

## The influence of disease status on the pharmacokinetics of antimicrobials used in veterinary medicine

Błądek T., Posyniak A., Department of Pharmacology and Toxicology, National Veterinary Research Institute, Pulawy

This article provides an overview of the various disease states such as infection and inflammation, renal and hepatic disorders or fever, that can substantially alter antimicrobials pharmacokinetics. In veterinary medicine, pharmacokinetic data are typically generated in groups of healthy animals and it is often assumed that these data will reflect the drug's kinetic properties across the intended sick animals. However, the existing disease can influence the drug concentration in plasma and tissues, changing some pharmacokinetic parameters and kinetic of the drug, namely its absorption, distribution, metabolism and elimination rate. Knowledge about the involvement of the disease status in drug's pharmacokinetic properties can be used to improve the effectiveness of chemotherapy and, in the case of human food safety, to minimize the presence of drug residues in tissues intended for human consumption.

**Keywords:** antimicrobials, pharmacokinetics, disease status.

W leczeniu bakteryjnych chorób zwierząt wykorzystywane są naturalne i półsyntetyczne antybiotyki oraz syntetyczne chemioterapeutyki. Jednym z elementów współzależności zachodzących pomiędzy preparatem leczniczym, patogennymi bakteriami a organizmem zwierzęcym są procesy farmakokinetyczne, które decydują o zawartości substancji czynnej w tkankach i narządach zwierząt oraz mają wpływ na osiągnięte efekty terapeutyczne.

Generalnie, badania farmakokinetyczne opierają się na modelach matematycznych opisujących zależności stężenia leku

# Wpływ stanu chorobowego na farmakokinetykę leków przeciwbakteryjnych stosowanych w medycynie weterynaryjnej

Tomasz Błądek, Andrzej Posyniak

z Zakładu Farmakologii i Toksykologii Państwowego Instytutu Weterynaryjnego – Państwowego Instytutu Badawczego w Puławach

w osoczu (krwi) w czasie, które następnie dostarczają informacji na temat absorpcji (wchłanianie), dystrybucji, metabolizmu oraz wydalania leku i jego ewentualnych metabolitów. Oprócz klasycznej farmakokinetyki, gdzie bada się osocze, warto wspomnieć jeszcze o farmakokinetyce tkankowej, która jest bardzo przydatna w odniesieniu do możliwości zbadania zawartości leku w miejscu docelowym, gdzie występuje stan chorobowy, jak również pod kątem występowania ewentualnych pozostałości zastosowanych leków w żywności zwierzęcego pochodzenia (mięśnie, nerki, wątroba, tłuszcz itp.).

Na **rycynie 1** przedstawiono typowy profil farmakokinetyczny leku w osoczu po podaniu drogą pokarmową. Stężenie leku zmienia się w wyniku wchłonięcia z miejsca podania do krążenia ogólnego, dystrybucji w płynach i tkankach oraz eliminacji na drodze metabolizmu i wydalania. Na podstawie zmian stężenia antybiotyku w osoczu można zaobserwować i wyznaczyć parametry farmakokinetyczne (PK), m.in.: objętość dystrybucji ( $V_d$ ), klirens (CI), okres półtrwania eliminacji ( $t_{1/2}$ ), pole powierzchni pod krzywą zależności stężenia od czasu (AUC), średni czas przebywania leku w organizmie (MRT), stężenie maksymalne ( $C_{maks}$ ), czas wystąpienia stężenia

maksymalnego ( $t_{maks}$ ), biodostępność (F) i inne, które odnoszą się nie tylko do konkretnej substancji czynnej leku, ale również zależą od postaci handlowej danego preparatu i sposobu jego podawania (1, 2, 3, 4). Obliczone parametry charakteryzują losy leku w organizmie w sposób ilościowy, a ich znajomość jest potrzebna przy rejestracji nowych leków.

Charakterystyka właściwości farmakokinetycznych leków bazuje na danych otrzymanych z doświadczeń przeprowadzonych na małej grupie zdrowych, podobnych pod względem wieku i masy ciała zwierząt, często pochodzących z jednej hodowli. Wyniki badań następnie są ekstrapolowane na całą populację generalną w celu prognozowania ekspozycji na lek populacji docelowej w warunkach klinicznych. Zakłada się przy tym, że farmakokinetyka leków u zdrowych zwierząt będzie podobna jak w przypadku chorych osobników. Jednakże w trakcie stanu chorobowego może dochodzić do wystąpienia zmian w prawidłowym funkcjonowaniu organizmu, wywołując procesy patofizjologiczne, które mogą wpłynąć na parametry farmakokinetyczne leków. Zmiany te mogą występować w różnym stopniu pomiędzy leczonymi zwierzętami, jak również różnić się stopniem ich nasilenia w trakcie rozwoju procesu chorobotwórczego.

W prezentowanym artykule szczególną uwagę poświęcono zmianom w farmakokinetyce leków przeciwbakteryjnych wywołanym poprzez różne stany chorobowe. Pod tym względem antybiotyki są niezwykle interesujące, ponieważ ich farmakokinetyka jest szczególnie wrażliwa na zmiany patofizjologiczne w trakcie choroby, co może prowadzić do braku efektywnego leczenia lub wystąpienia działań niepożądanych, a w przypadku zwierząt, z których pozyskuje się żywność, możliwość występowania ich pozostałości po ustalonych okresach karencji (5). W związku z tym celem pracy jest przedstawienie obecnego stanu wiedzy, w jaki sposób zakażenia powiązane z ostrym lub przewlekłym stanem zapalnym, choroby nerek i wątroby, koinfekcje, jak również najczęstszy objaw towarzyszący zakażeniom, jakim jest gorączka, mogą wpływać na farmakokinetykę leków przeciwbakteryjnych.

### Wpływ zakażenia i stanu zapalnego

Wpływ zakażenia i stanu zapalnego na parametry farmakokinetyczne leków wciąż jest w pewnym sensie niewiadomą, gdyż nie można przewidzieć, w jaki sposób parametry farmakokinetyczne zachowują się w odpowiedzi na stan zapalny czy często towarzyszącemu mu zakażeniu. W wyniku urazu tkanki następuje uwolnienie modulatorów stanu zapalnego: cytokin, wazoaktywnych amin (histamina), peptydów (bradykinina) i lipidów (prostaglandyny). W dalszej kolejności wątroba odpowiada na te czynniki wydzielaniem mediatorów ostrej fazy (odpowiedź ostrej fazy), które to substancje powodują kaskadę różnych zmian mogących wpłynąć na farmakokinetykę leków (6).

