

Antibiotinių medžiagų vartojimas ir metabolizmas žmogaus organizme

Mindaugas Būta, Klaipėdos Universitetas

Pharmaceuticals in the environment

EEA seminaro rezultatai (2010)

- ▶ Situacija atrodo blogesnė, nei prieš dešimt metų
- ▶ Lyginant su 1999, didesniam nerimui yra priežasčių. Dabar mes geriau suprantame daugelio į aplinką patenkančių vaistinių medžiagų ir jų derinių galimą toksinį poveikį jų gamybos, vartojimo ir atliekų šalinimo metu, nors ir nedideiais kiekiais. Be to, didėja vaistų suvartojimas skaičiuojant vienam gyventojui, tuo tarpu į aplinką patenkančių vaistinių medžiagų sebėseną ir kontrolę yra sudėtinga, o kai kurie nuotėkų valymo metodai turi trūkumų.
- ▶ Tikėtina, kad ši situacija ir toliau blogės, nes visuomenės senėjimas pareikalaus vis daugiau vaistų, todėl didės ilgai išliekančių, stabilių ar besikaupiančių medžiagų kiekis. Tai bus nepaisant mažinamo poveikio aplinkai, kas galėtų vykti plėtojantis labiau personalizuotai medicinai ir biologinių vaistų pažangai.
- ▶ Mokslinių tyrimų rezultatai patvirtina, kad ir žmonėms skirti, ir veterinariniai vaistai kelia pavojų aplinkai, o kai kurie ekotoksikologijos duomenys rodo, kad aplinkoje nustatomos koncentracijos daro žalingą poveikį.

Pharmaceuticals in the environment

EEA seminaro rezultatai (2010)

- ▶ **Mes turime atsižvelgti į poveikius per visą vaisto gyvavimo ciklą**
- ▶ Turime pereiti nuo kelių vaistų poveikio (rizikos) aplinkai vertinimo prie daug išsamesnio poveikio aplinkai valdymo per visą vaistų gyvavimo ciklą, įskaitant ir gamybą. Nesant tokio holistinio požiūrio yra realus pavojus, kad sumažėjęs poveikis aplinkai gyvavimo ciklo pabaigoje gali slėpti kitą žalą aplinkai, kylančią dar prieš vaistui patenkant į vaistinę.
- ▶ „Gyvavimo ciklo“ požiūris reiškia, kad stebima situacija prieš gamybą (įskaitant žaliavų ir energijos gamybą), gamybos metu bei vaistams ir jų skilimo produktams patekus į aplinką. Išplečiant poveikio aplinkai analizę įtraukus visą gyvavimo ciklą, mes galime sumažinti taršą. Nustatę „karštuosius taškus“, mes galime sukurti būdus, kaip išvengti ypač žalingo ar neefektyvaus poveikio.

Antibiotikai/Antimikrobiniai

- ▶ **Antibiotikai**: cheminės medžiagos, kurias gamina mikroorganizmai, slopinančios kitų mikroorganizmų augimą ar juos užmušančios
- ▶ **Antimikrobinės medžiagos**: cheminės medžiagos, nužudančios mikroorganizmus arba slopinančios jų augimą
- ▶ Baktericidinis ir bakteriostatinis veikimas.

