

52. Roberts A. J., Grizzle J. M., Echternkamp S. E.: *Theriogenology* 42, 917, 1994.
53. Reklewski Z., Dymnicki E., Grochowska R.: 42nd Annual Meeting of the EAAP, Berlin, 1991, s. 1.
54. Saacke R. G., Nadir S., Nebel R. L.: *Theriogenology* 41, 45, 1994.
55. Schäfer M., Tran Thi Hien, Paarmann S., Kramer G.: *Arch. exper. Vet. Med.*, Leipzig 44, 157, 1990.
56. Schallenger E., Ulrich P., Möstl E., Fuchs S., Tenhumberg H.: *Theriogenology* 41, 290, 1994.
57. Shea B. F., Janzen R. E., McDemand D. P.: *Theriogenology* 21, 186, 1984.
58. Slenning B. D., Wheeler M. B.: *Theriogenology* 31, 653, 1989.
59. Stóck A. E., Stolla R.: *Tierärztl. Umschau* 50, 543, 1995.
60. Yamamoto M., Ooe M., Kawaguchi M., Suzuki T.: *Theriogenology* 41, 747, 1994.
61. Walawski K., Czarnik U., Znaniński R., Roszak D., Prusinowska I.: *Symp. Biotechnologia Zwierząt – badania oraz zastosowanie w hodowli i weterynarii*. Kraków 1, 87, 1993.
62. Warfield S. J., Seidel G. E., Eldsen R. P.: *Theriogenology* 25, 213, 1986.
63. Wiese M., Wallenburg J.: *Byd. Biul. Wet.* 2, 9, 1992.
64. Zaaijer D., Counotte G. H. M., Sol J., Smidt W. J., Broadbent P. J.: *Wien. Tierärztl. Mschr.* 78, 340, 1991.
65. Znaniński R.: Czynniki określające powodzenie transferu zarodków u krów mlecznych na Żuławach Wiślanych. Praca dokt. Wrocław 1995.

Adres autora: doc. dr hab. Jędrzej M. Jaśkowski, ul. Św. Trójcy 35/50, 85-090 Bydgoszcz

WOJCIECH CYBULSKI, HALINA KOWALSKA-PYŁKA

artykuł przeglądowy

Metronidazol – ocena farmakokinetyczna leku u ludzi i zwierząt

Katedra Toksykologii i Ochrony Środowiska Wydziału Medycyny Weterynaryjnej AR, ul. Akademicka 12, 20-033 Lublin

Zachowanie leku w ustroju i bezpieczeństwo jego stosowania charakteryzowane są parametrami farmakokinetycznymi, które obok danych informujących o spektrum aktywności i zastosowaniu klinicznym stanowią podstawę postępowania terapeutycznego. W medycynie weterynaryjnej znajomość dostępności biologicznej, objętości dystrybucyjnej, okresu półtrwania, stałej eliminacji oraz klirensu leku u wszystkich gatunków zwierząt jest ważna ze względu na występujące różnice międzygatunkowe wymienionych parametrów farmakokinetycznych. Obecnie nie wszystkie leki produkowane nawet przez renomowane firmy farmaceutyczne posiadają takie dane kinetyczne. Dlatego opracowania poświęcone tym zagadnieniom są pomocne w pracy lekarza.

W niniejszej publikacji na podstawie danych piśmiennictwa i badań wykonanych w Katedrze Toksykologii i Ochrony Środowiska przedstawiono parametry farmakokinetyczne metronidazolu u różnych gatunków zwierząt (2, 3, 6, 10, 12, 15, 16, 17) i człowieka (7, 8, 9).

Metronidazol [1-(2-hydroksyetylo)metylo-5-nitroimidazol] jest jednym z najczęściej stosowanych leków z grupy imidazoli w zwalczaniu chorób wywołanych bakteriami beztlenowymi przetrwalnikującymi i nie wytwarzającymi endospor oraz niektórymi pierwotniakami. W medycynie weterynaryjnej metronidazol stosowany jest u różnych gatunków zwierząt w leczeniu zakażeń wywołanych pierwot-

niakami: u drobiu – trichomonadozy, histomonadozy i giardiozy, u bydła – trichomonadozy, u psów – giardiozy, u królików – kokcydiozy. Ponadto, w zwalczaniu zakażeń bakteryjnych: dyzenterii u świń, w jednoczesnym zapaleniu płuc i opłucnej, zapaleniu otrzewnej, błony śluzowej macicy i zanokcicy, a także zakażeń powstałych na skutek interwencji chirurgicznych (4).