U świń zakażonych *Actinobacillus pleuropneumoniae*, którym podawano paszę zawierającą oksytetracyklinę, zaobserwowano dwukrotnie niższą wartość stężenia maksymalnego antybiotyku w osoczu i wystąpiło ono o 5 godzin później w porównaniu do grupy zdrowych zwierząt. W przypadku chorych świń stwierdzono wyższy okres półtrwania (14,1 h) niż u zdrowych osobników (5,9 h) oraz wyższe wartości AUC i objętości dystrybucji. Natomiast klirens był 3-krotnie niższy u chorych w porównaniu do zdrowych świń (7).

Z kolei w przypadku florfenikolu u świń zakażonych *A. pleuropneumoniae* obserwowano szybką i całkowitą absorpcję leku, szeroką dystrybucję po organizmie i zwolnioną eliminację. Jednakże nie zaobserwowano statystycznie istotnych różnic w profilu farmakokinetycznym, który wyznaczono dla tego antybiotyku po podaniu trzema różnymi drogami (*i.v.*, *i.m.* oraz *p.o.*) pomiędzy zdrowymi i zakażonymi zwierzętami (8).

Mengellers i wsp. (9) badali farmakokinetykę dwóch sulfonamidów (sulfadimetoksyna i sulfametoksazol) potencjonowanych trimetoprimem u grupy świń zdrowych i zakażonych szczepem *A. pleuropneumoniae*. Badania porównawcze nie wykazały istotnych różnic pomiędzy grupami w parametrach farmakokinetycznych badanych sulfonamidów. U zdrowych i zakażonych świń okres półtrwania eliminacji dla sulfadimetoksyny wyniósł odpowiednio 12,9 h i 13,4 h, dla sulfametoksazolu 2,5 h i 2,7 h, a dla trimetoprimu 2,8 h i 2,6 h. Objętość dystrybucji u zdrowych i chorych świń dla sulfonamidów mieściła się w zakresie 0,2–0,4 l/kg, a dla trimetoprimu od 1,1 do 1,6 l/kg. Z kolei AUC trimetoprimu zmniejszyło się, a objętość dystrybucji i całkowity klirens trimetoprimu wzrósł w przypadku chorych świń.

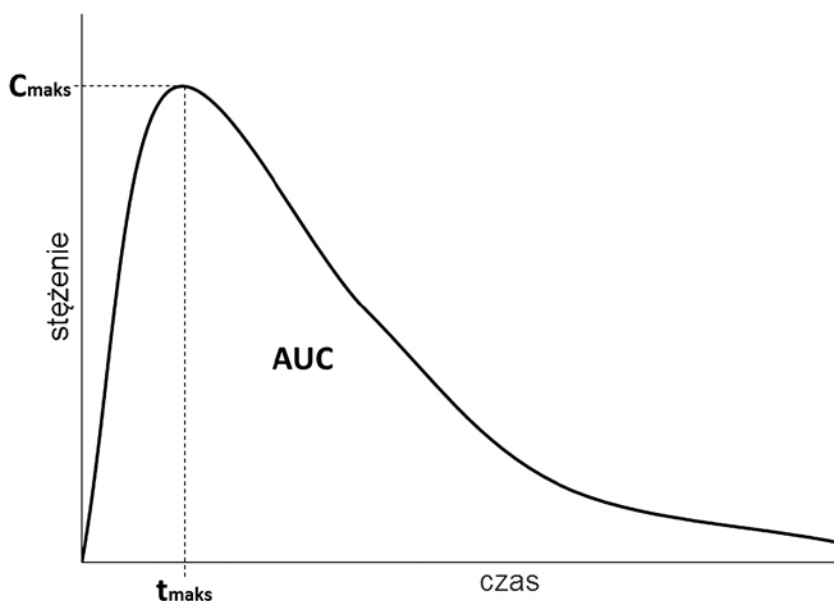
W przypadku danofloksacyny zakażenie *A. pleuropneumoniae* u świń prowadziło do zwiększenia objętości dystrybucji oraz AUC w tkankach i wolniejszej eliminacji antybiotyku (wzrost okresu półtrwania eliminacji), a z drugiej strony zmniejszenia klirensu całkowitego (10).

W przypadku kóz z zakażeniem dróg oddechowych, którym podano podskórnie tylnikozynę, zaobserwowano istotnie statystyczne różnice w parametrach farmakokinetycznych. Antybiotyk u chorych zwierząt ulegał lepszej absorpcji oraz utrzymywał się w wyższych stężeniach i przez dłuższy czas, co miało odzwierciedlenie w dużo wyższej wartości pola pod krzywą zależności stężenia od czasu (11).

Porównywano również parametry farmakokinetyczne amoksycyliny u świń zdrowych i z chorym układem oddechowym,

którym podawano antybiotyk z paszą leczniczą. U obu grup nastąpiła szybka absorpcja leku, osiągając względnie stały poziom stężenia w osoczu po 12 h od podania do 120 h. W tym przedziale czasowym obliczone parametry farmakokinetyczne amoksycyliny u zdrowych świń ( $C_{maks}$ ,  $AUC_{24}$ ,  $C_{min}$ ) były statystycznie niższe ( $p < 0,05$ ) niż u świń z chorobą układu oddechowego, przy czym  $C_{maks}$  i  $AUC_{24}$  u chorych zwierząt charakteryzowały się większą zmiennością. Różnice te wynikają ze znacznie wyższej biodostępności amoksycyliny (44,7% w porównaniu do 14,1%) i dłuższego okresu absorpcji (odpowiednio, 4–6 h oraz 2 h) u chorych świń, co może być powiązane ze wzrostem czasu przebywania antybiotyku w miejscu absorpcji, co tym samym może wpłynąć na zwiększenie zaabsorbowanej większej ilości leku. Tym samym właściwości farmakokinetyczne amoksycyliny podawanej z paszą mogą ulec zmianie pod wpływem stanu chorobowego lub powiązanych z nim czynników, takich jak choćby zmiany w transycie z przewodu pokarmowego (12).