Svarbiausi bakterijų fermentai

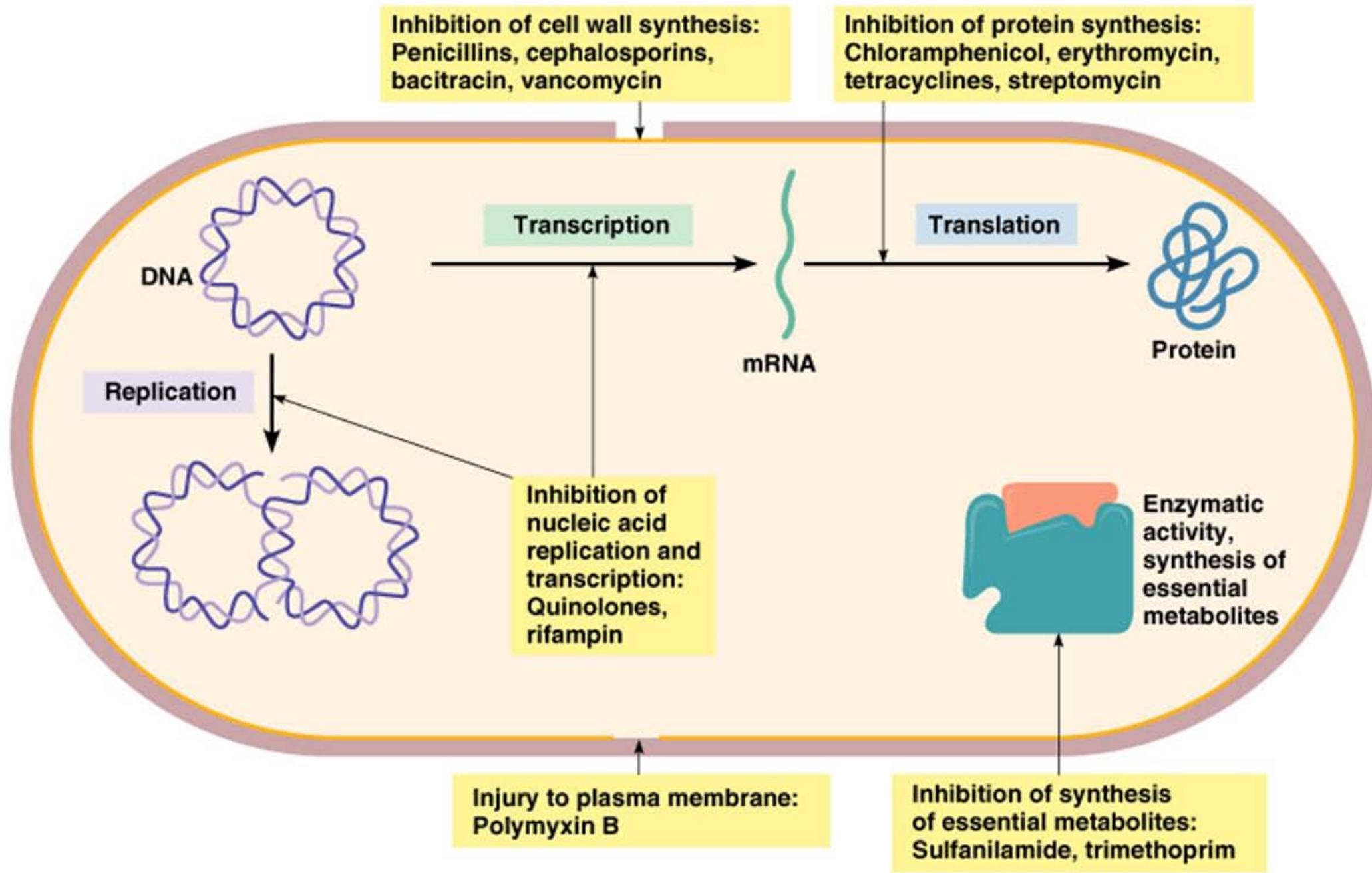
- ▶ Bakterijos turi savuosius fermentus, kurių funkcijos yra:
 - ▶ Ląstelės sienelės sintezė;
 - ▶ Baltymų sintezė;
 - ▶ DNR replikacija;
 - ▶ RNR sintezė;
 - ▶ Svarbiausiųjų metabolitų sintezė.

