_{0-\infty}$ (µg·h/l)	170938.47*	89054.52	43300.84	30649.48
V_z/F (l/kg)	0.72*	0.38	3.45	5.02
CL/F (l/h/kg)	0.007*	0.003	0.057	0.076
$MRT_{0-\infty}$ (h)	126.86*	39.40	64.78	16.15

* P<0,05, test t-Studenta dla zmiennych niezależnych

AUC – pole pod krzywą stężenie-czas
 CL/F – klirens po podaniu doustnym
 V_z/F – objętość dystrybucji w fazie eliminacji
 MRT – średni czas przebywania leku w ustroju



Symulacje stężeń MLX (1 mg/kg, p.o.) we krwi szczurów po podaniu leku raz dziennie przez 7 dni.

Wnioski

- MLX charakteryzuje się długim okresem półtrwania, zwłaszcza u samic szczurów szczepu Wistar.
- Nie wykazano istotnego wpływu wieku na większość parametrów farmakokinetycznych badanego leku.
- Istnieje potrzeba modyfikacji zalecanego schematu dawkowania MLX u szczurów, zwłaszcza u samic, z uwagi na znaczne ryzyko akumulacji tego leku w organizmie po podaniu wielokrotnym.

Piśmiennictwo

- [1] Aneks I Charakterystyka produktu leczniczego weterynaryjnego.
https://ec.europa.eu/health/documents/community-register/2020/20200211147157/anx_147157_pl.pdf
- [2] https://ratguide.com/meds/nsaids/anti_inflammatory/meloxicam.php

Podziękowania

Badania finansowane ze środków statutowych UJCM, nr projektu N42/DBS/000318.