Natomiast porównując farmakokinetykę amoksycyliny podawanej drogą pokarmową i dożylną zdrowym oraz z kokcydiozą wywołaną przez *Eimeria tenella* kurczętom, stwierdzono oczywisty wpływ kokcydiozy na farmakokinetykę amoksycyliny. W przypadku aplikacji *i.v.* amoksycyliny u chorych kurcząt zaobserwowano wyższe wartości okresów półtrwania dystrybucji i eliminacji, zmniejszony klirens i istotnie statystycznie wyższe wartości AUC i MRT w stosunku do zdrowych zwierząt. Podanie drogą pokarmową (inokulacja do wola) antybiotyku chorym



Ryc. 1. Zmiany stężenia antybiotyku w osoczu po podaniu drogą pokarmową;  $C_{maks}$  – najwyższe stężenie leku,  $t_{maks}$  – czas, w którym wystąpiło najwyższe stężenie leku, AUC – pole powierzchni pod krzywą zależności stężenia od czasu

kurczętom wpłynęło zarówno na  $t_{maks}$ , jak i  $C_{maks}$ , sygnalizując opóźnioną absorpcję i niższe stężenia tego leku w osoczu oraz istotnie statystycznie niższe wartości AUC i biodostępności względem zdrowych osobników. Mniejszą biodostępność można powiązać ze zmianami patologicznymi układu pokarmowego występującymi podczas kokcydiozy, tym samym autor sugeruje dostosowanie dawki antybiotyku w przypadku podawania *per os* zarażonym kurczętom (13).

Z kolei wpływ zarażenia na dystrybucję sulfachinoksaliny u kurcząt został określony przez Williamsa i wsp. (14), którzy zauważyli 3,5-krotnie większe stężenia tego sulfonamidu w tkankach kurcząt zarażonych *Eimeria acervulina* lub *E. tenella* w porównaniu do grupy zdrowych ptaków. Natomiast u kurcząt eksperymentalnie zakażonych *E. coli* zaobserwowano, że najwyższe stężenie enrofloksacyny w osoczu wystąpiło później i było niższe niż u grupy zdrowych zwierząt. Również inne parametry, takie jak okres półtrwania eliminacji i średni czas przebywania leku były znacząco krótsze u chorych ptaków przy zbliżonej biodostępności po podaniu dostępnym antybiotyku (15).

Różnice w farmakokinetyce marbofloksacyny zaobserwowano u zdrowych i zakażonych *Pasteurella multocida* królików zarówno przy aplikacji antybiotyku *i.v.*, jak również *i.m.* Stężenia w osoczu były wyższe u chorych królików w porównaniu do zdrowych przy obu sposobach dozowania. Przy podaniu dożylnym wartości okresu półtrwania eliminacji, pole powierzchni pod krzywą, pole powierzchni pierwszego momentu (AUMC) i średni czas przebywania leku były znacząco wyższe, podczas gdy klirens całkowity był znacząco niższy u chorych zwierząt. Podobna sytuacja miała miejsce w przypadku podania *i.m.*, gdzie  $t_{1/2}$ , AUC, AUMC oraz  $C_{maks}$  były istotnie wyższe u chorych królików. Dodatkowo wyznaczono parametry PK-PD, takie jak  $C_{maks}/MIC$  oraz AUC/MIC, które u chorych zwierząt były znacząco wyższe, wskazując na korzystne właściwości farmakodynamiczne marbofloksacyny u chorych królików (16).

Badanie porównawcze w farmakokinetyce orbifloksacyny u kaczek zdrowych i zakażonych *P. multocida* przeprowadził Tohamy (17). Z przeprowadzonych badań wynika, że profil farmakokinetyczny orbifloksacyny uległ zmianie pod wpływem zakażenia, co zostało zaobserwowane wyższymi stężeniami leku w osoczu u chorych zwierząt. Ponadto tempo dystrybucji i eliminacji leku było w znacznym stopniu niższe u zakażonych osobników.

Z kolei u kóz karłowatych eksperymentalnie zakażonych szczepem *Pasteurella haemolytica* porównywano farmakokinetykę doksycykliny podanej domięśniowo.

Okres półtrwania eliminacji i objętość dystrybucji były istotnie statystycznie wyższe ( $p < 0,05$ ) u zainfekowanych osobników, natomiast stała szybkości eliminacji oraz okres półtrwania absorpcji były zdecydowanie niższe u kóz z zapaleniem płuc ( $p < 0,01$ ). Statystycznych różnic nie zaobserwowano w przypadku pola powierzchni pod krzywą pomimo większej jego wartości u chorych zwierząt. Pomimo że zakażenie zwiększyło okres półtrwania eliminacji doksycykliny, to klirens nie uległ istotnej zmianie. Tym samym można wywnioskować, że całkowita eliminacja leku nie uległa zmianie pod wpływem zakażenia (18).

W innym badaniu porównującym farmakokinetykę i dystrybucję tkankową amoksycyliny podanej *i.m.* zdrowym i zakażonym *Salmonella* Typhimurium świniom stwierdzono, że inokulacja chorobotwórczym szczepem wpłynęła na profil stężenia antybiotyku w osoczu w czasie poprzez znacząco szybszą absorpcję leku z miejsca iniekcji oraz zwiększenie okresu półtrwania eliminacji i objętości dystrybucji w porównaniu ze zdrowymi zwierzętami. Z kolei dystrybucja amoksycyliny do ściany jelita była niższa niż u zdrowych świń, chociaż nie była istotna statystycznie (19).