Veikimo mechanizmai

- ▶ Dauguma antibiotikų veikia slopindami įvairių viduląstelių molekulių, įskaitant DNR, RNR, ribosomų ir baltymų, sintezę.
- ▶ Sintetiniai sulfonamidai priskiriami antibiotikams, kurie netiesiogiai slopina nukleino rūgščių sintezę. Kai kurios antibakterinės medžiagos paveikia informacinės RNR susidarymą, tokiu būdu iškraipydamos bakterijos genetinę informaciją. Po transliacijos nuo tokios klaidingos iRNR gautas baltymas yra neveiksmingas.

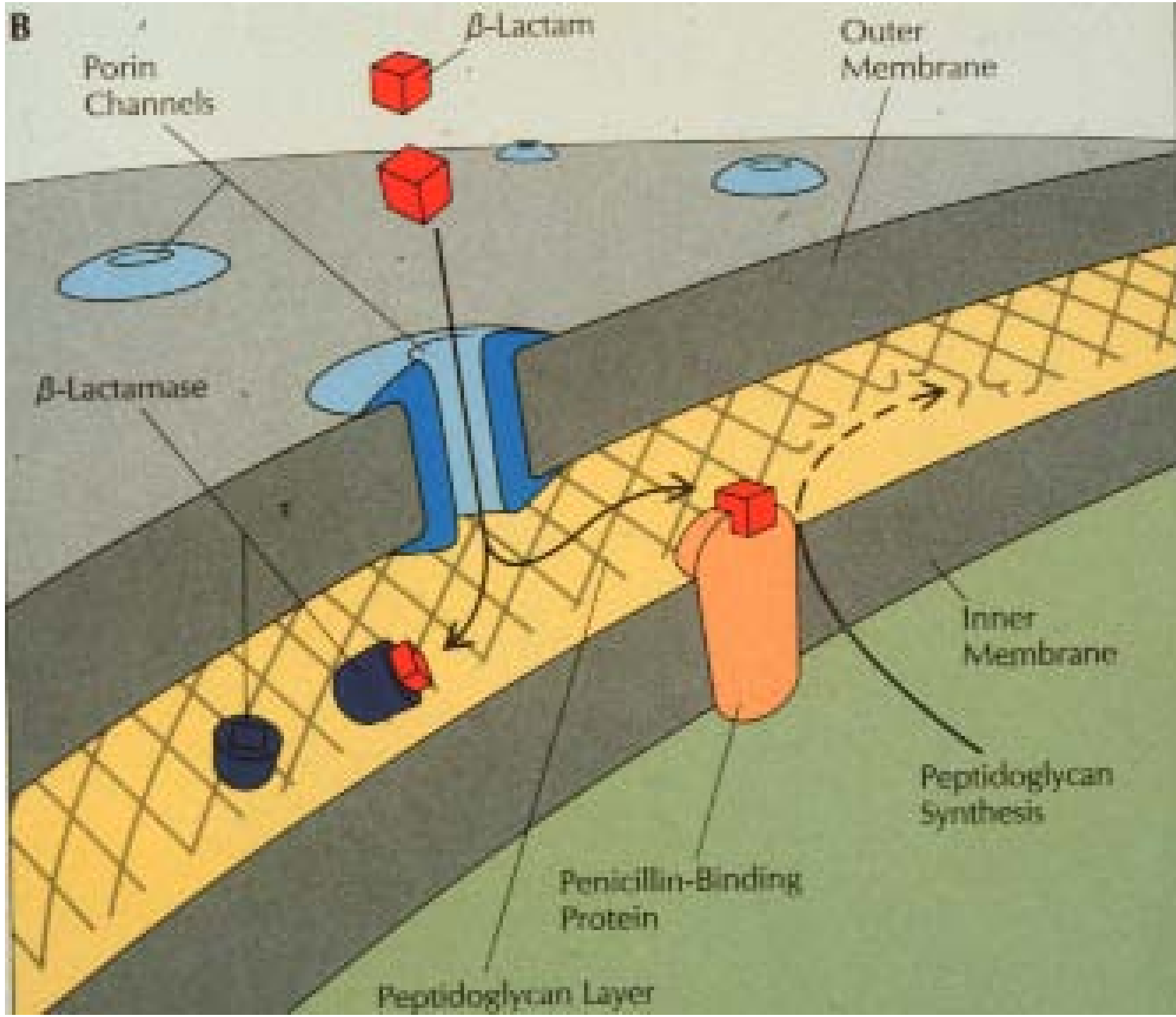
Kitokie veikimo mechanizmai

- ▶ Tetraciklinai konkuruoja su transportinėmis RNR molekulėmis;
- ▶ Aminoglikozidai sutrikdo genetinės informacijos nuskaitymą, todėl pagaminami defektyvūs baltymai;
- ▶ Chloramfenikolis neleidžia amino rūgštims prisijungti prie ilgėjančios polipeptidinės grandinės;
- ▶ Puromicinas lemia tai, kad polipeptidinės grandinės sintezė nutrūksta per anksti ir atpalaiduojamas nevisavertis baltymas.



Laštelės sienelės sintezės inhibitoriai

- ▶ Natūralūs penicilinai;
- ▶ Pusiau sintetiniai penicilinai;
- ▶ Sintetiniai penicilinai;
- ▶ Cefalosporinai;
- ▶ Prieštuberkulioziniai antibiotikai izoniazidas ir etambutolis sąveikauja su mikolinės rūgšties sinteze ar inkorporavimu;
- ▶ Karbapenemai (imipenemas, meropenemas, ertapenemas);
- ▶ Vankomicinas



Natūralus penicilinas

- ▶ Viename buteliuke yra 1 000 000 TV benzilpenicilino (benzilpenicilino natrio druskos pavidalu);
- ▶ Baktericidinis poveikis jautriems proliferuojantiems mikroorganizmams, slopinant sienelės sintezę;