Wiele szczepów bakteryjnych i pierwotniaków cechuje wrażliwość na wyjątkowo niski minimalny poziom inhibicyjny (MIC = 1-8 µg/ml), co jest łatwym do osiągnięcia stężeniem metronidazolu we krwi (4).

U zwierząt monogastrycznych, metronidazol podany doustnie w dawkach leczniczych (20-50 mg/kg m.c. w zależności od gatunku) osiąga stężenie maksymalne (C_{max}) we krwi przekraczające kilkunasto-, kilkudziesięciokrotnie MIC (2, 10, 15). U psów C_{max} = 43 µg/ml występuje po 1 godz. (t_{max} = 1h) (10), natomiast u chomików w czasie o połowę krótszym (t_{max} = 0,5 h) (12). U kur stwierdzono, że C_{max} = 31,87 µg/ml występuje po 2 godz. od podania leku sondą do wola (16). Natomiast u koni wartość C_{max} jest niższa niż u pozostałych zwierząt monogastrycznych i wynosi 13,1 µg/ml w czasie t_{max} = 40 min. (15). Najniższe wartości C_{max} = 3,8 µg/ml, t_{max} = 10 min, zanotowano u krów, co praktycznie eliminuje doustną drogę podania metronidazolu u przeżuwaczy z rozwiniętym trawieniem

Tab. 1. Parametry farmakokinetyczne metronidazolu u ludzi i różnych gatunków zwierząt

Autor	Gatunek	Dawka mg/kg	Droga podania	V _d L/kg	K _{el} 1/h	t _{1/2} h	Cl L/h/kg	F %
Ismael, 1992	dzieci źle odżywione	30	p.o.	1,50	0,07	11,73	0,09	–
Loft, 1986	ludzie	500*	i.v.	36*	–	7,3	83,0*	
			p.o.	–	–	8,0	–	99,0
Tu, 1990	szczury	20	i.v.	1,77	0,14	5,02	0,34	
Baggot, 1988	źrebięta	10	i.v.	0,66	–	3,92	0,12	
		20	p.o.	–	–	6,00	–	74,5
Sweeney, 1986	konie	25	i.v.	1,70	0,47	2,90	0,40	
		25	p.o.	–	–	2,50	–	85,0
Bhavsar, 1994	cielęta	20	i.v.	0,79	–	1,92	0,28	
		50	p.o.	–	–	4,38	0,26	33,7
Friis, 1991	krowy	25	i.v.	0,73	–	2,70	0,22	
		25	p.o.	–	–	2,00	–	6,9
Neff-Davis, 1981	psy	44	i.v.	0,95	–	4,50	0,15	
		44	p.o.	–	–	–	–	59–100
Sylla, 1994	kury	30	i.v.	1,10	0,17	4,18	0,13	
		30	p.o.	–	0,15	4,68	0,17	78,4

Objaśnienia: V_d – objętość dystrybucji, K_{el} – stała eliminacji, t_{1/2} – okres półtrwania, Cl – klirens, F – dostępność biologiczna, * – w przeliczeniu na masę całego organizmu

w przedżołądkach (6). U 6-12-miesięcznych cieląt, wartość C_{max} = 11,8 µg/ml nie wyklucza doustnej drogi podania, gdyż osiągany jest poziom terapeutyczny metronidazolu przeciwko większości mikroorganizmom chorobotwórczym (3).

