

Farmakokinetyka leków u zwierząt w okresie neonatalnym

Katedra Fizjologii Zwierząt Wydziału Zootechnicznego AR, ul. Doktora Judyma 6, 71-466 Szczecin

Podając leki zwierzętom w okresie neonatalnym należy brać pod uwagę szereg istotnych czynników. Zmniejszona wydolność nerek oraz obniżona aktywność metaboliczna wątroby u noworodków zwierzęcych, w połączeniu ze zmianami wielkości przestrzeni wodnych, zawartości tkanki tłuszczowej oraz koncentracji białek w osoczu są czynnikami decydującymi o odmiennych losach środków farmakologicznych, w porównaniu z osobnikami dorosłymi (21, 23, 31, 32). Specyfika odpowiedzi organizmu noworodków na podane leki dotyczy przede wszystkim procesów ich absorpcji, wiązania z białkami, dystrybucji, metabolizowania oraz wydalania (2, 4, 20, 21).

Proces absorpcji polega na wchłanianiu leku do krążenia systemowego na drodze biernej dyfuzji lub aktywnego transportu (20, 23). Na wchłanianie leku wpływają m.in. takie czynniki jak jego struktura chemiczna, masa cząsteczkowa, lipofilność, stopień jonizacji oraz niektóre czynniki fizjologiczne, wśród których bardzo ważną rolę odgrywa wiek (2, 21). Upośledzona absorpcja leków u nowo narodzonych zwierząt spowodowana jest w głównej mierze niepełnym rozwojem czynnościowym i morfologicznym przewodu pokarmowego (22). Do jego „objawów” należy m.in. zmniejszone wydzielanie soku żołądkowego i obniżenie zawartości w nim kwasu solnego, przez co wzrasta pH treści żołądkowej i ulega zmianie stopień jonizacji i rozpuszczalności wielu leków. Zgodnie z kwasowo-zasadową teorią podziału, w myśl której niejonizowane cząsteczki leku łatwiej przenikają przez błony biologiczne, wyższe pH soku żołądkowego u noworodków zwierzęcych będzie przyczyną upośledzenia wchłaniania głównie leków o właściwościach słabych kwasów (np. salicylanów, pochodnych kumaryny i kwasu barbiturowego) (20, 23). Upośledzone wchłanianie środków farmakologicznych w okresie neonatalnym może także wynikać ze zmniejszonej w tym okresie powierzchni absorpcyjnej jelit (2, 22). U przeżuwaczy w pierwszych tygodniach po urodzeniu absorpcja leków przebiega (ze względu na nierozwinięte jeszcze przedżołądki), podobnie jak u zwierząt monogastrycznych. Przyczyną odmiennego wchłaniania środków farmakologicznych u starszych cieląt, jagniąt i kozłat jest inaktywacja leków zachodząca w płynie żwaczowym i zmiany gradientu pH między osoczem a błoną śluzową żwacza (5, 6).

Mianem dystrybucji określa się zespół zjawisk, których efektem jest dotarcie leku do tkanek i narządów docelowych. Wprowadzony do organizmu lek ulega równomiernemu wymieszaniu z krwią oraz łączy się w sposób odwracalny z białkami osocza, przede wszystkim albuminami. Postać leku związana z białkami jest w danym momencie nieaktywna farmakologicznie i stanowi jego magazyn w organizmie. Wolna frakcja leku pokonując liczne błony lipoproteinowe, przenika do płynu poza- i wewnątrzkomórkowego, gdzie osiąga miejsce swego działania. Proces dystrybucji zależny jest od wielkości przepływu krwi przez poszczególne tkanki i narządy, co sprawia, że rozmieszczenie leku w organizmie nie jest z reguły równomierne. Łożyisko naczyniowe (krew) stanowi kom-

partment centralny dystrybucji leku, natomiast tkanki stanowią kompartment obwodowy. Dystrybucja leku z kompartmentu centralnego do tkankowego zachodzi z różną (zależną m.in. od rodzaju leku) szybkością. Proces ten trwać może od kilkunastu minut do kilku godzin (4, 20, 22, 23).

