

# PATOLOGIA I TERAPIA

MIROSLAW KLECKOWSKI  
Łomża

## Wpływ długotrwałego stosowania fenobarbitalu na jego stężenie we krwi i tkankach zwierzęcych

Badania nad regulacją pobierania pokarmu indukowanego lekami wykazującymi powinowactwo do centralnego układu nerwowego (2, 6, 9, 10) stworzyły potrzebę określenia koncentracji stosowanych preparatów we krwi oraz ich pozostałości w narządach i tkankach. Przedmiotem szczególnych zainteresowań jest sól sodowa kwasu fenyloetylobarbiturowego.

Pochodne kwasu barbiturowego podane doustnie są wchłaniane z przewodu pokarmowego z różną szybkością, zależną od pH treści pokarmowej. Stała dysocjacji fenobarbitalu wynosi 7,41 (7). Ponieważ leki tej grupy należą do słabych kwasów, penetracja ich wzrasta w miarę obniżania pH pozakomórkowego (8). Forma niezdisocjowana fenobarbitalu wykazuje większe powinowactwo do fazy olejowej niż do fazy wodnej. Sprzyja to szybkojemu przechodzeniu środka przez błony komórkowe oraz wnikaniu jego do mózgu bogatego w lipidy (1). Środek wykazuje różnokierunkowe drogi oddziaływania na procesy pokarmowe. Niezależnie od hamowania reakcji stresowej, w wyniku czego może następować zwiększanie apetytu, lek wprowadzony wprost do trzeciej komory mózgu wywołuje ten sam efekt (2, 9). Następuje to prawdopodobnie w następstwie modyfikacji aktywności podwzgórzowych neuronów zgrupowanych w ośrodkach pokarmowych. Niewykluczone jest też oddziaływanie fenobarbitalu na procesy lanknienia drogą humoralną (4, 5).

Celem podjętych badań było oznaczenie stężenia leku we krwi przy długotrwałym jego podawaniu razem z pokarmem oraz stopnia eliminacji środka z różnych narządów po zaprzestaniu jego stosowania. Informacje te są niezbędne przy ewentualnym wykorzystaniu fenobarbitalu jako czynnika stymulującego pobieranie pokarmu przez zwierzęta domowe (8).

### Materiał i metody

Badania przeprowadzono na 10 byczkach w wieku 4 tygodni, rasy ncb, oraz 15 dorosłych królikach rasy białej polskiej. Bydło przebywało w oddzielnych kojach bezściolowych. Spośród 10 cieląt, 5 stanowiło grupę kontrolną, zaś pozostałe 5 grupę doświadczalną.

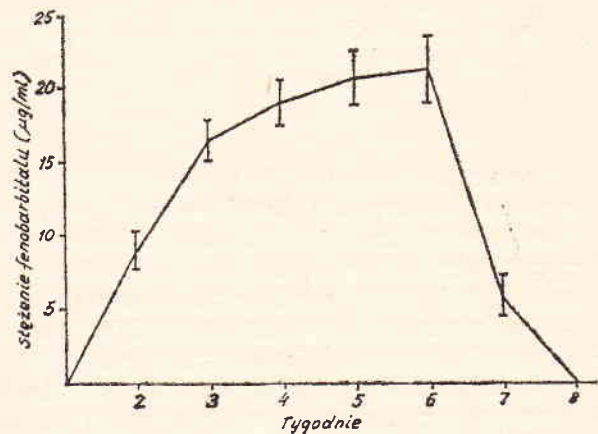
Cielęta obu grup żywiono *ad libitum*. Cielęta doświadczalne otrzymywały przez 6 tygodni wraz z preparatem mlekozastępczym mlekomilks, sól sodową kwasu fenyloetylobarbiturowego w ilości 15 mg/kg ciężaru ciała dziennie. Do badań pobierano krew raz w tygodniu w celu oznaczenia poziomu fenobarbitalu. Niezależnie od tego dokonywano kontroli przyrostów ciężaru ciała, ilości zjedzonej paszy oraz badań biochemicznych, które są przedmiotem oddzielnego opracowania.