Obok stężenia maksymalnego i czasu, po którym osiągnięte jest maksymalne stężenie leku we krwi ważnym parametrem kinetycznym jest jego dostępność biologiczna (F). Określa ona frakcję dawki wchłoniętej do krwi po pozanaczyniowym podaniu leku i wyrażana jest w procentach lub ułamkiem dziesiętnym (1, 13). Metronidazol posiada dobrą i bardzo dobrą dostępność biologiczną u zwierząt monogastrycznych i kur charakteryzującą się wysokimi wartościami F = 60%-100% (tab. 1). Wielkość tych wartości pozostaje w ścisłym związku ze stężeniami maksymalnymi leku we krwi. U krów natomiast, dostępność biologiczna metronidazolu jest mała (podobnie jak C_{max} we krwi) i po doustnym podaniu F = 7% (6), u cieląt zaś F = 33% (3). Wskazuje to na rozkład leku w przewodzie pokarmowym przeżuwaczy, co zostało potwierdzone w badaniach *in vitro*. Po 3 godz. inkubacji metronidazol w stężeniu 20 mg/ml ulega inaktywacji w 94% przez mikroorganizmy znajdujące się w treści żwacza a w 26% przy wysokich stężeniach 200 mg/ml (6).

Po fazie absorpcji z przewodu pokarmowego lub bezpośrednim podaniu do układu krwionośnego metronidazol ulega translokacji z krwi (przedziału centralnego) do innych, peryferyjnych przedziałów – tkanek. Jest to faza dystrybucji (rozmieszczania) leku w organizmie. Miarą rozmieszczenia leku jest objętość dystrybucji (V_d). Parametr ten wskazuje jaką objętość zajmowałyby peryferyjne płyny ustrojowe, gdyby stężenie metronidazolu było takie samo jak we krwi. Objętość dystrybucji (V_d), podobnie jak pozostałe parametry farmakokinetyczne obliczane są ze zmian stężenia leku we krwi jako funkcji czasu (1, 13). Wartości parametru V_d dla metronidazolu wahają się w zakresie 0,66-1,70 L/kg m.c. Z danych tab. 1 wynika, że wartości te są ok. 2-krotnie niższe u źrebiąt (2), cieląt (3), krów (6) i człowieka niż u szczurów (17), koni (15) lub dzieci źle odżywionych (7). Pośrednie wartości V_d stwierdzono u kur (16) i psów (10). Z kinetycznego punktu widzenia istnieje liniowa zależność pomiędzy wielkością objętości dystrybucji, a ilością leku we krwi wyrażoną np. stężeniem maksymalnym (C_{max}). Im większa jest wartość V_d, tym niższa jest zawartość substancji we krwi na korzyść jej większej koncentracji w peryferyjnych płynach ustrojowych. Wartość V_d powyżej 1 L/kg m.c. wskazuje na pozana-

czyniowe rozmieszczenie metronidazolu w ustroju (1, 13).

Szybka faza dystrybucji i relatywnie duża wartość V_d związane są z małą masą cząsteczkową metronidazolu (m.c. = 171,19) oraz słabo zasadowym charakterem jego cząsteczki będącej w stanie niezjonizowanym w fizjologicznym $pH = 7,36-7,42$ płynów ustrojowych (9). Takie właściwości metronidazolu sprawiają, że łatwo przenika on przez błony komórkowe a stopień wiązania się z białkami osocza jest niewielki, np. u człowieka ok. 10% (9). Przypuszczalnie, obserwowane różnice gatunkowe w dystrybucji metronidazolu u zwierząt związane są z różnym powinowactwem (wiązaniem) metronidazolu do białek osocza.

Fakt zróżnicowanej dystrybucji metronidazolu winien być brany pod uwagę przy ustalaniu dawki stosowanej u poszczególnych gatunków zwierząt. Na przykład u koni (15) objętość dystrybucji (V_d) jest duża, a stężenie maksymalne (C_{max}) we krwi małe, co świadczy o znacznym przemieszczeniu metronidazolu do tkanek i narządów. Dlatego lek podany koniom w dawce 25 mg/kg m.c. osiąga wymagany poziom terapeutyczny w tkankach i narządach, natomiast u psów należy w tym celu podać dawkę 44 mg/kg m.c. Związane jest to z mniejszą objętością dystrybucji (V_d) u psów w porównaniu z końmi i wskazuje na pozostawanie większej ilości leku w przedziale centralnym niż w peryferyjnych płynach ustrojowych u tego pierwszego gatunku.

Po fazie dystrybucji, która dla metronidazolu jest relatywnie krótka następuje długa, dominująca faza eliminacji leku z ustroju. Parametrami kinetycznymi charakteryzującymi fazę eliminacji są: okres półtrwania ($t_{1/2}$) – wyrażany jednostką czasu (h), stała eliminacji K_{el} – (L/h) i klirens (Cl) przedstawiany jednostką L/h/kg m.c. (1).