Organizm zwierząt w okresie neonatalnym cechuje się dużą zawartością wody (około 80% masy ciała) i niewielką tkanką tłuszczową (około 5% m.c.) (16, 17). Dla dorosłych zwierząt wartości te wynoszą odpowiednio 55 i 20% (7, 10). Fakt ten sprawia, iż leki rozpuszczalne w wodzie, np. antybiotyki aminoglikozydowe, ulegają u noworodków zwierzęcych dystrybucji w większej objętości, co z kolei jest przyczyną ich mniejszego stężenia w surowicy krwi niż u osobników dorosłych (pod warunkiem jednakowego dawkowania w przeliczeniu na kg m.c.), a zwiększenia stężenia w okolicy receptorów w kompartmentcie centralnym, co niesie za sobą ryzyko nasilonego działania leku. W odróżnieniu od leków rozpuszczalnych w wodzie, objętość dystrybucji środków farmakologicznych rozpuszczalnych w tłuszczach (chlorpromazyny, lidokainy, fenobarbitalu) jest u zwierząt w okresie neonatalnym zmniejszona, co powoduje wzrost ich stężenia w osoczu krwi, a zmniejszenie koncentracji w okolicy receptorów tkankowych, efektem czego jest zmniejszenie efektu terapeutycznego tych leków (2, 21, 23).

Na odmienną dystrybucję środków farmakologicznych u noworodków zwierzęcych wpływa także niska zawartość białek (głównie albumin) w osoczu i przepuszczalność bariery krew-mózg (11, 13, 25). U większości gatunków zwierząt koncentracja albumin w osoczu osiąga wartości obserwowane u osobników dorosłych dopiero w 3-4 tygodniu życia. Wynikiem niskiej koncentracji albumin jest większa objętość dystrybucji leków oraz przesunięcie stanu równowagi w stronę wolnej frakcji leku, a co za tym idzie zwiększenie frakcji leku ulegającej filtracji w kłębkach nerkowych. Wykazano także, iż białka uczestniczące w wiązaniu leków, charakteryzują się u zwierząt w okresie neonatalnym mniejszą ilością miejsc receptorowych oraz obniżoną zdolnością tych miejsc do przyłączania niektórych środków farmakologicznych (4, 20).

Następstwem zmniejszonego stopnia wiązania leków przez białka w organizmie nowo narodzonych zwierząt jest zwiększenie nie związanej frakcji leku w wodzie osocza. Powoduje to wzrost gradientu przepuszczalności leku przez błony biologiczne, co pociąga za sobą nie tylko swoiste działania leku, lecz również jego działań niepożądanych (2, 23). Zjawisko zmniejszonego wiązania leku z białkami ma szczególne znaczenie w przypadku leków silnie się z nimi wiążących. Zwiększenie wolnej frakcji środka farmakologicznego prowadzi do nasilenia jego eliminacji, głównie przez nerki i wątrobę. W przypadku upośledzonej zdolności wątroby do biotransformacji, a nerek do wydalania leków, co ma miejsce u zwierząt w okresie neonatalnym, zwiększenie wolnej frakcji leku w osoczu staje się szczególnie niebezpieczne.

Należy podkreślić, iż proces wiązania leków wykazuje odrębności gatunkowe, wykazano np., iż u cieląt w okresie

neonatalnym stopień wiązania gentamycyny z białkami osocza ulega zmniejszeniu wraz z wiekiem, pomimo, że koncentracja albumin w osoczu istotnie rośnie (7). Także u prosiąt obserwowano istotnie zmniejszanie się stopnia wiązania trimetoprimu z białkami, przy jednoczesnym istotnym zwiększeniu się koncentracji białka w surowicy (11). U źrebiąt między 1 a 14 dniem życia stwierdzono natomiast, że stopień wiązania kwasu salicylowego rośnie proporcjonalnie do zwiększania się stężenia albumin w osoczu (25). Wyniki tych badań wskazują na preferencyjne wiązanie albumin z cząsteczkami niektórych leków u nowo narodzonych zwierząt, co z kolei może rzutować na odmienną dystrybucję i przesunięcie w obrębie fazy wolnej i związanej tych środków farmakologicznych, w okresie neonatalnym (11, 23, 24).

