

ФАРМАЦЕВТИЧНІ НАУКИ

УДК 616.2

Сандіровський Володимир Сергійович

ХАРАКТЕРИСТИКА ФАРМАКОКІНЕТИЧНИХ ВЛАСТИВОСТЕЙ АНТИБІОТИКІВ

У статті представлений теоретичний матеріал з характеристики основних фармакокінетичних властивостей антибіотиків. Вибір теми зумовлений тим, що питання фармакокінетичних процесів антибіотиків розкриті у різних джерелах у різному обсязі.

Ключові слова: фармакокінетичні властивості, антибіотики.

Постановка проблеми. Фармакокінетика представляє собою розділ фармакології, який вивчає шляхи введення, адсорбцію, біотрансформацію та виведення лікарських засобів в організмі людини, а також залежність ефективності та переносимості препаратів залежно від цих процесів. [1].

Антибіотики є продуктами життєдіяльності живих клітин, які вибірково пригнічують функціонування інших клітин — мікроорганізмів, пухлин. Ця група включає сотні препаратів різної хімічної структури, що вирізняються спектром і механізмом дії, побічними ефектами і показаннями до застосування. Антибактеріальні речовини володіють вибірковою здатністю пригнічувати і затримувати ріст новоутворень. Антибіотики можуть вводитися орально, внутрішньом'язово або внутрішньовенно. Шляхи введення препарату можуть мати велике значення для ефективності дії, вибір зазвичай проводиться між оральним і парентеральним шляхами [1].

Найчастіше питання фармакокінетичних процесів антибіотиків розкриті у різних джерелах у різному обсязі, що і зумовило актуальність вибору теми дослідження.

Мета статті — охарактеризувати і проаналізувати основні фармакокінетичні властивості антибіотиків.

Основні результати дослідження. Аналіз основних фармакокінетичних властивостей антибіотиків здійснювався теоретично, тому в результатах дослідження представлений огляд літератури на дану проблему.

Відомо, що оральне застосування антибактеріальних препаратів зазвичай використовуються при легких і амбулаторних інфекціях у зв'язку з коливаннями біодоступності, пов'язаними з першим проходженням через

печінку при цьому шляху введення. Серйозніші інфекції, а також, коли препарат погано всмоктується або руйнується в шлунково-кишковому тракті, лікуються парентеральними (внутрішньом'язовими або внутрішньовенними) введеннями для виключення абсорбції в шлунково-кишковому тракті, першого проходження через печінку і в зв'язку з швидким і надійним досягненням терапевтичної концентрації препарату в крові. У важких випадках інфекції переважно внутрішньовенне введення препаратів, так як при цьому надходження препаратів в кров не залежить від складних шляхів всмоктування і дія настає швидко. Особливо це важливо при дуже складних інфекціях [4]. Аміноглікозиди практично не всмоктуються в шлунково-кишковому тракті, а пеніцилін руйнується хлоридною кислотою шлункового соку. У зв'язку з цим ці препарати використовуються парентерально [2].

Внутрішньовенне введення антибіотиків може здійснюватися одномоментно (у вигляді болюса) або у вигляді безперервного введення протягом доби. Локальне введення антибіотика в осередки інфекції рідко використовується. Так як препарат неможливо утримати на місці введення, він губиться, і концентрація антибіотика в крові може виявитися недостатньою. Місцеве введення антибіотиків практично не застосовується клінічно, так як не дає гарантії досягнення терапевтичної концентрації і не замінює загального лікування, яке необхідно проводити, коли є септичні явища і існує небезпека генералізації інфекції, небезпека алергізації при місцевому застосуванні антибіотика вище, ніж при парентеральному.

Як правило, антибіотики добре поширюються в тканинах, і локальна їх концентрація в запалених тканинах мало відрізняється від концентрації в крові. Багато антибіотиків проходять гематоенцефалічний бар'єр при запаленні менінгіальних оболонок, потрапляють в ліквор при внутрішньовенному введенні і використовуються в лікуванні менінгіту [3].