- ▶ Jautrumo kriterijai pagal EUCAST (*angl. European Committee on Antimicrobial Susceptibility Testing*) - Mikroorganizmai (stafilokokai, streptokokai, *Moraxella catarrhalis*, *H. influenzae*) yra jautrūs, jeigu jų mažiausia slopinamoji koncentracija (MSK) yra $\leq 0,12 \mu\text{g/ml}$ ir atsparūs, jeigu MSK yra $\geq 25 \mu\text{g/ml}$.
- ▶ Didžiausia dozės dalis (50-80%) šalinama pro inkstus daugiausia (85-95%) nepakitusio antibiotiko pavidalu. Mažesnė aktyvaus antibiotiko dalis (apie 5%) šalinama su tulžimi.
- ▶ Pacientų, kurių inkstų funkcija normali, pusinės vaisto eliminacijos iš kraujo plazmos laikas trunka maždaug 30 minučių.
- ▶ Vandeninguose tirpaluose, net laikomuose šaldytuve, santykinai greitai prasideda irimas ir atsiranda skilimo produktų.

Pusiau sintetiniai penicilinai

- ▶ Plėvele dengtoje tabletėje yra amoksicilino trihidrato, atitinkančio 250, 500 ar 1000 mg amoksicilino;
- ▶ Amoksicilinas yra aminobenzilpenicilinas. Jis slopina bakterijos sienelės sintezę, todėl sukelia baktericidinį poveikį.
- ▶ Daugiausia amoksicilino iš organizmo išskiriama pro inkstus. 60 - 80% išgertos dozės pašalinama su šlapimu nepakitusio amoksicilino pavidalu per pirmas 6 val. po pavartojimo, šiek tiek preparato išsiskiria su tulžimi.
- ▶ Maždaug 7 - 25% dozės organizme metabolizuojama į neveiklų penicilino rūgštį.
- ▶ Stabilūs metabolitai randami nutekamuosiuose vandenyse.

Atsparumo penicilinui mechanizmas

- ▶ Dėl beta laktamazių, hidrolizuojančių aminopenicilinus gamybos;
- ▶ Dėl penicilinus prijungiančių baltymų pokyčio;
- ▶ Dėl bakterijos nelaidumo vaistiniam preparatui bei dėl vaistinio preparato išstūmimo iš bakterijos siurblio veiklos.