Biotransformacja leku obejmuje biochemiczne procesy jakim poddany jest lek w organizmie. Składa się ona z dwu faz: faza I obejmuje procesy utleniania, redukcji, hydrolizy i hydroksylacji; natomiast faza II – reakcje sprzęgania z kwasem glukuronowym, siarkowym, octowym, glutationem i glicyną (2, 20, 21). Biotransformacja większości leków odbywa się w wątrobie w układzie monooksygenaz mikrosomalnych hepatocytów (23, 24). Niektóre leki ulegają biotransformacji także w innych narządach (płuca, nerki, jelita) (2).

Szybkość biotransformacji wątrobowej zależy w głównej mierze od zdolności hepatocytów do wychwytywania leków z krwi, metabolizowania ich przez układy enzymatyczne frakcji mikrosomalnej i wydalania ich do żółci. Na proces ten wpływa także wielkość przepływu krwi przez wątrobę oraz ilościowe i jakościowe zmiany białek osocza (20, 23).

Wyniki wielu badań dowiodły, że noworodki mają zmniejszoną wydolność metaboliczną wątroby, co wpływa na upośledzoną eliminację szeregu środków farmakologicznych (3, 10, 18, 19). Wynikiem niewielkiej aktywności monooksygenaz mikrosomalnych hepatocytów, glukuronylotransferazy i transferazy glutationowej jest zwolnienie tempa utleniania, redukcji, hydrolizy, hydroksylacji i sprzęgania wielu środków farmakologicznych w organizmie nowo narodzonych zwierząt, co wpływa m.in. na konieczność zmian dawek i przedziałów dawkowania szeregu leków (2, 20, 21, 22, 23). Stwierdzono np., iż okres półtrwania chloramfenikolu u nowo narodzonych prosiąt i cieląt wynosi odpowiednio 6 i 15 h (9, 24). U dorosłych osobników tych gatunków zwierząt wielkości te wynoszą 1 i 5 h (25).

Po urodzeniu noworodki ssaków szybko rozwijają aktywność enzymów koniecznych do biotransformacji ich własnych produktów przemian oraz ksenobiotyków obecnych w pokarmie i środowisku, np. u prosiąt i cieląt wydolność metaboliczna monooksygenaz mikrosomalnych hepatocytów osiąga wartości obserwowane u zwierząt dorosłych w 8 tygodniu życia (13, 18). Podobne zjawisko ma miejsce u większości gatunków zwierząt gospodarskich, za wyjątkiem koni, u których ten układ enzymatyczny jest „wydolny” już w 2 tygodniu życia (23). Nieznaczne aktywności enzymów mikrosomalnych w okresie neonatalnym tłumaczy się niskim poziomem fosfolipidów komórkowych, natomiast wzrost ich aktywności w czasie rozwoju organizmu łączy się z różnicowaniem siateczki śródplazmatycznej i zwiększonym wydzielaniem hormonów (głównie glikokortykoidów) (2, 20, 21). Wyniki cytowanych wyżej prac wskazują, iż pomiędzy wiekiem zwierząt, a szybkością biotransformacji wątrobowej występuje ścisłe powiązanie, którego podłożem są ilościowe i jakościowe zmiany w układzie monooksygenaz mikrosomalnych. Do tej pory nie

określono jednak w sposób jednoznaczny, jaki jest mechanizm tych zmian.

Lek może być wydalany z organizmu wraz z moczem, żółcią, potem, wydychanym powietrzem lub mlekiem. W praktyce największe znaczenie ma wydalanie z moczem i żółcią, dlatego też stan czynnościowy nerek i wątroby ma istotny wpływ na kinetykę leku.