Okres półtrwania ($t_{1/2}$) metronidazolu jest najdłuższy u człowieka (8), a najkrótszy u bydła (3, 6) i koni (15). U szczurów (17), psów (10) i kur (16) okres ten stanowi wartość pośrednią w porównaniu do wymienionych gatunków (tab. 1). Znając okres półtrwania danej substancji można w przybliżeniu określić czas po jakim zostanie ona usunięta z ustroju. Skoro okres półtrwania stanowi czas, po którym stężenie leku we krwi maleje do połowy, to łatwo ustalić ile leku pozostaje w ustroju po 1, 2, 3 itd. okresach (tab. 2). Praktycznie uważa się, że lek został usunięty po 5 okresach półtrwania – po tym czasie pozostaje w ustroju ok. 3% podanej substancji (13). Na przykład u kur (16), którym podano metronidazol dożylnie i oznaczono $t_{1/2} = 4,18$ h, czas eliminacji po 5 okresach wynosił ok. 21 godz. Podobne rozwiązanie można zastosować w celu określenia czasu utrzymywania się stężenia terapeutycznego leku w ustroju. U kur (16), u których $C_{max} = 31,27$ $\mu\text{g/ml}$, $t_{1/2} = 4,18$ h na eliminację

Tab. 2. Frakcja leku pozostająca w ustroju w czasie eliminacji jako funkcja liczby okresów półtrwania

Liczba okresów półtrwania	Ułamek podanego leku pozostający w ustroju	Procent
–	1	–
1	1/2	50
2	1/4	25
3	1/8	12,500
4	1/16	6,250
5	1/32	3,125
6	1/64	1,563
7	1/128	0,781
8	1/256	0,391
9	1/512	0,195
10	1/1024	0,097

metronidazolu do poziomu 2 $\mu\text{g/ml}$ (MIC dla *Trichomonas gallinae*) wymagane są 4 okresy półtrwania.

Znajomość okresu półtrwania ($t_{1/2}$) jest ważna dla praktyki klinicznej z uwagi na ustalenie przedziału czasu pomiędzy podaniem kolejnych dawek leku. Bezwarunkowo przedział taki nie może być krótszy niż jeden okres półtrwania (1, 13). W przeciwnym przypadku mogą wystąpić objawy zatrucia obserwowane przy terapii metronidazolem u ludzi (4) i zwierząt (5, 11, 14).

Drugi z parametrów charakteryzujący fazę usuwania danej substancji z ustroju, to stała eliminacji. Wartość K_{el} oznacza eliminację z ustroju określonej (stałej) frakcji substancji w ciągu godziny. Na przykład $K_{el} = 0,17$ 1/h u kur (16), odpowiadająca $t_{1/2} = 4,18$ h, jest interpretowana jako eliminacja w czasie 1 godz. 17% wprowadzonej do organizmu dawki metronidazolu. W czasie następnej godziny wydalona jest również taka sama 17% frakcja, ale z puli substancji pomniejszonej o frakcję wyeliminowaną uprzednio. Mała wartość stałej K_{el} wskazuje na szybkie znikanie leku z ustroju i odwrotnie – duża wielkość, to powolna jego eliminacja (1, 13). Z zestawionych w tab. 1 danych K_{el} i $t_{1/2}$ metronidazolu wynika zależność kinetyczna – im większa wartość okresu półtrwania, tym mniejsza wartość stałej eliminacji. Najmniejsza K_{el} metronidazolu występuje u ludzi (8), u których najdłuższy jest okres półtrwania ($t_{1/2}$), natomiast odwrotnie jest u koni (15).

O ile stała eliminacji (K_{el}) nie zawsze jest podawana z uwagi na jej zamienność z okresem półtrwania, o tyle klirens (Cl) jest parametrem z reguły oznaczanym i wraz z $t_{1/2}$ wystarczająco charakteryzuje fazę usuwania leku z ustroju. Klirens oznacza

objętość osocza, która całkowicie wyeliminowała substancję (oczyściła się) w jednostce czasu. Klirens podobnie jak objętość dystrybucji jest parametrem względnym (pozornym), gdyż w organizmie nie występuje sytuacja, kiedy tylko część osocza jest wolna od metronidazolu, a pozostała objętość krwi jeszcze go zawiera. Klirens wskazuje na efektywność procesu eliminacji – im większa wartość klirensu tym szybsze usuwanie substancji z organizmu (1, 13).

