

Cezary KOWALSKI

Farmakokinetyka sulfametazyny w normalnej i zaburzonej funkcji nerek*

Pharmacokinetics of Sulphamethazine in a Normal and Damaged Kidney Function

Фармакокинетика сульфамитазина при нормальной и расстроенной функции почек

Celem badań było sprawdzenie, czy zaburzona funkcja nerek może prowadzić do przedłużenia czasu utrzymywania się sulfonamidów w organizmie. W praktyce lekarsko-weterynaryjnej spotykane są uszkodzenia nerek, które mogą zaburzać tempo eliminacji leków z ustroju zwierząt. Przyczyną niewydolności nerek mogą być zarówno zakażenia bakteryjne, jak i substancje toksyczne, do których należą związki metali ciężkich lub antybiotyki aminoglikozydowe. Dysfunkcja nerek u zwierząt gospodarskich stwarza zagrożenie dla ludzi poprzez utrzymywanie się pozostałości leków w tuszach i mleku po upływie okresu karencji. Założono, że w stanach upośledzonej czynności nerek tempo eliminacji leku jest wolniejsze i dokonano próby sprawdzenia czasu eliminacji sulfonamidów z organizmu po uszkodzeniu tego narządu chlorkiem rtęci.

MATERIAŁ I METODY

Badania wykonano na 30 królikach rasy mieszanej o masie ciała ok. 2,5 kg, żywionych paszą standardową LSK *ad libitum*. Grupa doświadczalna królików otrzymała 24 h przed podaniem sulfonamidu 1% roztwór chlorku rtęciowego ($HgCl_2$) w dawce 10 mg/kg m.c. dootrzewnowo rozpuszczonego w 0,9% NaCl. Po upływie 24 h króliki grupy badanej ($n = 20$) otrzymywały sulfametazynę w dawce 0,2 g/kg m.c. domięśniowo. Krew do oznaczeń pobierano z dodatkiem heparyny (Heparinum, Polfa, 5000 j.m./ml), w ilości 0,05 ml na 10 ml krwi. Krew od królików pobierano w następujących odstępach czasowych: 3, 6, 12, 24, 36 h. Bezpośrednio po pobraniu krew wirowano, a surowicę zamrażano i przechowywano w temp. $-20^{\circ}C$ aż do wykonania oznaczeń. Po ostatnim pobraniu krwi króliki poddawano ubojowi, wykonywano badania sekcyjne oraz pobierano nerki do badań histologicznych.

Sulfametazynę oznaczano metodą kolorymetryczną (4) w modyfikacji Rasmussena (14). Intensywność zabarwienia mierzono na fotometrze Specol przy 530 nm względem wody redetylowanej. Do każdej serii badanych prób surowicy wprowadzono rozcieńczony wzorec sulfonamidu. Czułość metody — 0,05 $\mu g/ml$. Za wzór matematycznego opisu stężeń sulfametazyny we krwi przyjęto model jednokompartментowy, dla podania pozanaczyniowego (7, 12). Podstawę do

* Fragment pracy doktorskiej.

takiego modelu stanowiły wyniki innych autorów, świadczące o szybkim rozmieszczaniu sulfonamidów w ustroju zwierząt (10, 11). Dla obliczenia podstawowych parametrów farmakokinetycznych przyjęto według Dank a (7) szereg równań modelowych, które zostały zamieszczone we wcześniejszej pracy (9).