W licznych eksperymentach stwierdzono, iż nerki zwierząt w okresie neonatalnym wykazują cechy czynnościowej niedojrzałości (14, 15, 28, 29, 30). Horster i Valtin (15) zaobserwowali np., że wielkość filtracji kłębkowej (GFR) u psów wzrasta 7 razy między 2 a 77 dniem życia. Podobny stopień niedojrzałości nerek stwierdzono u szczurów i królików (14). W porównaniu z psami i szczurami, wielkość GFR u prosiąt wzrasta tylko 2-krotnie od urodzenia do 8 tygodnia życia i osiąga w tym wieku wartości obserwowane u dorosłych świń (17). Dane dotyczące stopnia dojrzałości nerek przeżuwaczy są rozbieżne. Aperia i wsp. (1) oraz Dalton (8) twierdzą, iż wielkość filtracji kłębkowej, mierzona klirenssem inuliny, u 2-dniowych cieląt, jagniąt i kozłat i u dorosłych osobników tych gatunków nie różni się istotnie. Wyniki naszych badań wskazują natomiast, iż nerki 5-cio tygodniowych cieląt nie filtrują jeszcze osocza z taką „wydajnością” jak bydło dorosłe (28, 30). Podobne rozbieżności dotyczą oceny wielkości nerkowego przepływu osocza (ERPF), ocenianego w oparciu o klirens kwasu p-aminohipurowego (1, 12, 29) i penicyliny (27).

Niedojrzałość czynnościowa nerek u zwierząt w okresie neonatalnym jest przyczyną wydłużonego okresu półtrwania wielu środków farmakologicznych, ulegających eliminacji z organizmu na drodze filtracji kłębkowej, w tym szeregu antybiotyków (np. gentamycyny i kolistyny) (7, 26, 33). W przypadku takich leków wymagane jest stosowanie dłuższych przedziałów dawkowania w celu uniknięcia ich akumulacji w organizmie i uniknięcia objawów toksycznych. Należy w tym miejscu jednak ostrzec przed zbytnim uogólnianiem na temat nerkowego wydalania leków u noworodków zwierzęcych. Wykazano np. (33), iż u nowo narodzonych prosiąt okres półtrwania kolistyny wynosi 2.6 h, czyli podobnie jak u prosiąt starszych i świń dorosłych. Ponieważ głównym mechanizmem wydalania tego antybiotyku jest filtracja kłębkowa, okres jego półtrwania powinien być u prosiąt w okresie neonatalnym przedłużony, podobnie jak to ma miejsce w odniesieniu do innych antybiotyków wydalanych na tej drodze (7, 24).

Podsumowując należy podkreślić, iż losy leków w organizmie nowo narodzonych zwierząt różni się istotnie od losów leków u osobników dorosłych. Można przyjąć, iż stosowany u dorosłych osobników schemat dawkowania środków farmakologicznych, można stosować u zwierząt w wieku 4 tygodni i starszych. U zwierząt młodszych, szczególnie w 1 tygodniu życia, taki schemat dawkowania jest ryzykowny i może wywołać wiele nieprzewidywalnych skutków (np. osłabione działania lecznicze, nasilone objawy uboczne, itp.), zależnie od rodzaju leku, jego dawki, sposobu wprowadzenia do organizmu oraz gatunku zwierzęcia. Dawki środków uspokajających i znieczulających u zwierząt w okresie neonatalnym muszą zostać bezwzględnie zredukowane, natomiast dawkowanie antybiotyków musi być uzależnione od stopnia ich metabolizacji w organizmie, stopnia wydalania przez nerki, rodzaju mechanizmu uczestniczącego w eliminacji antybiotyku (filtracja kłębkowa, sekrecja kanalikowa) i objętości dystrybucji (zależnej od wielkości przestrzeni wodnych, głównie płynu pozakomórkowego).