При внутрішньовенному введенні концентрація антибіотика в крові і перитонеальному ексудаті однакова. У зв'язку з цим внутрішньочеревне введення антибіотика не дає переваг і не використовується, вибір шляху введення антибіотика також залежить від біодоступності препарату. Антибактеріальні речовини з високою біодоступністю (понад 60%) можуть застосовуватися всередину, якщо пацієнт може ковтати, немає блювоти та порушення функції шлунково-кишкового тракту [4].

Антибіотики з біодоступністю від 30 до 60 %, як правило, не створюють високих концентрацій в тканинах і використовуються при дуже високій чутливості до них бактерій (наприклад, макроліди), а також при неважких формах інфекції. Антибіотики з низькою біодоступністю (менше 30 %, наприклад, аміноглікозициди, цефалоспорини) використовуються парентерально для отримання резорбтивного ефекту.

Антибактеріальні речовини відрізняються технологією виготовлення препаратів. Вивільнення може коливатись у значній мірі. Це зумовлено різними інгредієнтами, що входять в лікарську форму. Залежно від лікарської форми препарати мають різну біодоступність. Біодоступність визначається відносною кількістю лікарського засобу, який вивільняється з лікарської форми, надходить у загальне коло кровообігу і взаємодіє з тканинними рецепторами. Біодоступність виражена у відсотках. Це відноситься до комплексу тетрациклін-кальцій карбонат, для якого не виявлено покращення розчинності, а також біодоступності. Аналогічна поведінка була описана для лікарських форм хлорпромазину, утвореним субстанцією і полісорбатом 80 з одного боку і натрій лаурилсульфатом з іншого. [3].

Біодоступність лікарської речовини під час внутрішньовенного введення досягає 100 %. На біодоступність впливають: форма препарату (рідка або тверда, наявність наповнювачів, оболонок), хімічний склад, фізіологія

організму (метаболізм печінки, захворювання травного каналу, печінки та нирок) [5].

Після введення антибіотики потрапляють, як правило, в кров, а потім розносяться до різних органів і тканин. Характер розподілу лікарського засобу визначається безліччю факторів, залежно від яких ліки розподіляються в організмі рівномірно або нерівномірно. Слід відзначити, що більшість лікарських засобів розподіляється нерівномірно і лише незначна частина – відносно рівномірно (наприклад, інгаляційні засоби для наркозу).

Біотрансформація (метаболізм) антибіотиків включає біохімічні процеси перетворення ліків зі зміною їх фармакологічних властивостей і утворенням метаболітів, які можуть виводитися з організму. В результаті біотрансформації утворюються терапевтично активні, індиферентні чи токсичні продукти. При цьому речовини отримують більшу полярність і, як наслідок, вищу гідрофільність [6].

В процесі біотрансформації активність антибактеріальної речовини, зазвичай, втрачається, що лімітує час її дії. При захворюваннях печінки або блокаді метаболізуючих ферментів тривалість дії лікарської речовини збільшується. В окремих випадках хімічні перетворення лікарських речовин в організмі можуть призводити до підвищення активності сполук, що утворюються в процесі метаболізму.

Розрізняють два типи реакцій метаболізму антибіотиків в організмі: несинтетичні (реакції I фази) і синтетичні (реакції II фази). Усі несинтетичні реакції метаболізму лікарських препаратів можна розділити на дві групи: реакції, що каталізуються ферментами ендоплазматичного ретикулу (мікросомні), і реакції, що каталізуються ферментами, локалізованими в інших місцях (немікросомні). Несинтетичні реакції (I фаза) обумовлюють специфічну перебудову в молекулі субстрату з утворенням характеристичних груп з активним атомом гідрогену, первинних чи вторинних аміногруп, карбоксигруп тощо. У синтетичних реакціях (II фаза) по характеристичних угрупованнях, що утворилися, проходить кон'югація з високополярними кислотними залишками [5].

У II-й фазі метаболізму відбувається кон'югація – приєднання до лікарської речовини або до її метаболіту хімічних угруповань й молекул ендогенних сполук. Може відбува-

тися метилювання речовин, ацилювання (сульфаніламід), сульфатами (левоміцетин). Кон'югація може бути єдиним шляхом перетворення речовин або відбуватися за метаболічною трансформацією. Результатом біотрансформації є утворення більш полярних і водорозчинних сполук, які легко видаляються з організму [4].