- ▶ Kadangi mikroorganizmas atsparus gali tapti veikiant vienam arba keliems iš minėtų procesų, todėl galimas įvairus nenuspėjamas kryžminis atsparumas kitiems beta laktaminiams antibiotikams arba kitų grupių antibakteriniams preparatams.

Ląstelės membranas veikiantys antibiotikai

- ▶ Polimiksinai stipriai sąveikauja su fosfolipidais ir sutrikdo ląstelės membranų struktūrą
- ▶ Daptomicinas ląstelės membraną depoliarizuoja.

Baltymų sintezės inhibitoriai

- ▶ Chloramfenikolis;
- ▶ Klindamicinas;
- ▶ Aminoglikozidai: streptomocinas, neomicinas, gentamicinas;
- ▶ Tetraciklinai;
- ▶ Makrolidai: eritromocinas, tobramicinas;
- ▶ Linezolidas;
- ▶ Streptograminai.

Eritromicinas

- ▶ Vienoje tabletėje yra 200 mg eritromicino.
- ▶ Jis yra veiklus kartu su laisvosios bazės A izomeru ir tampa labai nestabilus, kai pH mažiau negu 6. Vaistas veiksmingiausias terpėje, kurios pH yra 8,5.
- ▶ Eritromicinas sukelia bakteriostatinį, didesnėmis koncentracijomis ir baktericidinį poveikį. Jis prisijungia prie bakterijos 70 S ribosomos 50 S subvieneto, todėl slopinama peptidil-t-RNR translokacija ir blokuojama baltymo sintezė.
- ▶ Dalį dozės kepenys metabolizuoja demetilinimo būdu į neaktyvų metabolitą Des-N-metileritromiciną.
- ▶ Eritromicinas šalinamas daugiausia per kepenis su tulžimi. Kepenų veiklos sutrikimo įtaka vaisto šalinimui per kepenis į tulžį nežinoma.
- ▶ Tik mažiau negu 5 % išgertos dozės pašalinama su šlapimu nepakitusia forma. Vaisto pusinės eliminacijos periodas trunka 1 - 2 val.

Nukleino rūgščių sintezę veikiantys antibiotikai

- ▶ Fluorochinolonai: senosios kartos slopina DNR girazę (Topoizomerazę I);
- ▶ Fluorochinolonai: 3-iosios ir 4-osios kartos slopina Topoizomerazę IV;
- ▶ Metronidazolas;
- ▶ Rifampinas

Ciprofloksacinas

- ▶ 200 ml infuzinio tirpalo (buteliuke) yra 400 mg ciprofloksacino (ciprofloksacino lak-ta-to pavidalo).
- ▶ Ciprofloksacino baktericidinis veikimas pasireiškia dėl to, kad yra slopinamos tiek II tipo topoizomerezė (DNR-girazė), tiek topoizomerezė IV, kurios yra reikalingos bakterijų DNR replikacijai, transkripcijai, atstatymui ir rekombinacijai.
- ▶ Buvo gautos žemos keturių metabolitų koncentracijos: desetilenciprofloksacinas (M 1), sulfociprofloksacinas (M 2), oksociprofloksacinas (M 3) ir formilciprofloksacinas (M 4). Metabolitai pasižymi antimikrobinu veikimu *in vitro*, bet jis pasireiškia silpniau.
- ▶ Didelis ciprofloksacino kiekis pašalinamas nepakitęs per inkstus ir mažesnė dalis – su išmatomis. Asmenų, kurių inkstų funkcija normali, pusinės eliminacijos periodas serume apytiksliai lygus 4-7 valandoms.
- ▶ Ciprofloksacino ekskrecija (dozės %), skiriant į veną

	Su šlapimu	Su išmatomis
Ciprofloksacinas	61,5	15,2
Metabolitai (M1-M4)	9,5	2,6

- ▶ Inkstų klirensas siekia 180-300 ml/kg/h, o bendrasis organizmo klirensas yra 480-600 ml/kg/h.
- ▶ Ciprofloksacinas pereina tiek glomerulų filtraciją, tiek kanalėlių sekreciją.