Piśmiennictwo

1. Aperia A., Broberger O., Herin P.: *Pediatr. Res.* 8, 758, 1974.
2. Assael B. M.: *Pharmacol. Ther.* 18, 159, 1982.
3. Baranow-Baranowski S., Janus K., Jakubowska D.: *Medycyna Wet.* 44, 110, 1988.
4. Besunder J. B., Reed M. D., Blumer J. L.: *Clin. Pharmacokinet.* 14, 189, 1988.
5. Burrows G. E., Tyler R. D., Craigmill A. L., Barto P. B.: *Am. J. Vet. Res.* 45, 1586, 1984.
6. Carli S., Montesissa C., Sonzogni O., Madonna M.: *Res. Vet. Sci.* 48, 231, 1990.
7. Clarke C. R., Short C. R., Hsu R. C., Baggot J. D.: *Am. J. Vet. Res.* 46, 2461, 1985.
8. Dalton R. G.: *Br. Vet. J.* 124, 498, 1988.
9. De Backer P., Belpaise F. M., Bogaert M. G., Debackere M.: *Am. J. Vet. Res.* 43, 1744, 1982.
10. Depelchin B. O., Bloden S., Michaux C., Ansay M.: *Res. Vet. Sci.* 44, 135, 1988.
11. Friis C., Gyrd-Hansen N., Nielsen P., Olsen C. E., Rasmussen F.: *Acta Pharmacol. Toxicol.* 54, 321, 1984.
12. Friis C.: *Biol. Neonate*, 35, 180, 1989.
13. Gyrd-Hansen N., Friis C., Nielsen P., Rasmussen F.: *Acta Pharmacol. Toxicol.* 55, 402, 1984.
14. Horster M., Levy J. E.: *Am. J. Physiol.* 219, 1061, 1970.
15. Horster M., Valtin H.: *J. clin. Invest.* 50, 779, 1991.
16. Janus K.: *Pol. Arch. Wet.* 28, 3-4, 23, 1988.
17. Janus K.: *Pol. Arch. Wet.* 28, 3-4, 33, 1988.
18. Janus K., Jankowiak D., Skrzypczak W. F.: *Probl. Ter. Monit.* 3, 72, 1992.
19. Janus K., Baranow-Baranowski S., Jakubowska D., Jankowiak D., Skrzypczak W. F.: *Arch. Vet. Pol.* 32, 1-2, 75, 1992.
20. Kearns G. L., Reed M. D.: *Clin. Pharmacokinet.* 17, 29, 1989.
21. Klinger W.: *Pharmacol. Ther.* 16, 377, 1982.
22. Morselli P. L., Franco-Morselli R., Boss L.: *Clin. Pharmacokinet.* 5, 485, 1980.
23. Morselli P. L.: *Clin. Pharmacokinet.* 17, 13, 1989.
24. Reiche R., Mulling M., Frey H. H.: *J. Vet. Pharmacol. Ther.* 3, 95, 1980.
25. Short C. R., Tumblessom M. E.: *Toxicol. Appl. Pharmacol.* 24, 612, 1974.
26. Short C. R., Clarke C. R.: *J. Am. Vet. Med. Ass.* 185, 1088, 1984.
27. Short C. R., White M. B., Varma K. J.: *J. Vet. Pharmacol. Ther.* 7, 45, 1984.
28. Skrzypczak W. F.: *Pol. Arch. Wet.* 29, 1-2, 23, 1989.
29. Skrzypczak W. F., Baranow-Baranowski S., Jankowiak D., Janus K.: *Medycyna Wet.* 45, 185, 1989.
30. Skrzypczak W. F.: *Zesz. Nauk. AR Szczecin, Rozprawy* Nr 136, 1991.
31. Van Bezooijen C. F. A., Van Oorschoot R. M.: *J. Pharmacol. Exp. Ther.* 251, 683, 1989.
32. Van Geel C. A. F., Van Bezooijen C. F. A.: *Mech. Ageing Dev.* 53, 169, 1990.
33. Ziv G., Nouws J. F. M., Van Ginnelen C. A. M.: *J. Vet. Pharmacol. Ther.* 5, 45, 1982.