Królikom podawano fenobarbital wraz z pokarmem w ilości około 15 mg/kg masy ciała przez okres 30 dni i żywiono *ad libitum*. W trzy dni po zakończeniu podawania leku, a następnie po 10, 20, 30 i 40 dniach od zakończenia podawania, króliki zabijano pobierając próby mózgu, wątroby, serca, nerek i mięśni szkieletowych, w celu określenia stężenia fenobarbitalu w tkankach. Ekstrakcji fenobarbitalu z surowicy krwi cieląt i tkanek królików dokonywano metodą Borkowskiego (3). Oznaczenia ilościowe fenobarbitalu w badanych tkankach przeprowadzono metodą chromatografii gazowej na chromatografie firmy Pye-Unicam typ GCV. Kolumnę wypełniono diatomitem C 100—120 mesh, pokrytym 3% gumą silikonową SE-30.

### Wyniki i omówienie

Zmiany stężenia fenobarbitalu w surowicy krwi cieląt doświadczalnych przedstawiono na ryc. 1. Uzyskane wyniki wskazują, że stężenie fenobarbitalu stopniowo wzrastało przez pierwsze cztery tygodnie jego podawania. Z chwilą zaprzestania podawania, po upływie sześciu dni, stężenie leku obniżyło się z 21,1 µg/ml do 5,6 µg/ml. Po upływie 14 dni od chwili zaprzestania podawania, fenobarbitalu w surowicy krwi nie stwierdzono. Pozostałości fenobarbitalu w mózgu, wątrobie, sercu, nerkach i mięśniach szkieletowych królików przedstawia ryc. 2.

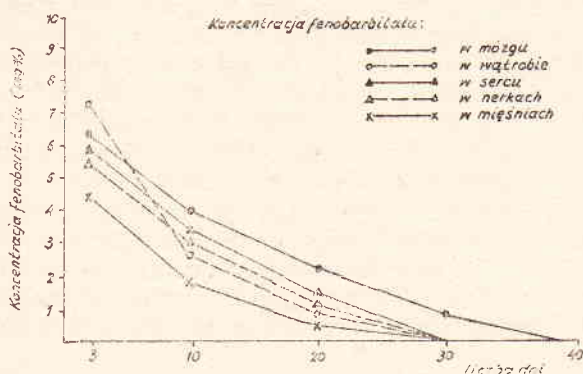
Z przedstawionych danych wynika, że największa wartość leku po upływie trzech dni od chwili zaprzestania podawania występuje w wątrobie (7,1 mg%), a następnie w mózgu (6,3 mg%), sercu, nerkach, a najniższa w mięs-



Ryc. 1. Krzywa koncentracji fenobarbitalu w surowicy krwi cieląt podczas podawania preparatu w pokarmie (II—VI tydzień doświadczenia) oraz podczas dwóch tygodni od zakończenia podawania (µg/ml)

niach szkieletowych (4,4 mg%). Najdłużej śródek utrzymywał się w mózgu. Trzydziestego dnia od chwili zaprzestania podawania stwierdzono jeszcze 0,8 mg% fenobarbitalu. Czterdziestego dnia, licząc od chwili zaprzestania spożywania leku przez króliki, fenobarbitalu w tkankach nie stwierdzono.

Wyniki badań przeprowadzonych na cielętach (ryc. 1), wskazują na stopniowy wzrost poziomu leku we krwi, co świadczy o kumulacji fenobarbitalu w organizmie. Znaczne stężenie środka stwierdzono także w badaniach na królikach. Tkanki tych zwierząt magazynowały lek. Stwierdzono także, że fenobarbital jest z organizmu królików wydalany po czterdziestu dniach od chwili zaprzestania jego podawania. Badania nad koncentracją fenobarbitalu w surowicy krwi cieląt wykazywały, że plateau stężenia tego leku wynoszące 19—21,1  $\mu\text{g/ml}$ , uzyskano po trzech tygodniach podawania środka. Nie można jednak wykluczyć powiększającego się kumulowania leku przy wielomiesięcznym jego stosowaniu zwłaszcza, że zwierzęta użyte do badań zwiększyły swoje zapasy tłuszczowe. Po upływie siedmiu dni od chwili zaprzestania podawania fenobarbitalu, stwierdzono jeszcze w surowicy krwi obecność leku w ilości 5,6  $\mu\text{g/ml}$ . Po upływie czternastu dni środka nie wykryto.