Badano również wpływ zakażenia przewodu pokarmowego wywołanego *S. Typhimurium* u świń na farmakokinetykę innego antybiotyku – danofloksacyny, podanego *i.v.* Zakażenie zmniejszyło eliminację danofloksacyny z krwiobiegu w wyniku zwiększenia okresu półtrwania eliminacji z 6,7 h u zdrowych do 9,4 h u zakażonych świń oraz zmniejszenia klirensu z 0,57 l/h/kg u zdrowych do 0,29 l/h/kg u zakażonych osobników. Dodatkowo objętość dystrybucji w stanie stacjonarnym u chorych świń wyniosła 3,8 l/kg i była niższa niż u zdrowych (5,2 l/kg). Z kolei wartość AUC u zakażonych świń (8,76  $\mu\text{g/ml} \times \text{h}$ ) była niemal dwukrotnie większa niż u zdrowych (4,48  $\mu\text{g/ml} \times \text{h}$ ). W przypadku analizowanych tkanek przewodu pokarmowego (jelito czcze, kręte, kątnica, okrężnica) u zakażonych zwierząt wartości AUC były wyższe niż u zdrowych, z wyjątkiem kątnicy. Jednakże porównując stosunek  $AUC_{tkanka}/AUC_{osocze}$ , to u zakażonych świń był on niższy, co sugeruje zmniejszoną dystrybucję tego leku do tkanek (20).

Zmniejszoną dystrybucję danofloksacyny do tkanek zaobserwowano u zakażonych szczepem *P. multocida* kurcząt przy podaniu leku drogą pokarmową. Zarówno stosunek  $AUC_{tkanka}/AUC_{osocze}$ , jak i  $C_{maks}(tkanka)/C_{maks}(osocze)$  dla płuc, wątroby i nerek był niższy u chorych ptaków. Jedynie w przypadku mięśni nie zaobserwowano istotnych różnic. Dodatkowo stężenie maksymalne antybiotyku było niższe w osoczu, płucach, wątrobie i nerkach

zakażonych kurcząt. Jednak nie wystąpiły różnice w okresie półtrwania eliminacji tego leku w osoczu i tkankach pomiędzy grupami, co sugeruje, że zakażenie *P. multocida* nie ma oczywistego wpływu na eliminację danofloksacyny u kurcząt (21).

Z kolei w badaniach porównawczych farmakokinetyki tulatromycyny przeprowadzonych na świniach zdrowych i zakażonych *A. pleuropneumoniae* zaobserwowano, że zakażenie prowadziło do zmian w profilu farmakokinetycznym tego antybiotyku, zwiększając zarówno AUC w osoczu, jak i w badanych tkankach i narządach (płuca, mięśnie, nerki, wątroba, tłuszcz, miejsce iniekcji) oraz wydłużając jego eliminację z organizmu. Największe różnice w wartościach AUC pomiędzy chorymi a zdrowymi świniami stwierdzono w wątrobie (wzrost o 118%) oraz kolejno w miejscu iniekcji (85%), tłuszczu (63%), mięśniach (56%), nerkach (52%), płucach (29%) i osoczu (11%). Dodatkowo u zakażonych świń obserwowano zwiększoną dystrybucję tego leku do tkanek, co obrazuje wyższy stosunek  $AUC_{tkanka}/AUC_{osocze}$  w porównaniu do grupy zdrowej. Zakażenie w niewielkim stopniu wpłynęło na tempo eliminacji antybiotyku z krwiobiegu, jednakże w przypadku tkanek obserwowano wzrost  $t_{1/2}$  o 13% w przypadku mięśni i tłuszczu, 14% w nerkach, 15% w płucach, 21% w wątrobie i o 35% w przypadku miejsca iniekcji (22, 23).

### Wpływ mastitis

Jednym z najpoważniejszych problemów w hodowli krów mlecznych jest leczenie zapalenia gruczołu mlekowego (*mastitis*), wywołanego zarówno przez chorobotwórcze i butujące w środowisku drobnoustroje powodujące znaczne zmniejszenie pozyskiwanego mleka, przyczyniając się tym samym do strat finansowych. *Mastitis* powoduje fizyczne i chemiczne zmiany zarówno w mleku, jak i sutkach, które potencjalnie mogą zmienić dystrybucję leków podawanych dowymieniowo.

Różnice w farmakokinetyce leków przeciwbakteryjnych stosowanych do leczenia zapalenia gruczołu mlekowego zaobserwowano w przypadku cefoperazonu podanego dowymieniowo krowom zdrowym i ze stwierdzonym subklinicznym *mastitis* wywołanym przez *Staphylococcus aureus*. Z badań tych wynika, że okres półtrwania eliminacji antybiotyku w mleku był dłuższy u zdrowych krów oraz zaobserwowano u nich wyższą wartość pola powierzchni stężenia od czasu, natomiast przechodzenie cefoperazonu do krwiobiegu było znikome, jednakże w większym stopniu w przypadku krów z *mastitis*, prawdopodobnie na skutek uszkodzenia połączeń komórek nabłonka (24). Natomiast przy

podawaniu ceftiofuru drogą domięśniową krowom zdrowym i ze stwierdzonym ostrym *mastitis* Gorden i wsp. (25) zaobserwowali u grupy chorych zwierząt dwukrotnie większą objętość dystrybucji i klirensu. Dodatkowo, grupa zwierząt chorych miała niższe AUC oraz stężenie maksymalne leku w porównaniu do grupy kontrolnej.

Znaczące różnice w farmakokinetyce norfloksacyny podanej *i.v.* zaobserwowano pomiędzy zdrowymi i chorymi na *mastitis* krowami. Z badań tych wyłania się trend zwiększającego klirensu antybiotyku u krów z subklinicznym (*S. aureus*) i ostrym (*E. coli*) *mastitis* skorelowany ze stopniem intensywności przebiegu choroby. Objętość dystrybucji była niższa u obu grup zakażonych zwierząt w porównaniu ze zdrowymi, przy czym tylko w przypadku ostrego *mastitis* stwierdzono różnice istotne statystycznie. Średni czas przebywania antybiotyku u krów z subklinicznym *mastitis* był 2 razy krótszy, a u krów z ostrym zakażeniem 3 razy krótszy w stosunku do zdrowych zwierząt. Analogiczny efekt zaobserwowano w przypadku okresu półtrwania. Dodatkowo stwierdzono wysokie stężenia norfloksacyny w mleku, porównując je z odpowiednimi stężeniami w osoczu, co świadczy o tym, że antybiotyk ten w dużym stopniu przenika z osocza do mleka, przy czym największe wartości stężeń norfloksacyny w mleku obserwowane były w przypadku grupy kontrolnej. Z kolei średnie wartości AUC antybiotyku w mleku pobranym z zainfekowanej części wymienia od krów z ostrym i subklinicznym *mastitis* były znacząco niższe porównując je z wartościami AUC w mleku pobranym ze zdrowych ćwiartek tego samego wymienia (26).