Adres autora: dr Krzysztof Janus, ul. Łużycka 7/4, 74-100 Gryfino

DANUTA PROKOPOWICZ, ALICJA KALINOWSKA, BEATA PUZANOWSKA

artykuł przeglądowy

Isospora belli – mało znany enteropatogen

Klinika Obserwacyjno-Zakaźna Akademii Medycznej, ul. Żurawia 14, 15-540 Białystok

Obecnie znanych jest wiele zarasków, które mogą być czynnikiem etiologicznym biegunek u człowieka. Wśród nich w ostatnich latach coraz większe znaczenie wykazują pierwotniaki z rodzaju *Isospora*: *I. belli* i *I. hominis* (*Sarcocystis hominis*). Szczególną rolę przypisuje się tym pasożytom w wywoływaniu tzw. biegunek podróżnych oraz przewlekłych biegunek u osób z obniżoną odpornością, zwłaszcza u chorych na AIDS.

Pasożyty te powszechnie występują u zwierząt domowych i dzikich na całym świecie, szczególnie zaś w klimacie tropikalnym i subtropikalnym. Terenami endemicznymi są: Ameryka Południowa i Środkowa, Afryka oraz Azja Południowo-Wschodnia. Dotychczas rozpoznano tam najwięcej przypadków biegunek wywołanych przez *Isospora*. Natomiast w Europie i USA udokumentowano niewiele przypadków tej choroby. Na Haiti np. stwierdzono zarażenie pierwotniakiem *I. belli* u 15% chorych na AIDS, u których wystąpiła biegunka. Takie same badania przeprowadzone w Stanach Zjednoczonych wykazują, że częstość inwazji *I. belli* wśród chorych z AIDS jest mniejsza niż 0,2% (13, 14, 17). Wiele przypadków biegunek o tej etiologii pozostaje jednak nadal nie rozpoznanych, prawdopodobnie w wyniku trudności w identyfikacji tych mikroorganizmów w kale.

Oocysty są inwazyjną postacią pierwotniaków z rodzaju *Isospora* wobec człowieka. Dostają się one do organizmu wraz z wodą lub pokarmem zanieczyszczonym kałem zarażonych zwierząt. Sporozoitę uwalniają się z oocysty w świetle jelita cienkiego, następnie wnikają do komórek nabłonkowych

jelita. Rozmnażanie się tych pierwotniaków, początkowo bezpłciowe a następnie płciowe, odbywa się we wnętrzu enterocytów. Wynikiem tego jest pojawianie się w kale oocyst, które mogą być wydalone w postaci niedojrzałej lub też przekształcać się w sporocysty w przewodzie pokarmowym człowieka. W takim przypadku dochodzi do zjawiska autoinwazji oraz utrzymywania się stanu zarażenia przez lata lub nawet dziesiątki lat.

W wyniku pasożytowania *Isospora* w komórkach nabłonkowych jelita cienkiego dochodzi do skrócenia kosmków jelitowych, przerostu krypt, nacieków blaszki właściwej złożonych głównie z granulocytów zasadochłonnych. Są to więc zmiany takie, jak w zespole złego wchłaniania.

Obraz kliniczny *isosporiasis*, jest zróżnicowany. Wiele przypadków przebiega bezobjawowo, szczególnie na terenach endemicznych. Postać objawowa może ujawnić się jako biegunka o lekkim przebiegu lub też jako ciężka choroba, gdy chory oddaje kilkanaście lub nawet kilkadziesiąt luźnych stolców w ciągu doby (1, 4, 12, 13, 17). Webster w 1957 r. opisał przypadki u 70-letniej kobiety, która zmarła w przebiegu *isosporiasis* z powodu martwiczego zapalenia jelit (18). U chorych z niewydolnym układem immunologicznym choroba przybiera charakter przeważnie przewlekły z typowymi nawrotami i następową remisją, doprowadzając stopniowo do wyniszczenia organizmu (5, 8, 10, 11).

Choroba występuje we wszystkich grupach wiekowych, najczęściej jednak dotyczy młodych, dorosłych osób. Podstawowym objawem jest oddawanie wodnistych stolców w ilości