Метаболізм цефалоспоринів, карбапенемів і монобактамавів в печінці дещо інший. Більшість цефалоспоринів і все карбапенеми практично не метаболізується, метаболічно нестабільними є лише цефалотин, цефотаксим, цефтриаксон і азтреонам. Цефотаксим біотрансформується з утворенням активного метаболіту дезацетилцефотаксиму, який виявляє синергічну дію з основним препаратом [6].

Більшість антибіотиків виводиться з сечею в незмінному вигляді, тому при нирковій недостатності можливе значне уповільнення їх елімінації. Однак оксацилін, уреїдопеніциліни, цефтриаксон і цефоперазон мають подвійний шлях виведення – нирками і через біліарну систему. Саме тому їх період напіввиведення в меншій мірі змінюється при порушенні функції нирок. Період напіввиведення пеніциліну в середньому близько 1 год (крім депо-пеніцилінів), а більшості цефалоспоринів – 1-2 год. Більш тривалий період напіввиведення

мають цефіксим, цефтибутен, цефотетан (3-4 год) і цефтриаксон (до 8,5 год), що забезпечує можливість їх призначення 1-2 рази на добу [2].

Висновки та пропозиції. Все різноманіття хімічних перетворень антибіотиків можна об'єднати в кілька груп, кожна з яких характеризується загальними прийомами біотрансформації:

- 1) перетворення наявних в молекулі замісників;
- 2) введення нових замісників;
- 3) елімінавання замісників;
- 4) циклізація;
- 5) перегрупування;
- 6) проведення регіо- і енантіоселективних реакцій [3].

Процес біотрансформації антибіотиків включає біохімічні процеси перетворення ліків зі зміною їх фармакологічних властивостей і утворенням метаболітів, які можуть виводитися з організму. В результаті біотрансформації утворюються активні, індиферентні чи токсичні продукти.

Представлений теоретичний огляд проблеми фармакокінетичних властивостей антибіотиків може бути корисним для всіх категорій читачів, які займаються дослідженням біотрансформації антибактеріальних речовин.

СПИСОК ВИКОРИСТАНИХ ДЖЕРЕЛ:

1. Гаєвий М.Д. Фармакотерапія з основами клінічної фармакології / М.Д. Гаєвий – Волгоград, 1996 с. 6–22.
2. Компендіум 1999/2000 - лікарські препарати / За ред. В.М. Коваленка, О.П. Вікторова. – К. : МОРІОН, 1999. – 1200 с.
3. Харкевич Д.А. Фармакологія / Д.А. Харкевич – М. : ГЭОТАР Медицина, 2000. – 664 с.
4. Фармакологія / Под ред. В.М. Виноградова. – Л., 1985. – 515 с.
5. Соловйов В.Н. Фармакокінетика / В.Н. Соловйов, А. А. Фірсов, В.А. Філов – М., 1980.
6. Навашин С.М. Антибиотики группы аминогликозидов / С.М. Навашин, И.П. Фомина, Ю.О. Сазыкин – М. : Медицина, 1977. – 169 с.

Сандировский Владимир Сергеевич

ХАРАКТЕРИСТИКА ФАРМАКОКИНЕТИЧЕСКИХ СВОЙСТВ АНТИБИОТИКОВ

В статье представлен теоретический материал по характеристике основных фармакокинетических свойств антибиотиков. Выбор темы обусловлен тем, что вопрос фармакокинетических процессов антибиотиков раскрыты в различных источниках в разном объеме.

Ключевые слова: фармакокинетические свойства, антибиотики.

Sandirovskyi Volodymyr

CHARACTERISTICS OF PHARMACOKINETIC PROPERTIES OF ANTIBIOTICS

The article presents theoretical material on the characteristics of the main pharmacokinetic properties of antibiotics. The choice of topic is due to the fact that the pharmacokinetic processes of antibiotics are disclosed in different sources in different volumes.

Key words: pharmacokinetic properties, antibiotics.