Duże wartości przyjmuje klirens metronidazolu u koni (15), szczurów (17), bydła (3, 6), a najmniejsze u człowieka (8). Psy (10) i kury (16) wykazują w porównaniu do wymienionych gatunków zwierząt pośrednie wartości Cl , podobnie jak ich stałe eliminacji (K_{el}) i okres półtrwania ($t_{1/2}$) – tab. 1.

Podsumowując, faza eliminacji metronidazolu u większości gatunków zwierząt jest szybka lub średnio szybka. Z omawianych parametrów kinetycznych metronidazolu nie wynika, by stanowił on zagrożenie toksykologiczne po wielokrotnym podaniu, o ile jego następne wprowadzenie do organizmu nie nastąpi w czasie krótszym niż jeden okres półtrwania. Wyjątkiem są dzieci źle odżywione, u których zagrożenie takie może mieć miejsce w związku z długim okresem półtrwania: – $t_{1/2}$ ok. 12h. Powolna eliminacja leku, mała wartość $Cl = 0,09$ L/h/kg, a ponadto jego znaczne pozanaczyniowe rozmieszczenie (wysoka wartość $V_d = 1,7$ L/kg) sprawiają, że metronidazol może osiągać wysokie stężenia w tkankach i narządach powodując zagrożenie toksykologiczne u dzieci wycieńczonych (7).

W dostępnym piśmiennictwie brak jest badań nad kinetyką metronidazolu u zwierząt charłacznych lub

wycieńczonych chorobą. Należy przypuszczać, że podobnie jak u dzieci źle odżywionych (7) parametry kinetyczne będą różniły się od podanych dla zwierząt zdrowych (tab. 1). W związku z powyższym przy podawaniu metronidazolu zwierzętom młodym i wycieńczonym należy zachować szczególną ostrożność.

Piśmiennictwo

1. Baggot J. D.: Principles of drug disposition in domestic animals. w: The basis of veterinary clinical pharmacology. W. B. Saunders, Philadelphia 1977.
2. Baggot J. D., Wilson W. D., Hietala S.: J. vet. Pharmacol. Ther. 11, 417, 1988.
3. Bhavsar S. K., Malik J. K.: Brit. vet. J. 150, 389, 1994.
4. Cygan Z., Cygan W.: Medycyna Wet. 48, 486, 1992.
5. Dow S. W., LeCouteur R. A., Poss M. L., Beadleston D.: J. Am. vet. med. Ass. 195, 365, 1989.
6. Friis C.: Acta vet. Scand., Suppl. 87, 155, 1991.
7. Ismael L. A., Cravioto J., Santiago P., Perez-Otiz B.: Clin. Pharmacol. Therap. 51, 42, 1992.
8. Loft S., Dossing M., Poulsen H. E., Sonne J., Olsen K-L, Simonsen K., Andreassen P. B.: Eur. J. clin. Pharmacol. 30, 469, 1986.
9. Mustofa S., Suryawati S., Santoso B.: Int. J. clin. Pharmacol. Therap. Toxicol. 29, 474, 1991.
10. Neff-Davis C. A., Davis L. E., Gillette E. L.: J. vet. Pharmacol. Therap. 4, 121, 1981.
11. Owen Rh., Jagger D. W., Quan-Taylor R.: Vet. Rec. 117, 534, 1985.
12. Pargal A., Rao C., Bhopale K. K., Pradhan K. S., Masani K. B., Kaul C. L.: J. Antimicrob. Chemotherap. 32, 486, 1993.
13. Rowland M., Tozer T. N.: Clinical Pharmacokinetics: Concepts and Applications. Lea and Febiger, Philadelphia, 1989.
14. Saxon B., Magne M. L.: Progress Vet. Neurology 4, 25, 1993.
15. Sweeney R. W., Sweeney C. R., Soma L. R., Woodward C. B., Charlton C. A.: Am. J. vet. Res. 47, 1726, 1986.
16. Sylla M.: Pharmacocinetique du metronidazole chez les poules en fonction de la voie d'administration. Praca dokt. AR, Lublin 1994.
17. Tu Y. H., Wang Y., Allen L. V., Alberts D. D., Gorgin M. K.: Int. J. Pharmacol. 61, 119, 1990.