Priešvirusiniai vaistai: fermentų inhibitoriai

- ▶ Slopina viruso „brendimą“ (assembly);
 - ▶ Indinavir (ŽIV)
- ▶ Slopina prisitvirtinimą prie ląstelės
 - ▶ Zanamiviras (gripo virusas)
- ▶ Slopina dangalo numetimą
 - ▶ Amantadinas (gripo virusas)
- ▶ Slopina integrazę
 - ▶ Raltegraviras (ŽIV)

Indinaviras

- ▶ Kiekvienoje kietojoje kapsulėje esančio indinaviro sulfato kiekis atitinka 200 arba 400mg indinaviro.
- ▶ Indinaviras slopina rekombinantinę ŽIV-1 ir ŽIV-2 proteazę, tačiau ŽIV-1 proteazę jis slopina maždaug 10 kartų selektyviau negu ŽIV-2 proteazę. Indinaviras laikinai jungiasi prie aktyvių proteazės vietų, konkurenciniu būdu slopina fermentą ir taip trikdo viruso pirminių poliproteinų skilimą, kuris vyksta bręstant naujai atsiradusioms viruso dalelėms. Nesubrendusios dalelės yra neužkrečiamos ir negali sukelti naujo infekcinio ciklo.
- ▶ Eukariotinių proteazių - žmogaus renino, žmogaus katepsino D, žmogaus elastazės ir žmogaus Xa krešumo faktoriaus - indinaviras pastebimai neslopina.
- ▶ Nustatyti septyni pagrindiniai metabolitai ir kai kurie metabolizmo būdai;
- ▶ Mažiau kaip 20 % indinaviro išsiskiria pro inkstus.

Raltegraviras

- ▶ Kiekvienoje plėvele dengtoje tabletėje yra 400 mg raltegraviro (kalio druskos pavidalu).
- ▶ Raltegraviras yra integrinės gijos pernešimo inhibitorius, aktyvus prieš žmogaus imunodeficitą virusą (ŽIV-1). Raltegraviras slopina integrinės, ŽIV viruso užkoduoto baltymo, katalizinį aktyvumą, kuris būtinas viruso replikacijai. Integrinės slopinimas apsaugo nuo ŽIV genomo kovalentinio įsiskverbimo (integracijos) į ląstelės taikinio genomą. Neintegruoti ŽIV genomi negali tiesiogiai gaminti naujų užkrečiamų viruso dalelių, taigi, integracijos slopinimas apsaugo nuo virusų dauginimosi.
- ▶ Raltegraviro tariamas galutinis pusinio gyvavimo laikas yra maždaug 9 valandos, skaičiuojant pagal daugumą AUC pusinio laiko alfa fazė trumpesnė (maždaug viena valanda).
- ▶ Maždaug 51 % dozės pašalinamas su išmatomis, o 32 % - su šlapimu.
- ▶ Išmatose randamas tik raltegraviras, kurio didžioji dalis tikriausiai susidaro hidrolizuojantis raltegraviro gliukuronidams, kurie sekretuojami į tulžį.
- ▶ Šlapime aptikti du komponentai, vadinami raltegraviru ir raltegraviro gliukuronidu. Jie sudaro atitinkamai maždaug 9 % ir 23 % dozės.