W przypadku azytromycyny, antybiotyku niedozwolonego do stosowania u zwierząt produkcyjnych, podanego *i.m.*, porównywano jego profil farmakokinetyczny w osoczu i mleku u krów mlecznych zdrowych i z objawami *mastitis*. Chociaż nie zaobserwowano statystycznie istotnych różnic w parametrach farmakokinetycznych tego antybiotyku zarówno w osoczu, jak i mleku pomiędzy obiema grupami, to w przypadku mleka pobranego od krów z *mastitis* obserwowano jego większą penetrację i wolniejszą eliminację (27).

Z kolei u krów mlecznych z subkliniczną postacią *mastitis* wywołanym przez *S. aureus*, którym podano azytromycynę *i.m.* zaobserwowano, że obecność zakażenia w ćwiartkach wymienia ma znaczący wpływ na takie parametry PK antybiotyku w mleku, jak zwiększone o ponad 50% AUC, zmniejszony o 10%  $t_{maks}$  po drugiej dawce antybiotyku i o 25% klirens z gruczołu sutkowego ( $Cl_{mam}/F$ ), co w przypadku ostatniego parametru wskazuje na

szybszą eliminację azytromycyny ze zdrowych ćwiartek wymienia niż z ćwiartek wymienia ze stwierdzonym *mastitis* (28).

### Wpływ koinfekcji

Nierzadkim zjawiskiem w praktyce weterynaryjnej jest sytuacja, w której dochodzi do równoczesnego zakażenia dwoma czynnikami chorobotwórczymi (koinfekcja). W przypadku chorób układu oddechowego drobiu często zakażenie mykoplazmami jest dodatkowo eskalowane innymi zarazkami, np. *E. coli*. Xiao i wsp. (29) badali wpływ mieszanego zakażenia *Mycoplasma gallisepticum* i *E. coli* na farmakokinetykę walnemuliny u brojlerów. Porównując swoje wyniki z parametrami farmakokinetycznymi tego samego antybiotyku podanego *i.m.* oraz *p.o.* w tej samej dawce (10 mg/kg m.c.) zdrowym brojlerom (30), zaobserwowali, że dyspozycja leku (dyspozycja i eliminacja) była opóźniona u zakażonych kurcząt w porównaniu do grupy zdrowych ptaków. Niemal 10-krotne zwiększenie  $C_{maks}$  zaobserwowano u chorych brojlerów przy obu sposobach podawania leku, jak również późniejsze wystąpienie  $t_{maks}$ . Dodatkowo u zakażonych kurcząt zaobserwowano zmniejszony klirens i zwiększone wartości AUC. Jedynym parametrem, który u obu grup nie uległ większej zmianie, był okres półtrwania eliminacji, co może mieć związek z głównym sposobem eliminacji walnemuliny, tj. z żółcią.

W przypadku świń badano wpływ koinfekcji wirusem zespołu rozrodczo-oddechowego świń (PRRSV) i *Streptococcus suis* na farmakokinetykę ceftiofuru podanego *i.m.* U zakażonych świń zaobserwowano niższe stężenia ceftiofuru w osoczu, AUC (mniejsze o 18%) i  $C_{maks}$  (o 23%) oraz wzrost klirensu ( $Cl/F$ ) o 24% i objętości dystrybucji ( $Vz/F$ ) o 30%, natomiast nie stwierdzono różnic pomiędzy badanymi grupami w przypadku  $t_{1/2}$  i MRT. Znacząca redukcja  $C_{maks}$  i AUC na skutek choroby sugeruje, że biodostępność uległa zmniejszeniu, co bezpośrednio przekłada się na zmniejszoną absorpcję leku do krwiobiegu (31). Wyniki wyżej zaprezentowanych badań są zgodne z wcześniejszymi badaniami farmakokinetycznymi ceftiofuru podanego *i.m.* świniom zdrowym i zakażonym PRRSV (32), gdzie u świń chorych również zaobserwowano, lecz w większym stopniu niższe wartości  $C_{maks}$  (o 53%) i AUC (o 70%) w stosunku do grupy kontrolnej. Ponadto u świń z PRRSV nastąpił wzrost wartości  $Cl/F$  o 234% i  $Vz/F$  o 116%, natomiast skróceniu uległy  $t_{1/2}$  i MRT o niecałe 40%. Powyższe wyniki sugerują, że zakażenie PRRSV powoduje wzrost tempa eliminacji ceftiofuru objawiający się spadkiem całkowitej zawartości tego antybiotyku w osoczu u chorych świń.

### Wpływ gorączki

Gorączka jest jednym z najważniejszych klinicznych objawów większości bakteryjnych zakażeń u zwierząt. W przypadku królików porównywano farmakokinetykę cefepimu podawanego dożylnie u zdrowych i z eksperymentalnie wywołaną gorączką szczepem *E. coli*. U zakażonych osobników zaobserwowano znaczący spadek w objętości dystrybucji (o 22%) i klirensie (o 33%) w porównaniu do zwierząt zdrowych. Z kolei wywołana gorączka spowodowała zwiększenie  $t_{1/2}$  o 7%, MRT o 17%, AUC o 49% i AUMC o 74%, co odzwierciedla dłuższe pozostawanie antybiotyku w organizmie. Jednakże pomimo stwierdzonego wpływu gorączki na kinetykę sugerującą, że nie jest konieczne zmienianie sposobu dawkowania tego antybiotyku u chorych osobników (33).

Jeszcze większe różnice w parametrach farmakokinetycznych pomiędzy zdrowymi a chorymi królikami zaobserwowano w przypadku podawania domięśniowego cefepimu w takich samych warunkach doświadczalnych jak powyżej. Co prawda zaobserwowano spadek  $t_{1/2}$  o 22% u królików z wywołaną gorączką, jednakże już MRT wzrósł o 25%, AUC ponad dwukrotnie, a AUMC niemal trzykrotnie co wskazuje na dłuższe pozostawanie antybiotyku u królików z wywołaną gorączką (34). Porównując te dwa badania, można dojść do wniosku, że w tym wypadku różnice w parametrach farmakokinetycznych mogą być związane również ze sposobem aplikacji leku.