Adres autora: dr Wojciech Cybulski, ul. Nałkowskich 117/24, 20-470 Lublin

BUKHARI Z., SMITH H. V.: Wykrywanie oocyst *Cryptosporidium muris* w kale dorosłych krów mlecznych w Szkocji. (Detection of *Cryptosporidium muris* oocysts in the faeces of adult dairy cows in Scotland). Vet. Rec. 138, 207–208, 1996 (9)

Kryptosporidioza spowodowana przez *Cryptosporidium parvum* występuje u młodego bydła oraz u bydła z niedoborem immunologicznym, powodując ostrą biegunkę. Rozpoznanie choroby polega na wykazaniu obecności oocyst pasożyta w kale. Przebadano w tym kierunku kał pochodzący od 109 krów z fermy krów mlecznych usytuowanej w Szkocji. Kał poddano sedimentacji (układ woda-eter) zaś obecność oocyst określano metodą immunofluorescencji stosując monoklonalne przeciwciała. W kale 23% krów występowały oocysty *Cryptosporidium*. W 84% przypadków zidentyfikowano *C. parvum*, a w 16% *C. muris*. Oocysty *C. muris* były wydalane z kałem przez 3,7% krów. *C. muris* zakażał gruczoły trawienne i odcinek oddźwiernikowy żołądka powodując rozstrzeń gruczołów i przerost śluzówki żołądka.

G.

MATHIESON B. R. F., LEHANE M. J.: Izolacja gram ujemnej pałeczki *Serratia marcescens*, z organizmu świerzbowca owczego *Psoroptes ovis*. (Isolation of the gram-negative bacterium, *Serratia marcescens*, from the sheep scab mite, *Psoroptes ovis*). Vet. Rec. 138, 210–211, 1996 (9)

Psoroptes ovis jest powszechnie występującym ektopasożytem owiec i bydła. Zarażeniu towarzyszą albo silnie zaznaczone objawy kliniczne względnie tylko nieznaczne zmiany i objawy chorobowe. Badanie mikroskopowe treści

jelit świerzbowca wykazało obecność dużych skupisk bakterii, zwłaszcza w jelicie środkowym, znacznie mniejsze skupiska bakterii występowały w przełyku. Ze zhomogenizowanych tkanek świerzbowca wyizolowano gram ujemne, katalazę dodatnie pozbawione ruchu fakultatywne beztlenowe pałeczki o wymiarach $1,3 \times 0,35$ μm . W oparciu o wyniki testu API 20E izolaty zidentyfikowano jako *Serratia marcescens*. Źródła zakażenia *P. ovis* tym drobnoustrojem nie udało się ustalić.

G.

SMITH M. C., DAVIES N. L.: Zatwardzenie u kota po usunięciu macicy i jajników. (Obstipation following ovario-hysterectomy in a cat). Vet. Rec. 138, 163, 1996 (7)

Komplikacje po operacyjnym usunięciu jajników i macicy u psów i kotów dotyczą występowania krwotoków śródoperacyjnych, ropni kaptucha macicy, syndromu przetrwałego jajnika oraz przetoki pochwowo moczowodanowej. U kotki w wieku 18 miesięcy po 10 tygodniach po operacji usunięcia jajników i macicy ustało łaknienie, wystąpiło utrudnienie defekacji, nastroszenie włosów oraz spadek masy ciała. Rutynowe badania hematologiczne i biochemiczne nie wykazały odchyłań od normy. Badanie w kierunku zakażenia wirusem panleukopenii kotów oraz wirusem niedoboru immunologicznego wypadło negatywnie. W badaniach radiograficznych stwierdzono stenozę w miejscu połączenia okrężnicy z prostnicą. Podczas laparotomii stwierdzono, że pozostałości obydwu rogów macicznych zrosły się z częścią środkową okrężnicy w formie pierścienia utrudniającego rozszerzenie się okrężnicy. Po uwolnieniu rogów macicznych zatwardzenie ustąpiło.

G.