Koncentracijos nuotėkų dumble

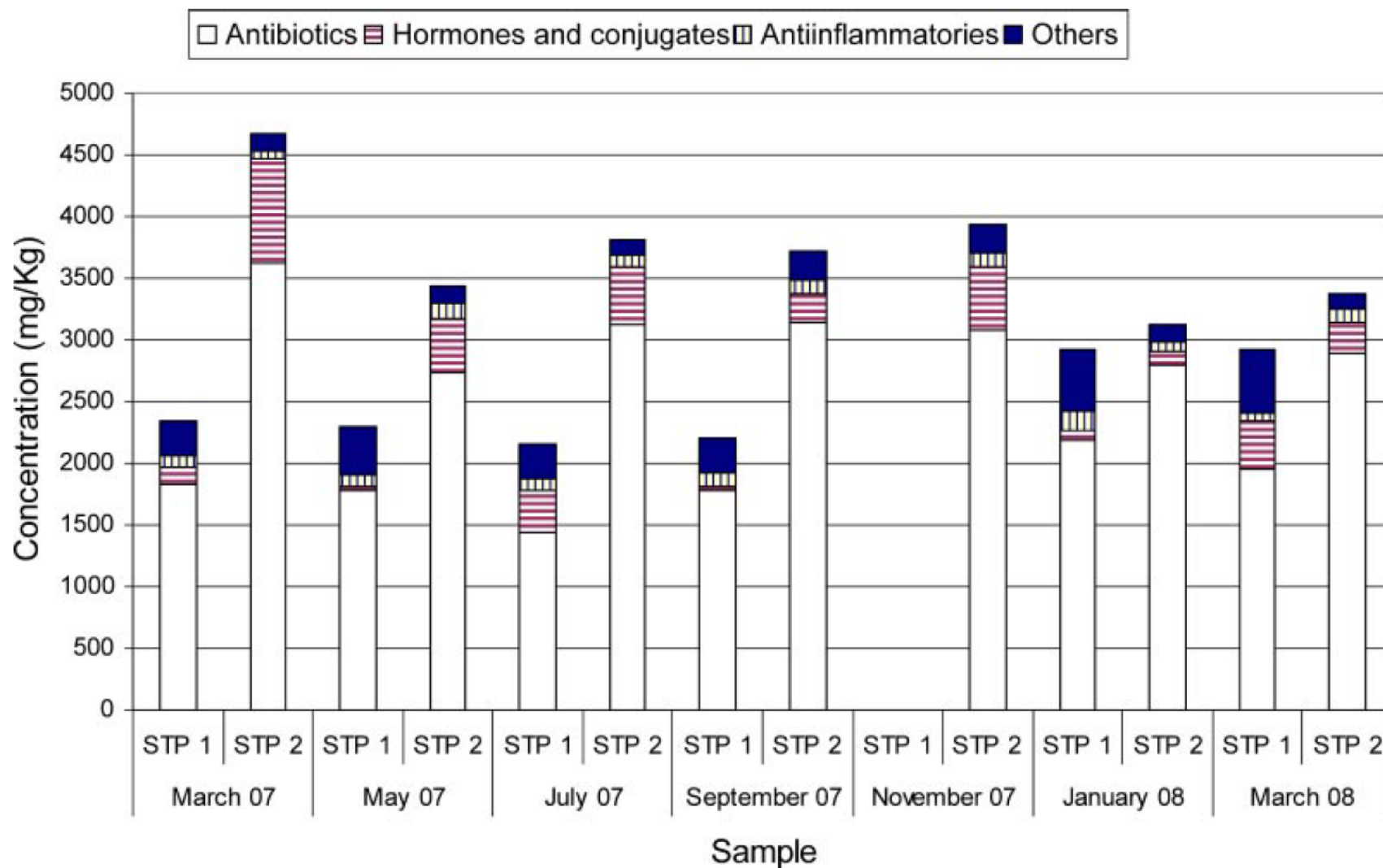


Fig. 1. Total concentration of pharmaceuticals in milligrams per kilogram divided into four groups (antibiotics, hormones and their conjugates, anti-inflammatory, and others) found in the samples analyzed from sewage treatment plants of Tarragona (STP1) and Reus (STP2), Spain. [Color figure can be seen in the online version of this article, available at www.interscience.wiley.com.]

Ačiū už dėmesį