OMÓWIENIE WYNIKÓW

Podanie HgCl_2 spowodowało u 20 królików rozległe uszkodzenia nerek. Badaniem anatomopatologicznym stwierdzono obrzęk i silne przekrwienie tego narządu, badaniem histologicznym — wieloogniskową martwicę nabłonków kanalików nerkowych I rzędu oraz wyraźne oznaki ostrego, surowiczego zapalenia kłębuszkowego nerek. Podano wartości średnie oznaczeń stężeń sulfametazyny w surowicy wyrażone w $\mu\text{g/ml}$ (tab. 1). W ciągu pierwszych 12 h od podania sulfametazyny nie obserwowano istotnych różnic w stężeniu sulfonamidu między grupą badaną a kontrolną. W grupie badanej po 3 h i po 6 h od podania preparatu wartości średnie wynosiły: 2,55 $\mu\text{g/ml}$ ($\pm 1,5$) i 2,75 $\mu\text{g/ml}$ ($\pm 0,7$). Natomiast w grupie kontrolnej wartości stężeń były wyższe i wynosiły odpowiednio po 3 h — 4,47 $\mu\text{g/ml}$ ($\pm 1,14$), a po 6 h — 2,81 $\mu\text{g/ml}$ ($\pm 0,21$). Dopiero po 12 h od podania i.m. sulfametazyny zaczynają się wyraźnie zaznaczać różnice w stężeniach w surowicy pomiędzy grupą badaną a kontrolną. Po 12 h stężenie sulfametazyny w surowicy w grupie badanej wynosiło średnio 2,45 $\mu\text{g/ml}$ ($\pm 0,84$), a w grupie kontrolnej 0,55 $\mu\text{g/ml}$ ($\pm 0,23$) ($p < 0,01$). Istotne różnice stężeń utrzymywały się nadal po upływie 24 h i 36 h. Po 24 h średni poziom sulfametazyny w surowicy w grupie badanej wynosił 2,12 $\mu\text{g/ml}$ ($\pm 0,93$), natomiast w grupie kontrolnej w tym samym czasie wynosił on 0,29 $\mu\text{g/ml}$ ($\pm 0,24$). Podobne różnice występują po upływie 36 h. Poziom sulfametazyny w surowicy po 36 h w grupie badanej wynosił 1,28 $\mu\text{g/ml}$ ($\pm 0,48$), a w grupie kontrolnej 0,24 $\mu\text{g/ml}$ ($\pm 0,15$). W obu przypadkach były to różnice statystycznie istotne $p < 0,01$.

Wykonane badania z eksperymentalnie uszkodzonymi nerkami potwierdziły zwolnienie tempa eliminacji sulfonamidów. Wybór HgCl_2 do uszkodzenia

Tab. 1. Stężenia sulfametazyny (wartości średnie) we krwi królików w $\mu\text{g/ml}$ z prawidłową i zaburzoną funkcją nerek po podaniu jednorazowym sulfametazyny i.m. w dawce 0,2 g/kg m.c. Concentration of sulphamethazine (mean values in blood of rabbits in $\mu\text{g/ml}$ with normal and damaged kidney function after a single administration of sulphamethazine i.m. in the dose 0,2 g/kg b.w.

Czas w godzinach (h)	Grupa badana z HgCl_2 (n = 20)		Grupa kontrolna (n = 10)		p
	M	SD	M	SD	
3	2,548	1,486	4,468	1,139	< 0,05
6	2,748	0,725	2,807	0,206	> 0,80
12	2,447	0,843	0,550	0,225	< 0,01
24	2,124	0,934	0,285	0,240	< 0,01
36	1,280	0,484	0,242	0,145	< 0,01

nerki był uzasadniony. Z prac wielu autorów wynika, że związki rtęci powodują zaburzenia czynności nerek w wyniku inaktywacji grup sulfhydrylowych w komórkach kory nerek (3, 6). Stwierdzono, że po podaniu HgCl_2 w dawce 1 mg/kg m.c. stężenia tego związku były znacznie wyższe w części korowej nerki — 5,7 $\mu\text{g/g}$ w porównaniu do tkanki wątrobowej — 0,25–0,62 $\mu\text{g/g}$ (1). Jak wynika z tych obserwacji działanie rtęci jest związane ze specyficzną akumulacją tego związku w nerce (5).

Na zwolnienie tempa eliminacji sulfametazyny z organizmu królika przy dysfunkcji nerek wskazują analizowane wskaźniki farmakokinetyczne określające szybkość wydalania leków przez nerki, wykonane przez nas wyliczenie wartości stałej eliminacji — k_{el} oraz wartości okresu $t_{1/2}$ (tab. 2). Zwłaszcza

Tab. 2. Parametry farmakokinetyczne sulfametazyny po jednorazowym podaniu i.m. królikom w dawce 0,2 g/kg m.c. z prawidłową i zaburzoną funkcją nerek

Pharmacokinetic parameters of sulphamethazine (0,2 g/kg b.w.) after a single administration i.m. to rabbits with a normal or damaged kidney function

Parametry farmakokinetyczne	Grupa badana z HgCl_2 ($n = 20$)	Grupa kontrolna ($n = 10$)
k_{el} (h^{-1})	0,0243	0,0877
B	3,321	3,568
$t_{1/2}$ (h)	28,54	7,90
t_c	144,2	40,8

$$t_c = t(c = 0,1)$$

bardzo istotna różnica w zakresie wartości $t_{1/2}$, wynosząca 20,64 h, wskazuje na różną szybkość eliminacji sulfametazyny u królików z niewydolnością nerek w porównaniu do grupy kontrolnej. Wyliczona wartość t_c dla grupy doświadczalnej i kontrolnej królików potwierdza również zdecydowanie wolniejsze tempo eliminacji sulfametazyny u królików z zaburzoną funkcją nerek.