Znaczące różnice zaobserwowano w farmakokinetyce marbofloksacyny podawanej *i.v.* zdrowym i z wywołaną endotoksyną *E. coli* gorączką u kóz. U zwierząt z gorączką stężenia marbofloksacyny były wyższe w każdym badanym punkcie czasowym. Dystrybucja antybiotyku uległa pod wpływem gorączki zmniejszeniu. Dodatkowo proces eliminacji również nie pozostał obojętny na zaburzący homeostazę czynnik, co odzwierciedla niemal dwukrotnie mniejsza wartość klirensu. Konsekwencją zmniejszonego klirensu jest zwiększona prawie dwukrotnie wartość AUC tego antybiotyku, tym samym MRT również uległ niewielkiemu zwiększeniu u chorych zwierząt. Fakt, że okresy półtrwania eliminacji u obu badanych grup kóz nie różniły się istotnie statystycznie, wynikał z tego, że to parametr hybrydowy zależny jest od klirensu i objętości dystrybucji. W tym przypadku u chorych kóz oba parametry uległy zmniejszeniu, co mogło wpłynąć na zbliżone wartości okresów półtrwania eliminacji u obu grup. Opóźnienie w eliminacji leku może być wynikiem modyfikacji w prawidłowym

funkcjonowaniu nerek i/lub wątroby wywołanymi przez toksynę (35).

Z kolei u cieląt, u których badano wpływ endotoksyny *E. coli* na kinetykę dyspozycji oksytetracykliny, po aplikacji *i.v.* zauważono znaczący jej udział w zmianie takich parametrów, jak zmniejszenie objętości dystrybucji, średniego czasu przebywania leku w organizmie oraz okresu półtrwania eliminacji antybiotyku bez wpływu na jego klirens (36). Inną sytuację zauważono, porównując farmakokinetykę florfenikolu u zdrowych owiec i owiec z gorączką wywołaną lipopolisacharydem (LPS) *E. coli*. U chorych osobników istotnie statystycznie wzrosły parametry, takie jak AUC oraz  $t_{1/2}$ , natomiast zmniejszeniu uległ klirens osoczowy w porównaniu do zdrowych zwierząt. Nie zaobserwowano istotnych różnic w przypadku objętości dystrybucji w stanie stacjonarnym pomiędzy obiema grupami. Tym samym można stwierdzić, że LPS zmniejsza zdolność organizmu do eliminacji florfenikolu poprzez obniżenie klirensu, przyczyniając się do wyższych stężeń tego antybiotyku w osoczu owiec (37).

### Wpływ zaburzenia czynności wątroby i nerek

Wątroba jest najważniejszym narządem biorącym udział w metabolizowaniu leków oraz ich usuwaniu. Zaburzenia czynności wątroby mogą wpływać na wiele problemów związanych z farmakokinetyką leków, takie jak zaburzenia w zmianie metabolizmu wątrobowego leków, wydzielaniu żółci czy przepływu krwi przez wątrobę (38). Nerki są poza wątrobą kluczowym organem biorącym udział w metabolizowaniu i wydalaniu leków wraz z moczem. W przypadku niewydolności nerek oczywistym efektem tego stanu chorobowego jest zmniejszenie wydalania przez nerki i w mniejszym stopniu metabolizm nerkowy.

Literatura naukowa jest uboga w pozycje dotyczące badania wpływu niewydolności wątroby i/lub nerek u zwierząt na farmakokinetykę leków stosowanych w medycynie weterynaryjnej. Z badania przeprowadzonego na zdrowych i z uszkodzoną wątrobą świniami miniaturowych, którym podano chloramfenikol wynika, że u zwierząt z chorą wątrobą okres półtrwania był prawie dwukrotnie wyższy w wyniku zmniejszenia klirensu całkowitego (39). Z kolei w innym badaniu wpływu niewydolności wątroby i nerek na farmakokinetykę enrofloksacyliny u szczurów nie stwierdzono różnic w profilu farmakokinetycznym w przypadku niewydolności wątroby, jednakże w przypadku zaburzeń czynności nerek zaobserwowano zdecydowanie wydłużony okres półtrwania eliminacji enrofloksacyliny w porównaniu

z grupą kontrolną. Ponadto klirens i objętość dystrybucji znacząco zmniejszyły się przy niewydolności nerek. Wyniki tych badań sugerują, że zaburzenie czynności nerek może mieć wpływ na farmakokinetykę enrofloksacyliny (40).

Szczególnie istotne z klinicznego punktu widzenia komplikacje mogą wystąpić podczas stosowania aminoglikozydów u zwierząt z niewydolnością nerek. Badanie farmakokinetyki gentamycyny u młodych koni przed i po wystąpieniu nefrotoksyczności wywołanej tym antybiotykiem ujawniło upośledzoną zdolność organizmu do eliminacji tego leku. Zaobserwowano, że klirens uległ zmniejszeniu o 40% i w nieco mniejszym stopniu objętość dystrybucji (o 20%), jednakże okres półtrwania eliminacji pozostał na podobnym poziomie. Nefrotoksyczność zaobserwowano u najmłodszych źrebiąt, co sugeruje również wpływ wieku na otrzymane parametry farmakokinetyczne (41).