Ryc. 2. Pozostałości fenobarbitalu w narządach i tkankach (w mg/100 g tkanki). (Każda wartość jest średnią poziomą fenobarbitalu w próbach pobranych od trzech królików)

Badania nad zawartością fenobarbitalu w tkankach i narządach królików wykazały, że największe stężenie leku wystąpiło w wątrobie trzeciego dnia od chwili zaprzestania jego podawania (7,1 mg%), a następnie w mózgu, sercu i najmniejsze w mięśniach szkieletowych (4,4 mg%). Najdłużej fenobarbital utrzymywał się w mózgu. W trzydziestym dniu od chwili zaprzestania podawania, jego poziom w tkance mózgowej wynosił 0,8 mg%. Niewątpliwie jest to związane z dużą zawartością tłuszczu w tej tkance, do której fenobarbital ma szczególne powinowactwo.

## Wnioski

1. Stężenie fenobarbitalu podawanego z pokarmem we krwi cieląt wykazywało plateau w czwartym tygodniu.

2. Całkowita eliminacja leku z organizmu królików nastąpiła dopiero po czterdziestu dniach od zakończenia podawania.

## Piśmiennictwo

1. Anweiler-Smialek J.: Porównawcze badania farmakokinetyki ipronalu i niektórych pochodnych kwasu barbiturowego o różnych podstawnikach w położeniu 5. Praca dokt., AM Kraków, 1973.
2. Baile C. A.: Proc. IV Int. Symposium on Ruminant Physiology. Sydney, 1974.
3. Borkowski T.: Zagad. Krym. 13, 29, 1978.
4. Chlebowski J., Jaworowska., Rostafińska I.: Patol. pol. 4, 163, 1958.
5. Debons A. F., Krimsky J., From A., Cloutier R.: Am. J. Physiol. 114, 217, 1969.
6. Habel I. A., Baile C. A., Mayer J.: Lancet. 2, 472, 1966.
7. Kakemi K.: Chem. Pharmacol. Bull. 15, 1533, 1967.
8. Narahashi T., Frazier D. T., Deguchi Z., Cleaves C. A., Ernau M. C.: J. Pharmacol. exp. Ther. 177, 25, 1971.
9. Seane J. R., Baile C. A.: Pharmacol. Biochem. Bahav. 1, 47, 1973.
10. Weston R. H., Margan D. E.: Proc. Nutr. Soc. Aust. 3, 87, 1978.

Adres autora: dr Mirosław Kleczkowski, ul. Nowogrodzka 160, 18-400 Łomża.

Клечковский М. — Влияние длительного применения фенобарбитала и его концентрацию в крови и тканях животных.

Цель работы состояла в определении концентрации фенобарбитала, вводимого с кормом, в крови телят и степени элиминирования средства из организма кроликов. Исследования концентрации фенобарбитала в крови проводились на телятах 4-недельных н-п породы. Для определения остатков средства в органах и тканях использовались взрослые кролики белой польской породы. Уровень фенобарбитала определено в печени, мозгу, почках и скелетных мышцах. Как телятам, так и кроликам средство вводилось с кормом в количестве ок. 15 мг/кг массы тела. Полученные результаты показывают, что концентрация фенобарбитала в крови постепенно росла в течение первых трех недель его ввода. С прекращением ввода по истечении 6 дней концентрация средства понизилась до 5,6  $\mu\text{g/ml}$ . По истечении 14 дней после прекращения ввода фенобарбитал в крови не обнаружился. В исследованиях на кроликах отмечилось, что наибольшее содержание средства выявлялось в печени и мозгу. Фенобарбитал дольше всего удерживался в мозгу.

Kleczkowski M. — The influence of a long-term application of phenobarbital on its concentration in blood and tissues of animals.

The purpose of the experiments was to determine the concentration of phenobarbital in blood of calves and to examine the elimination rate of the drug in rabbits. Concentration of phenobarbital in blood was determined on black-and-white calves at the age of 4 weeks, and the drug residues in tissues and organs were determined on Polish white rabbits. The level of phenobarbital was determined in liver, brain, heart, kidneys and skeletal muscles. The drug was given in diet both in calves and rabbits at a dose of about 15 mg/kg of body weight. The result showed that the phenobarbital concentration in blood gradually increased for the first 3 weeks of its administration. In six days after removing the drug its concentration in blood decreased to 5.6 mg/ml, and after 14 days no phenobarbital in blood was noted. The highest concentration of the drug was found in liver and brain, and in brain the drug persisted for the longest time.