W celu przybliżenia wyników badań dla praktyki wyliczony został okres karencji dla grupy doświadczalnej królików z zaburzoną funkcją nerek i dla grupy kontrolnej. Wynosi on w pierwszym przypadku 6 dni ($t_c = 144,2$ h) i w drugim 2 dni ($t_c = 40,8$ h).

PIŚMIENICTWO

1. Aikawa J. K., Blumberg A. J., Catterson D. A.: Distribution of Hg^{203} — Labelled Mercaptomerin in normal rabbits. *Proc. Soc. Exp. Biol. and Med.*, **89**, 204, 1955.
2. Bevill R. F., Huber W. G.: Sulfonamides. *Vet. Pharmacol. and Therapeut.* Fourth edition. Iowa State University Press. **894**, 1977.
3. Borghgraef R. M., Pitts R. F.: The distribution of chlormerodrin (Neohydrin) in tissues of the rat and dog. *J. Clin. Invest.* **35**, 1, 1956.
4. Bratton A. C., Marshall E. K.: A new coupling component for sulfanilamide determination. *J. Biol. Chem.* **128**, 537, 1939.

5. Burch G., Ray T., Threefoot S., Kelly F. J., Svedberg A.: The urinary excretion and biologic decay periods of radiomercury labelling a mercurial diuretic in normal and diseased man. *J. Clin. Invest.* **29**, 1131, 1950.
6. Cafruny E. J., Farah A.: Effects of the mercurial diuretic mersalyl on the concentration of proteinbound sulphhydryl in the cytoplasm of dog kidney cells. *J. Pharmacol. Exp. Ther.* **117**, 101, 1956.
7. Danek A.: *Farmakokinetyczne metody badania leków*. Wydawnictwo Akcydensowe, Warszawa 1979.
8. Jrgensen S. T., Rasmussen F.: Renal excretion of sulphanilamide, sulphadimidine, sulphadoxine and sulphamethoxazole in goats. *Nordisk Veterinermedicin.* **24**, 601, 1977.
9. Kowalski C.: Analiza farmakokinetyczna stężeń sulfamerazyny i diawerycyny w surowicy cieląt po stosowaniu preparatu „Diamerazin” pod kątem wyznaczenia okresu karencji. *Annales, sectio DD* **43**, 29, 1988.
10. Nielsen P.: The metabolism of four sulfonamides in cows. *Biochem. J.* **136**, 1039, 1973.
11. Nielsen P., Rasmussen F.: Trimethoprim and sulphadoxine concentrations. *Zbl. für Veterinärmedizin.* **22A**, 546, 1975.
12. Notari E. R.: Wstęp do biofarmacji i farmakokinetyki. PZWŁ, Warszawa 1978.
13. Nouws J. F. M., Vree T. B., Boakman M., Driessens F., Breukihk H. J., Mevins D.: Age and dosage dependency in the plasma disposition and the renal clearance of sulfamethazine and its N_4 — acetyl and hydroxy metabolites in calves and cows. *Am. J. Vet. Res.* **47**, 642, 1986.
14. Rasmussen F.: Renal and mammary excretion of trimethoprim in goats. *Vet. Rec.* **87**, 14, 1970.

Wpł. 1989-03-15

SUMMARY

The examinations were performed on rabbits with experimentally damaged kidneys using mercuric chloride. Sulphamethazine at a dose of 0.2 g/kg b.w. was applied intramuscularly after 24 h. As a mathematical formula describing the level of sulphamethazine in blood one compartment model for extravascular application of drugs was used. Gross and histological examinations showed that mercuric chloride extensively damaged kidneys of intoxicated rabbits. Analysis of pharmacokinetic parameters describing a rate of elimination of drugs via kidneys — k_{el} and $t_{1/2}$ confirmed a decrease of an elimination rate of sulphamethazine in animals with damaged kidneys.

РЕЗЮМЕ

Исследования проведено на кроликах с раньшеразрушенной хлористой ртутью функцией почек. Спустя 24 часа кролики получали сульфаметазин в дозе 0,2 г/кг массы тела. Образцом математического описания концентрации сульфаметазина в крови был принят однокомпарментный образец для внесосудистого применения хлористой ртути. Применение хлористой ртути вызвало у кроликов обширное повреждение почек, которое было обнаружено в результате секционных и гистологических исследований. Исследования показали, что замедленный темп элиминации сульфонамидов при дисфункции этого органа, о чем свидетельствуют анализированные фармакокинетические показатели определяющие скорость удаления препарата почками — k_{el} и $t_{1/2}$.