### Podsumowanie

We współczesnej antybiotykoterapii przy wyborze antybiotyku powinno się uwzględnić nie tylko jego aktywność i szerokie spektrum działania przeciwbakteryjnego, ale również parametry farmakokinetyczne opisujące stopień wchłaniania, przenikanie do płynów i tkanek warunkujące terapeutyczne stężenie antybiotyku w miejscu działania. Należy mieć również na uwadze bezpieczeństwo zdrowia konsumentów żywności pochodzenia zwierzęcego, poprzez takie stosowanie leków przeciwbakteryjnych, aby wykluczyć możliwość występowania ich pozostałości w żywności. W świetle przeprowadzonych rozważań można stwierdzić, że stany chorobowe są istotnym, jeśli nie głównym, czynnikiem wpływającym na farmakokinetykę i pozostałości leków przeciwbakteryjnych stosowanych w medycynie weterynaryjnej. Argument ten przewija się prawie w każdej publikacji, w której porównywane są parametry farmakokinetyczne leków u zdrowych i chorych zwierząt. Aby uniknąć niejasności wynikających z możliwych różnic w profilach farmakokinetycznych leków pomiędzy zdrowymi a chorymi zwierzętami, jednym z rozwiązań jest określenie profilu zanikania antybiotyku w przypadkach klinicznych czy też w modelu z wywołanym stanem chorobowym najbardziej zbliżonym do rzeczywistości. Jednakże nie próbuje się osiągnąć tego celu z różnych względów (etycznych, ekonomicznych, naukowych). Zamiast tego polega się wyłącznie na badaniach farmakokinetycznych i zanikania pozostałości leków prowadzonych wyłącznie na zdrowych zwierzętach. Wyniki tak prowadzonych badań mają znaczenie w kwestii leczenia zwierząt

i bezpieczeństwa zdrowia konsumentów po pierwsze w kontekście skuteczności leczenia, które może dawać inne efekty od zakładanych, a po drugie ze względu na możliwość występowania pozostałości leków w tkankach i produktach pochodzenia zwierzęcego.

### Piśmiennictwo

1. Toutain P.L., Bousquet-Mélou A.: Plasma clearance. *J. Vet. Pharmacol. Ther.* 2004, **27**, 415–425.
2. Toutain P.L., Bousquet-Mélou A.: Plasma terminal half-life. *J. Vet. Pharmacol. Ther.* 2004, **27**, 427–439.
3. Toutain P.L., Bousquet-Mélou A.: Volumes of distribution. *J. Vet. Pharmacol. Ther.* 2004, **27**, 441–453.
4. Toutain P.L., Bousquet-Mélou A.: Bioavailability and its assessment. *J. Vet. Pharmacol. Ther.* 2004, **27**, 455–466.
5. Fink-Gremmels J., van Miert A.S.: Veterinary drugs: disposition, biotransformation and risk evaluation. *Analyst* 1994, **119**, 2521–2528.
6. Morgan E.T.: Impact of infectious and inflammatory disease on cytochrome P450-mediated drug metabolism and pharmacokinetics. *Clin. Pharmacol. Ther.* 2009, **85**, 434–438.
7. Pijpers A., Schoevers E.J., van Gogh H., van Leengoed L.A., Visser I.J., van Miert A.S., Verheijden J.H.: The influence of disease on feed and water consumption and on pharmacokinetics of orally administered oxytetracycline in pigs. *J. Anim. Sci.* 1991, **69**, 2947–2954.
8. Liu J., Fung K.F., Chen Z., Zeng Z., Zhang J.: Pharmacokinetics of florfenicol in healthy pigs and in pigs experimentally infected with *Actinobacillus pleuropneumoniae*. *Antimicrob. Agents Chemother.* 2003, **47**, 820–823.
9. Mengelers M.J.B., Vangogh E.R., Kuiper H.A., Pijpers A., Verheijden J.H.M., van Miert A.S.: Pharmacokinetics of sulfadimethoxine and sulfamethoxazole in combination with trimethoprim after intravenous administration to healthy and pneumonic pigs. *J. Vet. Pharmacol. Ther.* 1995, **18**, 243–253.
10. Friis C., Nielsen J.P.: Penetration of danofloxacin into the respiratory tract tissues and secretions in healthy and in *Actinobacillus pleuropneumoniae* infected pigs. Proceedings of the 7<sup>th</sup> EAVPT Congress, Madrid, Spain. *J. Vet. Pharmacol. Ther.* 1997, **20** (Suppl. 1), 108–109.
11. Naccari F., Giofre F., Pellegrino M., Calo M., Licata P., Carli S.: Effectiveness and kinetic behaviour of tilmosin in the treatment of respiratory infections in sheep. *Vet. Rec.* 2001, **148**, 773–776.
12. Godoy C., Castells G., Martí G., Capece B.P., Pérez F., Colom H., Cristófol C.: Influence of a pig respiratory disease on the pharmacokinetic behaviour of amoxicillin after oral *ad libitum* administration in medicated feed. *J. Vet. Pharmacol. Ther.* 2011, **34**, 265–276.
13. Kandeel M.: Pharmacokinetics and oral bioavailability of amoxicillin in chicken infected with caecal coccidiosis. *J. Vet. Pharmacol. Ther.* 2015, **38**, 504–507.
14. Williams R.B., Farebrother D.A., Latter V.S.: Coccidiosis: A radiological study of sulphaminoxaline distribution in infected and uninfected chickens. *J. Vet. Pharmacol. Ther.* 1995, **18**, 172–179.
15. Soliman G.A.: Tissue distribution and disposition kinetics of enrofloxacin in healthy and *E. coli* infected broilers. *Dtsch. Tierarztl. Wschr.* 2000, **107**, 23–27.
16. Abo-el-Sooud K., Goudah A.: Influence of *Pasteurella multocida* infection on the pharmacokinetic behavior of marbofloxacin after intravenous and intramuscular administrations in rabbits. *J. Vet. Pharmacol. Ther.* 2010, **33**, 63–68.
17. Tohamy M.A.: Comparative pharmacokinetics of orbifloxacin in healthy and *Pasteurella multocida* infected ducks. *Br. Poult. Sci.* 2011, **52**, 639–644.
18. Ole-Mapenay L.M., Mitema E.S., Maitho T.E.: Aspects of the pharmacokinetics of doxycycline given to healthy and pneumonic East African dwarf goats by intramuscular injection. *Vet. Res. Commun.* 1997, **21**, 453–462.
19. Agersø H., Friis Ch., Nielsen J.P.: Pharmacokinetics and tissue distribution of amoxicillin in healthy and *Salmonella typhimurium*-inoculated pigs. *Am. J. Vet. Res.* 2000, **61**, 992–996.
20. Lindecrona R.H., Friis C., Nielsen J.P.: Pharmacokinetics and penetration of danofloxacin into the gastrointestinal tract in healthy and in *Salmonella typhimurium* infected pigs. *Res. Vet. Sci.* 2000, **68**, 211–216.
21. Zeng Z., Deng G., Shen X., Rizwan-Ul-Haq M., Zeng D., Ding H.: Plasma and tissue pharmacokinetics of

- danofloxacin in healthy and in experimentally infected chickens with *Pasteurella multocida*. *J. Vet. Pharmacol. Therap.* 2011, **34**, 101–104.
22. Gajda A., Bladek T., Jablonski A., Posyniak A.: The influence of *Actinobacillus pleuropneumoniae* infection on tulathromycin pharmacokinetics and lung tissue disposition in pigs. *J. Vet. Pharmacol. Therap.* 2016, **39**, 176–182.
  23. Bladek T., Posyniak A., Jablonski A., Gajda A.: Pharmacokinetics of tulathromycin in edible tissues of healthy and experimentally infected pigs with *Actinobacillus pleuropneumoniae*. *Food Addit. Contam. A.* 2015, **32**, 1823–1832.
  24. Cagnardi P., Villa R., Gallo M., Locatelli C., Carli S., Moroni P., Zonca A.: Cefoperazone sodium preparation behavior after intramammary administration in healthy and infected cows. *J. Dairy Sci.* 2010, **93**, 4105–4110.
  25. Gorden P.J., Kleinhenz M.D., Wulf L.W., KuKanich B., Lee C.J., Wang C., Coetzee J.F.: Altered plasma pharmacokinetics of ceftiofur hydrochloride in cows affected with severe clinical mastitis. *J. Dairy Sci.* 2016, **99**, 505–514.
  26. Gips M., Soback S.: Norfloxacin pharmacokinetics in lactating cows with sub-clinical and clinical mastitis. *J. Vet. Pharmacol. Ther.* 1999, **22**, 202–208.
  27. Turic E., Mestorino N., Pesoa J., Colantonio M., Errecalde J.: Azithromycin serum and milk concentrations after intramuscular administration in healthy and mastitic milk cows. Proceedings of the 9<sup>th</sup> International Congress of The European Association for Veterinary Pharmacology and Toxicology. *J. Vet. Pharmacol. Ther.* 2003, **26** (Suppl. 1), 130.
  28. Lucas M.F., Errecalde J.O., Mestorino N.: Pharmacokinetics of azithromycin in lactating dairy cows with subclinical mastitis caused by *Staphylococcus aureus*. *J. Vet. Pharmacol. Ther.* 2010, **33**, 132–140.
  29. Xiao X., Zhao D.H., Yang X., Shi W., Deng H., Ma J., Zhang S., Liu Y.H.: *Mycoplasma gallisepticum* and *Escherichia coli* mixed infection model in broiler chickens for studying valnemulin pharmacokinetics. *J. Vet. Pharmacol. Ther.* 2014, **37**, 99–102.
  30. Wang R., Yuan L.G., He L.M., Zhu L.X., Luo X.Y., Zhang C.Y., Yu J.J., Fang B.H., Liu Y.H.: Pharmacokinetics and bioavailability of valnemulin in broiler chickens. *J. Vet. Pharmacol. Ther.* 2011, **34**, 247–251.
  31. Day D.N., Sparks J.W., KARRIER L.A., Stalder K.J., Wulf L.W., Zhang J., Kinyon J.M., Stock M.L., Gehring R., Wang C., Ellingson J., Coetzee J.F.: Impact of an experimental PRRSV and *Streptococcus suis* coinfection on the pharmacokinetics of ceftiofur hydrochloride after intramuscular injection in pigs. *J. Vet. Pharmacol. Ther.* 2015, **38**, 475–481.
  32. Tantivanont A., Yimprasert W., Werawatganone P., Nilubol D.: Pharmacokinetics of ceftiofur hydrochloride in pigs infected with porcine reproductive and respiratory syndrome virus. *J. Antimicrob. Chemother.* 2009, **63**, 369–373.
  33. Abd El-Aty A.M., Goudah A., Mouneir S.M., Sunwoo Y.E., Jang J.H., Shin J.G., Shim J.H., Shimoda M.: Acute-phase response alters the disposition kinetics of cefepime following intravenous administration to rabbits. *Vet. Res. Commun.* 2007, **31**, 67–75.
  34. Goudah A., Mouneir S.M., Shim J.A., Abd El-Aty A.M.: Influence of endotoxin induced fever on the pharmacokinetics of intramuscularly administered cefepime in rabbits. *J. Vet. Sci.* 2006, **7**, 151–155.
  35. Waxman S., San Andrés M.D., González F., De Lucas J.J., San Andrés M.L., Rodríguez C.: Influence of *Escherichia coli* endotoxin-induced fever on the pharmacokinetic behavior of marbofloxacin after intravenous administration in goats. *J. Vet. Pharmacol. Therap.* 2003, **26**, 65–69.
  36. Kumar R., Malik J.K.: Influence of endotoxin on the disposition kinetics and dosage regimens of oxytetracycline in calves. *J. Vet. Pharmacol. Ther.* 2003, **26**, 159–164.
  37. Pérez R., Palma C., Drápela C., Sepulveda M., Espinoza A., Peñailillo A.K.: Pharmacokinetics of florfenicol after intravenous administration in *Escherichia coli* lipopolysaccharide-induced endotoxaemic sheep. *J. Vet. Pharmacol. Ther.* 2015, **38**, 144–149.
  38. Shaffer E.A.: Hepatic and biliary disorders. *The Merck Manual of Diagnosis and Therapy*, 18<sup>th</sup> edn. Eds Porter, R.S. & Jones, T.V. 2006, 184–248.
  39. Kroker R.: The pharmacokinetic behaviour of chloramphenicol in liver-damaged mini-pigs. *J. Vet. Pharmacol. Therap.* 1985, **8**, 82–87.
  40. Hwang Y.H., Kim M.S., Song I.B., Lim J.H., Park B.K., Yun H.I.: Altered pharmacokinetics of enrofloxacin in experimental models of hepatic and renal impairment. *Vet. Res. Commun.* 2009, **33**, 481–487.
  41. Riviere J.E., Coppoc G.L., Hinsman E.J., Carlton W.W., Traver D.S.: Species dependent gentamicin pharmacokinetics and nephrotoxicity in the young horse. *Fundam. Appl. Toxicol.* 1983, **3**, 448–457.